

Physiopathologie et clinique des affections respiratoires

Toxicologie

3^e PROGRAMME

Etat des travaux de recherches dans les domaines de
la médecine, de la sécurité et de l'hygiène du travail à
la date du 1^{er} janvier 1968

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES
TOXICOLOGIE

Physiopathologie
et clinique
des affections
respiratoires

Toxicologie

3^e PROGRAMME

Etat des travaux de recherches dans les domaines de
la médecine, de la sécurité et de l'hygiène du travail à
la date du 1^{er} janvier 1968

AVANT-PROPOS

En prenant la relève de la Haute Autorité, la Commission des Communautés européennes a exprimé la volonté de poursuivre les actions entreprises dans le cadre du traité instituant la C.E.C.A. L'effort de promotion continue pour chacun des programmes de recherches en cours.

Le présent document est consacré à l'état actuel des travaux qui sont réalisés dans le cadre des programmes « Physiopathologie et clinique des affections respiratoires » figurant sous le titre A, a, 3^e programme, dans le tableau représenté à la page 52. Ce tableau permettra au lecteur de voir quelle place est prise par ces travaux dans l'ensemble des actions de promotion menées par la C.E.C.A. en matière de médecine, hygiène et sécurité du travail.

Par ailleurs, les principes qui guident l'action de la Commission des Communautés européennes, et les méthodes qu'elle utilise, restent ceux qui ont été exposés en détail dans la publication « Politique de la Haute Autorité dans le domaine de la promotion des études et recherches concernant l'hygiène, la médecine et la sécurité du travail » (1).

A l'intention du lecteur ne disposant pas de cet ouvrage, il est possible de résumer ainsi ces principes et ces méthodes :

a) Promotion de la santé et de la sécurité des travailleurs, par l'acquisition et la diffusion de connaissances pouvant être appliquées :

- à la prévention des maladies et des accidents du travail;
- au traitement de leurs manifestations et conséquences;
- à la réadaptation des travailleurs qui en ont été victimes.

Echanges de vues et d'expériences, recherches et études originales sont suscités et encouragés dans ce but.

b) Utilisation du prélèvement communautaire pour le financement des recherches et autres initiatives nécessaires, dans le cadre de plans de financement « programmes » de plusieurs années, ayant chacun comme objet un domaine spécifique d'investigation.

c) Coopération étroite avec les organisations professionnelles et les services gouvernementaux intéressés, aussi bien lors de la préparation des programmes que pendant leur déroulement et dans la diffusion des résultats.

F. VINCK
Directeur général

(1) Service des publications des Communautés européennes, Luxembourg, 1966.

SOMMAIRE

	Page
Introduction	11
<i>Recherches fondamentales sur les pneumoconioses</i>	13
L'épuration et la rétention des poussières dans le poumon	13
La nocivité des poussières de silice et des poussières mixtes sur les cellules et les tissus	14
Les substances capables d'inhiber l'action toxique des poussières	17
Le rôle des infections dans le développement des pneumoconioses	18
Les facteurs conditionnant la sensibilité ou la résistance à l'action des poussières	20
<i>Physiopathologie respiratoire</i>	21
<i>Bronchite chronique et emphysème</i>	30
Etiopathogénie	30
Enquêtes épidémiologiques	30
Facteurs constitutionnels	33
Données fonctionnelles de la bronchite chronique et de l'emphysème	34
Prévention et thérapeutique	35
Travaux relatifs au mucus bronchique	35
Bronchodilatateurs	37
Kinésithérapie respiratoire	38
Vaccinations antigrippales	38

	Page
<i>Toxicologie</i>	39
L'oxyde de carbone	39
Autres agents toxiques	40
Action de la cristobalite, de la tridymite et de la silice	40
<i>Liste des recherches</i>	43
<i>Tableau synoptique de la promotion des recherches</i>	52

Introduction

ETAT DES TRAVAUX

en date du 1^{er} janvier 1968

Programme de recherches

Physiopathologie et clinique des affections respiratoires

Toxicologie

Le 3^e programme de recherches « Physiopathologie et clinique » lancé par la C.E.C.A. en 1964 est doté d'un montant de 3 millions u.c. A.M.E. Ce programme a pris le départ en 1965 et donne lieu à 86 recherches actuellement en cours de réalisation; les dépenses déjà engagées au titre de ces recherches représentent 75 % du montant global affecté à ce programme (voir Premier Rapport général de la Commission unique).

Les recherches sont effectuées dans quatre orientations de base, à savoir :

- A — Les recherches fondamentales sur les pneumoconioses;
- B — Les recherches de physiopathologie et clinique;
- C — Les recherches sur la bronchite chronique et l'emphysème;
- D — Toxicologie : oxyde de carbone, autres agents toxiques.

Le présent document relate l'état des travaux de recherches en date du 1^{er} janvier 1968 tel qu'il ressort des rapports scientifiques semestriels remis à la C.E.C.A. conformément aux conventions liant les instituts de recherches à la Commission des Communautés européennes.

Recherches fondamentales sur les pneumoconioses

Une prophylaxie active est la seule méthode efficace dont nous disposons actuellement pour lutter contre la pneumoconiose du mineur de charbon. Elle exige, pour s'exercer pleinement, une connaissance précise des mécanismes responsables du développement des lésions pulmonaires. Ceci suppose une expérimentation menée à l'échelon cellulaire, précisant à la fois les modalités d'action des différents types de poussières inhalées et les facteurs associés exogènes ou endogènes susceptibles de modifier la réponse de l'appareil respiratoire à l'agression par les particules minérales.

Les recherches se poursuivent actuellement dans le cadre du 3^e plan quinquennal (1965-1969) d'aide financière à la recherche.

Elles envisagent :

- l'épuration et la rétention des poussières dans le poumon;
- la nocivité des poussières de silice et des poussières mixtes sur les cellules et les tissus;
- les substances capables d'inhiber l'action toxique des poussières;
- le rôle des infections dans le développement des pneumoconioses;
- les facteurs conditionnant la sensibilité ou la résistance à l'action des poussières.

L'analyse des travaux effectués durant l'année 1967 permet d'établir un bilan favorable des recherches en cours. Non seulement celles-ci se sont déroulées conformément au plan directeur, mais, surtout, elles apportent une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques qui président au développement des lésions pulmonaires de la pneumoconiose.

L'épuration et la rétention des poussières dans le poumon

Il avait été établi précédemment par le calcul statistique le rôle des poussières inhalées, en fonction de leur composition et de leur masse dans les processus d'épuration pulmonaire, et on avait déterminé, chez l'homme, la composition granulométrique de la poussière intrapulmonaire au cours des silicoses aiguës et chroniques. Après avoir montré qu'à l'échelon submicroscopique il n'y avait pas de différence significative dans la composition granulométrique relative à la quantité de poussière totale par rapport à la proportion de particules

minérales, l'étude a été réalisée à l'échelle microscopique, permettant de la sorte de préciser le rôle important du système lymphatique dans l'épuration pulmonaire. Le professeur Thomas et le Dr Einbrodt (Göttingen) ont montré que :

- la taille des grains de poussière diminue des poumons vers les ganglions lymphatiques intrapulmonaires et extrapulmonaires;
- à l'inverse, la taille des grains de quartz augmente des poumons vers les ganglions lymphatiques intrapulmonaires et extrapulmonaires;
- enfin, la teneur en quartz augmente fortement des poumons vers les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, pour s'abaisser ensuite dans les ganglions lymphatiques extrapulmonaires.

On conçoit l'intérêt pratique que pourrait avoir ainsi la biopsie ganglionnaire dans le diagnostic précoce d'une pneumoconiose.

Parallèlement, l'expérimentation s'est poursuivie chez l'animal de laboratoire. Le professeur Schlipkötter (Düsseldorf) s'est efforcé de déterminer, après inhalation constante et prolongée de poussières, l'importance du dépôt des particules et la rapidité de leur épuration chez différentes espèces animales : souris, hamsters, cobayes, chats et chiens. L'importance du dépôt de poussières est variable selon les différentes espèces considérées, mais il augmente en fonction de la taille de l'animal, dans une même espèce : par rapport à leur taille, les rats retiennent beaucoup de poussières et les lapins relativement peu. Par contre, l'épuration pulmonaire des particules est approximativement la même pour les espèces étudiées. La seule exception concerne le cobaye chez lequel l'épuration est particulièrement lente. L'intérêt de ces recherches réside essentiellement dans leur application possible à l'homme.

Chez l'animal, l'épuration pulmonaire continue aussi d'être étudiée par le professeur Ulmer (Bochum) en fonction de l'administration de substances modificatrices, comme les hormones corticosurrénales. On constate, sous l'influence des glucocorticoïdes, une diminution de l'aptitude phagocytaire des macrophages. Cet effet dépresseur est réversible; il disparaît avec l'arrêt du traitement. Les mécanismes intimes qui président au mode d'action de ces substances hormonales sont actuellement à l'étude.

Le professeur Thomas et le Dr Einbrodt (Göttingen) entreprennent actuellement une étude sur l'épuration bronchique, in vivo, chez le mineur de charbon, à partir de l'expectoration. On peut raisonnablement penser qu'elle aboutira et sera, de ce fait, riche d'enseignement.

La nocivité des poussières de silice et des poussières mixtes sur les cellules et les tissus

Les recherches précédentes ont montré l'importance des phagocytes qui, au niveau des alvéoles, ont mission de barrer la route à l'invasion des particules. On sait que les macrophages alvéolaires ne phagocytent la poussière de quartz qu'à l'état vivant et qu'en peu de temps ils sont lésés et détruits par cette poussière de quartz qu'ils ont accumulée.

Les investigations poursuivies dans ce domaine par le professeur Gernez-Rieux et le professeur Voisin (Lille) ont permis d'objectiver, par la microscopie électronique, d'importantes modifications quantitatives des lysosomes intracellulaires. Pour apprécier objectivement ces modifications lysosomales, une nouvelle technique de dosage de la phosphatase acide, permettant de dissocier la phosphatase libre de la phosphatase intralysosomale, a été mise au point. Elle permet une étude objective et comparative du comportement des lysosomes du macrophage alvéolaire après différents types d'agression cellulaire, in vivo et in vitro. Les premiers résultats obtenus après phagocytose, in vitro, de particules de silices de différents calibres s'avèrent dès à présent intéressants. Pour des doses variables d'une même variété de silice, l'activité phosphatasique intralysosomale diminue au fur et à mesure que le pourcentage de phagocytose augmente. De plus, l'activité phosphatasique intralysosomale est fonction du calibre des particules de silice; elle est maxima pour les particules de calibre le plus élevé.

A Göttingen, la recherche de la cytotoxicité de diverses variétés de silice sur d'autres systèmes cellulaires est poursuivie par les professeurs Thomas et Strecker. Il s'est confirmé que la détérioration de la membrane érythrocytaire des globules rouges dépend à la fois de la configuration des particules de quartz et de leur degré de pureté. Malheureusement, cette technique ne s'est pas avérée valable quand on veut l'appliquer à l'analyse des poussières de poumons atteints de silicose étendue.

L'étude de l'action de la poussière de quartz sur d'autres systèmes cellulaires comme les bactéries, les protoplastes et les sphéropastes est actuellement envisagée par le professeur Reploh et le Dr Einbrodt (Münster). La mesure des acides nucléiques libérés au cours de la bactériolyse servira de critère d'appréciation.

Dans le même ordre d'idées, on s'efforce de préciser les altérations de la membrane lysosomale sous l'effet des particules de quartz. Il est encore prématuré de vouloir exploiter les résultats acquis par le professeur Thomas et le Dr Strecker (Göttingen).

Une autre voie de recherche concerne l'étude des facteurs susceptibles de modifier le comportement des macrophages alvéolaires chargés de la phagocytose et de l'épuration des particules minérales.

L'action du virus grippal, les effets de sécrétions bronchiques pathologiques sur le macrophage alvéolaire de cobaye ont fait l'objet de travaux antérieurs effectués par l'équipe de Lille. Les recherches ont porté ensuite sur les modifications cellulaires secondaires à l'inhalation de spores d'*aspergillus fumigatus*, et en fonction d'un empoussiérage préalable par les particules minérales. On s'est en effet aperçu récemment, en clinique, de la fréquence relative d'une greffe aspergillaire chez le mineur pneumoconiotique.

Au laboratoire, on constate que l'inhalation massive de spores d'*aspergillus fumigatus* vivantes provoque, chez le cobaye, une réaction inflammatoire du tissu pulmonaire, régressive en 10 à 12 jours. La numération de spores viables, au sein du tissu pulmonaire, révèle une disparition complète de l'*aspergillus fumigatus* en 10 jours, sous l'influence de l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires. La récolte de ces cellules par la technique de Myrvik, dans des délais de 24 heures à 20 jours, après l'inhalation infectante et leur mise en survie in

vitro, a permis de suivre, par microcinématographie en contraste de phase microscopie électronique et dosages des phosphatases acides, l'évolution de la population cellulaire macrophagique : cellules lésées immédiatement après la phagocytose des spores vivantes, apparition de plasmodes, de dépôts pigmentaires intracellulaires, de figures myéliniques du 1^{er} au 6^e jour, puis enrichissement progressif des macrophages en lysosomes vérifié par dosage des phosphatases acides libres et inapparentes. Par ailleurs, la modalité réactionnelle du tissu pulmonaire à l'inhalation de spores d'*aspergillus fumigatus* n'est pas modifiée, dans sa dynamique, par l'immunisation préalable de l'animal. Enfin, la même étude est actuellement en cours chez le cobaye préalablement empoussiéré par le charbon pur. Les premiers résultats ne montrent pas de différence significative lorsque l'empoussiérage a été de courte durée.

La réponse du tissu pulmonaire à l'agression de quartz et de silice libre cristalline continue à faire l'objet de recherches approfondies.

La mort des cellules chargées de poussières de quartz a une réelle signification pathogénique dans le développement de la fibrose caractéristique de la maladie. Les travaux en cours à Göttingen montrent comment la taille et la structure des particules interviennent dans les modalités de la réaction tissulaire, en conditionnant l'importance et la vitesse d'apparition de la nécrose cellulaire des macrophages chargés de poussières. Les données quantitatives de l'analyse chimique et l'étude ultrastructurale permettent de concevoir la formation de collagène du granulome silicotique comme une « réaction d'exagération » du tissu pulmonaire : dégradation défectueuse des débris de cellules empoussiérées avec apparition de médiateurs qui stimulent les fibroblastes, et libération de substances, comme les lysophosphatides, qui agissent sur le système vasculaire avec les conséquences qui en découlent pour la formation de la substance hyaline.

D'autres travaux menés à Turin par le professeur Mottura ont trait à l'étude de la silicose expérimentale chez l'animal. L'expérimentation s'est poursuivie chez le rat, avec étude systématique du parenchyme pulmonaire, en fonction de la durée de l'empoussiérage réalisé et du délai de survie variable accordé aux animaux. Dans les conditions choisies (cages rotatives dans des chambres contenant une atmosphère de 150 particules de quartz par cm³), il faut une durée minima de 24 heures d'empoussiérage, pour observer, après un recul de 18 mois, des nodules silicotiques caractéristiques.

Une expérimentation du même type est en cours, mais avec sacrifice des animaux dans des délais plus brefs : après 3 mois, l'architecture pulmonaire et ganglionnaire n'est pas modifiée. Après 6 mois, on constate la présence, au sein du tissu pulmonaire, de grands agrégats de cellules lympho-réticulaires et des amas de macrophages qui présentent des signes de nécrose.

Enfin, une dernière voie d'abord concerne l'étude entreprise par le professeur Fritze (Bochum) sur l'action pyrogène du quartz et de différentes variétés de silice. Elle a pour but de préciser le rôle du système réticulo-endothélial dans les mécanismes qui régissent ce phénomène. Dès à présent, on constate un comportement différent de la cristobalite et de la tridymite par rapport à celui du cristal de roche. L'expérimentation en cours s'efforce d'apporter une explication à ces observations.

Les substances capables d'inhiber l'action toxique des poussières

La polyvinylpyridine-N-oxyde ou P 204 a continué à susciter de multiples recherches. Son activité remarquable *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal ne s'est pas démentie : l'administration de P 204 simultanée ou postérieure à celle du quartz prévient activement une silicose expérimentale débutante (expériences réalisées chez le rat, la souris, le lapin, le cobaye — professeur Schlipkötter, Düsseldorf). Cette action protectrice est évidente lors de l'administration sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse de la substance. D'après les travaux du professeur Ulmer (Bochum), cette dernière voie paraît assurer la meilleure protection et exercer l'effet thérapeutique le plus puissant. Les modalités d'administration ont été précisées, d'autant qu'il importe de connaître la toxicité du produit. Si les expériences confirment l'absence de toxicité aiguë, par contre il faut noter la mauvaise élimination du P 204 et son accumulation importante et prolongée dans certains parenchymes, en particulier dans la rate, le pancréas et les testicules. L'accumulation est relativement faible dans le foie et les ganglions lymphatiques. Le dépôt augmente progressivement dans les poumons, avec les injections.

Les premières expériences avaient montré que, par voie d'aérosols, l'action du polymère s'avérait plus faible. En fait, les nouvelles recherches du professeur Ulmer ont abouti à démontrer que les doses utilisées étaient trop fortes, surchargeant véritablement les macrophages jusqu'à épuisement de leur aptitude phagocytaire. On obtenait ainsi l'inverse de l'effet protecteur recherché. Dans les prochaines expériences, la dose de P 204 sera égale au 1/10 de celle utilisée précédemment.

Les travaux en cours à Göttingen effectués par le professeur Thomas et le Dr Strecker portent également sur le mode d'action du polymère. Il semble se confirmer que le P 204 intervienne au début de la réaction silicotique. Il s'oppose à la détérioration des phagocytes par la poussière. Il exerce son activité protectrice vis-à-vis des altérations de la membrane lysosomale par les particules de quartz. Il est également possible que le polymère, adsorbé par les poussières, détermine ainsi des modifications de leurs propriétés physico-chimiques; mais on ne sait pas encore si la réaction entre le P 204 et l'acide silicique, qui se dégage des particules, constitue un facteur essentiel dans le mécanisme d'action. Ces données rejoignent les constatations faites sur la libération de la phosphatase acide à partir des phagosomes ou des phagolysomes.

Le P 204 inhibe également la réaction tissulaire fibroblastique consécutive à l'administration de poussières variées : tridymite, cristobalite, charbon maigre, kaolin, etc. Enfin, il améliore considérablement l'épuration pulmonaire et bronchique.

Par ailleurs, le professeur Vigliani (Milan) poursuit l'étude *in vivo* et *in vitro* d'autres polymères. Les premiers résultats suggéraient la possibilité que d'autres groupements chimiques étaient capables de conférer à une substance macromoléculaire des propriétés protectrices.

In vitro, l'activité des polymères N 57 et N 60 (polymères du groupe oxyde-N-aliphatique) s'est révélée comparable à celle du P 204 vis-à-vis de la tridymite. Avec les polymères du groupe morpholinique N 40, N 41, N 42, l'action protectrice

ne se manifeste que si l'administration de la substance précède celle des particules de silice.

In vivo, le N 24 confirme son activité protectrice. L'étude histologique montre l'absence de nodules silicotiques, mais la présence d'agrégats de macrophages contenant des particules de tridymite et des amas de polymère. Par contre, le pouvoir protecteur est réduit avec le N 60 et il est nul avec les polymères N 40, N 41 et N 42. Les dosages d'oxyproline, en cours, vont probablement confirmer ces résultats.

D'autres substances susceptibles de modifier la réaction silicotique sont actuellement à l'étude dans l'institut du professeur Mosinger (Marseille). Les recherches antérieures, menées dans le but de modifier la 3^e phase de la réponse tissulaire vis-à-vis du quartz, c'est-à-dire la formation de tissu conjonctif, ont montré que les hormones surrénaliennes exercent une action de stimulation vis-à-vis du macrophage alvéolaire et qu'elles favorisent également l'épuration lymphatique et sanguine des poussières. Les expériences en cours concernent l'action des œstrogènes comparée à celle du P 204 : chez le rat comme chez le cobaye, les œstrogènes protègent les macrophages de la nécrose, in vivo.

Ils présentent également un effet de stimulation sur la prolifération alvéolo-macrophagique, aboutissant à une véritable « pneumopathie silico-œstrogène ». Les propriétés anti-silicotiques de ces substances sont cependant moins marquées que celles du P 204. Les expériences menées actuellement s'efforcent de déterminer, d'une part, la fréquence des tumeurs pulmonaires induites par ces substances protectrices et, d'autre part, de définir les moyens nécessaires pour empêcher l'effet stimulateur des œstrogènes.

A Bochum, l'expérimentation entreprise par le professeur Ulmer avec des rats empoussiérés par un mélange en proportion égale de quartz et de charbon, puis traités par le chlorure d'aluminium, l'hydroxychlorure d'aluminium et le P 204, est maintenant terminée. L'exploitation des données histopathologiques (microscopie optique et électronique) demandera encore quelques mois et va permettre d'établir, parmi les substances testées, quelles sont celles qui doivent être employées dans la prochaine expérimentation sur les singes.

Le rôle des infections dans le développement des pneumoconioses

L'équipe du Cerchar (Paris) poursuit l'étude de ce problème complexe qui est abordé de différentes manières.

L'expérimentation entreprise précédemment, pour déterminer l'influence de la charge pulmonaire en poussières sur le développement de l'infection tuberculeuse, est maintenant terminée. Les résultats, soumis à l'étude statistique, montrent que l'étendue et la gravité des lésions tuberculeuses croissent avec la quantité de poussières présentes dans les poumons, que ces poussières soient fibrosantes ou non. Cette aggravation se traduit, sur le plan anatomique, par des

lésions plus étendues et, sur le plan bactériologique, par une multiplication beaucoup plus importante des germes. De plus, au delà d'une certaine quantité de poussières, des lésions pulmonaires normalement régressives ne le sont plus. La qualité de la poussière, charbon pur ou mélange charbon-quartz à 15 % de quartz, n'influence que très faiblement ces résultats.

Inversement a été étudiée l'influence de la durée de l'infection (par *mycobacterium kansasii* W₁₂) sur les effets d'un empoussiérage court et unique. Malgré la faible quantité de poussières retenue dans les poumons, les lésions tuberculeuses sont plus étendues, plus nombreuses et plus mutilantes chez les cobayes empoussiérés et inoculés que chez les animaux seulement inoculés. De plus, l'infection ne semble pas changer de façon appréciable l'épuration pulmonaire de la poussière inhalée; cependant, l'examen histologique objective une modification dans la répartition des poussières au niveau des structures pulmonaires : l'interstitium est, en effet, plus chargé de particules chez les animaux infectés, contrairement à ce que l'on observe chez les témoins où les poussières restent intra-alvéolaires.

L'étude des lésions expérimentales tuberculeuses de début, chez des cobayes faiblement empoussiérés au charbon, constitue une autre voie de recherche. On observe, au microscope électronique, la rareté des poussières dans les lésions tuberculeuses, l'importance de la réaction septale qui commande le devenir des lésions par la destruction plus ou moins complète des cavités alvéolaires, l'involution non spécifique des capillaires sanguins, la différenciation du revêtement épithélial et l'apparition d'alignements de cellules cubiques.

La séquence de l'installation des lésions alvéolaires est la suivante : altération, puis disparition des capillaires sanguins, envahissement des structures par une vague de lymphocytes, disparition de la cavité aérée qui se remplit peu à peu de macrophages, de lymphocytes et de polynucléaires, puis rupture de la membrane basale annonçant la destruction totale de l'alvéole et son incorporation au granulome conjonctif diffus. L'analyse des nodules ainsi formés révèle l'intervention simultanée de processus tissulaires de destruction et de construction (apparition de fibroblastes et de cellules immunitaires).

L'influence de la voie d'inoculation, sur le développement des lésions tuberculeuses du poumon empoussiéré, fait l'objet d'autres recherches. L'injection de germes du type *mycobacterium kansasii* W₁₂, par voie sous-cutanée, n'a pas permis de produire des lésions pulmonaires de façon systématique. L'appareillage qui doit permettre de réaliser l'infection par des aérosols bactériens est maintenant mis au point et va permettre d'étudier la contamination par voie aérienne chez l'empoussiéré.

Enfin, une dernière série de travaux concerne les effets de l'empoussiérage sur la vaccination BCG. Les premiers résultats montrent que, si l'empoussiérage ne provoque pas de réactivation du BCG, par contre les poussières augmentent les réactions pulmonaires ou ganglionnaires consécutives à l'introduction du BCG. Cependant, ces réactions sont surtout apparentes avec la voie d'inoculation intra-veineuse et elles ne revêtent en aucun cas l'aspect de lésions tuberculeuses. De nouvelles recherches sont entreprises pour mettre en évidence une action éventuelle de la vaccination sur la formation des amas coniotiques.

Les facteurs conditionnant la sensibilité ou la résistance à l'action des poussières

Les recherches qui ont pour but d'apprécier les conséquences d'un état de réactivité immunitaire sur la fibrose silicotique se poursuivent à Paris sous la direction du Dr G. A. Voisin. Elles ont apporté de nouveaux renseignements : on a pu déterminer l'influence d'un antigène purifié, la sidérophiline, sur le pouvoir fibrogène du quartz, et on a ainsi étudié, chez le cobaye, les relations chronologiques et les associations entre les divers types d'hypersensibilité observés. L'expérience a montré que hypersensibilité anaphylactique et hypersensibilité de type Arthus pouvaient interférer, rendant évidemment difficile l'interprétation des phénomènes observés. La nature de cette interférence a fait l'objet de nouvelles recherches sur le point d'être publiées.

Les mécanismes en cause dans les réactions d'hypersensibilité susceptibles de jouer un rôle dans la fibrose silicogène ont été analysés du point de vue de la perméabilité vasculaire dans le phénomène d'Arthus. Les modifications de la perméabilité vasculaire constituent, en effet, un phénomène capital dans le premier stade de la réaction inflammatoire, dont la fibrose constitue le dernier stade.

Enfin, il est apparu, lors de l'étude de l'influence d'un état d'hypersensibilité retardée sur la fibrogénèse au quartz, que le cobaye n'est pas l'animal de choix; c'est pourquoi cette question importante va faire l'objet de nouvelles expériences réalisées chez le rat, animal chez qui le pouvoir fibrogène est connu, satisfaisant et codifié.

A Milan, les professeurs Vigliani et Pernis mènent, dans le même ordre d'idées, une autre recherche tendant à apprécier les conséquences de la réactivité de type hypersensibilité retardée sur la fibrose silicotique, par le test de migration des macrophages in vitro. L'expérimentation prévue chez le cobaye a été momentanément retardée. Une autre est en cours avec des rats traités par des injections répétées de sérum de cheval, puis soumis à une seule injection intratrachéale de silice.

Enfin d'autres travaux se rapportent à l'analyse immuno-électrophorétique des masses pseudotumorales de la silicose humaine, par comparaison avec l'étude du poumon normal. Ces études entreprises par le professeur Fritze (Bochum) tendent à prouver l'apparition, au sein du tissu pneumoconiotique, de substances antigéniques, qui ne sont pas contenues dans le tissu pulmonaire normal. De plus, lors des essais d'isolement de polypeptides basiques à partir de tissu pseudotumoral, trois fractions de protéines ont été séparées et il est possible qu'il s'agisse d'histones. Les recherches se poursuivent dans cette voie.

Il apparaît ainsi, à l'analyse des résultats obtenus au cours de l'année 1967, que le troisième programme de recherches fondamentales sur la silicose se déroule de façon très satisfaisante. Les travaux confiés aux divers instituts s'avèrent complémentaires et ont toutes chances d'aboutir à la découverte d'éléments nouveaux dans la genèse de la pneumoconiose du mineur de charbon. De la sorte, on peut espérer que, dans un avenir prochain, un pas décisif sera franchi dans la protection efficace de la santé des travailleurs.

Physiopathologie respiratoire

Dans les pages suivantes seront résumés les principaux travaux effectués au cours de l'année écoulée par les instituts faisant des recherches dans le domaine de la physiopathologie respiratoire.

Il faut souligner dès l'abord la progression notable des recherches dans la plupart des instituts intéressés. Beaucoup d'entre elles sont en voie d'achèvement et certaines ont déjà fait l'objet de publications.

L'évolution de la silicose et la comparaison des bilans fonctionnels respiratoires des houilleurs et des sujets normaux ont fait l'objet de travaux de MM. Ulmer, Worth et Maugeri.

Le professeur Ulmer (Bochum) a déjà terminé une partie des recherches qu'il avait entreprises. Celles-ci ont fait l'objet d'une publication intitulée « Examens cliniques et fonctionnels chez des mineurs porteurs ou non de silicose, comparés à des travailleurs non exposés aux poussières ».

Dans un autre groupe de 500 mineurs choisis au hasard et porteurs de lésions radiologiques de silicose, l'évolution du déficit fonctionnel pulmonaire fut suivie et comparée à celle de plus de 4.000 personnes saines provenant d'une agglomération de la Ruhr. Les résultats de cette recherche ont été présentés au congrès de Münster sur les pneumoconioses et paraîtront dans les comptes rendus de ce congrès.

L'auteur et son équipe soumettent actuellement un groupe de mineurs porteurs de lésions silicotiques graves à une série d'épreuves fonctionnelles pour voir si ces patients souffrent plus fréquemment de broncho-emphysème que la moyenne de la population.

Le professeur Worth (Moers) a poursuivi ses recherches dans plusieurs directions. Dans l'espoir d'éclaircir l'étiopathogénie de la bronchite chronique et de l'emphysème, il a examiné, aux points de vue anamnestique (en utilisant le questionnaire de la C.E.C.A.), clinique radiologique, électrocardiographique et fonctionnel, 132 travailleurs de la métallurgie et 146 employés et ouvriers d'une administration et d'une entreprise de transports.

Par ailleurs, chez 219 mineurs atteints de silicose débutante, un bilan fonctionnel complet fut établi. Ce groupe avait déjà été examiné 4 ans auparavant et depuis lors avait cessé tout travail dans la mine. Grâce aux divers examens pratiqués, il sera possible de préciser si l'éloignement du lieu d'empoussiérage suffit à empêcher l'évolution vers une maladie respiratoire obstructive chronique ou si d'autres mesures complémentaires sont nécessaires. Les résultats de cette enquête, exploités statistiquement, seront bientôt publiés.

En outre, des efforts progressifs atteignant 400 watts ont été produits sur un cycloergomètre par une vingtaine de sportifs très entraînés, en vue de préciser quel était le facteur limitant les performances physiques intenses. L'étude des paramètres mesurés, cardiaques, circulatoires, respiratoires et métaboliques assigne ce rôle limitant au système cardiovasculaire.

Enfin, du point de vue thérapeutique, l'auteur signale deux faits importants. D'une part, il a eu l'occasion d'essayer deux bronchodilatateurs dont l'action se prolonge efficacement pendant plus de 8 heures. D'autre part, au cours de traitements salidiurétiques chez des patients dont les échanges gazeux pulmonaires étaient perturbés, il a constaté l'apparition d'une alcalose métabolique précoce accompagnée d'une hausse de la P_{A,CO_2} et ultérieurement un rétablissement de l'équilibre acidobasique. Chez tous les patients traités, le gradient alvéolo-artériel pour l'oxygène a diminué tandis que la P_{a,O_2} tendait à s'élever.

Les professeurs Maugeri et Pezzagno (Pavie) ont poursuivi leur enquête fonctionnelle chez les travailleurs de la sidérurgie examinés sur leur lieu de travail. Quarante et un sujets exposés aux poussières et quarante-deux volontaires appartenant à la même industrie mais non exposés aux poussières furent soumis à une série de tests fonctionnels : spirométrie avec mesure du volume résiduel en circuit fermé, mesure de la capacité de diffusion pulmonaire pour l'oxyde de carbone par la méthode de la réinspiration, dosage en continu du CO_2 expiré avec enregistrement du tracé (capnigramme) et enfin rinçage à l'hélium (wash-in). Ces deux dernières épreuves sont réalisées au moyen du kataferometer de Visser.

Les auteurs ne possèdent pas encore assez de données pour tirer des conclusions valables statistiquement ou pour interpréter les courbes d'expiration du CO_2 et de l'hélium. Ils ont toutefois observé que, chez les travailleurs exposés aux poussières, les valeurs spirographiques sont franchement anormales dans quelques cas tandis que la capacité de diffusion est en général abaissée. Ce travail est encore en cours.

Quatre groupes différents ont poursuivi l'étude de la perméabilité pulmonaire à l'oxyde de carbone. Trois d'entre eux ont comparé plusieurs méthodes de mesure de la $D_{L,CO}$.

Le professeur Maugeri (Pavie) a évalué la $D_{L,CO}$ par les trois méthodes classiques — en apnée, en état stable et en réinspiration — chez un grand nombre de sujets normaux et pathologiques. Ces derniers étaient atteints de silicose réticulaire, de silicose nodulaire ou de bronchite chronique. La méthode en apnée est inspirée d'Ogilvie et coll. et celle en état stable de Filley. Pour la méthode en réinspiration, le patient réinhale pendant 12 à 18 secondes le contenu d'un sac rempli au départ d'environ 0,25 % de CO et 10 % d'hélium dans de l'azote. L'oxyde de carbone est dosé au moyen d'un analyseur à rayonnement infrarouge et les autres gaz par un chromatographe. Tant chez les sujets normaux que pathologiques, il n'existe pas de différence significative entre les valeurs de la $D_{L,CO}$ mesurée par les méthodes en apnée et en réinspiration. Par comparaison, la $D_{L,CO}$ mesurée par la méthode en état stable est significativement plus basse dans les deux groupes investigués. Cet auteur en outre a commencé à mesurer, au moyen des trois méthodes précitées, le volume capillaire pulmonaire et la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire dans une série de sujets normaux.

Le Dr Billiet (Louvain) compte adapter chacune de ces trois méthodes à l'étude du transfert de l'oxyde de carbone chez le chien ventilé artificiellement. Il s'intéresse essentiellement à l'influence exercée par l'inégalité de la ventilation sur la mesure de la $D_{L,CO}$. L'accomplissement de cette recherche implique la mise au point d'un appareillage complexe, notamment la construction d'un pléthysmographe dans lequel l'animal sera placé au cours des mesures, ainsi que d'un respirateur mobilisant des mélanges gazeux à des volumes et à des fréquences variables. L'oxyde de carbone sera dosé par un analyseur à rayonnement infrarouge à temps de réponse rapide.

Le Cerchar (Paris) mesure la $D_{L,CO}$ par les méthodes en apnée et en état stable. Cette dernière, inspirée de Bates, est appliquée au repos et au cours d'un effort de 50 watts. La $D_{L,CO}$ a été mesurée par ces méthodes chez 300 sujets comprenant 193 silicotiques à divers stades radiologiques et 107 malades atteints d'affections pulmonaires ou cardiaques. Les valeurs théoriques de la $D_{L,CO}$ mesurée par la méthode en apnée ont été calculées d'après la formule de Cotes abaissée de l'écart type; celles en état stable ont été établies précédemment par le Cerchar.

Ce groupe de recherche a classé ses résultats en quatre catégories suivant que les valeurs de la $D_{L,CO}$ concordent ou discordent. Les deux groupes de concordance comprennent les valeurs de la $D_{L,CO}$ qui sont, quelle que soit la méthode employée, normales ou abaissées significativement. Les deux groupes de discordance comprennent les valeurs de la $D_{L,CO}$ qui sont normales pour une méthode et abaissées pour l'autre.

Les groupes de concordance comprennent 58,7 % de cas. Pour les 123 cas classés dans les groupes de discordance, la grosse majorité, c'est-à-dire 117 patients, se caractérise par un abaissement de la $D_{L,CO}$ en état stable et une valeur normale de la $D_{L,CO}$ mesurée en apnée. Les auteurs réservent encore leur interprétation physio-pathologique des faits observés.

Le professeur Galy (Lyon) a utilisé la méthode en apnée pour évaluer la capacité de diffusion d'une série de 34 silicotiques et de 123 malades atteints d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive pure et irréversible de l'adulte. L'auteur exprime les résultats de la $D_{L,CO}$ en fonction du volume alvéolaire $D_{L,CO}/V_A$. Chez les patients atteints de silicose pseudotumorale, ce rapport est abaissé dans neuf cas sur dix, tandis que chez les patients atteints de silicose réticulo-micro-nodulaire ou réticulo-macro-nodulaire, ce même rapport n'est diminué que dans huit cas sur vingt-quatre. Chez les 123 patients non silicotiques, les résultats peuvent être réunis en trois catégories. Un premier groupe comprend 35 malades présentant un rapport $D_{L,CO}/V_A$ diminué et des signes radiologiques d'emphysème diffus. Dans un second groupe de 42 patients, ce même rapport est normal de même que les clichés thoraciques. Chez les autres malades enfin, il n'existe pas de signes radiologiques d'emphysème diffus tandis que le rapport $D_{L,CO}/V_A$ est diminué.

En conclusion, chez tous les insuffisants respiratoires chroniques avec syndrome obstructif et signes radiologiques d'emphysème, le rapport $D_{L,CO}/V_A$ est diminué. Les clichés thoraciques des patients dont le rapport est normal ne montrent aucun signe radiologique d'emphysème diffus. Enfin, chez beaucoup de patients, il existe une diminution de ce rapport, sans signes radiologiques d'emphysème.

Le professeur Lavenne (Louvain) a continué ses recherches sur les gradients alvéolo-artériels d'O₂ et de CO₂ et sur la capacité de diffusion ($D_{L,CO}$) chez les houilleurs pneumoconiotiques.

Des techniques ont été modifiées ou mises au point. Ainsi le circuit de mesure de la $D_{L,CO}$ par la méthode en apnée a été muni de valves électromagnétiques, en s'inspirant de celui de Cotes. Par ailleurs, un prototype d'électrode, à temps de réponse rapide pour le dosage de l'O₂ dans l'air expiré, a été étudié et étalonné. La P_{O₂} alvéolaire pourrait ainsi être déterminée de façon directe; elle est par ailleurs calculée à partir d'une équation alvéolaire.

La $D_{L,CO}$, au repos et à l'effort, et le volume capillaire ont déjà été déterminés chez plusieurs dizaines de houilleurs pneumoconiotiques et de sujets normaux. De plus, les gradients alvéolo-artériels pour l'O₂ et le CO₂ ont été mesurés, au repos et à l'effort, dans une série de houilleurs et de sujets de référence et dans des conditions diverses : air ambiant, hypoxie (13 % d'O₂) et hyperoxie (50 % d'O₂ et 100 % d'O₂).

Le professeur Deenstra et le Dr Serra (Utrecht) ont poursuivi le travail entamé par Deenstra et Visser depuis 1961. Ils cherchent à préciser l'influence qu'exerce sur les gradients alvéolo-artériels pour le CO₂ et l'O₂ une altération de la distribution de l'air au sein des poumons. Comme la concentration alvéolaire de CO₂ dépend du rapport \dot{V}_A/\dot{Q}_C et celle d'O₂ des rapports \dot{V}_A/\dot{Q}_C et \dot{Q}_C/D , l'analyse de la forme du plateau alvéolaire expiratoire de ces deux gaz, complétée de celle de l'He expiré, fournit des renseignements utiles sur la distribution de ces deux rapports, surtout quand la ventilation est elle-même inégalement répartie. Leur recherche fut menée sur un double plan, à la fois technique et physiopathologique.

Ces auteurs ont amélioré tout d'abord leur analyseur rapide d'O₂ et de CO₂.

Des diaphragmes ont remplacé les valves à aiguille dont l'appareil était muni. Un système en court-circuit placé parallèlement au bloc de mesure a permis de mieux régler le débit gazeux. Ces modifications techniques ont amélioré l'appareillage à de nombreux égards; le réglage du flux est devenu beaucoup plus précis, la vapeur d'eau et les débris atmosphériques ne déforment plus les courbes expiratoires, le temps de réponse demeure rapide même aux très faibles débits gazeux. Le groupe d'Utrecht compte, dans l'avenir, préciser l'influence du CO₂ sur les courbes expiratoires d'O₂, quoique cet effet paraisse négligeable dans le domaine physiologique.

Cet appareillage a permis de mener à bien des expériences physiopathologiques intéressantes. Chez des chiens opérés pour transplantation pulmonaire, les courbes expiratoires d'He et de CO₂ furent enregistrées séparément au niveau de chaque poumon. La forme de la courbe d'He expiré, provenant du poumon sain, semble témoigner de l'existence de troubles obstructifs, et celle du poumon

opéré, de troubles restrictifs. En outre, la P_{A,CO_2} du poumon réimplanté est diminuée, de même que la consommation d'oxygène. L'ensemble des données fonctionnelles et anatomopathologiques plaide pour l'existence, du côté opéré, d'adhérences pleurales et pour une diminution de la vascularisation alvéolaire.

Lors d'une autre recherche, des courbes d'He, d'O₂ et de CO₂ expirés ont été enregistrées chez 150 malades et 200 ouvriers. L'analyse et la comparaison de ces courbes entre elles fournissent des renseignements qui se complètent mutuellement. La comparaison des pentes d'O₂, de CO₂ et d'He expirés permet de déceler, dans certains cas, une désaturation artérielle marquée, dépendant de la distribution du facteur \dot{Q}_C/D ou plus exactement du rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}_C/D$.

Les professeurs Ulmer (Bochum) et Cara (Paris) ont poursuivi avec succès leurs tentatives de normalisation de divers tests ventilatoires.

Le professeur Ulmer a notamment comparé les valeurs du volume résiduel mesuré par la méthode à l'hélium et par la pléthysmographie corporelle totale, qui fournit des valeurs plus exactes et plus élevées. Toutefois, la méthode à l'hélium, moyennant certaines conditions, permet d'obtenir des valeurs très reproductibles. Les résultats de ces travaux paraîtront sous peu.

D'autres recherches du même auteur avaient pour but d'évaluer la reproductibilité, au cours d'une année, chez des volontaires normaux, des mesures de la résistance au courant aérien en respiration spontanée par pléthysmographie. La partie expérimentale de ce travail est terminée. L'exploitation des résultats fournira des valeurs de référence pour la mesure de la résistance au courant aérien en respiration spontanée par pléthysmographie.

Le professeur Cara a contribué à la normalisation de certaines épreuves respiratoires et à la diffusion de travaux scientifiques suscités par la Communauté.

Il s'attache à codifier :

- les tracés respiratoires rapides (certains d'entre eux ont été sélectionnés et serviront comme référence);
- les épreuves d'effort, notamment les épreuves rectangulaires et trapézoïdales. Une terminologie commune a été proposée pour les épreuves d'effort;
- la mesure du volume résiduel et de la mixique.

L'auteur a en outre rédigé un complément à l'aide-mémoire ayant trait à la pratique de l'examen de la fonction ventilatoire par la spirométrie.

D'autre part, il a exposé au congrès de Prague les bases scientifiques, les travaux expérimentaux et les résultats cliniques obtenus par les experts de la C.E.C.A. au cours des dix dernières années. Il a préparé enfin plusieurs réunions des commissions de normalisation.

Le professeur Denolin (Bruxelles) a étudié deux problèmes fondamentaux : d'une part, l'application de tests fonctionnels aux diverses conditions pathologiques cardio-pulmonaires, d'autre part, la validation de l'interprétation des tests d'aptitude utilisés en médecine du travail.

Dans la première de ces recherches, il a repris l'étude de divers aspects du comportement de malades cardio-pulmonaires au cours de l'effort. La technique et l'analyse de l'électrocardiogramme ont été revues. Il a comparé les tracés enregistrés, d'une part, au cours d'efforts croissant par paliers de 5 minutes et, d'autre part, au cours d'efforts progressifs selon Bonjer.

L'analyse des altérations non spécifiques de la phase de repolarisation au repos et du tracé, pendant et après l'effort, fut reprise. L'électrocardiogramme d'effort permet le diagnostic d'une insuffisance coronarienne éventuelle ainsi que la détermination de l'aptitude physique de patients angoreux ou ayant été victimes dans le passé d'un infarctus du myocarde. L'adaptation cardio-pulmonaire au début de l'effort a été spécialement étudiée. L'évolution de la consommation d'oxygène au début et après l'effort dégagera sans doute la signification physiopathologique de la dette d'oxygène.

Dans quelques cas l'injection de cardio-green permet de mesurer le débit cardiaque. Chez un certain nombre de patients, les modifications de la masse sanguine à l'effort et de ses composantes globulaire et plasmatique ont été étudiées. La pression artérielle humérale fait l'objet d'études nouvelles tandis que la notion de poids maigre est précisée; ce paramètre biométrique permettrait de mieux définir l'aptitude physique. La validité clinique de certaines de ces méthodes fut déjà testée chez des patients atteints de cardiopathies diverses.

La seconde de ces recherches, déjà fort avancée, a permis de tirer certaines conclusions. Chez 61 ouvriers monteurs dans une chaîne de construction automobile, la ventilation, la consommation d'oxygène et la fréquence cardiaque ont été mesurées au poste de travail et sur la bicyclette ergométrique au laboratoire : il existait une bonne relation entre le comportement cardio-vasculaire de ces volontaires au laboratoire et à l'atelier. Chez 16 d'entre eux, la fréquence cardiaque fut enregistrée de façon continue par télémetrie durant un effort prolongé de trois heures. Le coût cardiaque total du travail put ainsi être déterminé. Les résultats de cette étude sont en cours de publication.

En outre, les efforts fournis par des ouvriers d'une aciérie, au laboratoire sur une bicyclette ergométrique et au poste de travail à l'usine furent comparés entre eux. Il s'agit de travailleurs soumis à un bruit intense et chez qui furent mesurées la ventilation, la consommation d'oxygène, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Ce travail se poursuit actuellement.

Les répercussions hémodynamiques de la silicose, de la bronchite chronique et de l'emphysème ont suscité de nombreux travaux.

Le professeur Fritze (Bochum) a commencé à pratiquer des scintigraphies pulmonaires chez des pneumoconiotiques. Il estime que c'est une méthode susceptible de compléter utilement le bilan fonctionnel et radiologique chez des patients.

MM. Reale et Venturini (Rome) emploient du krypton radioactif pour évaluer l'importance de certaines anomalies vasculaires au niveau des poumons. Dans les cas de fistules artério-veineuses, ils injectent du krypton 85 dans l'artère pulmonaire et recueillent un échantillon de sang dans l'artère brachiale. Dans le cas de court-circuits artério-veineux autres que des angiomes, le krypton est injecté par un petit cathéter introduit dans la veine cave supérieure; deux échantillons de sang sont prélevés en même temps dans une branche de l'artère pulmonaire et dans l'artère brachiale. La radioactivité mesurée dans le sang artériel

est exprimée, en pourcentage de celle obtenue dans le réseau pulmonaire. Les auteurs ont déjà examiné quelques patients porteurs notamment de fistules artério-veineuses pulmonaires et de sténose mitrale. Ils se proposent de poursuivre leurs investigations chez des patients atteints de pneumopathies chroniques.

Le professeur Casula (Cagliari) essaie de déceler le plus précocement possible l'apparition d'une hypertension pulmonaire et ses répercussions sur les cavités cardiaques droites dans les pneumopathies chroniques.

Dans ce but, il a pratiqué un cathétérisme cardiaque et enregistré divers paramètres au repos et à l'effort chez un grand nombre de malades; ceux-ci subirent en outre des examens cliniques, radiologiques, électrocardiographiques et fonctionnels respiratoires. Chez certains d'entre eux, ces investigations furent répétées, à intervalles plus ou moins longs, notamment le cathétérisme cardiaque. L'auteur a prêté une attention toute spéciale aux signes électrocardiographiques du cœur droit; les tracés furent prélevés au repos et au cours d'un effort sur cycloergomètre. Enfin, il a entrepris de comparer les valeurs du débit cardiaque mesuré par la méthode de Fick et par la méthode des colorants.

Le Dr Gunella (Bologne) a déjà recueilli certaines données concernant l'effet de la ventilation mécanique sur l'hémodynamique pulmonaire.

Il emploie trois techniques différentes de ventilation artificielle. La première dite « en pression positive intermittente » est réalisée au moyen d'un appareil MSA. Pour la seconde, des pressions positives et négatives sont produites en alternance par un respirateur Bird Mark 8. La troisième enfin se caractérise par cette même alternance, avec la possibilité supplémentaire de modifier à volonté le rapport temps d'inspiration/temps d'expiration: un appareil SF4 est employé dans ce but. Ces trois différents types de ventilation mécanique furent essayés chez une quinzaine de patients, chaque méthode étant employée chez cinq malades. Il s'agissait de silicotiques ou de broncho-emphysémateux dont la S_{a,O_2} et la P_{a,CO_2} étaient normales au repos. Enfin, une séance de ventilation mécanique en pression positive intermittente fut essayée, au cours d'un cathétérisme cardiaque, chez un dernier groupe de cinq malades comparables aux précédents. Les premiers résultats indiquent que la ventilation mécanique, quelle que soit la méthode choisie, n'entraîne que très peu de répercussions hémodynamiques.

Le Dr van de Woestijne (Louvain) a tenté de préciser l'influence de diverses causes d'erreur sur la mesure des pressions intra-thoraciques par la technique du ballonnet œsophagien.

L'influence du médiastin fut précisée au cours d'une série d'expériences sur des chiens examinés dans différentes positions, avant et après l'ouverture de la cage thoracique. Cette étude illustre l'influence complexe des organes médiastinaux sur les pressions mesurées dans l'œsophage. L'action du médiastin varie avec la localisation du ballonnet œsophagien et la position corporelle. Le médiastin est en grande partie responsable du gradient de pression mesuré dans l'œsophage en position debout. Ce gradient n'a sans doute aucun rapport avec le gradient similaire mesuré dans la plèvre. Par ailleurs, le médiastin modifie la valeur de l'élastance pulmonaire.

Dans un autre travail réalisé chez l'homme, l'effet des mouvements respiratoires sur les mouvements de l'œsophage put être étudié grâce à une technique radiologique.

Parmi les phénomènes qui perturbent la mesure des pressions intra-œsophagiennes, les artifices cardiaques jouent un rôle important. Leur morphologie, variable d'après la hauteur de l'œsophage et d'après le niveau inspiratoire, entraîne des erreurs de mesure non négligeables. L'importance de ces erreurs fut évaluée chez l'homme et un moyen de correction proposé. Celui-ci consiste à considérer des états d'isocontraction cardiaque, c'est-à-dire à rapporter les variations des pressions œsophagiennes à la période de diastole ventriculaire.

Au cours de cette recherche fut mise en évidence une seconde source d'erreur, le déplacement de l'air au sein du ballonnet. L'importance de ces deux facteurs sur la mesure d'une variation de pression dans l'axe de l'œsophage dit « gradient de pression intra-œsophagienne », ainsi que sur la mesure de la compliance pulmonaire statique, a pu être démontrée. Ces travaux ont fait l'objet de multiples publications.

Le professeur Bretschneider (Bochum) a poursuivi ses recherches sur l'irrigation coronarienne par l'emploi de gaz inertes.

Avant de commencer ses investigations chez l'homme, l'auteur a mis au point divers appareils et techniques complexes. Il a notamment réalisé une chambre permettant d'extraire les gaz du sang, puis une méthode de séparation et de dosage chromatographique de l'argon. Divers modèles de chambres d'extraction furent essayés et perfectionnés. Leur efficacité fut testée avec des liquides de viscosité différente et avec du sang de chien et d'homme. L'analyse chromatographique de l'argon fut simplifiée et améliorée. Des modifications de la cellule de détection permirent de linéariser la courbe de réponse de l'analyseur. L'adjonction de dithionite de soude modifie la liaison chimique de l'oxygène avec le sang; ce gaz ne provoque plus, dans ces conditions, que l'apparition d'un pic, petit mais constant. D'autre part, grâce à l'adjonction de dithionite, il est possible de réaliser l'analyse chromatographique à 50° C. Enfin, des traces d'alcool octylique préviennent l'apparition de mousse pendant la rotation du noyau magnétique au sein de la chambre d'extraction.

L'inhalation de fortes concentrations d'argon dans de l'oxygène ne déclenche apparemment pas de réaction circulatoire ou ventilatoire. Ces mélanges gazeux furent administrés à des hommes conscients et à des chiens anesthésiés.

L'irrigation myocardique chez le chien fut estimée à la fois par la méthode à l'argon et par la méthode classique de cathétérisme du sinus coronaire. Les résultats obtenus jusqu'à présent par les deux techniques concordent bien. L'emploi de médicaments coronarodilatateurs augmente fortement le débit coronarien; à nouveau les deux méthodes de mesure fournissent des résultats comparables. Après une période d'essai sur des animaux, l'auteur espère pouvoir appliquer bientôt la méthode à l'argon chez l'homme et en tirer des renseignements précis. Notons que les résultats des recherches sur la chambre d'extraction et l'analyse chromatographique ont fait l'objet d'une publication.

Le Dr Wassner (Brême) a enregistré et analysé les courbes de réponse ventilatoire au CO₂ chez 20 sujets normaux et 29 patients atteints de silicose, de bronchite, d'emphysème et de néoplasmes. Il ne possède pas encore assez de données pour tirer des conclusions.

Signalons enfin le renouveau d'une technique qui pourrait rendre des services.

Le professeur Galy (Lyon), pour pouvoir apprécier et mesurer certaines modifications créées par des processus pathologiques, notamment la bronchite chronique et l'emphysème, a commencé à étudier les poumons isolés. Les pièces anatomiques sont obtenues à la suite d'autopsies ou d'interventions chirurgicales. Il est essentiel que le feuillet viscéral de la plèvre soit intact. Pour étudier l'élasticité des poumons isolés, l'auteur utilise une boîte transparente à parois épaisses. Cette boîte est reliée à une pompe aspirante de débit réglable, qui permet de créer une dépression, et à un manomètre à eau. Le poumon est fixé par une bronche à un orifice aménagé dans le couvercle de la boîte; ce même orifice communique avec un spiromètre. Cette technique inspirée de celle de Christie permet d'objectiver les pertes d'élasticité pulmonaire. Il est intéressant de confronter le résultat de ce test avec celui d'épreuves fonctionnelles classiques.

Bronchite chronique et emphysème

Comme on le sait, le programme actuel de recherches de la C.E.C.A. en matière de bronchite et d'emphysème est essentiellement inspiré par des préoccupations étiopathogéniques, thérapeutiques et préventives.

C'est ainsi que des enquêtes épidémiologiques sur des groupes importants de population sont en cours à l'heure actuelle dans onze centres de la Communauté. Parallèlement à ces enquêtes, des recherches visant à étudier l'intervention éventuelle de certains facteurs dans l'étiologie de la bronchite chronique sont en cours dans deux laboratoires. En outre, deux équipes d'experts se préoccupent plus particulièrement de mieux définir le cadre fonctionnel de l'affection. Enfin, des études tendant à préciser les corrélations anatomiques des troubles bronchiques et emphysémateux sont également poursuivies dans trois centres de recherches.

Sur les plans thérapeutique et préventif, trois laboratoires poursuivent des recherches concernant les effets des mucolytiques, et deux autres des travaux en vue de préciser l'efficacité de thérapeutiques bronchodilatatrices diverses. Un auteur a sur le métier un travail visant à étudier les effets de la kinésithérapie respiratoire sur la fonction respiratoire; enfin, des essais entrepris depuis plusieurs années en vue de préciser les résultats de vaccinations antigrippales préventives sur l'absentéisme au travail des bronchitiques chroniques ont été également poursuivis dans un centre de recherche.

Etiopathogénie

Enquêtes épidémiologiques

Les premiers résultats d'une enquête longitudinale effectuée sous la direction du professeur Sadoul en Lorraine et concernant 248 ouvriers métallurgistes, âgés de 45 à 64 ans, choisis au hasard, examinés une première fois en 1960 d'un triple point de vue clinique, radiologique et spirométrique, et revus six ans plus tard à l'aide des mêmes techniques par la même équipe médicale, ont montré que les sujets reconnus bronchitiques au premier examen avaient un taux de mortalité et d'incapacité au travail très significativement supérieur ($P > 0,0001$) aux taux des ouvriers initialement bien portants. Les faits observés soulignent la gravité de la bronchite, même lorsqu'elle est dépistée chez les sujets en activité. Ils confirment également la valeur pronostique du syndrome fonctionnel obstructif. Toutefois, dans certains cas, la spirométrie s'est avérée un moyen insuffisant de surveillance, certains malades pouvant avoir les gaz du sang perturbés alors que la spirométrie était normale.

Les limites de la spiropgraphie en ce domaine sont d'ailleurs admises par de nombreux auteurs qui ont, dès lors, tendance à utiliser pour leurs enquêtes un large éventail d'épreuves fonctionnelles. Le professeur Valentin à Erlangen emploie ainsi à cette fin des mesures de mécanique respiratoire, notamment des déterminations à l'aide de la pléthysmographie corporelle. Cet auteur a préalablement mené à bien une étude critique de la valeur de cette dernière méthode et précisé les divers phénomènes — température et humidité relative de l'air inhalé, forme de l'embout buccal et malformations buccales — susceptibles d'influencer les résultats des mesures. Il a également procédé à une étude corrélative des résultats de la pléthysmographie corporelle et de ceux de la spirométrie, notamment de la mesure du volume résiduel. La méthode qu'il a mise au point de cette manière est appliquée à l'heure actuelle en routine dans les enquêtes effectuées sous sa direction.

Le Dr Jongh a également en cours une recherche épidémiologique aux aciéries d'IJmuiden. Cette étude concerne essentiellement la bronchite chronique chez les soudeurs. Elle s'effectue à l'aide du questionnaire de la C.E.C.A. Elle est associée à des mesures de pollution dans l'air des lieux de travail, en vue d'arriver à une appréciation aussi exacte que possible des causes des affections respiratoires rencontrées chez les ouvriers étudiés. Lors d'une étude antérieure l'auteur avait observé que la fonction respiratoire des soudeurs paraissait se détériorer au fil de la journée de travail, ce qui pourrait constituer un argument en faveur d'un effet nocif des fumées de soudure. Dans la recherche actuelle, on n'a pas pu cependant jusqu'à présent confirmer une influence réelle nocive de ces fumées sur la fonction pulmonaire.

Une recherche épidémiologique dans un groupe témoin important de sujets non exposés aux nuisances des travaux de la mine et des aciéries est également en cours aux Pays-Bas par les soins du Dr Van der Lende sous la direction du professeur Orié. Ces auteurs ont récemment publié les résultats des observations faites à cette occasion dans les tranches d'âge comprises entre 40 et 64 ans ou 65 ans selon les cas. La recherche a intéressé des sujets des deux sexes. Les sujets examinés peuvent se diviser en trois groupes : l'un de 2.065 hommes dans la localité de Meppel, un deuxième de 2.143 hommes et femmes dans la commune de Vlagtwedde et un troisième comprenant 1.194 sujets des deux sexes à Vlaardingen.

Les auteurs ont constaté que la toux et l'expectoration chroniques étaient dans une large mesure influencées par l'usage du tabac, peut-être également par la résidence, et seulement dans une faible mesure par l'âge. En ce qui concerne la dyspnée, elle paraît surtout conditionnée par l'âge et, dans une moindre mesure chez les femmes, par la résidence; elle n'est pratiquement pas liée au tabagisme. Ces tendances ont été confirmées par les résultats d'examen objectifs où l'on a retrouvé un effet de l'âge sur les valeurs de la spirométrie alors qu'il n'était pas en corrélation avec les quantités d'expectorations effectivement mesurées sur échantillons remis par les patients lors de l'examen.

De son côté, l'équipe du professeur Symanski a poursuivi les recherches épidémiologiques entreprises dans les industries sidérurgiques du bassin de la Sarre. Conformément aux conclusions de leurs travaux antérieurs, les auteurs sarrois accordent une attention particulière dans leurs enquêtes à l'influence de certains facteurs sociologiques susceptibles d'influencer la sélection des travailleurs des aciéries et, par là même, de fausser l'interprétation des résultats de leurs études

épidémiologiques. Les travaux poursuivis en Sarre soulignent le rôle considérable joué dans l'étiologie de la bronchite par les facteurs extra-professionnels, notamment l'usage du tabac. A l'heure actuelle, le professeur Symanski est occupé à réexaminer 800 ouvriers âgés de 40 à 60 ans, ayant été étudiés une première fois entre 1959 et 1961.

Une recherche analogue est également en cours en Sardaigne sous la direction du professeur Casula. Celui-ci, ayant examiné une première fois 2.000 ouvriers d'une mine de charbon en se servant du questionnaire de la C.E.C.A., est occupé à les contrôler à un an d'intervalle en vue de comparaisons longitudinales.

L'enquête entreprise par le Dr Minette à Lanaken en est pour sa part au stade de la transposition des données sur cartes perforées. Cette recherche intéresse un échantillon de 262 mineurs choisis au hasard dans la population de cette localité. Les résultats en seront comparés à ceux obtenus dans un groupe d'importance comparable de sujets masculins témoins exerçant d'autres professions. En outre, les faits observés lors d'une enquête longitudinale d'une durée de quatre ans chez 4.000 ouvriers du charbonnage d'Houthalen sont aussi pour l'instant en voie d'exploitation statistique. Les résultats de ces deux enquêtes pourront être discutés à la lumière de données recueillies d'autre part chez 1.298 ouvriers examinés à l'institut de Lanaken, à diverses reprises, pendant des laps de temps allant de 2 à 8 ans et présentant des degrés divers de bronchite.

Le professeur Crepet à Padoue a aussi poursuivi de son côté une recherche visant à préciser l'évolution de la bronchite chez les houilleurs. Jusqu'à présent, il a examiné 289 ouvriers de façon répétée pendant des laps de temps allant de 4 à 9 ans, à l'aide de techniques diverses : interrogatoires au moyen d'un questionnaire standardisé, examens radiologiques, investigations fonctionnelles approfondies. Les résultats de cette recherche sont en voie d'exploitation statistique.

En Italie, de même, le Dr. Zannini effectue des travaux sur l'incidence des affections respiratoires chroniques chez les travailleurs des hauts fourneaux et des aciéries, notamment ceux exposés à la poussière lors du décriquage.

Les recherches épidémiologiques de cet auteur vont de pair avec des mesures d'empoussiérage dans l'atmosphère des locaux de travail. Elles sont couplées avec des recherches expérimentales sur les effets de ces empoussiérages chez des souris. Les études de cet auteur lui ont permis de confirmer que les opérations les plus poussiéreuses de ces industries étaient celles du nettoyage des locaux normalement abrités de la pluie et où le nettoyage soulève des quantités considérables de poussières. Les poussières qu'il a pu recueillir contiennent, en poids, de 5 % à 6 % de silice. Dans certains locaux particuliers, la proportion des particules de silice représente 4 % du nombre total de celles-ci.

Une enquête épidémiologique importante est également en cours sous la direction des professeurs Sartorelli et Pernis, à la mine de pyrite de Gavorrano. Cette enquête, commencée depuis plusieurs années, se fonde sur la première version du questionnaire de la C.E.C.A. mais fait appel également à toute une gamme d'examens complémentaires radiologiques et fonctionnels. Les auteurs ont observé qu'il y avait avantage à faire procéder au relevé des plaintes par deux médecins expérimentés différents, ce qui permet un recoupement des données et accroît les chances d'objectivité des réponses. Les résultats sont comparés aux données recueillies dans un groupe de 300 ouvriers non mineurs et servant

de groupe de contrôle. Cette étude a pour but d'étudier, en plus des répercussions de l'empoussiéragé, celles de l'anhydride sulfureux dégagé par l'auto-oxydation du minerai de pyrite.

De façon similaire, le retentissement respiratoire des poussières de mines fait l'objet d'une étude du Dr Brinkmann, en collaboration avec l'institut de statistiques médicales de l'université de Mayence. Cette recherche est basée sur l'emploi du questionnaire de la C.E.C.A. et se fonde largement sur des examens de la fonction pulmonaire. Ceux-ci comprennent des examens des gaz sanguins et des méthodes de mesure des résistances respiratoires. L'étude entreprise combine des investigations transversales et longitudinales. Elle ne se borne pas à rechercher l'effet des empoussiéragés spécifiques des industries du charbon et de l'acier; elle vise aussi à préciser les effets nocifs éventuels de poussières, gaz, vapeurs et poussières diverses associées aux atmosphères poussiéreuses typiques. Cette étude est actuellement en cours.

La fréquence de l'emphysème pulmonaire dans la population a été également recherchée par d'autres auteurs, à l'aide de méthodes anatomiques. Le Dr Otto, à Erlangen, a ainsi pu constater que l'emphysème paraissait nettement moins fréquent en Allemagne que dans le pays de Galles. Sur un total de 282 adultes d'âge compris entre 30 et 90 ans autopsiés à Cardiff, il se trouvait en effet 85 cas d'emphysème, alors que l'auteur n'en a observé qu'à peine davantage — 92 cas — chez 722 adultes autopsiés à Erlangen. La raison de ces différences est évidemment obscure. Dans les deux cas, il s'agissait de populations ouvrières. Peut-être faut-il expliquer la fréquence plus grande trouvée à Cardiff par des facteurs climatiques généraux.

Facteurs constitutionnels

Des travaux concernant l'intervention éventuelle de certains facteurs « constitutionnels » dans la production de la bronchite chronique sont en cours dans deux centres.

Le professeur Fritze, à Bochum, s'est ainsi attaché à rechercher l'éventualité d'une hypersensibilité respiratoire chez 300 mineurs exposés aux poussières. Il n'a pas constaté jusqu'à présent de différence à cet égard entre les faits observés chez ces ouvriers et ce qu'on peut constater dans des groupes non empoussiérés.

Le Dr Minette, à Lanaken, a effectué des investigations analogues lors de l'enquête épidémiologique effectuée sous sa direction dans cette localité. Les mineurs et non-mineurs examinés dans cette recherche ont fait, en effet, l'objet d'un bilan allergologique complet, comprenant la détermination de la sensibilité cutanée au moyen d'une batterie étendue d'allergènes divers, associés à des déterminations du taux des leucocytes éosinophiles dans le sang circulant et à des tests pharmacodynamiques bronchoconstricteurs. Un groupe limité de 25 mineurs a été aussi testé à l'aide d'allergènes préparés à l'aide de moisissures et végétaux divers recueillis au fond de la mine. Les résultats de cette recherche sont en voie d'exploitation mais leurs données préliminaires ne plaident pas en faveur d'une intervention importante de facteurs de sensibilisation dans la bronchite des houilleurs.

Le rôle joué par certains facteurs hormonaux dans la bronchite chronique a également retenu l'attention d'un groupe d'experts. Une étude est ainsi en cours à l'université de Gand, sous la direction du professeur Regniers, en vue de mettre au point des méthodes de dosages de la testostérone plasmatique applicables à des études physiologiques sur la bronchite chronique et l'emphysème.

En marge de ces travaux étiopathogéniques généraux, il y a lieu de souligner tout l'intérêt des recherches poursuivies par le Dr Zimmermann, à Hombourg, et visant à préciser le pouvoir plus ou moins pathogène des germes présents dans l'arbre respiratoire des bronchitiques. Cette recherche se fonde sur l'idée que les microbes pathogènes doivent normalement exercer une action antigénique; leur repérage pourrait donc se faire par la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le sang des patients atteints. Jusqu'à présent, ces investigations n'ont cependant pas permis de déceler des titres élevés d'anticorps chez les bronchitiques. Par contre, cette étude a confirmé la fréquence particulièrement élevée avec laquelle le streptocoque viridans et les neisseria sont présents dans l'arbre bronchique de ces malades. L'hémophilus influenzae et le staphylocoque doré viennent ensuite dans l'ordre de fréquence, mais sont de 5 à 8 fois moins fréquents que les précédents. Les données de cette recherche sont encore en voie d'étude et d'interprétation.

Données fonctionnelles de la bronchite chronique et de l'emphysème

Ces problèmes ont fait l'objet d'investigations cliniques importantes à Moers, sous la direction du professeur Worth, et à Naples par le groupe du professeur Caccuri. En complément de ces travaux cliniques, des études anatomo-cliniques ont été effectuées sur le même sujet par le professeur Giese, à Münster, par le professeur Könn, à Bochum, et dans le service du Dr Brille, à Paris.

Les recherches du professeur Worth ont eu pour but de comparer les caractéristiques fonctionnelles d'ouvriers empoussiérés et de travailleurs atteints de silicose. Les résultats de ces recherches ont montré que la capacité de diffusion chez les mineurs était significativement abaissée par rapport aux travailleurs non empoussiérés. En ce qui concerne la ventilation pulmonaire, elle n'est pas significativement différente chez les mineurs et les non-mineurs. L'auteur a également entrepris une étude théorique et pratique de la pléthysmographie corporelle. Il a pu constater que l'expression quantitative des diagrammes de résistance se heurte à des difficultés pratiques et aussi théoriques importantes. Ces difficultés sont telles que l'emploi de la méthode en vue d'examens comparatifs, comme c'est le cas par exemple en épidémiologie, est discutable.

Le professeur Worth a également pu mener à bien des études comparatives importantes se proposant de préciser divers problèmes statistiques, tels que la dispersion normale des pressions partielles d'oxygène et d'acide carbonique en fin d'expiration, de même que les gradients artériels en oxygène et en acide carbonique, également en fin d'expiration. A l'occasion de ces recherches, il a pu constater une corrélation significative entre les valeurs de l'hématocrite et les gradients d'oxygène artériel en fin d'expiration. Plus l'hématocrite est élevée, plus ces gradients sont importants.

Le professeur Caccuri, pour sa part, a étudié les modifications électrocardiographiques, le vectocardiogramme auriculaire, le rhéogramme pulmonaire et les résultats de mesures de la puissance maximum supportée chez 20 sujets normaux, 32 patients atteints de broncho-pneumopathies diverses et 148 silicotiques. Les résultats de ces études sont, à l'heure actuelle, en voie d'exploitation. Cet expert a pratiqué la même batterie d'investigations chez des soudeurs et ces recherches ont pu montrer des altérations de volumes statiques et dynamiques respiratoires chez ces ouvriers. Il s'est particulièrement efforcé d'étudier chez eux la compliance pulmonaire. Chez ces mêmes travailleurs, il s'est efforcé de préciser les doses de substances toxiques auxquelles les expose leur travail de soudeur.

Dans ses recherches anatomo-cliniques, le professeur Giese s'est efforcé de préciser l'importance des remaniements glandulaires bronchiques présents chez les bronchitiques chroniques et d'établir une méthode permettant d'apprécier le degré d'avancement de la bronchite par l'étude de ces remaniements. S'étant efforcé d'appliquer l'index proposé à cette fin par Lynne Reid, il en est venu à conclure que celui-ci était affecté de diverses causes d'erreurs. Il ne permet pas, notamment, de tenir compte de champs glandulaires qui, en s'hypertrophiant, peuvent pousser jusque sous l'adventice, au travers des cartilages. Il préfère dès lors, à l'usage de cet index, la méthode plus longue mais plus précise consistant à dessiner les coupes sur carton, puis à découper et peser les champs glandulaires.

Le professeur Giese a poursuivi d'autre part son étude sur les mesures des valeurs fonctionnelles sur poumon isolé. L'appareillage utilisé à cette fin a été perfectionné. Les résultats de cette étude peuvent être espérés pour le milieu de 1968. Dans l'état actuel de ses travaux, le professeur Giese en est venu à conclure que le temps de mixique ne constitue pas un paramètre fidèle de la mixique intrapulmonaire. Le volume de mixique, c'est-à-dire le produit de la ventilation-minute par le temps de mixique, est, par contre, en corrélation beaucoup plus étroite avec la capacité résiduelle fonctionnelle, ce qui en fait un bon index de mixique.

De son côté, le professeur Könn s'est efforcé d'étudier, sur matériel d'autopsie, les modifications cardiaques rencontrées au cours de la bronchite chronique. Soixante-douze sujets ont été autopsiés à cette fin. Les résultats obtenus sont en voie d'exploitation. La recherche comprendra également des études comparatives avec des données analogues recueillies chez des sujets non bronchitiques.

Des corrélations anatomo-cliniques, plus spécifiquement orientées sur les lésions rencontrées lors des bronchopathies obstructives, sont également en cours sous la direction du Dr Brille, à Paris. Le montage des pièces d'autopsies de cette recherche est en bonne voie à l'heure actuelle.

Prévention et thérapeutique

Travaux relatifs au mucus bronchique

Les modifications du mucus bronchique et les moyens de les influencer retiennent à l'heure actuelle l'attention de nombreux auteurs. Des recherches sont subventionnées en ce domaine par la C.E.C.A. à l'université de

Lille sous la direction du professeur Voisin, à l'université de Padoue sous la direction du professeur Crepet et à Milan sous la direction des professeurs Sartorelli et Pernis.

Le professeur Voisin a développé ses travaux sur les glycoprotéines sulfatées d'origine bronchique. Il a montré que ces dernières pouvaient être isolées des structures fibrillaires de l'expectoration. Elles coexistent avec deux autres types de glycoprotéines d'origine glandulaire : les substances de groupes sanguins et une glycoprotéine dont le caractère acide est lié essentiellement à la présence de résidus d'acides sialiques en position terminale des chaînons polysaccharidiques.

Le degré de sulfatation et la richesse en acides sialiques qui conditionnent l'affinité tinctoriale pour les colorants basiques, comme le bleu de toluidine, ou pour le réactif de Schiff après oxydation périodique sont l'objet de variations importantes suivant le mucus pathologique étudié.

Par des techniques histologiques, l'auteur a pu également démontrer un processus de sulfatation très actif au niveau des cellules séreuses des glandes mixtes, et dans les cellules caliciformes de l'épithélium de surface de la muqueuse bronchique humaine. Les cellules muqueuses orientent plus particulièrement leur métabolisme vers la production de sialoglycoprotéines ou de substances de groupe sanguin.

Les mécanismes régulateurs responsables de l'équilibre du milieu bronchique ne sont pas connus à l'heure actuelle. Selon le professeur Voisin, les sulfaglycoprotéines représentent certainement un élément fondamental de l'équilibre hydroélectrolytique local, en particulier en ce qui concerne la haute teneur en calcium et en potassium du mucus fibrillaire.

Des recherches ont été également poursuivies à l'institut Pasteur de Lille en vue d'étudier l'action du citrate de benzatropine par voie buccale ou en suppositoire sur l'expectoration chez le bronchitique chronique. On a constaté que cette substance entraînait une diminution rapide et notable de l'expectoration chez ces patients. Cette diminution s'accompagne de modifications biochimiques. Celles-ci consistent en une augmentation des inhibiteurs trypsiques de mucus et en modifications de la composition du mucus fibrillaire sous forme d'une diminution de la fraction d'ADN et d'une augmentation des glycoprotéines analogues à des substances de groupe sanguin.

L'enrichissement en substance de groupe sanguin traduit la diminution de l'incorporation des sulfates dans la structure des mucines bronchiques et peut correspondre à un effet anti-inflammatoire local du même type que celui observé au cours de la corticothérapie.

Les recherches du professeur Crepet sur le mucus bronchique ont essentiellement pour but de doser les teneurs en immunoglobines rencontrées dans le sérum de mineurs atteints ou non de bronchite chronique. L'auteur a constaté que chez les bronchitiques l'immunoglobine G est augmentée dans 89 % des cas, l'immunoglobine A dans 79 % des cas et l'immunoglobine M dans 22 % des cas. Les taux d'immunoglobine sérique ne se sont pas montrés en relation avec le degré de gravité de la pneumoconiose. Une corrélation a été trouvée par

contre en ce qui concerne la bronchite chronique et les taux d'immunoglobine A. Les sujets où cette dernière était augmentée avaient une bronchite plus grave que les autres.

Les professeurs Sartorelli et Pernis procèdent également à des recherches sur la présence d'immunoglobines dans les sécrétions bronchiques des bronchitiques chroniques. Ils ont pu suivre pendant un an quinze sujets à des degrés divers de bronchite, mais se caractérisant par une expectoration mucopurulente abondante. Ils ont ainsi observé la présence d'immunoglobines A dans la grande majorité des cas, mais, surtout, ils ont trouvé dans 9 cas sur 15 des immunoglobines G, ce qui confirme leurs observations antérieures. C'est d'ailleurs surtout sur l'immunoglobine G que se porte leur attention, celle-ci étant absente ou ne se présentant que rarement dans le mucus des bronches saines. A l'occasion de cette recherche, les auteurs ont éprouvé de grosses difficultés à récolter et à préparer leurs échantillons de mucus. Ils ont l'intention de le prélever à l'avenir par bronchoscopie et lavage bronchique. Ils se proposent également d'étendre leurs investigations en vue de comparer les caractères des sécrétions mucopurulentes et des sécrétions non infectées.

Bronchodilatateurs

Des recherches concernant les effets des substances bronchodilatatrices ont été poursuivies par le Dr Minette, à Lanaken, d'une part, et par le professeur Crepet, à Padoue, d'autre part.

Les études entreprises à Lanaken ont pour but de comparer entre eux les divers médicaments bronchodilatateurs actuellement disponibles sur le marché. A l'occasion du symposium de Stresa, l'auteur a exposé les résultats d'une importante statistique montrant les effets bronchodilatateurs intéressants obtenus à l'aide d'orciprénaline en flacon doseur et l'action bronchodilatatrice intense du méthyl-nitrate d'atropine en aérosol ordinaire à la dose de 3,2 mg. Les substances ont néanmoins des effets secondaires qui, quoique limités, du moins pour l'orciprénaline en usage modéré, peuvent en compromettre l'emploi. Depuis lors, les recherches ont porté sur un dérivé hydroxyphényl nouveau de l'orciprénaline, le Th 1165a, conditionné comme cette dernière en flacons doseurs. A la dose de 600 γ , cette substance a montré des effets bronchodilatateurs nettement plus importants et plus prolongés que ceux de 1500 γ d'orciprénaline et 400 γ d'isoprénaline. Les effets de la substance dans une série de 54 mineurs, étudiés de façon systématique selon une méthode standardisée, permettent de la considérer comme un bronchodilatateur majeur. Ses effets secondaires sont analogues à ceux de l'orciprénaline. Cette même série de recherches a permis, d'autre part, de confirmer l'action intéressante, déjà antérieurement signalée, du méthylnitrate d'atropine.

En marge de ces problèmes, une étude est actuellement en cours avec un produit nouveau, le FLP 670, qui a la propriété de bloquer certains mécanismes antigènes-anticorps et est, de ce fait, utilisable dans certaines formes de bronchites spastiques avec hypersensibilisation. Les premiers résultats obtenus avec cette substance sont encourageants, encore que les indications exactes de son utilisation paraissent difficiles à préciser.

Les travaux entrepris d'autre part par le Dr Minette sur la standardisation des aérosols ont été également poursuivis en collaboration avec l'Institut d'hygiène des mines de Hasselt. Un rapport sur l'état de ces travaux a été communiqué à la commission de standardisation des épreuves fonctionnelles de la C.E.C.A.

Le professeur Crepet, de son côté, a surtout étudié l'action de l'orciprénaline en aérosol à des doses croissantes allant de 2 mg à 10 mg. L'intensité des effets obtenus a été étudiée par la détermination de la capacité vitale et du VEMS. Ces recherches ont permis de confirmer le grand intérêt de ce médicament.

Kinésithérapie respiratoire

Des travaux sont poursuivis à ce sujet à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, par le Dr Brille. Cet auteur s'efforce d'évaluer le travail dynamique de la respiration en mesurant la surface de la boucle pression-volume. La comparaison du travail ventilatoire avant, puis pendant l'exercice, devrait en effet donner des indications sur l'efficacité réelle de la kinésithérapie. Des difficultés d'ordre technique se présentent cependant dans l'évaluation du travail ventilatoire global chez ces malades, où il est difficile d'obtenir une courbe de compli-ance totale. Ces problèmes sont actuellement à l'étude.

Vaccinations antigrippales

Une recherche importante est en cours depuis plusieurs années à ce sujet dans le bassin de Campine, au Limbourg belge, sous la conduite de l'Institut de Lanaken. Un premier essai massif effectué chez 4.995 ouvriers d'un charbonnage, au cours de l'hiver 1965-1966, s'est soldé par des résultats négatifs en ce qui concerne l'absentéisme des ouvriers pour maladie respiratoire au cours de cet hiver.

Un nouvel essai a été effectué pendant la saison 1966-1967, cette fois dans deux charbonnages. La surveillance des ouvriers après la vaccination s'est prolongée jusque dans l'automne 1967. Les résultats de ces essais sont, à l'heure actuelle, en voie d'exploitation.

Toxicologie

L'oxyde de carbone

Des recherches sur l'intoxication aiguë à l'oxyde de carbone sont effectuées par le professeur Rubino, à Turin. Elles ont pour but d'étudier les répercussions cardio-vasculaires et nerveuses résultant d'une exposition à l'oxyde de carbone chez des animaux d'expérience. L'auteur a choisi à cette fin des chiens des deux sexes qui ont été soumis à des mesures hémodynamiques répétées pendant la période d'intoxication, puis pendant la période de réanimation et ultérieurement. Les paramètres étudiés ont été la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la pression artérielle pulmonaire, le débit cardiaque, le débit coronaire et les résistances vasculaires pulmonaires. Les résultats de cette étude sont en voie d'exploitation.

Des recherches cliniques sur cette intoxication sont également poursuivies par les professeurs Pancheri et Franchini. Dans la phase actuelle de son étude, ce dernier s'est surtout attaché à préciser les lésions histologiques rencontrées dans le cerveau, le foie, les reins et les poumons. Il a étudié en outre le comportement immuno-électrophorétique des protéines du sang en cas d'intoxication aiguë. Cet expert a aussi sur le métier deux recherches épidémiologiques, l'une portant sur 51 cas et visant à préciser la signification clinique et médico-légale de la notion de coefficient d'intoxication lors de l'intoxication aiguë à l'oxyde de carbone, l'autre concernant un nombre encore limité d'ouvriers et se proposant de suivre la morbidité et la fréquence des invalidités dans un groupe de travailleurs exposés à longueur d'années aux risques d'oxycarbonisme.

Des recherches sur le bilan psychologique, socio-professionnel, psycho-pathologique et physio-pathologique, à un an de distance de l'intoxication oxycarbonée aiguë, sont également poursuivies à Paris par le Dr Veil. Cette recherche concerne, jusqu'à présent, 156 observations médicales dont finalement 17 seulement ont pu être retenues et sont, à l'heure actuelle, en voie d'examen.

De son côté, le Dr Heim, à Erlangen, a poursuivi ses travaux sur ces mêmes problèmes. Il étudie actuellement l'influence de concentrations basses mais répétées de CO₂ sur le métabolisme du cerveau. Ses recherches, effectuées sur des souris blanches, ont montré que lorsque ces animaux sont exposés pendant 7 semaines à une concentration de 0,1 % de CO dans l'air, à raison de 9 heures par jour, un tiers environ de l'hémoglobine se transforme en carboxyhémoglobine. L'hypoxie cérébrale qui en résulte conduit très souvent à une augmentation de la glycolyse; ceci entraîne une augmentation significative des pyruvates et des lactates, produits du catabolisme des glucides. L'épuisement du sang en glucose se traduit par une diminution de la glycémie. Néanmoins, malgré l'augmentation de la glycolyse, on constate que les besoins du cerveau en liaisons énergétiques ne

sont pas complètement couverts : en dépit du maintien d'un taux normal de ATP, le taux des phosphates de créatinine dans le cerveau est significativement abaissé.

Dans une deuxième série de recherches, l'auteur a également constaté que la réversibilité des troubles du métabolisme consécutifs à l'intoxication oxy-carbonée était lente : 15 heures après le retrait des atmosphères toxiques, la récupération n'est pas encore achevée.

Le professeur Caccuri a entrepris pour sa part des études sur l'action des fumées toxiques dégagées par les opérations de soudure. Il a pu constater de la sorte, chez 50 soudeurs, un risque certain d'oxycarbonisme lorsque la soudure s'effectue à faible distance de l'arc électrique. Il a observé, d'autre part, chez 46 autres ouvriers, que les lésions oculaires sont peu fréquentes dans ce métier, pour autant que les mesures préventives soient appliquées. L'auteur a également étudié la résorption de fer par voie respiratoire dans 50 cas. Cette résorption lui est apparue faible. Entre autres, aucun des sujets ne présentait une image radiologique de sidérose. Il a également cherché à doser le manganèse dans l'atmosphère ambiante des postes de soudure. Cette recherche est encore en cours.

Autres agents toxiques

Action de la cristobalite, de la tridymite et de la silice

Le professeur Santi poursuit des recherches afin de préciser l'action toxique sur le tissu pulmonaire de poussières diverses produites dans les opérations de la métallurgie, notamment la cristobalite et la tridymite. Ses études ont été effectuées sur animaux de laboratoire. Une première série de recherches a consisté à préciser la méthode la plus adéquate en vue de telles études. L'auteur a ainsi pu constater que le tissu pulmonaire du rat avait une sensibilité pour les poussières incriminées qui le rend parfaitement apte aux études envisagées. Il a pu observer aussi que l'introduction des poussières par intubation était préférable à l'inhalation en chambre à poussière.

Les expériences proprement dites ont consisté en l'intubation de deux lots de 40 rats, les uns avec la cristobalite, les autres avec de la tridymite, les deux substances étant données en suspension à 5 % dans du sérum physiologique et après stérilisation à l'autoclave. En outre, la moitié de chaque lot a été traitée secondairement au moyen d'injections intra-péritonéales de benzopyrène en vue d'étudier un éventuel pouvoir aggravant ou même cancérigène de ce dernier vis-à-vis des lésions pulmonaires provoquées par les substances silicogènes.

Les premiers résultats de ces recherches peuvent se résumer comme suit :

- La cristobalite et la tridymite provoquent toutes deux une réaction histiocyttaire discrète dans les parois alvéolaires dans les dix jours. Après trente jours, on peut observer de nombreux nodules silicotiques, déjà en partie confluent dans le tissu pulmonaire.
- La tridymite provoque des réactions silicotiques confluentes beaucoup plus importantes que la cristobalite.

- Le benzopyrène entraîne une aggravation de la silicose produite par la tridymite, se manifestant par une augmentation de la formulation des granulomes, une réaction fibroplastique intense et une production abondante de fibres collagènes.
- Les rats inoculés à la cristobalite ont montré également un développement plus important de leurs lésions productives avec présence de cellules atypiques; les réactions observées dans ce cas sont cependant toujours à l'étude.

Des travaux sont, à l'heure actuelle, en cours en vue de mieux préciser les interactions du benzopyrène et de la tridymite, cette fois en recourant à l'introduction directe de benzopyrène dans la trachée en même temps que la tridymite. Ces études comprendront également des essais se limitant à l'administration de benzopyrène par voie intratrachéale sans association.

Des recherches sur animal à l'aide de poussières d'origine industrielle sont également poursuivies par le professeur Schlipkötter, à Münster. Celui-ci s'est intéressé aux problèmes des mélanges de poussières de sable et de résines utilisés à l'heure actuelle pour la fabrication des moules dans les fonderies. Il a pu constater que les poussières à granulométrie inférieure à cinq microns contenaient moins de quartz lorsqu'elles provenaient d'un mélange sable-résine (55 %) que dans le cas de sable pur (91 %).

Les recherches de ce laboratoire ont été effectuées sur deux lots de 50 rats ayant reçu chacun 30 mg de poussières suspectes en suspension dans 1 ml d'eau distillée. Les rats ont été sacrifiés après 120 jours et les déterminations suivantes ont alors été effectuées :

- détermination du poids pulmonaire et des dimensions des ganglions trachéo-bronchiques;
- examen histologique des réactions tissulaires;
- détermination chimique de l'oxyproline;
- détermination chimique du SiO₂.

L'auteur a observé un taux plus élevé d'oxyproline dans le cas d'injections avec la poussière provenant des moules à sable pur. Parallèlement, les réactions tissulaires et les modifications ganglionnaires ont été moins prononcées dans le cas de poussières provenant de moules à fabrication mixte.

Ces études ont été complétées par des essais au moyen de poussières recueillies dans l'atmosphère des lieux de travail à proximité de l'endroit de la fabrication des moules. On pourrait en effet s'attendre à ce que les opérations industrielles liées à cette fabrication entraînent des modifications des propriétés toxiques de ces poussières. Une analyse chimique de l'empoussiérage recueilli à divers postes de travail a ainsi pu mettre en évidence des différences dans les teneurs en quartz selon les ateliers. A la fabrication des noyaux, la teneur de l'air en quartz était de 25 %, au moulage elle était de 75 %. Là où du sable mélangé de résine était employé, on a trouvé une teneur en quartz de 24 %. L'auteur a effectué sur animal des essais analogues à ceux de la première recherche avec, cette fois encore, des résultats indiquant que les poussières provenant de mélanges sable-résine ont un pouvoir fibrotique plus faible que les poussières de sable pur. Ces investigations sont activement poursuivies à l'heure actuelle.

Enfin, en liaison avec ses travaux épidémiologiques sur la bronchite, le professeur Symanski s'intéresse aux problèmes des risques auxquels sont exposés les décriqueurs, les ébarbeurs et les meuleurs dans diverses aciéries de la Sarre. Toutes les précautions nécessaires sont prises en vue d'éliminer l'interférence éventuelle de changements fortuits d'occupations comme il s'en produit souvent dans ces industries. La recherche comprend la prise de clichés pulmonaires. Elle s'étend également à des risques extrapulmonaires, notamment aux retentissements articulaires (mains, coudes et épaules) chez des ouvriers travaillant au marteau à air comprimé. Des recherches audiométriques sont également pratiquées dans certaines catégories de travailleurs. Ces comparaisons ont intéressé 400 ouvriers jusqu'à présent. Ce groupe comprend également un certain nombre de sujets destinés à servir de groupe de référence.

Liste des recherches

1. Recherches fondamentales sur les pneumoconioses

- | | | |
|-----|------------------------------|---|
| 021 | Pr Ulmer
Bochum | Substances susceptibles d'inhiber l'action toxique des poussières. |
| 023 | Pr Ulmer
Bochum | Epuration et rétention des poussières dans les poumons avec étude spéciale des macrophages alvéolaires en fonction d'aérosols protecteurs. |
| 024 | Pr Schlipköter
Düsseldorf | Substances susceptibles d'inhiber l'action toxique des poussières. |
| 025 | Dr Brockhaus
Düsseldorf | Epuration des poumons et rétention des poussières dans le poumon. |
| 063 | Pr Reploh
Münster | Influence nocive des poussières de silice et des poussières mixtes sur les cellules et les tissus. |
| 065 | Pr Reploh
Münster | Substances capables d'inhiber l'action toxique des poussières. |
| 066 | Pr Thomas
Göttingen | Epuration pulmonaire et rétention des poussières dans le poumon. |
| 067 | Pr Thomas
Göttingen | Influence nocive des poussières siliceuses et des poussières mixtes dans les cellules et les tissus. |
| 072 | Pr Fritze
Bochum | a) Sur la pyrogénité du quartz dans l'expérimentation animale et sur le rôle du S.R.E. ainsi que des substances bactériennes déposées à ce niveau dans les propriétés pyrogènes du quartz.
b) Sur les substances qui inhibent le pouvoir pyrogène du quartz. |
| 073 | Pr Fritze
Bochum | Le tableau des albumines sériques dans les analyses quantitatives immunologiques et le titre du complément du sérum chez les mineurs exposés aux poussières et chez les silicotiques. |
| 075 | Pr Fritze
Bochum | Analyse immuno-électrophorétique des masses pseudotumorales de la silicose humaine par comparaison avec le poumon normal. |

- | | | |
|-----|--|---|
| 035 | Pr Lavenne
Hasselt | Silicose expérimentale du chien. Etude de la composition, protéique du sérum et du nodule silicotique. Etude des modifications vasculaires pulmonaires. |
| 033 | Dr Voisin
Paris | Immuno-pathologie de la silicose. |
| 049 | Pr Gernez-Rieux
Lille | Action des poussières de silice et des poussières mixtes sur les macrophages alvéolaires (in vitro et in vivo). Etude des facteurs susceptibles de modifier le comportement cellulaire. |
| 053 | Cerchar
Paris | Rôle des infections dans le développement des pneumoconioses. |
| 003 | Pr Mottura
Turin | Etude du développement de la silicose expérimentale consécutivement à l'action de minimes quantités de silice. |
| 012 | Pr Vigliani
Milan | Prévention de la silicose à l'aide des polymères de synthèse. |
| 039 | Pr Pernis
Milan | Etude de la pathogénie de la fibrose massive progressive par poussières mixtes. |
| 007 | Dr Molitor
Luxembourg
Pr Mosinger
Marseille | Recherches sur les substances capables d'inhiber l'action toxique des poussières et d'influencer l'épuration pulmonaire et le mécanisme d'action des poussières. |

2. Recherches de physiopathologie et clinique

- | | | |
|-----|--------------------|---|
| 014 | Pr Worth
Moers | Etude communautaire (épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnelle). Etude sur la normalisation des épreuves fonctionnelles cardio-respiratoires (volume résiduel, fonction cardio-respiratoire). |
| 016 | Pr Ulmer
Bochum | Etude communautaire (épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnelle) sur des échantillons de collectivités choisis selon des critères précisés en commun en vue de préciser le degré de capacité respiratoire et l'évolution de cette capacité chez les travailleurs de la C.E.C.A. |
| 017 | Pr Ulmer
Bochum | Etudes sur la normalisation des épreuves fonctionnelles cardio-respiratoires (volume résiduel, fonction cardio-respiratoire). |

- 079 Pr Fritze
Bochum
- Sur la normalisation des épreuves fonctionnelles cardiaques et leur valeur de prédiction chez des sujets sains, des entraînés, ainsi que chez des silicotiques, bronchitiques et emphysémateux.
- 119 Pr Bretschneider
Bochum
- Recherches expérimentales en vue de l'amélioration des méthodes faisant appel aux gaz étrangers pour la détermination de l'irrigation sanguine par la chromatographie gazeuse et la chambre d'extraction semi-automatique.
- 143 Dr Wassner
Brême
- Recherche sur les troubles de la stimulation respiratoire d'origine pulmonaire dans les pneumopathies chroniques, en particulier dans la silicose et la bronchite chronique.
- 170 Pr Loeschke
Bochum
- La mise au point d'une électrode pour la mesure de la pression de CO₂ dans le sang.
- 034 Pr Lavenne
Hasselt
- Comparaison entre les gradients alvéolo-artériels d'oxygène et d'anhydride carbonique et la capacité de diffusion pour le CO (D_{CO}) dans la pneumoconiose des houilleurs — Application de la D_{CO} à la détermination de l'invalidité.
- 036 Pr Lavenne
Hasselt
- Normalisation de l'hémodynamique pulmonaire — Etude de l'influence de la pneumoconiose sur la circulation pulmonaire et application à l'invalidité.
- 122 Dr Vanroux
Charleroi
- Mise au point d'une technique rapide d'exploration de la fonction globale du poumon au repos et à l'effort, tant au point de vue ventilatoire que circulatoire.
- 135 Pr Lequime
Bruxelles
- Mise au point de nouvelles techniques pour l'estimation de la capacité fonctionnelle par mesure de l'hémoglobine totale et du volume cardiaque. Confrontation des paramètres multiples au cours d'efforts d'intensité et de durée variable. Etude de la fréquence cardiaque par télémétrie au cours du travail professionnel pour la détermination des exigences des postes de travail et la validation des épreuves fonctionnelles de laboratoire.
- 141 Pr Gyselen
Louvain
- Etude expérimentale des répercussions de l'inégalité de la ventilation sur la capacité de diffusion mesurée par trois méthodes utilisant l'oxyde de carbone : l'inspiration unique, l'état d'équilibre, la réinspiration.
- 142 Pr Gyselen
Louvain
- Etude de l'élasticité des poumons, mesurée à l'aide de la technique du ballonnet œsophagien.

- 055 Cerchar
Paris Evaluation des troubles respiratoires des mineurs de charbon par les méthodes étudiant la diffusion alvéolo-capillaire du CO en régime stable et en apnée inspiratoire.
- 085 Pr Cara
Paris Normalisation des épreuves respiratoires, exploitation des résultats et normalisation des techniques (volume résiduel, épreuve d'effort).
- 091 Pr Galy
Lyon Etude communautaire (épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnelle) sur des échantillons de collectivités choisis selon des critères précisés en commun en vue de préciser le degré de capacité respiratoire et l'évolution de cette capacité chez les travailleurs de la C.E.C.A. (y compris les pneumoconioses observées dans l'industrie sidérurgique).
- 152 Pr Sadoul
Nancy Recherches visant le perfectionnement des méthodes d'examen et l'interprétation des résultats en vue de favoriser l'évaluation de la capacité fonctionnelle en expertise et en médecine du travail (fonction cardio-respiratoire).
- 102 Pr Maugeri
Pavie Etude des troubles fonctionnels en rapport avec la distribution et la diffusion chez les travailleurs des industries sidérurgiques de la C.E.C.A.
- 111 Dr Venturini
Rome Etude hémodynamique chez les malades présentant une hypertension pulmonaire par bronchite chronique, emphysème ou silicose.
Etude de la diffusion par le krypton radioactif.
- 130 Pr Maugeri
Pavie Diffusion de CO. Etude comparative entre les méthodes en steady state et les méthodes en phase instable. Confrontation des résultats d'après les deux types de méthodes appliquées à un lot de sujets normaux et à un lot de travailleurs sans troubles respiratoires mais exposés à une atmosphère polluée (comme c'est le cas en fonderie).
- 150 Pr Casula
Cagliari Recherche clinique et fonctionnelle systématique des signes prémonitoires de complications cardio-pulmonaires des pneumoconioses chroniques en vue d'aboutir au diagnostic précoce et à un traitement adéquat efficace.
- 151 Pr Gunella
Bologne Etude par diverses modalités de technique des effets de la ventilation mécanique sur l'hémodynamique pulmonaire et générale chez les pulmonaires chroniques et les silicotiques en particulier.

- 042 Pr Deenstra
Utrecht Continuation de la recherche 11.330 : différenciation entre causes cardiovasculaires et respiratoires de la capacité professionnelle amoindrie / troubles de diffusion.

3. Recherches sur la bronchite et l'emphysème

- 005 Pr Giese
Münster Etude épidémiologique sur l'emphysème, la bronchite et le dépôt de poussière dans le poumon, dans la population générale et chez les mineurs; le rôle de la bronchite et de la poussière dans la pathogénie de l'emphysème focal; formes asymétriques et infectieuses de la pneumoconiose.
- 009 Pr Symanski
Sarrebruck Etude communautaire (épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnelle) de l'emphysème.
- 015 Pr Worth
Moers Etude communautaire sur les divers procédés thérapeutiques des pneumoconioses...
Etude sur l'étiopathogénie...
Etude communautaire sur l'épidémiologie...
- 032 Dr Brinkmann
Recklinghausen Résumé : phrase typique du thème de la recherche, extraite par la direction générale P.T.A.R. : « Y a-t-il à côté des réactions pulmonaires spécifiques à l'égard de la poussière des pneumopathies généralisées obstructives provoquées par des facteurs externes ? »
- 061 Pr Valentin
Erlangen Etude communautaire sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la bronchite et de l'emphysème chez les travailleurs de la C.E.C.A.
- 076 Pr Fritze
Bochum Sur la fréquence et le rôle de l'infection tuberculeuse, d'une part, et de la présence de facteurs rhumatoïdes, d'autre part, avant l'activité professionnelle de mineur et après des durées variables de cette activité.
- 077 Pr Fritze
Bochum Le rôle de réactions allergiques dans l'étiopathogénie et l'épidémiologie de la bronchite chronique et de l'emphysème.
- 109 Pr Symanski
Sarrebruck L'influence nocive de l'opération de décriquage.
- 110 Dr Brockhaus
Düsseldorf-Beurath Recherches sur l'action des substances servant au revêtement des coquilles et des poches.

- 116 Pr Otto
Erlangen
Recherches anatomo-pathologiques sur un groupe de 1.000 malades, ayant un syndrome obstructif pulmonaire. Etude comparative d'un lot de sujets exposés aux poussières et d'un lot de sujets non exposés; incidences sur les malades atteints d'emphysème. Technique : étude histopathologique des coupes à large surface d'après Gough.
- 163 Dr Zimmermann
Hombourg/Sarre
Recherches sérologiques et bactériologiques concernant l'étiologie de la bronchite chronique.
- 164 Pr Giese
Münster
Etudes étiopathogéniques sur la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire; études comparatives (cliniques, fonctionnelles et post-mortelles) sur les troubles de ventilation et le travail respiratoire.
- 169 Pr Konn
Bochum
Etudes comparatives clinico-radiologiques et anatomo-pathologiques portant sur la silicose à différents stades, l'emphysème et la bronchite chronique ainsi que sur les répercussions de ces affections sur la fonction respiratoire et le cœur.
- 071 Dr Minette
Lanaken
Résultats des thérapeutiques antituberculeuses dans la prévention de la pneumoconiose confluente progressive.
- 082 Dr Minette
Lanaken
Intérêt de la vaccination antigrippale au cours de la bronchite des houilleurs.
- 083 Dr Minette
Lanaken
Problèmes relatifs aux bronchodilatateurs et à leurs modes d'administration au cours de la bronchite des houilleurs.
- 113 Dr Van der Straeten
Gand
Etude du métabolisme du cortisol et de la corticostérone chez les malades atteints d'affections respiratoires aspécifiques chroniques.
Etude du rôle des androgènes dans la pathogénèse et l'évolution.
Etude de l'influence des sympathicomimétiques, des antihistaminiques et des corticoïdes sur l'hyperréactivité aspécifique des bronches.
Etude du métabolisme de l'aldostérone en cas de cœur pulmonaire chronique, provoqué par la silicose ou l'emphysème pulmonaire.
- 133 Pr Bastenier
Bruxelles
Recherches sur la pathogénie, les manifestations et la détection des complications cardio-circulatoires chez les pulmonaires chroniques.
- 037 Dr Brille
Paris
Etiopathogénie et thérapeutique physique de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire.

- 050 Pr Gernez-Rieux
Lille Etude biochimique des sécrétions bronchiques des mineurs de charbon. Influence de leur structure macromoléculaire sur le développement des infections microbiennes et virales. Application à l'étiopathogénie, au traitement et à la prophylaxie de la bronchite des mineurs de charbon.
- 086 Dr Pham
Nancy Epidémiologie de la bronchite chronique chez les ouvriers de la sidérurgie lorraine et recherches sur les facteurs étiologiques en vue d'une prophylaxie.
- 087 Pr Sadoul
Nancy Thérapeutique de l'insuffisance respiratoire des bronchiteux chroniques.
- 090 Pr Sadoul
Nancy Epidémiologie et évolution de la pneumoconiose et des affections bronchopulmonaires des mineurs de fer.
- 124 Pr Galy
Lyon Comparaison des épreuves fonctionnelles des poumons excisés provenant de sujets broncho-empysémateux et pneumoconiotiques. Contrôle anatomique sur coupes larges de Gough. Recherches des différences des obstructions broncho-alvéolaires chez les bronchitiques, empoussiérés ou non.
Etude anatomo-pathologique.
- 010 Pr Zannini
Gênes Etude des affections respiratoires provoquées par l'emploi de briques réfractaires dans les hauts fourneaux et dans les aciéries.
- 011 Pr Zannini
Gênes Etude des affections respiratoires provoquées par les agglomérés dans les installations d'agglomération et aux hauts fourneaux.
- 040 Pr Vigliani
Milan Etude clinique et pathologique de la bronchite et de l'emphysème pulmonaire chez les ouvriers des industries minières.
- 045 Pr Crepet
Padoue Recherche sur le rôle de la constitution dans la bronchite chronique et sur l'effet de médicaments mucolytiques sur la bronchite et l'emphysème.
- 103 Pr Casula
Cagliari Etude communautaire sur l'étiopathogénèse, l'épidémiologie, la prophylaxie et la thérapeutique de la bronchite et de l'emphysème — Etude des fonctions respiratoires et l'évolution de ces fonctions chez les travailleurs de la C.E.C.A.
- 106 Pr Zannini
Gênes Recherches sur l'influence nocive de l'opération de décriquage.

- 126 Pr Caccuri
Naples Recherches fonctionnelles, radiologiques, thérapeutiques et prophylactiques sur les complications cardiocirculatoires chez les malades pulmonaires chroniques.
- 168 Pr Santi
Gênes La silicose provoquée par la cristobalite. Enquête sur les altérations bronchiques des silicotiques. Rapports entre silicose et cancer du poumon, recherches sur les éventuels états précancéreux broncho-pulmonaires chez les sujets porteurs de silicose.
- 081 Pr Oriè
Groningue Etudes sur l'étiopathogénie, y compris la constitution, et sur les différentes formes de la thérapeutique de la bronchite et de l'emphysème chez les travailleurs de la C.E.C.A.

4. Toxicologie

- 156 Pr Heim
Erlangen Recherches sur la nature des séquelles d'intoxications aiguës par l'oxyde de carbone.
- 108 Pr Fournier
Paris Recherches sur les effets des fumées toxiques produites par les opérations de soudage sur l'organisme humain.
- 114 Dr Veil
Paris Bilan psycho-physiopathologique à un an de distance de l'intoxication oxycarbonée aiguë.
- 105 Pr Caccuri
Naples Les effets des fumées toxiques produites par les opérations de soudage sur l'organisme humain.
- 149 Dr Molinari
Rome Etudes cliniques des cas de forte intoxication aiguë par le CO avec considération de la présence et de la nature d'éventuelles séquelles.
- 155 Pr Rubino
Turin Recherches expérimentales sur les séquelles de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone au niveau du système cardio-vasculaire et nerveux.
- 159 Pr Carnevale-Ricci
Milan Effets des gaz et substances nocives; l'appareil cochléo-vestibulaire dans l'intoxication à l'oxyde de carbone, au plomb-tétraéthyle, au plomb, au sulfure de carbone, à la triéline, etc.
- 162 Pr Franchini
Gênes Effets des gaz et substances nocives — Recherches sur la nature des séquelles d'intoxications aiguës par l'oxyde de carbone.
- 107 Dr Molitor
Luxembourg
Pr Mosinger
Marseille Effets des opérations de soudage sur l'organisme humain.

- 154 Dr Molitor
Luxembourg
Pr Mosinger
Marseille
- 099 Dr Van Zuilen
T.N.O.
La Haye
- Recherches sur la nature des séquelles d'intoxications aiguës, notamment par l'oxyde de carbone.
- Etude de la nocivité des fumées de soudage.

**Tableau synoptique de la promotion des recherches
(Médecine, hygiène et sécurité du travail)
au 31 décembre 1967**

Domaines et titres des programmes	Dates des décisions	Financement (en unités de compte, montants arrondis)	
		Crédit global affecté	Dépenses engagées
A - Médecine et hygiène du travail			
a) Physiopathologie et clinique			
1 ^{er} programme (Médecine du travail)	5-10-55	1 200 000	1 200 000
2 ^e programme (Médecine du travail)	7- 4-60	2 800 000	2 700 000
3 ^e programme (Physiopathologie et clinique)	28- 4-64	3 000 000	2 300 000
b) Traumatologie et réadaptation			
1 ^{er} programme (Réadaptation) (1)	5-12-57	500 000	500 000
2 ^e programme (Traumatologie et réadaptation)	19- 6-64	1 800 000	1 100 000
3 ^e programme (Brûlures)	18- 5-66	1 500 000	6 000
B - Physiologie et psychologie du travail			
a) Facteurs humains et sécurité			
1 ^{er} programme (Facteurs humains et sécurité) (1)	5-12-57	1 000 000	1 000 000
2 ^e programme (Facteurs humains et sécurité) (2)	4-11-64	1 200 000	600 000
b) Ergonomie			
1 ^{er} programme (Physiologie, psychologie et aménagement du travail) (2)	4-11-64	2 000 000	800 000
C - Hygiène industrielle			
a) Lutte technique contre les poussières dans les mines			
1 ^{er} programme (Lutte technique contre les poussières dans les mines) (1)	5-12-57	300 000	900 000
2 ^e programme (Lutte technique contre les poussières dans les mines)	21-12-64	6 000 000	4 300 000
b) Lutte technique contre les poussières dans la sidérurgie			
1 ^{er} programme (Lutte technique contre les poussières dans la sidérurgie) (3)	5-12-57	600 000	600 000
2 ^e programme (Lutte technique contre les poussières dans la sidérurgie)	14- 6-67	4 000 000	1 000
c) Recherches isolées			
Fumées rousses des convertisseurs	18- 7-61	1 000 000	800 000
Fumées rousses des convertisseurs	19- 6-64	1 825 000	1 000 000
Facteurs climatiques dans les mines	16- 3-66	116 000	116 000
Elimination du fluor des gaz	16- 3-66	66 000	66 000
Total		29 507 000	17 989 000

(1) Ce programme fait partie d'un plan de financement unique, portant le titre général de « Sécurité » et groupant quatre programmes.

(2) Ce programme fait partie d'un plan de financement unique, portant le titre général de « Facteurs humains et ergonomie » et groupant deux programmes.

(3) Ce programme fait partie d'un plan de financement unique, portant le titre général de « Sécurité » et groupant quatre programmes.

