124e Année — N° 2

2e Trimestre 1987

ISSN 0032-7875

La Presse Thermale et Climatique

IMMUNOLOGIE ET THERMALISME

Journée Nationale d'Hydrologie et de Climatologie Médicales

Organe officiel
de la Société
Française d'Hydrologie
et de Climatologie Médicales

Expansion Scientifique Française

THERMALISME AU SOLEIL ENTRE OCEAN ET MEDITERRANEE

gréoux
les-bains
en Haute Provence

Rhumatismes,
voies respiratoires O.R.L.
arthroses, traumatologie, arthrites. Climat méditerranéen tempéré. Altitude 400 m.
Ouverture permanente.

st laurent
les-bains
en Hautes Cevennes

Rhumatismes,
sous toutes leurs formes - Traumatologie. Climat méditerranéen vivifiant altitude 750 m.
Avril-Novembre.

lamalou
les-bains
en Languedoc
Cévennes méridionales

Neurologie, rhumatologie, traumatologie
1er centre de rééducation fonctionnelle. Altitude 200 m.
Ouvert toute l'année.

le boulou
en Roussillon

Foie, vésicule biliaire
foie congestif, cholecystites lithiasiques non chirurgicales, allergies digestives, goutte, diabète. Altitude 80 m.
Ouvert toute l'année.
Cure de boisson toute l'année.

amélie
les-bains
en Roussillon

Voies respiratoires O.R.L.
rhumatismes
emphysème, rhino-laryngologie, pré-gérontologie.
Climat méditerranéen. Altitude 230 m. Ouvert toute l'année.

la preste
les-bains
en Haut Roussillon

Affections génito-urinaires
lithiases, prostatisme, maladies du métabolisme, nutrition.
Altitude 1130 M.
Avril-Novembre.

molitg
les-bains
en Roussillon

Affections de la peau
voies respiratoires O.R.L.
rhumatismes, obésité, pré-gérontologie. Station pilote de la relaxation. Climat méditerranéen tempéré.
Altitude 450 m.
Avril-Novembre.

barbotan
les-thermes
en Armagnac

Station de la jambe malade
circulation veineuse, phlébite, varices, rhumatismes, sciatiques, traumatologie.
Station reconnue d'utilité publique.
Ouverture permanente.

eugénie
les-bains
Landes de Gascogne

1er village minceur de France animé par Michel Guérard

Obésité, rhumatismes
rééducation, reins, voies digestives et urinaires.
Mars-Novembre.

st christau
en Haut Béarn.

Muqueuses, dermatologie, stomatologie
Altitude 320 m.
Avril-Octobre.

cambo
les-bains
en Pays Basque.

Rhumatismes
voies respiratoires, O.R.L.
nutrition, obésité.
Ouverture permanente.

jonzac
en Haute Saintonge

Rhumatismes
Traumatologie
en projet : voies respiratoires, phlébologie.
Avril-Novembre.

Demandez la documentation sur la station qui vous intéresse :

maison du thermalisme 32, av. de l'Opéra, 75002 Paris. Tél. : (1) 47 42 67 91
et Société Thermale de chaque station

La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Ancienne GAZETTE DES EAUX

Fondateur : Victor GARDETTE †

COMITE DE PATRONAGE

Professeur F. BESANÇON. — P. BAILLET. — Professeur M. BOULANGÉ. — Doyen G. CABANEL. — J. CHAREIRE. — Professeur CORNET. — Professeur Agrégé V. COTLENKO. — H. DANY. — A. DEBIDOUR. — Professeur C. DELBOY. — Professeur Y. DENARD. — Professeur P. DESGREZ. — Professeur J.J. DUBARRY. — Professeur DUCHÊNE-MARULLAZ. — Professeur M. FONTAN. — Professeur GONIN. — GRISOLET, Ingénieur en chef de la Météorologie, Chef du Service d'Études Climatiques de la ville de Paris. — Professeur L. JUSTIN-BESANÇON, Membre de l'Académie de Médecine. — Professeur Cl. LAROCHE. — P. MOLINERY. — Professeur J. PACCALIN. — J. PASSA. — R. SOYER, Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle. — P.M. de TRAVERSE.

COMITE DE REDACTION

Rédacteur en chef honoraire : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Rédacteur en chef : J. FRANÇON, **Secrétaire de Rédaction :** R. JEAN.

Allergologie : J. CANY, P. FLEURY. — **Biologie :** P. NEPVEUX. — **Cardiologie et Artériologie :** C. AMBROSI, J. BERTHIER, A. PITON. — **Dermatologie :** P. GUICHARD DES AGES. P. MANY. — **Etudes hydrologiques et thermales :** B. NINARD. — **Gynécologie :** Y. CANEL, G. BARGEAUX. — **Hépatologie et Gastroentérologie :** G. GIRAULT, J. de la TOUR. — **Néphrologie et Urologie :** J.M. BENOIT, J. FOGLIERINI, J. THOMAS. — **Neuropsychiatrie :** J.C. DUBOIS H. FOUNAU, L. VIDART. — **Nutrition :** A. ALLAND. — **Pathologie ostéo-articulaire :** F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY, R. LOUIS. — **Pédiatrie :** J.L. FAUQUERT, R. JEAN. — **Phlébologie :** R. CAPODURO, R. CHAMBON, C. LARY-JULLIEN. — **Voies respiratoires :** C. BOUSSAGOL, R. FLURIN, J. DARROUZET.

COMITE MEDICAL DES STATIONS THERMALES

Docteurs A. DELABROISE, G. EBRARD, C.Y. GERBAULET, J. LACARIN.

Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.

SYNDICAT NATIONAL DE LA PRESSE MÉDICALE

Éditeur : EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS CEDEX 06

Tél. (1) 45.48.42.60 - C.C.P. 370-70 Paris

TARIFS DE L'ABONNEMENT

4 numéros par an

FRANCE : **205 F** ; Etudiants, CES : **105 F**

ETRANGER : **260 F** ; Etudiants, CES : **155 F**

Prix du numéro : **66 F**

124e ANNÉE 2e trimestre 1987 N° 2

La Presse Thermale et Climatique

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Séance du 11 février 1986

Compte rendu, par G. Girault 47

Les huiles essentielles des résineux et des myrtacées. Leur contenu et les effets de leurs vapeurs, par G. Plaisance 48

L'asthme allergique à Amélie-les-Bains : intérêt et limite, par J.V. Hérété 56

Caractères généraux des eaux géothermales minéralisées en Israël, par R. Laugier, D. Cohen-Goldanel, A. Watsack, J.P. Gilbert 58

Immunologie et thermalisme

Journée Nationale, 11 mars 1986

Compte rendu, par G. Girault 67

Allocution d'ouverture du Professeur Paul Berthaux 68

Les dermatoses auto-immunes, par N. Souyri, C. Bedane, P. Thomas 69

La dermatite atopique, par P.L. Delaire 74

La néphrose lipoïdique : une maladie « allergique » ? Intérêt des cures climatiques, par G. Lagrue, J. Laurent, M. Lhéritier, P. Gilson Henry 76

Le Galt, par D.A. Monneret-Vautrin 80

Etude des immunoglobulines des sécrétions nasales lors de la cure thermale à Luchon. Premiers résultats, par E. Ohayon, M. Abbal, J. Tkaczuk, J.J. Boubes 82

Muqueuse pituitaire et cure thermale sulfurée, par J. Darrouzet 87

Modulation des réponses immunes induites par les oligo-éléments. Perspectives d'étude d'une eau thermale riche en arsenic, par B. Rouveix, P. Mercier 87

Immunité à médiation cellulaire et cure thermale sulfurée de Cauterets, par C. Hugues, R. Flurin, F. Pain 90

Nouvelles des Stations 97

Informations 98

Livre 98

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Séance du 11 février 1986

Compte rendu

G. GIRAULT

(Paris)

Elle a débuté à 14 h 30 et a été ouverte par le Président *J. Darrouzet.*

On procède d'abord à l'élection de nouveaux membres. Sont *élus :*

— Dr Bernard Serny (Gréoux) : parrains B. Allary et J. Barland-Laporte ;

— Dr Patrick Bonissent (Gréoux) : parrains B. Allary et J. Barland-Laporte ;

— Mlle Marie-Gabrielle Ghorra (Paris - Beyrouth) : parrains G. Ebard, R. Laugier.

Le Secrétaire Général fait part du décès du Dr Ravel ; ancien déporté, il fut Maire de Châtel-Guyon jusqu'à ses derniers jours. Il faisait partie d'une famille médicale, épouse, fille, fils ; nous leur adressons, à tous, nos condoléances émues et les assurons de notre sympathie dans cette cruelle épreuve.

Etaient présents :

Les Docteurs : G. Ebrard, B. Ninard (Paris), B. Luchaire (Lamalou), P. Nepveux (Vichy), G. Carraud (Boulogne), Cl. Boussagol (Allevard), R. Louis et M.J. Couteaud (Bourbon Lancy), P. Fleury (Enghien), P. Naveau (Amélie), J.M. Darrouzet, P. de Beauchamp (Luchon), P. Avril et Ch. Ambrosi (Royat), J. Thomas (Vittel), J. Carles (Capvern), A. Pajault (Bourbon - l'Archambault), J. Françon (Aix-les-Bains).

Les Professeurs : R. Laugier (Châtenay-Malabry), Biget (Paris), Ch. Delboy (Marseille), F. Clanet (Tours), M. Boulange (Nancy).

M. Plaisance (Dijon).

Les Membres du Bureau :

Président : J. Darrouzet (Luchon). Vice-Présidents : P. Guichard-des-Ages (La Roche Posay) et J. Robin de Morhery (Gréoux). Secrétaire Général : G. Girault (Paris). Secrétaire Général Adjoints : F. Larrieu (Contrexeville), M. Roche (Paris). Trésorier : R. Jean (Allevard). Archiviste : J.M. Benoit (La Preste).

Communications

— J. Barzin (Spa, Belgique) : « Détermination de la fonction ventriculaire gauche dans diverses coronaropathies ischémiques ». Etude pratiquée chez des patients en station thermale.

Intervention : Ch. Ambrosi.

— R. Laugier (Chatenay-Malabry) : « Nouvelle lecture des analyses officielles des eaux minérales et thermales de l'Etat d'Israël ».

Intervention : G. Ebrard.

— F. Clanet, S. Ducos-Fonfrede (Tours) : « Le sélénium et l'eau de la Roche-Posay ».

Interventions : P. Guichard-des-Ages, B. Ninard, R. Laugier, M. Boulange.

— G. Plaisance (Dijon) : « Les huiles essentielles des arbres résineux et des Myrtacées, leur contenu, les effets de leurs vapeurs ».

La séance est levée à 16 h 50.

Les huiles essentielles des résineux et des myrtacées
Leur contenu et les effets de leurs vapeurs

G. PLAISANCE

(Dijon)

Les arbres étudiés ici sont des résineux : le pin maritime (1 500 000 ha) en France, le pin sylvestre (120 000 ha), le sapin (800 000 ha), l'épicéa (800 000 ha), le mélèze (140 000 ha), des pins américains *(Pinus taeda, P. ponderosa...)* ; le cyprès (sujets isolés plantés), les genévriers (peuplements clairs), les thuyas (plantés), les ifs (rares), les myrtacées : eucalyptus d'Australie (quelques peuplements en France) ; myrte (arbuste assez répandu sur terrains siliceux en région méditerranéenne) ; *Melaleuca viridiflora* (arbre d'Australie et de Nouvelle Calédonie ; actuellement très rares spécimens en France).

HISTORIQUE

Hors forêt

Utilisation pharmaceutique ou hygiénique.

Dans l'Antiquité Hippocrate, Théophraste, Dioscoride, Avicenne, Oribase... ont signalé les bienfaits des « essences ». Pline l'Ancien signale qu'on brûlait le thuya *(thyon)*, les bois de « cèdre » (probablement le genévrier ?) et le mélèze.

Galien faisait pratiquer en grand des fumigations en temps *de peste ; il* est probable que l'effet favorable résultait du feu et des hydrocarbures ; de même Antyllus et Marcellus Empiricus.

Au VII° siècle l'abbesse Herrade signale cèdre, cyprès, pin, genévrier.

Sainte Hildegarde au XII° siècle indique les propriétés du sapin, du genévrier, du cyprès, du myrte.

Au Moyen Age on répandait sur le sol des maisons des feuillages qui, piétinés, répandaient des huiles essentielles (HE).

Plus tard, Ambroise Paré (1664) prescrivait des fumigations (genévrier, cyprès), y compris celles produites sous une chaise percée pour les maladies de la matrice.

En Suisse on faisait autrefois des matelas dites de « laine de pin » (aiguilles).

Au XIX° siècle, Macario 1839, Lallour 1876, Brémond 1876, Chevandier de la Drôme 1865, 1897 (copeaux de pin mugho), Faland de la Croix 1881, Chamberland 1888, Bouchard, Cadéac et Meunier 1889, Descortis 1891, Billard, Trousseau, Pidoux, Trabut, Cazin, d'Arsonval étaient favorables à l'emploi des essences et utilisaient les bains thermo-résineux.

Laennec utilisait les fumigations.

Dans des cabines d'aérothérapie, Magnard 1889 diffusait, entre autres produits, de l'eucalyptus et des goudrons ; de même Jacot ; l'abbé Kneipp recommandait des fumigations de genièvre.

On faisait aussi des fumigations d'« esprit de pin ».

Curthbert Hall, Trabut, Roussel (de Genève) (eucalyptus), L. Binet, H. Grasset (courant d'air térébenthiné soumis à des effluves électriques) furent favorables aux médications par HE.

Parmi les chercheurs modernes, on peut citer : en France : R.M. Gattefossé, L. Cavel 1918, M. Fesneau, L. Sevelinges, F. Bardeau, J. Valnet, P. Belaiche, Duraffourd, J.Cl. Lapraz, Franchomme, Moatti, Fauron, P. Legendre 1951, R. Bentejac 1981, Morel et Rochaix, H. Leclerc, L. Bezanger-Beauquesne, G. Garnier, R. Paris, E. Perrot, Mme Porcher-Primpard 1942, R. Sarbach 1962, H.M. Gattefossé... ; à l'étranger : I. Popov, Y. Rückebrusch, Schaffer (D. et W.), Schindl (R.), W.A. Smirnoff... Ils tentent de tester les diverses HE *in vitro* ou sur des patients.

Les traités de Perrot, F. Garnier, Paris, Bezanger-Beauquesne, Naves... relatent les résultats.

M^lle^ M.F. Michel recense les travaux russes et fait quelques expériences.

Les gemmothérapeutes (M. Téteau) exploitent les propriétés des bourgeons, en autres espèces, ceux de résineux et de myrtacées.

M. Bernadet, Y. Reiter, A. Rouvière, M.C. Meyer... contribuent à la vulgarisation.

Des résultats probants sont obtenus, en médecine vétérinaire J. Moiron, L. Joubert, J. Lagrange.

En forêt

Les recherches sur l'effet des HE en forêt sont moins avancées ; on peut cependant citer :

G. Hameau 1886, Duphil 1900, Lalesque, Dettweiller, Brehmer, Festal, Lardier, Chancerel 1896, Vidal, P.R. Joly, Audoit 1928, Du Cournau de Caritz 1932, G. Branère 1928, L. Petit, A. Loubic 1962, J. Thomas 1973, R. Bentejac, Raoux et Valade (Institut du Pin, 1974), ainsi que Knoff, Lindsay, Ternovoï, A.N. Prjazhnikov, V.V. Protopopov, D. Nilov 1928, M.N. Artemjeva 1962, Z.I. Brjantseva 1951, E.S. Burkser 1943, D.L. Flick, R.R. Arnst, J.W. Hanover, R. Hiltunen, V.A. Isidorov, H. Knoppel, R.A. Rasmussen, R.A. Witby.

CONTENU EN HUILES ESSENTIELLES DES TISSUS VÉGÉTAUX

Dans les tissus végétaux des résineux et myrtacées on trouve des oléorésines dans les cellules sécrétrices, les poches sécrétrices, les canaux sécréteurs, les bourgeons, dans les plaies des arbres.

Leurs constituants sont :

— des carbures d'hydrogène : monoterpènes (en C 10) et sesquiterpènes (en C 15) (tableaux I et II),

— des alcools : borméol (pin, mélèze, eucalyptus, genièvre), nérol (myrte), linalol (pin maritime), pinol (pin maritime), cédrol (cyprès), geraniol (myrte), maltol (sapin), mé-

TABLEAU I. — *Carbures d'hydrogène contenus dans les aiguilles.*

Carbures d'hydrogène	*Cèdre*	*Cyprès*	*Epicéa*	*Genévrier*	*Mélèze*	*Pin sylvestre*	*Pin maritime*	*Sapin*	*Thuya*
Abiétoréséne								+	
Bornilène				+		+		+	
Butylène		+							
Cadinène			+				+		
Camphène		+		+			+	+	
3 carène		+		+	+	+	+	+	
Carotène									
Caryophyllène							+		
Cédrène	+			+					
Cinène			+						
Cisocymène							+		
P cymène,									
Dipentène			+				+		
Fenchène				+			+		
Germacène							+		
Hesperidène			+						
Humulène							+		
Isoprène		+		+	+	+		+	
Limonène				+	+		+	+	
Myrcène				+	+		+	+	
Phellandrène			+	+		+	+	+	
Phyllandrène							+		
Alpha pinène		+		+	+	+		+	+
Bêta pinène		+	+		+			+	
Propylène								+	
Sabinène				+					
Santène		+	+					+	
Sylvestrène		+				+	+		
Terpinène		+				+		+	
Terpinolène		+		+		+	+		
Thuyène		+				+			+

TABLEAU II. — *Carbures d'hydrogène contenus dans les gemmes.*

Carbures d'hydrogène	*Epicéa*	*Mélèze*	*Pin d'Alep*	*Pin sylvestre*	*Pin maritime (térébenthine)*	*Pin pignon*	*Sapin argenté*
Pinènes	+	+	+	+			+
Dipentène	+						+
1. limonène	+						
Jurorésène	+					+	
Résène				+			
Sesquiterpène					+		
Acide abiétinolique							
Acide abiétolique		+					+
Acide abiétique							+
Acide pimarique	+				+		
Acide sapinique					+		
Acide laricinolique		+					
Acide succinique	+						
Acide formique					+		

thanol, eudesmol, myrténol, cinéol (eucalyptus), sabinol, terpinéol (genévrier, cyprès), fenchol (pin maritime), furfurol (cyprès, genévrier, pin), eucalyptol (Eucalyptus, Melaleuca), pinitol.

Mais certains n'apparaissent qu'au cours de la distillation :

— des aldéhydes : citrinellal *(Eucalyptus citriodora)*, hexenal (pin maritime),

— des acides : abiétique, laricinolique (mélèze), succinique (pin ou épicéa), ascorbique, pinonique, résinique, térébenthinique,

— des cétones : thuyone du thuya, cryptone de l'eucalyptus, piperitone (pin maritime),

— des esters : ester de phénéthyle (acétates de bornyle, du pin ou du *Picea mariana*, — de géranyle de l'eucalyptus, — de terpényle du pin ou du genévrier,

— pas de phénol, en général.

Le genévrier commun contient pinènes (alpha et bêta), camphène, cadinéne, junène, junipérol, terpinéol, bornéol... ; le genévrier sabine : sabinène.

Le myrte contient du myrténol, du myrtol, du cinéol (40 %), du géraniol, des terpènes.

L'eucalyptus contient 5 à 7 p. cent d'HE, des carbures terpéniques (pinènes, camphène, fenène, eucalyptol (ou cinéol 70 %) ; dans l'*E. globulus*, pinocarvéol, eudesmol, citronellol (70 % dans *E. citriodora)*, terpinéol.

Les Melaleuca contiennent, entre autres, un éther de niaouli (goménol, 35 à 60 %) ; dans *Melaleuca leucadendron* 50 à 65 p. cent de cinéol, du terpinéol, des terpènes, de l'acétate, un composé phénolique ; dans *Melaleuca viridiflora* : eucalyptol (35 à 50 %), pinènes, limonène, terpinéol, petites quantités de sulfure.

Malheureusement nous ne savons ni quels sont les constituants les plus efficaces au point de vue thérapeutique, ni quelles sont les quantités réellement exhalées par les arbres (après blessures, ou sans blessures).

La chromatographie permet les identifications des constituants.

En France, dans le cas du pin maritime

M^me^ Bernard-Dagan a mesuré des rendements en térébenthine dans les aiguilles : en juin 0,09 p. cent, en octobre 0,14 p. cent ; dans le bois, en juillet 0,57 p. cent, en octobre 0,27 p. cent ; dans les bourgeons en avril 0,13 p. cent.

Elle a montré que ces mono et sesquiterpènes sont les constituants les plus volatils.

G. Pauly constate que l'HE contient 23 p. cent de composés oxygénés et 77 p. cent de carbures ; dont 42 p. cent de monoterpènes (surtout alpha et bêta pinènes) et sesquiterpènes (caryophyllène), du germacrène (11,5 %).

Chapard (1972) a comparé les essences de pin, niaouli, eucalyptus ; au cours de l'oxydation des alcools se forment ; le p cymène persiste ainsi que l'eucalyptol ; l'HE de pin s'oxyde davantage que les autres.

Garnier et Bezanger-Beauquesne dans « *Ressources Médicales* » indiquent les présences dans les principaux résineux et myrtacées, certaines sont précisées au tableau I.

Gleizes (1978) montre que la base des aiguilles est le site d'élaboration des monoterpènes, la partie médiane est le siège d'un fort métabolisme qui donne des sesquiterpènes.

Bernard-Dagand et Gleizes en 1979 précisent que les monoterpènes diminuent dans les aiguilles au cours de la saison de végétation.

A l'étranger

Il y a des recherches de Okay 1963 (pin noir, pin sylvestre), Stankovic 1954, Akimov 1973, Rudloft 1967, Hancock et Swann 1965 (douglas), L. Jankov 1968 ; E. Zavarin pour le Pinus ponderosa constate les variations avec les saisons (maximum en août) et l'âge des aiguilles (1 à 3 ans) ; il trouve environ alpha pinène 12 p. cent, bêta pinène 7 p. cent, carène 6 p. cent, myrcène 2,5 p. cent, limonène 1,2 p. cent, bêta phellandrène 1,3 p. cent, terpinolène 0,1 p. cent.

J.W. Hanover 1972 (Michigan) donne pour la gemme :

— *Pinus sylvestris* alpha pinène 2,5 p. cent des monoterpènes,

— *Picea pungens* alpha pinène 37,5 p. cent des monoterpènes, 3 carène 31,2 p. cent des monoterpènes,

Les taux varient suivant l'espèces ou la sous-espèce ; ainsi Bernard Dagan 1974 a pu montrer, par les quantités de limonène, la différence entre Pin Laricio de Corse et Pin Laricio de Calabre.

Le distillat de cèdre renferme moins de sesquiterpènes et plus de cétones.

Par le gemmage c'est 2 à 4 kg d'essences par arbre et par an qui sont produits, soit 200 à 450 kg par hectare et par an ; cette essence est en partie dispersée dans l'atmosphère si on ne récolte pas la gemme.

La contenance totale des arbres de diverses espèces a fait l'objet de mesures anciennes (Gayer) ; par quintal d'aubier frais il a trouvé :

pin sylvestre de 103 ans	24 kg
épicéa de 100 ans	10 kg
mélèze de 80 ans	34 kg
pin Weymouth de 139 ans	29 kg

Répartition de la résine dans le Pin maritime : tableau III.

Les térébenthines sont des mélanges ; elles contiennent pour le pin maritime des Landes : de l'alpha pinène 70 p. cent, du bêta-pinène 25 p. cent ; pour le pin pignon : limonène 97 p. cent ; pour le pin d'Alep : pinène dextrogyre 95 p. cent.

Parmi elles, on a distingué celle de Bordeaux (pin maritime), de Venise (mélèze), des Vosges ou d'Alsace (sapin pectiné) (ces deux dernières très utilisées au 16° siècle) ; outre les usages internes elles sont employées par inhalations.

TABLEAU III. — *Répartition de la résine dans le pin maritime.*

	Humidité %	*Etrait total à l'éther*	*Acide résinique*	*Essences %*
Petites branches	45	3,55	1,5	0,10
Branches moyennes	45	4,00	0,75	0,10
Tronc non gemmé 28 ans aubier	55	2,2	0,4	0,70
cœur	40,5	1,6	1,2	0,70
Tronc gemmé 2 carres, 27 ans				
— au dessus de la carre	45	1,3	0,51	0,3
— au dessous de la carre	45	4,25	2,2	0,9
Souche 30 ans non gemmé				
— cœur	52,5	2,0	0,6	0,26
— racine traçante	50	7,85	4,5	0,20

Bentejac donne, pour le pin maritime la composition des terpènes :

alpha pinène	68,3 p. cent
camphène	1,0 p. cent
bêta pinène	25,0 p. cent
myrcène	0,7 p. cent
delta 3 carène	0,0 p. cent
limonène	1,1 p. cent
bêta phellandrène	0,6 p. cent
p cimène	0,3 p. cent
terpinolène	0,3 p. cent
sesquiterpène	2,1 p. cent
terpinéol	0,6 p. cent

CONTENU EN HE DE L'ATMOSPHÈRE

A l'étranger

On peut faire état des mesures américaines.

R.R. Arnst 1977, enregistre une émission pour le *Pinus taeda (loblolly pine)* :

7 avril :	9 µg	$m^2.min^{-1}$
11 août :	119 µg	$m^2.min^{-1}$
moyenne :	52,8 µg	$m^2.min^{-1}$

J.W. Hanover donne pour le *white pine (Pinus monticola)* (entre autres chiffres de mesures)

alpha pinène : écorce 22 p. cent, aiguilles 24,2 p. cent du total des monoterpènes.

Il donne pour les vapeurs en pourcentage total des monoterpènes :

Pinus monticola	alpha pinène	: 21,7 p. cent
Pinus monticola	bêta pinène	: 60,0 p. cent
Pinus sylvestris	alpha pinène	: 39,5 p. cent
Pinus sylvestris	bêta pinène	: 12,8 p. cent
Pinus strobus	alpha pinène	: 59,9 p. cent
Pinus strobus	bêta pinène	: 18,8 p. cent
Picea pungens	alpha pinène	: 20,8 p. cent
Picea pungens	bêta pinène	: 12,7 p. cent

R. Hiltunen, à Helsinki, étudiant le pin sylvestre, a trouvé 0,9 à 15 p. cent du poids sec d'HE, soit 0,5 p. cent du poids frais, et dans l'air environnant 1 à 10 ppm.

V.A. Isodorov 1985, étudiant 17 espèces d'arbres a indiqué les proportions des divers constituants ; l'émission de vapeurs porte sur 0,5 à 20 µg/g/h ; 1,6 à 14° et 18,8 à 20° pour le pin sylvestre.

Les concentrations dans l'air de la forêt varient de 0,5 µg/m³ à 35,5.

Brjantseva 1951 avait trouvé 2 à 10 µg.

Knoppel 1 à 15 µg.

L'isoprène semble être à l'origine de plusieurs carbures d'hydrogène, mais disparait rapidement ; il a été mesuré par Rasmussen.

H. Knoppel 1981 a mesuré la teneur de l'air dans un sac plastique englobant un rameau de *Pinus ponderosa*. L'émission en ng/g/min varie de 3 (épicéa) à 40 (pin sylvestre) et 200 (douglas) ; à la même température il y a peu de différence au soleil et à l'ombre.

R.A. Rasmussen 1964, en dehors de ses travaux sur les feuillus, s'est intéressé au genévrier ; les teneurs à l'air libre varient peu, 5 à 6 ppb ; dans des sacs plastiques aux mêmes heures elles sont de 6 (à 5 h 30) à 18 ppb (à 15 h).

Les jours de pluie, la production est plus faible. Il a calculé que pour le monde entier la production serait de $43,8 \times 10^7$ tonnes par an.

Reinhold A Rasmussen 1972 a fait de nombreuses mesures :

Résineux α et β pinène

0,2 à 3,5 ppb/min/g/l ; à 30 °C l'émission est 5 à 7 fois plus forte qu'à 17 °C, car il y a distillation par transpiration accrue. Il indique comme producteurs : *Pinus albicaulis, resinosa, palustris, banksiana, echinata, taeda, Tsuya caroliniana, Chomaecyparis thiodes, Larix lyalii, épicéa, sapin, sapin baumier, cyprès.*

Feuillus

Ils émettent de l'isoprène (un hémiterpène, en C 5) d'ailleurs instable ; dans l'Est des USA : chêne, liquidambar, platane, saule, peuplier, peuplier baumier ; dans l'Ouest : tremble, Rhamnus purshiana.

L'émission est de 0,04 à 2,4 ppb/min/cm²/l suivant l'éclairement.

Certains émettent aussi de l'α pinène (ce qui semble une découverte de ce chercheur) : liquidambar, peuplier jaune, peuplier baumier.

Certains émettent de l'éthylème ainsi que des produits volatils non identifiés : hickory, hêtre, bouleau, érable, frêne, noyer noir, micocoulier, tilleul.

Le chêne émet 2 fois plus que l'eucalyptus, et 1,5 fois plus que le peuplier.

Cet auteur a tenté des évaluations globales pour les USA (ainsi d'ailleurs que Went, Ripperton, Robinson : ils estiment que dans le monde l'émission par les forêts porte sur 175×10^6 tonnes d'hydrocarbure par an, c'est-à-dire 6,2 fois plus que la pollution d'origine humaine évaluée à 27×10^6 tonnes. Doit-on les considérer comme des polluants ? Rasmussen ne le dit pas.

R.A. Withby 1977, opérant dans une région avec sapin baumier *(Abies balsamifera)* et épicéa rouge *(Picea rubens)* a trouvé, suivant les heures, en forêt 5 à 50 µg/m³ ; ces chiffres sont plus élevés que pour les peuplements feuillus.

Au Japon

Yokouchi et collaborateurs ont mesuré en une forêt de 2 hectares de pins de 25 ans *(Pinus densiflora)* : 0,14 ppb d'alpha pinène ; à l'extérieur, à 20 m, les teneurs étaient au Nord, 0,07, à l'Est 0,02, à l'Ouest 0,04.

Il a étudié les variations horaires en juin : maximum, la nuit entre 21 h et 7 h du matin, correspondent à la baisse de température ; la teneur en ozone était inversement proportionnelle, et même nulle de 1 h à 6 h.

Variations saisonnières : les teneurs varient beaucoup (0,1 ppb à 0,7 ppb) dans un même mois de juin à décembre (t = 10 à 30 °C), mais les valeurs étaient faibles (0 à 0,2 ppb) de janvier à mai (période froide dans cette région : 0 à 10 °C).

TABLEAU IV. — *Mesures faites sur les pins maritimes dans les Landes entre 1973 et 1974.*

	Mono-terpènes µl/m³	*Sesqui-terpènes* µl/m³	*Terpinéol* µl/m³
Carcans, forêt non gemmée matin	6,1	0,36	0,9
Lit et Mixte	4,0	8,4	0,7
Pissos	3,6	0,05	0,02
Carcans forêt gemmée matin	7,4	0,47	0,04
Lit et Mixte	6,5	0,99	0,04

TABLEAU V. — *Mesures dans l'air des pins maritimes dans les Landes en 1973.*

	Forêt non gemmée (ppm)	*Forêt gemmée* (ppm)
Lacanau	0,69	
— près d'un pot		0,39 +
— à quelques mètres		0,12
Lit et Mixte	0,41	
— près d'un pot		0,74 ++
— à quelques mètres		0,76
Pissos	0,15	
— près d'un pot		1,09 ++
— à quelques mètres		0,14

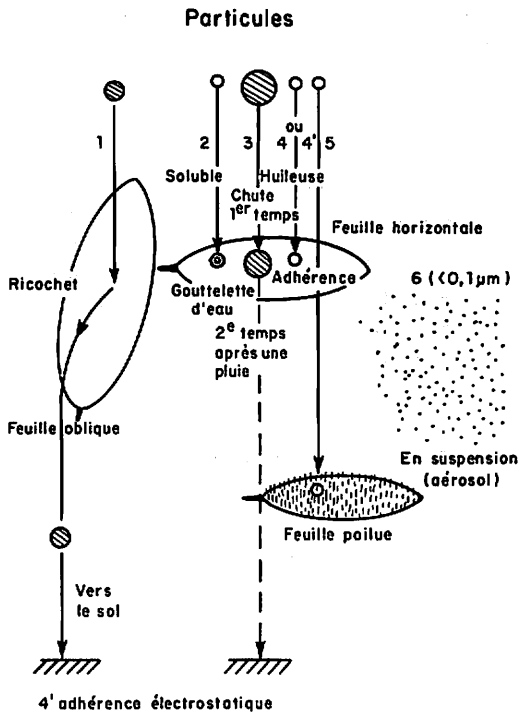


Fig. 1.

La teneur était uniforme sous bois (0,12 ppb) et diminuait lentement au-dessus (0,10 à 20 m), s'il n'y avait pas de vent.

L'émission semblait dépendre de la pression de vapeur.

L'émission contenait principalement de l'alpha pinène, mais aussi du camphène, du bêta pinène, du myrcène, du bêta phellandrène et un isotope du toluène.

En Allemagne

A Münich, C. Gietl trouve : alpha pinène,

jour clair : $0{,}17 \times 10^{-5}$ µg/cm³/h

jour sombre : $5{,}16 \times 10^{-5}$ µg/cm³/h

D'autres mesures ont été faites par R. Kreuzig.

En France

Les seules mesures que nous connaissions sont celles de R. Bentejac, H. Raoux et J. Valade, à l'Institut du Pin de Bordeaux, mesures faites sur des pins maritimes dans les Landes de Gascogne en 1973 et 1974 (tableau IV).

Mesures par les mêmes chercheurs dans l'air des pins maritimes en 1973, en ppm (à des heures et des températures analogues, tableau V).

La teneur diminue donc fortement avec la distance :

+ = teneur inférieur en forêt gemmée

++ = teneur supérieure en forêt gemmée (ce qui semble normal).

Ces teneurs sont plus élevées en été, mais non négligeables en hiver.

L'alpha terpinène est beaucoup plus élevé le matin (38,54 %), le terpinolène beaucoup plus l'après-midi (58,53 %), c'est l'indice des fortes variations que subissent ces HE, dès leur sorties de l'arbre, en fonction des conditions météorologiques de l'air (fig. 1). Ces variations apparaissent nettement si l'on compare la teneur de la térébenthine en terpènes, donnée ci-dessus au paragraphe « Contenu des tissus » avec le contenu de l'atmosphère, par exemple (l'après-midi) :

— alpha pinène : 10,76 % au lieu de 68,3 %
— bêta pinène : 6,19 % au lieu de 25 %
} plus faibles dans l'air

— limonène : 20,13 % au lieu de 1,1 %
— terpinolène : 56,53 % au lieu de 0,3 %.
} plus forts dans l'air

Depuis il y a aussi les mesures de Riba (M.L.)... et Torres (L) à l'ENS de chimie de Toulouse.

EFFETS

CONSTATATIONS SUR LES BACTÉRIES ET CHAMPIGNONS

Dans l'atmosphère extérieure

Depuis 100 ans des comptages ont été faits en France par Duphil, Miquel, Sartory, Langlois, Lalesque et Rivière, Gautrelet...

Ainsi Lablokoff a donné des teneurs : nombre de germes/m³ dans l'air :

Paris - Grands magasins : 4 000 000
Paris - Grands boulevards : 575 000
Forêt de Fontainebleau : 50

A l'étranger on a des chiffres de Garlenka S.V., 1970 ; Koverga A.M., 1964, Smirnoff W.A., 1972.

Au laboratoire

Dans de petites enceintes ou boîtes, de nombreuses mesures ont été faites : on a constaté une action antibactérienne spécialement forte sur *Staphylococcus aureus* par la térébenthine, sur S. *aureus* par le bêta pinène et le camphène.

Selon Porcher-Pimpard les coefficients-phénol (permettant les comparaisons avec celui du phénol pris pour unité) sont :

Huile de cade : 1,0
Essence de cajeput : 1,0
Essence de bois de cèdre : 1,6
Eucalyptol : 1,44 à 3,76
Essence d'*Eucalyptus amygdalina* : 1,6 à 4
Essence d'*Eucalyptus globulus* : 3,55
Essence de bois de genièvre : 0,1
Essence de *Melaleuca* (goménol) : 11,0
Essence de térébenthine : 4,5 à 5,0
(tous très inférieurs à celui du thym)

Selon Cadéac et Meunier pour le microbe de la fièvre typhoïde les essences qui tuent le microbe entre 24 et 48 heures sont : genièvre (24 h), sabine (36 h), térébenthine (45 h) ; entre 8 et 10 jours : myrte, eucalyptus, bois de cèdre, cajeput.

Morel A. et Rochaix A. en 1929 et 1930, ont testé l'effet des HE par le temps nécessaire pour tuer les microbes en heures (tableau VI).

Dans d'autres expériences, opérant avec des pinènes du myrte, ils ont constaté l'amélioration par ozonisation, et ils indiquent que le vieillissement de l'essence de térébenthine augmente son efficacité (ce qui n'a pas été constaté par d'autres ultérieurement).

Dans d'autres mesures ils ont été amenés à classer dans l'ordre d'activité décroissante : action par vapeur : citron-genièvre-goménol-eucalyptus ; action par liquide : thym-genièvre-goménol-eucalyptus.

Sarbach 1962 a constaté une forte action de l'HE de pin sylvestre sur *Proteus* et sur les spores de *B. subtilis*, une forte action de celle du cyprès sur *E. coli*, *Pseudomonas rugosa*, *Proteus*.

Une émulsion d'huile de pin à 1 p. cent, à raison de 0,5 l/m³, *détruit* 95 p. cent des germes d'une étable.

Dose infertilisante en cm³ pour 1 000 cm³ de bouillon de viande ensemencée (Cavel 1918) avec de l'eau de fosse septique :

eucalyptus : 2,25
baies genièvre : 6,0
térébenthine : 8,6
témoin phénol : 5,6

TABLEAU VI. — *Effets des Huiles Essentielles sur les microbes (en heures)*

	Meningocoques	*B. d'Eberth*	*Staphylocoques*	*B. Diphtér.*
Genièvre	1	1	21	> 24
Goménol	1	24	24	> 24
Eucalyptus	2	> 24	> 24	> 24

Ch. Grebus 1952, a étudié l'effet de l'HE d'Eucalyptus et montre que son action est surtout due à un acide organique $C_8H_7O_6$ qui agit absolument au 1/10 000 sur le Staphylocoque de Fleming, le streptocoque, le pneumocoque, au 1/500 sur le *B. anthracis*.

L'Institut de Leyde étudie les HE de pin.

Plusieurs thèses récentes Melin, Hubert, Bastian, Arel, Lestra, Vernet, Armel montrent l'intérêt suscité par ces HE.

Mlle M.F. Michel 1976 a expérimenté l'action de jeunes plants de *Chamaecyparis Lawsoniana* et *Pinus nigra* sur *Staphylococcus aureus* et *Bacillus thuringiensis* par la méthode des antibiogrammes : l'effet se produit avant le débourrement des bourgeons.

Ritzerfeld (1959) : avec bornéol et pin sylvestre au 1/100, la croissance du bacille de Koch arrêtée.

Duquenois, Osborn, Atkinson, Carlson, Hayes et leurs collaborateurs ont éprouvé de nombreuses HE.

De nombreux essais avec des gouttes d'HE prouvent leur efficacité contre des agents du choléra, du typhus, de la diphtérie... sans qu'on puisse, semble-t-il, préciser si l'action résulte de la phase liquide ou de la phase vapeur.

D'ailleurs les produits fournis par les médicaments absorbés par voie orale peuvent, lors de la sortie par les poumons, agir sous forme gazeuse.

Les dextrogyres semblent plus efficaces que les lévogyres.

Il semble qu'il n'y ait pas accoutumance et résistance des bactéries aux HE, grosse différence avec les antibiotiques usuels.

Mécanisme

L'effet des HE est complexe.

Elles troublent le métabolisme de la bactérie en bloquant les processus enzymatiques normaux ; elles abaissent la tension superficielle ; probablement aussi font-elles éclater l'enveloppe extérieure de la bactérie, d'où sortie des électrolytes ; par suite, l'arrêt de la pullulation, et éventuellement la mort de la bactérie.

Même processus pour les actions antifongiques.

Certains biologistes attribuent ces actions bactériostatiques, bactériolytiques ou bactéricides, surtout au terpinéol, au bornéol et aux alcools tertiaires, d'autres aux aldéhydes ou aux acides.

Par contre on a constaté que l'activité antigénétique (s'opposant à la reproduction des microbes) croît comme la teneur en terpènes. Pour l'eucalyptus, certains ont montré que l'action était due aux carbures terpéniques, non à l'eucalyptol. La question reste donc ouverte.

C'est important à cause de la déterpénation pratiquée pour rendre les produits plus solubles et, dans le cas de voie interne, non irritants. Et aussi pour l'action éventuelle de l'air forestier puisque, vraisemblablement, ce sont les molécules de terpènes qui agissent le plus sur les cellules de la muqueuse nasale : il y aurait efficacité même lorsque l'air forestier n'est pas odoriférant. En tout cas, dans la forêt, c'est la totalité du produit, qui est inspirée ; il n'y a pas déterpenation.

Certains chercheurs espèrent obtenir une action plus forte par peroxydation artificielle : la question reste à l'étude.

TABLEAU VII. — *Caractéristiques, selon Vincent, des effets des HE sur les microbes chez l'homme.*

	pH	*rH² potentiel redox*	*rô (résistivité) inverse du pouvoir osmotique (Ω/cm/cm²)*
Pin	3,6	10	> 2 700
Genièvre	4,0	24	> 2 700
Eucalyptus	3,0	10	> 2 700

SUR LES ANIMAUX

Grands animaux

Les HE de l'air ont une action attractive. Les forestiers savent qu'un seul douglas planté dans une forêt feuillue de 100 hectares attire indubitablement chevreuils ou cerfs qui viennent lécher et brouter l'écorce ; elle est pour eux une sorte d'apéritif ou de médicament naturel absorbé instinctivement.

Insectes

Chararas et H. Hashmi ont étudié *Blastophagus piniperda* sous divers pins : les vapeurs d'HE qui entourent l'arbre résineux, sont à faible dose et ont d'abord une action attractive sur les insectes ravageurs. Puis, lorsque l'insecte a fait sa piqûre, elles ont au contraire une action répulsive ou même toxique. Si toutefois l'arbre, par suite de sécheresse de l'air ou du sol, ou pour toute autre cause, est en mauvaise santé, cette action est faible, l'arbre souffre ou meurt. Les HE sont ainsi un moyen de défense des arbres (mais seulement des arbres sains) contre leurs ennemis.

SUR L'HOMME

1) L'inspiration d'air purifié de ses microbes est évidemment bénéfique.

2) L'augmentation des résistances humorales des tissus malades est probable. Elle est affirmée par J. Valnet, C. et F. Duraffourd et J.Cl. Lapraz.

Elle l'est aussi par Vincent ; il rappelle que les microbes et les toxines microbiennes ont un pH élevé (> 7), que dans les tissus humains le r H2 doit être aux environs de 22, qu'une faible résistivité (< 200) favorise la diffusion des poisons dans l'organisme (tableau VII).

Les HE peuvent, selon Vincent, parer à l'augmentation du pH, aux modifications des oxydations (dans les deux sens) et à la diminution de la résistivité, tous facteurs qui caractérisent l'état de maladie. En effet elles peuvent abaisser le pH (par leur ionisation négative), abaisser le rH2, augmenter la résistivité. Elles améliorent ainsi la résistance du malade dont le sang a souvent, selon Vincent, un pH élevé (> 8), un rH 2 trop élevé (> 25), une résistivité trop faible (100 Ω).

3) Elles semblent être des transmetteurs d'oxygène : selon M. Berthelot le térébenthène abandonne 800 fois son volume d'oxygène à l'indigo en 7,5 mois ; à Pissos, Landes, les teneurs mesurées par l'Institut du Pin étaient doubles en forêt gemmée. Elles peuvent aussi augmenter la teneur en ozone, d'où une action antiseptique indirecte.

R. Jacquier pense que les hydrocarbures non saturés émis sont aussitôt peroxydés et capables, en cédant de l'oxygène naissant actif, d'améliorer le métabolisme cellulaire, réduire la fatigue, prévenir la cancérisation, augmenter la résistance aux microbes.

4) Peut-être ont-elles des effets utiles contre les polluants chimiques.

5) Peut-être sont elles un facteur d'ionisation négative.

Effets pharmacodynamiques sur l'organisme

— broncho-dilatation ; effet eupnéique (décongestionnant) ;

— fluidification des sécrétions bronchiques ; action asèchante. (Boyd E.M. et Sheppard E.P., Schäfer D. et W., Schindl...), l'expectoration est facilitée ;

— effet antispasmodique par action sur les muscles à fibre lisse (Debelmas et Rochat : HE du cyprès, Geller) ;

— (probablement) stimulation des immunoglobulines ;

— légère excitation des centres nerveux et équilibration du système neurovégétatif (effet endocrino-glandulaire en particulier sur les cortico-surrénales) ;

— amélioration de la cicatrisation des plaies par excitation de la mitose ;

— effets liposolvants ? ;

— effets défloculants (importants contre la cancérisation) ? ;

— parmi les effets nocifs, on note des toxicités, au moins à certaines doses (ifs, genévrier sabine), des céphalgies (vapeurs d'essence de térébenthine)...

Gattefossé 1937 a considéré les HE comme des « hormones végétales ».

On a dit aussi que l'odoriférance avait une influence sur l'état bioélectrique du cerveau.

Elles agissent aussi sur les champignons microscopiques (en particulier celle de Melaleuca) et sur les virus (en particulier celles de pin), sur les parasites (en particulier les eucalyptus, cyprès).

Bien entendu certains de ces effets sont contestés, ce qui est normal car beaucoup de facteurs perturbants peuvent intervenir.

Chamberland 1887 avait démontré que les vapeurs d'HE ont autant d'actions antiseptiques que les HE agissant en contact direct. Mais Morel et Rochaix ont apporté quelque atténuation à cette affirmation. Ce point mériterait d'être précisé pour mieux supputer l'action en forêt.

Le Dr Belaiche donne les *indices aromatiques moyens* (tous assez faibles) :

Genévrier :	0,01
Cèdre :	0,03
Cyprès :	0,03
Niaouli	0,10
Myrte :	0,25
Eucalyptus globulus :	0,29
Pin sylvestre :	0,34

Indice absolu :

Pin sylvestre :	0,45
Eucalyptus :	0,44
(pour comparaison, origan :	0,88

Pour lui, les HE de résineux et de myrtacées se classent parmi celles d'efficacité moyenne.

Ainsi pour *Escherichia coli* (colibacille) : *indice de choix* (synthétique) :

HE de pin sylvestre :	60
HE de pin Melaleuca :	45
HE de Thym :	82 +
	+ (pour comparaison)

L'expérience de tous les temps, des Egyptiens à la thériaque médiévale et aux prescriptions de Valnet, montre que les mélanges agissent plus que les constituants séparés, suivant un mécanisme de synergie, d'ailleurs ignoré. On préconise donc, non sans quelque arbitraire, des associations.

Tous ces effets sont constatés journellement dans un emploi pharmacologique.

Affections concernées

Les affections justiciables des HE sont principalement celles des voies respiratoires (rhinite, sinusite, pharyngite, laryngite, angine, trachéite, bronchite, asthme...), celles du système sympathique, diverses infections (grippe, otite, coqueluche, gynécologie, urologie...) ou inflammations (hémorroïdes, zona...), les cicatrisations des plaies, les rhumatismes (tableau VIII).

Les HE sont aussi réputées ralentir le vieillissement des cellules.

Médicaments à base d'HE (résineux ou myrtacées)

Libanol de Trabut (autrefois), Vapomyrtol, Vaposulfium, Goménol soluble, Tuberol, Solubéol en ampoules, Humex inhalateur, Baume Fournier, Calyptol inhalant, Inhalopin Richard, Thiopon balsamique Amido, Pinaliol, Aromasol, Essences Secta, Produits de Botanicus, Rowacol, Alp'arômes H (pin) (hiver) et E (genévrier) (été), Huile de Haarlem (essence algérienne), Fumigalène, Balsofulmine, Bol d'air Jacquier (respiration d'air qui a passé sur une flamme d'hydrogène après avoir barboté dans des hydrocarbures).

A l'étranger : Baokang Öl, Pinimenthol, Vétyvénone, Pitylal, Leukona - Eukalpin.

D'autres médicaments sont utilisés par voie interne : goudron de cade, sirop de bourgeons de pin, Oxypione, Ozothine, Terpine (bihydrate de térébenthène), Eucalyptine Le Brun, Balsofletol, Sulfolin, Vicks Vaporub, Camphopneumine, Olrine, Solubéol, Anthelox et ne sont donc pas directement dans notre sujet.

TABLEAU VIII. — *Effets pharmacodynamiques des HE recommandées par le Dr Belaiche.*

	Pin sylvestre	*Cyprès*	*Eucalyptus*	*Myrte*	*Melaleuca*
Bronchite	+	+	+	+	
Sinusite	+		+	+	
Otite	+		+	+	
Zona		+		+	
Herpès		+		+	
Grippe	+		+	+	
Maladie infectieuse infantile	+	+		+	
Tuberculose	+		+		+

La gemmothérapie (P. Henry et M. Tétau) utilise les bourgeons de genévrier commun contre l'insuffisance hépatique, ceux de sapin pour les maladies respiratoires.

Modalité d'utilisation pharmaceutique des HE en vapeurs

— Inhalation sur bol d'eau chaude ;

— simple évaporation dans une soucoupe ou sur coton imbibé (microgouttelettes de vapeur d'eau = 100 µ), brumisateurs (1 µ) ; diffuseur d'arômes ;

— pulvérisation ;

— nébulisation avec de l'eau (vaporiseurs d'Alp'arômes) ;

— aérosol par aérosolisateur (microgouttelettes d = 0,1 à 1 µ, 10 fois plus petit que celui du microbe) (exceptionnellement 5 µ) appareils Pranasol, Fogger, Marion, Sogeb, Ventilateur-diffuseur Reiter...).

On se souviendra des dimensions que doivent avoir les particules pour atteindre les voies supérieures : 30 µ, les bronchioles terminales : 10 µ, les canaux alvéolaires : 3 µ, les alvéoles terminales : 1 à 0,5 µ.

Rappellons que les gros ions ont 0,01 à 0,1 µ.

La surface intérieure totale des alvéoles pulmonaires étant de 100 à 250 m², on comprend qu'il y ait intérêt à diffuser les produits très fins pour avoir un bon étalement :

— aérosol par bombe Spray (avec fréon ou autre gaz) ;

— fumigations sèches ;

— bains thermo-résineux (pénétration par la peau et par les vapeurs dégagées au-dessus) ;

— désinfection des locaux : en raison de la fugacité des émanations, il faudrait coupler le diffuseur avec une horloge pour une émission de *n* min toutes les h.

Inspirations d'air forestier

On sait que « l'air des sapins » a bonne réputation.

Plusieurs médecins d'Arcachon du XIX^e siècle, et du début du siècle tels J. Hameau, G. Hameau, Lalesque, ont affirmé la valeur thérapeutique propre de l'air des pins maritimes.

Actuellement des chercheurs russes (Lakhno E.S., Koverga A.S.) sont attelés à cette tâche.

Ternovoï a étudié l'effet sur les maladies cardio-vasculaires. Il indique qu'1 hectare purifie 18 millions de m³ par jour et produit 3,8 à 4 kg de matières organiques volatiles.

La cure forestière est efficace, selon les statistiques, dans

70 p. cent en été, 83 p. cent en hiver, inefficace dans respectivement 26 p. cent et 14 p. cent, nuisible dans 3,4 p. cent et 2 p. cent. Il recommande la présence d'arbres feuillus.

Il déconseille la cure pour les cardiaques au printemps et en été à cause de l'enrichissement en ozone.

Il constate un abaissement de la tension artérielle de 9 à 21 p. cent. Mais c'est un ouvrage touffu, d'interprétation peu aisée.

Des cures de résineux peuvent être faites dans les Landes (pin maritimes), les Vosges (sapin et pin sylvestre), le Jura, les Alpes du Nord (sapin, épicéa), les Alpes du Sud (mélèze. pin noir, pin cembro), en Provence (pin d'Alep), dans le Massif Central (pin sylvestre, sapin), les Pyrénées (pin de montagne, pin à crochets, pin sylvestre, sapin).

Il faudrait passer très près des troncs et des feuillages.

Le docteur F. Lalesque préconisait la cure forestière printanière au moment de la floraison (en évitant toutefois les excès de pollens). Elle devrait se faire par des respirations profondes.

CONCLUSION

Les HE sont assez bien connues au point de vue de leur nature chimique. Certains chercheurs américains s'y sont même intéressés pour détecter une éventuelle pollution de l'air par ces HE.

Leur action en aromathérapie progresse de jour en jour (Valnet, Sensolive, Franchomme...).

Leur présence dans l'air est à l'étude, surtout aux USA et en Allemagne. Par contre leur action thérapeutique dans l'air en est aux balbutiements.

Les lacunes de nos connaissances sont énormes :

— Exhalation par les diverses espèces forestières d'Europe (sapin, épicéa, pin noir, pin cembro, mélèze, genévrier...), dans les divers peuplements, les diverses régions, les diverses saisons, les diverses heures.

— Y a-t-il un lien entre l'efficacité avec les odeurs ressenties ?

— Quel rapport entre les taux des HE dans l'air et les doses homéopathiques efficaces ?

— Meilleurs conditions de production par les arbres des HE, grâce à une sylviculture adaptée.

— Actions spécifiques des divers constituants (terpènes et autres constituants alcools, aldéhydes, esters...).

— Réalité des synergies (qui restent mystérieuses) ?

— Transformations subies à l'air libre.

— Applications à une utilisation pratique par les patients pour une cure (distance, heure, temps météorologique...).

— Expérimentation clinique sur hommes et animaux des vapeurs aux taux où elles existent dans l'air forestier (dans la nature ou en salle avec des atmosphères reconstituées).

Toutes ces constatations invitent à promouvoir une expérimentation : mesures des teneurs dans l'air des sous-bois, dans des enveloppes plastiques, ou dans de grands phytotrons ; comparaisons avec les teneurs dans les boîtes d'aromatogrammes (où l'efficacité antiseptique est connue), etc.

De ces lacunes résultent nos propositions :

1) Faire dans le Sud-Ouest et Sud-Est (bien entendu dans les seules stations à mésoclimat convenable) des plantations d'*Eucalyptus globulus*, — *gomphalocephala*, — *gunnii*, — *rostrata*, — *Mac Arthuri*... et même de *Melaleuca ericifolia*, —*linarifolia* (dans la zone de l'oranger), de petites forêts de cyprès (dans le Midi) et de genévrier.

2) Dans les parcs forestiers sylvothérapiques : opérer des blessures systématiques pour déclencher des exhalations dans l'air des peuplements.

3) Reprendre, dans des peuplements spécialisés pour cet usage, la récolte des bourgeons de pins sylvestre.

4) Mettre en emballage sous pression de l'air forestier comprimé pris en forêt résineuse ou d'eucalyptus ; ou bombes spray d'HE.

5) Diffuser dans les salles d'hôpitaux ou les appartements des arômes végétaux, particulièrement ceux de résineux ou myrtacées.

L'asthme allergique à Amélie-les-Bains : intérêt et limite

J.V. HÉRÉTÉ

(Amélie-les-Bains)

L'asthme allergique pur est une entité pathologique bien connue actuellement.

Les indications thérapeutiques ont régulièrement progressé depuis 4 ou 5 ans. Le traitement médical et la désensibilisation sont primordiaux. L'indication thermale tend à considérer les stations arsenicales (La Bourboule, le Mont-Dore et Saint-Honoré) comme les seules utiles.

A Amélie pourtant, nous recevons régulièrement des asthmes allergiques purs et nous allons essayer d'analyser l'intérêt du séjour pour ces patients au travers d'une observation exemplaire d'un de nos patients.

OBSERVATIONS

Monsieur R. Pierre est un cheminot, né en 1935, qui habite Libourne en Gironde.

Il vient pour sa première cure à Amélie, en 1980, sur les conseils de son médecin traitant.

Il présente un asthme avec allergie rhinosinusienne associée évoluant depuis 3 à 4 ans.

Un bilan allergologique montre une grosse sensibilisation aux graminés.

Le traitement de désensibilisation a été un échec et interrompu à la demande du patient. Ce dernier reçoit donc régulièrement 1 à 2 injections de Kenacort 80 par an et du Lomudal quotidiennement.

Son état est médiocre avec sibilances diffuses, dyspnée marquée. A noter également un état anxio-dépressif réactionnel à des difficultés socio-professionnelles.

Ses soins ont été les suivants : pipettes, gargarismes, humages, aérosols soniques, nébulisations et douches nasales. Ce patient va effectuer 4 cures identiques en 1980-81-82 et 1984. Son état respiratoire s'est progressivement amélioré avec disparition complète de l'asthme.

Au cours de sa cure de rappel en 1984, il ne prend aucun traitement médical et sa fonction ventilatoire est excellente :

— capacité vitale à 4,300 l,

— débit de pointe à 600 l/min.

Il persiste une discrète irritation nasale en hiver.

Sur le plan général, il faut noter une disparition de son état dépressif.

COMMENTAIRES

Cette observation exemplaire appelle un certain nombre de remarques :

— la cure sulfurée a permis la parfaite stabilisation de ce patient chez lequel les différentes thérapeutiques habituelles avaient été un échec (en particulier la désensibilisation) ;

— dans notre pratique quotidienne, j'ai essayé de recueillir 10 patients présentant un asthme allergique pur et effectuant des saisons thermales à Amélie (tableau I).

Le résultat global de ces patients est encourageant particulièrement chez les sujets porteurs d'un asthme pur et les enfants.

LE MÉCANISME D'ACTION DU SÉJOUR

On peut tenter de dégager trois idées directrices :

— le rôle trophique et anticatarrhal des eaux sulfurées sur la muqueuse respiratoire reste évident ;

— le rôle antianaphyllactique des eaux sulfurées (expériences de Arlong et Ricard aves l'injection d'eau de Luchon protégeant du choc anaphylactique).

Une possibilité de confirmer cette action serait d'effectuer chez ces patients une fibroscopie bronchique avec étude du liquide de lavage alvéolaire (cytologie, dosages des immunoglobulines, voire électrophorèse) avant et après le séjour. Je crois que l'on peut envisager ce travail chez des patients motivés dans les années à venir ;

— le rôle psychotonique, enfin est intéressant chez ces patients asthmatiques. Cependant je ne pense pas qu'il faille considérer la cure uniquement comme un séjour placebo.

CONCLUSION

Au travers de ce patient et de notre expérience pratique, je pense que l'on peut quand même envoyer les allergiques purs à Amélie. Certes, cette indication n'est pas préférentielle de la station et doit rester l'exception, en particulier chez les patients ayant eu des échecs après les cures en stations arsenicales et dont le traitement médical est insuffisant.

Pour l'avenir, le progrès des explorations pneumologiques viendra, je pense, confirmer cette indication en analysant plus intimement la séquence immunologique de la réaction asthmatique et sa protection par la cure sulfurée.

TABLEAU I. — *Résultats de la cure sur 10 patients présentant un asthme allergique.*

	Age	*Traitement actuel*	*Cures*	*Résultats*	*Sensibilisation*
BU ♀	1940	Diminution des injections de corticoïdes (1 Kénacort/an)	depuis 1981	Encourageant	Non désensibilisé Moisissures Poussière de maison
HE ♀	1975	Aucun (Teldame à la demande)	1981-82-83-84	Bon	Pollens Non désensibilitée
GR ♂	1964	Aucun	1975 → 80	Très bon Sportif de bon niveau	Poussières Moisissures : désensibilisé
LE ♀	1960	Désensibilisation	80-81	Echec	Moisissures Pollens
BA ♂	1915	Théophylline	77 → 80	Résultat encourageant	Polysensibilisation Non désensibilisé
BU ♀	1920	Bécotide Ventoline Zaditen	Cures depuis 1960	Résultat bénéfique	Non désensibilisé Poussière Moisissures
FA ♂	1964	Théophylline + corticoïde à la demande	79-80-81	Bonne stabilisation	Cyprès Pollens
BE ♀	1935	Atarax à la demande	80-81-82-83-84	Très bonne stabilisation	Poussières de maison Moisissures Graminés Echec désensibilisation
BO ♂	1920	Ventoline Théophylline	78-79-80-81-82-83-84	Stabilisation médiocre mais effet bénéfique du séjour	Poils de chat Poussières Plume Moisissures
BO ♀	1924	Corticoïde à la demande	79-80-81-82-83-84	Médiocre	Moisissures

Caractères généraux des eaux géothermales minéralisées en Israël

R. LAUGIER *, D. COHEN-GOLDANEL,
A. WATSACK *, J.P. GIBERT **

Les ressources hydrominérales de l'état d'Israël sont considérables, le thermalisme y connaît un essor sans précédent.

La réputation des soins qui sont prescrits a traversé la Méditerranée ; déjà on songe à l'imitation.

De la salinité de la Mer Morte, seule l'anecdote a été retenue : images d'estivants lisant leur journal, tout en prenant leur bain en flottaison libre.

Les sources historiques sont, en général, fortement minéralisées, ce que confirment les forages d'appoint. L'interprétation qui prévaut toujours, bien qu'elle soit erronée associe la charge minérale et le voisinage de la Mer Morte. En dépit d'une proximité parfois troublante, il s'agit d'unités hydrologiques indépendantes, occasionnellement et ponctuellement confondues, mélangées en des proportions actuellement inconnues faute de promouvoir les études appropriées.

Telles sont les données de base.

Abordons le site en vue d'en tirer une interprétation cohérente, en replaçant le territoire étudié dans son cadre naturel : la péninsule d'Arabie.

LA PÉNINSULE D'ARABIE

Entre l'Asie mineure et l'Afrique, la péninsule arabe est remarquable par sa géométrie : un quadrilatère découpé par des fossés d'effondrement longs et étroits jadis nommés « graben » et maintenant : « rift ».

Le rift de la Mer Rouge prend naissance dans le golfe de Suez ; il sillonne le long couloir marin dans son axe. Les deux lèvres s'écartent lentement sous l'effet de courants de convection qui prennent naissance dans le magma. C'est donc une région d'accrétion. Entre Djibouti et Aden, la distance croit à une vitesse mesurable à l'échelle humaine.

Le golfe Persique est un autre rift d'un très haut intérêt pour la compréhension des phénomènes planétaires. Il vient d'être exploré en plongée : la distension des lèvres de la fissure est très active ; des évents géothermaux débitant de l'eau très minéralisée sous plus de 200 bars et 450 °C ont été observés. Cette découverte a été confirmée depuis en divers points du globe.

L'orientation méridienne du rivage de la Méditerranée n'est pas fortuite. Elle est modelée par un troisième rift dont le point de départ est à rechercher dans l'est africain, au voisinage du lac Nasser ; il passe par le golfe d'Eilath et le sillon du Jourdain. Ce rift est délimité par des failles bordières et un système de cassures secondaires. Les mouvements en compression ont déterminé les lignes de cassures ; les mouvements en distension ont rendu possible l'effondrement de la clef de voûte ; les mouvements en coulisse facilitent le broyage et la remontée des eaux profondes.

LE RIFT DE LA MER MORTE

Nous ne considérerons cette unité structurale que du point de vue de ses liens avec les sources géothermales.

Dans le sud du pays, il s'agit d'une région affaissée occupée par une lagune dont la surface est à 392 m au dessous du niveau de la Méditerranée (fig. 1).

Au nord, en territoire libanais, la butée contre les chaînons de l'Asie Mineure détermine une déformation en surélévation, un bombement associé à la karstification de tous les sédiments carbonatés.

Le rift de la Mer Morte n'est donc pas homogène ; son drainage du nord au sud par le Jourdain et divers affluents contribue au comblement de la lagune par l'accumulation des apports torrentiels. L'évaporation intense donne à l'eau le caractère évaporitique qui a été élevé au rang d'un mythe depuis l'aube de l'humanité. La vie y est impossible ; les formes de la vie aquatique qui aboutissent dans la lagune à l'occasion des crues, sont tuées, sédimentées en anaérobiose : elles contribuent à la formation de kérogène après enfouissement et biodégradation, d'où le nom de lac asphaltique.

L'immense intérêt du rift de la Mer Morte est de nous offrir l'image d'un rift encore actif. Lorsque la Mer Morte aura été comblée par l'activité fluviatile, la structure sera devenue comparable aux rifts que nous connaissons en France : fossé sous-cevenol, Limagne, Forez, plaine du Rhin.

LA GÉOTHERMALITÉ

Les sources de la Mer Morte sont remarquables en ce qu'elles sont alignées sur la faille bordière occidentale du rift, et qu'elles sont classées en ordre croissant, puis décroissant de géothermalité. Le maximum observé se situe à la source Hammey Shalem : 45,5 °C (fig. 2).

Il est alors possible de matérialiser un point chaud sous-jacent, relativement peu profond, s'élevant à la faveur de la large fissuration qui autorise une montée magmatique. La région est d'ailleurs très active du point de vue sismique.

* Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, laboratoire d'Hydrologie, 92296 CHATENAY-MALABRY.
** Université Paris-Sud, Faculté des Sciences, Laboratoire de Pétrographie, 91400 ORSAY.

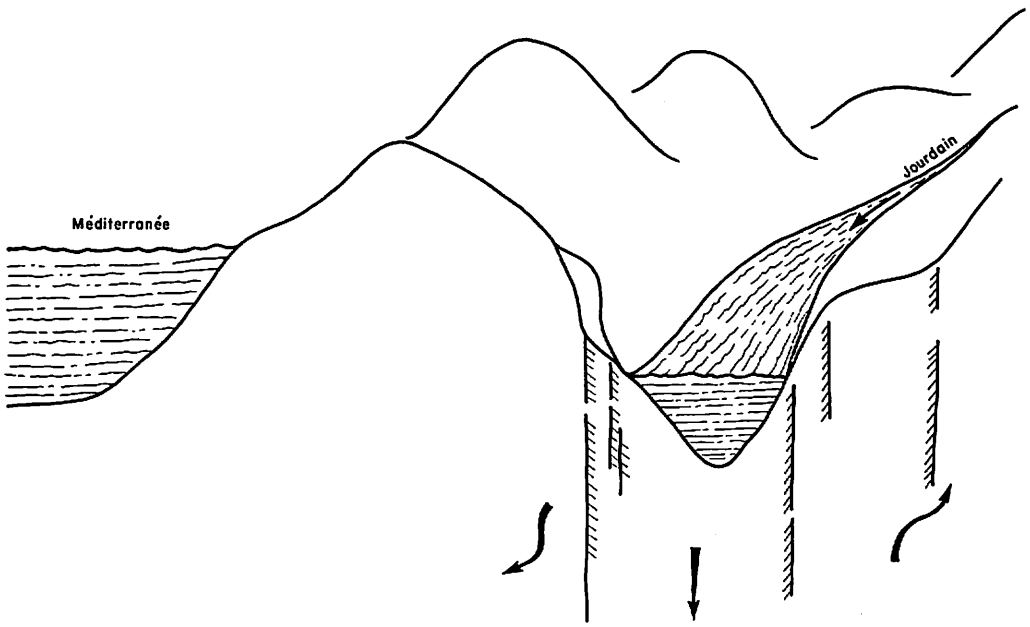


Fig. 1. — *Le rift du Jourdain et la Mer Morte s'intègrent dans un schéma structural unique dont les composantes sont des mouvements verticaux négatifs, latéraux et en coulisse.*

Les choses sont moins spectaculaires autour du lac de Tibériade où les fractures majeures méridiennes sont recoupées par des champs de fractures d'orientation différente, ce qui conduit à une déformation des isothermes.

Retenons que le rift est influencé par trois points chauds. Il ne suffit pas de constater ce phénomène, il faut en traduire les conséquences du point de vue analytique : la dissolution des minéraux est une fonction de la température ; elle varie de façon conforme ou inverse.

L'ÉQUILIBRE CALCO-CARBONIQUE

Les facteurs permettant de déterminer les conditions de l'équilibre calco-carbonique ne semblent pas avoir été une préoccupation pressante. Des données recueillies, nous retenons que le pouvoir-tampon est faible ou nul, que localement les eaux sont carbo-gazeuses ici (fig. 3), sulfurées là (fig. 4), que les informations sont fragmentaires ou peu crédibles.

Un travail important est à faire en ce domaine, encore faudrait-il qu'il soit souhaité.

LA CHARGE SULFATÉE

Les valeurs exprimées en mg/l ne sont que des approximations puisqu'il n'est jamais tenu compte de la limite de solubilité du sulfate de calcium qui se situe à 38 °C, ni du rôle induit par le chlorure de sodium dont la présence efface toute limitation à la solubilisation du gypse.

Le tableau récapitulatif révèle que les apports évaporitiques de la Mer Morte ne sont pas démontrés (fig. 5) :

— le sulfate de calcium est présent partout, mais en faible quantité ; les concentrations n'étant pas corrélables avec celles de NaCl, les origines sont différentes ;

— le sulfate de magnésium est présent sur 6 sites

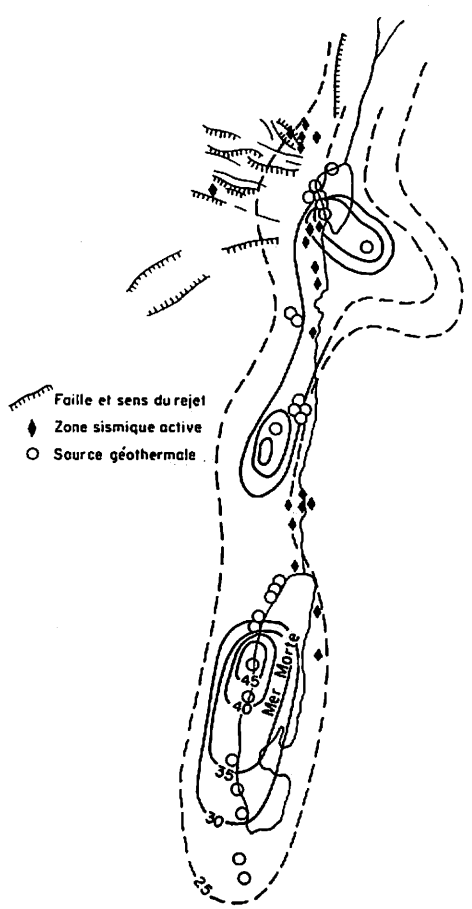


Fig. 2. — *La géothermalité des sources et forages se classe selon des isothermes orientés en fonction de la structure du rift.*

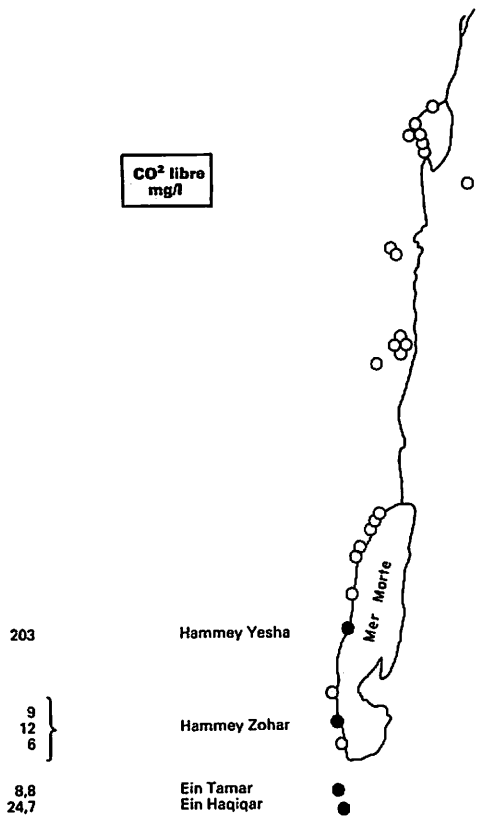


Fig. 3. — *CO_2 libre (mg/l).*

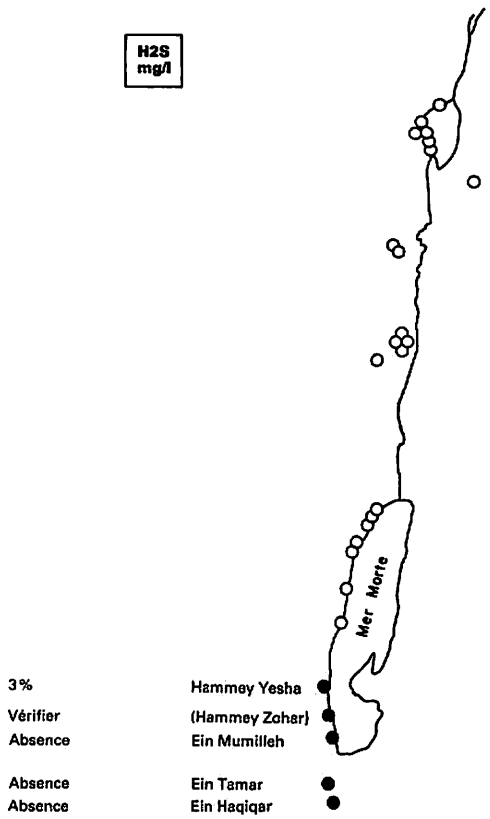


Fig. 4. — *H_2S (mg/l).*

seulement, bien que ce soit un minéral caractéristique des milieux salins et sursalins ;

— le sulfate de potassium est absent.

La répartition des sulfates n'est pas en faveur d'une communication directe des ascendances géothermales avec la Mer Morte.

LA SALINITÉ

Tous les chlorures sont représentés (fig. 6). Les concentrations très inégales d'un point à l'autre, même peu éloigné indiquent qu'il ne s'agit point d'une simple diffusion latérale.

Un examen attentif des documents montre un défaut de l'équilibre de Cl^- par Na^+, anomalie que nous nous proposons d'expliquer par un mécanisme géochimique inconnu jusqu'ici dans le milieu thermal.

LA SÉDIMENTATION INTRA-RIFT

La compréhension correcte de la minéralisation des eaux thermales de l'état d'Israël passe par une conception correcte de l'origine de la charge minérale.

Dans le passé, le rift a été occupé par plusieurs étendues d'eau, voire un plan d'eau unique. L'image de la dépression qui abrite la Mer Morte n'est qu'un instantané. Les conditions climatiques sub-tropicales, l'activité du ruissellement torrentiel ont alimenté une sédimentation polygénique :

— *détéitique :* galets, graviers, sables, limons (fig. 7) ;

— *géochimique :* carbonatée déposant une boue microcristalline (fig. 8) ;

— *biologique :* accumulation des organismes végétaux et animaux apportés par le fleuve, tués *in situ*. La biodégradation de la matière organique conduit au kérogène et à la sulfuration du milieu qui est maintenu en l'état réducteur.

Lorsque ces conditions sont réunies, une réaction de substitution peut s'amorcer : c'est la dolomitisation (fig. 9) :

$$2CaCO_3 + MgCl_2 \rightarrow Ca,Mg(CO_3)2 + Cl_2Ca$$

La phase solide (carbonate de Ca déposé) réagit avec la phase saline enrichie en $MgCl_2$ d'origine évaporitique. Une partie du Ca^{++} est déplacée ; du Mg^{++} s'y substitue en proportion variable selon l'énergie mise en jeu, mais de toutes façons jusqu'au maximum de 17-20 p. cent.

Les forages exécutés en complément des sources historiques à Hammey Zohar révèlent que la concentration en $CaCl_2$ est une fonction linéaire de la profondeur (fig. 10).

L'enfouissement progressif de sédiments frais sous de nouveaux apports a facilité la conservation de $CaCl_2$ dans

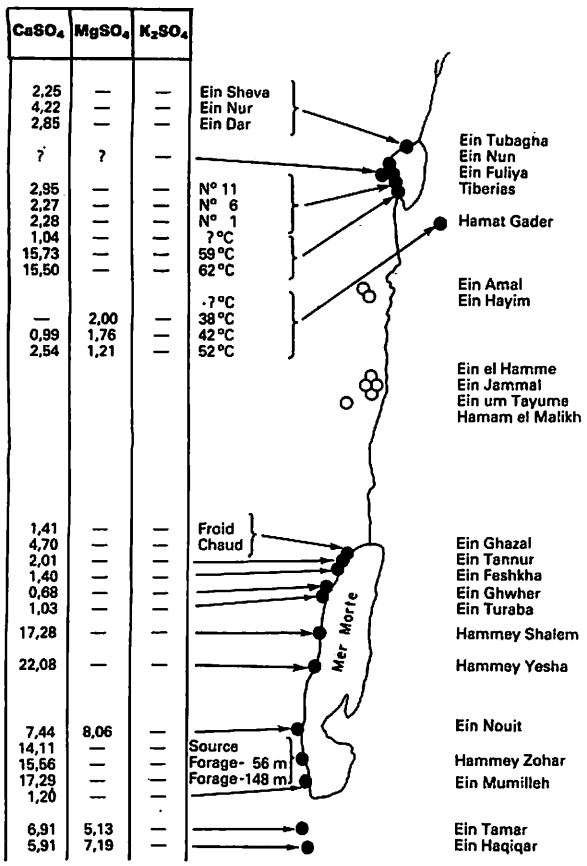


Fig. 5. — *Reconstitution calculée de la fraction sulfatée de la minéralisation dans les sources et forages. L'absence de sulfate de potassium et la présence sporadique du sulfate de magnésium sont en faveur d'une indépendance des eaux géothermales vis-à-vis de celles de la surface.*

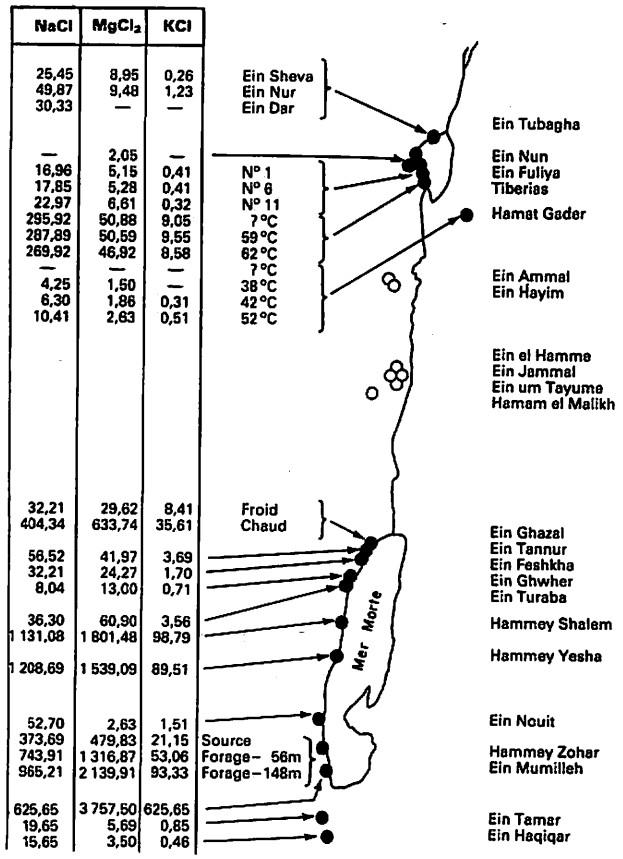


Fig. 6. — *Le bilan des chlorures montre que le caractère évaporatique d'une partie de la minéralisation est une réalité. Des extrapolations gratuites ont occulté les autres processus minéralisateurs.*

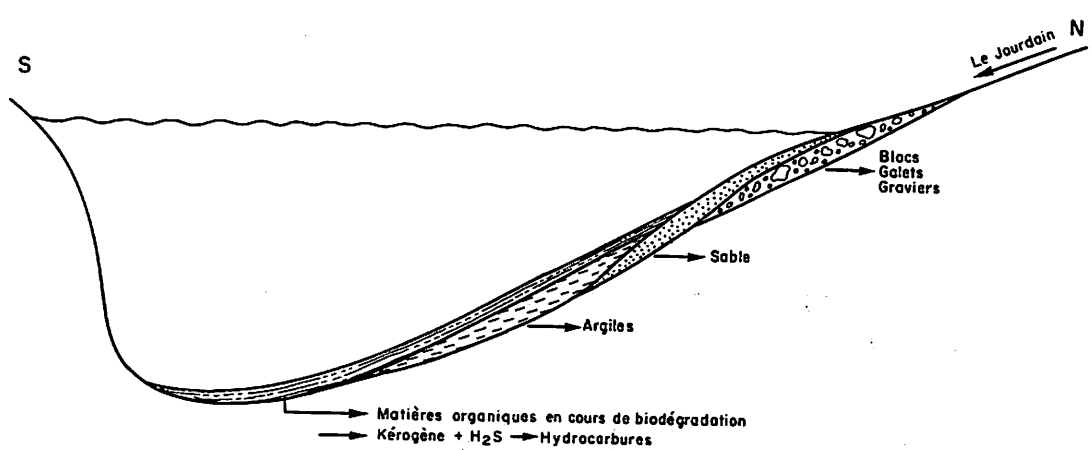


Fig. 7. — *Le remplissage de la Mer Morte obéit aux lois de l'alluvionnement torrentiel sous climat aride.*

un piège sédimentaire (porosité et fissuration) et structural (enfoncement de la partie centrale du rift).

Néanmoins, les concentrations calculées : 2 440 mE/l en $CaCl_2$ ne sont pas conformes avec la dynamique de la réaction géochimique (fig. 11).

Il existe une autre voie de dépôt de la dolomite : dans les chott et sebkrahs qui ceinturent les zones arides, les précipitations se rassemblent dans les dépressions topographiques endoréiques qui connaissent un assec saisonnier de juin à novembre. L'évaporation dépose les sels minéraux

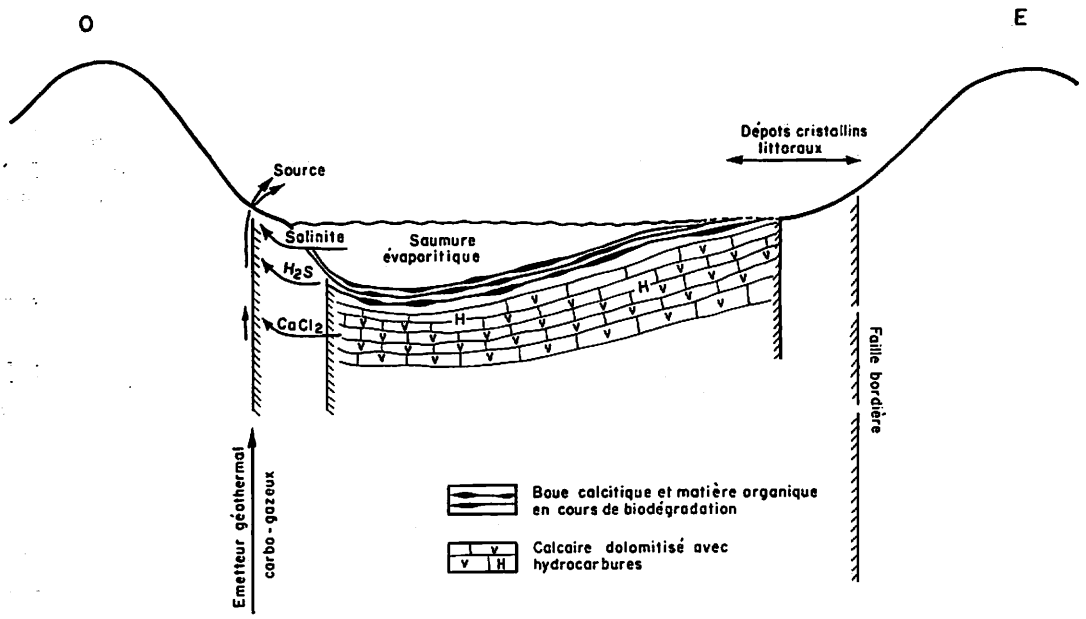


Fig. 8. — *Dans le contexte structural et climatique du rift, la sédimentation carbonatée initiale, la biodégradation de la matière organique en milieu surconcentré en Mg sont les facteurs favorables au déclanchement du processus diagénétique de la dolomitisation.*

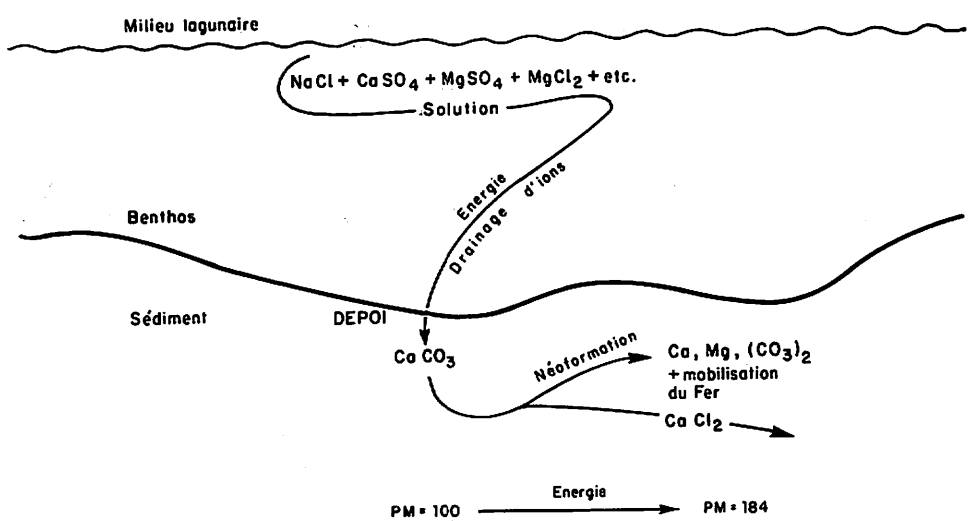


Fig. 9. — *L'eau de la Mer Morte, les sédiments accumulés sur le fond sont un tout porteur d'énergie. Celle-ci dynamise la dolomitisation qui modifie la composition du sédiment calcique, crée la dolomite, mobilise simultanément le fer et laisse un résidu : le chlorure de calcium hygroscopique et incristallisable*

et, lorsque la concentration en $MgCl_2$ est suffisante, de la dolomite de précipitation directe. $CaCl_2$ reste en solution, stocké dans les fentes de retrait de la boue. L'absence d'exutoire permet l'accumulation des minéraux, c'est ce que l'on observe sur les rivages de la Mer Morte.

CONCLUSION

La salinité exceptionnelle des eaux de la Mer Morte n'est pas responsable de la haute minéralisation des eaux thermales de l'Etat d'Israël. Elle y contribue discrètement.

L'originalité de cette minéralisation est étroitement subordonnée à des réactions diagénétiques et épigénétiques qui se développent dans les sédiments et dans les conditions de milieu physico-chimique très précises. L'activité microbiologique est l'un des moteurs de la réaction.

Le rift de la Mer Morte est un modèle hydrogéochimique. Il permet d'expliquer les anomalies des bilans analytiques des sources thermales du fossé sous-cénévol, de la Limagne et du Forez. Un mémoire de doctorat récemment

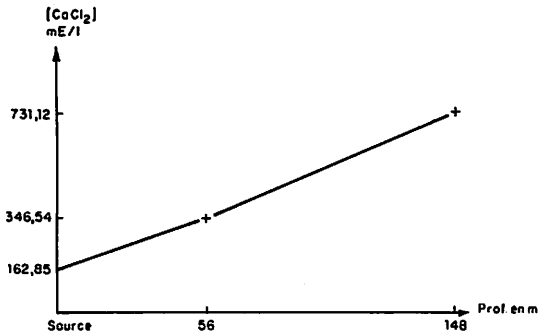


Fig. 10. — *La concentration en chlorure de calcium est une fonction linéaire de la profondeur. Exemple : source historique et forages à Hammey Zohar.*

présenté dans notre Faculté a révélé le parallélisme hydrogéochimique existant entre les fossés rhénan et jordanien.

La minéralisation des eaux thermales de l'état d'Israël échappe à toute classification, saline notamment. La charge minérale procède de la cumulation de 4 facteurs :

— apport accidentel, local, d'eau infiltrée à partir de la Mer Morte ;

— héritage géochimique délivré par les sédiments carbonatés et dolomitisés intra-rift ;

— sulfuration provenant de l'activité biologique ;

— émission d'eau profonde, carbo-gazeuse, dont la genèse est à rechercher dans le socle, influencé par les montées magmatiques qui ont dynamisé et sensibilisent encore actuellement l'évolution de la structure de la péninsule arabe.

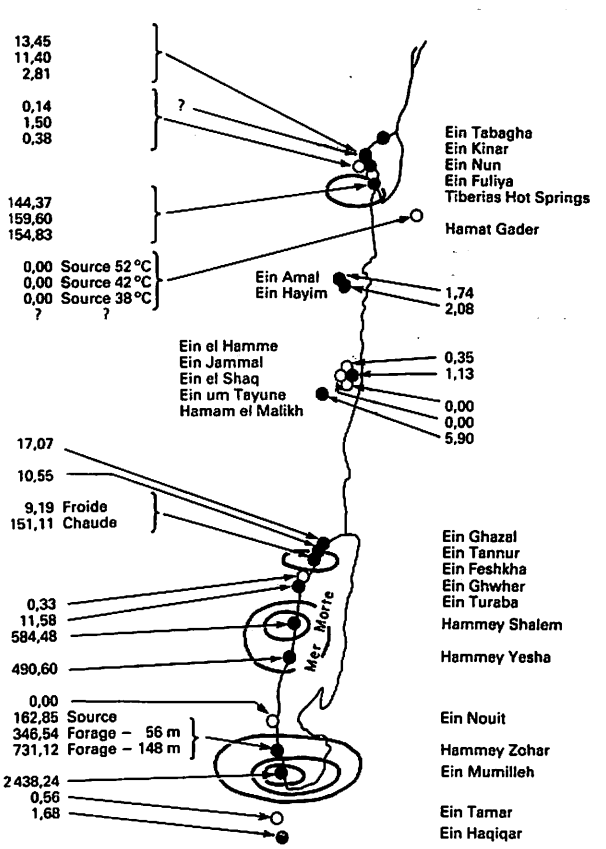


Fig. 11. — *La répartition spatiale de $CaCl_2$ dans le rift permet de délimiter les aires inondées et exondées qui se sont succédées du nord au sud dans l'axe du rift. Ainsi, s'expliquent les larges variations des concentrations mesurées ou calculées.*

ANNEXES

TABLEAU I. — *Source Roman Springs. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	150,80	2,47	Calcium	3 466,90	173,34
Sulfates	770,20	16,04	Magnésium	614,70	50,59
Chlorures	17 714,60	499,00	Sodium	6 621,60	287,89
			Potassium	372,40	9,55
Total		517,51	Total		521,32
Balance ionique :	+ 3,86		Soit 0,73 %		

t °C : 55 °C
pH : 6,6

TABLEAU II. — *Source Ein Ghwer. Composition minéralogique.*

Anions		*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	280,00	4,59	Calcium	112,00	5,60
Sulfates	33,00	0,68	Magnésium	158,00	13,00
Chlorures	779,00	21,94	Sodium	185,00	8,04
			Potassium	27,80	0,71
Total		27,21	Total		27,35
Balance ionique :	+ 0,14		Soit 0,51 %		

t °C : 29

TABLEAU III. — *Source Hammey Shalem. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	137,0	2,24	Calcium	12 080,00	604,00
Sulfates	829,0	17,28	Magnésium	21 888,00	1 801,48
Chlorures	127 036,0	3 578,47	Sodium	26 015,00	1 131,08
			Potassium	3 853,00	98,79
Total		3 597,99	Total		3 635,35
Balance ionique :	+ 37,36		Soit 1,02 %		

t °C : 45,5
pH : 6,35

TABLEAU IV. — *Source Ein Mumilleh. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates			Calcium	48 010,00	2 400,05
			Magnésium	45 650,00	3 757,20
Sulfates	58,0	1,20	Sodium	14 390,00	625,65
Chlorures	255 530,0	7 198,02	Potassium	14 720,00	376,47
Total		7 199,22	Total		7 159,37
Balance ionique :	— 39,85		Soit 0,55 %		

t °C : 30,0

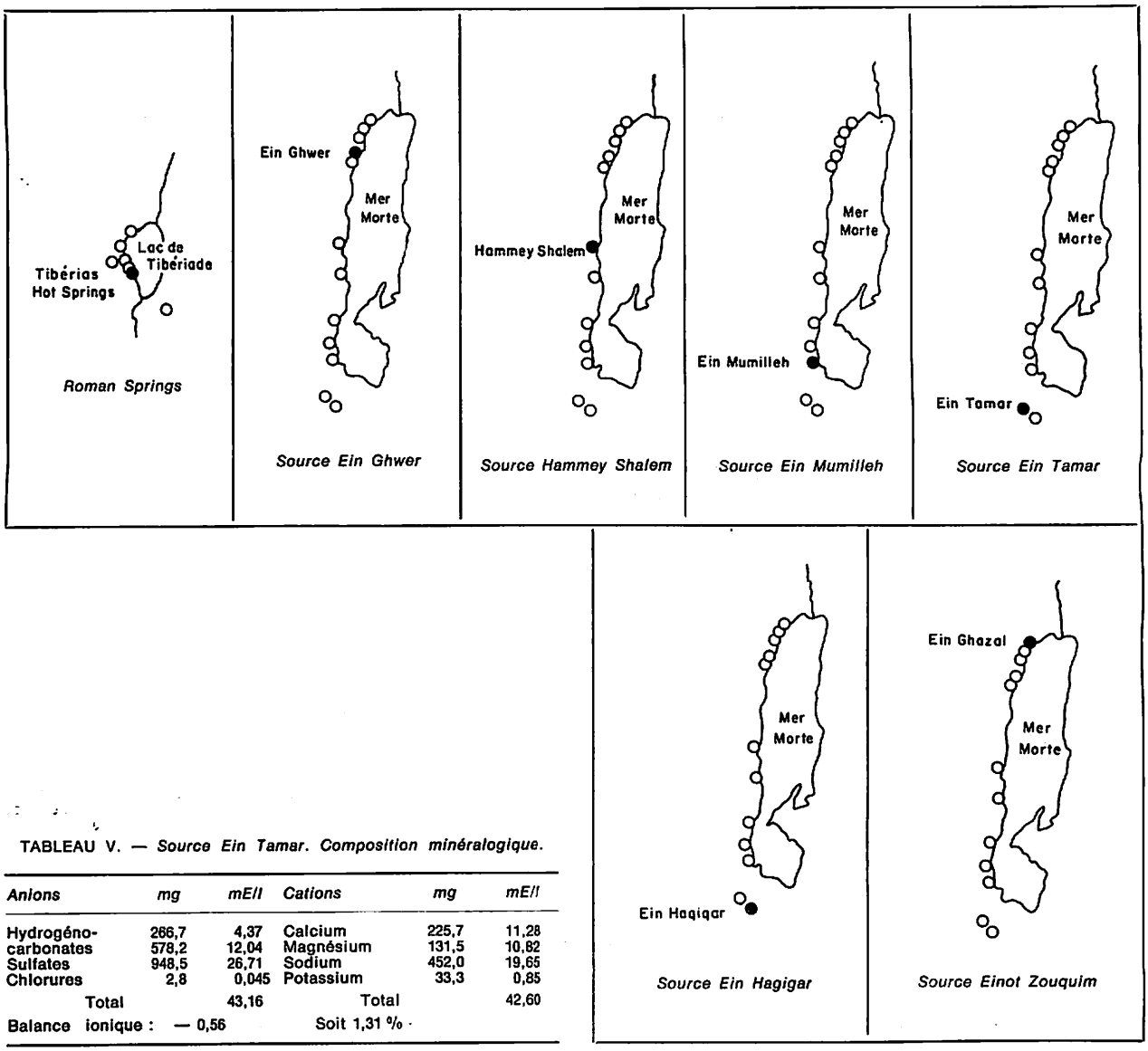


TABLEAU V. — *Source Ein Tamar. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	266,7	4,37	Calcium	225,7	11,28
	578,2	12,04	Magnésium	131,5	10,82
Sulfates	948,5	26,71	Sodium	452,0	19,65
Chlorures	2,8	0,045	Potassium	33,3	0,85
Total		43,16	Total		42,60
Balance ionique :	— 0,56		Soit 1,31 %		

t °C : 29,5
pH : 9

TABLEAU VI. — *Source Ein Hagigar. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	207,3	3,39	Calcium	186,00	9,30
			Magnésium	130,00	10,69
Sulfates	628,8	13,10	Sodium	360,00	15,65
Chlorures	755,9	21,29	Potassium	18,00	0,46
Total		37,78	Total		36,10
Balance ionique :	— 1,68		Soit 4,65 %		

t °C : 28,5
pH : 7,2

TABLEAU VII. — *Source de Einot Zoupuim. Composition minéralogique.*

Anions	*mg*	*mE/l*	*Cations*	*mg*	*mE/l*
Hydrogéno-carbonates	270,0	4,42	Calcium	470,0	23,50
			Magnésium	510,0	41,97
Sulfates	96,5	2,01	Sodium	1 300,0	56,52
Chlorures	4 170,0	117,46	Potassium	144,0	3,69
Total		123,89	Total		125,68
Balance ionique :	+ 1,79		Soit 1,44 %		

t °C : 29

DISCUSSION AU COURS DE LA SÉANCE

Dr G. Ebrard :

Y a-t-il une concordance entre les conclusions de l'étude géochimique telle qu'elle a été présentée et l'utilisation thérapeutique de ces sources, telle qu'elle est faite dans les Etablissements Thermaux existants ?

Réponse :

Selon les informations que je détiens pour les avoir recueillies sur place, les thermes rénovés de façon souvent luxueuse, pratiquent en 1986 le thermalisme comme en début de siècle. La balnéation tient la place prépondérante.

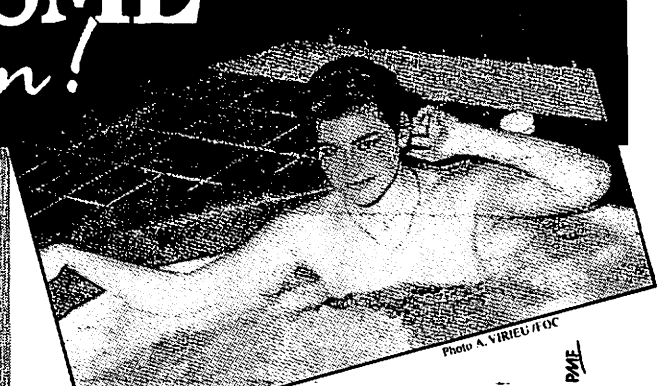
Les eaux sont considérées comme une émanation de la Mer Morte : chlorurées sodiques et magnésiennes, potassiques, etc., on connaît la ritournelle.

Cette façon d'exprimer la minéralisation est révolue. Il faut convaincre médecins et directeurs d'établissements de l'abandonner.

Et de la remplacer par de l'Hydrogéochimie. Il n'est plus possible de s'entendre dire que les analyses sont « bonnes ». Ce sont là des enfantillages. Il est coupable de les entretenir et de les pérenniser.

Quand le monde thermal disposera enfin de bonnes données analytiques basées sur les équilibres des solutions minérales et leur compatibilité avec leur contexte minéralogique et structural, les traitements à base d'hydrothérapie devront être précédés par des recherches pharmacodynamiques. Ce sera la fin des eaux « chloro-sulfatées-bicarboniques-et-ferrugineuses » qui ont occulté toute recherche sérieuse pendant près d'un siècle.

THERMALISME
les U.V ou... rien !



Comment supprimer les risques de pollution liés à la forte fréquentation des bains en station thermale, sans altérer les vertus thérapeutiques de l'eau ? Ce problème vient de trouver sa solution. Grâce à ACTINI.
Les rayons U.V. ont un effet germicide reconnu, et conservant à l'eau toutes ses qualités physicochimiques.
ACTINI applique cette technologie dans de nombreux domaines (eau communale et pays secs par exemple) et propose aux stations thermales des installations totalement efficaces, simples et économiques.
Plusieurs stations sont équipées ou sont en train de l'être, se dotant ainsi d'un argument majeur, tant au niveau du corps médical que du curiste lui-même. Renseignez-vous. Vite.

ACTINI
DIVISION TRAITEMENT DE L'EAU
ACTINI - B.P. 80 - 74202 THONON - Tél. 50 71 18 00 - Télex 385 615 F

Veuillez m'envoyer votre documentation sur le traitement des piscines thermales.
NOM : _____
SOCIÉTÉ : _____
ADRESSE : _____
CODE POSTAL : _____ VILLE : _____

PME

bon de commande

Librairie des Facultés de Médecine et de Pharmacie,
174, boulevard Saint-Germain,
75297 PARIS CEDEX 06

PTC n° 2/1987

Sélection d'ouvrages disponibles	ISBN cocher d'une croix	Prix franco F
— CAERS G. ET COLLABORATEURS. — Principes d'antibiothérapie pour le praticien	2 224 012063	128
— COTTEREAU S. — Encyclopédie pratique du jogging	9 7114 00033	360
— WEST J.B. — Physiologie respiratoire, notions essentielles, 2e édition	2 86429 1368	224
— HURST J.W. — Médecine clinique pour le médecin praticien (traduit de l'américain) ..	2 225 805458	725
— VAN HOOF H. — Précis pratique de traduction médicale (anglais/français)	2 224 011830	305
— DELAMARE J. ET DELAMARE-RICHE TH. — Dictionnaire français-anglais des termes de médecine. English/french	2 224 011202	450
— ALFANDARI E. — La prévention sanitaire en France (Droit sanitaire et social)	2 248 008279	165
— DUSART E. — Le Budget global à l'hôpital	2 7101 06086	150
— GREMY F. — Informatique médicale. Introduction à la méthodologie en médecine et santé publique	2 257 105966	425
— BERNADES, HUGUIER. — Maladies du pancréas exocrine	2 7040 05281	305
— JEV B. — Analyse du sport	2 13 0397751	139
— BOUVIER J.B. — Répertoire des spécialités usuelles	9 180 000001	175
— ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. — Certificats de vaccination exigés et conseils d'hygiène pour les voyages internationaux (situation au 1er janvier 1987)	9 7184 00013	99
— HAMBURGER J., LEPORRIER M., MERY J.P. — Petite encyclopédie médicale. Guide de pratique médicale, 17e édition	2 257 133005	480
— RAPIN M. — Le grand dictionnaire encyclopédique médical en 2 volumes	2 257 10482X	890
Autres ouvrages		
—		
—		
—		

Pour les ouvrages étrangers, nous consulter. Tél. : (1) 45.48.54.48. **TOTAL DE LA COMMANDE :**

NOM : M., Mme, Mlle _____

ADRESSE _____

Code postal : _____ Ville : _____ *Date et signature*

Règlement :

☐ **A réception de votre facture.**

☐ **Au comptant par** ☐ **Virement postal à l'ordre de : Expansion - Librairie des Facultés - C.C.P. 5601-33 W Paris.**
☐ **Chèque bancaire à l'ordre de : Expansion Scientifique Française.**

JOURNÉE NATIONALE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Séance solennelle du 11 mars 1986

Immunologie et thermalisme

Compte rendu

G. GIRAULT

(Paris)

Elle s'est tenue dans l'amphithéâtre de la rue de l'Estrapade aimablement mis à notre disposition par le Dr G. Ebrard à qui nous adressons nos remerciements les plus amicaux.

La séance a débuté à 9 h 15 et a été ouverte par notre Président J. Darrouzet qui souligne l'intérêt de l'Immunologie dans toutes les spécialités.

Il remercie le Professeur Berthaux qui a bien voulu accepter de présider cette séance consacrée à : **Immunologie et Thermalisme.**

Le Professeur Berthaux remercie le bureau de la Société d'Hydrologie de lui avoir confié cette présidence, difficile par ailleurs, et expose comment, à son avis, il faut appréhender l'action du thermalisme dans ces affections immunologiques.

Le Professeur M.F. Kahn (Paris) nous indique ensuite comment il comprend et envisage le rôle de « *l'immunologie en Rhumatologie* ».

Le Docteur Louis énumère les facteurs qui favorisent l'action bénéfique du traitement thermal dans les rhumatismes à réaction immunologique.

Interventions : Drs Delaire, R. Jean, M. Boulange.

Le Pr Thomas (Lille) parle ensuite de « *l'immunologie en Dermatologie* », et le Dr Delaire insiste sur le psoriasis, l'atopie et l'action de la lumière.

Interventions : Drs Baillet, Guichard-des-Ages, Kahn, Thomas, Clanet.

La séance de l'après-midi débute par l'exposé du Pr Lagrue (Paris) sur « *Allergie, néphrose lipoïdique et facteurs climatiques* ».

Cet exposé dense et riche en enseignements suscite de nombreuses interventions : Drs Rouveix, Berthaux, Besançon, Thomas.

Le Pr Monneret-Vautrin (Nancy) absente pour raison de santé n'a pu nous entretenir de « Le GALT », mais a bien voulu nous faire parvenir son texte. Nous l'en remercions bien vivement.

C'est donc le Pr Ohayon qui prend la parole sur « *Etude des immunoglobulines dans le liquide de lavage nasal* » en cure à Luchon.

Exposé complété par la communication du Dr Darrouzet sur « muqueuse pituitaire et cure thermale sulfurée et celles des Drs Flurin et C. Hugues sur « *Immunité à médiation cellulaire et cure thermale à Cauterets* ».

Interventions : Drs J. Darrouzet, Cl. Boussagol, R. Jean, Drutel, Rouveix, Clanet, Ohayon.

Enfin le Dr Rouveix termine les communications par son exposé sur « *Modulation des réponses immunes induites par les oligo-éléments. Perspectives d'avenir* ».

Interventions : Drs R. Jean, Besançon, Thomas, Clanet, Petit.

Le Pr Berthaux tire les conclusions de cette journée en insistant sur la différenciation des travaux, les uns de recherche et didactiques, les autres appliqués à la station thermale, mais il recommande surtout la poursuite des travaux de clinique pour mettre en évidence l'action de l'immunité.

C'est aussi le Pr Berthaux qui a bien voulu présider le traditionnel banquet de clôture.

Etaient présents :

Les Professeurs : Berthaux, Kahn M.F., Desgrez, Pedoya. Lagrue, Besançon (Paris), Delboy (Marseille), Ohayon (Toulouse), Boulange M. (Nancy), Dubarry J.J. (Bordeaux), Thomas (Lille), Laugier (Châtenay-Malabry).

Les Docteurs : Thomas (Vittel), Delaire et Delrez (La Roche-Posay), F. Forestier, F. Françon (Aix-les-Bains), R. et J. Louis (Bourbon-Lancy), Pidoux, Baillet, B. Grandpierre, B. Rouveix (Paris), Van den Berghe (Châtenay-Malabry), Hérisson (Montpellier), Ambrosi (Royat), Foglierini et Cl. Petit (Contrexille), Ch. et B. Garreau, J. et S. Arnautou (Barbotan), Follereau (Bagnoles-de-l'Orne), J. Boulange (Nancy), S. Ouachi (Tunis), P. Nepveux et Hilleret (Vichy), Cany, Drutel (La Bourboule), Hugues (Cauterets), Fleury et A. Strebler (Enghien), R. Capoduro (Aix-en-Provence), Cl. Boussagol (Allevard), A. Pajault (Bourbon-l'Archambault), G. Bourgeois (Châtel-Guyon), S. Campenio (Toulon), A. Carrie (Limoges), J. Carles (Capvern).

Mesdames et Messieurs : Lamarche (Thermalies), Solignac (Concours Médical), M.Th. Lesrel (La Roche-Posay), Caudron (Journal des Pharmaciens), Germaine Bartoli (France Inter), C. Frossard (Champigny), Mariani (Le Quotidien du Médecin), de Tilly (SET), Brillonet (Saujon).

Les membres du Bureau : Président : J. Darrouzet (Luchon). Vice-Présidents : Cl. Robin de Morhery (Gréoux), P. Guichard-des-Ages (La Roche-Posay). Secrétaire Général : G. Girault (Paris). Secrétaire Général Adjoints : F. Larrieu (Contrexeville), M. Roche (Paris). Trésorier : R. Jean (Allevard). Trésorier Adjoint : H. Founau (Lamalou). Secrétaire Séance : R. Chambon (Bagnoles-de-l'Orne). Archiviste : M. Benoit (La Preste).

Allocution d'ouverture

P. BERTHAUX

Monsieur le Président et cher Confrère,

Je tiens d'abord à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider votre Séance solennelle annuelle qui comme d'habitude annonce le printemps auquel est liée l'activité de la plupart d'entre vous dans les stations thermales.

Je vous remercie de cet honneur, mais je dois vous dire la difficulté de la tâche que vous m'avez attribuée.

Bien sûr depuis plus de 20 ans, je me suis attaché à l'enseignement de l'Immunologie, en particulier aux problèmes des maladies auto-immunes ou soi-disant telles.

Je dois dire que j'ai éprouvé dans ces années d'enseignement et de Recherche beaucoup de désillusion.

D'autre part, le sujet que vous m'avez proposé n'est pas, vous vous en doutez, sans difficulté.

Bien sûr, il est facile d'imaginer de multiples actions des cures thermales sur la réaction immunologique, qu'il s'agisse de l'action d'antigènes exogènes sur les macrophages, ou qu'il s'agisse des nombreux phénomènes de rétro-action immunologique récemment décrits.

L'Immunologie qui m'a passionné et continue à me passonner est un remarquable sujet de réflexion intellectuelle.

Mais quand on en vient à ses conséquences pratiques et surtout à leur interprétation, on rencontre, comme vous le savez les plus grandes difficultés.

Quoiqu'il en soit, vous avez eu le mérite d'organiser en une journée à la fois des communications sur les maladies auto-immunes et l'allergologie et sur l'incidence du thermalisme.

Nous aurons au cours de cette Journée le plaisir d'entendre par des Spécialistes l'exposé du rôle de l'Immunologie dans :

— les maladies rhumatismales avec le Professeur Kahn,

— les maladies dermatologiques, groupe fort complexe qui sera traité par le Professeur Thomas,

— les maladies rénales, en particulier glomérulaires pour lesquelles le Professeur Lagrue viendra nous apporter son expérience,

— la neuro-myologie avec le Professeur Monneret-Vautrin,

— et surtout la rhinologie avec le Professeur Ohayon, le Président Darrouzet et mes amis Flurin et Debidour,

— le Docteur Rouveix viendra ensuite exposer la modulation des réponses immunes induites par les oligo-éléments.

C'est en somme une discussion sur l'ensemble des rôles que peut avoir le Thermalisme sur l'Immunologie.

Je regrette que nous n'ayons qu'une seule Journée pour un sujet aussi vaste, puisqu'il faudra discuter à la fois du rôle de l'Immunologie et des antigènes exogènes, comme dans les soi-disants facteurs d'auto-immunologie, pour essayer de trouver enfin comment peuvent agir les multiples modèles du Thermalisme et de la Climatologie.

Le Docteur Rouveix n'a sur notre programme que 10 minutes pour ce qui me paraît le problème le plus important, mais aussi le plus difficile de cette Journée...

J'espère qu'après notre discussion terminale, je pourrai faire une synthèse d'un sujet aussi difficile.

Nous aurons donc à envisager ensemble sur un mode que je pense être le plus amical possible, à la fois des notions théoriques qui ne peuvent être que d'un haut niveau, mais aussi des applications pratiques.

Nous savons que beaucoup de thermalistes sont en présence dans leur pratique, de sujets atteints d'affections que l'on peut considérer comme auto-immunes, ainsi que de maladies liées à des antigènes exogènes.

Je ne discuterai pas la signification du terme d'Allergologie quelque soit son importance aujourd'hui.

J'estime que la diversité dans laquelle il a été utilisé pourra être à elle seule, le thème d'une seule Journée. Ayant eu en charge l'enseignement de l'Immunologie, j'ai passé de nombreuses heures avec mes collaborateurs à définir l'Allergie. Nous ne sommes pas parvenus à un accord et je ne doute pas que en tant que médecins-thermalistes, vous ayiez à étudier surtout des maladies auto-immunes et allergiques.

Je ne pense pas que nous puissions et que nous pourrons jamais donner un sens précis à ce terme d'allergie.

Je souhaite que cette Journée soit consacrée (et j'essaierai d'en tirer en ce sens les conclusions) à l'étude des essais thérapeutiques qui permettront de démontrer les effets du Thermalisme.

Beaucoup se sont attachés à ce problème. Nous en connaissons tous les difficultés : comment mettre en évidence avec les méthodes actuelles d'essais thérapeutiques, les effets d'une molécule probablement active par rapport à un placebo... comment travailler en double insue entre des sujets qui bénéficient de l'environnement favorable d'une cure thermale et ceux qui sont traités dans des milieux hospitaliers ou à leur domicile.

Je crois que si le Thermalisme veut arriver à montrer son importance, il est nécessaire d'utiliser les méthodes scientifiques de la recherche thérapeutique et la tâche est difficile, mais nous devons nous y atteler.

Je vous propose de ne pas réduire le temps prévu pour les discussions, afin de travailler ensemble sur ces deux axes de recherche que sont le rôle du thermalisme dans la réaction immunologique, ainsi que les méthodes actuelles que nous devons développer ensemble sur les essais thérapeutiques appliqués au climatisme et à la thermatologie.

La tâche est difficile. Les sujets qui nous sont proposés pourraient nous retenir plusieurs jours.

J'essaierai que nous respections l'horaire qui nous est proposé. C'est le rôle d'un Président, rôle pas toujours facile, mais qui est indispensable pour que ce qui me paraît être le plus important de votre Journée, c'est-à-dire la dernière partie de l'après-midi et la discussion qu'elle comporte, ne soit pas comme il est trop souvent d'usage, abrégée.

Enfin, j'essaierai avec les Confrères à qui la parole est donnée, d'orienter les exposés et les discussions sur une vue scientifique du Thermalisme, comme l'ont démontré d'abord Hanoun, Debidour et leurs collaborateurs.

Ainsi, je donne la parole au Professeur Kahn sur l'Immunologie et les maladies rhumatismales.

Les dermatoses auto-immunes

N. SOUYRI, C. BEDANE, P. THOMAS *

(Lille)

Nous définirons l'auto-immunité dans un premier chapitre puis nous aborderons successivement les dermatoses bulleuses auto-immunes et le lupus érythémateux.

DÉFINITION DE L'AUTO-IMMUNITÉ

L'auto-immunité ou « maladie du soi » est une « auto-agressivité » du système immunitaire vis-à-vis des constituants de l'organisme.

C'est une auto-destruction pouvant :

— soit se localiser à un organe (exemple : la peau dans le pemphigus),

— soit s'étendre à l'ensemble de l'organisme sans spécificité d'organe (exemple : le lupus érythémateux disséminé).

La plupart des maladies auto-immunes ont pour support l'immunité humorale avec production d'auto-anticorps par les lymphocytes B. L'immunité cellulaire intervient dans certaines affections par le biais des lymphokines et de la cyto-toxicité lymphocytaire.

Les auto-anticorps peuvent être :

— la cause de l'affection (exemple : les anémies hémolytiques auto-immunes),

— la conséquence (exemple : les auto-anticorps anti-myocarde dans l'infarctus du myocarde),

— un facteur d'accompagnement (exemple : le facteur rhumatoïde).

Ils agissent par plusieurs mécanismes :

— cytolyse en présence de complément et destruction de la cellule cible,

— cytolyse par anticorps lympho-dépendants (IgG). Ils recrutent des cellules « killer » qui ont une activité cytolytique,

— formation de complexes immuns.

Les complexes Ag-Ac se disposent dans les tissus, ce qui active le complément, libère les facteurs chimiotactiques des polynucléaires et les enzymes lysosomiaux :

— blocage ou stimulation de certains récepteurs spécifiques. Exemple : la myasthénie (Ac bioneutralisants), la maladie de Basedow (Ac biostimulants, Ac anti « TSH like »).

Plusieurs facteurs favorisent la survenue de maladies auto-immunes :

— l'âge : la fréquence augmente avec l'âge,

* Service de Dermatologie B, Hôpital Claude Huriez, 59037 LILLE CEDEX.

— le sexe : la fréquence est plus grande chez la femme,

— l'hérédité : un grand nombre d'affections auto-immunes sont associées à des Ag HLA (exemple HLA B8, DW3...),

— les infections virales et bactériennes perturbent le signal de reconnaissance des cellules du sujet qui ne sont plus reconnues par le système immunitaire (exemple : SEP - RAA),

— le terrain immunitaire : il pourrait exister un déficit de l'immunité cellulaire au niveau des lymphocytes T suppresseurs dont la diminution entraîne un emballement des lymphocytes B avec production accrue d'auto-anticorps.

LES PEMPHIGUS

Dermatoses rares mais graves, caractérisées :

— par une perte de la cohésion des kératinocytes du corps muqueux de Malpighi par fixation d'anticorps sur le ciment intercellulaire,

— par une image histologique : l'acantholyse avec formation de fentes intra-épidermiques.

On distingue deux formes de pemphigus auto-immuns :

— Pemphigus profonds : pemphigus vulgaire, pemphigue végétant,

— Pemphigus superficiels : pemphigus érythémateux, pemphigus foliacé.

LE PEMPHIGUS VULGAIRE

Il survient chez un adulte jeune ou d'âge moyen le plus souvent.

L'atteinte de la muqueuse buccale est inaugurale : érosions de la face interne des joues, des gencives, du palais, douloureuses et traînantes, bordées d'une collerette épithéliale. Les muqueuses laryngées, œsophagiennes et génitales peuvent être atteintes.

Les lésions bulleuses cutanées d'apparition brutale sont caractéristiques : bulles flasques de topographie variable, non prurigineuses reposant sur une peau saine ; fragiles, elles laissent place à des érosions bordées d'une collerette épidermique décollée.

La pression de la peau non bulleuse induit un décollement épidermique réalisant le signe de Nikolsky qui doit être recherché devant toute éruption bulleuse.

L'examen cytologique du produit de grattage du fond d'une érosion (cytodiagnostic de Tzanck) montre des cellules acantholytiques.

L'examen histologique montre un décollement intra-épidermique supra basal contenant des cellules acantholytiques.

L'immunofluorescence directe (IFD) montre en peau péribulleuse des dépôts intercellulaires d'IgG et de C3 au niveau de l'épiderme réalisant un aspect en résille.

L'immunofluorescence cutanée indirecte (IFI) met en évidence des anticorps anti-substance intercellulaire de type IgG réagissant avec la membrane des kératinocytes.

L'évolution spontanée est mortelle, le pronostic a été amélioré par la thérapeutique, corticothérapie, immunosuppresseurs, sels d'or voire même échanges plasmatiques.

LE PEMPHIGUS VÉGÉTANT

Il réalise une forme clinique du pemphigus vulgaire au cours de laquelle des placards hypertrophiques succèdent aux lésions bulleuses des plis inguinaux, sous-mammaires, axillaires. L'aspect histologique et immunopathologique est identique à celui du pemphigus vulgaire.

LE PEMPHIGUS ÉRYTHÉMATEUX OU PEMPHIGUS SÉBORRHÉIQUE DE SENEAR-USHER

L'éruption cutanée est caractérisée par des placards érythémato-squameux, croûteux parfois prurigineux des régions séborrhéïques du visage et du tronc. Il existe un signe de Nikolsky net au voisinage des placards, les muqueuses sont respectées.

L'examen histologique montre un clivage haut situé dans l'épiderme, les bulles sont sous-cornées. L'acantholyse est constante mais discrète.

L'IFD montre une fluorescence en résille dans la partie haute de l'épiderme. L'IFI est identique et retrouve des anticorps anti-substance intercellulaire de type IgG.

L'évolution spontanée est en règle localisée ce qui rend le pronostic plus favorable. La corticothérapie locale reste le traitement de choix. Les formes résistantes peuvent bénéficier d'une corticothérapie générale à faible dose, ou des sulfones.

LE PEMPHIGUS FOLIACÉ

Il est rare en Europe. Les bulles flasques font place à des plaques érythémateuses squamocroûteuses généralisées, les muqueuses sont respectées. Le signe de Nikolsky est présent. L'histologie et l'immunologie sont identiques au pemphigus érythémateux. Il représente pour certains auteurs une forme généralisée de pemphigus érythémateux.

Le pemphigus brésilien est un pemphigus foliacé endémique au Brésil survenant par petites épidémies touchant les enfants et les adultes. Les aspects cliniques histologiques sont ceux du pemphigus foliacé.

LE PEMPHIGUS HERPÉTIFORME

C'est une affection rare évoquant cliniquement une dermatite herpétiforme. L'histologie montre un aspect de pemphigus superficiel, parfois de spongiose à éosinophile. L'IFD retrouve un aspect de pemphigus vulgaire ou de pemphigus érythémateux. Il peut évoluer vers un pemphigus vulgaire ou érythémateux.

LA SPONGIOSE A ÉOSINOPHILES

Elle représente un aspect histologique particulier associant un œdème et un infiltrat épidermique à polynucléaires éosinophiles pouvant se grouper en abcès intra-épidermiques.

L'acantholyse est inconstante.

Cet aspect peut se retrouver à la fois dans les pemphigus auto-immuns et dans la pemphigoïde bulleuse.

LE PEMPHIGUS INDUIT PAR LES MÉDICAMENTS

Les médicaments responsables sont : D-pénicillamine, pyrithinol, captopril, pénicilline, ampicilline, rifampicine, phénylbutazone, piroxicam.

L'aspect clinique est celui d'un pemphigus érythémateux le plus souvent. Ces pemphigus induits régressent spontanément en quelques semaines.

LA PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Affection fréquente, individualisée par l'association de critères cliniques, histologiques et immunologiques.

Critères cliniques

Sujet âgé de plus de 60 ans le plus souvent. Les signes de début sont variables :

— prurit généralisé isolé,
— placards eczématiformes,
— érythème ou urticaire d'allure banale.

Le tableau classique associe un prurit généralisé, des bulles tendues de taille variable survenant sur une peau érythémateuse pseudo-urticarienne ou sur peau saine. Ces lésions sont symétriques prédominant sur le tronc et aux plis de flexion. Les bulles font place à des érosions et des croûtes qui laissent une macule pigmentée. L'atteinte muqueuse est rarement initiale, inconstante, prédominant à la cavité buccale.

Critères biologiques

Outre un syndrome inflammatoire, il existe une fois sur deux une hyperéosinophilie qui peut atteindre 2 000 éléments/mm^3.

Critères histologiques

La biopsie d'une bulle récente non rompue montre un décollement bulleux sous épidermique arrondi dont le plancher est rectiligne contenant des polynucléaires éosinophiles. Il n'y a pas de nécrose du toit de la bulle, ni d'acantholyse. Le derme sous-jacent est le siège d'un œdème avec infiltrat périvasculaire lymphocytaire et à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Critères immunopathologiques

L'IFD montre en peau péribulleuse un dépôt linéaire d'IgG et de C3 dans la zone de la membrane basale, en peau bulleuse l'antigène collagène IV révélé par un antisérum fluorescent se situe au plancher de la bulle permettant de faire la différence avec une épidermolyse bulleuse acquise où il se situe au toit.

L'IFI met en évidence dans les 2/3 des cas des anticorps circulants de type IgG. Le taux de positivité n'est pas corrélé à l'étendue de la maladie et n'a pas de signification pronostique.

L'évolution spontanée est chronique avec des poussées entrecoupées de phases de rémission et mortelle à plus ou moins long terme.

Le pronostic a été amélioré par la corticothérapie générale, les immunosuppresseurs voire même les échanges plasmatiques dans les formes très évolutives.

Ces thérapeutiques sont lourdes, sources de complications parfois mortelles d'autant plus qu'elles s'adressent à des sujets âgés.

Les formes cliniques sont nombreuses : papuleuses, vésiculeuses, pemphigoïde séborrhéïque, formes localisées palmo-plantaires, des membres inférieurs, sur cicatrices.

LA PEMPHIGOÏDE CICATRICIELLE

Elle atteint électivement la femme âgée. L'éruption bulleuse se caractérise par sa topographie avec une atteinte muqueuse et/ou cutanée péri-orificielle évoluant vers des cicatrices rétractiles invalidantes.

— L'atteinte buccale est fréquente sous forme de gingivite desquamative ;
— l'atteinte oculaire se traduit par des érosions conjonctivales évoluant vers des synéchies conjonctivo-palpébrales avec un risque important de cécité ;
— les atteintes pharyngo-laryngées, œsophagiennes et génitales sont rares ;
— l'atteinte cutanée est péri-orificielle ; au cuir chevelu elle est alopéciante (Brunsting Perry) ; parfois généralisée à type de pemphigoïde bulleuse ;
— la maladie peut être déclenchée par les β-bloquants, la D-pénicillamine ;
— l'histologie d'une bulle montre un décollement sous épithélial. L'IFD montre un aspect identique à celui de la pemphigoïde bulleuse. Les anticorps anti-membrane *basale* sont positifs dans 10 p. cent des cas ;
— le traitement est difficile, l'association thérapeutique le plus efficace semble être l'association prednisone-sulfone.

LA DERMATITE HERPÉTIFORME

C'est une maladie peu fréquente en France, qui survient chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Elle peut débuter dans l'enfance.

Son diagnostic repose sur des arguments anatomo-cliniques :

— présence d'IgA en peau saine ;
— fréquence du groupe d'histocompatibilité HLA B8, DW3, ou Te24 ;
— association à une entéropathie au gluten ;
— disparition rapide des lésions sous dapsone.

Signes cliniques

La lésion élémentaire est une vésicule ou une bulle survenant sur des lésions érythémateuses ou papulo-urticariennes purigineuses. L'aspect de l'éruption en médaillon, en anneau circiné, herpétiforme, la topographie symétrique atteignant les zones d'extension des membres, la nuque sont très évocateurs du diagnostic. Les muqueuses sont habituellement respectées. Une entéropathie au gluten est constamment associée mais les manifestations cliniques du syndrome sont rares.

Diagnostic

Il repose sur l'examen histologique et immunopathologique :

— l'histologie d'une lésion récente vésiculeuse ou bulleuse montre au sommet des papilles dermiques des microabcès à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ;

— l'examen immunopathologique d'une biopsie cutanée prélevée en peau érythémateuse ou en peau saine montre des dépôts granuleux d'IgA et de C3 au sommet des papilles dermiques, rarement des dépôts d'IgA linéaires dans la zone de la membrane basale ;

— l'immunofluorescence cutanée indirecte est négative mais des anticorps anti-réticuline, anti-endomysium et *antigliadine* sont détectables dans le sérum ;

— la fréquence de l'antigène HLA B8 est de 64 p. cent, HLA DR3 80 p. cent et HLA Te24 : 90 p. cent.

Evolution

L'évolution spontanée est chronique par poussées parfois déclenchées par la prise d'iode.

Le traitement par la disulone est un véritable test diagnostique car il entraîne une amélioration rapide de la symptomatologie. Il doit être poursuivi plusieurs années associé à un régime sans gluten qui permet la correction du syndrome de malabsorption.

LA DERMATOSE A IgA LINÉAIRE

C'est une dermatose bulleuse chronique de l'enfant et *de l'adulte* caractérisée par des dépôts linéaires d'IgA en immunofluorescence cutanée.

Signes cliniques

Il s'agit d'une éruption bulleuse ou vésiculo-bulleuse purigineuse herpétiforme siégeant à la partie supérieure du tronc, sur les fesses, le périnée, les cuisses.

L'atteinte muqueuse est rare, il n'y a pas d'atteinte digestive, pas de sensibilité au gluten.

Histologie

L'histologie montre une bulle sous épidermique remplie de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles.

IFD

L'IFD montre un dépôt linéaire d'IgA dans la zone de la membrane basale en peau saine et pathologique.

— L'IFI est toujours négative.

— La présence de l'antigène HLA B8 est inconstante.

— L'évolution se fait par poussées avec une rémission spontanée en 2 à 3 ans.

— Le traitement repose sur les sulfamides (Sulfamethoxypyridazine) chez l'enfant, sulfones chez l'adulte.

L'HERPÈS GESTATIONIS

Maladie bulleuse de la femme enceinte, il survient chez la multipare au 2° trimestre de la grossesse, parfois lors du post-partum.

Clinique

L'éruption débute par un prurit intense, apparaissent ensuite des vésicules ou bulles sur base érythémato-urticarienne parfois groupées en bouquet et localisées aux extrémités, à la région péri-ombilicale. Les lésions se généralisent dans un deuxième temps.

Histologie

L'histologie d'une bulle montre un aspect identique à celui de la pemphigoïde bulleuse.

L'immunofluorescence cutanée directe montre un dépôt linéaire de C3, parfois d'IgG, dans 10 p. cent des cas, de C1Q et d'IgA au niveau de la zone de la membrane basale.

Des IgA sériques antizone de la membrane basale sont détectées par réaction de fixation du complément, c'est l'herpès gestationis factor.

L'évolution se fait par poussées avec une rémission spontanée. Des récidives sont possibles lors de grossesses futures, lors de la prise d'estroprogestatifs.

Chez l'enfant, la transmission est possible par la barrière fœto-placentaire, le pronostic est favorable. Le traitement repose sur la pyridoxine, la corticothérapie générale.

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

Il s'agit d'une pathologie de la lumière.

Le soleil peut :

— déclencher la maladie,

— aggraver des lésions anciennes ou en créer,

— favoriser le passage d'une forme localisée à une forme généralisée.

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CHRONIQUE (LEC)

La forme la plus fréquente est le LEC dans sa forme discoïde.

Aspects cliniques

Le début est progressif, l'éruption associe :

— un érythème congestif parsemé de télangiectasies,

— une hyperkératose folliculaire ponctuant l'érythème et donnant un aspect rapeux au toucher,

— une atrophie cicatricielle tardive.

Ces lésions ne s'accompagnent d'aucun signe fonctionnel.

L'éruption est localisée sur les zones découvertes, visage, mains, avant-bras, au cuir chevelu réalisant un aspect alopécique. L'atteinte des muqueuses est rare.

Aspects histologiques

Il existe une hyperkératose orthokératosique avec atrophie de la couche de Malpighi, une dégénérescence vacuolaire des cellules de la couche basale, un infitrat lymphocytaire périvasculaire et péripilaire.

Aspects immunopathologiques

L'IFD en peau lésée montre un dépôt granuleux en bande au niveau de la jonction dermo-épidermique d'IgG

et IgM parfois IgA et de complément. Cet aspect réalise le « lupus band test ». L'IFD peut être négative lorsque le prélèvement cutané a été réalisé sur des lésions jeunes.

En peau saine, le lupus band test est négatif, l'IFI à la recherche d'anticorps antinucléaires est négative.

Enquête photobiologique

Les phototests réalisés peuvent reproduire les lésions cliniques et histologiques.

Evolution

Chronique, par poussées favorisées par des expositions solaires, elle peut se faire vers un lupus érythémateux subaigu. Ainsi, convient-il de rechercher des signes de systématisation. En effet, un LEC étendu peut être associé à un lupus subaigu et dans 5 p. cent des cas un LEC peut évoluer vers un LES d'où la nécessité d'une surveillance annuelle.

Les lésions cicatrisent sous forme d'atrophie cutanée en placard ou de lésions leucomélanodermiques inesthétiques.

Traitement

Les antipaludéens de synthèse et la corticothérapie locale sont les traitements de choix du LEC.

La thalidomide a été utilisée avec succès.

Les expositions solaires sont à éviter et la photoprotection externe est à conseiller (filtres pour UVB et écrans solaires).

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ SUBAIGU

Il s'agit d'une forme intermédiaire entre le LEC et le LES survenant chez des patients ayant des caractéristiques génétiques (HLA DR3) et sérologiques : présence d'anticorps anti RO.

Aspects cliniques

Les lupus sont caractérisés par des lésions cutanées disséminées au visage, cou, décolleté, dos et faces d'extension des membres supérieurs.

L'éruption est érythémato-squameuse, psoriasiforme, annulaire, sans hyperkératose folliculaire, ni atrophie. La photosensibilité est marquée.

Parfois, sont associés un syndrome de Raynaud et des arthralgies.

Aspects histologiques

Sur le plan histologique, l'aspect est celui du LE.

Examen immunopathologique

L'IFD est positive en peau lésée, négative en peau saine exposée et en peau saine couverte.

L'IFI est positive.

Sur le plan biologique, la VS est augmentée avec chute du complément sérique.

Pronostic et évolution

Le diagnostic porté, le lupus érythémateux cutané subaigu doit faire rechercher un lupus systémique débutant. Il semble que le risque d'atteintes systémiques graves, rénales et neurologiques soit moindre que dans le LES.

Traitement

Les lésions cutanées répondent parfois aux APS. Cependant, il semble que la thalidomide soit le traitement de choix.

La corticothérapie locale peut être utilisée et la photoprotection est indiquée en particulier dans les formes très photosensibles.

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX AIGU DISSÉMINÉ

Aspects anatomo-cliniques

Les signes cutanés sont présents dans 20 p. cent des cas et surviennent dans 60 à 70 p. cent des cas au cours de l'évolution.

Les lésions éruptives réalisent un érythème légèrement œdémateux sans atrophie ni hyperkératose sur les zones exposées : arête du nez, pommettes, réalisant l'aspect en aile de papillon, décolleté, atteinte palmo-plantaire, genoux, faces internes des coudes. Les lésions sont non prurigineuses et disparaissent sans cicatrices.

Les lésions vasculaires associent un syndrome de Raynaud fréquent dans les LES avec taux d'anticorps élevés (Ac anti RNP) ; les télangiectasies péri-unguéales ne sont pas très spécifiques.

Les lésions papuleuses et télangiectasiques des éminences palmaires et des pulpes digitales seraient assez caractéristiques. Des aspects d'engelures sur les doigts et les orteils surviennent en période hivernale ; les lésions urticariennes, nécrotiques nodulaires parfois purpuriques signent l'atteinte des petits vaisseaux ; les gangrènes cutanées, le livedo réticulaire signent l'atteinte des vaisseaux de moyen calibre.

Les autres signes : l'alopécie est de type cicatriciel, l'atteinte de la muqueuse buccale est rare. Les atteintes viscérales sont multiples, citons les principales :

— atteinte articulaire réalisant un tableau d'arthrite aiguë ou suraiguë, de polyarthrite rhumatoïde ;

— atteinte rénale : l'un des facteurs du pronostic réalise un tableau de néphropathie glomérulaire dont l'apparition doit faire pratiquer une ponction biopsie rénale du fait de l'évolution possible vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique ;

— atteintes du système nerveux central, cardiaques, pleuro-pulmonaires...

L'étude histologique

Elle n'est pas spécifique.

Aspect immunopathologique

L'immunofluorescence cutanée directe montre en peau lésée un aspect de lupus band test, en peau saine exposée, l'aspect est identique et témoigne souvent, lorsqu'il est po-

sitif, d'une atteinte rénale associée. En peau saine couverte, la présence d'une bande lupique est un signe de mauvais pronostic.

L'immunofluorescence indirecte permet de mettre en évidence les auto-anticorps dans le sérum du malade :

— anticorps anti-nucléaires non spécifiques,

— anticorps anti DNA natifs mis en évidence par le test de Farr, spécifique du lupus,

— anticorps anti Sm spécifiques,

— anticorps anti Ro (SSA) et La (SSB) qui peuvent être positifs selon les critères évolutifs du lupus.

Diagnostic

Le diagnostic positif du lupus systémique repose sur la présence d'au moins 4 des 11 critères retenus par l'ARA :

1) Rash malaire (lésion congestive).

2) Rash discoïde (lésion atrophique type LEC ou annulaire, type lupus érythémateux cutané subaigu).

3) Photosensibilité.

4) Ulcérations orales.

5) Arthrite non érosive d'au moins 2 articulations périphériques.

6) Sérite (péricardite ou pleurésie).

7) Atteinte rénale : protéinurie 0,5 g/24 h, cylindrurie.

8) Atteinte neurologique : convulsions, troubles psychiques.

9) Atteinte hématologique : anémie hémolytique ou leucopénie : 4 000 ou lymphopénie : 1 500 ou thrombopénie : 100 000.

10) Anomalies immunitaires : cellules LE ou Ac anti DNA natif ou anti-Sm ou fausse réaction de la syphilis > 6 mois.

11) Anticorps anti-nucléaires : un titre anormal par immunofluorescence (ou test équivalent).

Pronostic et évolution

Le pronostic est fondé sur la gravité de l'atteinte viscérale et l'efficacité du traitement.

Un lupus band test positif en peau saine couverte en IgG et C19 semble un élément de mauvais pronostic. Ce, d'autant qu'il est associé à un pourcentage élevé d'anticorps anti DNA et à une hypocomplémentémie.

Traitement

Il est fonction de l'atteinte systémique. Dans les formes à prédominance cutanée, la corticothérapie générale à faible dose et les anti-paludéens de synthèse peuvent suffire à contrôler les lésions cutanées congestives. La corticothérapie et les immuno-suppresseurs peuvent être associés dans les formes plus sévères.

Enfin, certains auteurs pratiquent des assauts cortisonés voire des échanges plasmatiques dans les formes très évolutives.

RÉFERENCES

1. Saurat J.H., Grossmans E., Plaugier, Lachapelle J.M. — *Précis de dermatologie et vénéréologie*. Paris, Masson, 1980.
2. Gay S., Ward W.Q., Gay R.E., Miller E.J. — Auto antibodies to basement membrane collagen : epidermolysis bullosa simplex versus bullous pemphigoid. *J. Cutan. Pathol.*, 1980, 7, 317-18.
3. Weber L., Krieg T., Müller P.K., Kirsh E., Timpl R. — Immunofluorescent localisation type IV collagen and laminin in human skin and it's application in junctional zone pathology. *Br. J. Dermatol.*, 1982, *106*, 267-275.

DISCUSSION AU COURS DE LA SÉANCE

Dr P. Baillet :

J'ai écouté avec un vif intérêt les remarques du Dr Delaire sur les recherches biologiques faites au cours des cures thermales et sur la difficulté de ces recherches.

Personnellement, j'ai eu la chance de pouvoir étudier les IgE au cours de la cure thermale de La Roche-Posay. En 1982, au cours de ma dernière saison à La Roche-Posay, j'ai eu la chance de pouvoir travailler avec M. Jaltel, chef du Laboratoire de l'Hôpital d'Orléans - La Source. Avec M. Jaltel, nous avons pu confirmer que l'eczéma atopique s'accompagnait d'un taux élevé d'IgE. Nous avons pu étudier ce que devenait le taux des IgE au cours de la cure. Nous avons constaté que le taux des IgE était en fin de cure stationnaire ou plutôt augmenté. L'amélioration clinique dermatologique a lieu pendant la cure. L'amélioration humorale n'est pas parallèle. Si celle-ci se produit, elle nécessite sûrement plusieurs mois. De telles recherches sont difficiles à mener à bien par le médecin thermal pendant la saison. Il faudrait les multiplier et surtout les poursuivre sur plusieurs années chez les mêmes malades...

... Et la cure dure trois semaines.

La dermatite atopique

P.L. DELAIRE *
(La Roche-Posay)

Survenant sur un terrain *héréditaire particulier* (il y aurait chez les atopiques, augmentation de fréquence de l'antigène HLA A 2 et diminution de fréquence de l'antigène HLA B7), l'atopie est un syndrome immuno-allergique s'accompagnant :

— d'une synthèse exagérée d'anticorps de classe IgE,

— d'un déficit de l'immunité cellulaire qui était suspectée *in vivo* par la susceptibilité de ces sujets aux infections bactériennes et virales et par la possible association à l'atopie de certains syndromes de déficit de l'immunité cellulaire comme le Wiskott-Aldrich. Mais ce déficit de l'immunité cellulaire est difficile à prouver *in vitro*, car la numération des lymphocytes B et T n'apporte pas toujours des résultats significatifs même si pour beaucoup d'auteurs la dépression

* Dermatologiste consultant à la Roche-Posay, 86270.

sélective des lymphocytes T suppresseurs est le trouble fondamental expliquant l'hyperfonctionnement des lymphocytes B secréteurs d'IgE : en tout cas, il semble que le déficit de ces lymphocytes T suppresseurs soit surtout observé chez les atopiques où prédominent asthme et rhinite (alors que le déficit est moins évident chez les dermatites pures).

D'autre part, Hanifin a publié aux USA de nombreux travaux sur les anomalies de la régulation cellulaire dans la dermatite atopique : l'anomalie serait liée è une hyperactivité d'une enzyme, la phosphodiestérase, responsable du métabolisme de l'AMP cyclique en 5 AMP, surtout constatée au niveau du *monocyte*.

Certains auteurs ont par ailleurs démontré qu'il y avait une multiplication par 2 du nombre de *mastocytes*.

Mais c'est la *cellule de Langerhans* de l'atopique qui actuellement réunit tous les suffrages (travaux de Castelain et de l'école de Strasbourg).

Si cette cellule d'origine ostéomédullaire est sortie des oubliettes en 1961, c'est grâce aux travaux de Birbeck, qui démontre qu'elle contient des granules caractéristiques. Située en générale en position suprabasale épidermique, elle peut se trouver également dans le derme, les canaux et quelques lymphatiques. Si elle ne représente que 1 à 5 p. cent des cellules épidermiques, elle constitue grâce à ses dendrites un filet quasiment infranchissable venant piéger tous les haptènes qui tentent de pénétrer dans la peau.

A sa surface, on a mis en évidence des récepteurs spécifiques pour le fragment FC des immunoglobulines G et pour le C3. Elle possède l'AG membranaire T6 et par la technique des AC monoclonaux est dite OKT6 (+).

Elle est responsable du passage de l'information allergénique aux lymphocytes T, cette information étant soumise à la restriction des gènes HLA-DR.

Elle semble capter et transmettre aux lymphocytes T les informations virales.

Elle paraît se comporter comme une cible dans la phase de révélation de l'eczéma et sa destruction libère des prostaglandines.

Mais surtout, Saurat et Liliane Didier-Jean viennent très récemment de démontrer dans l'épiderme des atopiques, la présence de cellules IgE (+). Si je m'arrête sur ce sujet précis, c'est pour deux raisons :

— la première c'est que le travail est un exemple parfait du haut niveau de la recherche dermatologique actuelle ;

— la seconde c'est que le Professeur Saurat qui se trouve maintenant à Genève, n'a pas encore publié le résultat de ses travaux et que par amitié il a bien voulu accepter que la séance solennelle de notre Société d'Hydrologie en ait la primeur. C'est pourquoi je voudrais être digne d'en être le rapporteur le plus fidèle possible.

Quels étaient donc les problèmes posés et leur séquence ?

— Présence de cellules épidermiques « IgE positive » ?

— Uniquement lors de la dermatite atopique ?

— Corrélation avec IgE circulantes ?

— Quel type cellulaire épidermique IgE positif ?

— S'agit-il de récepteurs pour le Fc des IgE ?

— Rôle dans la pathogénie de la dermatite atopique ?

1) *Présence de cellules épidermique IgE + :* On a marqué ces cellules par un Anti IgE monoclonal et on l'a révélé par immunopéroxydose. Donc, réponse Oui, il y a bien dans l'épiderme des cellules IgE (+).

TABLEAU I. — *Gellules IgE (+) dans différentes dermatoses.*

	Derme	*Epiderme*
Urticaire pigmentaire (2)	20 %	0
Dermatite de contact (8)	3 %	0
Eczéma nummulaire (6)	3 %	0
Psoriasis (8)	3 %	0
Divers :		
— 195 différentes dermatoses (3)	0	0
— dermatite de contact (3)	3 %	0
— urticaire (1)	»	0
— pemphygoïde bulleuse	»	0

TABLEAU II. — *Présence des cellules IgE (+) dans différentes dermatoses (d'après Bruynjeel et coll., 1986, à paraître).*

	Epiderme %	*Derme* %
Normal (n = 6)	0	0
Dermatite de contact (n = 2)	0	50
Asthme atopique (n = 2)	0	100
Schistosomiase (n = 3)	0	100
Dermatite atopique (n = 23)	87	100

TABLEAU III. — *Taux des IgE sériques et présence des IgE (+) dans l'épiderme (d'après Bruynzeel et coll., 1986, à paraître).*

	Total IgE sériques u/ml	*IgE (+) de l'épiderme* %
Normal	10 - 60	0
Dermatite de contact	10 - 60	0
Asthme atopique	200 - 300	0
Schistosomiase	5 000 - 30 000	0
Dermatite atopique	100 - 30 000	87 %

2) *Ces cellules IgE (+) sont-elles présentes uniquement lors de la dermatite atopique ?* Pour répondre à cette question, on les a recherchées dans différentes dermatoses (urticaire pigmentaire, eczéma de contact nummulaire, psoriasis, pemphygoïde bulleuse, etc.) et l'on constate que sur 23 cas de DA, on retrouve ces cellules IgE dans 87 p. cent des cas. Dans les autres maladies, pas de cellules IgE (tableaux I et II).

3) *Y a-t-il une corrélation entre la présence des cellules IgE + et le taux des IgE circulantes ?* On voit que dans la schistosomiase où le taux des IgE sériques est très élevé, il n'y a jamais de cellules IgE +, donc, aucune corrélation (tableau III).

4) *Quel type de cellules sont IgE dans l'épiderme ?* Elles sont suprabasales, dendritiques, OKT 6 + et contiennent des granules de Birbeck. Mais on ne sait pas encore si elles ont des récepteurs spécifiques pour le FC des IgE et pour le C3 : donc, même si l'on n'en est pas sûr à 100 p.

TABLEAU IV. — *Type d'IgE (+) dans l'épiderme.*

Epiderme	
— keratinocytes	non
— melanocytes	non
— cellules de Merkel	non
— cellules de Langertians	oui (?)
— lymphocytes « circulants »	?

TABLEAU V. — *Phénotypes des IgE (+) dans la dermatite atopique.*

	Cellules de Langerhans	*IgE (+)*
Suprabasales	+	+
Dendritiques	+	+
OKT 6	+	+
Fc IgG	+	?
C_3	+	?
Granules de Birbeck (EM)	+	+

cent, il y a de grandes chances pour qu'il s'agisse de cellules de Langerhans, et dans ce cas on aura peut être trouvé enfin le lien entre Hyper IgE et dermatite atopique (tableaux IV et V).

Notons combien il est difficile là aussi de faire le point de la biologie cellulaire de l'atopie car les réactions sont déroutantes, inattendues et engendrent une grande confusion dans l'interprétation des résultats. Même si l'anomalie fondamentale de la dermatite atopique reste encore inconnue, je vous donne à parier qu'on brûle !

CONCLUSION

Lorsque j'ai étudié la dermatologie, les notions immunologiques étaient des plus sommaires dans notre spécialité.

Lorsque j'ai demandé à mon fils aîné qui prépare l'internat de m'aider à comprendre quelques idées immunologiques générales, il m'a sorti 1 m^3 de feuillets dont la synthèse me paraît humainement impossible à faire ; car, comme dans les autres domaines de la connaissance, chaque mois apporte un nouvel éventail de données qui bouleversent complètement les notions précédentes.

Même s'il est désorienté, le thermaliste ne peut rester en dehors du mouvement et ne doit plus se réfugier dans l'argument ringard type « Nous on est sur le tas, on se contente du pratique » : c'est vrai certes, mais ça n'excuse rien ! Pour garder notre crédibilité, nous devons absolument essayer de nous intégrer dans la chaîne. C'est a priori facile puisque nous avons la chance de traiter de grandes séries de malades homogènes et nous les avons là à notre disposition pendant 21 jours. Ce qui me paraît faciliter certaines recherches statistiques en particulier, en accord avec un service de CHU car il n'est pas question de nous lancer dans des séries d'examens inutiles saugrenus ou onéreux, sous prétexte qu'on est assez grands pour se tenir tout seuls !

En lisant, il y a quelques années, les résultats concernant les IgE nous avons bien sûr fait pratiquer ce dosage relativement simple, chez nos atopiques en cure, observant des résultats absolument identiques à ceux de la littérature (moyenne 2 120 U) et en notant que lorsqu'il y a asthme et rhinite, ce chiffre double et peut atteindre + de 10 000 U, lorsque l'asthme est prédominant.

Alors, pris dans l'enthousiasme, nous avons cru bon de faire pratiquer (sur quelques sujets) un dosage systématique avant et après la cure : non seulement pour la beauté de la science mais pour avoir enfin une preuve non discutable de l'efficacité de notre traitement thermal. Hélas, c'était oublier que *ce test n'a qu'un intérêt diagnostique et ne réflète en rien l'évolutivité de la maladie.*

En tous cas, je sais que cette collaboration avec un service hospitalier n'est pas facile. Et pourtant elle me paraît le seul moyen d'échapper à notre « ghetto thermal » avec son cortège de phrases style « nos eaux thermales détoxicantes qui renforcent les moyens de l'organisme ». Références antiques à l'appui et qui vont, je l'espère, disparaître de notre vocabulaire.

La néphrose lipoïdique : une maladie « allergique » ? Intérêt des cures climatiques

G. LAGRUE, J. LAURENT, M. LHERITIER,
P. GILSON HENRY *

(Créteil)

Dans le groupe des néphropathies glomérulaires chroniques primitives, la néphrose lipoïdique (NL) ou syndrome néphrotique idiopathique (SNI) occupe une place bien à part). C'est une affection rare (prévalence < 1 pour 10 000), caractérisée par une protéinurie massive avec SN intense et pur, avec forte hypoalbuminémie et hypercholestérolémie. La protéinurie est de type sélectif, composée principalement d'albumine et des protéines sériques de plus faible poids moléculaire. L'indice de sélectivité (clairance transferrine/clairance IgG) est inférieur à 0,10, ce qui traduit le taux faible ou quasi nul d'IgG dans les urines. La NL est la forme la plus habituelle des SN de l'enfant, où avant 10 ans, elle représente plus de 90 p. cent

* Service de Néphrologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL.

des SN, et entre 10 à 15 ans plus de 60 p. cent. Chez l'adulte, le pourcentage tombe à 20 p. cent environ des cas de SN, et ceci pour toutes les décennies, y compris au-delà de 60 ans.

Ces SNI peuvent correspondre à plusieurs types de lésions anatomiques :

— le plus souvent, c'est l'aspect des « lésions glomérulaires minimes » avec de discrètes anomalies : dilatation des capillaires glomérulaires, minime prolifération et élargissement mésangial ; en immunofluorescence, il n'y a pas de dépôts d'immunoglobulines, ni de fractions du complément. La seule lésion est décelée en microscopie électronique, c'est l'étalement et la fusion des pieds de podocytes, plus vraisemblablement la conséquence que la cause de la protéinurie massive ;

— plus rarement, on observe des lésions glomérulaires comportant soit une prolifération mésangiale modérée (sans dépôts d'immunoglobulines), soit une glomérulosclérose segmentaire et focale plus ou moins importante, qui n'est en rien spécifique car elle peut être la conséquence de multiples processus de causes et de mécanismes divers. L'une ou l'autre de ces lésions peut succéder à une forme à glomérules peu lésés ; elles peuvent également être trouvées d'emblée. En général, elles impliquent une évolution moins favorable.

L'évolution achève de caractériser la NL. Dans plus de 80 p. cent des cas, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, la protéinurie massive disparaît en quelques semaines sous l'action d'un traitement corticoïde à dose suffisante (2 mg/kg/j pour l'enfant, et 1 mg/kg/j chez l'adulte). Ces formes sont dites corticosensibles ; certaines d'entre elles, 40 à 60 p. cent des cas, vont récidiver lors de la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement (formes corticodépendantes) ; celles où la protéinurie n'a été que peu ou pas modifiée sont dites corticorésistantes. Parfois, des récidives successives vont survenir après des mois, voire des années de rémission complète, avec dans quelques cas, un caractère saisonnier. Dans les formes corticodépendantes, les immunodépresseurs (agents alkylants et maintenant ciclosporine) sont régulièrement actifs ; ils le sont également dans environ 50 p. cent des formes corticorésistantes.

Ainsi, la NL offre plusieurs paradoxes apparents.

C'est une affection où les protéinuries les plus importantes sont observées et où cependant les glomérules apparaissent pratiquement normaux, au moins en microscopie optique ; cette protéinurie est composée en proportion très prédominante d'albumine, c'est-à-dire une des protéines sériques de plus petit poids moléculaire et la plus anionique. On invoquait, à l'origine de cette albuminurie, un trouble de la perméabilité capillaire par augmentation de la taille des pores de la paroi. En fait, ces pores n'ont pas de réalité structurale. La perméabilité vis-à-vis des protéines sériques est liée certes à la taille des molécules, mais aussi à leur charge électrique comme l'a montrée l'étude comparative des clairances de dextrans de même poids moléculaire mais tantôt neutres tantôt acides : ces derniers passent plus rapidement dans l'urine, alors que les dextrans neutres sont retenus de façon plus importante tant par le rein néphrotique que par le rein normal. Ce phénomène a une base anatomique : une lame de molécules anioniques (sialoglyco-protéines) recouvre la paroi des capillaires et repousse ainsi les protéines anioniques circulantes. L'altération de la couche de protéines anioniques a été confirmée histologiquement en microscopie électronique, grâce à des techniques spéciales (bleu Alcyan, rouge de Ruthenium), tant chez l'homme dans les NL, que dans certaines glomérulonéphrites expérimentales.

Dans la NL, du moins avec les méthodes usuelles, il n'existe pas d'arguments en faveur d'un mécanisme immunitaire, mais cependant les médications à visée immunodépressive (corticoïdes, agents alkylants, ciclosporine) sont actifs ; en fait des données cliniques déjà anciennes suggèrent le rôle possible d'une anomalie des réactions immunitaires de type cellulaire : guérison possible de la NL après certaines maladies virales (rougeole en particulier), survenue au cours de la maladie de Hodgkin et plus récemment le SIDA, des traitements par l'interferon, toutes situations où existent des anomalies immunitaires des populations lymphocytaires.

Les travaux de ces dernières années ont cherché à préciser ces anomalies, mais les résultats sont discordants. Ces anomalies ne sont d'ailleurs pas spécifiques, étant retrouvées, mais à un degré moindre dans les autres SN :

— augmentation du rapport T4/T8 (inconstante) ;

— diminution des réponses lymphocytaires aux lectines (PHA, Con A) ;

— réduction de la production des IgG, par les lymphocytes en culture, stimulés par le PokeWeed Mitogen ;

— production en quantité exagérée par les lymphocytes en culture, stimulés par la Con A, d'une lymphokine capable d'augmenter la perméabilité capillaire (facteur de perméabilité vasculaire), et incubée avec des coupes de rein, d'altérer la couche de protéines anioniques des capillaires glomérulaires, apportant ainsi une explication possible à la protéinurie. L'existence d'un facteur humoral circulant à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire et de la protéinurie est également suggérée par les faits observés lors de transplantations rénales ; dans certaines NL ayant évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale, en cas de transplantation, une récidive quasi immédiate de la protéinurie massive peut être observée, sans signe histologique de rejet, avec aspect de « rein normal » et immunofluorescence négative. Ces cas évoluent ensuite rapidement vers la glomérulosclérose segmentaire et focale et la destruction progressive du parenchyme rénal.

Par ailleurs, les études cliniques ont suggéré la responsabilité des phénomènes d'hypersensibilité vis-à-vis d'allergènes de l'environnement (pneumallergènes, allergènes alimentaires et aussi médications diverses). Des anomalies cliniques et biologiques de type allergique sont souvent présentes :

— fréquence élevée des antécédents allergiques personnels, décrite pour la première fois par Fontana en 1956 : plus de 40 p. cent des cas. Des études plus récentes confirment ce pourcentage : 38 p. cent pour Thomson, 34 p. cent pour Meadow et 40 p. cent dans une étude personnelle de 40 cas (11 enfants et 29 adultes) ;

— élévation des IgE décrite initialement par Groshong et par nous-mêmes, récemment confirmée par Mansfield et par Meadow et présente dans plus de la moitié des cas (fig. 1) ;

— existence d'une sensibilisation à divers allergènes, mise en évidence par réaction cutanée, recherche des IgE spécifiques et surtout test de dégranulation des basophiles (TDBH). Ce sont des pneumallergènes : pollens, moisissures, et aussi les allergènes les plus communs, tels la pous-

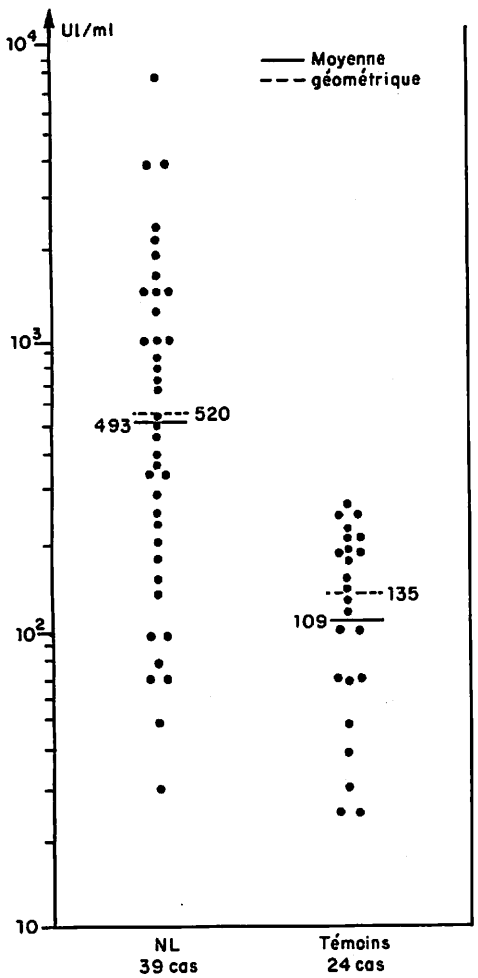


Fig. 1. — *Valeurs des IgE sériques (Rist). Echelle logarithmique.*

sière de maison (acariens), les poils d'animaux (chats, chiens...). Ce sont également les aliments les plus courants (lait de vache, œuf, gluten...) ingérés chaque jour, le plus souvent sans trouble apparent.

Ces données ne constituent pas une preuve de la responsabilité de ces allergènes dans la NL. Le taux élevé des IgE et la sensibilisation qui l'accompagne pourraient être les simples témoins d'une anomalie immunitaire présente dans la NL, dont témoignent les divers faits que nous avons signalés plus haut, ainsi que la prédominance d'un groupe HLA (DR7 dans la NL de l'enfant).

La preuve de la responsabilité d'un allergène donné ne peut être apporté que par des tests de provocation ou d'éviction. Des observations démontratives ont été faites concernant les pneumallergènes, non seulement les pollens pour lesquels le caractère saisonnier rend les faits particulièrement évidents, mais aussi les allergènes les plus communs, tels les moisissures, les acariens, les poils d'animaux...

Plusieurs de nos observations personnelles illustrent bien le rôle des pneumallergènes.

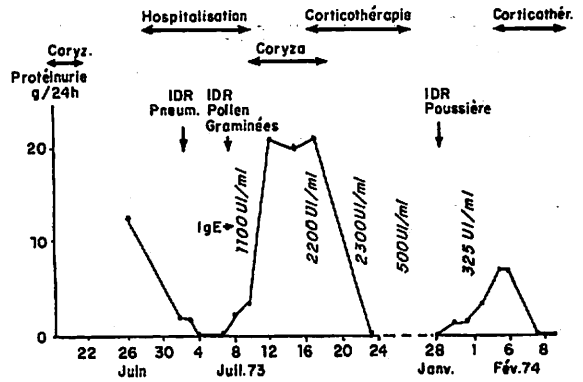


Fig. 2. — *Néphrose lipoïdique par allergie pollinique. Evolution de la protéinurie et du taux d'IgE en fonction de l'exposition aux allergènes et de la corticothérapie.*

Observation 1

Un jeune homme de 26 ans a, à deux reprises, un SN pur apparu au mois de juin. La ponction biopsie rénale permet de faire le diagnostic de NL. L'enquête allergologique met en évidence un rhume des foins. La sensibilité pour le pollen de graminées et la poussière de maison est établie par les tests cutanés, le RAST et le TDBH. Les IgE sériques sont à 2 300 UI/ml. Pendant l'hospitalisation de juin 1973, spontanément le coryza cesse et simultanément la protéinurie diminue puis disparaît. Le retour à son domicile, début juillet, est suivie de la réapparition du coryza et du SN, ce qui nécessite de recourir à la corticothérapie. Ultérieurement un traitement corticoïde local et général fait systématiquement en période de pollinose permet d'éviter à la fois le coryza pollinique et la récidive de l'atteinte rénale (fig. 2).

Observation 2

Mme F. Annie est âgée de 30 ans. En novembre 78, parallèlement à une rhino-bronchite apparaissent des œdèmes avec une protéinurie à 6 g/24 h. Lors de l'hospitalisation la protéinurie baisse rapidement et se stabilise autour de 2 g par 24 h. Les tests cutanés et le RAST indiquent une sensibilisation pour les acariens (dermatophagoïdes). La preuve de la responsabilité est apportée par les variations de la protéinurie après injections d'extraits d'acariens (fig. 3). Ultérieurement une désensibilisation spécifique est suivie d'une disparition complète et durable à la fois de la protéinurie et de la rhinobronchite récidivante.

Observation 3

Elle est schématisée sur la figure 4 et illustre un cas de NL par allergie à la poussière de maison et au poil de chat.

Observation 4

Ce sujet, né en 1959, est atteint depuis l'enfance d'asthme et d'eczéma atopique. Il avait antérieurement à sa maladie rénale, bénéficié d'une cure d'altitude à Briançon où son asthme et son eczéma avaient totalement disparu, puis rechuté dès son retour à son domicile. En 1979, à l'âge de 20 ans apparaît un SN intense, d'emblée cortico-

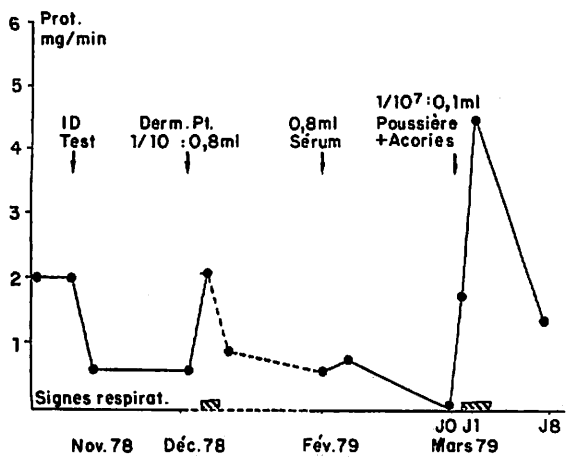


Fig. 3. — *Néphrose lipoïdique en rapport avec une allergie à la poussière ; un traitement ultérieur par cromoglycate endonasal et bronchique, associé à une désensibilisation spécifique est suivi d'une disparition complète et durable de la protéinurie.*

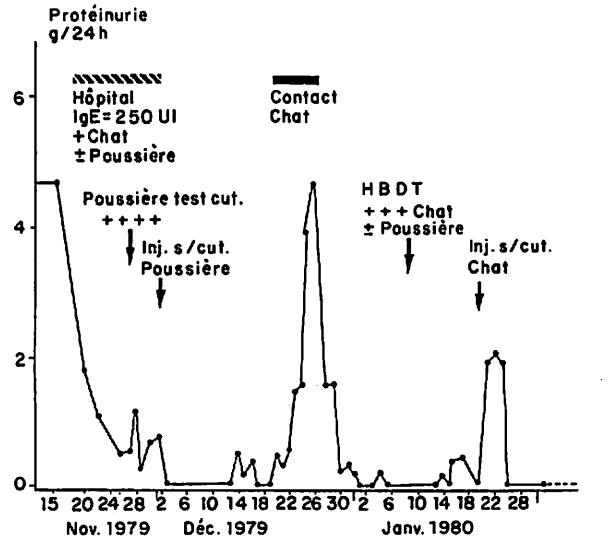


Fig. 4. — *Néphrose lipoïdique récidivante en rapport avec une allergie au poil de chat et à la poussière.*

résistant et résistant également aux agents alkylants, avec persistance des manifestations allergiques et d'un taux d'IgE très élevé. L'enquête allergologique montre une sensibilisation à la poussière de maison, la farine de blé (parents boulangers) et à certaines moisissures. En 1980, au cours d'un séjour de 6 mois à Briançon, asthme et eczéma disparaissent de nouveau complètement, avec parallèlement amélioration importante des signes rénaux, la protéinurie baissant à moins de 1g/24 h. Dès son retour dans le milieu familial, les manifestations allergiques récidivent et la protéinurie s'élève à plus de 15 g/24 h. Ultérieurement apparaît en moins de 3 ans une insuffisance rénale chronique terminale, obligeant au recours à l'hémodialyse, puis à la greffe rénale.

Au total sur 26 observations de NL corticodépendantes ou corticorésistantes où une enquête allergologique a pu être pratiquée, la responsabilité d'un pneumallergène a pu être établie dans de nombreux cas ; dans 6 de ces cas les traitements antiallergiques (mesure d'éviction, désensibilisation) se sont montrées efficaces. L'allergène « poussière-acariens » est le plus souvent en cause, justifiant alors le recours éventuel aux cures d'altitude, au même titre que l'asthme ou les bronchites asthmatiformes récidivantes.

RÉSUMÉ

Le syndrome néphrotique peut, dans certains cas, avoir une origine allergique. Les arguments qui le prouvent sont d'ordre étiologique, dans la mesure où la protéinurie s'installe ou apparaît quand il y a contact avec l'allergène. Ainsi certains syndromes néphrotiques peuvent s'installer chez des sujets subissant une désensibilisation pour manifestations allergiques cutanées ou respiratoires. Chez des sujets ayant eu un syndrome néphrotique, des poussées, des rechutes peuvent apparaître en cas de traitement désensibilisant. Un autre argument est fourni par l'augmentation fréquente des immunoglobulines IgE dans les syndromes néphrotiques comme dans les manifestations allergiques.

Un rôle tout particulier est fourni par les acariens. Ceux-ci en présence des anticorps spécifiques peuvent provoquer un syndrome néphrotique ou des poussées. Cela a des incidences en fait de climatisme. Dans de tels cas en effet, le syndrome néphrotique disparaît en séjour en montagne au-dessus de 1 200-1 300 mètres, altitude où les acariens ne survivent pas. A l'inverse, le retour en climat de plaine peut provoquer la rechute du syndrome néphrotique. On comprend ainsi, dans ce chapitre si particulier de la néphrologie, auquel le Pr G. Lagrue s'est longuement intéressé, les relations entre allergie, immunologie et pathologie rénale.

DISCUSSION AU COURS DE LA SÉANCE

Dr Rouveix :

La NL s'associe-t-elle à d'autres monifestations IgE-dépendantes ?

Réponse :

Oui, il n'est pas rare de constater d'autres signes atopiques tels que eczéma, rhinite.

Dr Rouveix :

Connaît-on des NL induites par un antigène médicamenteux ?

Réponse :

Oui, mais alors associées à d'autres atteintes du parenchyme tels que la GEM. Ces médicaments sont surtout les AINS et les sels d'or.

Dr Rouveix :

L'histaminémie des malades est-elle élevée et a-t-on une idée du mécanisme immuno-pathologique en cause ?

Réponse :

Le dosage de l'histamine est difficile à réaliser, mais chez les quelques malades chez qui il l'a été était élevé. On ne connait pas le mécanisme intime de la NL. On peut supposer qu'il procède du type immédiat et semi-retard, mais exclut le type retard.

Pr Besançon :

Ces allergistes, qui ne voient pas les néphroses lipoïdiques, recherchent-ils les protéinuries latentes ?

Le GALT

D.A. MONERET-VAUTRIN *

(Vandœuvre)

Le GALT (gust-associated-lymphoid tissue) est le tissu lymphoïde intrinsèque des muqueuses et sous-muqueuses digestives. L'essentiel du GALT correspond à tout l'intestin grêle, mais il est également présent avec quelques modifications au niveau de l'estomac et du gros intestin.

Le tissu lymphoïde est drainé par des lymphatiques qui confluent en des nodules mésentériques nombreux (une centaine environ), qui représentent le plus important agrégat lymphoïde de l'organisme.

Les composants essentiels du GALT sont essentiellement des cellules lymphoïdes éparses, dans l'épithélium et surtout la lamina propria, des follicules lymphoïdes isolés et des agglomérats de follicules occupant la muqueuse et la sous-muqueuse dans les 30 derniers cm de l'iléon que l'on appelle plaques de Peyer.

Outre les lymphocytes proprement dits, ce tissu lymphoïde comporte de nombreux plasmocytes sécrétant les 4 principales classes d'immunoglobulines, IgM, IgG, IgA, IgD (la synthèse locale d'IgE, contrairement à ce qui avait été cru il y a une dizaine d'années, paraît rare). La synthèse locale la plus importante, correspondant à 80 p. cent des plasmocytes, est celle d'IgA dimériques liées par une chaîne J, et que l'on appelle IgA secrétoires. Elles se couplent au niveau du passage intraentérocytaire avec une pièce secrétoire, les rendant résistantes à la protéolyse intraluminale.

Le GALT comporte encore de nombreux éléments réticulo-endothéliaux qui sont des macrophages et des cellules particulières appelées cellules interdigitantes ou cellules dendritiques.

Ces dernières années, l'étude des sous-populations lymphocytaires a été menée, d'abord chez l'animal, ensuite chez l'homme, grâce aux anticorps monoclonaux reconnaissant les antigènes de membrane [1].

STRUCTURE DU GALT

L'ÉPITHÉLIUM

On peut considérer que les entérocytes, cellules épithéliales cylindriques à bordure en brosse (microvillosités) font réellement partie du GALT au niveau fonctionnel puisqu'elles synthétisent la pièce secrétoire, qu'elles captent les dimères d'IgA à leur pôle basal pour les secréter, associées au composant secrétoire, au pôle apical, où ces IgAs se fixent au niveau des microvillosités. Elles acceptent également le passage à moindre degré des IgM qui se lient également au composant secrétoire ; mais l'affinité étant moindre, une assez grande proportion des molécules d'IgM sera libre dans la lumière intestinale. Le lieu de ces transports d'IgA et d'IgM est essentiellement les cryptes de Lieberkühn et le tiers basal des villosités. Les autres immunoglobulines passent dans les sécrétions par exsudation entre les cellules épithéliales.

Il existe peut-être une autre fonction immunologique de ces entérocytes. En effet, chez le rat, il a été démontré la présence d'antigènes MHC de classe II, permettant de poser l'hypothèse que l'épithélium jouerait un rôle actif dans la présentation de l'antigène. Chez l'homme, on peut mettre en évidence également des antigènes HLA de classe II : DR exclusivement. Il ne semble pas exister de marquage DQ.

Entre les entérocytes, existent d'assez nombreux lymphocytes dits intra-épithéliaux (LIE). Ils sont thymodépendants car leur nombre est diminué par thymectomie. Une sous-population contient des granules basophiles, et l'hypothèse a été faite qu'il s'agirait d'une population précurseur des mastocytes muqueux. La presque totalité est porteuse du marqueur CD8, correspondant à la sous-population suppressive/cytotoxique, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Il est possible de mettre en évidence par l'immunofluorescence les prolongements digités interépithéliaux de cellules dendritiques (voir chapitre suivant).

LA LAMINA PROPRIA

Les lymphocytes

Ils constituent une nappe lymphoïde et s'amassent par endroit en follicules solitaires. Une faible proportion est constituée par les B lymphocytes (10 à 20 %) porteurs d'immuno-globulines membranaires, la majorité (80 %) correspond aux lymphocytes T. Tant chez l'animal que chez l'homme, la sous-population auxiliaire (CD4) semble numériquement supérieure à la sous-population suppressive/cytotoxique (CD8). L'étude par les marqueurs de membrane CD2 et CD3 montre qu'une certaine proportion de ces lymphocytes n'est pas fonctionnelle (ne porte pas le récepteur pour l'antigène).

Les plasmocytes

Les plasmocytes sont nombreux : 80 p. cent élaborent des IgA, 17 p. cent des IgM, 3 p. cent des IgG. Deux caractéristiques des plasmocytes muqueux sont l'élaboration de la chaîne J et d'autre part l'élaboration préférentielle de l'isotype alpha 2.

Il y a très peu de plasmocytes à IgE.

Les macrophages

Mal connus jusque récemment. Leur étude a progressé avec l'histo-enzymologie (étude des enzymes : phosphatase acide, bétaglucuronidase). On distingue les macrophages classiques et les cellules interdigitantes particulièrement nombreuses. L'hypothèse actuelle est que les

* Service de Médecine D - Immunoallergologie, Hôpital de Brabois, route de Neufchâteau, 54511 VANDŒUVRE.

premiers seraient destinés à la phagocytose et les seconds au traitement et à l'information antigénique.

Les mastocytes muqueux

Il est intéressant de les décrire dans le contexte du GALT, bien qu'il s'agisse de cellules effectrices. Elles sont toutefois thymodépendantes. Elles semblent particulièrement réfractaires à différents processus d'histaminolibération, contrairement aux mastocytes connectifs de la sous-muqueuse. Ils sont porteurs de nombreux récepteurs à IgE et jouent un rôle dans les processus d'allergies et de fausses allergies alimentaires. Des fonctions de phagocytose sont probables. Leur demi-vie est relativement courte : 40 jours ; leur turn-over est donc très augmenté par rapport à celui des mastocytes connectifs ; leur rôle est également à apprécier dans les infections parasitaires (helminthiase). Il faut envisager leur fonction sous l'angle de deux interrelations :

— *thymodépendance,*

— *environnement riche en fibres nerveuses amyéliniques* synthétisant à leur contact des neuropeptides (somatostatine et substance P) modulant les sécrétions mastocytaires.

LES PLAQUES DE PEYER

Au niveau des plaques de Peyer, l'épithélium subit d'importantes modifications, devenant cuboïde puis faisant place à des cellules très particulières, quasi membraneuses, appelées cellules M sans microvillosités, ni mucus, et manquant des antigènes MHC de classe II. Les cellules M sont douées de phagocytose des antigènes solubles et des colloïdes. Elles recouvrent des lymphocytes T, ou des macrophages capables de traiter l'antigène, et qui sont au contact de lymphocytes T.

Les organes folliculaires comportent un centre germinatif, avec un mélange de lymphocytes B, T et de cellules dendritiques ; 80 p. cent des lymphocytes sont des précurseurs de plasmocytes à IgA, car ils sont porteurs déjà d'IgA de membrane. La couronne folliculaire autour des centres germinatifs, est surtout constituée de B lymphocytes. Les régions interfolliculaires contiennent les deux types de lymphocytes et sont thymodépendantes (alors que la couronne paraît thymo-indépendante).

Il n'y a pas de lymphatiques afférents. Dans les lymphatiques efférents se situent 75 p. cent de T lymphocytes et 25 p. cent de B (dont la majorité précurseurs de plasmocytes à IgA).

FONCTIONS DU GALT

Le GALT assure la défense immunitaire, avec d'une part l'exclusion des antigènes éventuellement nocifs, et d'autre part des fonctions liées à l'hypersensibilité retardée ou au maintien d'une tolérance. Les défenses doivent être dirigées contre des antigènes alimentaires (si le mécanisme normal de la digestion est altéré et livre à la muqueuse digestive des antigènes non dégradés), et les micro-organismes (virus, bactéries, parasites, etc.). Bien que nous envisagions ici les fonctions du GALT, il faut bien reconnaître que dans l'exclusion antigénique, jouent des mécanismes non spécifiques à la surface épithéliale, qui dépendent de facteurs mécaniques épithéliaux, de la présence de mucus, de l'ensemble des sécrétions digestives, etc.

EXCLUSION ANTIGÉNIQUE

En ce qui concerne les antigènes alimentaires, de très nombreux travaux chez l'animal ont montré le rôle des IgA secrétoires à la surface de l'épithélium (Walker, Issenbacher, Lebenthal, etc.). Chez l'animal immunisé, l'antigène alimentaire est retenu dans la lumière intestinale par le captage par les IgA secrétoires, et soumis d'autant plus longuement à la digestion enzymatique des sucs pancréatiques et intestinaux.

En ce qui concerne les bactéries, comme *Vibrio cholerae*, les IgA secrétoires inhibent l'adhérence à l'épithélium (idem pour *E. Coli, Salmonella,* etc.).

Le rôle d'anticorps IgG est discuté : jouent-ils un rôle physiologique, comme seconde ligne de défense (modèle de Brandtzaeg), ou bien n'interviennent-ils que dans les maladies inflammatoires intestinales (avec création d'une réaction inflammatoire locale dans la lamina propria, par dépôt d'immuns complexes et lésions dues à l'activation du complément) ?

Le rôle des IgM est assez peu connu. On remarque toutefois leur augmentation de synthèse locale en cas de déficience en IgA ; ils pourraient jouer un rôle vicariant dans le suc intestinal (mais moins efficace).

Il ne semble pas que les IgE soient produites localement, mais elles sont présentes en nombre important à la surface des mastocytes, et leur rôle pathologique en allergie alimentaire est certain. Par contre, le rôle physiologique des mastocytes armés d'IgE reste obscur. Nous avons postulé que les mastocytes armés d'IgE pourraient phagocyter l'antigène lié à leur surface par les IgE spécifiques, et constituer une seconde ligne de défense, d'exclusion antigénique derrière la ligne IgA secrétoires intraluminales (en ce qui concerne les antigènes alimentaires).

Au niveau péritonéal, les IgE armant les macrophages, jouent un rôle important dans la cytotoxicité *dépendant* des anticorps (ADCC) anti-schistosomule (Bilharziose).

L'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

Chez l'animal, la libération de lymphokines par des lymphocytes T dans la lamina propria a été démontrée à la suite d'infections virales et d'immunisation à des antigènes protéiques par voie orale. Le rôle de ces lymphokines n'est pas actuellement certain : l'attraction de macrophages et la stimulation de leur activité, sont probables.

L'hypersensibilité retardée paraît jouer un rôle important dans les mécanismes protecteurs contre les infections. On observe dans la typhoïde une accumulation de monocytes, lymphocytes, avec réponse granulomateuse dans la lamina propria à la suite de l'infection typhique, parallèlement à l'immunité systémique.

Dans la listériose : apparition de macrophages dans les plaques de Peyer, avec phagocytose des bactéries chez les animaux, suggérant fortement l'implication de l'hypersensibilité retardée dans la réponse protectrice.

Un autre rôle des lymphokines pourrait être de stimuler le turn-over des entérocytes. Ceci, en cas d'infestation par des parasites, augmenterait l'expulsion de ces agents pathogènes, avec les cellules infectées.

Une troisième conséquence de l'activation des cellules T, qui pourrait passer par les lymphokines, est la différen-

ciation des cellules mucipares (goblet cells) favorisant les défenses mécaniques par l'augmentation du mucus.

LA CYTOTOXICITÉ

Peu de choses sont encore connues, mais une activité Natural-killer (NK) a été démontrée au niveau des lymphocytes intrépithéliaux et des lymphocytes des plaques de Peyer chez l'animal. La cytotoxicité paraît s'adresser tant aux cellules tumorales qu'à des agents bactériens (*Salmonella, Typhimurium*).

La cytotoxicité médiée par anticorps (ADCC) est une propriété des lymphocytes intraépithéliaux.

MODIFICATIONS DU GALT DANS DES ÉTATS PATHOLOGIQUES

L'allergie alimentaire encore peu étudiée, est un exemple privilégié de pathologie du GALT, puisqu'elle représente la rupture d'une tolérance normale aux antigènes alimentaires [2].

On constate diverses anomalies : des anomalies de synthèse des IgAs sont à l'étude en particulier de la réponse anticorps IgAs dans les sécrétions intestinales [4, 5].

Dans la lamina propria, il existe fréquemment une bascule du rapport plasmocytes-IgA/plasmocytes IgM, en faveur d'une augmentation des plasmocytes à IgM. L'étude des sous-populations lymphocytaires est actuellement en cours.

Au niveau des cellules effectrices, on constate des anomalies mastocytaires variées (mastocytose locale ou au contraire mastocytopénie). L'aspect qualitatif est particulièrement intéressant (cellules délavées témoignant d'une dégranulation locale [3]). L'éosinophilie locale est également variable et ceci correspond probablement à des différences de stimuli antigénique selon les cas.

CONCLUSION

Les fonctions du GALT sont importantes. Le concept d'immunité muqueuse est désormais bien établi. Un certain nombre de faits éclairent le rôle des IgAs, alors que les processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité commencent à peine à être abordés. La tolérance et l'allergie alimentaires sont un secteur privilégié pour l'étude de ces fonctions.

RÉFÉRENCES

1. Newby T.J., Stokes C.R. — *Local Immune Responses of the Gut.* Boca Raton, Floride, CRC Presse Inc., 1984.
2. Moneret-Vautrin D.A., André C. — *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires.* Paris, Masson, 1983.
3. Moneret-Vautrin D.A., de Korwin J.D., Tisserant J., Grignon M., Claudot N. — Ultrastructural study of the mast cells of the human duodenal mucosa. *Clin. Allergy*, 1984, *14*, 471-481.
4. Moneret-Vautrin D.A., Nicolas J.P., Said-Attoumane M. — Untersuchung der gegen Nahrungsmittel gerichteten Serumantikörper IgG und IgA une des ins Darmlumen sezenierten sekretorischen Iga bei 20 gesunden Probanden und 23 Nahrungsmittelallergikern vom Soforttyp mit spezifischem IgE. *Allergologie*, 1984, 7, 285-290.
5. Moneret-Vautrin D.A., Nicolas J.P., Said-Attoumane M. — Régulation de l'absorption antigénique alimentaire par les IgAs intestinales. Réponse IgAs spécifique à la stimulation antigénique, chez les sujets normaux. *Reprod. Nutr. Dév.*, 1984, *24* (5 B).

Etude des immunoglobulines des sécrétions nasales lors de la cure thermale à Luchon

Premiers résultats *

E. OHAYON, M. ABBAL, J. TKACZUK, J.J. BOUBES **

(Toulouse, Luchon)

Depuis quelques années, un intérêt sans cesse croissant est porté à l'étude immunologique des effets des cures thermales, avec pour objectif d'apporter un support biologique à l'observation clinique essentielle : la diminution sensible de la fréquence des infections saisonnières ORL et respiratoires avec baisse de la consommation médicamenteuse pendant les mois suivant la cure thermale. Ces études immunologiques, réalisées chez l'homme et/ou chez l'animal, ont permis de comparer les paramètres biologiques du début à ceux de la fin de cure et éventuellement de la période post-cure selon trois voies d'abord complémentaires :

— dosage dans le fluide nasal des immunoglobulines A (IgA) qui représentent les vecteurs principaux (80 % environ) de la fonction protectrice des anticorps dans les sécrétions [3],

— numération et caractérisation immuno-enzymatique des plasmocytes producteurs d'IgA dans la muqueuse nasale [1, 4, 6],

* Ce travail a été réalisé grâce à une subvention du Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale (1981) et grâce à la collaboration entre :

— les médecins de la station thermale de Luchon qui ont effectué les prélèvements, examiné, traité et suivi les patients et particulièrement les docteurs : Boubes, Boy, Casse, Champion, Darrouzet, Daurin, Delor, Duverdier, Ladrix, Marrache, Marty, Milhes, Pierragi, Rouget, Tulippe,

— J.J. Boubes qui a coordonné localement cette étude,

— le Service d'Immunologie du CHU de Toulouse-Rangueil où ont été réalisés les dosages sur les prélèvements et l'analyse des résultats.

dans le cadre de l'Institut d'Hydrologie médicale de Toulouse et des Pyrénées (Professeur Y. Denard).

** Service d'Immunologie, CHU Toulouse Rangueil, Chemin du Vallon, 31054 TOULOUSE CEDEX.

— mise en évidence d'un effet adjuvant de la cure thermale sur la réponse immunitaire locale et générale vis-à-vis d'un antigène exogène (ou vaccinal) administré par pulvérisations nasales [4, 5, 7].

Cette dernière approche est particulièrement intéressante dans la mesure où elle permet de suggérer un schéma physiopathologique pour l'effet des cures thermales sur les infections des voies respiratoires : l'eau thermale provoque une réaction inflammatoire locale importante, allant souvent jusqu'à une véritable « crise thermale », entraînant une réponse immunitaire qui sera alors efficace, dirigée contre les antigènes des agents infectieux présents au moment de la cure, ces derniers pouvant être soit des hôtes habituels, à l'abri dans les replis de la muqueuse, les cryptes des amygdales ou des diverses formations lymphoïdes, soit des germes exogènes responsables d'épisodes intercurrents de surinfection. Il s'agit donc là d'un effet adjuvant de la réponse immunitaire au sens le plus classique du terme, c'est-à-dire que l'eau thermale, administrée en même temps que les antigènes, entraîne une immunostimulation, une augmentation de la réponse immunitaire contre ces antigènes, se traduisant en particulier par la production locale d'IgA, en même temps qu'une augmentation du taux de l'albumine dans les sécrétions, témoin de la réaction inflammatoire.

Partant de cette hypothèse, le but de ce travail a été de doser l'albumine et les immunoglobulines (IgA, en particulier) dans les sécrétions nasales, au début et à la fin de la cure à Luchon, en tenant compte de l'état de la muqueuse nasale au début de la cure et des réactions présentées pendant la cure.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

PRÉLÈVEMENTS

Pour chaque patient, deux prélèvements sont effectués : l'un en début de cure (P1), en général à J2, l'autre en fin de cure (P2), en général à J21.

La technique de prélèvement du liquide de lavage des fosses nasales est très proche de celle décrite en 1973 par Salvaggio et coll. [8] : 10 ml d'eau salée isotonique sont instillés dans les fosses nasales par la technique de Pröetz ; après un temps de contact d'une minute, le liquide est recueilli dans un tube où l'on rajoute une solution à 2 p. 1 000 en concentration finale d'azote hydrate de sodium afin d'éviter la prolifération microbienne. Les prélèvements sont immédiatement congelés à — 30 °C localement jusqu'à leur expédition au laboratoire.

Après décongélation, ces prélèvements sont soumis à une centrifugation à grande vitesse (12 000 tours/min pendant 5 min) afin de les débarrasser des particules qu'ils contiennent (germes, débris cellulaires, etc.).

Les dosages sont effectués par une technique d'immunonéphélémétrie cinétique utilisant un appareil automatique (auto-ICS II Beckman) avec les contrôles de qualité habituels lors de chaque série de mesure. Le dosage des IgG et des IgM a été abandonné au bout de quelques séries car les taux retrouvés dans le liquide de lavage nasal sont soit inférieurs, soit à la limite du seuil de sensibilité de notre technique. Les deux paramètres retenus pour cette étude sont donc l'albumine et les IgA et les résultats sont exprimés en mg/l.

PATIENTS ET GROUPES CLINIQUES

L'effectif global étudié est de 358 patients qui ont suivi la cure à Luchon essentiellement pendant les saisons 1983, 1984 et 1985 et pour lesquels les deux prélèvements étaient disponibles. Pour la très grande majorité d'entre eux une fiche a permis de noter, entre autres renseignements cliniques, l'affection ayant motivé la cure, l'aspect de la muqueuse nasale en début de cure (allergique, purulent), la tolérance et l'évolution de la cure (crise thermale, infection intercurrente et traitement éventuel). Ainsi, les patients ont été regroupés suivant deux critères :

L'aspect de la muqueuse nasale en début de cure (n = 279)

— G1 : purulent, non allergique (n = 75),

— G2 : non purulent, non allergique (n = 144),

— G3 : allergique, non purulent (n = 50),

— G4 : allergique, purulent (n = 10).

L'évolution pendant la cure (n = 287)

— G5 : pas de réaction thermale, pas de traitement (n = 142),

— G6 : crise thermale avec infection intercurrente ayant nécessité un traitement antibiotique (n = 56),

— G7 : crise thermale n'ayant pas nécessité de traitement (n = 89).

ANALYSE DES RÉSULTATS

La comparaison des taux d'albumine et d'IgA observés pour les deux prélèvements a été soumise à l'analyse statistique par le test du t de Student, calculé à l'aide d'un logiciel informatique (Stat View) développé sur micro-ordinateur (Apple).

Cette analyse permet de comparer pour un *paramètre* donné, d'une part les valeurs du premier prélèvement (P1) à celles du deuxième prélèvement (P2) pour un même individu (prélèvements appariés) et, d'autre part, les moyennes de ces valeurs, sans apparier les prélèvements par individu (prélèvements non appariés).

Il est important de noter qu'il existe de grandes variations individuelles du taux des IgA et de l'albumine dans le liquide de lavage nasal, comme cela a d'ailleurs été noté par d'autres auteurs [3, 6, 8]. C'est pourquoi une étude statistique est nécessaire, portant sur de très grands effectifs, pour mettre en évidence un effet quelconque dans nos conditions de travail.

RÉSULTATS ET ANALYSE

Sur le schéma qui vient d'être exposé seront donc analysés les résultats obtenus sur l'effectif global, puis en fonction de l'aspect de la muqueuse nasale et enfin, suivant l'évolution pendant la cure.

RÉSULTATS OBTENUS SUR L'EFFECTIF GLOBAL

Ces résultats qui sont présentés dans le tableau I mettent l'accent sur l'augmentation du taux de l'albumine sous l'effet de la cure thermale : la différence est hautement significative, que l'analyse porte sur les prélèvements

TABLEAU I. — *Analyse globale (n = 358) par le test de Student, comparant : la moyenne des taux des 1er et 2e prélèvements (non appariés) et les valeurs pour chaque individu des deux prélèvements (appariés). Les dosages sont exprimés en mg/l.*

	Prélèvements non appariés			Prélèvements appariés	
	P1		P2	moyenne des différences (P2-P1)	p
IgA	31,76	NS <------>	36,03	+ 4,27	NS (⩽ 0,1)
Albumine	41,36	p ⩽ 0,005 <------>	55,78	+ 14,42	⩽ 0,0005
IgA/Alb.	1,848	NS <------>	1,521	— 0,327	NS (⩽ 0,375)

TABLEAU II. — *Corrélation entre les variations relatives des taux d'albumine et d'IgA en début et en fin de cure.*

		Albumine		
		P2 > P1	P2 ⩽ P1	
IgA	P2 > P1	126 (35,20 %)	42 (11,73 %)	χ^2 = 37,136 p ⩽ 0,001
	P2 ⩽ P1	82 (22,90 %)	108 (30,17 %)	

TABLEAU III. — *Corrélation entre les variations relatives du taux d'IgA et du rapport évaluant la synthèse locale d'IgA.*

		IgA		
		P2 > P1	P2 ⩽ P1	
$\frac{\text{IgA de P1} \times \text{RT}}{\text{IgA de P2}}$	< 1	82 (22,91 %)	55 (15,36 %)	χ^2 = 14,89 p ⩽ 0,001
	⩾ 1	86 (24,02 %)	135 (37,71 %)	

appariés ou non. L'albumine n'étant pas synthétisée localement, toute élévation de sa concentration dans le liquide nasal doit être considérée comme le résultat d'une transsudation, conséquence des modifications de la perméabilité vasculaire liées à une réaction inflammatoire. On peut l'évaluer en calculant pour chaque individu le rapport entre le taux d'albumine de P2 et le taux d'albumine de P1 ; ce rapport de transsudation (RT) a une valeur supérieure à 1 s'il y a transsudation et si l'on admet que le taux sanguin d'albumine n'a pas varié pendant la cure ou bien que ses variations ont été négligeables.

Globalement, le taux d'IgA n'a que peu augmenté pendant la cure et la différence entre P1 et P2 pour ce paramètre n'est pas significative. De plus, l'augmentation du taux des IgA est d'interprétation difficile : les IgA pouvant être synthétisées par les plasmocytes de la muqueuse nasale, l'élévation de leur taux peut donc être liée soit à une synthèse locale, soit à une transsudation (les immunsérums servant à leur dosage ne font pas la différence entre les IgA d'origine vasculaire et les IgA d'origine sécrétoire). Dès lors, il est intéressant pour les IgA de faire la part de la transsudation (et donc de la réaction inflammatoire) et celle de la synthèse locale qui témoigne d'une réponse immunitaire locale. Mais c'est là un problème très difficile à résoudre. Une première approche dans ce but est d'admettre que s'il y a modification de la perméabilité vasculaire, les molécules d'IgA (qui sont plus de 2 fois plus volumineuses que les molécules d'albumine) traverseront la paroi vasculaire au maximum dans les mêmes proportions que l'albumine.

Le tableau II montre qu'il existe en effet une corrélation statistiquement très significative entre les variations des taux d'albumine et celles d'IgA des deux prélèvements. Cependant, il convient de noter que cette corrélation n'est pas absolue puisque dans 1/3 des cas les deux paramètres varient en sens inverse. Dès lors, on peut calculer pour chaque prélèvement le ratio IgA/albumine et comparer celui de P1 à celui de P2 : une augmentation de ce ratio pendant la cure sera en faveur d'une synthèse locale d'IgA, comme cela est déjà admis [8]. Le tableau I montre qu'il y a en réalité une baisse, certes discrète et non significative de ce ratio, témoignant d'une prédominance de la transsudation. Mais en fait, cette interprétation est à nuancer en raison de la très forte réaction inflammatoire dont témoigne l'augmentation hautement significative du taux d'albumine et qui a tendance à masquer la synthèse locale d'immunoglobulines. De plus, le calcul de ce ratio minimise l'estimation de la synthèse locale d'IgA car, en raison de sa plus petite taille, l'albumine traverse plus facilement la paroi vasculaire.

C'est pourquoi, et sous réserve également de cette dernière critique, une deuxième approche consiste à calculer le produit IgA de P1 X RT qui doit être égal au taux des IgA de P2 s'il n'y a qu'une transsudation. Dès lors on peut considérer que le rapport $\frac{\text{IgA de P1} \times \text{RT}}{\text{IgA de P2}}$ est :

— égal ou supérieur à 1 s'il y a transsudation ou absence de modification (61,73 % des cas),

— inférieur à 1 s'il y a synthèse locale d'IgA certaine (38,27 % des cas).

Le tableau III permet de noter qu'il existe une corrélation statistiquement significative entre la valeur de ce rapport et les variations du taux des IgA.

ANALYSE PAR GROUPES CLINIQUES

La définition des groupes suivant l'aspect de la muqueuse nasale en début de cure fait apparaître que certains groupes ont un effectif insuffisant. C'est pourquoi, les groupes sont réunis deux par deux afin de mieux individualiser le rôle de chacun des deux paramètres : aspect allergique ou aspect purulent de la muqueuse. Les résultats, résumés dans les tableaux IV et V permettent de dégager 4 notions :

— il y a dans tous les groupes une augmentation du taux des IgA dans le prélèvement de fin de cure (P2) par rapport à celui du début (P1) ; mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative ;

— il y a dans tous les groupes une augmentation du

TABLEAU IV. — *Analyse par groupe cliniques : comparaison des moyennes (exprimées en mg/l) par le test de Student sur prélèvements non appariés.*

Groupes	IgA P1	IgA P2	Albumine P1	Albumine P2	IgA/Albumine P1	IgA/Albumine P2
G3 + G4 (allerg.)	33,38	43,64	41,07	64,18	1,41	0,98
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
G1 + G2 (non allerg.)	37,45	41,04	40,61	54,49	2,21	1,97
	NS	NS	$p \leqslant 0,025$		NS	
G1 + G4 (purul.)	43,53	49,31	57,66	82,95	2,96	1,25
	NS	$p \leqslant 0,025$	$p \leqslant 0,005$	$p \leqslant 0,005$	NS	NS
G2 + G3 (non purul.)	33,53	38,21	33,29	45,01	1,94	1,99
	NS	NS	$p \leqslant 0,025$		NS	

TABLEAU V. — *Analyse par groupes cliniques : étude des variations des taux pendant la cure par le test de Student sur prélèvements appariés.*

Groupes	IgA P1 <---> P2	Albumine P1 <---> P2	IgA/Albumine P1 <---> P2
G3 + G4 (allergique)	NS	$p \leqslant 0,05$	$p \leqslant 0,005$
	NS	$p \leqslant 0,005$	NS
G1 + G4 (purulent)	NS	$p \leqslant 0,025$	NS
G2 + G3 (non purulent)	NS	$p \leqslant 0,01$	NS

TABLEAU VI. — *Analyse par groupes d'évolution : comparaison des moyennes (exprimées en mg/l) par le test de Student sur prélèvements non appariés.*

Groupes	IgA P1	IgA P2	Albumine P1	Albumine P2	IgA/Albumine P1	IgA/Albumine P2
G5 (rien)	35,26	40,17	38,37	49,29	2,07	2,24
	NS	NS	NS	$p \leqslant 0,025$	NS	NS
G6 (réaction + trait.)	45,39	47,11	47,21	79,28	2,84	1,02
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
G7 (réaction non trait.)	32,26	40,29	37,95	53,35	1,63	1,43
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
G6 + G7 (réaction)	37,33	42,92	41,53	63,36	2,09	1,27

A noter que la comparaison de G6 + G7 à G5 ne montre aucune différence significative.

taux de l'albumine, statistiquement significative, en particulier par l'analyse du t de Student sur prélèvements appariés. L'augmentation la plus importante est retrouvée pour le groupe G1 + G4 présentant un aspect purulent de la muqueuse nasale, témoignant de l'importance de la réaction inflammatoire ;

— le ratio IgA/albumine est abaissé en fin de cure dans tous les groupes, mais c'est uniquement pour le groupe G3 + G4 (muqueuse d'aspect allergique) que cette baisse est significative statistiquement. Pour ce dernier groupe, la variation du ratio suggère que les phénomènes inflammatoires provoqués par la cure prédominent sur la réponse en IgA. Par contre, pour les autres groupes, la variation faible du ratio suggère pour les IgA une production par réponse immunitaire locale, en plus de la transsudation ;

— la comparaison entre les groupes montre dans le tableau IV que le groupe G1 + G4 de patients présentant en début de cure un aspect purulent de la muqueuse nasale se détache nettement du groupe n'en présentant pas (G2 + G3). En effet, entre ces deux groupes on peut observer une différence statistiquement significative, d'une part pour le taux d'IgA dans le deuxième prélèvement (P2) et, d'autre part pour le taux d'albumine dans les deux prélèvements (P1 et P2) : les taux présentés par le groupe G1 + G4 sont supérieurs à ceux du groupe G2 + G3.

Tous ces éléments plaident en faveur de la production lors de la cure thermale d'une réaction inflammatoire intense et d'une réponse immunitaire avec synthèse locale d'IgA, surtout dans le groupe G1 + G4 présentant une muqueuse infectée. C'est en effet dans ce groupe que l'on trouve la plus forte proportion (43,53 %) d'individus, ayant un rapport IgA de P1 × RT/IgA de P2 inférieur à 1 montrant par le calcul la synthèse locale d'IgA. Cette proportion n'est que de 37,11 p. cent dans le groupe G2 + G3.

ANALYSE PAR GROUPES D'ÉVOLUTION

La définition de ces groupes est plus délicate car elle n'est pas fondée sur des critères objectifs. En effet, si la moitié des curistes n'a présenté aucun incident notable pendant la cure, l'autre moitié a présenté une réaction pouvant être rattachée [2] soit à une « crise thermale » générale, soit à une réaction focale liée généralement à un réchauffement de foyers infectieux latents, soit à une véritable surinfection locale ; la prescription d'antibiotiques en cas d'infection a été, elle aussi, soumise à l'appréciation du médecin traitant et ne représente pas forcément un critère de gravité.

En tenant compte de ces éléments, on peut constater que les résultats figurant dans les tableaux VI et VII n'apportent pas d'éléments supplémentaires par rapport aux analyses précédentes. On retrouve dans tous les groupes :

— une augmentation non significative statistiquement du taux des IgA en fin de cure ;

— une augmentation significative du taux de l'albumine démontrée en particulier par l'analyse sur prélèvements appariés ;

— une variation relativement faible (et non significative) du ratio IgA/Albumine dont la moyenne montre

TABLEAU VII. — *Analyse par groupes d'évolution : étude des variations des taux pendant la cure par le test de Student sur prélèvements appariés.*

Groupes	IgA P1 <---> P2	Albumine P1 <---> P2	IgA/Albumine P1 <---> P2
G5 (pas de réaction)	NS	$p \leqslant 0,05$	NS
G6 (réation + trait.)	NS	$p \leqslant 0,01$	NS
G7 réaction non trait.)	NS	$p \leqslant 0,025$	NS
G6 + G7 (réaction)	NS	$p \leqslant 0,005$	NS

même une tendance à l'augmentation pour le groupe G5 de curistes n'ayant présenté aucune réaction.

Enfin, la comparaison entre ces divers groupes, en particulier entre G5 (aucune réaction) et G6 + G7 (réaction, traitée ou non), ne montre pratiquement pas de différence significative. Cependant, il est intéressant de noter que les résultats les plus nets sont observés pour le groupe G7 d'individus ayant présenté une réaction focale non traitée par les antibiotiques ; c'est d'ailleurs dans ce dernier groupe que la proportion de curistes ayant un rapport IgA de P1 × RT/IgA de P2 inférieur à 1 est la plus élevée (41,57 %), contre 38,73 p. cent pour G5 et 32,14 p. cent pour G6.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les résultats qui viennent d'être exposés montrent donc que la cure thermale à Luchon à pour effet de provoquer une réaction inflammatoire locale très intense dont rend compte la forte augmentation du taux d'albumine dans le fluide nasal et s'accompagnant également d'une augmentation, certes moins forte, du taux des IgA ; celle-ci peut être au moins en partie attribuée à une réponse immunitaire locale avec synthèse d'immunoglobulines par les plasmocytes de la muqueuse nasale.

Il est en effet bien établi actuellement par des études expérimentales [4, 5, 7] que l'eau thermale du Mont-Dore provoque, après une altération superficielle des cellules ciliées de la muqueuse et des phénomènes d'hypersécrétion, une augmentation considérable et durable du nombre de cellules synthétisant les immunoglobulines au niveau des voies aériennes supérieures. Un effet comparable a été observé pour l'eau thermale de Luchon [1]. Ces modifications de la muqueuse constitueraient donc une véritable « préparation », entraînant une sensibilité accrue de la muqueuse vis-à-vis des antigènes et, par conséquent, une réponse immunitaire locale plus importante. Dès lors, on peut en déduire deux notions :

— plus la réaction inflammatoire provoquée par la cure *est intense* et plus cette « préparation » de la muqueuse sera efficace et la production d'IgA plus importante : cela explique que les augmentations les plus importantes du taux d'IgA soient surtout retrouvées dans les cas où le taux d'albumine augmente lui aussi de façon notable (tableaux II, IV, VI) ;

— la production d'IgA sera d'autant plus importante que les causes de stimulation du système immunitaire local seront évidentes : c'est pourquoi les effets les plus nets sont observés dans les cas où la muqueuse nasale présente un aspect purulent en début de cure et dans les cas où l'on observe une réaction focale en cours de cure.

Cette dernière notion est intéressante à souligner car elle peut expliquer le mécanisme de protection contre les agents infectieux acquis pendant et au décours de la cure thermale. Elle est à rapprocher des expériences d'immunisation par voie nasale de Chevance [5] avec la peroxydase et surtout de Hannoun et Debidour [4, 7] avec le vaccin anti-grippal qui ont montré que la production locale d'anticorps était nettement plus importante et la protection plus efficace chez les individus soumis à la cure thermale en même temps que la stimulation antigénique, par rapport aux témoins qui n'ont pas suivi la cure thermale.

Enfin, il est important de noter pour terminer que nos résultats doivent être considérés comme préliminaires car, étant données les variations importantes des valeurs observées dans un même groupe, il est nécessaire d'effectuer une étude statistique sur des groupes ayant des effectifs plus importants.

RÉFÉRENCES

1. Darrouzet J. — Muqueuse pituitaire et cure thermale sulfurée. Etude expérimentale au microscope électronique. *Presse therm. clim.*, 1982, *119*, 69-75.
2. Darrouzet J. — *Communication personnelle.* Résultats non publiés.
3. Debidour A., Auriacombe Y., Chevance L.G., Lesourd M., Hannoun C. — Effets cytologiques et immunologiques de la cure thermale bicarbonatée mixte silico-arsénicale. Etude expérimentale et clinique préliminaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1974, *14*, 17-30.
4. Debidour A., Hannoun C. — Stimulation immunitaire locale de la muqueuse nasale à la suite de la cure thermale bicarbonatée mixte silico-arsénicale du Mont-Dore. *Presse therm. clim.*, 1980, *117*, 59-63.
5. Chevance L.G. — Modification de l'activité des cellules immunocompétentes de la muqueuse nasale après cure thermale au Mont-Dore. *Presse therm. clim.*, 1979, *116*, 231.
6. Chevance L.G., Lesourd M., Debidour A., Auriacombe Y. — Etude cytochimique quantitative de l'immunostimulation locale des muqueuses respiratoires par une eau thermale. *Nouv. Presse méd.*, 1978, *7*, 2625-2627.
7. Hannoun C., Debidour A. — Modification de la réceptivité immunologique locale après une cure thermale du Mont-Dore. *In : Entretien de Bichat, 1978, Thérapeutique, pp. 276-278.* Paris, Expansion Scientifique Française, 1978.
8. Salvaggio J., Lopez R., Arquembourg P., Waldman R., Suy M. — Salivary nasal wash and sputum IgA concentrations in atopic and non atopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, *51*, 335-347.

DISCUSSION AU COURS DE LA SEANCE

Dr Boussagol :

Intérêt de la communication que nous venons d'entendre. Elle est dans la lignée des travaux entrepris à Pasteur sur l'eau du Mont-Dore et qui nous ont prouvé qu'il se passait quelque chose au niveau des cellules immunologiquement compétentes. Cette communication nous démontre qu'il se passe quelque chose également au niveau des IgAs. Il restera bien sûr à prouver qu'il ne s'agit pas de réaction se produisant aussi bien avec « l'eau du robinet » et à démontrer que ces « réactions » peuvent être différentes selon le type d'eau thermale utilisée. Les mécanismes seront également à éclaircir, mais il reste que ces travaux, prolongeant ceux de l'équipe de l'Institut Pasteur, sont ce qui a été fait de plus sérieux, de plus convaincant depuis ces dernières décennies et ils doivent bien sûr être complétés et poursuivis.

DES SOURCES D'ENERGIE POUR UNE SANTE DE FER

PTC

CAPVERN

REINS - FOIE
Vésicule biliaire
Nutrition
Rhumatologie
Piscine de mobilisation neuve
LA DOUCEUR DES PLAINES

CAUTERETS

ORL
Voies respiratoires
Rhumatismes
Etablissements neufs
LA MONTAGNE SAUVAGE

ROCHEFORT SUR MER

RHUMATOLOGIE
Phlébologie
Dermatologie
2 Etablissements neufs "L'empereur" et "Colbert"
LE SOUFFLE DE L'OCEAN

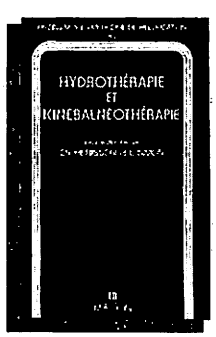
EUROTHERMES

Nom ..... Prénom .....
Adresse .....
Code postal ..... Ville .....
☐ CAPVERN 65130 ☐ CAUTERETS 65110 ☐ ROCHEFORT/MER 17300

21 JOURS POUR RENAÎTRE

EUROTHERMES
168, rue du Faubourg St-Honoré. 75008 PARIS

NOUVEAU



Collection "Problèmes en médecine de rééducation" n° 10

1987, broché, 184 pages, 51 figures, 180 F*

HYDROTHÉRAPIE ET KINÉBALNÉOTHÉRAPIE

Sous la direction de Ch. HERISSON et L. SIMON

Par le biais du thermalisme, l'eau est utilisée dans un but thérapeutique depuis de nombreux siècles. La médecine de rééducation, par essence multi-disciplinaire, a su reconnaître en l'eau un véritable moyen thérapeutique et a su mettre à profit les bénéfices qu'elle peut tirer de l'utilisation de l'eau. Ainsi est née l'hydrokinésithérapie ou kinébalnéothérapie.
Les contre-indications à la kinébalnéothérapie sont finalement limitées et ses indications concernent le vaste domaine de la pathologie locomotrice, qu'il s'agisse d'affections rhumatologiques, neurologiques, ou encore orthopédiques.

La rééducation dans l'eau permet bien souvent, si elle est appliquée précocement, de franchir une étape. Certains mouvements, impossibles à sec sont restitués, la reverticalisation est facilitée. La rééducation de l'eau ne s'oppose donc aucunement à la rééducation à sec, elle en est le complément logique. Elle permet dans certains cas d'obtenir des progrès importants. Elle aide donc à gagner la collaboration et l'adhésion du patient à la dynamique de rééducation.
Cet ouvrage réunit l'expérience de rééducateurs, médecins praticiens et techniciens confrontés au problème de l'utilisation de l'eau en rééducation fonctionnelle pour essayer de mieux définir les modalités pratiques et la place de l'hydrothérapie ou de la kinébalnéothérapie dans la prise en charge des patients.

En vente en librairie ou par correspondance à la Maison du Livre Spécialisé.

MASSON

C.C.L.S. - 10, rue de l'Éperon 75006 PARIS - SIRET 314 248 117 00027

BON DE COMMANDE

(à retourner à la **Maison du Livre Spécialisé**, B.P. 36 - 41353 Vineuil Cedex)

Je désire commander ..... exemplaire(s) de : **Hydrothérapie et Kinébalnéothérapie** par Ch. HERISSON et L. SIMON au prix de 180 F* (ISBN 2-225-81117-2) + participation aux frais de port : 11 F pour 1 vol., 15 F pour 2 vol., 21 F pour 3 ou 4 vol., 32 F pour 5 à 10 vol.
Ci-joint mon chèque de_____ F libellé à l'ordre de M.L.S.
* Prix public unitaire TTC au 16.03.87.

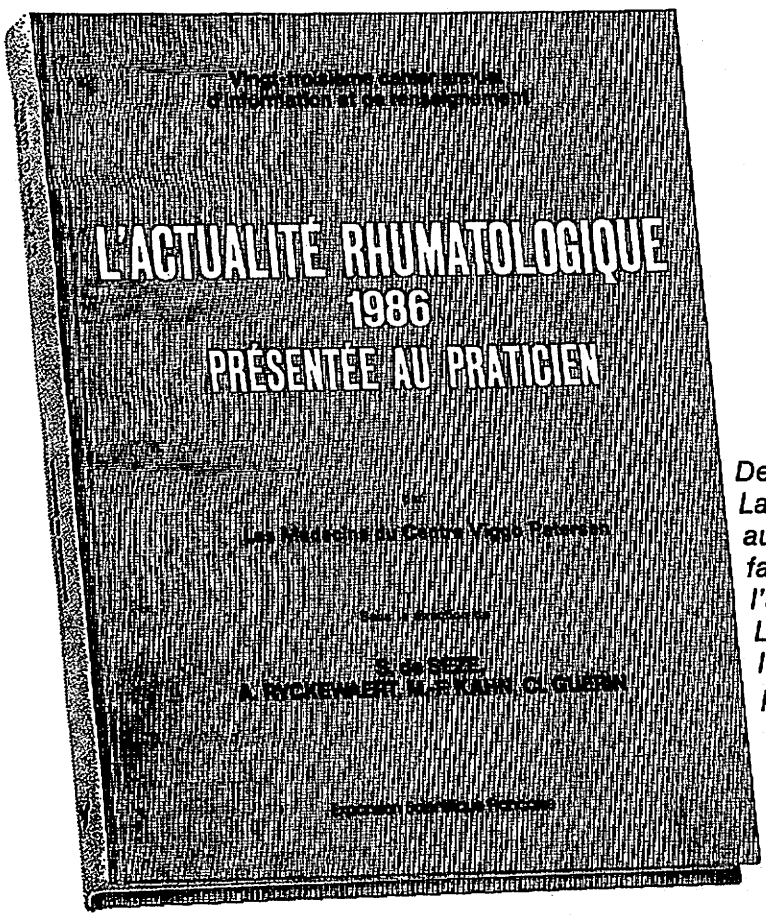
NOM_____ Prénom_____
Adresse _____
Code postal_____ Ville_____ Pays_____

872401

Sans équivalent dans le domaine rhumatologique...

L'ACTUALITÉ RHUMATOLOGIQUE 1986

PRÉSENTÉE AU PRATICIEN



par

Les Médecins du Centre Viggo Petersen

Sous la direction de

S. de SÈZE,

A. RYCKEWAERT, M.-F. KAHN, CL. GUÉRIN

Depuis 23 ans, l'Équipe du Centre Viggo Petersen.(Hôpital Lariboisière, Paris) s'attache à présenter, non seulement au praticien, mais aussi à l'étudiant et au spécialiste, les faits les plus saillants de l'actualité rhumatologique de l'année.

Le 23e volume est dans le droit fil des précédents, avec lesquels il constitue un instrument de travail tout à fait précieux. Qu'il suffise de préciser que depuis 1964, plus de 725 sujets ont été traités, près de 13.000 références citées. Un index cumulatif termine l'ouvrage.

Ce livre comporte 39 exposés regroupés selon les rubriques suivantes :

- Rhumatismes inflammatoires et connectivites
- Pathologie ostéo-articulaire, musculaire et vertébrale
- Métabolisme phosphocalcique
- Biologie-physiopathologie
- Thérapeutiques médicales et leurs complications
- Chirurgie du rhumatisme

1 volume relié, format 17,5 x 22,5 cm
424 pages, nombreuses illustrations
Prix public TTC : **397 F**
(Franco domicile : 414 F)

Bulletin de commande
à retourner à :

L'Expansion Scientifique Française
Service Diffusion
15, rue Saint-Benoît
75278 Paris Cedex 06

Nom _____

Adresse _____

_____

commande ..... ex. de **"L'Actualité Rhumatologique 1986"**
au prix de **414 F** Franco domicile.

règlement joint : ☐

(ISBN 2-7046-1222-6)

☐ chèque bancaire ☐ chèque postal CCP 370-70 Z

Muqueuse pituitaire et cure thermale sulfurée

J. DARROUZET

(Luchon, Bordeaux)

Je veux seulement rappeler un travail expérimental réalisé à Luchon et Bordeaux sur le comportement de la pituitaire du cobaye soumis à la cure thermale sulfurée, travail publié dans la *Presse Thermale et Climatique* en 1982.

Je tiens à évoquer auparavant, car ils ont été les premiers de cette sorte, les travaux de notre confrère Debidour, du Mont-Dore, conjointement avec l'Institut Pasteur (Hannoun, Chevance, Auriacombe, Lesourd) : un premier volet, expérimental, avait montré que la cure du Mont-Dore provoquait sur la muqueuse nasale du lapin une hypersecrétion réactionnelle accompagnée d'une forte augmentation des plasmocytes immunoformateurs dans le chorion.

Le deuxième volet, clinique, démontrait que les curistes du Mont-Dore, soumis un mois après la cure à une vaccination antigrippale par pulvérisation nasale, développaient une réaction immunologique beaucoup plus importante que celle d'un lot témoin soumis à la même vaccination sans cure préalable.

Nous avons voulu vérifier ce qui se passait expérimentalement, avec la cure de Luchon : un lot de cobayes a subi une cure sulfurée sous la forme de lavages de nez quotidiens à l'eau thermale isotonisée. Nous avons prelevé la muqueuse nasale, pour examen au microscope électronique, en fin de cure pour la première moitié du lot, et 15 jours après la fin de celle-ci pour la deuxième moitié.

En fin de cure, on remarque seulement une très intense réaction inflammatoire : vaso-dilatation, œdème, et mobilisation de leucocytes de toutes catégories : macrophages, lymphocytes et polynucléaires envahissent le chorion et s'infiltrent même entre les cellules épithéliales, ciliées ou sécrétoires.

Deux semaines après la fin de la cure, l'orage est passé, les signes d'inflammation aiguë ont disparu, mais le chorion est envahi par des plasmocytes à la fois nombreux et en pleine activité sécrétoire : les sacs de l'ergastoplasme sont dilatés et bourrés de sécrétions qui ne peuvent guère être que des IgA.

Bien entendu, aucune modification de ce type n'apparaît chez les animaux témoins n'ayant subi aucun traitement — et pas davantage dans un autre lot témoin soumis à des lavages de nez quotidiens, pendant 3 semaines, avec du sérum physiologique : que ce soit en fin de cure ou deux semaines après, aucune modification n'est observée qui rappelle de près ou de loin l'action de l'eau thermale.

Il semble donc que l'on puisse tenir pour acquis que l'eau thermale sulfurée déclenche dans un premier temps une réaction inflammatoire suivie d'une réaction immunitaire sous la forme d'une prolifération de plasmocytes hyperactifs dans le chorion. La stimulation immunitaire locale non spécifique pourrait représenter l'essentiel du mode d'action de la cure.

Modulation des réponses immunes induites par les oligo-éléments Perspectives d'étude d'une eau thermale riche en arsenic

B. ROUVEIX et P. MERCIER *

(Paris)

La composition élémentaire des organismes vivants tel que celui de l'homme est formée de nombreux éléments comme les 28 métalloïdes et les métaux rappelés ci-dessous :

— Métalloïdes : carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre, phosphore, fluor, *brome, iode, arsenic, silicium, bore.*

— Métaux : calcium, sodium, potassium, magnésium, *fer, zinc, cuivre, nickel, cobalt, manganèse, aluminium, plomb, titane, étain, molybdène.*

Les oligo-éléments sont en italique.

Ces éléments rentrent dans la constitution de chaque cellule à vie active et remplissent un rôle biologique important. A côté d'un rôle constructif et plastique, certains éléments présents en quantité infime, ont un rôle catalytique, ils portent alors le nom d'oligo-éléments.

Chacun dispose d'un rôle biologique dans un processus vital déterminé. Ils sont indispensables à la vie. Ainsi l'anydrase carbonique renferme du zinc, l'arginase et certaines peptidases contiennent du manganèse, certaines oxydases disposent de molybdène, la vitesse B_{12} de cobalt et les enzymes d'oxydation du cuivre... Ces exemples étant pris parmi bien d'autres. Il est expérimentalement démontré pour quelques oligo-éléments qu'ils sont indispensables au bon fonctionnement du système immunitaire. En tant

* Département de Pharmacologie Clinique, Hôpital Claude Bernard, 75944 PARIS CEDEX 19.

TABLEAU I. — *Action immunomodulatrice des oligo-éléments.*

A) *Aspect morphologique et fonctionnel*

Fonctions	oligo-éléments déficit	accumulation
Atrophie de : thymus rate, ganglion, lymphopénie	Zn, Cu Zn, Fe	— —
Diminution de l'activité des facteurs thymiques	Zn, Cu, Se	?
Diminution de l'activité des interferons	Ni, As	?

B) *Résistance aux infections*

Fonctions	oligo-éléments déficit	accumulation
Augmentation des infections bactériennes virales et fungiques	Zn, Fe, Cu, I, Se, Co, Ni	Pb, Hg, Cd

C) *Immunité humorale*

Fonctions	oligo-éléments déficit	accumulation
Diminution de la réponse anticorps primaire et secondaire	Zn, Fe, Cu I, Se, Co, Ni, Si, Sn, As	Pg, Hg

D) *Immunité cellulaire*

Fonctions	oligo-éléments déficit	accumulation
Mitogénicité (ConA, PHA, LPS)	Li, Zn, Fe Cu, Se, Si, Sn	Pg, Hg
Lymphocyte T cytotoxique déprimé	Zn, Fe	—
Cellule NK déprimée	Zn	—

E) *Hypersensibilité cellulaire*

Fonctions	oligo-éléments Déficit	accumulation
Suppression de l'hypersensibilité retardée cutanée	Zn, Fe, Ni,	Pb

qu'éléments indispensables, ils doivent donc nécessairement être apportés par une nutrition adaptée en quantité et qualité.

DÉFICIT IMMUNITAIRE LIÉ A UNE CARENCE EN OLIGO-ÉLÉMENTS

Il n'est donc pas surprenant qu'une réduction progressive de la prise d'oligo-éléments conduise à diverses affections. Des modifications immunologiques surviennent d'abord latentes, puis évidentes causes de complications infectieuses s'rieuses, voire mortelles. Les données cliniques, épidémiolcgiques et expérimentales suggèrent une relation directe de cause à effet entre déficience en oligo-éléments et infections [1].

Ainsi, une carence en zinc par défaut d'absorption intestinale ou par carence nutritionnelle conduit au déficit immunitaire de l'acrodermatite entéropathique. Cette affection se traduit par des diarrhées, les lésions cutanéo-muqueuses associées à des infections sévères virales et bactériennes. Les réponses à médiation cellulaire et humorale sont perturbées avec une atrophie du système lymphoïde (T_4, T_6 et hormones thymiques abaissés), test cutanés négatifs, transformation lymphocytaire diminuée et chimiotactisme des polynucléaires ralentis. Ces anomalies sont corrigées par l'apport de zinc. Le zinc a un rôle catalytique et régulateur de nombreuses enzymes. La superoxyde-dismutase, par exemple, qui participe aux mécanismes de protection des cellules en réduisant les ions superoxydes en peroxydes, nécessite du zinc.

D'autres carences sont connues. Celle du cuivre réduit la réponse anticorps aux antigènes thymodépendants et entraine une neutropénie. Celle du sélénium entraîne une diminution de la réponse anticorps T-dépendante, notamment lorsqu'elle est associée à une carence en vitamine E. En cas de nutrition parentérale totale prolongée notamment chez les malades opérés du tube digestif, l'insuffisance en sélénium semble responsable de complications infectieuses parfois graves. Ces désordres sont sans doute en rapport avec la perte de systèmes enzymatiques antioxydants comme la glutathion peroxydase, dont le sélénium est le cofacteur indispensable ce qui entraîne au niveau des membranes cellulaires des lésions irréversibles liées à un phénomène de peroxydation lipidique par les radicaux libres de l'oxygène.

Ainsi de nombreux oligo-éléments ont fait l'objet d'investigations immunologiques expérimentales chez l'animal à la recherche des effets d'une éventuelle carence [2, 3]. Les connaissances actuelles sont encore parcellaires et d'interprétation délicate. Il n'est pas de doute que la mosaïque d'observations expérimentales prendra bientôt toute sa signification et permettra une nouvelle approche thérapeutique de certains troubles de l'immunité. Les faits expérimentaux sont représentés dans le tableau I.

UN OLIGO-ÉLÉMENT ENCORE MAL COMPRIS : L'ARSENIC

L'arsenic est connu depuis plus de 2 400 ans dans la Grèce et la Rome antiques. En dépit de cela, l'arsenic fut utilisé empiriquement dans le traitement de la syphilis pendant près de 50 ans. Cet oligo-élément est réputé pour son activité tonique, orexigène, stimulant de l'hématopoïèse, antiparasitaire, bactéricide, fébrifuge et sédatif. La moyenne journalière de la prise naturelle d'arsenic est de 900 µg. La quantité contenue dans le corps humain est de 20 mg environ. Cet oligo-élément agit en découplant la phosphorylation oxydative mitochondriale et en bloquant les fonctions thiols. De fait l'arsenic bivalent inhibe de nombreuses enzymes cellulaires. Pendant longtemps l'arsenic a été occulté en raison de sa mauvaise réputation historique de toxique. Cette négligence est depuis peu réparée par les premiers essais expérimentaux qui démontrent à n'en pas douter que l'arsenic à doses variables est susceptibles de modifier la physiologie de la réponse immune (tableau II).

L'arsenic rend les animaux d'expérience plus sensibles aux infections [4]. De plus, il inhibe le titre d'anticorps et leur synthèse chez la souris [5]. Ces observations peu encourageantes semblent tenir aux fortes doses et à la forme de l'arsenic utilisées. Effectivement, à doses plus faibles, des souris traitées pendant 10 semaines puis stimulées par des cellules de sarcome MSB, induisent beaucoup plus tardivement et beaucoup moins fréquemment un cancer que les animaux témoins [6]. L'immunité à médiation cellulaire est soit indifférente soit stimulée par l'exposition ar-

TABLEAU II. — *Rôle immunomodulateur de l'arsenic*

Propriétés immunologiques	*Espèce/durée d'exposition*	*Effet observé*
Immunité humorale :		
— réponse anticorps	souris/3 sem	diminution
— primaire et secondaire		
Immunité cellulaire :		
	veau/3 j in vitro	augmentation à faible dose
— prolifération lymphocytaire	homme/3 j in vitro	diminution à faible dose
Résistance contre l'infection :		
— virus de la rage	souris/2 sem	diminution (dose forte)
— virus de l'encéphalomyocardite	souris/2 sem	diminution (dose forte)
Tumeur :		
— virus du sarcome Moloney	souris/10-12 sem	diminution
— sarcome MSB	souris/10-12 sem	diminution

TABLEAU III. — *Screening immunopharmacologique de l'eau de La Bourboule. Tests détecteurs.*

Paramètres	*Techniques*
Immunopathologie	— hématologie : NFS — poids : rate, thymus, rein, foie — histologie : rate, thymus, moelle osseuse
Résistance de l'hôte	agents infectieux bactériens et viraux
Immunité à médiation cellulaire	mitogénicité (PHA, ConA, LPS) culture lymphocytaire mixte cytolyse NK dépendante cytolyse T cytotoxique
Immunité humorale	cellules formatrices de plaques
Fonctions macrophagiques	numération, phagocytose activité enzymatique
Hypersensibilité cutanée	test cutanés

senicale. Il semble donc que l'arsenic à certaine dose chez la souris ne stimule pas la formation de cancer et ne supprime pas l'activité cytotoxique des cellules concernées [7].

L'ARSENIC EN CRÉNOTHÉRAPIE

L'arsenic se rencontre fréquemment dans les eaux minérales, le plus souvent à l'état de traces. Seules, trois sources en Europe contiennent un taux d'arsenic suffisamment élevé pour que cet oligo-élément puisse être considéré comme vraisemblablement prépondérant dans l'activité thérapeutique revendiquée. Il s'agit des stations de La Bourboule en France (7 mg/l), de Levico-Vetriolo en Italie (7,2 mg/l) et de Bad Dürkheim en Allemagne Fédérale (17 mg/l). A La Bourboule, la prise arsenicale maximale quotidienne des curistes est environ de 1 mg/j, soit environ 20 mg au total en fin de traitement.

Les propriétés revendiquées incluent une protection contre le choc anaphylactique, un pouvoir antihistaminique et une action sur les systèmes de défense immunitaire, en particulier les immunoglobulines. Les indications recouvrent les affections allergiques des voies respiratoires et de la peau.

Ce contexte, associé au besoin de revalorisation scientifique de la crénothérapie en général, a motivé et justifié la mise en place d'une étude prospective de recherche de l'activité immunopharmacologique de l'eau de La Bourboule. En effet, force est de constater qu'à ce jour aucune preuve expérimentale ne permet d'étayer et d'expliquer l'activité d'un tel traitement.

Le travail en cours repose sur un protocole de screening immuno-pharmacologique chez l'animal. Ce protocole fait appel à des tests détecteurs classiques représentés dans le tableau III. Une modification de la réactivité de ces tests fonctionnels sera l'étape initiale indispensable au passage à la deuxième phase d'étude qui consiste à localiser le site d'interaction de l'eau à l'échelon cellulaire et moléculaire par l'usage de tests analytiques.

CONCLUSION

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal attribuent aux oligo-éléments une action non négligeable sur le système-immunitaire. En effet, le rôle modulateur de ces oligo-éléments sur des systèmes enzymatiques variés des cellules de notre organisme explique que bon nombre d'affections reconnues soit sous la dépendance d'une carence ou à l'inverse d'une accumulation d'un ou plusieurs de ces métaux.

Une étude prospective est en cours chez l'animal pour définir et justifier la prescription d'une eau minérale riche en arsenic, l'eau de La Bourboule, dans le traitement de certaines affections allergiques bronchiques et cutanées.

RÉSUMÉ

Les métaux lourds sont susceptibles de modifier les réponses immunes de l'organisme et plus particulièrement les réponses d'hypersensibilité retardée. Ainsi une carence en zinc résulte en une atrophie des organes lymphoïdes avec une diminution des réponses cellulaires T-dépendantes et des réponses des cellules B formatrices d'anticorps. D'une façon générale, le plomb, l'or, l'argent, le platine, le cadmium, le mercure et le nickel déprime la réponse immune globale alors que le sélénium et le zinc lui permettent un bon niveau de fonctionnement. Parmi les oligo-éléments, la place de l'arsenic dans la réponse-immune est largement inconnue. En fonction de la dose, l'arsenic modifie la production d'interferon et d'anticorps mais ne semble pas altérer les réactions à médiation cellulaire.

En crénothérapie, l'arsenic est largement utilisé avec l'administration de l'eau thermale de La Bourboule. Les indications spécifiques de la cure de cette station justifient une évaluation expérimentale chez l'animal par l'intermédiaire d'un screening immuno-pharmacologique. Seules de telles études seront à même de revaloriser scientifiquement le bien-fondé de la cure thermale en lui donnant l'assise de l'observation expérimentale chez l'animal.

RÉFÉRENCES

1. Yeni P., Ballet J. — Déficit immunitaire et carences nutritionnelles. *In :* Pocidalo J.J. et Coulaud J.P., *Infections, causes de déficits immunitaires*, pp. 43-56. Paris, Arnette, 1984, 43-56.
2. Chandra R.K. — Trace element regulation of immunity and infection. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1985, *4*, 5-16.
3. Koller L.D. — Immunotoxicology of heavy metals. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1980, 2, 269-279.

4. Grainer J.H., Pry T.W. — Effect of arsenicals on viral infections in mice. *Am. J. Vet. Res.*, 1972, *33*, 2299-2304.

5. Blakley B.R., Sisodia C.S., Mukkur D.K. — The effect of methylmercury, tetraethyl lead and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol. Appl. Pharmac.*, 1980, *52*, 245-254.

6. Kerkvliet N.I., Steppan L.B., Koller L.D., Exon J.H. — Immunotoxicological studies of sodium arsenate. Effect of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1980, *4*, 65-69.

7. McCabe M., Maguire D., Nowak M. — The effects of arsenic compounds on human and borne lymphocyte mitogenesis in vitro. *Environ. Res.*, 1983, *31*, 323-327.

DISCUSSION AU COURS DE LA SEANCE

Pr Clanet :

Est-ce que, dans votre étude, vous connaissez ou vous chercherez à déterminer les espèces chimiques de l'arsenic en particulier et, éventuellement, de la silice.

Pr Rouveix :

En ce qui concerne l'arsenic, je pense qu'après captage et transfert de l'eau de La Bourboule As doit être oxydé à la valeur V (arseniate), du fait des modifications du potentiel redox de l'eau thermale au contact de l'oxygène de l'air.

Immunité à médiation cellulaire et cure thermale sulfurée de Cauterets

C. HUGUES, R. FLURIN, F. PAIN

(Cauterets)

Les études cliniques poursuivies dans la station thermale de Cauterets au cours de ces dernières années ont confirmé les données de l'observation clinique traditionnelle et mis en évidence l'action préférentielle de ces eaux dans le traitement des processus infectieux d'évolution chronique ou récidivants, de l'appareil respiratoire et de ses annexes. Il nous a donc semblé opportun d'explorer l'immunité à *médiation cellulaire* au cours de la cure thermale. Ce type d'immunité (groupe IV de la classification de Gell et Coombs), est souvent impliqué dans la pathologie microbienne.

BUT DU TRAVAIL

Déceler d'éventuelles modifications immunitaires au cours de la cure thermale. Nous rappelons que l'antigène étranger peut induire une réponse immunitaire à expression humorale (anticorps spécifiques présents dans les liquides biologiques), et à expression cellulaire (lymphocytes T sensibilisés présents dans les tissus et la circulation), l'un des modes d'expression pouvant prédominer. A côté des techniques lourdes *in vitro* d'évaluation de l'immunité à médiation cellulaire (IMC), les tests cutanés mettant en œuvre des antigènes de rappel ont retenu notre attention, car faciles à manipuler dans une consultation thermale et reproductibles. La nouvelle introduction d'un antigène déjà connu et mémorisé par les lymphocytes T permet de mesurer leur capacité de réaction.

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

LA POPULATION OBSERVÉE

Ce sont des patients venant suivre une cure thermale à Cauterets sur prescription de leur médecin traitant. Ces correspondants médicaux n'ont pas été désignés et sont installés sur tout le territoire français. Les sujets récemment vaccinés, fébriles ou traités par les corticoïdes ont été éliminés. 32 curistes (20 hommes et 12 femmes) ont été soumis à ce protocole au cours des mois d'août et de septembre 1985. Les cas cliniques étaient les suivants :

— rhinites et sinusites	15
— rhinopharyngites, laryngites	12
— trachéites, bronchites chroniques	9
— allergie confirmée	3
— atopie	6
— otites chroniques	2

Ces malades présentaient tous des infections chroniques ou récidivantes.

VARIABLES STATISTIQUES

Le suivi des patients est assuré par la moyenne des deux diamètres de chaque induration cutanée, diamètres perpendiculaires mesurés au pied à coulisse à la 48e heure. Une moyenne inférieure à 2 mm est cotée 0. Par ailleurs un score global représente, en millimètres, la somme des diamètres moyens des réactions cutanées positives lues à la 48e heure.

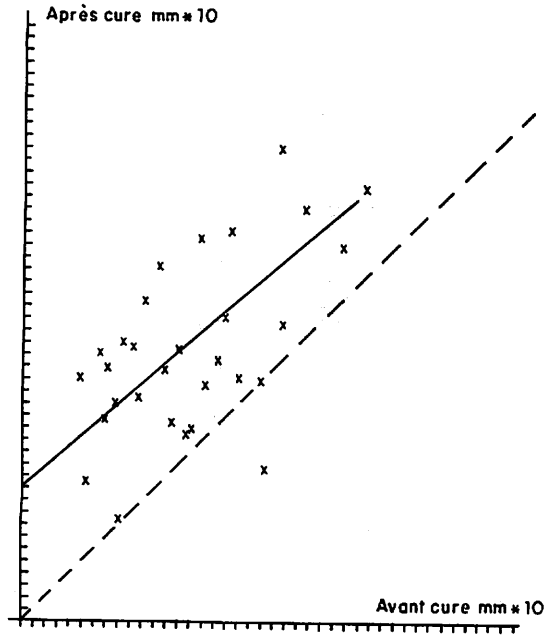
LES MOYENS

Le Multitest de l'Institut Mérieux est un applicateur comprenant 8 têtes de multipuncture, permettant l'entrée simultanée dans le derme profond de sept solutions antigéniques dont la préparation est standardisée, et qui ont été testées de manière à ce que les indurations qu'elles induisent chez le cobaye soient reproductibles. Chaque tête renferme une goutte d'un des sept antigènes suivants, en solution glycérinée à 70 p. cent :

— tetanos antigène dont l'origine est le corps bactérien du *Clostridium tetani* : 550 000 unités Mérieux (uM)/ml,

— diphtérie antigène dont l'origine est le corps bactérien du *Corynebacterium diphteriae* : 1 100 000 uM/ml,

— *Streptococcus* antigène : 300 000 UI/ml,



Ensemble des scores globaux appariés, hommes et femmes

My1	Sy1	Mx1	Sx1
22,86	9,10	13,78	6,84
r1	Po1	Yo1	
0,64	0,85	11,11	

Après	Avant
16,40	12,30
16,70	6,70
29,20	11,20
21,60	16,20
6,00	0,00
32,20	17,30
20,90	7,00
11,70	5,30
8,40	8,10
31,60	14,70
20,80	11,90
18,50	9,60
18,10	7,50
22,70	9,20
23,00	8,30
25,10	16,80
20,10	4,70
15,40	13,70
22,40	12,90
24,60	21,80
12,60	20,20
31,00	26,70
15,90	14,00
34,00	23,50
49,80	22,30
20,00	18,00
19,80	19,80
39,10	21,30
22,20	6,50
35,80	28,40
26,50	10,10
19,50	15,20

Fig. 1. — *Tests cutanés, scores globaux avant, après la cure thermale à Cauterets.*

— témoin glycérine (solution à 70 %),
— *Candida albicans* antigène : 2 000 uM/ml,
— *Trichophyton mentagrophytes* antigène 150 uM/ml,
— *Proteus mirabilis* antigène : 150 uM/ml.

Une pression très ferme, pendant plus de 5 secondes a maintenu le Multitest, pour chaque patient, sur le même territoire cutané pour les deux tests, après désinfection de la peau à l'éther. C'est le même médecin qui a appliqué les tests et lu les réactions cutanées. Ce test est effectué à l'arrivée à l'occasion de la première consultation de cure et 48 h avant le départ et la fin de cure de 18 à 21 jours.

LES RÉSULTATS

LES FAITS OBSERVÉS SUR LES SCORES GLOBAUX

Les moyennes arithmétiques passent pour l'ensemble de l'échantillon de 13,8 mm à 22,9 mm, pour les hommes, de 13,4 mm à 22,2 mm, pour les femmes de 14,5 mm à 24 mm, respectivement avant et en fin de cure thermale. La figure 1 traduit cette augmentation des scores globaux par le déplacement des points au-dessus de la bissectrice (en pointillé), sur l'axe *après* cure. La valeur de la pente po de la droite de régression est de 0,85 ± 0,06 avec le risque α = 5 p. cent (variance de po = 0,03), pour l'ensemble des couples de scores globaux. La liaison est positive — la droite de régression est croissante — liaison très significative avec un risque α inférieur à 0,001, lu dans la table de t pour un nombre de degrés de liberté de 30 :

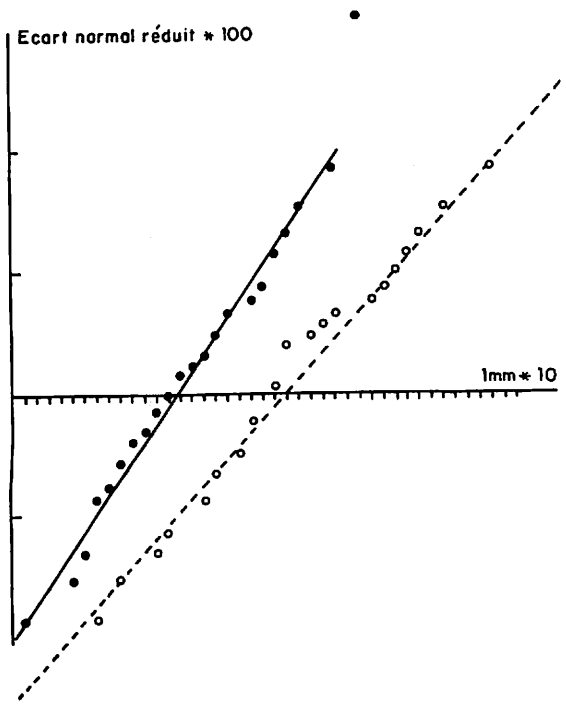
$$t = \frac{r \times \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = 4{,}56.$$

Cette liaison est faible (0,64), on ne pourra donc estimer avec précision le score global de fin de cure à partir du score global avant la cure.

ANALYSE STATISTIQUE

La méthode

La méthode exposée sera utilisée pour toutes les distributions suivantes. Pour toutes les valeurs x, prises par les scores on calcule les fréquences relatives et cumulées observées auxquelles correspondent des écarts à la moyenne u, de la loi normale centrée réduite (moyenne 0, écart type 1), et pour une distribution gaussienne quelconque un écart normal réduit $u = \frac{x-m}{s}$, équation de la droite de Louis Henry. Les points (x, u) seront donc alignés si la distribution observée d'écart type s, est normale. De plus la distribution gaussienne théorique d'espérance mathématique et d'écart type respectivement égal à la moyenne et à l'écart type de la distribution observée, permet de comparer dans chaque classe l'effectif attendu a et l'effectif



Ecart (●)	Diamet (●)	Ecart (o)	Diamet (o)
—1,8663	1,0000	—1,8663	7,0000
—1,5382	5,0000	—1,5382	9,0000
—1,3165	6,0000	—1,3165	12,0000
—0,8890	7,0000	—1,1503	13,0000
—0,7756	8,0000	—0,8890	16,0000
—0,5799	9,0000	—0,6745	17,0000
—0,4016	10,0000	—0,4902	19,0000
—0,3186	11,0000	—0,2378	20,0000
—0,1586	12,0000	0,0000	21,0000
0,0000	13,0000	0,0778	22,0000
0,1560	14,0000	0,4016	23,0000
0,2378	15,0000	0,4874	25,0000
0,3186	16,0000	0,5799	26,0000
0,4874	17,0000	0,6745	27,0000
0,6745	18,0000	0,7756	30,0000
0,7756	20,0000	0,8853	31,0000
0,8853	21,0000	1,0110	32,0000
1,1503	22,0000	1,1583	33,0000
1,3165	23,0000	1,3165	34,0000
1,5301	24,0000	1,5301	36,0000
1,8663	27,0000	1,8663	40,0000
3,1000	29,0000	3,1000	50,0000

Scores globaux avant la cure thermale à Cauterets, H+F, 32 cas (●—●) (trait plein)

Mx1	Po1	Sx1	Yo1
13,78	0,15	6,81	—2,02

Scores globaux après la cure thermale à Cauterets, H+F, 32 cas (O) (pointillé)

Mx2	Po2	Sx2	Yo2
22,81	0,11	9,05	—2,51

Fig. 2. — *Distribution des scores globaux des tests cutanés, avant et après la cure.*

observé o. Si la somme des rapports des carrés de l'écart o-a, sur a est trop grande, un test non paramétrique de Wilcoxon pour les séries appariées est alors pratiqué.

Les scores globaux des tests cutanés

Ensemble des scores globaux

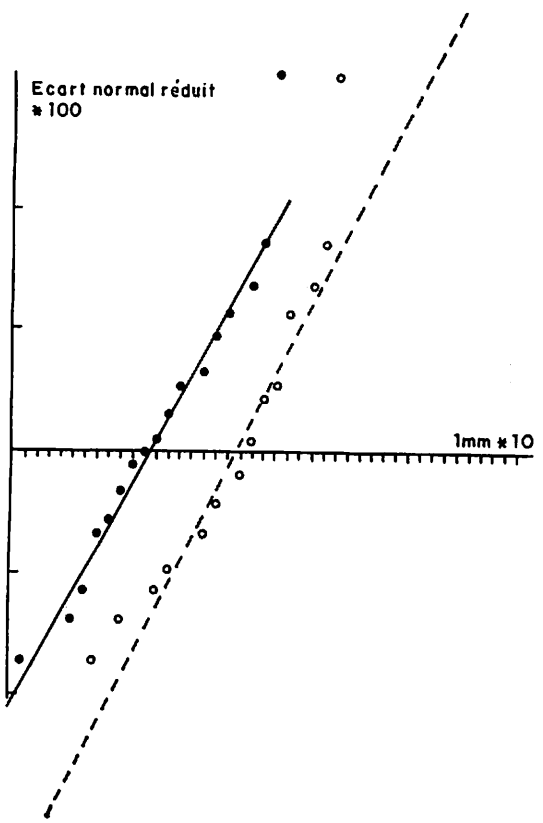
Sur la figure 2, les scores globaux avant cure ont une distribution normale de moyenne 13,78 mm et d'écart type 6,81. Par contre, l'ajustement analytique des scores globaux après cure n'est pas satisfaisant et le test de normalité graphique montre d'une part une pente générale plus faible, d'autre part un alignement des points qui permet de repérer deux droites, témoins de deux sous-populations. Ces deux sous-populations ont été séparées par itération à l'aide d'un tableur créé par l'un de nous, de manière à dégager une population homogène par rapport à la population avant cure.

Scores globaux inférieurs à 28 mm

C'est ainsi que nous avons scindé les scores après cure en deux groupes séparés par la limite de 28 mm. Les 24 scores inférieurs ont été comparés à leurs paires correspondantes avant la cure (fig. 3). La différence des pentes ou plutôt le rapport des variances ne diffère pas significativement de 1. En effet, le rapport F des variances observées est égal à F = 1,15 ce qui est inférieur à la limite supérieure de ce rapport F = 2,31 lu dans la table de Fisher-Snedecor (point 2,5 %). La différence des variances des deux groupes de scores inférieurs à 28 mm, avant et après cure n'est pas significative avec le risque α = 5 p. cent, les deux groupes ayant une distribution normale. Nous pouvons comparer les moyennes du groupe avant cure (11,45 mm) et du groupe après cure (18,66 mm) par l'étude de l'écart entre la moyenne de leurs différences et le zéro.

Etude des moyennes des différences entre les séries avant et après cure, sur l'ensemble des scores globaux et sur ceux inférieurs à 28 mm

La distribution des différences de tous les scores globaux et de celle des scores appariés inférieurs à 28 mm est normale (fig. 4). Pour l'ensemble des 32 paires (nd), la moyenne des différences md est de 9,8 mm et l'écart type sd = 7,96.. Les moyennes des scores avant et après cure diffèrent significativement avec le risque α = 0,001 lu dans la table de Student pour le nombre de degrés de liberté de 31 (t31 = 3,646) et $t = \frac{md - 0}{\frac{sd}{\sqrt{nd}}} = 6,99$: t est supérieur à t31. Pour les 24 paires de scores globaux inférieurs à 28 mm, le même raisonnement (md = 7,21 mm ; sd = 5,96 ; t = 5,92) conduit à une différence significative des scores avant et après cure avec un degré de signification de 0,001. Les scores globaux supérieurs à 28 mm semblent traduire une hypersensibilité à ces anti-



Ecart (•)	Diamet (•)	Ecart (o)	Diamet (o)
—1,7392	1,0000	—1,7279	7,0000
—1,3852	5,0000	—1,3852	9,0000
—1,1503	6,0000	—1,1503	12,0000
—0,6745	7,0000	—0,9861	13,0000
—0,5505	8,0000	—0,6745	16,0000
—0,3186	9,0000	—0,4316	17,0000
—0,1055	10,0000	—0,2096	19,0000
0,0000	11,0000	0,1055	20,0000
0,1055	12,0000	0,4316	21,0000
0,3186	13,0000	0,5476	22,0000
0,5476	14,0000	1,1503	23,0000
0,6745	16,0000	1,3852	25,0000
0,9861	17,0000	1,7279	26,0000
1,1503	18,0000	3,1000	27,0000
1,3852	20,0000		
1,7279	21,0000		
3,1000	22,0000		

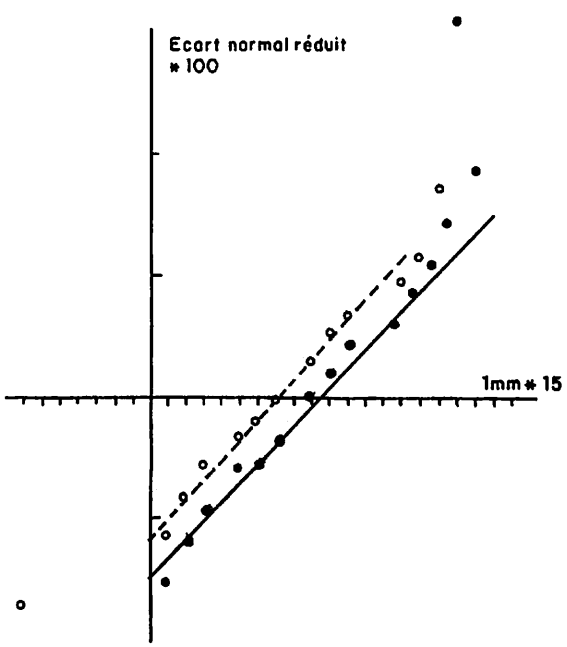
Scores globaux avant la cure thermale à Cauterets, < 28 mm, 24 cas (H+F) (•)

Mx1	Sx1	Po1	Yo1
11,45	5,44	0,18	—2,10

Scores globaux après la cure thermale à Cauterets, < 28 mm, 24 cas (H+F) (O)

Mx2	Po2	Sx2	Yo2
18,66	0,19	5,07	—3,6814

Fig. 3. — *Scores globaux des tests cutanés < 28 mm, avant et après cure.*



Ecart (•)	Diamet (•)	Ecart (o)	Diamet (o)
—1,8663	—7,0000	—1,7279	—7,0000
—1,3165	1,0000	—1,1503	1,0000
—1,0110	2,0000	—0,8134	2,0000
—0,7756	3,0000	—0,5476	3,0000
—0,4874	5,0000	—0,3186	5,0000
—0,3186	7,0000	—0,2096	6,0000
—0,2378	8,0000	0,0000	7,0000
0,0000	9,0000	0,3189	9,0000
0,1586	10,0000	0,5476	10,0000
0,3186	11,0000	0,6745	11,0000
0,4902	14,0000	0,9861	14,0000
0,6745	15,0000	1,1503	15,0000
0,8890	16,0000	1,7279	16,0000
1,1503	17,0000	3,1000	17,0000
1,5382	18,0000		
1,8663	28,0000		
3,1000	32,0000		

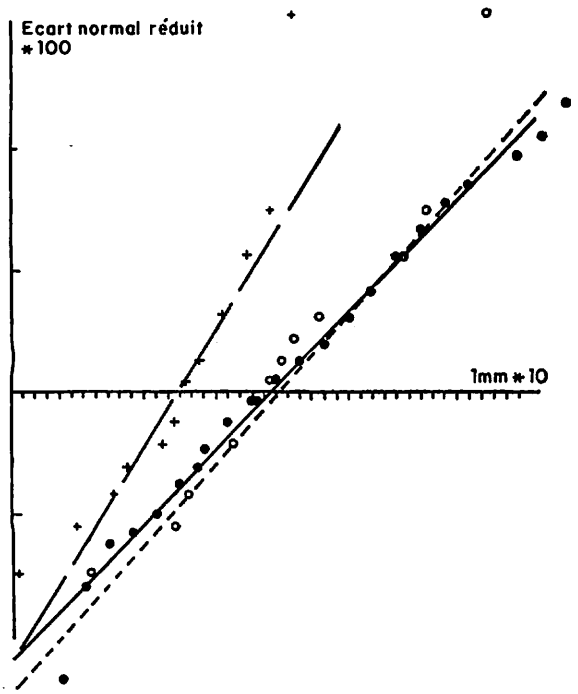
Différence des scores globaux des tests, après-avant cure, 32 cas H+F (•), H+F (trait plein)

Mx1	Po1	Sx1	Yo1
9,84	0,125	7,96	—1,24

Différence des scores globaux des tests après-avant cure, 24 cas H+F (O) < 28 mm, (pointillé)

Mx2	Po2	Sx2	Yo2
7,21	0,17	5,9598	—1,2094

Fig. 4. — *Différence des scores globaux des tests cutanés, H + F.*



Tests cutanés, population de référence française, de 41 à 65 ans, 114 hommes, d'après Biron et coll. (●)

Mx1	Po1	Sx1	Yo1
21,5438	0,1027	9,73	—2,2133

Écart (●)	Diamet (●)	Écart (o)	Diamet (O)	Écart (+)	Diamet (+)
—2,3656	4,0000	—1,4985	6,5000	—1,5063	0,5000
—1,6164	6,0000	—1,1123	13,5000	—1,1123	5,5000
—1,2536	8,0000	—0,8416	14,5000	—0,8416	8,5000
—1,1601	10,0000	—0,6250	15,5000	—0,6250	9,5000
—1,0027	12,0000	—0,4316	18,5000	—0,4316	12,5000
—0,7454	14,0000	—0,0828	20,5000	—0,2533	13,5000
—0,4789	16,0000	0,0828	21,5000	0,0828	14,5000
—0,2663	18,0000	0,2533	22,5000	0,2533	15,5000
—0,0878	20,0000	0,4316	23,5000	0,6219	17,5000
0,0878	22,0000	0,6219	25,5000	1,1123	19,5000
0,2430	24,0000	1,1123	32,5000	1,4985	21,5000
0,3826	26,0000	1,4985	34,5000	3,1000	23,5000
0,6068	28,0000	3,1000	39,5000		
0,8345	30,0000				
1,1170	32,0000				
1,3532	34,0000				
1,5464	36,0000				
1,7060	38,0000				
1,9431	42,0000				
2,0969	44,0000				
2,3656	46,0000				
3,1000	50,0000				

Hommes de 41 à 65 ans, après la cure thermale à Cauterets, 15 cas (O)

Mx2	Po2	Sx2	Yo2
22,26	0,11	8,9320	—2,4929

Hommes de 41 à 65 ans, avant la cure thermale à Cauterets, 15 cas (+)

Mx3	Po3	Sx3	Yo3
13,73	0,16	6,21	—2,2093

Fig. 5. — *Hommes de 41 à 65 ans, scores globaux des tests cutanés.*

gènes. Ce phénomène avait déjà été remarqué par Biron et coll. dans leur article sur la population de référence française.

La population de référence française et les résultats

Nous avons réparti les scores globaux en fonction de l'âge des patients dans les mêmes classes que celles choisies par Biron. Pour des raisons numériques, nous avons comparé la classe modale de l'étude, celle des patients de 41 à 65 ans (fig. 5), soit 15 hommes et 6 femmes aux 114 hommes et 86 femmes de la population de référence.

— Les hommes de 41 à 65 ans :

Population avant cure et population de référence :

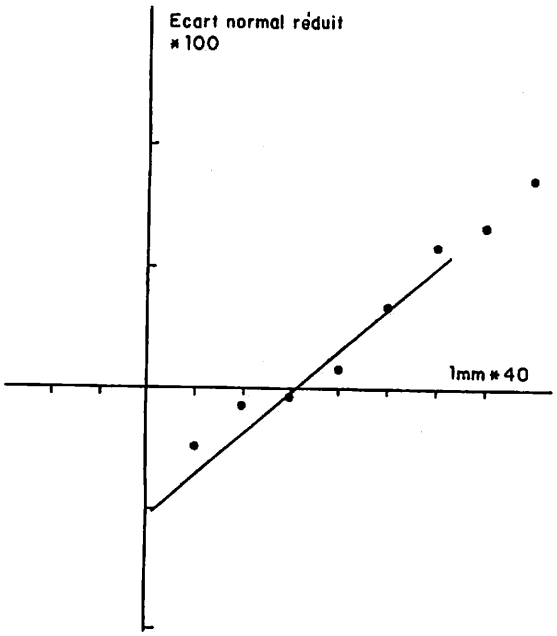
L'analyse de variance entre la population avant cure A et le groupe de référence R est possible car la série A est extraite d'une population distribuée normalement et la droite de Henry est suivie par les points de la série A ; le groupe R est distribué normalement. Cette analyse consiste à former le rapport F des variances des séries R et A (F = 2,45) et à le comparer à la limite supérieure tolérable de ce rapport donnée par la table de Fisher-Snedecor (point 2,5 %) : Fsup 2,5 p. cent = 2,55. Donc bien que les pentes des droites apparaissent différentes sur le graphique, les deux variances ne diffèrent pas significativement avec le risque α = 5 p. cent. Ensuite comparons les moyennes respectives mA et mR des deux groupes A et R en prenant du fait du petit échantillon A une variance commune $s^2 = \dfrac{(x - mA)^2 + (x - mR)^2}{nA + nR - 2} = 88{,}56$.

D'où la valeur de tA,R :

$tA,R = \dfrac{mR - mA}{\sqrt{\dfrac{s^2}{nR} + \dfrac{s^2}{nA}}} = 2{,}929$. Cette valeur de tA,R est supérieure à la valeur t 127 = 2,576 lue dans la table de t pour un nombre de degrés de liberté de 127. Ces moyennes diffèrent donc de façon significative (α = 0,01). La moyenne des scores globaux des hommes de 41 à 65 ans avant la cure thermale est *inférieure* à la moyenne des scores globaux des hommes sains de la même classe d'âge de la population de référence.

Population après cure (C) et population de référence :

La figure 5 parle d'elle-même. Le rapport F des variances des populations C et R (F = 1,187) est inférieur à la limite supérieure admissible (Fsup = 2,55) donnée par la table point 2,5 p. cent. Les variances ne diffèrent pas significativement avec le degré de signification de 5 p. cent. Le même cheminement que ci-dessus conduit à la variance commune s = 93,1 et à la valeur tC,R = 0,264 nettement inférieure à la valeur t127 lue dans la table de t pour le risque α = 5 p. cent et le nombre de degrés de liberté de 127 (t127 = 1,96). La différence des moyennes des scores globaux des hommes de 41 à 65 ans après la cure thermale,



Écart	Diamet
—1,8663	—2,0000
—1,5382	—1,0000
—0,4902	1,0000
—0,1586	2,0000
—0,0778	3,0000
0,1560	4,0000
0,6745	5.0000
1,1503	6,0000
1,3165	7,0000
1,7169	8,0000
1,8663	9,0000
3,1000	11,0000

Différence des tests à la tuberculine, 32 cas H+F

Mx1	Po1	Sx1	Yo1
3,1562	0,34	2,9359	—1,0750

Fig. 6. — *Différence des tests à la tuberculine, après-avant la cure.*

et des scores globaux des hommes sains de la même classe d'âge, *n'est pas significative.*

— Les femmes de 41 à 65 ans :

L'effectif est petit mais le test T de Wilcoxon pour les séries appariées montre une différence significative (α = 5 %) entre les scores globaux avant et après la cure, leurs moyennes arithmétiques passant respectivement de 15,3 mm à 22,3 mm. Les sujets sains de la population de référence ont une moyenne des scores globaux de 14,67 mm.

Variations des scores globaux selon le sexe

Le test T de Wilcoxon consiste à former pour chaque paire la différence classée par valeurs absolues croissantes, négatives ou positives. Si les deux séries sont identiques il y aura en moyenne autant de différences positives que négatives, la somme respective P ou N de leurs rangs étant alors égale.

— Les hommes :

La table T de Wilcoxon fixe la limite inférieure de T = 38 (T est le plus petit des deux totaux P ou N), pour n = 20 et le risque α = 0,01. Comme N = 7, la différence des scores globaux avant et après la cure thermale est donc significative avec le risque α = 0,01.

— Les femmes :

Pour ces 12 malades la somme N = 0, la limite inférieure donnée par la table est T = 7. La différence est significative avec le risque α = 5 p. cent.

En conclusion sur les scores globaux, un seul patient atteint de rhinosinusite spasmodique souvent surinfectée a présenté une diminution du score global. L'observation notait une amélioration clinique au cours de la cure thermale avec disparition des éternuements et de l'hydrorrhée. La variation du score global a été inférieure à 1 mm pour deux malades, témoins de la fiabilité de ce suivi de la cure thermale. La majorité des curistes ont vu leur score global augmenter et se normaliser.

Les scores de chaque antigène

Antigène tuberculine (fig. 6)

La différence des scores appariés est distribuée normalement selon une moyenne md = 3,15 mm et un écart type de 2,93. La comparaison de la moyenne de ces différences à 0, donne un écart très significatif ε = 6,08 correspondant à un risque α inférieur à 10 E-7 lu dans la table de l'écart réduit. Les moyennes des scores avant et après la cure thermale à Cauterets diffèrent donc significativement, passant respectivement de 3,97 mm à 6,94 mm. Cette donnée est importante car G. Middlebrook précise l'absence de variation des réactions cutanées à la tuberculine lors de la répétition des tests [10]. Tout au plus pourrait-on obtenir lors de nombreuses répétitions une désensibilisation à la tuberculine — car la dose d'antigène est relativement faible — et donc une diminution des réactions cutanées.

Antigène tétanos

Comme pour les antigènes suivants, la distribution n'est pas normale et se rapprocherait d'une distribution exponentielle-normale. Le test de wilcoxon pour les séries appariées donne une différence *non significative* même en acceptant le risque α = 5 p. cent : la plus petite somme des rangs des différences non nulles, classées par valeur absolues croissantes étant la somme des différences de signe moins N = 77, alors que la limite inférieure est de 46 pour le risque α = 5 p. cent dans la table de Wilcoxon. Le même

pourcentage d'anergiques (0,5) a été constaté en début et fin de cure.

Antigène streptocoque

Le nombre n de paires non nulles 22 étant supérieur à 20, il est permis de considérer normale la distribution des sommes des rangs des différences et de former l'écart réduit ε_N =

$$\varepsilon_N = \frac{\frac{n\,(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n\,(n+1)\,(2n+1)}{24}}} = 3{,}42.$$

Ce qui correspond à un degré de signification $\alpha = 0{,}001$ lu dans la table de l'écart réduit. La différence des scores avant et après la cure thermale est significative, les moyennes arithmétiques passent respectivement de 1,8 mm à 2,8 mm et le pourcentage d'anergiques de 0,5 à 0,34 en fin de cure.

Antigène diphtérique

L'écart réduit $\varepsilon_N = 2{,}02$ (le nombre de paires non nulles est 24) correspond à un degré de signification α de 5 p. cent. La différence des scores avant et après cure est significative avec ce risque α, leurs moyennes arithmétiques passent respectivement de 1,9 à 2,7 mm et le pourcentage d'anergiques de 0,53 à 0,25 en fin de cure.

Antigène candida

L'écart réduit $\varepsilon_N = 3{,}94$ (il y a 28 paires non nulles) correspond à un degré de signification α inférieur à 10 E-4. La différence des scores avant et après cure est très significative, leurs moyennes arithmétiques passent respectivement de 2,7 à 4,5 mm et le pourcentage d'anergiques de 0,41 à 0,1 en fin de cure.

Antigène trichophyton

La différence des scores avant et après cure est significative avec un risque $\alpha = 1$ p. cent, car N est égal à 0 pour une limite inférieure de 16 lue dans la table. Les moyennes arithmétiques évoluent respectivement de 1,2 à 2,5 mm et le pourcentage d'anergiques de 0,78 à 0,53 en fin de cure.

Antigène proteus

La différence n'est pas significative pour 16 paires non nulles et une limite inférieure N = 30 encore inférieure à la valeur N = 38 de la série observée, avec le risque $\alpha = 5$ p. cent. Les scores des tests avant et après cure ne sont pas significativement différents au risque d'erreur α. Le pourcentage d'anergie passe de 0,78 à 0,59 en fin de cure.

Nous opposerons l'antigène tétanos qui fait intervenir classiquement des facteurs sériques avec des réactions cutanées sans variations significatives au cours de la cure thermale à l'antigène tuberculine qui fait intervenir des facteurs cellulaires, avec une augmentation très significative du score en fin de cure.

CONCLUSION

Le score des tests cutanés évaluant l'immunité à médiation cellulaire augmente de façon significative au cours de la cure thermale de Cauterets. Le score à l'arrivée est inférieur à la moyenne nationale, ce qui est en faveur d'une baisse de l'immunité à médiation cellulaire chez les infectés chroniques soumis à la cure de Cauterets. La normalisation de ces tests au cours de la cure thermale offre une base biologique aux résultats cliniques observés.

RÉFÉRENCES

1. Belghiti J. et coll. — Appréciation du risque infectieux post-opératoire par les tests d'hypersensibilité retardée. *Nouv. Presse méd.*, 1978, 7, 3337-3341.
2. Biron G. et coll. — Etude sur une population française de référence de l'hypersensibilité cutanée retardée par le dispositif Multitest IMC. *In : Journées méditerrannéennes d'Anesthésie-Réanimation, Montpellier, 6-7 juin 1980.*
3. Champault G. et coll. — Evaluation de l'état immunitaire en milieu chirurgical. Comparaison de deux méthodes : multipuncture ou intradermo-réaction. *Méd. Chir. Dig.*, 1981, *10.*
4. Cluzel P. — Etude d'un score d'immunité cellulaire dans une population tout venant de diabétiques hospitalisés. *Rev. Méd. Clermont-Ferrand*, 1982, n° 5.
5. Garen C. et coll. — La multipuncture au cours des anesthésies à l'halothane. *Anesth. Analg. Réanim.*, 1981, *38*, 669-673.
6. Kniker W.T. et coll. — The multi-test system : a standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. *Ann. Allergy*, 1979, *43.*
7. Lesourd B. et coll. — Un test simple d'immunité cellulaire au lit du malade : la multipuncture. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, *9*, n° 45.
8. Kouchner G. — Peut-on évaluer la résistance immunitaire aux infections. *Immunol. Méd.*, 1983, n° 1.
9. Lesourd B. et coll. — Multitest : un nouveau test d'hypersensibilité retardée utile chez le sujet âgé. *In : Premier congrès francophone de gérontologie, 17-18 septembre 1979.* Paris, Londres, Masson, 1981.
10. Middlebrook G. — *Bacterial and mycotic infection in man.* Dubos R.J., Hirsch J., Londres, Pittman medical publishing ; J.B. Lippincott book, 4e éd., Philadelphie, 1965.
11. Multitest. — Brochure Institut Mérieux.
12. Moulias R. et coll. — Problèmes immunologiques du sujet âgé. *Concours méd.*, 1980, *102*, 2223-2227.
13. Adami G.F. et coll. — Delayed hypersensitivity serial evaluation by means of a multitest system. *Medicine*, 1981, *9*, 1132.

DISCUSSION AU COURS DE LA SEANCE

Pr Clanet :

En ce qui concerne les différences d'action que vous avez observées entre les oligo-éléments dans l'eau sulfurée de Cauterets et les solutions d'oligo-éléments préparées en laboratoire, il faut noter les points suivants :

— dans les eaux sulfurées, ces éléments sont maintenus à des états de volume inférieurs, réducteurs du fait du potentiel redoxe négatif de l'eau sulfurée. Par contre dans les solutions d'oligo-éléments que vous avez utilisées, il est vraisemblable que ces éléments se trouvaient tous dans d'autres états d'oxydation les rendant sans effets physiologiques.

— D'autre part, la présence de matière organique ayant pour origine les développements de bioxydées dans les eaux sulfureuses m'apparaît responsable de la crise thermale pour une large part. J'ai, en effet, observé sur les eaux sulfurées que le fait de les microfiltrer sur membrane à seuil de coupure égal à 0,2 µm entrainait une disparition de la crise thermale (ceci pour une eau sulfurée isotonique administrée par voie parentérale).

REPERTOIRE DES ANNONCEURS

Actini - Thermalisme, p. 65.
Capvern - Des sources d'énergie, p. V.
Delagrange - Primpéran, 4e de couv.
ESF - Les cures thermales, 3e de couv.
ESF - Entretiens de Bichat 1987, p. III-IV.
ESF - Actualité rhumatologique 1988, p. VI.
Maison du Thermalisme - Chaîne thermale, 2e de couv.
Masson - Hydrothérapie, p. V.

Nouvelles des stations

Le thermalisme et le tourisme de santé un atout pour la région Rhône-Alpes

C'est en avant-première de l'ouverture de la nouvelle saison thermale, à l'occasion de son Assemblée Générale le 4 avril dernier à Divonne-les-Bains, que la Fédération Thermale et Climatique Rhône-Alpes avait réuni l'ensemble des responsables régionaux en matière de thermalisme.

Sous la présidence du Dr D. Mouries, Président de la Fédération et de M. P. Langenieux-Villard, Vice-Président du Conseil Régional Rhône-Alpes chargé des affaires sanitaires et sociales, l'ensemble des Maires des stations thermales étaient présents pour dresser un large bilan des dernières réalisations ainsi qu'un panorama des projets en cours et à venir...

Dès l'ouverture de la séance, le Président Mouries démarrait sur un constat positif en annonçant le tout nouveau leadership de la région Rhône-Alpes, élue récemment première région thermale française, tant en nombre de stations, d'indications que de curistes.

Et de poursuivre que « malgré une croissance annuelle moyenne — 3 p. cent - il fallait plus que jamais se donner les moyens de communication nécessaires et ne pas oublier que l'image du thermalisme régional allait de pair avec un plaidoyer pour Rhône-Alpes (aujourd'hui, le thermalisme génère plus de 9 000 emplois dans la région).

Puis vint l'heure de donner la parole aux stations (Allevard, Brides-les-Bains, Challes-les-Eaux, Charbonnières, La Léchère, Montrond, Thonon-les-Bains, Uriage, Vals-les-Bains, Divonne-les-Bains), toutes plus méritantes les unes que les autres, malgré des moyens et des atouts différents.

A l'heure du très beau succès obtenu par la Savoie lors de la dernière course aux Olympiades d'hiver de 1992... alors qu'un « plan état-région » vient d'être signé en 1986 entre le Conseil Régional et six stations thermales... Certains projets peuvent d'ores et déjà être cités comme exemplaires car ils représentent à eux seuls tout le dynamisme d'une région en plein développement.

Brides-les-Bains

Dans le cadre du plan état-région :

— La construction d'une nouvelle piscine thermale avec 3 bassins,

— Le lancement d'une « opération Casino » avec la réalisation d'une salle de Conférence, de deux cinémas, d'un night-club, d'un restaurant et de 200 parkings en souterrain,

— La rénovation des façades du Grand Hôtel des Thermes.

En outre, Brides-les-Bains consacre aujourd'hui plus de 42 millions de francs d'investissements sur un budget global de 86 millions de francs. C'est ainsi que plus de 1 700 lits viendront compléter les 2 000 déjà existants pour la réalisation du village Olympique des Jeux d'Hiver de 1992, une remontée (portée ou tirée) reliant Brides-les-Bains à Méribel. Des capitaux privés financent par ailleurs un immeuble de 5 300 m² équipé d'une galerie marchande et un hôtel de 60 chambres de catégorie 3 *** NN.

Charbonnières

La réalisation d'une liaison RER avec Lyon (à 10 km seulement) qui permettrait l'ouverture des Thermes à des réunions type Congrès et le développement de l'activité du Casino.

Challes-les-Eaux

Faisant partie de « L'Espace Savoie », dans le cadre Olympique, depuis le 17 octobre dernier, Challes-les-Eaux a pour ambition de devenir un « espace privilégié résidentiel et de loisirs ». Pour ce faire, différents projets ont été mis en œuvre :

— La construction d'un centre pour 4 500 habitants : deux hôtels privés, un ilôt de 64 logements, 1 100 m² de commerces, un hôtel de 50 chambres 2 ** NN (12 MF), une résidence-club,

— Le lancement d'un produit golfique avec un golf de 18 trous, un practice et un put... green,

— La création d'un parc de loisirs : cinéma, jeux d'eau pour enfants, courts de tennis couverts.

Divonne-les-Bains

La création d'un nouvel établissement thermal orienté vers la remise en forme, représentant un investissement de 30 MF.

La Léchère

Située dans la vallée Olympique entre Albertville et Moutiers, dans un milieu naturel ingrat, La Léchère est l'une des six stations bénéficiant d'accords financiers dans le cadre du plan état-région. Grâce à la volonté de ses dirigeants, une commission scientifique et thermale a été créée en 1985 pour le rachat de La Léchère. Cette commission a immédiatement mis en place un plan de financement échelonné sur trois ans (100 millions de francs par la région plus une participation du département de la Savoie) pour doter la station de 1 000 nouveaux lits dès juillet 1987.

Un beau projet d'architecture intégrant l'urbanisme dans l'environnement qui promet un avenir souriant à La Léchère : 6 000 curistes en 1986 pour 6 700 prévus en 1987 et 8 500 en 1988. A l'appui, pour rentabiliser une activité saisonnière d'été encore insuffisante, un projet d'ouverture d'un centre de thalassothérapie fonctionnant en hiver vient d'être lancé.

Montrond

La construction d'un hôtel de 60 chambres, de meublés et d'un deuxième camping municipal.

Uriage

La rénovation de l'entrée d'Uriage avec la démolition de bâtis anciens et la création d'hébergements neufs.

Le mot de la fin était à M. P. Langenieux-Villard qui se montrait satisfait de noter la conviction et la volonté de tous les responsables de stations et les assurait de son soutien permanent, effectif et étroit dans tous leurs projets...

... « chaque projet hors contrat de plan sera pris en compte au même titre

que les autres. Avec un budget de 55 millions de francs, Rhône-Alpes représente le plus gros effort fait dans le domaine des actions sanitaires et sociales avec une augmentation de budget de plus de 17 p. cent par rapport à 1986 ».

Puis, plaçant le thermalisme sous le signe du tourisme et de la santé, M. Langenieux-Villard définissait les actions fondementales à mener ensemble pour gagner le pari du thermalisme en Rhône-Alpes :

— les pouvoirs publics : faire reconnaître le thermalisme médical, pour ce faire, une nécessité : enseigner le thermalisme dans le cadre des Universités,

— les pouvoirs régionaux : impliquer l'ensemble des décideurs pour leur participation active tant au niveau des conseils généraux que des actions municipales,

— la promotion et l'information : vendre l'esprit commun sous un sigle fédérateur et expliquer les diversités,

— les prescripteurs : motiver les médecins pour qu'ils soient les premiers à défendre le thermalisme.

Et de conclure : « au moment ou le pessimisme devient la vision la plus banale, je suis persuadé que le thermalisme Rhône-Alpes est le meilleur thermalisme français ».

Livre

HYDROTHERAPIE ET KINEBALNEOTHERAPIE

sous la direction de Ch. Hérisson et L. Simon

1 vol., Paris, Masson, 1987

Le tome 10 de la collection « Problèmes en médecine de rééducation » publie 26 études réalisées par d'éminents chercheurs et thérapeutes sur le thème « Hydrothérapie et Kinébalnéothérapie » qui fut présenté lors des Journées de Montpellier 1987.

Ce livre trouvera sa place dans la bibliothèque des médecins thermaux spécialisés en rhumatologie, neurologie, angeiologie. Ils y trouveront un utile rappel des bases physiologiques de la balnéation et de la Kinébalnéothérapie ainsi que des données pratiques telles que les indications et contre-indications médicales en pathologie ostéo-articulaire et en pathologie neurologique, l'hygiène des piscines. Des problèmes plus particuliers sont envisagés tels l'hydrothérapie des grands brûlés, la préparation à l'accouchement en piscine ou la valeur symbolique de l'eau.

Il faut toutefois que le médecin thermal ne cède pas à la tentation d'assimiler la crénothérapie à l'hydrothérapie. Du fait des caractères physico-chimiques de l'eau thermale, un des buts de la cure thermale est de favoriser la pénétration percutanée des ions. Quant à la Kinébalnéothérapie, elle s'est développée en station thermale depuis la dernière guerre, mais, comme le rappelle Jean Françon, elle ne représente qu'une technique parmi les autres soins thermaux dont bénéficient à Aix-les-Bains de 20 à 25 p. cent des curistes.

R.J.

Informations

PREMIER SEMINAIRE « RHONE-ALPES » DE THERAPEUTIQUE ET MEDECINE THERMALE

Ombremont (Savoie), 21 et 22 mars 1987

La saison thermale en région Rhône-Alpes va bientôt commencer. Rappelons que ce sont plus de 120 000 curistes qui sont attendus dans les dix-sept stations régionales, ce qui a représenté en 1986 un turn over de 900 millions de francs de chiffre d'affaires, ayant un retentissement important sur la vie économique de la région (9 000 emplois).

En avant-première de cette nouvelle saison 87, le premier séminaire « Rhône-Alpes » de thérapeutique et médecine thermale réuni à Ombremont (73) les 21 et 22 mars 1987, à l'initiative du Dr Mouries, Président de la Fédération Thermale et Climatique Rhône-Alpes, avec le soutien du Laboratoire Merck Sharp-Dohme et Chibret, a brossé un vaste tableau de la complémentarité des démarches thérapeutiques médicamenteuses et crénothérapiques.

L'intervention d'universitaires et de thermalistes dans les domaines :

— de la rhumatologie (Pr Llorca de Lyon, Pr Phelip de Grenoble),

— de la nutrition (Pr Rousset de St-Etienne, Mme Luciani de Brides-les-Bains),

— de la phlébologie (Pr Franco de Grenoble),

— de l'uronéphrologie (Pr Debru de Grenoble),

— de l'ORL (Dr Boussagol d'Allevard),

— *sous la présidence* du Pr Lejeune (Lyon).

— et avec le soutien éclairé du Doyen Queneau (St-Etienne), Président de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique,

a permis de dégager les mécanismes physiopathologiques responsables des pathologies relevant de ces thérapeutiques complémentaires...

... Une initiative régionale exemplaire, riche d'enseignement, à la plus grande satisfaction des 120 thermalistes présents.

Pour tous renseignements : Fédération Thermale et climatique Rhône-Alpes, Hôpital d'Uriage, 38410 Uriage. Tél. : 76.89.15.31.

Directeur de la publication : P. Bergeaud. — Commission paritaire : 54.233.
Imprimerie de Pithiviers 45300 - N° d'ordre 382-19-03-87 - Dépôt légal : 2e trim. 1987.
N° d'imprimeur : 53.

Mieux comprendre les cures thermales

En complément des admirables progrès réalisés par la médecine depuis 50 ans, on assiste à un regain d'intérêt pour les traitements qui mettent en œuvre des moyens naturels.

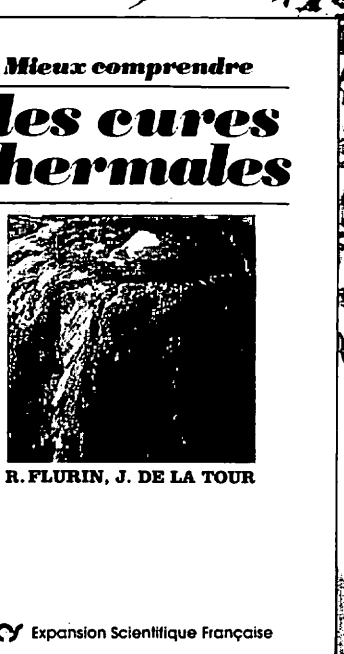
La crénothérapie ou traitement par les eaux minérales, est un moyen thérapeutique bénéficiant à la fois d'une longue expérience et de bases scientifiques solides.

Notre pays est particulièrement riche en sources minérales, mais ces eaux sont fort diverses. Leurs indications, leur prescription et leurs modes d'administration ont beaucoup évolué. Une mise au point s'imposait.

Le Dr René Flurin et le Dr Jean de La Tour sont parfaitement qualifiés pour rédiger cet ouvrage. Le premier, ancien interne et chef de clinique de Paris exerce la médecine thermale à Cauterets; le second exerce la médecine thermale à Vichy et participe à la recherche médicale dans une unité INSERM à la Faculté Xavier-Bichat (Paris).

Ce livre est à la fois :
- un guide de prescription des cures pour les médecins,
- une initiation à la médecine thermale pour les étudiants en médecine,
- un texte de référence pour tous ceux qui participent à la vie d'une station thermale.

Il aidera aussi les curistes à mieux comprendre le rôle et le mode d'action des cures et à tirer le meilleur bénéfice de leur séjour en station thermale.



par les Docteurs
R. FLURIN
et
J. DE LA TOUR

1 volume, 13,5 x 21 cm
96 pages, 11 figures
Prix Public T.C. : 50 F
(57 F Franco domicile)

BULLETIN DE COMMANDE

Nom _____

Adresse _____

_____

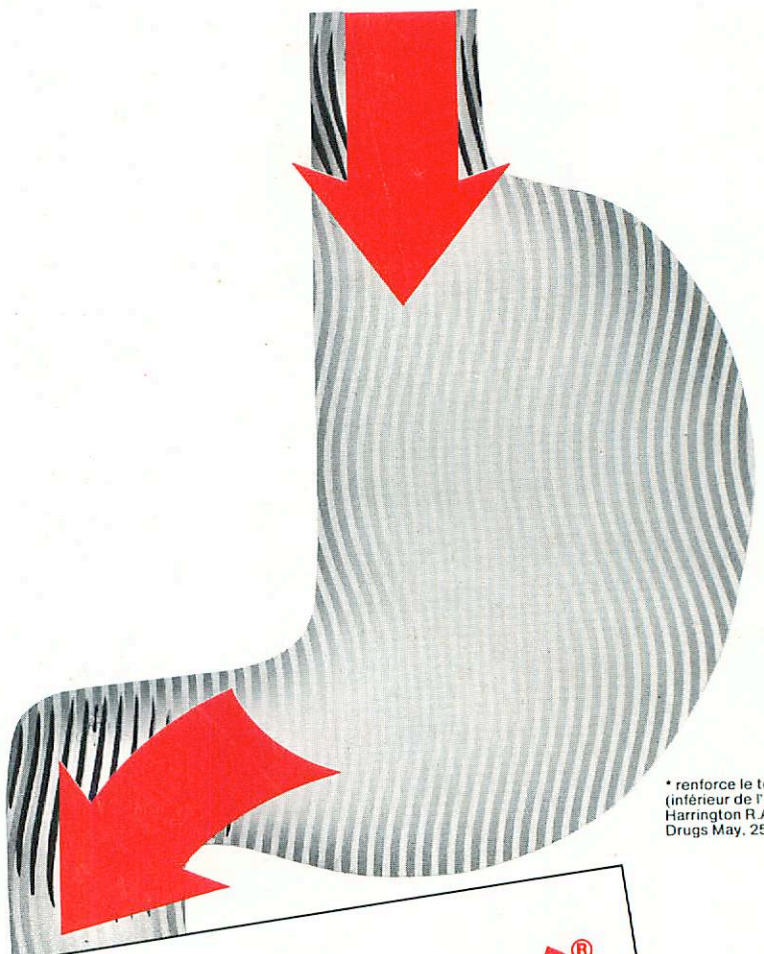
à retourner à : **L'Expansion Scientifique Française**
Service Diffusion
15, rue Saint-Benoît
75278 Paris Cedex 06

vous commande ..... ex. de **"Mieux comprendre les cures thermales"** au prix de **57 F** Franco domicile
règlement joint : ☐ chèque bancaire ☐ chèque postal CCP 370.70 Z

Date : Signature :

ISBN 2-7046-1199-8

le bon sens digestif*



* renforce le tonus des sphincters (inférieur de l'œsophage et pylore)
Harrington R.A. et Coll.
Drugs May, 25,5 : 458, 1983.

PRIMPÉRAN®
métoclopramide

1 comprimé avant les 3 repas.

Propriétés : Antiémétique et modificateur du comportement digestif appartenant à la classe des neuroleptiques. Augmente et harmonise le péristaltisme oeso-gastro-duodénal – **Indications :** Manifestations dyspeptiques. Nausées et vomissements. Préparation à la biopsie jéjunale – **Contre-indications :** Hémorragies gastro-intestinales, obstruction mécanique ou perforation digestive. Antécédents de dyskinésies tardives aux neuro-leptiques – **Posologie : Adulte :** 1/2 ou 1 comp. 3 fois par jour (coût j.t. : 0,91 à 1,83 F), 1 à 2 c. à c. 3 fois par jour (coût j.t. : 1,44 à 2,28 F), 1 à 2 supp. à 20 mg par 24 h (coût j.t. : 1,16 à 2,32 F). Au cours des syndromes aigus : 1 inj. I.M. ou I.V. à renouveler éventuellement (coût j.t. : 1,28 F par amp.). **Enfant :** Voies orale et injectable : 1/2 dose adulte. Voie rectale : enfant au-dessus de 20kg : 0,5 mg/kg/j. **Nourrisson :** Gttes buvables : 0,5 mg/kg/j. répartis dans la journée – **Effets indésirables :** Somnolence, lassitude, vertiges – Symptômes extra-pyramidaux, chez l'enfant et l'adulte jeune en particulier, réversibles à l'arrêt du traitement : spasmes faciaux, mouvements involontaires, torticolis... Dyskinésies tardives – Aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, hyperpro-lactinémie – Tendance dépressive – Quelques cas de méthémoglobinémie ont été signalés lors de l'emploi chez le prématuré en particulier – **Précautions d'emploi :** Phéochromo-cytome : poussées hypertensives possibles. Epilepsie : augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises. Insuffisance rénale grave : réduire la posologie. L'absorption simultanée de boissons alcoolisées est déconseillée – **Interactions médicamen-teuses :** Synergie d'effet central en cas d'association aux neuroleptiques. Neutralisation de l'action du produit en cas d'association aux anticholi-nergiques – **Surdosage :** Aucune léthalité n'a été observée. Traitement symptomatique – **Présentations :** Sol. Inj. : boîte de 3 et 12 amp. dosées à 10 mg de métoclopramide – Comp. : boîte de 40 dosés à 10 mg – Sol. buv. : flacon de 200 ml dosé à 5 mg par cuillerée à café – Gttes buv. : flacon de 60 ml dosé à 1/10mg par goutte – Supp. 20 mg adulte : boîte de 10 dosés à 20 mg – Supp. 10 mg enfant : boîte de 10 dosés à 10 mg – **Tableau C - Prix :** Boîte de 3 amp. : **7,60 F** + S.H.P. - A.M.M. 318 257.9 - Boîte de 12 amp. : **15,70 F** + S.H.P. - A.M.M. 308 616.6 - Comp. : **24,40 F** + S.H.P. - A.M.M. 308 612.0 - Sol. buv. : **15,30 F** + S.H.P. - A.M.M. 308 614.3 - Gttes buv. : **10,30 F** + S.H.P. - A.M.M. 308 613.7 - Supp. adulte : **11,60 F** + S.H.P. - A.M.M. 323 180.0 - Supp. enfant : **9,40 F** + S.H.P. - AMM 323 179.2 - Remboursé à 70 % par la Sécurité Sociale. Agréé aux Collectivités.

Laboratoires DELAGRANGE – 1, av. Pierre Brossolette – 91380 Chilly-Mazarin - Téléphone : (1) 69.34.38.45. Information Médicale : B.P. 7 - 91380 Chilly-Mazarin - Téléphone : (1) 64.48.12.34.

DELAGRANGE