

Recherches immunologiques sur la péripneumonie

XII. — Conception immuno-pathogénique de la maladie

par A. PROVOST (*)

RÉSUMÉ

Une thèse est présentée selon laquelle l'atteinte lésionnelle primitive de la péripneumonie bovine est lymphatique et est consécutive à la création d'un phénomène d'ARTHUS intraganglionnaire dans les ganglions lymphatiques drainant le poumon. L'hypothèse s'accorde parfaitement avec les faits anatomiques, immunologiques, cliniques, anatomo-pathologiques et épizootiologiques de connaissance classique dans la péripneumonie et est soutenue par deux résultats expérimentaux.

« L'acte rabote les ambiguïtés »

Graffiti lu sur les murs de la Sorbonne, Paris,
mai 1968.

La discussion qui suivra pourra paraître quelque peu ésotérique au profane ; à dire vrai, elle l'est. Aucune des conclusions issues des arguments ici présentés n'a, pour le moment, d'incidence immédiate sur le diagnostic, le traitement ou la prophylaxie de la maladie péripneumonique. Ce travail ne vise qu'à être une mise en ordre de données éparses émises sur la pathogénie de la péripneumonie, reprises sous l'angle de connaissances récentes et de conceptions personnelles à l'auteur de ces lignes. C'est dire que l'hypothèse présentée est vraisemblablement perfectible ; elle ne paraît avoir, telle qu'elle est énoncée, que le mérite d'être logique et d'être soutenue par la sanction de quelques expériences. C'est dire aussi que la discussion

reste ouverte et que les critiques seront favorablement accueillies. Ainsi peut-on espérer cerner de plus près le mécanisme pathogénique intime de la péripneumonie bovine qui, cela n'est pas pour surprendre, a tout de même un retentissement sur l'épizootiologie de la maladie.

L'hypothèse présentée est basée sur une série de faits anatomocliniques de connaissance classique ou moderne, de données épizootiologiques et de recherches immunologiques plus récentes. Tout cela sera rappelé dans une première partie tandis qu'une seconde sera consacrée à l'exposé de l'hypothèse qui, dans un troisième chapitre, recevra une confirmation expérimentale. C'est à dessein que ne seront pas citées les descriptions anatomo-pathologiques microscopiques des anciens auteurs qui comportent une part d'interprétation personnelle sans apporter de preuves expérimentales (3a, II). On s'est surtout basé sur l'excellente description cinétique lésionnelle de BYGRAVE, MOULTON et SHIFRINE (3).

(*) Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux, Laboratoire de Recherches Vétérinaires de Farcha, Fort-Lamy (Tchad).

I. — LES FAITS ACQUIS

Sont classées ici par grandes rubriques quelques données connues de tous ; l'impression d'hétérogénéité de l'ensemble sera atténuée par la suite.

A. — Du point de vue anatomique.

1. Les connaissances élémentaires d'anatomie comparée, excellemment résumées par ORUE et coll. (12), enseignent que le poumon de l'espèce bovine est caractérisé par l'abondance d'un tissu lamellaire interlobaire et périlobulaire qui lui donne son aspect particulier. Ce tissu lamellaire joue le rôle d'une plèvre lobaire : il est constitué d'espaces lymphatiques communiquant d'une part avec la plèvre viscérale, d'autre part avec les canaux lymphatiques à paroi propre qui accompagnent l'arbre bronchiovasculaire jusqu'au hile du poumon. La dualité et l'indépendance des deux systèmes conjonctivo-lymphatiques de l'homme, l'un périlobulaire, l'autre pleuro-périlobulaire, communiquant au niveau des hiles, n'existe pas chez le bœuf. Dans cette espèce, on doit considérer qu'un seul et même système lymphatique existe, qui englobe les structures intralobulaires (elles seront détaillées plus loin) et périlobulaires, toutes se rejoignant au niveau du pédicule du lobule (22). Pour parler de façon imagée, le poumon de bœuf paraît être composé alors que celui de l'homme et du cheval est simple.

Ainsi est réalisée chez le bœuf une continuité structurale, allant de la plèvre aux ganglions médiastinaux postérieurs ; pour résumer cette unité anatomo-physiologique, on pourrait dire que le poumon du bœuf est constitué d'un assemblage de lobules pulmonaires baignant dans un sac lymphatique allant de la plèvre au canal thoracique. C'est le premier point d'importance capitale qui expliquera l'originalité des lésions péripneumoniques constituées.

2. Chaque lobule pulmonaire est appendu à une seule bronchiole qui se résout en deux à quatre bronchioles terminales débouchant directement dans les groupements d'alvéoles pulmonaires par les canaux alvéolaires. Il est irrigué par une artériole qui suit le trajet de l'arbre aérifère jusqu'aux alvéoles où elle se résout en un réseau capillaire (22).

La circulation de retour se fait par des vei-

nules qui, les unes suivent le tronc bronchiovasculaire, les autres s'individualisent en troncs veineux particuliers, indépendants du complexe vasculo-bronchique et trouvent leur chemin dans le parenchyme pulmonaire avant de rejoindre le tronc commun extralobulaire (1).

Les récentes études histologiques de l'architecture pulmonaire bovine (1) ne font pas mention des veines existant dans les espaces interlobulaires des autres espèces que décrivent les classiques (22).

3. La paroi interne des veines pulmonaires est bordée de protrusions à structure musculaire. Ces bandes musculaires concentriques périvasculaires sont particulièrement nettes dans les veinules ; elles appartiennent bien au système veineux (1) et non au système artériolaire comme on l'avait primitivement pensé (22). On ignore leur finalité exacte mais l'on conçoit qu'elles forment des points de friction du flux sanguin et peuvent, en certaines circonstances, ralentir son cours (figure 1a).

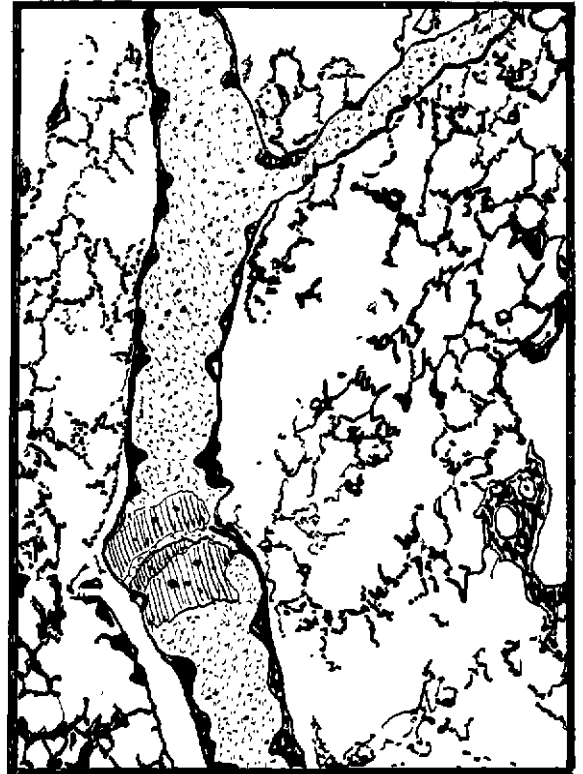


Fig. 1a. — D'après F. ALEXANDER et R. JENSEN
Coupe longitudinale d'une veine pulmonaire normale
avec anneaux musculaires

4. Les capillaires sanguins *intra-lobulaires* sont entourés d'espaces lymphatiques qui « ont un tel développement qu'ils jouent autour de ces vaisseaux le rôle de séreuse lymphatique » (5). Ces gaines lymphatiques périvasculaires sont spéciales à l'espèce bovine et ne se retrouvent, chez les autres mammifères, que chez le dauphin. Elles ont été décrites comme importantes autour... « de ces artérioles à sphincters multiples... » (5) ; on vient de dire qu'en fait ces artérioles étaient des veinules.

Dans ces cavités lymphatiques en continuité avec les lymphatiques sus-lobulaires ou péribranchiques, les veinules flottent littéralement dans le flux de lymphe, n'étant rattachées au parenchyme pulmonaire que par un fin méso (figure 1b) ; ainsi peuvent-elles avoir des mouvements de contraction propre grâce à leurs bandes musculaires concentriques sans que ces mouvements retentissent sur le parenchyme pulmonaire voisin.

5. La microvasculature lymphatique du poumon du bœuf, tout comme sa physiologie, vaut d'être rappelée. A l'origine de la lymphe pulmonaire, il y a, comme dans tous les organes, filtration du liquide à partir du sang ; il n'y a pas lieu de discuter ici du processus en lui-même, acceptant le simple fait, amplement prouvé, qu'il se fait au niveau des alvéoles (15).

Tapissant la paroi alvéolaire, la lymphe trouve son chemin vers les fentes lymphatiques du tronc péribranchiolaire, fentes sans paroi endothéliale propre, par des solutions de continuité de la membrane basale de l'ordre du micron, situées au pied d'insertion des cloisons alvéolaires sur la paroi discontinue du canal alvéolaire (12). Le processus de migration du flux lymphatique est lui aussi une inconnue. Il est vraisemblable pourtant que joue un autre phénomène que celui de la *vis a tergo*, sinon on devrait assister à la réplétion œdémateuse des alvéoles avant que ne soit drainée la lymphe.

Rapidement chez le bœuf, on vient de le voir, les fentes lymphatiques s'anastomosent en gaines lymphatiques périveinulaires intra-lobulaires à paroi endothéliale. Sortant du lobule, s'individualisent des capillaires lymphatiques qui, parsemés de points lymphoïdes juxtabronchiques, s'anastomosent entre eux, reçoivent, on l'a dit, des lymphatiques et des cheminements lymphatiques périlobulaires, pour finalement tomber par le relais des ganglions bronchiques et médiastinaux dans la circulation lymphatique puis sanguine.

Comme le soulignent ORUE et coll. (12), il ne semble pas que la totalité de la lymphe circulante doive passer obligatoirement par des points lymphoïdes juxtabronchiques ; une partie impor-

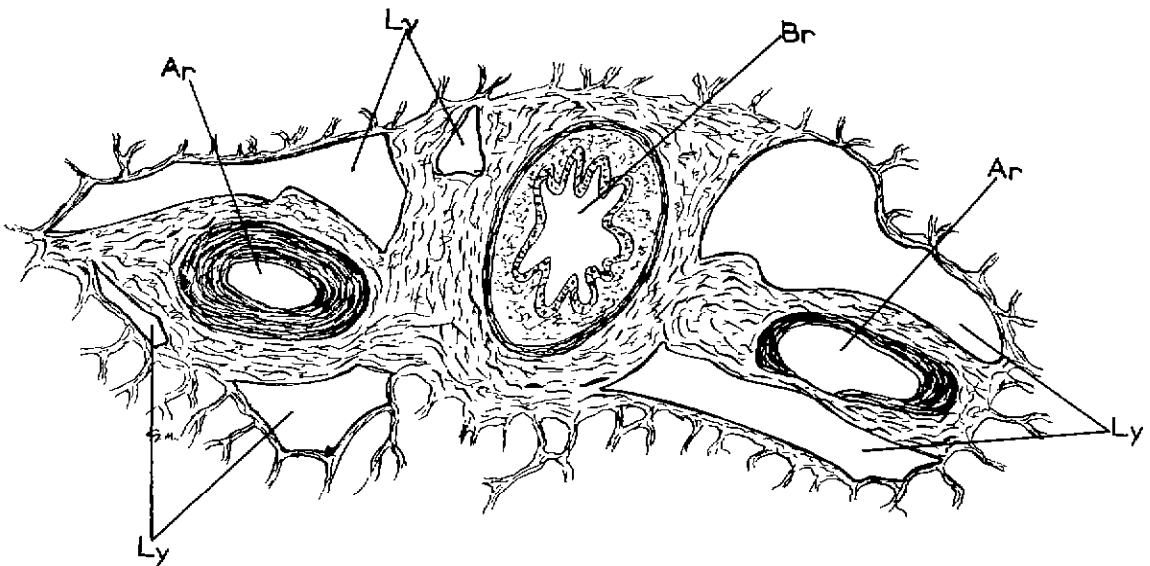


Fig. 1b. — Espace bronchio-vasculaire (d'après G. DUBREUIL)
Ly : lymphatique — Ar : artériole — Br : bronchiole

tante gagne directement les ganglions bronchiques et médiastinaux.

Pour résumer, les points importants de ce rappel anatomique sont :

- la continuité de l'émission de la lymphe au niveau de la paroi alvéolaire ;

- son passage par des solutions de continuité bronchiolo-alvéolaire et de là dans des cheminements et des capillaires lymphatiques structurés ;

- l'association étroite des veinules du tronc bronchique avec ces lymphatiques pulmonaires qui leur font une gaine ;

- l'interdépendance des espaces périlobulaires et pleuraux avec le système lymphatique pulmonaire, les points de raccordements étant sur le pédicule lobulaire et non pas hilair.

B. — Du point de vue immunologique.

1. Il existe une relation antigénique entre un lipo-polyoside du microbe péripleurionique, le galactane, et des polyosides naturels extraits du poumon de bœuf (20) ; de ce fait, un sérum anti-*M. mycoides* jouit *in vitro* de propriétés anti-pneumogalactane. Bien plus, des structures antigéniquement semblables existent chez de nombreux micro-organismes des plus banals (colibacille, pneumocoque type XIV), des levures, des algues, et même des végétaux supérieurs comme l'orge (7).

2. Les bovins ne possèdent aucune immunité naturelle contre la péripleurionie. Les phagocytes d'un bœuf réceptif à l'inoculation sous-cutanée de lymphe péripleurionique n'appréhendent pas *M. mycoides in vitro* (18).

Ce défaut d'immunité naturelle s'observe encore par la permanence et la survie des mycoplasmes inoculés par voie sous-cutanée, qui peuvent se « réveiller » lors d'un stress après plusieurs mois de latence et produire alors un phénomène de WILLEMS au lieu de l'inoculation (10).

3. L'inoculation intradermique de *M. mycoides*, inoculation qui, on le sait depuis longtemps, équivaut à une inoculation intralymphatique, est suivie d'un drainage vers le relai lymphatique satellite (7a). Elle est suivie d'une bactériémie détectable précoce et transitoire (18) sans qu'il

y ait de blocage ganglionnaire des micro-organismes inoculés comme on a cru pouvoir l'affirmer (13).

L'inoculation sous-cutanée, plus lente dans ses effets, conduit au même processus d'invasion mais se double dans le temps de l'évolution classique du phénomène de WILLEMS.

4. L'immunogenèse de la maladie péripleurionique est d'élaboration relativement lente chez les bovins. Lors de contamination naturelle, les premiers anticorps à apparaître sont des anticorps précipitants dont la détection *in vitro* est contemporaine ou précède de peu la montée thermique et les premiers signes objectifs d'engouement pulmonaire (2).

Au laboratoire, on constate que c'est dès l'apparition d'hyperthermie chez les bovins expérimentalement intubés par voie endobronchique, soit environ 15 jours après cette opération, que le sérum possède les meilleures propriétés précipitantes, propriétés qui disparaîtront ensuite et ne se retrouveront plus que par éclipse (2).

5. La surveillance sérologique des bovins contaminés indique qu'il y a toujours une positivité des réactions 2 à 5 jours avant l'apparition des premiers signes cliniques (3, 19). Il paraît important de souligner la rapidité d'établissement des lésions et la reconnaissance objective de la maladie dès lors qu'est positive la sérologie des bovins.

6. L'infection péripleurionique tout comme l'immunisation contre la maladie se double d'un état d'hypersensibilité spéciale à *Mycoplasma mycoides* et à ses produits métaboliques.

Cet état d'hypersensibilité peut être détecté par l'insertion intradermique d'une culture de *M. mycoides* inactivée par un traitement ultrasonique ou encore par des extraits polyosidiques ou protéiques du microbe péripleurionique, ces derniers pratiquement toujours contaminés par des polyosides. Comme nous l'avons montré (18) et comme cela a été élégamment confirmé depuis lors (4, 14), cet état d'hypersensibilité est un phénomène d'ARTHUS localisé au point d'inoculation intradermique de l'allergène. Anatomiquement, ce phénomène d'ARTHUS est constitué par un thrombus capillaire dont les mailles de fibrine sont encombrées de polynucléaires neutrophiles ; ces mêmes polynucléaires ont, par diapédèse, migré autour du ou des vaisseaux

intéressés et infiltré tout le tissu avoisinant lui-même légèrement œdématié.

La genèse du phénomène d'ARTHUS, localisé, répétons-le, au point d'inoculation intradermique de l'allergène, est sous la dépendance d'anticorps péripneumoniques circulants. Il est classiquement admis que le phénomène d'ARTHUS ne peut se manifester que lorsqu'existent des anticorps précipitants à un titre relativement élevé pour pouvoir donner naissance à un immunocomplexe intravasculaire en face du dépôt intradermique d'antigène diffusible. C'est bien ce qui se passe dans la péripneumonie. Les sérums de bovins capables de produire un phénomène d'ARTHUS possèdent des anticorps précipitants objectivés *in vitro* par précipitation interfaciale ou précipitation-diffusion en gélose (*); bien plus, ces mêmes sérums, introduits dans la circulation générale, sont aptes à sensibiliser les lapins qui les reçoivent à l'inoculation intradermique d'antigènes péripneumoniques (phénomène d'ARTHUS passivement transmis).

Le point important est la nécessité de l'existence de ces anticorps péripneumoniques pour qu'existe le phénomène d'ARTHUS; en leur absence, il n'apparaît pas (4, 14).

Par suite des communautés antigéniques de *M. mycoides* avec d'autres antigènes, le phénomène d'ARTHUS péripneumonique manque de spécificité; chez les bovins péripneumoniques, on le provoque tout aussi bien avec des extraits de *Bacillus* sp. ou de colibacilles (7).

7. Les bovins ayant reçu une dose élevée de galactane péripneumonique concomitante d'une inoculation sous-cutanée de *M. mycoides* ont une montée d'anticorps spécifiques antigalactane (objectivée par la réaction d'hémagglutination conditionnée au galactane) retardée par rapport aux bovins témoins qui n'ont pas reçu de galactane; par contre, les anticorps fixant le complément ont la même cinétique d'apparition dans les deux groupes (8).

8. Il a été démontré *in vitro* que les sérums anti-*M. mycoides* possédaient une activité cytotoxique élective pour les cellules pulmonaires bovines (16).

(*) Il existerait aussi, d'après P. PERREAU, des propriétés floculantes de ces mêmes sérums.

C. — Du point de vue anatomo-clinique.

1. La péripneumonie est une maladie d'incubation lente. S'il est difficile de juger dans un troupeau infecté, les observations expérimentales faites en Australie (19) et en Afrique (3) indiquent que, lors de contamination naturelle, l'incubation varie de 17 à 81 jours, la moyenne étant de 30 à 40 jours. En quelques très rares circonstances, la maladie conférée expérimentalement par intubation endobronchique est apparue après 2 jours; ce point sera discuté plus loin.

Les premiers signes cliniques, on l'a dit, n'apparaissent que 2 à 5 jours après la détection des anticorps. En quelques occasions toutefois, la réaction de fixation du complément est toujours négative la veille ou l'avant-veille du jour de sacrifice de bovins reconnus péripneumoniques à l'autopsie (2).

C'est dire que l'établissement des grosses lésions pulmonaires est rapide.

2. Dans un foyer, moins de la moitié des bovins contaminés extériorisent une maladie clinique suraiguë ou aiguë (3, 23).

3. Lors de la contamination péripneumonique existe un cours accès fébrile connu sous le nom de fièvre prémonitoire de LAQUERRIÈRE (3a).

La maladie aiguë, caractérisée par l'engouement pulmonaire, est d'évolution rapide, ne durant que de 1 à 3 jours (3); les cas répertoriés comme chroniques ne présentent que peu ou pas du tout de lésions à l'autopsie.

En voulant à dessein simplifier à l'extrême, on peut dire que chez les bovins contaminés, la péripneumonie est grave ou n'est pas.

D. — Du point de vue anatomo-pathologique.

1. Il est à peine besoin de rappeler que les lésions macroscopiques caractéristiques de la péripneumonie, celles qui donnent à cette maladie son caractère anatomo-pathologique propre, sont la présence d'une exsudation pleurétique séro-fibrineuse souvent bilatérale et l'existence d'une pneumonie unilatérale droite ou gauche où, sur la coupe, des lobules pulmonaires adjacents apparaissent à divers stades d'hépatisation, fournissant l'image classique du damier ou du « fromage de tête ».

2. L'exsudation pleurétique et l'infiltration des espaces périlobulaires est *antérieure* à l'apparition de l'engouement œdémateux et de l'infarctissement des lobules ; contemporaine de cette exsudation pleurétique est l'atteinte inflammatoire et exsudative des ganglions médiastinaux et bronchiques (3). Il est même des cas où à l'abattage des bovins d'un troupeau contaminé cette atteinte ganglionnaire médiastinale (*) est la seule lésion visible (11, 19), mais qui peut entraîner une réplétion gazeuse du rumen par compression de l'œsophage (3, 11).

3. Dès les premiers signes de la réplétion des espaces interlobulaires, on note la présence de polynucléaires neutrophiles (3), dont la présence peut de prime abord surprendre dans un tissu en relation directe avec le système lymphatique où prédominent les cellules lymphocytaires et plasmocytaires. Par la suite, l'afflux de polynucléaires s'organise par margination sur les bords des espaces interlobulaires et interalvéolaires.

4. L'atteinte alvéolaire dans les territoires pulmonaires lésés n'est visible qu'après le stade de la réplétion périlobulaire ; les alvéoles adjacents aux espaces lymphatiques remplis de lymphes sont normaux ou tout au plus frappés d'atélectasie par suite de la pression lymphatique. Les lésions alvéolaires se manifestent dans l'ordre chronologique par un œdème intra-alvéolaire qui coagule puis par l'invasion de neutrophiles dont beaucoup se nécrosent (3). Il n'y a là rien de très spécifique lorsque l'on considère l'atteinte d'un groupe alvéolaire en lui-même. Ce qui est plus frappant est le degré d'évolution différent de lobules adjacents, trait caractéristique de l'anatomie pathologique de la péripneumonie.

5. Bien plus, il peut arriver que l'on rencontre à l'autopsie des lésions circonscrites à des stades d'évolution parfaitement différents réparties çà et là dans le poumon : les unes sont au stade de la fibrose ou de la séquestration alors que d'autres sont nettement des foyers récents au stade de l'exsudation périlobulaire et de l'en-

(*) Dans la suite, on désignera par ganglions médiastinaux le groupe médiastinal postérieur, d'essence lymphatique, et non le groupe médiastinal inférieur qui est hématique.

gouement. On en tire aisément la conclusion que chacune de ces lésions évolue pour son propre compte, donc que leur genèse est individuelle. La péripneumonie n'apparaît pas comme une maladie du poumon dans son ensemble mais celle de territoires pulmonaires délimités.

6. *M. mycoides* produit une toxine nécrosante pour les tissus (9). Cette nécrose s'observe aussi lorsque l'on met en contact une culture d'une souche pathogène du microbe péripneumonique et des leucocytes de bovins (18).

E. — Du point de vue épizootiologique.

Le mucus trachéo-bronchique, le mucus nasal et la salive des bovins péripneumoniques contiennent *Mycoplasma mycoides*.

La toux profonde qui est caractéristique de la maladie résout ces fluides contaminés en un brouillard de gouttelettes infectieuses.

La transmission du contagion est toujours directe, jamais indirecte (2, 19).

II. — PROPOSITION D'EXPLICATION IMMUNO-PATHOGÉNIQUE DE LA PÉRI-PNEUMONIE

A. — Enoncé des hypothèses pathogéniques.

— 1^{re} hypothèse.

La lésion péripneumonique primitive, qui se manifeste par un œdème ganglionnaire médiastinal et l'accumulation de sérosité périlobulaire, est la conséquence d'un phénomène d'hypersensibilité de type ARTHUS localisé aux ganglions pulmonaires et au système veino-lymphatique pulmonaire spécial au poumon de l'espèce bovine.

Ce phénomène d'ARTHUS bloque en aval la sécrétion de la lymphe pulmonaire qui filtre au travers de la paroi alvéolaire et qui, dès lors, va s'accumuler d'abord dans l'alvéole, puis dans les troncules et troncs lymphatiques et, par voie rétrograde enfin dans les espaces périlobulaires et pleurétiques.

Selon la topographie des troncs et relais lymphatiques touchés par le phénomène d'ARTHUS primitif, on assistera soit à un blocage complet de la circulation lymphatique, soit à un blocage localisé à certains territoires, dessinant la localisation parenchymateuse des lésions.

Ce n'est que dans l'espèce bovine que peut se présenter ce phénomène par suite des particularités anatomiques de la disposition des veinules et lymphatiques pulmonaires et de l'existence d'espaces lymphatiques périlobulaires. Il est possible que d'autres espèces puissent s'infecter mais elles n'élaboreront pas de lésions.

— 2^e hypothèse.

Porteur de motifs antigéniques dans leur pneumogalactane proches du galactane péripneumonique, les bovins sont en état de tolérance immunitaire vis-à-vis du galactane et des antigènes apparentés. Cette tolérance immunitaire n'est cependant que partielle et, individuellement, peut être surmontée, surtout lorsque l'organisme du bovin se trouve en présence de complexes polyantigéniques hébergeant le motif galactane. C'est reprendre, en l'appliquant au galactane, la conception de EISEN et KARUSH (6) sur la cessation de l'état de tolérance.

B. — Description cinétique de la maladie et dès l'apparition des lésions.

Au contact d'un bovin péripneumonique à la phase aiguë de sa maladie ou porteur de lésions encapsulées s'ouvrant dans une bronche, des bovins sensibles reçoivent lors de l'accès de toux du malade un véritable aérosol infectieux de *M. mycoides* (point E 1). Inspirées, les particules de cet aérosol gagnent le fond d'un groupe d'alvéoles pulmonaires où elles se déposent sur le film liquide qui les tapisse (point E 2). La répartition de l'aérosol pourra influencer, on le verra, sur la répartition des lésions. Là, le microbe péripneumonique commence à se développer, tant dans les alvéoles infectés que dans les espaces et points lymphatiques qui les drainent et où il a été entraîné par un simple processus hydraulique (point A 5). *M. mycoides* se multiplie dans les points puis ganglions lymphatiques où il n'est pas détruit par les phagocytes bovins (point B 2) mais au contraire exerce sur eux une action nécrosante (point D 6) avec comme conséquence le relarguage du facteur hyperthermisant leucocytaire, se traduisant cliniquement par la « fièvre prémonitoire de LAQUERRIÈRE » (point C 3). Des ganglions pulmonaires et médiastinaux qu'il a peu à peu

envahi et où il continue de se développer, comme dans tout l'arbre lymphatique pulmonaire drainant le ou les territoires alvéolaires d'infection, le microbe passe dans la circulation lymphatique de retour puis dans la circulation sanguine générale. Véhiculé par le sang, il atteint également d'autres centres immunoformateurs que les premiers relais ganglionnaires qu'il a infectés.

L'immunogenèse des anticorps péripneumoniques sera toutefois lente en ce qui concerne tout au moins les anticorps dirigés vis-à-vis du galactane péripneumonique, par suite de la tolérance immunitaire partielle dont jouissent les bovins vis-à-vis d'antigène à structure proche dont ils sont porteurs (points B 1 et B 7 ; hypothèse 2). C'est cette tolérance qui entraîne la longue période d'incubation de la péripneumonie (point C 1) qui est sans commune mesure avec les périodes d'incubation normales des maladies infectieuses bactériennes en général.

Il arrive pourtant un stade où cesse cet état de tolérance. La cessation peut fort bien s'expliquer par la suggestion de EISEN et KARUSH (6) où la tolérance prend fin lorsqu'un complexe *polyantigénique* contenant l'antigène inducteur de la tolérance sature un organisme.

Dans le cas présent, c'est le pneumogalactane l'inducteur de la tolérance et le complexe polyantigénique est la masse mycoplasmaïque ayant cultivé et relargué ses antigènes, dont le galactane mycoplasmaïque.

La tolérance étant surmontée, des anticorps anti galactane vont apparaître, principalement des anticorps précipitants.

A un moment, le taux des anticorps sériques précipitants va atteindre un seuil critique qui est celui de l'équilibre antigène-anticorps (galactane-anti galactane). L'équilibre a toute chance de se réaliser là où prédomine l'antigène galactane, c'est-à-dire dans le réseau lymphatique pulmonaire et tout spécialement dans les ganglions lymphatiques drainant le poumon où le microbe péripneumonique continue de cultiver et de relarguer ses antigènes, dont l'antigène éminemment soluble qu'est le galactane. Sont alors réunies les conditions favorables à la création d'un phénomène d'ARTHUS intraganglionnaire (point B 6) : il y a thrombose intracapillaire ganglionnaire mais aussi intra vasculaire lobulaire étant donné la disposition des veinules

au sein d'une gaine lymphatique (points A 3 et A 4) et le ralentissement du flux sanguin dû aux protrusions musculaires pariétales. Annexe de la thrombose dans le phénomène d'ARTHUS est la diapédèse polynucléaire, lésion histologique tôt reconnue et concomitante de la réplétion des espaces lymphatiques (point D 3). Cette réplétion est la conséquence même de la thrombose lymphatique successive à la thrombose capillaire du phénomène d'ARTHUS dans la charpente conjonctive ganglionnaire et de la filtration continue de la lymphe dans les alvéoles ; la filtration est sans doute même accrue (15) par suite de la thrombose veineuse qui, mettant un obstacle en aval à la progression du sang artériel, augmente la pression hydraulique de ce dernier car il n'y a pas, comme on l'avait cru, de retour vicariant du sang veineux par des veinules périlobulaires (point A 2).

Produite en permanence, bloquée dans sa progression vers le tronc lymphatique dorsal au niveau des ganglions pulmonaires et médiastinaux, la lymphe pulmonaire va s'accumuler dans les troncs lymphatiques puis par voie rétrograde dans le tissu lymphatique lamellaire périlobulaire (point A 1) et finalement dans la plèvre viscérale.

En même temps ou très peu de temps après cette réplétion, se produit la coagulation de cette lymphe par induction due au phénomène d'ARTHUS avec diapédèse de polynucléaires.

Ainsi se constitue très rapidement (point C 4) le poumon péripneumonique dans lequel existent l'infiltration lymphatique périlobulaire, l'exsudation pleurétique et l'atteinte œdémateuse des ganglions médiastinaux, antérieurs à l'atteinte du parenchyme pulmonaire lui-même (point D 2).

Dans cette lymphe se rencontrent les polynucléaires migrants du phénomène d'ARTHUS (point D 3), qui vont se nécroser sous l'influence de l'endotoxine péripneumonique. C'est-à-dire que ce stade représente très exactement la description lésionnelle du tout début de la maladie (3).

L'atteinte alvéolaire n'est que secondaire (*). Le catarrhe alvéolaire se constitue lorsque le

flux lymphatique ne peut plus progresser par voie rétrograde et s'accumule alors dans la lumière des alvéoles. Une pneumonie banale avec diapédèse macrophagique se constitue.

Il est toutefois possible, bien que cela ne soit pas apparent sur les images histologiques des lésions, qu'existe une atteinte nécrosante spécifique des cellules pulmonaires par suite de l'activité cytotoxique des anticorps anti-*M. mycoides* (point C 8).

Selon le blocage de tel ou tel tronc lymphatique drainant les lobules, blocage pouvant être étalé dans le temps selon que se réalise localement l'équilibre antigène-anticorps, les lobules seront à des stades d'engouement et d'hépatisation différents, chacun ayant évolué pour son propre compte après le blocage de sa circulation lymphatique. Ainsi se constitue le damier lymphatique dans les territoires lésés (point D 4). Ainsi peuvent se reconnaître les degrés divers d'évolution de lésions circonscrites dans le parenchyme d'un même poumon, selon que leurs troncs lymphatiques auront été plus ou moins tôt atteints par le phénomène d'ARTHUS (point D 5).

L'exsudation pleurétique pendant ce temps a évolué pour son propre compte. Comme le reste de la lymphe, l'exsudat s'est coagulé et la fibrine déposée dans les mailles conjonctives des plèvres médiastinales et pariétales, entraînant la formation de ces « galettes pleurétiques » si caractéristiques. Plus tard, par processus macrophagique et cicatriciel ordinaire, elles évolueront vers la fibrose et la constitution des adhérences pleuro-pulmonaires notées à l'autopsie des malades convalescents.

La même évolution fibrotique peut se produire pour l'exsudation des sacs lymphatiques périlobulaires, conduisant à l'encapsulation (séquestration) du territoire pulmonaire circonscrit. Plus souvent, après résolution du caillot de fibrine intraganglionnaire, la résorption lymphatique se fait d'elle-même, ne laissant que des traces de fibrose interlobulaire là où les macrophages ont digéré la fibrine puis ont évolué en cellules conjonctives.

Cette conception cinétique de la péripneumonie nous apparaît être en accord à la fois avec la clinique, l'aspect lésionnel, l'anatomie pathologique microscopique et la sérologie de la maladie.

(*) Incidemment on peut faire remarquer combien heureuses sont les expressions de la maladie dans les langues latines (*péripneumonie*), où le préfixe *péri* rend compte de l'atteinte préférentielle des espaces *péri*alvéolaires.

III. — VÉRIFICATION EXPÉRIMENTALE DE L'HYPOTHÈSE PATHOGÉNIQUE

La cinétique lésionnelle ci-dessus présentée repose sur une hypothèse principale qui est celle de la formation d'un phénomène d'ARTHUS intraganglionnaire pulmonaire ou médiastinal. Deux expériences ont été réalisées qui visent à prouver la réalité de cette conception.

1. *Production accélérée de lésions péripneumoniques pulmonaires par injection de sérum antipéri-pneumonique concomitante d'un aérosol de M. mycoides.*

Le but de l'expérience est de réaliser un phénomène d'ARTHUS ganglionnaire pulmonaire, puis d'apprécier l'évolution pathologique. Pour ce faire, il suffit d'apporter *in loco* un sérum précipitant et les antigènes péripneumoniques. Elle est très simplement exécutée de la façon suivante :

Un sérum antipéri-pneumonique précipitant est obtenu par saignée à blanc d'un bovin convalescent de péripneumonie expérimentale et reconnu porteur de lésions pulmonaires encapsulées à l'autopsie.

Le sérum est inactivé à 56 °C pendant 2 heures

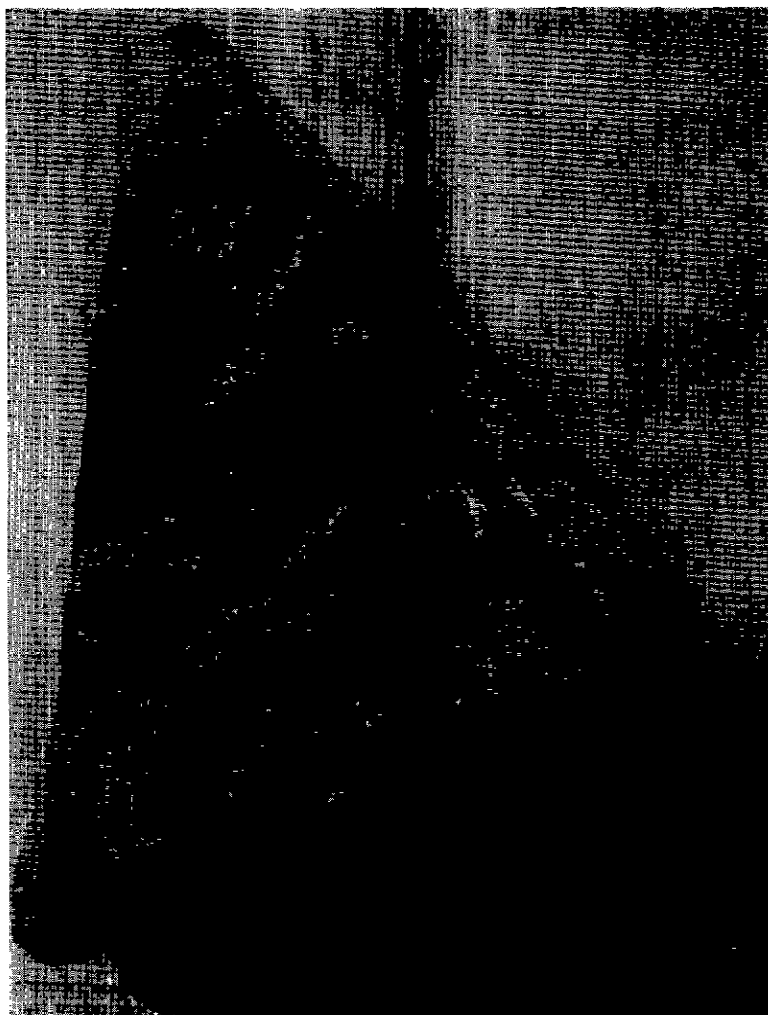


Fig. 2. — Coupe du lobe cardiaque antérieur droit du bovin 1384 ayant reçu du sérum antipéri-pneumonique précipitant suivi d'un aérosol de *M. mycoides* et abattu 4 jours plus tard.

On notera l'infarctissement hémorragique de plusieurs lobules et le dessin périobulvaire.

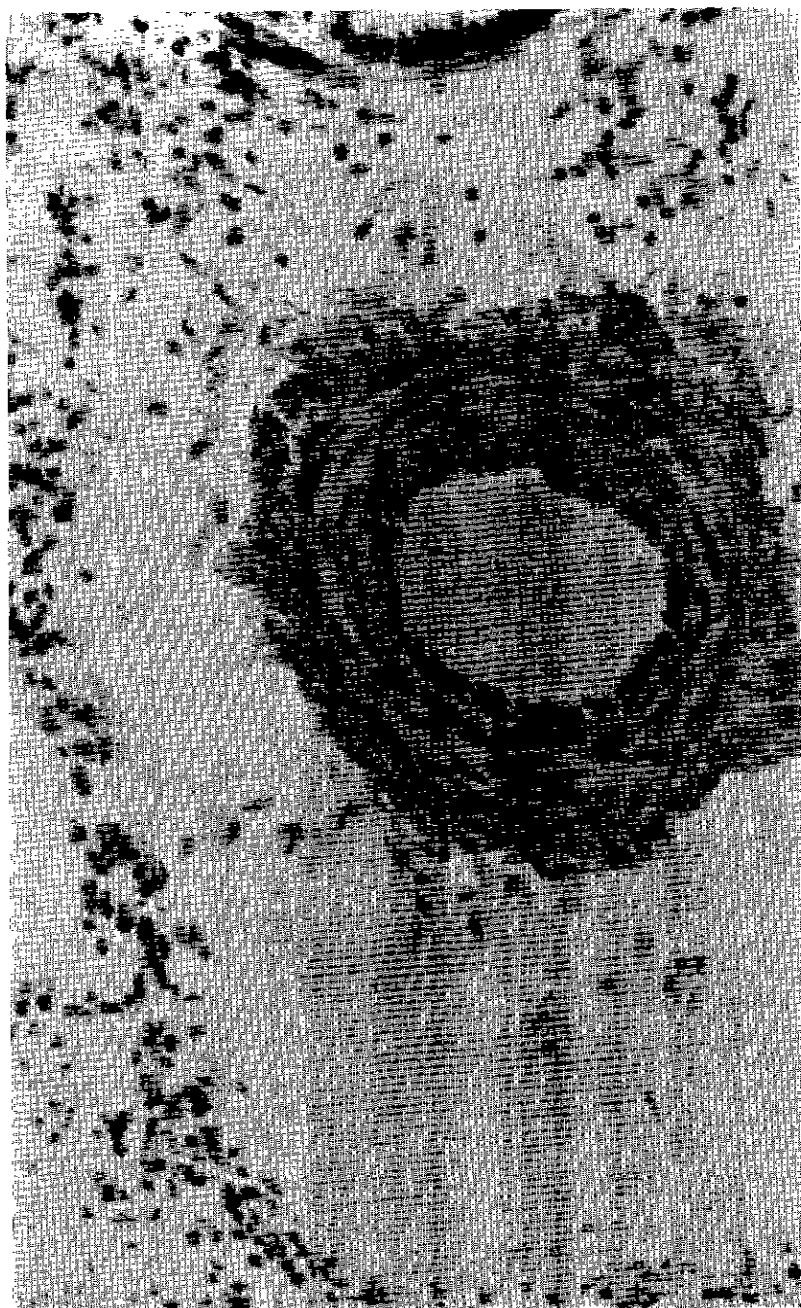


Fig. 3. — Coupe histologique (G : 130) d'un espace lymphatique pérbronchique du bovin 1658 ayant reçu du sérum antipéricipneumonique précipitant suivi d'un aérosol de *M. mycoides* et abattu 5 jours plus tard.
On notera la distension de cet espace lymphatique.



Fig. 4. — Même animal que pour la figure 3.
On notera l'infiltration et le dépôt de fibrine de la plèvre viscérale.

pour détruire les mycoplasmes éventuellement présents. On vérifie par précipitation-diffusion en gélose qu'il possède des anticorps précipitants antigalactane ; un test parallèle montre qu'il n'héberge pas de galactane.

Quatre bouvillons zébus arabes âgés de 2 à 3 ans entrent en expérience. Ils ont été choisis pour être dépourvus d'anticorps péripneumoniques fixant le complément et hémagglutinant. Deux d'entre eux reçoivent par voie intraveineuse 750 ml du sérum précipitant ; les deux autres reçoivent par la même voie une quantité équivalente de sérum de veau importé de France.

Une heure plus tard, les quatre animaux reçoivent un aérosol de lymphes péripneumoniques. D'après les caractéristiques de l'appareil (*), on peut estimer qu'ils ont chacun inspiré pendant 15 minutes 4 ml de l'aérosol de lymphes titrant $10^{6,8}$ organismes par ml avec des particules de l'ordre du micron.

Les deux bouvillons (n° 1384 et 1658) ayant reçu le sérum précipitant sont abattus l'un le 4^e, l'autre le 5^e jour après l'aérosol. Toutes précautions sont prises pour qu'au cours de l'opération aucune inspiration de sang ne se fasse par les voies respiratoires (abattage au merlin, saignée des jugulaires et carotides sans section de la trachée). L'autopsie montre un œdème des ganglions médiastinaux qui à la coupe se montrent congestionnés et succulents. Il existe de plus une réplétion des espaces lymphatiques périlobulaires et sous pleuraux et un très net infarctus hémorragique du lobe cardiaque antérieur droit (figure 2).

Les deux autres bouvillons (n° 1385 et 1660) sont abattus en même temps et montrent un poumon normal.

L'examen microscopique confirme la dilatation des espaces lymphatiques périvasculaires pulmonaires qui apparaissent remplis d'une trame fibrineuse (figure 3), également apparente dans la plèvre pariétale (figure 4).

L'explication du phénomène décrit paraît être claire. Les microbes péripneumoniques inhalés dans l'arbre respiratoire sont passés dans la circulation lymphatique, y ont cultivé et relargué leurs antigènes dont le galactane. Lorsque s'est

réalisé l'équilibre antigène-anticorps sériques circulant, dans les ganglions, un phénomène d'ARTHUS bloquant en masse circulations sanguine capillaire et lymphatique s'est réalisé, entraînant la réplétion des espaces lymphatiques.

Le rôle déterminant du sérum précipitant est parfaitement mis en évidence.

2. Protection clinique conférée par l'héparine.

La conception de l'expérience est là aussi simple. La lésion initiale du phénomène d'ARTHUS est une coagulation intravasculaire avec diapédèse au niveau de la formation de l'immuno-complexe ; or l'on sait que les anticoagulants entravent la genèse du phénomène d'ARTHUS.

Dès lors, on peut se dire que si sous l'action d'un anticoagulant on empêche le phénomène d'ARTHUS ganglionnaire de se produire, les lésions péripneumoniques ne devraient pas pouvoir se constituer chez des bovins soumis à l'infection naturelle.

Profitant d'un contrôle de vaccin antipéri-pneumonique, on inclut à côté des bovins intubés depuis une semaine, des vaccinés et des témoins, deux bovins à sérologie péripneumonique négative (n°s 3913 et 3939). Ils reçoivent tous les jours par voie sous-cutanée 25 mg d'héparine (*), les injections ayant débuté 3 jours avant la mise en contact. Des prises de sang hebdomadaires permettent de suivre l'évolution des anticorps péripneumoniques par les méthodes de fixation du complément (technique de FAR-CHA et test des 4 tubes) (17) et de s'assurer du taux de coagulation du plasma (temps de HOWELL et test de tolérance à l'héparine).

Pour les deux bovins sous anticoagulant, le temps de HOWELL (temps de coagulation du plasma à 37 °C après recalcification) varie de 5 minutes 30 à 6 minutes alors que, pour les bovins témoins, il est de 1 minute 30 à 1 minute 45. Le test de tolérance à l'héparine indique que leur plasma se situe dans la zone d'hypocoagulabilité (***) (fig. 5).

L'évolution des anticorps péripneumoniques est reportée dans le tableau 1. Ainsi que nous l'avons déjà signalé (17), le test des 4 tubes renseigne sur le moment d'infection en révélant

(*) Appareil générateur d'aérosols, colonne JOUAN médicale. JOUAN, 113, boulevard Saint-Germain, 75 Paris (6^e) France.

(*) Liquémine ROCHE à 2.500 U. l.

(**) A mon fidèle collaborateur R. QUEVAL qui a pris le soin de ces titrages vont tous mes remerciements.

TABLEAU N° I

Evolution des anticorps péripneumoniques chez deux bovins en "contact virulent" maintenus sous heparine.

Jour après contact	Bovin n° 3913					T.F.	Bovin n° 3939					T.F.
	1/10	1/20	T. Q. T.				1/10	1/20	T. Q. T.			
			1/40	1/80	1/160				1/40	1/80	1/160	
7						--						--
15						20						Tr
22	2441	1441	0400	0400	0400	10	2411	1400	0400	0400	0400	10
29	0400	0400	0100	0100	0100	20	0000	0000	0000	0000	0000	10
37	0200	0200	0000	0200	0300	40	0400	0400	0400	0400	0400	20
45	4430	2420	1400	1400	0400	NT	4400	3400	2400	1400	0400	NT
50	3410	2410	1410	0410	0410	20	0420	0420	0420	0400	0400	10
57	1420	1420	0420	0400	0400	--	0420	0420	0420	0440	0440	--
64	0400	0400	0400	0400	0400	--	4443	2440	2440	0440	0440	--
71	0400	0400	0400	0400	0400	--	0400	0400	0400	0400	0400	10

T.Q.T. = test des 4 tubes. Pour l'interprétation de ce test, voir la référence 17 T.F. : fixation du complément par la technique dite de Farcha.

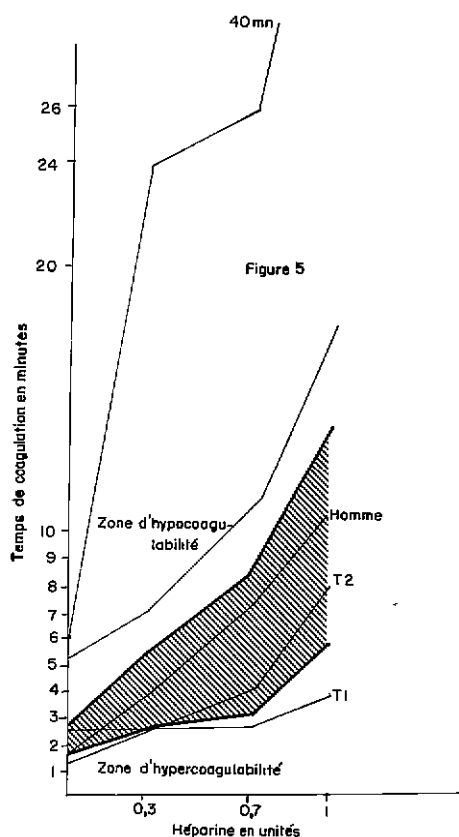


Fig. 5.

l'antigène circulant puis la positivité de la sérologie en fixation indirecte du complément. Dans le cas présent, on remarque des fluctuations des anticorps et des décharges d'antigène dans le torrent circulatoire, preuve de l'infection péripneumonique des animaux. Pourtant à aucun moment ils n'ont paru être malades ni n'ont toussé alors que les premiers témoins mourraient après un mois de contact avec les intubés. Abattus 78 jours après la mise en contact, on ne remarquait aucune lésion à l'autopsie mais *M. mycoides* était très aisément isolé des ganglions médiastinaux.

Sans vouloir conclure très fermement car en matière de péripneumonie existe toujours pour l'expérimentateur l'inconnue de la résistance individuelle des bovins, on tire tout de même l'impression que l'héparine a protégé les deux animaux en empêchant la formation des lésions pulmonaires qui se constituaient chez les témoins.

IV. — DISCUSSION

Pratiquement tous les auteurs (SUSSDORF, POURCELOT, MACFADAYEAN, MEYER, CSOKOR) (3a) qui ont étudié l'anatomie pathologique de la péripneumonie et essayé d'en fournir une explication pathogénique ont reconnu l'atteinte

primitive du système lymphatique pulmonaire ; seules les opinions de ZIEGLER et de SEIFRIED (3a) sont divergentes et inclinent pour une infection primitivement bronchopulmonaire.

Dans cet ensemble paraissent être particulièrement sagaces les conclusions déjà anciennes de WOODHEAD (23) et celles plus récentes de CAMPBELL et TURNER (23). Ils notent l'atteinte des lymphatiques pérbronchiliaires et par voie de conséquence celle des espaces périlobulaires, décrivent des cas où seule existe la participation des ganglions lymphatiques pulmonaires mais les font précéder de l'infection alvéolaire.

Enfin, en 1961, ORUE, MÉMERY et THIERY (12, 13) axent leur discussion sur le lymphotropisme de *M. mycoides*, en assimilant son comportement — ce qui reste à prouver — à celui d'un colorant électro-négatif.

On trouve dans leur mémoire un remarquable exposé des tous premiers stades de l'infection péripneumonique (12) et des lésions primitives du réseau lymphatique. Il est particulièrement frappant de lire leur description qui pourrait s'appliquer mot pour mot à celle d'un phénomène allergique de type ARTHUS mais où il n'est pas évoqué.

Il faut bien reconnaître qu'il n'avait à cette époque pas lieu de l'être, l'état d'allergie restant parfaitement insoupçonné dans la péripneumonie.

Le phénomène d'ARTHUS, on a essayé de le montrer dans ces lignes, explique à lui seul l'enchaînement des faits pathogéniques. Si les descriptions et théories antérieures ont pour la plupart évoqué la toute première participation lymphatique, aucune n'a apporté d'explication satisfaisante au blocage de la circulation lymphatique, à la coagulation de la lymphe contemporaine de la présence de polynucléaires et à l'atteinte œdémateuse exclusive en certaines cir-

constances du groupe ganglionnaire médiastinal.

La très belle et très récente expérience de SHIFRINE et MOULTON (21), si elle arrive comme la présente thèse à invoquer après infection une multiplication à bas bruit du mycoplasme suivie de la nécessaire formation d'anticorps antigalactane qui, nous l'avons nous aussi montré (16), possède une activité cytotoxique pour des cellules pulmonaires — d'ailleurs non identifiées —, n'apporte pourtant aucune explication du blocage lymphatique. Elle a néanmoins le mérite, en recréant des conditions naturelles, de montrer que l'infection est purement respiratoire et détruit, si besoin en était encore, les assertions des tenants de la transmission par d'autres voies. Mais, à nos yeux, un point intéressant de leur travail n'a pas été exploité : lorsqu'existent des lésions pulmonaires, l'inoculation sous-cutanée de matériel virulent, qui chez un animal sensible serait suivie d'un phénomène de WILLEMS, n'entraîne chez ces malades aucun effet fâcheux. Comme bien à l'évidence on ne peut parler chez eux d'immunité, on en est conduit à évoquer d'autres phénomènes immunologiques. La saturation *in vivo* des anticorps péripneumoniques précipitants par les antigènes relargués par les lésions pulmonaires est l'un d'eux, avec par voie de conséquence, l'impossibilité de formation d'un phénomène d'ARTHUS local dans le ganglion satellite drainant le lieu d'inoculation sous-cutanée.

Là ne s'arrêtent pas les spéculations qu'entraînent les hypothèses présentées et singulièrement celle de la tolérance immunitaire. Il n'y a pas lieu de développer cette pensée dans ces lignes axées sur la pathogénie de la péripneumonie, indiquant simplement qu'elle a donné naissance à des vaccins d'un type nouveau dont la réalité de la résistance (car ce n'est plus de l'immunité...) à long terme qu'ils confèrent est en cours de vérification.

SUMMARY

Immunological research on pleuropneumonia.

XI. Immuno-pathogenic conception of the disease

The author explains in this study that the primary lesion of the bovine pleuropneumonia affects the lymphatic system and is due to the formation of an ARTHUS phenomenon in the lymphatic glands draining the lung. The theory coincides with the anatomic, immunologic, clinical, anatomo-pathological and epizootological facts of the classical knowledge of the pleuropneumonia and is confirmed by two experiments.

RESUMEN

Investigaciones inmunológicas sobre la perineumonía.
XI. Concebimiento inmuno-patogénico de la enfermedad

Según el autor, la lesión primitiva de la perineumonía bovina ataca el sistema linfático y es causada por la creación de un fenómeno de ARTHUS intraganglionar en los ganglios linfáticos drenando el pulmón. La hipótesis concorda completamente con los hechos anatómicos, inmunológicos, clínicos, anatomo-patológicos y epizootológicos habitualmente conocidos en la perineumonía y se lo prouan dos resultados experimentales.

RÉFÉRENCES

1. ALEXANDER (A. F.) et JENSEN (R.). — Normal structure of bovine pulmonary vasculature. *Am. J. Vet. Res.*, 1963, **24**, 1083-1093.
2. Anonyme. — Troisième rapport du groupe d'experts sur la péripneumonie bovine. Rapport FAO, n° AN 1967/2, Rome, 1967.
3. BYGRAVE (A. C.), MOULTON (J. E.) et SHIFRINE (M.). — Clinical, serological and pathological findings in an outbreak of contagious bovine pleuropneumonia. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1968, **16**, 21-46.
- 3a. CURASSON (G.). — *Traité de pathologie exotique vétérinaire et comparée*. Tome II. 2^e édition, Paris, Vigot frères éditeurs, 1942.
4. DOUTRE (M.), PERREAU (P.) et CHAMBRON (J.). — Le test d'allergie et le diagnostic de péripneumonie. II. Essais sur les bovins du Sénégal, malades naturels et infectés artificiels. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 1966, **19**, 471-484.
5. DUBREUIL (G.). — Gains séreuses lymphatiques périvasculaires du poumon du bœuf. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **87**, 1145-1147.
6. EISEN (H. N.) et KARUSH (F.). — Immune tolerance and an extracellular regulatory role for bivalent antibody. *Nature*, 1964, **202**, 677-682.
7. GOURLAY (R. N.) et SHIFRINE (M.). — Antigenic cross reactions between the galactan from *Mycoplasma mycoides* and polysaccharides from other sources. *J. comp. Path.*, 1966, **76**, 417-425.
- 7a. HENDERSON (W. M.). — A consideration of some of the factors concerned in intracutaneous injection of cattle. *J. Path. Bact.*, 1944, **56**, 315-325.
8. HUDSON (J. R.), BUTTERY (S.) et COTTEX (G. S.). — Investigations into the influence of the galactan of *Mycoplasma mycoides* on experimental infection with that organism. *J. Path. Bact.*, 1967, **94**, 257-273.
9. LLOYD (L. C.). — Tissue necrosis produced by *Mycoplasma mycoides* in intraperitoneal diffusion chambers. *J. Path. Bact.*, 1966, **92**, 225-229.
10. MORNET (P.), ORUE (J.) et DIAGNE (L.). — Permanence *in vivo* dans le tissu conjonctif sous-cutané, du virus péripneumonique de culture et vaccinations différées avec vaccins vivants. *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1947, **20**, 467-471.
11. NOCARD (E.) et LECLAINCHE (E.). — *Les maladies microbiennes des animaux*. Tome I, p. 446-498. 3^e édition, Paris, Masson et Cie éditeurs, 1903.
12. ORUE (J.), MEMERY (G.) et THIERY (G.). — La péripneumonie bovine. Le lymphotropisme de *Mycoplasma mycoides*. I. Données histologiques et physiologiques. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 1961, **14**, 23-42.
13. ORUE (J.), MEMERY (G.) et THIERY (G.). — La péripneumonie bovine. Le Lymphotropisme de *Mycoplasma mycoides* II. Conséquences sur la pathogénie et l'immunogénèse. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 1961, **14**, 43-51.
14. PERREAU (P.). — Le test d'allergie et le diagnostic de la péripneumonie bovine. I. Commentaires sur l'extraction de l'antigène protéique et étude expérimentale sur animaux de laboratoire. *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 1966, **19**, 457-469.
15. POLICARD (A.), COLLET (A.) et MARTIN (J.-C.). — Données actuelles sur l'histo-physiologie de la circulation lymphatique dans le poumon. *Path. Biol.*, 1965, **13**, 1194-1204.

16. PROVOST (A.). — **Activité cytotoxique des sérums anti-*Mycoplasma mycoides* sur les cellules pulmonaires bovines.** *Rev. Imm. Therap. antim.*, 1969, **33**, 1-6.
17. PROVOST (A.) et QUEVAL (R.). — **Recherches immunologiques sur la péripneumonie. X. Proposition d'une nouvelle technique sérologique pour le diagnostic expérimental de la maladie : le test des quatre tubes.** *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 1968, **21**, 317-334.
18. PROVOST (A.), VILLEMOT (J. M.) et BORDON (C.). — **Quelques faits nouveaux dans la pathogénie de la péripneumonie.** Document de travail de la 2^e réunion du groupe d'experts FAO/OIE/CCTA sur la péripneumonie, Muguga, Kénya, 1964.
19. SEDDOM (H. R.). — **Diseases of domestic animals in Australia.** Part 5, volume II : Bacterial diseases. 2nd edition, revised by H. E. Albiston. Commonwealth of Australia, Department of Health, Canberra, 1965.
20. SHIFRINE (M.) et GOURLAY (R. N.). — **Serological relationship between galactans from normal bovine lung and from *Mycoplasma mycoides*.** *Nature*, 1965, **208**, 498-99.
21. SHIFRINE (M.) et MOULTON (J. E.). — **Infection of cattle with *Mycoplasma mycoides* by nasal instillation.** *J. comp. Path.*, 1968, **78**, 383-386.
22. TRAUTMANN (A.) et FIEBIGER (J.). — **Fundamentals of the histology of domestic animals.** Comstock Publishing Associates, Ithaca, N. Y., USA, 1952.
23. TURNER (A. W.). — **Pleuro-pneumonia group of diseases.** In : STABLEFORTH (A. W.) et GALLOWAY (I. A.). **Infectious diseases of animals**, T. 2 : 437-480. Butterworths Scientific Publications, London 1959.