

Centre d'Études et Recherches des Charbonnages de France, Groupe Poussieres-Silicose,
Paris et Verneuil-en-Halatte (Oise)

RECHERCHES AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE
SUR LES CELLULES PARIETALES ALVEOLAIRES
DU POUMON DES MAMMIFERES

Par

A. POLICARD, A. COLLET et S. PREGERMAIN *

Avec 21 Figures dans le Texte

(Manuscrit reçu le 8 avril 1959)

Sommaire

	Page
Méthodes expérimentales	562
Résultats des observations	562
I. Disposition générale du revêtement alvéolaire	562
II. Les grandes cellules alvéolaires	564
1. Limites cellulaires S. 564. — 2. Noyau S. 566. — 3. Mitochondries S. 566. —	
4. Reticulum endoplasmique S. 566. — 5. Complexes de Golgi S. 567. — 6. Cyto-	
somes S. 567. — 7. Vacuoles S. 570	
III. Types divers des grandes cellules alvéolaires.	571
1. Cellules avec cytosomes à écailles S. 571. — 2. Cellules sans cytosomes à écailles	
S. 571. — 3. Formes intermédiaires S. 574	
IV. Cellules alvéolaires libres	575
Discussion	578
I. Origine des transformations des cellules alvéolaires.	578
II. Formation des revêtements épithélioïdes	582
III. Participation des capillaires aux transformations.	583
Conclusions	586
Bibliographie	586

Au cours de recherches expérimentales sur la pathogénie des pneumoconioses nous avons été amenés à préciser la structure inframicroscopique du revêtement des alvéoles pulmonaires, d'une part, chez l'Homme (pièces d'exérèse chirurgicale), d'autre part, chez les animaux utilisés dans nos expériences (Rat). La technique de microscopie électronique de haute résolution a été appliquée à des poumons normaux ou prélevés dans les premiers stades de réaction à des agressions variées. Ainsi a-t-on pu, d'une part, compléter des recherches antérieures faites avec des techniques moins précises et même modifier des conceptions plus anciennes et, d'autre part, fixer l'infrastructure du revêtement alvéolaire au cours de stimulations physiologiques ou pathologiques. En particulier, nous avons tenté de placer les modifications infrastructurales observées dans ces conditions dans le cadre plus vaste d'une réaction histophysiologique générale de la cloison alvéolaire toute entière.

* Avec la collaboration technique de C. REUET.

Methodes expérimentales

Les objets d'étude ont été soit des poumons de Rats normaux, soit des fragments de poumons humains prélevés à l'occasion d'exérèses chirurgicales, soit des poumons de rats ayant reçu une injection intra-trachéale de silice colloïdale. Dans ce dernier cas les lésions silicotiques expérimentales sont examinées à des stades variés de leur évolution. Enfin on a utilisé pour cette étude des poumons de rats ayant reçu une injection intra-trachéale de bacilles tuberculeux bovins virulents, une quinzaine de jours auparavant.

Les pièces sont fixées dans le mélange de PALADE, traitées de la manière habituelle puis incluses soit dans le méthacrylate de butyle, soit dans les milieux de KELLENBERGER (VESTOPAL et VINOX), coupées au microtome de PORTER-BLUM muni d'un couteau de diamant, examinées au microscope RCA modèle EMU 3 A puis EMU 3 D, pour les plus récentes, avec une accélération de 100 KV.

Résultats des observations microélectroniques

Nous envisagerons successivement les points suivants

- I. Disposition générale du revêtement alvéolaire au microscope électronique.
- II. Infrastructure des grandes cellules alvéolaires.
- III. Types divers de grandes cellules alvéolaires.
- IV. Les cellules alvéolaires libres.

I. Disposition générale du revêtement alvéolaire au microscope électronique

Comme on le sait, la disposition du revêtement alvéolaire a constitué un problème longuement agité par les histologistes depuis près d'un siècle. La microscopie électronique à haut pouvoir de résolution a liquidé les discussions que le microscope ordinaire ne permettait pas de résoudre.

Nous pensons inutile de citer les nombreux auteurs qui depuis une huitaine d'années ont étudié la structure infra-microscopique du poumon des Mammifères. Ces travaux sont classiques et connus de tous. Il semble suffisant de rappeler apidement les résultats auxquels ils ont abouti.

Chez un mammifère normal, la partie conjonctive de la paroi alvéolaire est couverte par un revêtement protoplasmique continu d'une extrême minceur (0,05 micron quelquefois, donc invisible au microscope ordinaire). Cette mince couche protoplasmique est formée par une émission en voile de *petites cellules alvéolaires* disposées de place en place sur la cloison alvéolaire.

Une basale très nette au microscope électronique marque la limite de cette cloison. A côté de ces petites cellules alvéolaires se trouvent de *grandes cellules alvéolaires*, objet des présentes recherches. Ces grandes cellules peuvent, soit être appliquées sur la basale alvéolaire, soit s'insérer dans des trous de la cloison alvéolaire et les boucher. Cette disposition spécialement étudiée par HAYEK (1941) s'observe fréquemment. Elle a un grand intérêt physiologique. En effet, les cellules en dégénérent, ce qui est fréquent, libèrent le trou de la cloison et ouvrent ainsi des communications inter-alvéolaires permettant des processus de ventilation collatérale d'un grand intérêt fonctionnel en pathologie pulmonaire.

Les petites cellules alvéolaires correspondent à une partie des « petites cellules nucléées » de l'histologie classique.

Du point de vue infrastructural, ces éléments sont fort simples (Fig. 1 et 2). Autour d'un gros noyau nucléolé de forme régulière se trouve une petite couche de cytoplasma avec rares mitochondries et réticulum endoplasmique peu abondant et pas de granulations.



Fig. 1. Petite cellule alvéolaire. Poumon humain

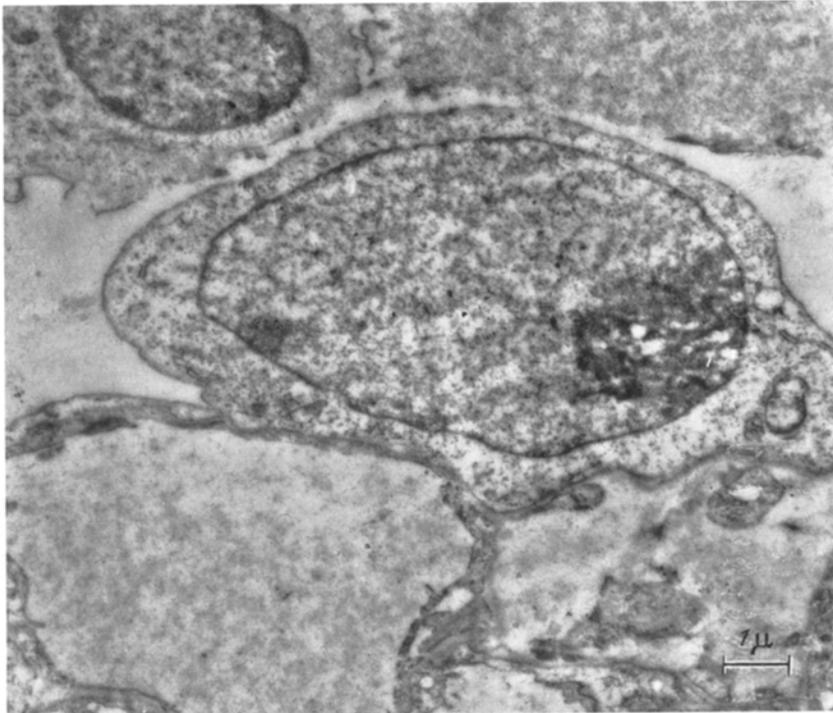


Fig. 2. Petite cellule alvéolaire. Poumon de Rat, 48 heures après injection intra-trachéale de silice colloïdale

Dans toutes les cellules, à partir du cytoplasma périnucléaire, part un voile très mince et très étendu (jusqu'à plusieurs microns au delà du corps cellulaire). Son cytoplasma est délicat, assez dense. Il est susceptible de s'œdématiser en devenant plus épais.

La surface du voile est généralement assez lisse. Les microvillosités y sont très rares, du moins à l'état normal, et toujours très courtes. Le cytoplasma montre quelques mitochondries et pratiquement pas de réticulum endoplasmique ni de grains de ribonucléine. Ce sont là des caractères habituels de l'hyaloplasma.

A propos de ces petites cellules à expansions en voile, se posent deux problèmes encore non résolus, celui de leur origine et celui de leur transformation possible en grandes cellules alvéolaires.

Sur un poumon normal, aucune image microélectronique nette ne permet de saisir, même hypothétiquement, l'origine de ces cellules à voiles.

D'autre part, leur transformation en grandes cellules alvéolaires a souvent été envisagée. L'hypothèse est en effet assez vraisemblable. Toutefois, on ne rencontre pas d'une façon sûre des images de transition entre les petites cellules alvéolaires et les grandes. La question doit être réservée.

Sur un poumon ayant subi une stimulation sous une influence générale ou une agression locale, les petites cellules semblent diminuer et même disparaître complètement pour faire place à d'autres éléments de type épithélioïde. Leurs voiles paraissent se rétracter (on n'en voit pas dégénérer). Le corps cellulaire s'accroît. La cellule s'agrandit. Elle ne montre pas de mitose.

Les mécanismes de ces transformations demeurent obscurs. Il est permis toutefois de les rapprocher des processus montrés dans des cultures *in vitro* de fibroblastes. Quand ces éléments se multiplient, avant toute mitose, il y a une retraction des expansions cytoplasmiques de la cellule. Ces expansions se rassemblent autour du noyau. D'étoilée, la cellule devient ronde et alors se divise par mitose. Des processus analogues pourraient se dérouler pour les petites cellules alvéolaires.

II. Les grandes cellules alvéolaires

Dans toutes les espèces examinées, ces cellules montrent une forme générale assez semblable. On peut toutefois y distinguer deux types, distincts surtout par leurs caractères infrastructuraux. Ces deux types envisagés plus loin (voir page 571).

Ces cellules sont prismatiques ou ovoïdes. Leurs dimensions oscillent entre 25 à 35 microns de grand axe sur 10 à 15 environ. HAYEK (1941) a calculé qu'en considérant leurs dimensions moyennes (40μ sur 15μ) et la surface qu'elles occupent dans l'ensemble de la surface pulmonaire totale (environ 100 mètres carrés), c'est-à-dire environ son dixième, leur ensemble chez l'Homme correspondait à un organe d'environ 150 cm cubes, soit à peu près le volume de la rate. Cette donnée fournit une idée de l'importance métabolique de ces éléments, spécialement en ce qui concerne les lipides.

1. Limites cellulaires. Comme dans la généralité des cellules, la limite des grandes cellules alvéolaires est bien marquée sur les micrographies électroniques par une ligne dense de 75 \AA environ.

Du côté de la paroi alvéolaire, la cellule correspond à la basale de cette paroi sur laquelle elle est étroitement appliquée.

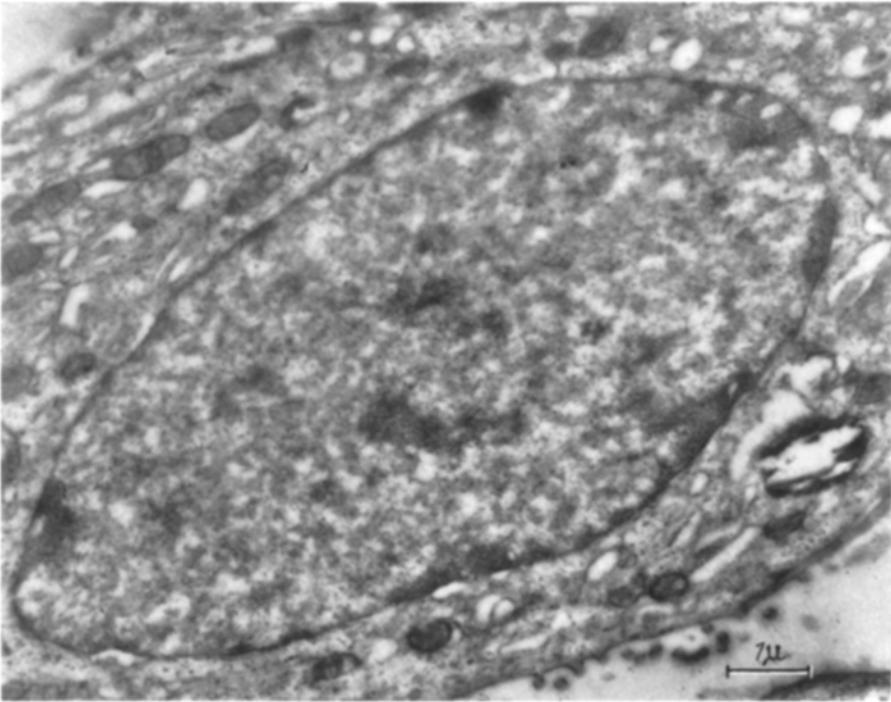


Fig. 3. Grande cellule alvéolaire. Type avec cytosomes à écailles. Poumon de Rat, 48 heures après injection intra-trachéale de silice colloïdale

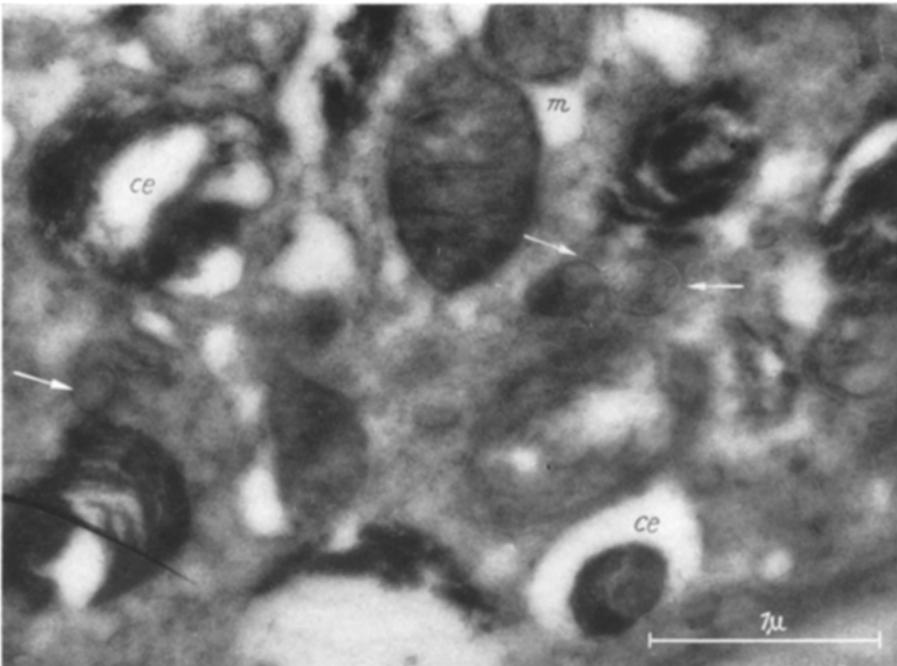


Fig. 4. Inclusions cytoplasmiques d'une grande cellule alvéolaire. *ce* cytosomes à écailles, *m* mitochondries; inclusions à petites vésicules (flèches). Poumon normal de Rat

Sur les côtés, la cellule alvéolaire est presque toujours recouverte, sur une certaine étendue, par une mince couche cytoplasmique épaisse de 0,1 à 0,2 micron (Fig. 13). Elle correspond au voile issu des petites cellules remontant sur les côtes des grandes cellules alvéolaires. A ce niveau, on observe la disposition habituelle de toutes les limites intercellulaires, c'est-à-dire une double membrane de 200 à 300 Å formée de 2 limites cellulaires de 75 Å et d'un espace intermédiaire variable, en communication avec le milieu extérieur.

Par ailleurs cet espace intercellulaire prolonge la membrane basale pariétale et présente sur les coupes la même densité électronique qu'elle. Il semble que la substance intercellulaire soit le prolongement de la matière constituant la membrane basale sur laquelle reposent les cellules alvéolaires. Là Fig. 21 montre un aspect de cette disposition.

A la surface de la grande cellule alvéolaire se trouvent de nombreuses microvillosités (Fig. 16 et 17). Dans certaines cellules, elles sont rectilignes, de 0,5 à 1,5 micron de long sur 0,1 micron environ; elles sont espacées par des intervalles de 0,2 à 0,5 micron environ. Dans d'autres cellules, ces microvillosités sont irrégulières, les unes courtes (0,05 à 0,1 micron) d'autres plus longues. Certaines ont un aspect ramifié à partir d'une base plus épaisse formant tronc. Quelques microvillosités sont d'une très grande minceur.

Il semble exister une certaine relation entre l'aspect des microvillosités et l'état des cellules. Celles qui semblent en voie de dégénérescence ont des microvillosités très irrégulières (Fig. 17) (voir page 575).

2. Noyau. Le noyau des grandes cellules alvéolaires est toujours assez volumineux. Dans les cellules à cytoplasma peu abondant et sans caractères dégénératifs (cellule du type I, voir page 571), sa forme est régulière. Au contraire, dans les cellules à dégénérescence débutante (type II), le noyau est généralement irrégulier avec des incisures et des invaginations internes. De telles cellules, on le sait, semblent présenter des mouvements cytoplasmiques particulièrement actifs.

La membrane nucléaire est double, l'espace périnucléaire en général réduit, sauf dans les cellules particulièrement dégénérées. Des vacuoles périnucléaires en croissant ne sont pas observées.

La chromatine, relativement peu abondante, forme une membrane chromatique nette. Un nucléole assez volumineux s'observe parfois.

3. Mitochondries. Les grandes cellules alvéolaires présentent de nombreuses mitochondries, allongées le plus souvent de forme trapue (0,1 à 0,6 micron environ). Quelques unes offrent une ébauche de ramification.

Leur structure est du type habituel: double membrane extérieure de 150 Å, membranes internes doubles (150 Å) peu abondantes et généralement transversales ou obliques, substance intérieure assez dense avec des zones plus claires mal limitées (Fig. 6).

A propos des mitochondries se pose l'important problème de leurs rapports avec certains cytosomes. Ce problème sera considéré plus loin.

La quantité de mitochondries paraît varier suivant les cellules. Serrées dans certaines, elles sont plus espacées dans d'autres. Il faut, semble-t-il, attribuer ces différences à l'état plus ou moins gonflé et hydraté du cytoplasma.

4. Réticulum endoplasmique. Le réticulum endoplasmique offre deux types, assez mal délimités du reste. L'un est représenté surtout par des silhouettes

(profiles) vésiculaires, arrondies ou ovalaires, de 200 à 500 Å environ, avec une membrane dense de 75 Å, sans grains de ribonucléine attachés et un contenu assez clair. L'autre type de réticulum endoplasmique apparaît sous la forme de fins canalicules à parois denses (75 Å), longs de 0,1 à 0,3 micron quelquefois, presque toujours garnis de grains de ribonucléine moyennement abondants et assez irrégulièrement espacés. Ces silhouettes en canalicules paraissent généralement représenter la coupe transversale de sacs aplatis, dont la cavité intérieure n'excède pas habituellement 500 Å. Ils représenteraient une ébauche d'ergastoplasma.

Le réticulum endoplasmique apparaît avec une particulière netteté dans les cellules à cytoplasma hydraté et clair, renfermant seulement des mitochondries à l'exclusion de cytosomes. Quand ils sont très abondants, ceux-ci masquent le réticulum endoplasmique.

5. Complexes de Golgi. Les grandes cellules alvéolaires renferment toujours plusieurs complexes de Golgi assez caractéristiques. Toutefois, les dictyosomes y sont réduits à quelques lamelles assez mal discernables souvent.

Par contre, les petites vésicules y sont abondantes. Les grosses vacuoles claires habituelles y sont présentes, mais peu développées en général (Fig. 9). Dans l'ensemble, les complexes de Golgi, sont de grande taille et généralement disposés autour du noyau. Cette disposition avait déjà été vue par les méthodes histologiques classiques.

Comme dans d'autres cellules, les cellules de BOWMAN du glomérule en particulier (POLICARD, COLLET et PREGERMAIN 1958), les complexes de Golgi paraissent non seulement assez résistants aux dégénérescences cellulaires débutantes, mais capables de s'hyperplasier jusqu'à un certain point au cours des états de stimulation prédégénérative de la cellule.

La présence d'une centrosphère n'est jamais bien nette. On n'a pas pu constater la présence d'un centriole.

6. Granulations diverses (cytosomes). Un des points les plus compliqués de l'infrastructure des grandes cellules alvéolaires est celui de leurs granulations intracytoplasmiques. A ces granulations, nous donnons le nom de « cytosomes » entendu dans son sens étymologique général et non au sens restreint que lui attribue SCHULZ (1957).

a) Les plus curieux de ces cytosomes sont ceux qui renferment des lamelles plus ou moins liées, disposées en forme d'écailles ou de coquille (Cytosomen mit Schalen de SCHULZ 1957) et fortement osmiophiles.

Ces cytosomes à écailles ont été signalés depuis longtemps, dans des poumons normaux ou ayant subi des agressions variées (SCHLIPKÖTER 1954, 1956; BARGMANN et KNOOP 1956; POLICARD, COLLET et GILTAIRE-RALYTE 1955; KARRER 1956; POLICARD et COLLET 1957; KISCH 1957; BASSELMANN 1958; SCHULTZ 1957; HAYEK, BRAUNSTEINER et PAKESCH 1958, etc.).

Ces cytosomes à écailles ont une forme ovale ou sphérique suivant l'incidence de la coupe. Leurs dimensions sont très variables; les plus petits ont au minimum 0,4 micron, les plus grands peuvent avoir des dimensions relativement considérables, atteignant parfois 4 à 5 microns (Fig. 5).

Ils sont constitués par une membrane dense, généralement simple et épaisse d'environ 150 Å; elle apparaît parfois vaguement double en certains points. Leur

contenu toujours très clair renferme les structures caractéristiques de ces formations. Ce sont des systèmes de lames courbes de 50 à 200 Å, d'épaisseur, anastomosées les unes avec les autres en laissant entre elles des espaces de grandeurs variables, mais généralement supérieurs à l'épaisseur de la lamelle elle-même. Elles sont constituées par une substance homogène intensément osmiophile.

La quantité de ces cytosomes en écailles est très variable suivant les cellules. Certaines en sont totalement privées; d'autres en sont remplies; entre ces deux extrêmes, tous les intermédiaires existent.

Ces formations soulèvent de nombreux problèmes dont la plupart demeurent encore imprécisés. On peut toutefois fixer la position de certaines questions les concernant.

Ces formations, d'allure si caractéristique, semblent spéciales aux cellules alvéolaires. A notre connaissance, on n'en a pas signalé ailleurs.

Leur constitution chimique précise est mal définie. Les lamelles renferment certainement des lipides expliquant leur osmiophilie, mais s'agit-il de graisses neutres ou de phosphatides? On ne sait. D'autre part, la constitution chimique de la partie claire de ces cytosomes est ignorée.

Les plus grosses de ces formations à écailles semblent bien correspondre à ces «granulations lipoïdes» décrites depuis longtemps par les histologistes dans les cellules alvéolaires (PARROT 1871; GRANEL; SEEMANN 1931; FAURÉ-FRÉMIET, etc.). Certaines réactions histochimiques ont montré leur nature spéciale (réaction «cadmiophiles» de FAURÉ-FRÉMIET, réaction de CIACCIO), les différenciant des gouttelettes ordinaire de graisse.

L'origine cytologique de ces cytosomes demeure encore un sujet de discussion. Dans d'intéressantes recherches, SCHULZ (1957) a envisagé leur origine à partir des mitochondries. A notre avis, cette origine est discutable. La mise en série d'images statiques ne peut constituer à elle seule une preuve, mais seulement une orientation hypothétique. Ces formations pourraient plutôt être liées à une démixion «Entmischung» du cytoplasma d'un type spécial et être l'aboutissant d'un mode particulier de lipophanérose. Cette interprétation, également hypothétique, mènerait à rapprocher ces cytosomes des formations myéliniques décrites dans le magma dégénéré observé à l'intérieur des alvéoles pulmonaires dans certains processus pathologiques (POLICARD, COLLET et PREGERMAIN 1958). Elles représenteraient des formations myéliniques de démixion nées dans une cellule en voie de dégénérescence, mais encore bien vivante. Elles différeraient des formations myéliniques formées dans du cytoplasma mort, en totale désintégration.

On saisit mal le mode de formation infrastructural des écailles osmiophiles. Certaines images montrent des écailles en très petit nombre appliquées en dedans de la membrane dans des cytosomes assez denses à contenu faiblement hétérogène et sans aucune structure lamelleuse.

Le sort des cytosomes à écailles est difficile à préciser. Certains sortent sûrement des cellules. On en trouve de libres dans la cavité alvéolaire (Fig. 10). Pour expliquer cette sortie, deux mécanismes peuvent être envisagés. Certaines images permettent de penser à une excrétion du type sécrétoire (Fig. 7). On peut aussi penser à une élimination par décapitation du sommet des cellules comme dans certaines lésions du tube urinaire ou dans les glandes du type sébacé (sécrétion partiellement holocrine); toutefois aucune image nette d'un tel processus n'a

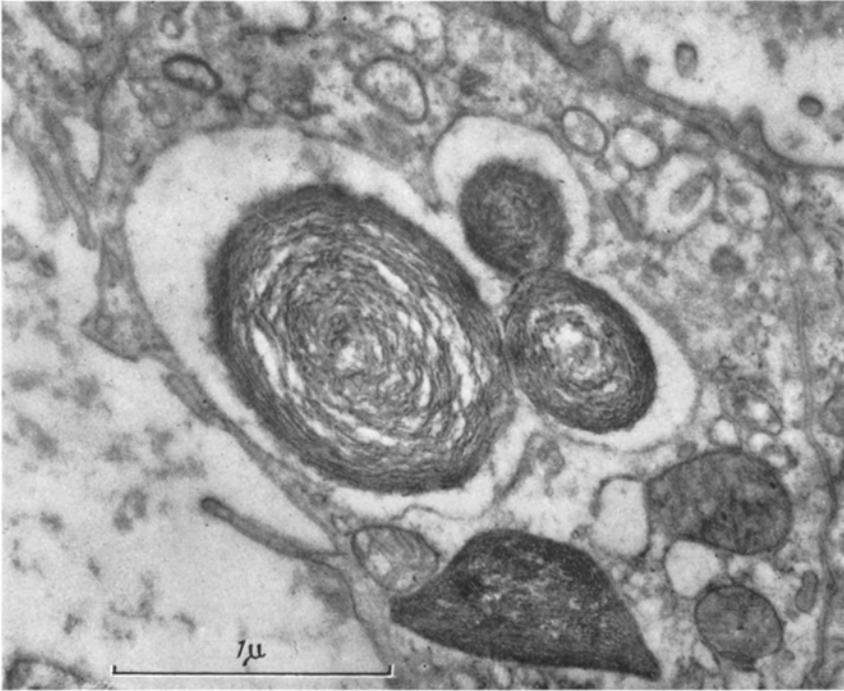


Fig. 5. Détail de cytosomes à écailles, entourés de vacuoles. Poumon de Rat, 6 jours après injection de silice colloïdale

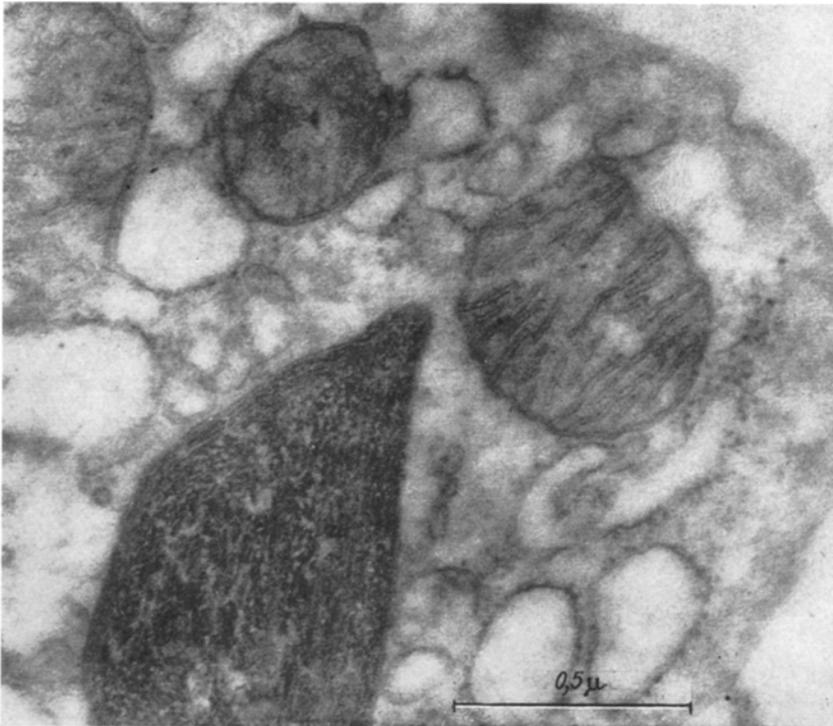


Fig. 6. Détail d'une mitochondrie, à droite. Grande cellule alvéolaire, poumon de Rat, 6 jours après silice colloïdale

été observée. En fait, le sort de ces cytosomes à écailles demeure encore très obscur. Il peut fort bien du reste être variable.

Il en est de même d'un problème très important au point de vue physiologique, celui des conditions qui déclenchent la formation de ces cytosomes à écailles. Sur ce point notre ignorance est grande.

b) Une autre variété de cytosomes est moins nettement définie. Ce sont des petites formations sphériques de 0,2 à 0,5 micron environ, limitées par une



Fig. 7. Cytosome à écailles, d'une grande cellule alvéolaire, situé très du pôle apical de la cellule. Poumon de Rat, 6 jours après injection intra-trachéale de silice colloïdal

mince membrane dense, simple, d'une centaine d'Ångström environ et renfermant de petites vésicules, plus ou moins nombreuses (4 à 10) de 100 à 500 Å de diamètre (Fig. 4).

Des cytosomes du même genre ont été observés dans le tube urinaire par RHODIN et divers autres organes (ROBERTIS). Leur signification est encore totalement inconnue.

7. Vacuoles. Les grandes cellules alvéolaires renferment des formations vacuolaires de deux types.

La plupart des vacuoles apparaissent bien limitées mais sans membrane. Elles ont un contenu clair et homogène, sans inclusions d'aucune sorte. Leurs dimensions sont de 0,2 à 0,5 micron environ. Leur nombre est variable suivant les cellules. Certaines en sont pleines, d'autres n'en contiennent qu'un petit nombre.

Leur nature histochimique et leur signification sont encore inconnues. L'absence de membrane fait douter qu'elles proviennent du réticulum endoplasmique.

III. Types divers des grandes cellules alvéolaires

Les infrastructures décrites plus haut subissent des modifications sous diverses influences. Ces modifications semblent se faire pour chaque infrastructure, d'une façon assez indépendante des autres. Toutefois, en négligeant les différences de détail, on peut décrire trois types principaux de cellules alvéolaires, liés évidemment par des formes de passage.

1. Les cellules alvéolaires avec cytosomes à écailles. Ces cellules sont de taille relativement réduite, bien que beaucoup plus grandes que les petites cellules

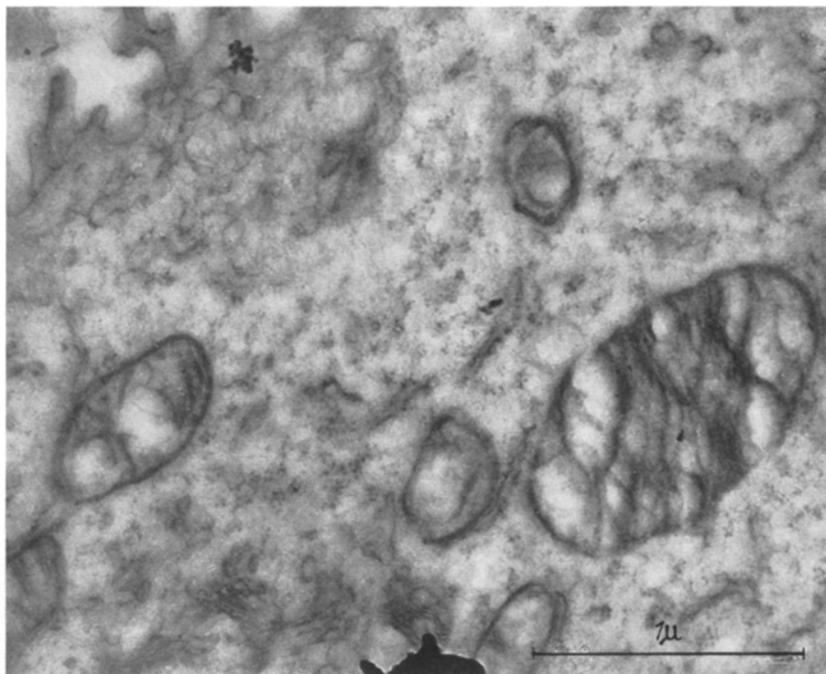


Fig. 8. Cytosome à écaille d'une grande cellule alvéolaire, avec aspect rappelant celui d'un mitochondrie altéré. Poumon de Rat, 15 jours après injection intra-veineuse de bacilles tuberculeux

alvéolaires. Leurs limites sont régulières, les microvillosités relativement peu nombreuses; leur noyau est en général régulier, sans incisures. Le cytoplasma n'a pas l'aspect oedémateux. Les mitochondries y sont nombreuses, de type régulier. Le réticulum endoplasmique offre surtout une forme à petites vésicules, sans grains de ribonucléine (Fig. 3).

2. Cellules sans cytosomes à écailles. Contrairement aux cellules précédentes dont elles dérivent manifestement, ce type d'éléments présente un volume plus grand, une surface irrégulière, signes de mouvements plus actifs du cytoplasma (Fig. 10).

Les microvillosités sont beaucoup plus nombreuses et surtout plus irrégulières et inégales de taille. Le noyau est irrégulier avec des incisures et des invaginations. Le cytoplasma est clair, d'aspect oedémateux. Les mitochondries y sont plus espacées mais non sensiblement modifiées. Le réticulum endoplasmique a

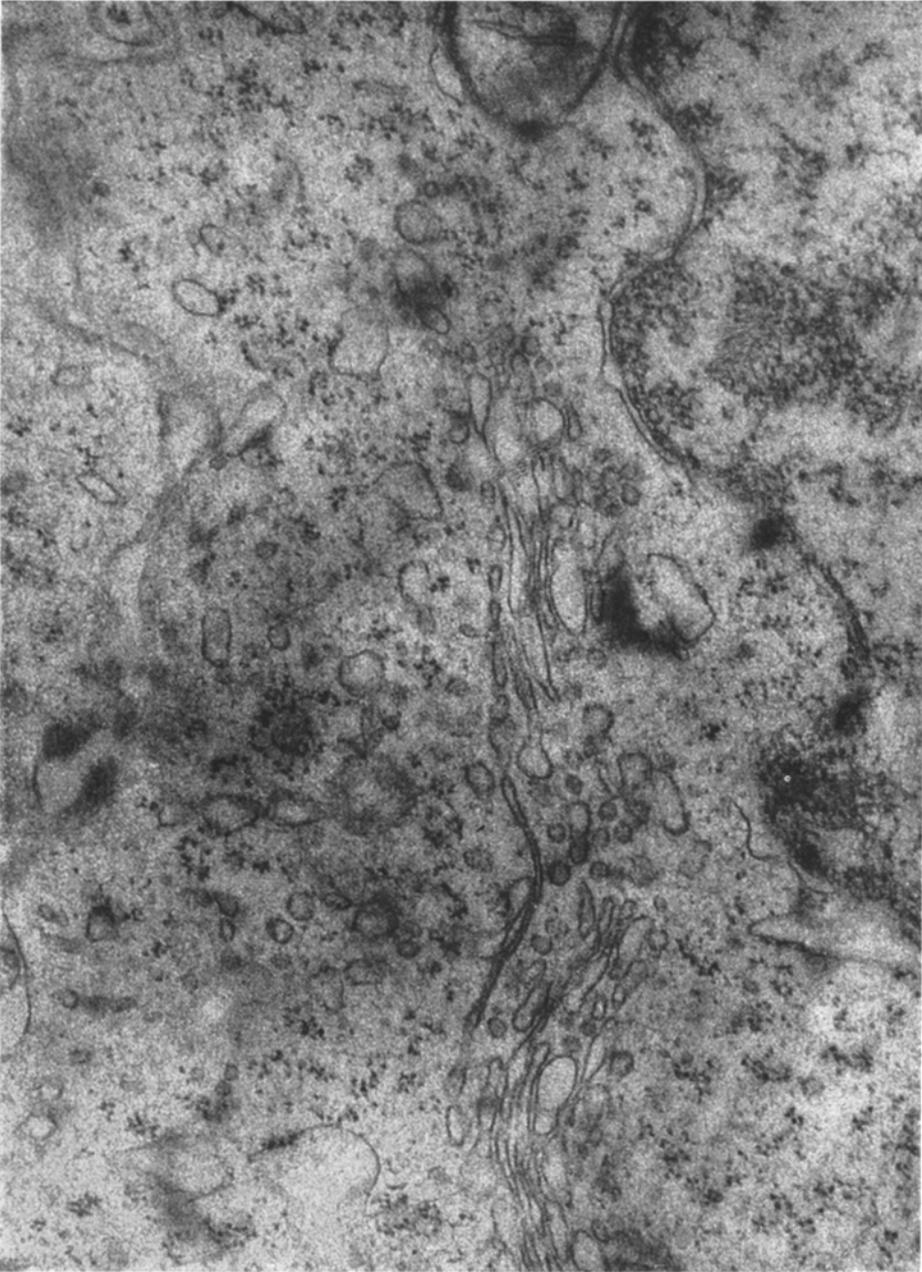


Fig. 9. Complexe de Golgi d'une grande cellule alvéolaire en voie de modification (passage du type normal au type sans cytosomes à écailles). Poumon de rat, 48 heures après injection de silice colloïdale

plus souvent la forme de sacs aplatis avec grains de ribonucléine attachés prenant l'aspect du réticulum rugueux ou ergastoplasme. Ce fait mérite d'être souligné car ce type de réticulum endoplasmique est pratiquement absent des cellules du type habituel au poumon normal. D'autre part le cytoplasme fondamental est très riche en ribosomes, grains de ribonucléines décrits par PALADE. Nous reviendrons

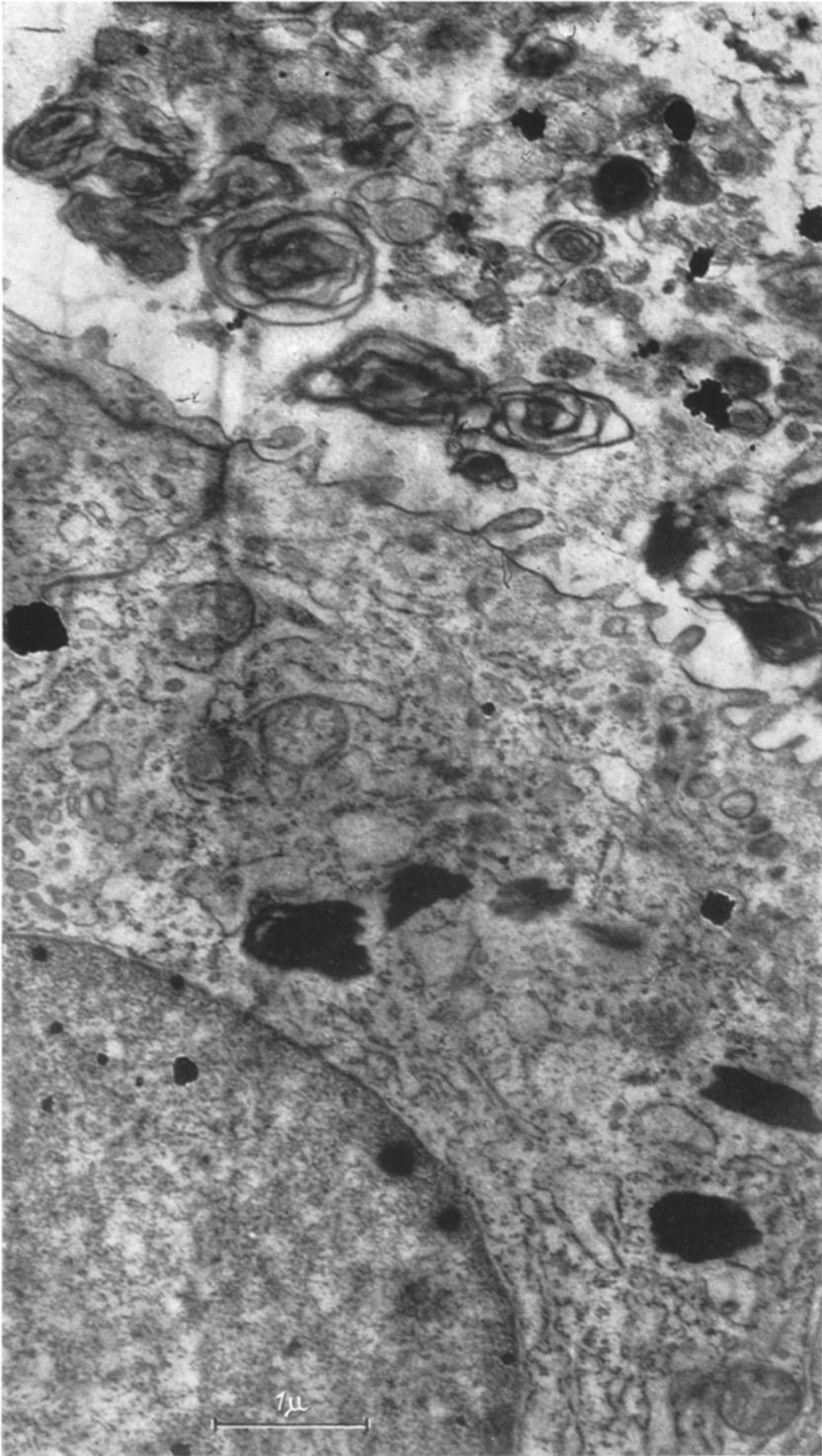


Fig. 10. Aspect de grande cellule alvéolaire modifiée (sans cytosomes à écailles), au contact d'une cavité alvéolaire remplie d'un magma de débris, avec nombreuses images myéliniques libres. Poumon de silice colloïdale après 21 jours

plus bas sur cette richesse en grains de ribonucléines et la formation des sacs ergastoplasmiques.

Ces grandes cellules du type modifié sont présentes le plus souvent dans des alignements d'aspect épithélioïde, fréquents dans les alvéoles inflammatoires,

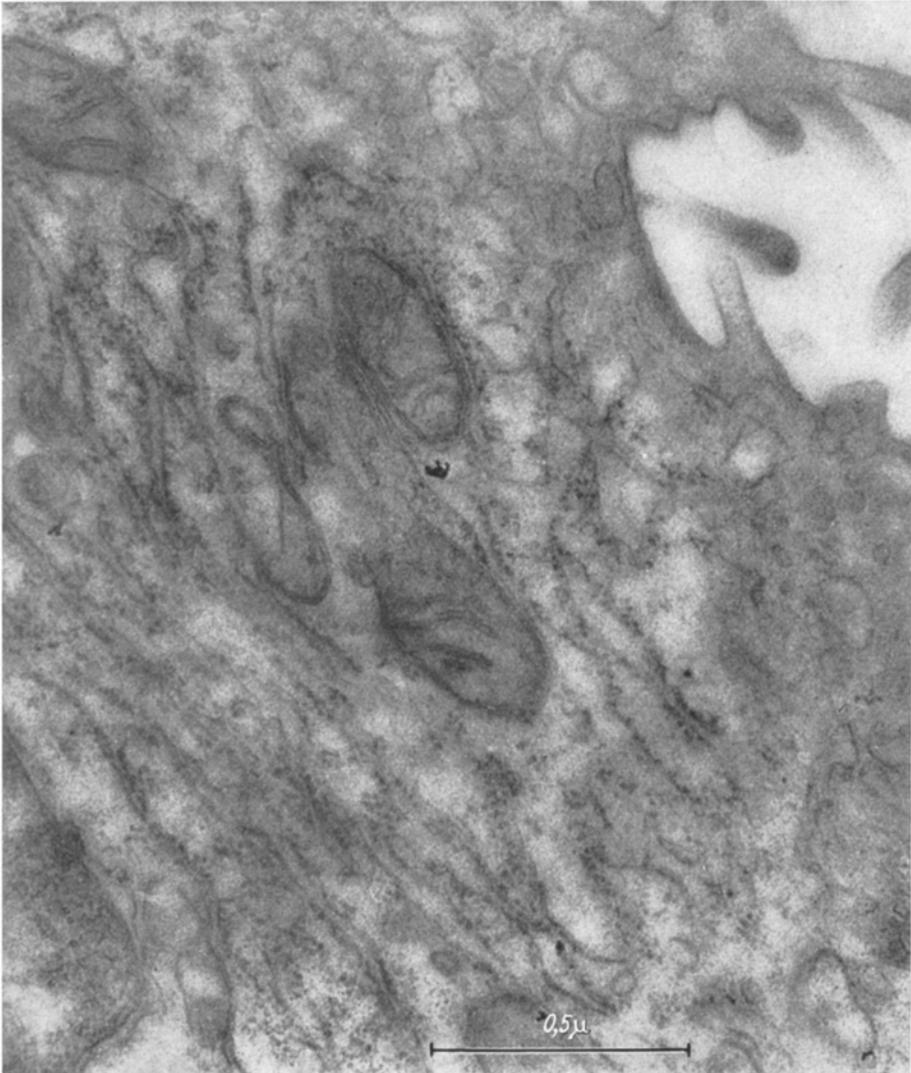


Fig. 11. Ergastoplasme d'une grande cellule alvéolaire modifiée. Noter sa richesse en grains de ribonucléines. Poumon de Rat, silice colloïdale après 6 jours

mais aussi peuvent s'observer isolées sur la paroi alvéolaire. Elles sont alors parfois en voie de décollement de la basale pariétale et l'on peut penser qu'elles vont devenir alors des macrophages libres (Fig. 12).

3. Formes intermédiaires entre ces types cellulaires. La détermination du passage des cellules alvéolaires du type I avec cytosomes à écailles en cellules du

type II sans cytosomes à écailles peut s'observer quand la cellule a été soumise à une agression. Ces transformations sont rapides; aussi faut-il examiner les poumons après des temps très courts après l'agression (24 à 48 heures par exemple). On constate alors l'apparition successive dans le temps des phénomènes suivants.

Le premier phénomène est l'œdème cytoplasmique avec gonflement du corps cellulaire et éclaircissement du cytoplasme fondamental, avec allongement des microvillosités du pôle apical libre.

Le second phénomène est l'augmentation considérable des grains de ribonucléine libres dans le cytoplasme (Fig. 17). Assez peu abondants dans les cellules normales, ils remplissent véritablement le cytoplasme fondamental. Parallèlement et très passagèrement, on assiste à l'apparition de petites vacuoles à contours irréguliers, qui semblent provenir d'une dilatation du réticulum endoplasmique (Figs. 17 et 18). Rapidement ces vacuoles se recouvrent de ribosomes. Puis, dans des stades évolutifs ultérieurs, on observe des sacs ergastoplasmiques aplatis, rugueux, parallèles, concentriques au noyau (Fig. 11). La naissance de sacs ergastoplasmiques peut se faire généralement par l'adhérence aux silhouettes du réticulum endoplasmique de nombreux grains denses de ribonucléines.

Les mitochondries sont plus ou moins modifiées par cette transformation: quelquefois gonflées avec crêtes rares, quelquefois de taille réduite avec peu de crêtes. Elles peuvent aussi n'être pas modifiées.

On rappelle enfin pour mémoire la raréfaction puis la disparition des cytosomes à écailles.

IV. Cellules alvéolaires libres

On passe progressivement du type précédent de grandes cellules alvéolaires fixées aux cellules libres intra-alvéolaires (Fig. 19).

Ces éléments connus depuis longtemps ont la disposition générale et l'infrastructure de la grande cellule alvéolaire avec cytosomes à écailles. On y observe en abondance les cytosomes observés dans celles-ci.

Par contre, les signes morphologiques de dégénérescence y sont plus accentués spécialement au niveau du noyau. Les mitochondries et les complexes de Golgi, à l'inverse, sont peu modifiés. Les premières sont souvent plus nombreuses et plus fines que dans les cellules encore fixées. Les microvillosités sont généralement remplacées par des prolongements cytoplasmiques plus épais, irréguliers. Les cytosomes à écailles y sont volumineux et nombreux. Les inclusions phagocytaires sont fréquentes.

Ces éléments montrés par le microscope électronique correspondent sans nul doute à ces cellules intra-alvéolaires à «inclusions lipoides» et aux «foam cells» décrites depuis longtemps. Les grains lipoides correspondent aux cytosomes à écailles osmiophiles, et les vacuoles des «foam cells» aux cytosomes dont le contenu lipidique a été dissout au cours de l'inclusion. La membrane épaisse presque cuticulaire décrite en histologie au niveau de ces cellules paraît représenter l'ensemble de la couche de microvillosités que le microscope ordinaire ne peut montrer faute d'un pouvoir de résolution suffisant.

Dans ces cellules on rencontre aussi d'autres cytosomes.

Une catégorie de ces cytosomes est constituée par les «sidérosomes». Ils renferment les particules extrêmement fines, très denses aux électrons et considérées

généralement comme constituées de ferritine. Leur nom de sidérosomes (SCHULZ 1958) paraît donc justifié. Ces sidérosomes sont assez fréquents dans ces cellules libres. Ils correspondent vraisemblablement aux granulations d'hémossidérine

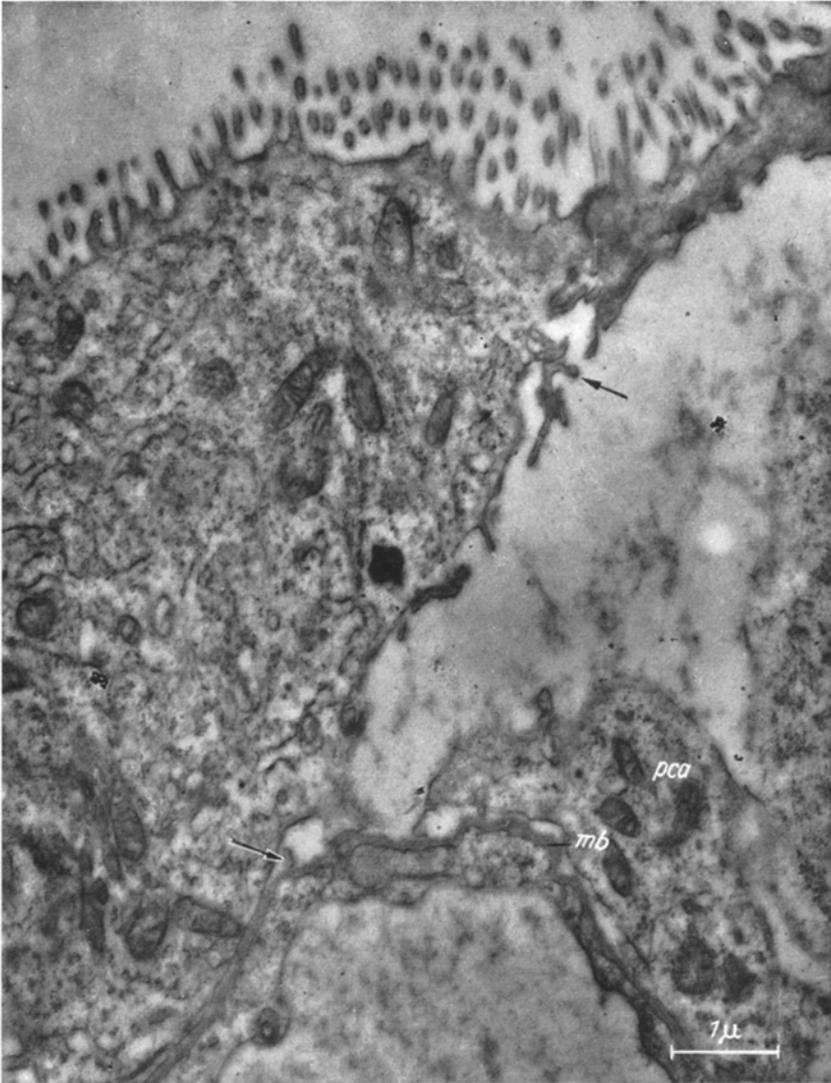


Fig. 12. Image de décollement d'une grande cellule alvéolaire modifiée. La face basale de la cellule possède des microvillosités (flèches). Une autre cellule alvéolaire envoie un voile à la surface de la membrane basale (*mb*) pour occuper la place laissée libre. *pca* petite cellule alvéolaire. Poumon de Rat, silice colloïdale après 6 jours

colorables par la réaction de bleu de Prusse et fournissant des cendres rouges par microincinération.

D'autres variétés de cytosomes sont moins bien nettement définies. Elles semblent n'apparaître que dans les cellules alvéolaires libres du poumon. Ce sont des formations ovales, régulières, de 0,3 à 0,8 micron environ. Elles sont limitées

par une membrane dense très nette. Dans l'intérieur se trouve un matériel assez dense en général renfermant des structures très variées, en forme de membranes de vésicules ou de lamelles plus ou moins régulièrement feuilletées. Ces images se superposent exactement aux « cytosomes » décrits par SCHULZ (1958). Leur signification est encore imprécise. Elles peuvent provenir de mitochondries dégénérées, comme le pense SCHULZ, mais la preuve n'en est pas faite. Elles doivent jouer un rôle dans la phagocytose, car, dans les poumons altérés par la silice, elles renferment fréquemment de petits amas de particules minérales.

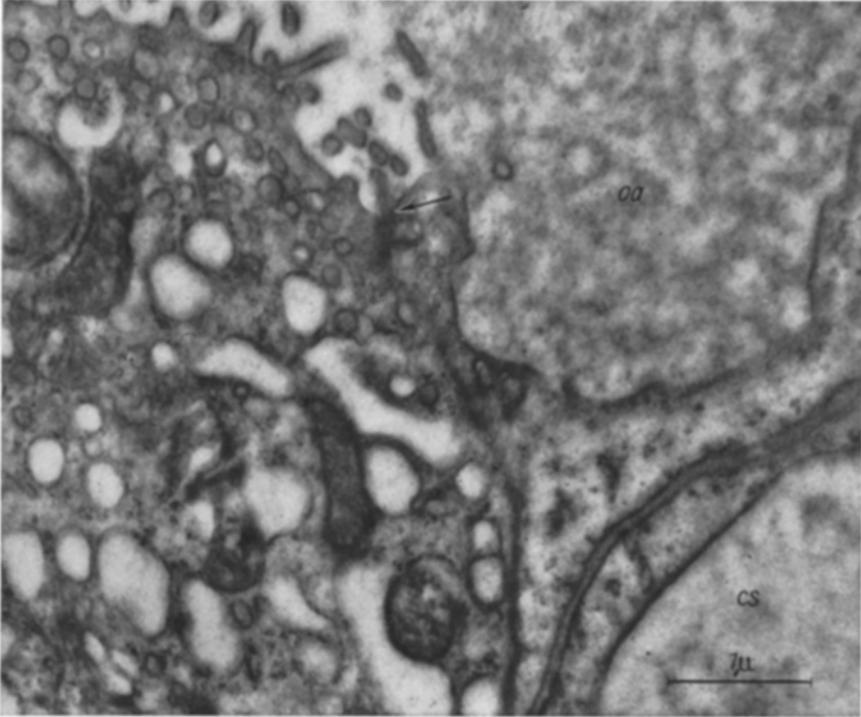


Fig. 13. Réflexion d'un prolongement d'une petite cellule alvéolaire sur une grande cellule. Noter l'œdème alvéolaire *oa* et l'œdème du prolongement de la petite cellule alvéolaire. *cs* capillaire sanguin. Poumon de Rat, 7 jours après injection intra-trachéale de bacilles tuberculeux

Les grandes cellules alvéolaires, surtout quand elles sont volumineuses et d'apparence dégénérée avancée, renferment des formations globulaires assez volumineuses, limitées par une membrane dense de 75 Å du type de la membrane cellulaire. Elles renferment des structures très variables. Dans les poumons ayant reçu des injections intra-trachéales de silice en particules inframicroscopiques, ces inclusions contiennent souvent des particules de silice, ce qui démontre leur origine phagocytaire. Des inclusions exactement semblables, sauf la présence de silice, doivent semble-t-il, être considérées comme de même nature et représentant des débris de cellules mortes phagocytées secondairement. Ces inclusions phagocytaires s'observent seulement dans des cellules alvéolaires assez altérées, détachées de la paroi ou en voie de détachement. Ceci confirme la notion bien connue

que la phagocytose est exercée seulement par des cellules ayant subi une certaine stimulation, état qualifié souvent de maturation.

Quelques rares vacuoles ont un contenu intensément osmiophile. Leur forme est irrégulière, avec des bords plus ou moins dentelés. Elles sont logées dans la matrice cytoplasmique. Les plus petites ont environ 0,2 micron, les plus grosses peuvent atteindre 1 micron. Ces vacuoles osmiophiles sont très certainement des gouttelettes lipidiques.

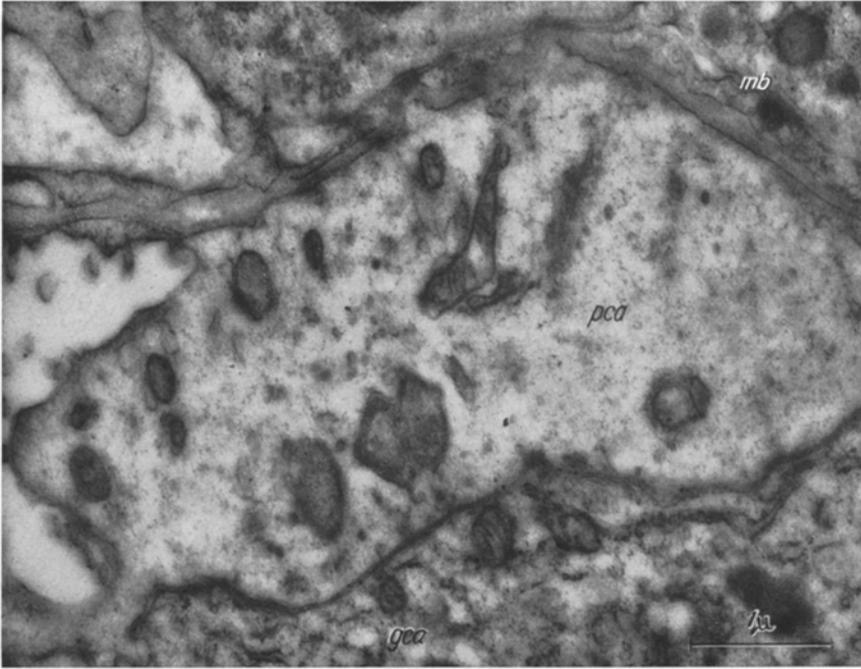


Fig. 14. Epaisissement par oedème du prolongement d'une petite cellule alvéolaire (*pca*), séparant une grande cellule (*gca*) de la membrane basale (*mb*). Poumon de Rat, 6 jours après silice colloïdale

Il faut signaler leur rareté dans les grandes cellules alvéolaires qui, par là, diffèrent de beaucoup d'autres cellules où ces flaques lipidiques sont plus communes.

Discussion — Considérations générales

Des résultats exposés ci-dessus, on peut tirer un certain nombre de considérations d'ordre physiologique et physiopathologique concernant : — l'origine des transformations évolutives des grandes cellules alvéolaires ; — les mécanismes de formation de certains revêtements épithélioïdes des alvéoles ; — la participation des capillaires pulmonaires à ces processus.

I. Origine des transformations évolutives des grandes cellules alvéolaires

Les transformations des grandes cellules alvéolaires ne sont pas exclusivement liées à des agressions d'ordre exogène. Ces transformations se constatent dans des poumons normaux ou sous l'influence de perturbations purement fonctionnelles.

Ces cellules, comme la plupart des autres éléments du corps, ont une vie limitée. Elles évoluent normalement vers une dégénérescence terminale en présentant, d'une façon plus ou moins accentuée, les modifications décrites plus haut.

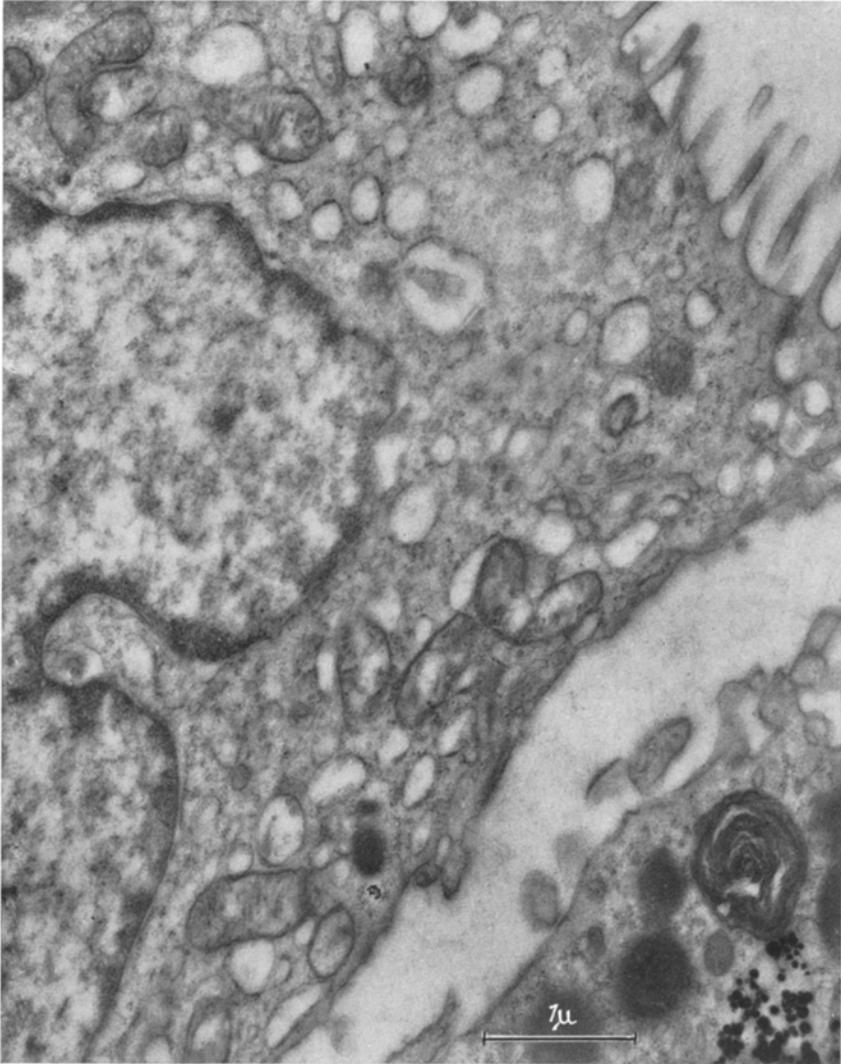


Fig. 15. Grande cellule alvéolaire modifiée, sans cytosomes à écailles. Noter le noyau irrégulier et la richesse en grains de ribonucléine. Poumon de Rat, 6 jours après silice colloïdale

Elles s'observent dans des poumons normaux, mais en quantité faible. Toutefois, cette évolution est plus rapide et plus intensément caractérisée sous l'influence de certaines conditions fonctionnelles pathologiques ou infra-pathologiques. Des expériences récentes (SCHULZ 1957, MEESEN et SCHULZ 1958) ont montré qu'un certain degré d'hypoxie, ou plus exactement d'hypercapnie, est un facteur très important dans cette évolution.

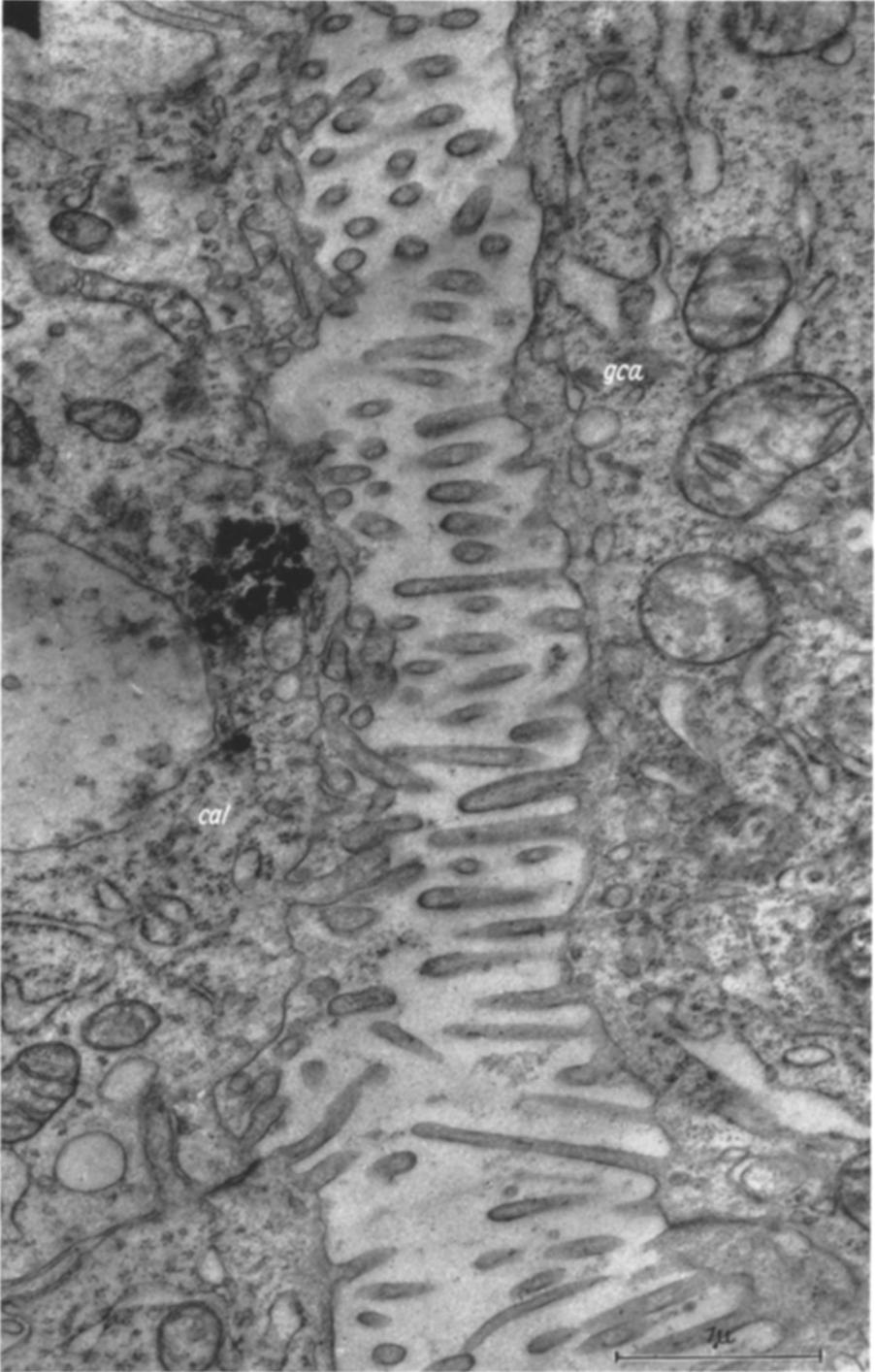


Fig. 16. Grande cellule alvéolaire modifiée, avec longues microvillosités et cytoplasme riche en grains de ribonucléine, proche d'une cellule alvéolaire libre (*cal*) avec silice phagocytée et vacuoles. Poumon 48 heures après injection de silice colloïdale

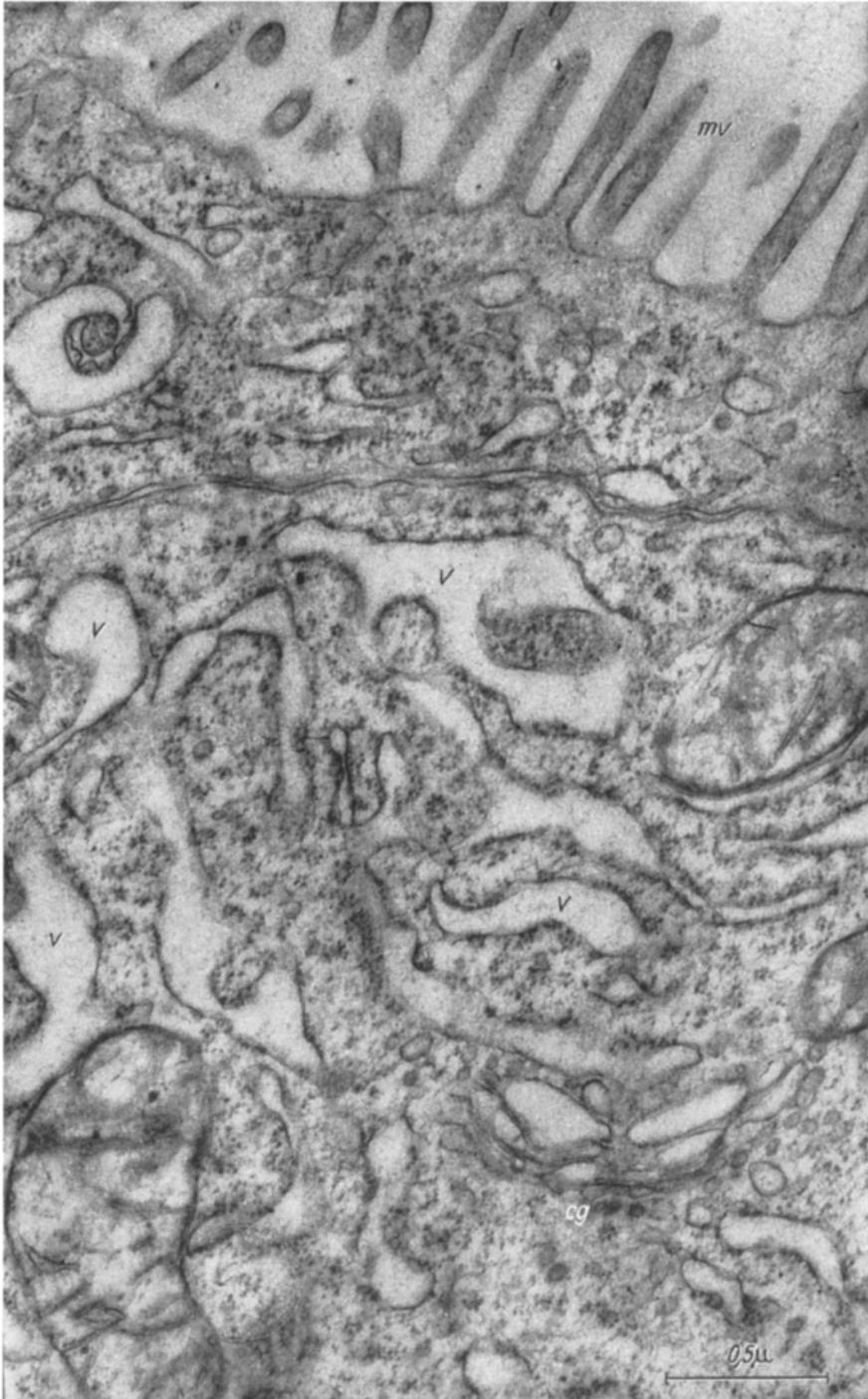


Fig. 17. Grande cellule alvéolaire modifiée: stade intermédiaire avec vacuoles nombreuses (v) et grains de ribonucléines abondants. Noter la taille de microvillosités (mv) et la présence d'un complexe de Golgi (cg). Poumon de Rat, 48 heures après silice colloïdale

On peut la rapprocher de cette dégénérescence cellulaire qui conduit à la lipophaneroze, c'est-à-dire à l'apparition de formations lipidiques dans la cellule. Celle-ci résulte, on le sait, de la dislocation (démixion) du complexe lipoprotéique qui constitue le cytoplasma. Les 30% de lipides que celui-ci contient sont, de ce fait, démasqués et deviennent visibles. Ce qui se passe dans la cellule alvéolaire semble en être un cas particulier.

Dans l'apparition de cette lipophanéroze, les processus d'hypercapnie jouent, on le sait, un rôle important. Dans une culture de fibroblastes, une dégénérescence lipidique apparaît quand l'oxygénation devient insuffisante et la quantité de CO_2 trop élevée. Au début, CO_2 a un effet stimulant, les fibroblastes se divisent plus activement. Mais, à partir d'un certain degré d'hypercapnie, un trouble métabolique se produit, provoquant la démixion du complexe cytoplasmique et l'apparition de formations lipidiques.

On peut penser à un processus de même nature au niveau du revêtement alvéolaire et rattacher la stimulation initiale et la dégénérescence consécutive à un état d'hypercapnie locale. Par lui peuvent se comprendre toutes les manifestations constatées dans les cellules alvéolaires: la stimulation prédégénérative de la cellule, l'agitation de la surface entraînant des changements de forme, l'œdème du cytoplasma.

Ces divers processus, probablement, s'influencent mutuellement ce qui donne naissance à des différences de détail dans les diverses attitudes morphologiques. Par contre, les processus de base restent fondamentalement les mêmes.

Ces considérations générales sont, bien entendu, encore hypothétiques. Nous pensons, toutefois, qu'il était justifié de les évoquer.

II. La formation des revêtements épithélioïdes

Dans un grand nombre de réactions alvéolaires de types très variés, on constate la formation, sur la surface de la cloison, d'un revêtement de cellules ayant les caractères de grandes cellules alvéolaires: cytoplasma abondant, nombreuses mitochondries, microvillosités et cytosomes à écailles rares ou absentes. Ces cellules se substituent aux petites cellules alvéolaires et à leurs expansions en voile (Fig. 21). Quelle est l'origine de ces cellules ?

Généralement, on les rattache à une transformation des petites cellules alvéolaires. En effet, dans certaines images, on a l'impression d'une rétraction et d'un épaississement des voiles coïncidant avec une hypertrophie et une division des corps cellulaires. Ainsi serait formé ce revêtement épithélioïde.

En réalité, il s'agit là d'une hypothèse possible mais non démontrée. Il serait tout aussi vraisemblable de penser à une multiplication des grandes cellules alvéolaires locales. Il est également possible que ces deux processus interviennent parallèlement. Le problème est posé mais non encore résolu.

On peut, à un autre point de vue, penser que l'influence d'une même stimulation générale du revêtement alvéolaire (par hypercapnie par exemple) provoque l'évolution dégénérative des grandes cellules alvéolaires et les modifications hyperplasiques des petites. Les deux processus sont parallèles. On peut admettre à leur origine un processus commun.

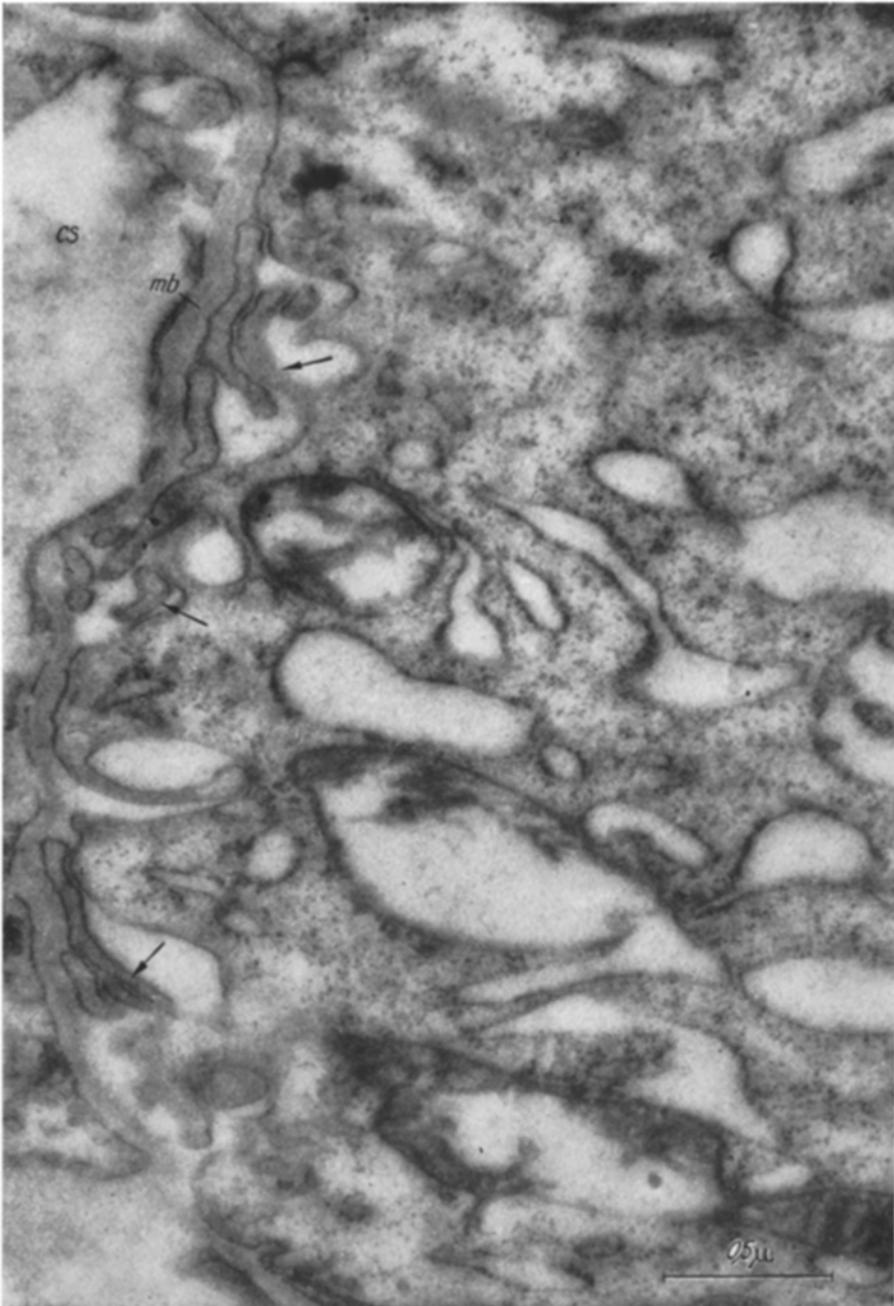


Fig. 18. Microvillosités apparues au pôle basal d'une cellule alvéolaire (flèches), représentant le premier stade du décollement de la cellule. *mb* membrane basale, *cs* capillaire sanguin. Noter par ailleurs les vacuoles et les grains de ribonucléine, comme dans la Figure 17

III. Participation des capillaires aux modifications du revêtement alvéolaire

Le mécanisme qui a provoqué la stimulation et l'évolution dégénérative du revêtement alvéolaire paraît aussi agir sur le comportement des capillaires sanguins.

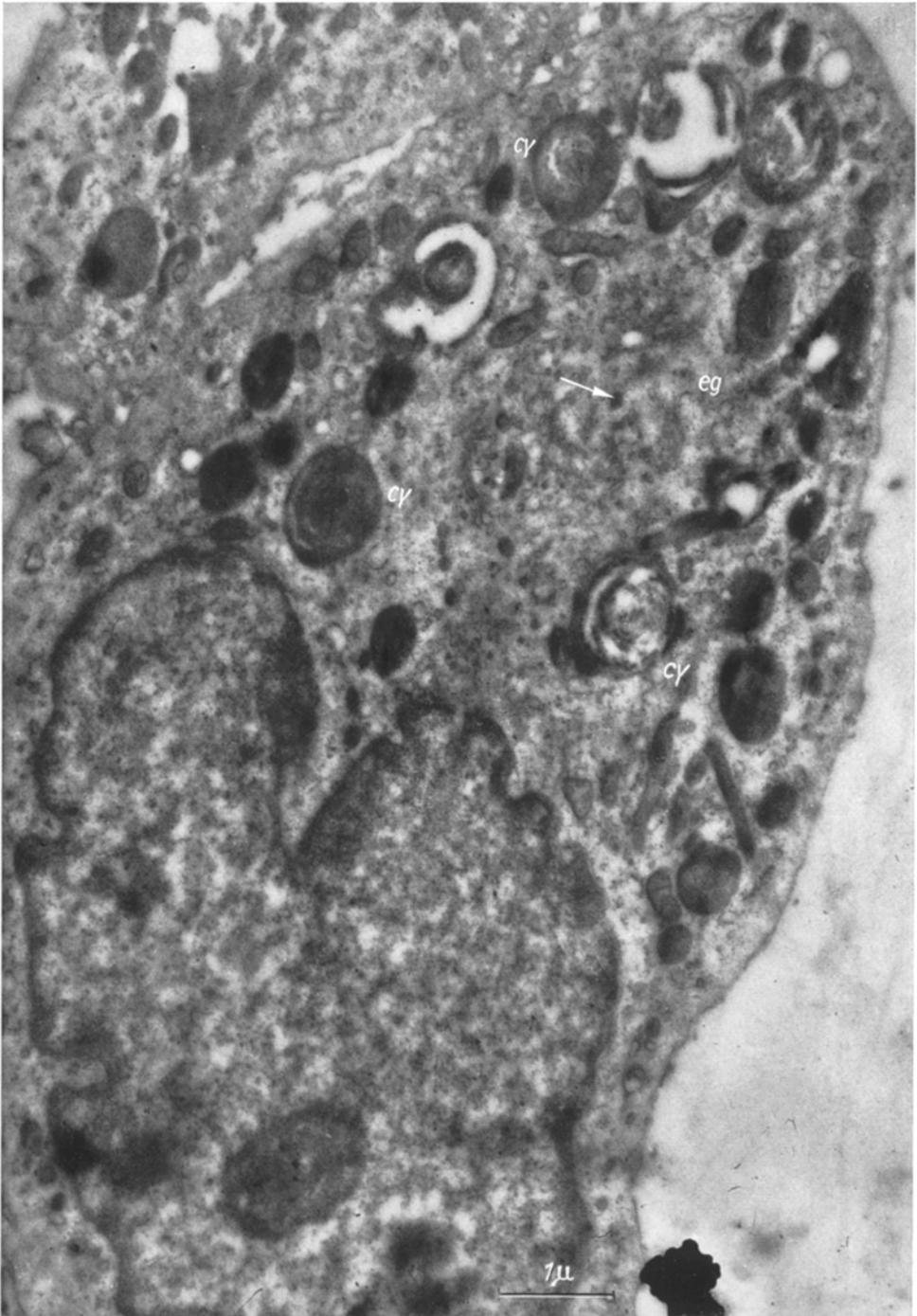


Fig. 19. Cellule alvéolaire libre (macrophage). Noter la présence d'un centre cellulaire important avec un centriole (flèche) et de nombreux cytosomes (*cy*) et un élément de Golgi *eg*. Poumon humain

Dans un alvéole normal, on le sait, ces capillaires sont constitués par un revêtement endothélial d'une minceur extrême (200 Å à peine quelquefois)

reposant sur une mince basale bien visible au microscope électronique et renfermant des mucopolysaccharides (coloration au PAS positive) (POLICARD et COLLET). De place en place, faisant saillie, se constatent les noyaux endothéliaux entourés d'un peu de cytoplasma.

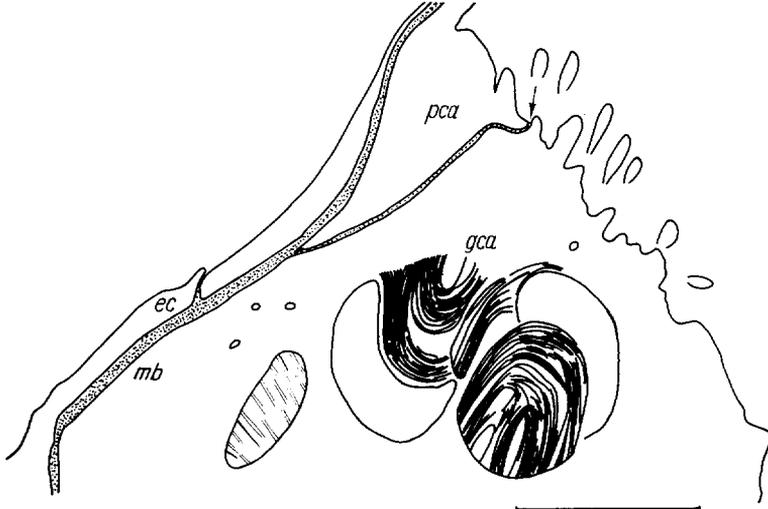


Fig. 20. Représentation demi-schématique de la limite entre deux cellules alvéolaires (petite cellule *pca* et grande cellule *gca*) et la membrane basale (*mb*). Endothélium capillaire (*ec*)

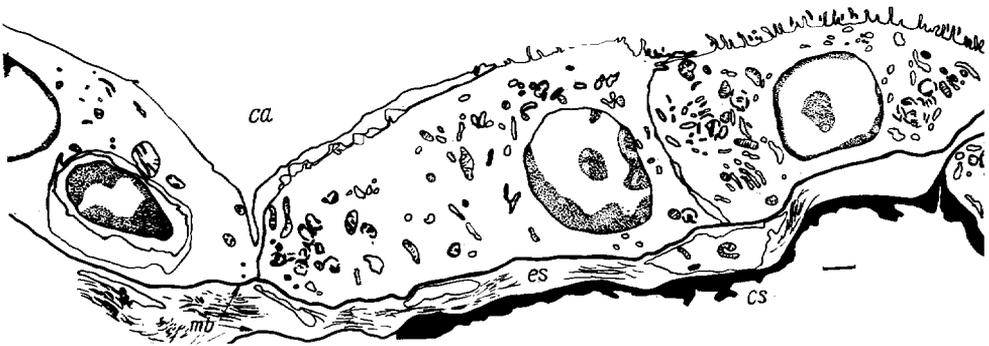


Fig. 21. Représentation demi-schématique d'un alignement épithélioïde provenant de la multiplication de cellules alvéolaires. *ca* cavité alvéolaire, *cs* capillaire sanguin, *es* espace septal, *mb* membrane basale

Après stimulation (ce terme étant employé dans son sens le plus général) la disposition des capillaires change, parallèlement aux modifications du revêtement alvéolaire. La basale capillaire, unie en certains points à celle de l'alvéole, devient moins nette, plus épaisse mais plus diffuse et moins dense. Elle semble s'évanouir progressivement. Il en est de même du reste de la basale alvéolaire, là où elle n'est pas unie à la basale capillaire. L'espace entre la face profonde des cellules alvéolaires ou de leurs voiles et la basale, espace normalement très mince, apparaît plus large, comme s'il devenait oedémateux. L'endothélium s'épaissit; son cytoplasma est gonflé; il renferme en plus grand nombre les singulières vakuoles signalées souvent (POLICARD et COLLET). Les cellules endothéliales paraissent se rassembler en revenant sur elles-mêmes. La lumière du capillaire devient

plus petite. Des éléments du sang, spécialement des leucocytes et des plaquettes, s'y trouvent bloqués.

Dans l'ensemble, il s'agit de processus d'oedème. Ceux-ci ne sont pas limités aux cellules mais se rencontrent dans le milieu intercellulaire local.

Conclusions

Nous ne méconnaissons pas le caractère encore hypothétique de ces considérations générales. Nous les croyons cependant utiles, car elles permettent de rattacher certaines constatations cellulaires à un ensemble plus vaste de modifications tissulaires dont elles représentent seulement un élément.

Ces modifications tissulaires peuvent être provoquées par diverses conditions extérieures dont la plus immédiate et la plus essentielle pourrait bien être un excès local de CO_2 . On retrouve là, semble-t-il, un exemple assez net du rôle joué par CO_2 en physiologie tissulaire et cellulaire.

Comment cet excès de CO_2 arrive-t-il à provoquer les altérations structurales qui viennent d'être décrites ? Nous l'ignorons encore complètement. Que des processus enzymatiques, liés souvent aux infrastructures membraneuses, jouent un rôle en cette affaire, ceci paraît probable.

Mais on se heurte là à un domaine encore inconnu. Il serait fort intéressant de préciser le rôle du CO_2 dans ces phénomènes. De telles recherches mèneraient certainement à des conclusions fort importantes au point de vue de la pathologie pulmonaire. Toutefois, jusqu'à présent, nous restons encore dans le domaine de l'hypothèse.

Bibliographie

- BARGMANN, W., u. A. KNOOP: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lungenkapillaren. *Z. Zellforsch.* **44**, 263 (1956). — BASSERMANN, F. J.: Elektronenoptische Untersuchungen zur Ultrastruktur der Kollapslung. *Thoraxchirurgie* **5**, 397 (1958). FAURÉ-FRÉMIET, E., J. DRAGOIU et DU VIVIER DE STREEL: Sur une réaction microchimique de la cellule épithéliale pulmonaire. *Bull. Soc. Chim. biol.* **2**, 166 (1920). — GRANEL, F.: Les lipoides de l'épithélium pulmonaire. *C. R. Ass. Anat.* **16**, 253 (1921). — HAYEK, H.: Über Bau und Funktion der Alveolarepithelzellen. *Anat. Anz.* **93**, 149 (1942). — HAYEK, H., H. BRAUNSTEINER u. F. PAKESCH: Über das Zugrundegehen und die Neubildung von Mitochondrien in Alveolarepithelzellen. *Wien. klin. Wschr.* **70**, 951 (1958). — KARRER, H. E.: The ultrastructure of the mouse lung. Mitochondria of the bronchiolar epithelium. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 65 (1956). — KISCH, B.: Electron microscopic investigation of the lungs. *Exp. Med. Surg.* **13**, 101 (1955). — MEESSEN, H., u. H. SCHULZ: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des experimentellen Lungenoedems. *Bad Oeynhausener Gespräche*, I, S. 54, Berlin 1957. — PARROT, L.: Note sur la stéatose viscérale que l'on observe à l'état physiologique chez quelques animaux. *Arch. Physiol. (Paris)* **4** (1871). — POLICARD, A., et A. COLLET: Apport de la microscopie électronique à la connaissance histophysiologique de la paroi alvéolaire. *J. Physiol. (Paris)* **48**, 687 (1956). — POLICARD, A., A. COLLET et L. GILTAIRE-RALYTE: Etude au microscope électronique des réactions pulmonaires initiales aux agressions initiales par la silice. *Presse méd.* **63**, 1775 (1955). — POLICARD, A., A. COLLET, GILTAIRE-RALYTE and S. PREGERMAIN: Electron microscope studies on alveolar cells from mammals. *Proc. Stockholm Conf. on Electron Microscopy*, p. 44, 1956. — POLICARD, A., A. COLLET et S. PREGERMAIN: Etude au microscope électronique des capillaires pulmonaires. *Acta anat. (Basel)* **30**, 624 (1957). — Comportement cytotologique de l'appareil de Golgi au cours de diverses réactions cellulaires. Etude au microscope électronique. *Presse méd.* **66**, 1131 (1958). — RHODIN, J.: Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed proximal convoluted tubule cells of mouse kidney. Thèse de Stockholm,

1954. — ROBERTIS, E. D. P. DE, W. W. NOWINSKI and F. A. SAEZ: General cytology, 2. edit. London: W. B. Saunders Company 1948. — SCHLIPKÖTER, H. W.: Elektronenoptische Untersuchungen ultradünner Lungenschnitte. Dtsch. med. Wschr. **1954**, Nr 45, 1658. — Eigenschaften und Wirkungen von Staubaerosol unter besonderer Berücksichtigung von Gewerbestauben. In: Bekämpfung der Silikose, Bd. 2, S. 20. Essen 1956. — SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des experimentellen Lungenödems. Proc. Stockholm Conf. on Electron Microscopy, p. 240, 1956. — Elektronenoptische Untersuchungen der normalen Lunge und der Lunge bei Mitralstenose. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 582 (1956). — Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lunge des Siebenschläfers nach Hibernation. Z. Zellforsch. **46**, 583 (1957). — Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarepithel der Lunge. Beitr. path. Anat. **119**, 45 (1958). — SEEMANN, G.: Histobiologie der Lungenalveole. Jena 1931.

Professor Dr. A. POLICARD

Centre d'Etudes et Recherches des Charbonnages de France,
Paris 35, Rue Saint-Dominique -7^E

Dr. A. COLLET, Verneuil en Halatte (Frankreich)