

HISTOLOGIE de l'appareil Respiratoire Voies aériennes profondes L'appareil broncho-pulmonaire

Plan de cours

I- La Plèvre	2
I-1. La séreuse pleurale.....	2
I-2. La couche sous-pleurale.....	3
II- Les Voies Aériennes, l'Arbre Trachéo-Bronchique.....	3
II.1- Taxonomie	3
<i>II.1.1- Classification histologique et anatomique.....</i>	<i>3</i>
<i>II.1.2- Division anatomique et embryologique de l'appareil respiratoire</i>	<i>3</i>
<i>II.1.3- Classification physiologique.....</i>	<i>3</i>
<i>II.1.4- Classification clinique.....</i>	<i>4</i>
II.2- Histologie.....	4
<i>II.2.1- Armature</i>	<i>5</i>
<i>II.2.2- Muqueuse</i>	<i>6</i>
II.3 - L'escalator muco-ciliaire.....	7
<i>II.3.1 - Le mucus.....</i>	<i>7</i>
<i>II.3.2 - Le mouvement ciliaire.....</i>	<i>8</i>
<i>II.3.3 - Le couplage.....</i>	<i>9</i>
III- La zone d'échange	17
III.1- La paroi alvéolaire ou septum inter-alvéolaire.....	17
<i>III.1.1- L'épithélium alvéolaire</i>	<i>17</i>
<i>III.1.2- L'interstitium inter-alvéolaire</i>	<i>18</i>
III.2- Le contenu alvéolaire	21
<i>III.2.1- L'air</i>	<i>21</i>
<i>III.2.2- Les cellules libres.....</i>	<i>21</i>
<i>III.2.3- Le film endo-alvéolaire.....</i>	<i>21</i>
IV- Les voies sanguines et lymphatiques.....	22
IV.1- La circulation sanguine.....	22
<i>IV.1.1- La circulation pulmonaire est une circulation sous basse pression</i>	<i>22</i>
<i>IV.1.2- Positionnement dans le réseau vasculaire.....</i>	<i>23</i>
<i>IV.1.3- Coexistence de 2 circulations.....</i>	<i>24</i>
<i>IV.1.4- Le réseau capillaire pulmonaire.....</i>	<i>24</i>
<i>IV.1.5- La barrière alvéolo-capillaire</i>	<i>25</i>
IV.2- La circulation lymphatique	26
V- Relations anatomo-histologiques.....	27
V.1- Structure du poumon	27
V.2- Structure histologique	28
VI- Histophysiologie des voies aériennes profondes.....	28
VI.1- Protection des voies aériennes.....	28
VI.2- Hématose.....	29
VI.3- Fonctions métaboliques	29
VI.4- La fonction immunologique du poumon.....	30

Les voies aériennes profondes sont composées par :

- Les voies aériennes extra-pulmonaires : la trachée et les bronches souches
- Les poumons, constitués par
 - Les voies aériennes intra-pulmonaires
 - Les voies sanguines
 - La zone d'échange alvéolaire
 - L'interstitium pulmonaire
- La plèvre

I- La Plèvre

La plèvre est une séreuse.

Comme toutes les séreuses, elle est constituée de 2 feuillets séparés par un espace, virtuel, dans lequel se trouve un liquide. Le liquide pleural a pour but de favoriser le glissement entre les deux feuillets.

Notion clinique

Le volume de liquide pleural est très faible puisque les 1ers signes radiologiques d'un épanchement pleural correspondent à une collection de seulement 5 ml de liquide pleural.

Notion pratique

Les séreuses font partie des **moyens histologiques d'union** entre deux organes. Les liaisons histologiques entre deux organes qui n'appartiennent pas au même système et qui ne sont donc pas en continuité sont du ressort du tissu conjonctif, par définition.

Ce tissu conjonctif peut être constitué d'un **conjonctif lâche** présentant une certaine déformabilité, **ou** d'un tissu conjonctif riche en cellules, en général **adipeux**. Ces types de lien constituent un tissu continu arrimant les deux organes et, par conséquent, **n'autorisent qu'une mobilité très limitée** entre ces deux organes. Bien que limitée, cette mobilité est généralement suffisante.

L'étude histologique étant difficilement réalisable sur des tranches anatomiques, les histologistes ont pris l'habitude d'isoler d'abord l'organe en question, donc de le découpler des organes auxquels il est anatomiquement en rapport, en tranchant dans ce conjonctif de liaison (superbe pléonasme !). De ce fait, l'organe en question se trouve entouré, sur la préparation histologique, par une couche conjonctive qui prend le nom, lorsque l'organe n'est pas délimité par une enveloppe conjonctive fibreuse du type capsule, d'**adventice**. Ces adventices présentent souvent une densification du conjonctif au voisinage immédiat de l'organe.

Lorsque les deux organes sont soumis à des **déplacements relatifs importants**, ce type de liaison continue n'est plus approprié. Il faut une **liaison discontinue** qui est assurée par une **séreuse**. En effet les séreuses sont composées de deux feuillets pouvant aisément glisser l'un sur l'autre grâce au liquide qui s'accumule dans la cavité qu'elles délimitent : cela permet des mouvements qui peuvent être importants, tels que les mouvements péristaltiques intestinaux rendus possibles par le péritoine. Néanmoins, il existe une exception à cette règle générale, il s'agit d'une séreuse qui est un résidu embryologique et qui n'a pas à assurer des mouvements importants : laquelle ?

Chaque feuillet pleural est composé de 2 couches superposées (de la cavité pleurale vers les tissus) :

I-1. La séreuse pleurale

Elle est constituée par :

- Le **mésothélium** : épithélium pavimenteux à cubique bordant la cavité pleurale (côté apical). Il repose sur une lame basale qui le sépare du
- **Conjonctif sous-mésothélial**, qui est un conjonctif lâche (assimilable à un chorion)



I-2. La couche sous-pleurale

Elle est composée d'un tissu **conjonctif lâche**, encadré par deux **plans fibro-élastiques** qui la séparent du conjonctif sous-mésothélial, côté pleural, et soit du conjonctif parenchymateux, pour le feuillet pulmonaire, soit du fascia endothoracique, pour le feuillet thoracique.

Le liquide pleural héberge des **cellules immunitaires**, lymphocytes et macrophages.

II- Les Voies Aériennes, l'Arbre Trachéo-Bronchique

Son organisation repose sur un principe général : la division dichotomique des conduits :
A chaque génération de division, une bronche mère (section S_0) va donner deux bronches filles. Cette division respecte les dispositions suivantes :

- Une bronche fille (1) est orientée dans le prolongement de la bronche mère (0), l'autre est orientée dans une direction orthogonale (2)
- La section de la bronche fille orthogonale est inférieure à celle située dans le prolongement de la bronche mère. **$S_1 > S_2$**
- La somme des sections des deux bronches filles est supérieure à la section de la bronche mère, de sorte que la surface de conduction augmente selon une progression arithmétique. **$S_1 + S_2 > S_0$**

(Ce qui correspond à la superbe courbe dite « en trompette » de la figure 1.5, p.24, « l'essentiel en physiologie respiratoire » C. Prefaut)

Comme toute règle générale, elle présente des exceptions et n'est plus très respectée au niveau du lobe inférieur du poumon.

Cet arbre présente 23 générations de division, en général, selon les schémas théoriques de Weibel

II.1- Taxonomie

Cet exposé didactique est indispensable car il existe 4 systèmes de classification des conduits aériens qui se télescopent, générateurs de confusion bien compréhensible.

II.1.1- Classification histologique et anatomique

Les notions de bronches et bronchioles ne dépendent pas du calibre des conduits, même si ces deux notions vont fatalement se recouper :

- **Bronches** : les bronches sont des conduits aériens **pourvus de cartilage** ; elles vont jusqu'à la 7 – 8^{ème} génération de division
- **Bronchioles** : les bronchioles sont des conduits aériens **dépourvus de cartilage** ; elles sont situées au-delà des bronches, ce qui explique que, fatalement, leur calibre est plus étroit que celui des bronches.

II.1.2- Division anatomique et embryologique de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est divisé, comme nous l'avons vu dans les généralités, en deux grandes zones :

- Les voies aériennes supérieures
- Les voies aériennes profondes ou arbre trachéo-bronchique

Tous les conduits que nous décrivons ici sont situés dans les voies aériennes profondes. S'il n'y a peu de chance de confusion entre bronche et voies aériennes profondes, il n'en est pas de même entre voies aériennes profondes et centrales.

II.1.3- Classification physiologique

Elle est basée sur le mode de propagation des gaz respiratoires. L'arbre aérien est divisé en trois zones :

- **Zone de conduction** : cette zone est constituée par les conduits n'ayant qu'une fonction de conduction pure. Le **transport des gaz** respiratoires s'effectue **par convection forcée**, c'est à dire par transfert de masse, générant des courants d'air dans les conduits. Cette zone s'étend jusqu'aux bronchioles respiratoires, correspondant en théorie à la 16^{ème} génération de division.

Le volume de cette zone définit le **volume anatomique mort** – 150 à 170 ml – car il doit être mobilisé à chaque cycle respiratoire, sans participer à l'hématose. Néanmoins, il



n'est pas si inutile que cela et trouve une application salvatrice en réanimation (technique du "bouche à bouche").

- **Zone de transition** : elle est composée de deux structures anatomo-histologiques :
 - Les bronchioles respiratoires : 17 à 19^{ème} génération de division
 - Les canaux alvéolaires : 20 à 22^{ème} génération de division

Dans cette zone, la propagation des gaz respiratoires est mixte, à la fois par convection et par diffusion

- **Zone de diffusion** : elle est constituée uniquement par les alvéoles pulmonaires ou 23^{ème} génération de division.

La **propagation des gaz** respiratoires s'effectue **par diffusion**, c'est à dire sans transport de masse, par simple diffusion brownienne. L'air contenu dans les alvéoles n'est donc pas, en théorie, renouvelé à chaque cycle respiratoire, constituant **le volume résiduel**. En fait, il est partiellement renouvelé car le volume des alvéoles varie au cours du cycle.

II.1.4- Classification clinique

Elle repose exclusivement sur la notion de **résistance à l'écoulement de l'air** dans les conduits, ce qui conduit à distinguer deux zones différentes, aux limites floues, variables suivant les auteurs :

- Voies aériennes **centrales** : elles correspondent aux **conduits de gros calibre**, à la base de l'arbre bronchique : la trachée présente une surface de 2,5 cm². Suivant les cliniciens, les limites de cette zone s'arrêtent entre la 5^{ème} (bronches sous-segmentaires) et la 10^{ème} génération de division. Du fait de la croissance arithmétique des conduits par division dichotomique, la surface équivalente totale de conduction reste limitée, inférieure à 10cm². **Les résistances sont élevées** car le volume respiratoire mobilisé à chaque cycle, notamment le volume respiratoire courant – VRC : 500ml – doit passer à travers ces 10 cm² !
- Voies aériennes **périphériques** : elles sont situées au delà des voies aériennes centrales. Du fait de la division dichotomique, il y a croissance arithmétique du nombre des conduits et de la surface équivalente de conduction. Malgré le calibre individuel très faible – 0,5 mm – le volume respiratoire peut passer à travers un conduit de surface comprise entre 0,5 et 1 m², d'où **un effondrement des résistances** à l'écoulement de l'air. Cela correspond à ce que l'on appelle « **la zone silencieuse du poumon** », car elle est difficilement accessible à l'analyse, notamment en spirométrie, alors qu'elle représente la majorité des conduits.

Notion pratique

La résistance totale à l'écoulement de l'air est due à

- 50% aux voies aériennes centrales, essentiellement liée à la géométrie particulière des fosses nasales
- 40% aux voies aériennes centrales
- 10% seulement aux voies aériennes périphériques, alors qu'elles sont les plus nombreuses

Les voies aériennes supérieures et centrales sont donc responsables de 90% des résistances totales à l'écoulement de l'air, ce qui a plusieurs conséquences cliniques :

- Une augmentation de la résistance sera préférentiellement due aux voies aériennes supérieures et centrales : corps étrangers, compressions, masses tumorales, ...
- Lorsque les voies aériennes périphériques vont « devenir parlantes », en terme de résistance à l'écoulement de l'air, cela correspondra à une atteinte massive de ces voies, soit environ la moitié d'entre elles.

II.2- Histologie

Les voies aériennes sont constituées de **trois tuniques concentriques**, une muqueuse, une tunique moyenne ou armature et une adventice

Le mésenchyme axial, tissu conjonctif soutenant l'arbre bronchique dans lequel circulent vaisseaux et nerfs, constitue l'adventice. Par conséquent nous n'étudierons que les deux tuniques internes dont la structure varie tout au long de l'arbre bronchique.

II.2.1- Armature

L'**armature** des conduits aériens est **FIBRO-MUSCULO +/- CARTILAGINEUSE**

II.2.1.1- Trachée et bronches souches (extra-pulmonaires)

L'armature, très développée, est composée d'un empilement de **cartilages hyalins**, en forme de « fer à cheval », improprement **appelés anneaux trachéaux**, dont les bords libres, postérieurs, sont reliés entre eux par :

- du **Tissu Conjonctif Dense**, fibreux, inextensible
- des **Fibres Musculaires Lisses**, organisées en bandelettes musculaires

i - Le cartilage assure la béance des conduits, ce qui est indispensable à ce niveau de l'arbre bronchique !!!

ii - Les fibres musculaires lisses constituent un muscle broncho-constricteur, responsable du tonus broncho-constricteur (cf. cours de Physiologie). Il répond aux sécrétions des [cellules APUD](#) des corps neuro-épithéliaux de Lauweryns.

iii - Le tissu conjonctif fibreux constitue le *ligament annulaire de la trachée* et la *paroi membraneuse* (cf. cours d'Anatomie).

iv – la trachée est composée par l'empilement de 16 à 20 cartilages, la bronche souche droite de 6 à 8 et la bronche souche gauche de 9 à 11.

II.2.1.2- Bronches intra-pulmonaires

La structure est globalement conservée, mais avec des adaptations :

- les anneaux sont fragmentés en **îlots cartilagineux** reliés entre eux par le tissu conjonctif fibreux et les fibres musculaires lisses
- progressivement, les bandelettes musculaires tendent à se détacher des structures cartilagineuses et à s'organiser en un anneau, sans jamais atteindre ce but.

Cette disposition des pièces cartilagineuses autorise une souplesse tridimensionnelle compatible avec les mouvements du poumon lors des cycles respiratoires, tout en préservant la béance des voies aériennes.

II.2.1.3- Bronchioles

L'armature est caractérisée par l'absence, par définition, d'éléments cartilagineux.

Les fibres musculaires lisses sont désormais organisées en un anneau concentrique, capable de régler le calibre des conduits : le **muscle de Reissessen**.

Le tissu conjonctif fibreux forme un tube concentrique. Son rôle devient prépondérant à ce niveau du réseau bronchique. Les conduits, dépourvus de cartilage et logés dans le parenchyme pulmonaire, sont sensibles aux « forces de rétraction élastiques » qui modifieraient amplement leur calibre au cours du cycle respiratoire, aboutissant à une sorte de respiration paradoxale avec stockage de l'air dans les conduits dilatés lors de l'inspiration (augmentation du volume anatomique mort). Cette structure fibreuse inextensible, ou du moins peu extensible, limite grandement cet effet.

Notion pratique

L'épaisseur du muscle de Reissessen diminue progressivement au fur et à mesure de la progression de l'arbre bronchiolaire pour n'être plus constituée que par une à deux assises de fibres musculaires lisses. Ce détail structural permet de reconnaître les bronchioles terminales sur coupe histologique. En général, la mort entraîne une contraction des fibres musculaires lisses. Cette contraction post-mortem donne aux bronchioles une lumière étoilée, avec une muqueuse plus ou moins plissée, fonction de la puissance du muscle de Reissessen. Au niveau des bronchioles terminales, ce muscle est trop faible pour plisser la paroi, ce qui donne des conduits larges, à paroi plus ou moins circulaire, non plissée

Notion clinique

Une **bronchectasie** (étymologiquement « bronche dilatée ») correspond à une altération du cartilage et /ou du tissu conjonctif fibreux. Cela se traduit par une dilatation permanente et irréversible des conduits entre la 4 et la 8^{ème} génération.



D'un point de vue clinique, cette affection est associée à une **tétrade sémiologique** :
Dilatation + Inflammation + Hypersécrétion bronchique + Infection bactérienne
Ceci est à l'origine d'une boucle auto-amplificatrice, le **cercle de Cole**, dont l'histologie rend aisément compte et qu'il faut casser pour éviter l'aggravation de la pathologie (la réversion est impossible car la lésion est fixée).

L'infection déclenche

(i) une réaction du BALT avec réponse inflammatoire et libération de substances chimiotactiques recrutant des cellules phagocytaires. Les phagocytes sont responsables d'une libération de protéases (exophagocytose ou « tendance à baver »). Les fibroblastes du chorion sont activés par ces diverses cytokines et sécrètent des collagénases (rôle naturel du fibroblaste dans l'entretien de la matrice extra-cellulaire du tissu conjonctif, cf. PCEM1, cours de T LAVABRE-BERTRAND). Toutes ces protéases participent à la destruction de l'armature des conduits. Les diverses substances et cytokines libérées participent aussi à l'entretien de la réponse inflammatoire.

(ii) Une diminution de l'efficacité du tapis ciliaire par altération des cellules ciliées.

Certaines de ces substances, notamment l'histamine, vont stimuler les glandes voisines, provoquant une hypersécrétion de mucus.

Ce mucus surabondant sécrété sur un tapis ciliaire déficient, incapable de le prendre en charge va stagner, ce qui favorise le développement d'infections bactériennes.

II.2.2- Muqueuse

La muqueuse des conduits est la **MUQUEUSE RESPIRATOIRE**.

Nous ne décrivons que les éléments spécifiques, notamment les variations de la structure le long de l'arbre bronchique. Ainsi, lors de la progression dans l'arbre bronchique, particulièrement dans sa partie distale, la zone de transition, on va passer progressivement de la nécessité de produire du mucus (l'air est alors conditionnée !) à celle de produire du surfactant alvéolaire, indispensable aux structures d'échange. Plus généralement, on va passer progressivement de la structure caractéristique des conduits, mésenchyme axial, à celle du parenchyme pulmonaire. Cela aura des conséquences à la fois cytologiques et histologiques.

II.2.2.1- Epithélium : de type respiratoire

Il est caractérisé par la présence de 2 types cellulaires supplémentaires : la cellule en brosse et la cellule de Clara.

- *Cellule en brosse* (brush cell) : cellule non ciliée avec des microvillosités apicales (d'où son nom). Il est probable qu'elle soit un intermédiaire dans la différenciation des cellules souches en cellules ciliées. Elle est aussi appelée Pneumocyte III car elle représente environ 5% des cellules épithéliales alvéolaires chez les rongeurs. Chez l'homme elle n'a été décrite que dans l'arbre bronchique.
- *Cellule de Clara* : c'est une cellule prismatique, sans cils ni microvillosités, présente dans la partie distale de l'arbre bronchique (au niveau de la zone de transition). Elle est aisément repérable par son pôle apical en forme de dôme saillant sur l'épithélium cubique. La cellule de Clara est une cellule de transition entre les cellules des voies de conduction et celle de la zone d'échange :
 - c'est une cellule épithéliale des voies de conduction
 - elle est capable de sécréter des composants protéiques du surfactant alvéolaire, les apoprotéines
 - elle présente des potentialités de cellules souches, les cellules basales étant absentes à ce niveau là

Variation de structure :

- Tout au long des voies de conduction, l'épaisseur de l'épithélium diminue, ce qui explique que l'on passe d'un épithélium prismatique pseudo-stratifié, haut, à un épithélium prismatique simple, puis cubique simple, prépondérant au niveau des bronchioles respiratoires.
- On observe une disparition progressive des cellules caliciformes dans la zone de transition (en relation avec la transition de fonction des structures épithéliales)
- Dans la partie la plus distale, les cellules ciliées sont remplacées progressivement par les cellules de Clara.



II.2.2.2- Chorion

La structure du chorion est identique à celle décrite dans les voies aériennes supérieures, sans hypervascularisation, évidemment. Parmi les cellules pro-inflammatoires, on observe une abondance de mastocytes, aux granulations riches en histamine et héparine.

Une des formes d'histamine utilisée en homéopathie est la souche poumon histamine (poumon de cobaye chez lequel on a provoqué la dégranulation des mastocytes). L'héparine est extraite de poumons de porc.

Tout comme l'épithélium, la structure du chorion évolue dans la partie distale de l'arbre bronchique :

- on observe une disparition des glandes sécrétrices du mucus.
- La matrice extra cellulaire du conjonctif se charge en fibres élastiques, se rapprochant de la structure du parenchyme pulmonaire.

Notion pratique

L'asthme est une pathologie qui affecte préférentiellement la partie distale de l'arbre bronchique. La connaissance de la structure histologique permet de retrouver l'essentiel du mécanisme physiopathologique, et donc de la sémiologie et du traitement de cette affection. Il faut postuler (i) qu'il s'agit d'une pathologie inflammatoire chronique de la muqueuse, notamment du chorion et (ii) qu'elle est principalement de type immuno-allergique (Hypersensibilité de type I à IgE). A vous de jouer...

II.3 - L'escalator muco-ciliaire

L'escalator muco-ciliaire est le système de clairance des conduits aériens. Il a pour but d'éviter l'empoussièrement des alvéoles pulmonaires dont l'épithélium est particulièrement fragile. Cet escalator est composé d'un tapis, le mucus, d'un moteur, les cils, et nécessite un couplage efficace de ces deux composants pour fonctionner correctement.

Notion pratique

Lorsque ses capacités sont dépassées, les particules arrivant dans les alvéoles vont altérer l'épithélium puis le chorion, ce qui, à terme, va se traduire par une modification de la structure du parenchyme. Le tissu conjonctif élastique sera remplacé par un tissu conjonctif cicatriciel, fibreux, riche en Collagène I, responsable d'un syndrome restrictif. Cela correspond, en clinique, aux **pneumoconioses**, dont les plus connues sont la **silicose** des tailleurs de pierres, l'**anthracose** des mineurs de charbon, particulièrement présente dans le bassin minier cévenol, ou l'**abestose** des travailleurs de l'amiante.

II.3.1 - Le mucus

Il forme un revêtement continu tapissant toutes les voies de conduction. On en produit entre 15 et 20 ml par jour (production qui est donc normalement déglutie, bon appétit !). Il provient essentiellement des glandes du chorion. Il a un triple rôle :

- 1 – piège à particules : effet « papier tue-mouche »
- 2 – humidification de l'air inspiré : ceci provient d'une évaporation à partir de la couche superficielle du mucus qui, partiellement déshydratée, voit ainsi sa viscosité augmentée
- 3 – protection physique des cellules épithéliales : il constitue un enduit recouvrant l'épithélium

D'un point de vue physico-chimique, le mucus est un gel de viscosité croissante depuis la surface épithéliale à la lumière du conduit. Du fait de la déshydratation par évaporation de la zone superficielle, la viscosité augmente rapidement dans cette partie ce qui génère à un gradient de viscosité de type exponentiel. Ceci est la réalité physique du mucus, mais cela n'est pas très aisé à modéliser. On va donc introduire une simplification : **le mucus est assimilé à un milieu biphasique** composé :

- Phase SOL (pour solution) : très fluide, de 6 à 7 μm d'épaisseur (valeur moyenne) et profonde, dans laquelle baignent les cils
- Phase GEL : viscoélastique, superficielle, de 0.5 à 2 μm d'épaisseur

Cette simplification se justifie par la forme du gradient de viscosité.

La composition biochimique du mucus ne présente que peu d'intérêt, nous nous arrêterons sur deux composants plus particuliers.

- Parmi les protéines, sécrétées par les acini séreux, certaines ont un rôle protecteur contre les agents infectieux, notamment bactériens. Leur effet est de type bactériostatique : elles inhibent la prolifération bactérienne, ce qui laisse le temps à l'escalator de les transporter dans le tube digestif où elles seront achevées par les enzymes digestives. Parmi les plus efficaces on peut citer :
 - le Lysozyme qui attaque le peptidoglycane de la paroi des bactéries Gram +
 - la Lactoferrine : chélateur du fer ; le fer est indispensable à la multiplication des bactéries
 - des peptides anti-bactériens, les β Défensines 1 et 2
- On trouve aussi d'autres protéines moins efficaces comme les Ig A sécrétoires, la peroxydase, ...

- Les mucines, constituant du gel, sont une catégorie de protéoglycanes ou mucopolysaccharides. Une fois sécrétées, dans la phase gel, ces mucines établissent des liaisons covalentes entre elles par des ponts SS, ce qui augmente la viscosité du gel et constituera le site d'impact spécifique de certains mucolytiques ou fluidifiants.

II.3.2 - Le mouvement ciliaire

Plus important que la valeur absolue de la taille des cils vibratiles, il est utile de constater qu'ils doivent avoir une taille supérieure à l'épaisseur de la phase sol, ce qui fait qu'une fois tendus, ils ont la tête « engluée » dans le gel et vont pouvoir lui transmettre leur énergie mécanique. Pour cela, l'épaisseur de la phase sol sera activement contrôlée.

Le mouvement des cils se décompose en 3 phases et est assimilable au mouvement de la lanière d'un fouet (cf. planche):

- 1 – Phase de propulsion : le cil, tendu, se projette en avant. Etant fixé par sa base, il va donc décrire un mouvement circulaire et, compte tenu de sa taille, va fatalement entrer en contact avec la phase gel. Dans la phase gel, la viscosité élevée du gel entraîne une augmentation des forces de frottement. D'un point de vue mécanique, cela est assimilable à un choc inélastique (la somme des quantité de mouvement n'est pas conservée) avec transmission d'une partie de l'énergie cinétique au gel, énergie qui va servir à le mobiliser. En résumé, il transmet une partie de son énergie au mucus. Cette phase est active, ATP dépendante. Comme le cil décrit toujours un arc de cercle, il va finir par ressortir de la phase gel, ce qui permet de passer à la 2^{ème} phase.
- 2 – Phase de récupération : durant cette phase, le cil revient à sa position antérieure de départ. Mais pour ce faire, il se plie en « S » et va donc rester intégralement dans la phase sol. Cette phase étant très fluide, les forces de frottement sont très faibles et donc le cil ne va pratiquement pas transmettre d'énergie au mucus. Cela évite le retour du mucus.
- 3 – Phase de repos : avant de repartir dans une phase de propulsion, le cil fait une pose lui permettant de recharger ses réserves en ATP, notamment (cf. cours PCEM1 Cytologie, H. VANNEREAU et Biologie de la Reproduction, C. HUMEAU).

La fréquence moyenne du battement ciliaire est de 15 à 20 Hz, mais tout comme la taille des cils, elle augmente progressivement des bronchioles distales à la trachée. Globalement, les vagues de contraction des cils se propagent à la surface de l'épithélium respiratoire comme des trains d'onde dont l'origine, le « pace-maker », est située en haut de la trachée. On l'explique par une vague calcique qui se propagerait tout au long de l'épithélium par les jonctions communicantes (gap junction).

Cette activité ciliaire va entraîner le mucus, ou du moins sa phase gel, vers l'oropharynx, avec une vitesse croissante en remontant l'arbre bronchique vers la trachée. Cette notion de vitesse croissante, qui est à mettre en rapport avec l'augmentation parallèle de la taille des cils et de leur fréquence de battement, se comprend aisément si l'on se reporte à la structuration de l'arbre bronchique (Dichotomie). La surface d'épithélium respiratoire décroît de façon arithmétique de la partie distale à la trachée, ce qui occasionnerait rapidement un encombrement par excès de mucus. Pour éviter cela, on accélère la phase gel (augmentation du flux de mucus), tandis que l'on régule différemment la phase sol. Ainsi, au niveau trachéal, la vitesse moyenne du gel est de 10 à 15 mm/min., ce qui est non négligeable car il faut environ 15 minutes à une particule pour passer de la carina dans le tube digestif.

II.3.3 - Le couplage

L'efficacité du couplage dépend de paramètres extrinsèques (indépendants de l'individu) et intrinsèques.

II.3.3.1 - Les paramètres extrinsèques

Ils sont représentés essentiellement par des facteurs météorologiques, température et hygrométrie de l'air.

- Hygrométrie : un air « trop sec » (faible hygrométrie), va extraire plus d'eau au mucus pour se saturer en vapeur d'eau. Il va donc rendre le mucus plus visqueux, ce qui normalement sera en partie compensé par une sécrétion accrue d'eau. Ce mucus plus visqueux ne peut plus être entraîné par les cils et va stagner. En résumé, les cils vont s'engluer dans ce mucus trop visqueux. A l'opposé, une hygrométrie trop forte, aura tendance à diminuer la viscosité du mucus (ce qui est normalement compensé par l'épithélium) : la transmission d'énergie des cils au mucus se fait alors moins bien, la résistance du gel aux cils étant moindre. Le mucus aura encore tendance à stagner.
- Température : le mouvement ciliaire est un phénomène biologique et se trouve, de ce fait, sensible à la température. La baisse de température va se traduire par une diminution de la fréquence des battements ciliaires.

Notion clinique

La conséquence de ces 2 événements correspond à la **pathologie broncho-pulmonaire hivernale**, qui constitue une part non négligeable, quand ce n'est pas toute, de l'activité hivernale des praticiens. En hiver, la température est basse, et souvent, surtout en climat continental, l'air sec. La concordance de ces 2 phénomènes se traduit par un ralentissement, voire un arrêt du système de clairance des conduits aériens.

TOUT RALENTISSEMENT DU MUCUS = RISQUE INFECTIEUX

En effet les « protéines bactériostatiques » vont contenir la prolifération bactérienne le temps nécessaire à son exportation dans le tube digestif ; si l'on augmente considérablement ce transit, elle vont finir par déborder les capacités de ce système de protection et se développer (le mucus est un milieu oxygéné, riche en eau, en glucide et à 37°C !!!). Concernant les virus, ce ralentissement leur laisse tout loisir pour traverser le mucus et aller attaquer l'épithélium sous-jacent.

Cette infection se traduit par une altération de l'épithélium cilié, avec destruction de cellules (ciliées ou bactériennes) et relargage de leur ADN. Or l'ADN est un long polymère très hygroscopique, se comportant donc comme une « super mucine » et augmentant sérieusement la viscosité du mucus (Ceux qui auront l'opportunité de faire de la biologie moléculaire garderont un souvenir mitigé de leur première extraction d'ADN : la matière noble par excellence, le parchemin sur lequel est inscrit une partie de notre destinée, ressemble à un vulgaire « glaviot » !).

Cette infection naissante entraîne une réponse protectrice de l'organisme, réaction inflammatoire, non spécifique, et immune, spécifique, du BALT. Cette réaction est à l'origine d'une stimulation accrue des glandes du chorion par diverses cytokines, d'où une sécrétion accrue sur un épithélium incapable de le prendre en charge (on retrouve la notion de cercle amplificateur). D'autres, comme l'interleukine 1, sont responsables d'une élévation de température.

La conséquence de tout ceci est une accumulation locale de sécrétions qui vont tendre à obstruer les conduits, déclenchant alors un mécanisme désobstruteur bien connu, la toux (en fait, dès que l'épaisseur du gel atteint les 500µm). L'accélération du flux d'air (on passe d'une vitesse moyenne de 1 à 10 m/s dans la trachée) va entraîner cet excès de sécrétion qui sera expectoré.

On a donc un individu **fébrile, tousseur et cracheur**, ce qui constitue un trait caractéristique de ce type de pathologie. Pour peu que cette affection s'étende au rhinopharynx, il sera de plus moucheur.

Cette notion de tousseur et cracheur caractérise aussi la **bronchite chronique**. La définition clinique d'une bronchite chronique est



- 1 – Bronchite : individu tousseur + cracheur
- 2 – Chronique : au moins 3 mois par an, depuis au moins 2 ans
- 3 – Diagnostic d'exclusion : sans autre pathologie pouvant expliquer cette hypersécrétion bronchique

La bronchite chronique est une pathologie due à la perte d'efficacité du couplage de l'escalator muco-ciliaire.

Dans 90% des cas, cette affection fait suite à un tabagisme chronique. Il est difficile, sinon faux, de restreindre l'effet d'une substance complexe comme la fumée de tabac à un seul de ses composants, mais vous pouvez déjà retenir que la nicotine, à concentration adéquate, inhibe le mouvement ciliaire.

Un des traitements symptomatique, classique, pour ne pas dire automatique, de ce type d'affection et la prescription de « **fluidifiants** » ou **mucolytiques**. Dans les différentes études, ces produits ont fait difficilement la preuve de leur efficacité, quand il ne se révèle pas tout aussi efficace que le placebo. Ces produits se répartissent en 3 groupes :

1 – les fluidifiants à groupement SH libre (exemple type l'acétylcystéine) : ils sont de véritables scalpels chimiques, coupant les ponts SS qui lient entre elles les mucines. Ils sont de ce fait très efficaces in vitro, dans un tube à essai, ce qui contraste avec leur faible efficacité in vivo. Cela se comprend aisément : l'objectif de ce type de traitement n'est pas de diminuer à tout prix la viscosité du mucus, mais de la ramener dans la zone optimale, ce qui ne peut être atteint avec ces produits.

2 – les fluidifiants à groupement SH bloqué (exemple type la carbocystéine) : ils agiraient plus comme mucorégulateur que mucolytique, ce qui expliquerait leur meilleure efficacité.

3 – Une DNAase recombinante (α Dornase) : l'emploi de ce produit insolite (en aérosol réservés à l'usage hospitalier) se justifie par son effet sur la composante ADN de la viscosité, le cas échéant

II.3.3.2 - Les paramètres intrinsèques

- Âge : L'efficacité du mouvement ciliaire diminue chez la personne âgée, ce qui participe à la sensibilité particulière de ces personnes aux infections broncho-pulmonaires.
- Rythme circadien : On observe un ralentissement du mouvement ciliaire durant le sommeil.
- Osmolarité du mucus : L'**osmolarité** est fonction de la **concentration en substances osmotiquement actives**, essentiellement **les sels minéraux**, dans les sécrétions (cf. cours de chimie physique, PCEM1). Le contrôle de ce paramètre est très important car, par simple effet osmotique, il va réguler le volume d'eau sécrétée et par là, à la fois l'épaisseur de la phase sol et l'hydratation de la phase gel et donc sa viscosité.

Les conséquences des variations de viscosité ont été envisagées au paragraphe précédent (Hygrométrie de l'air inspiré).

L'incidence de l'épaisseur de la phase sol est évident si l'on considère que les cils peuvent se mouvoir dans cette phase de faible viscosité sans transmettre leur énergie à la phase : on observera un découplage dès lors que l'épaisseur de la phase sol dépasse celle des cils.

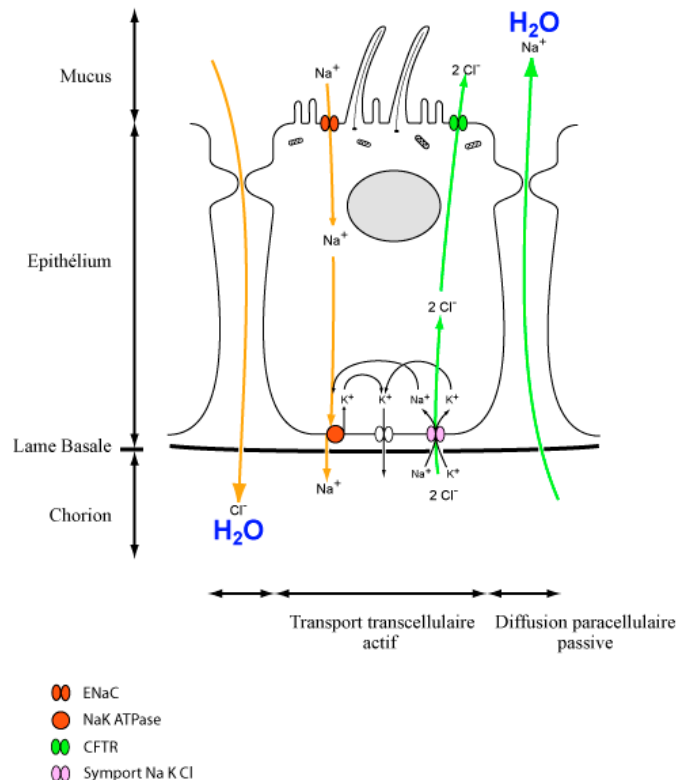
Le contrôle des flux hydro-électrolytiques est simple et fait appel à des notions qui, pour la majorité d'entre elles, sont abordées en PCEM1.

1. L'épithélium respiratoire, comme tout épithélium simple est un épithélium polarisé (cf. cours Histologie PCEM1, H. VANNERAU et T. LAVABRE-BERTRAND). On peut distinguer 2 pôles (apicaux et baso-latéraux) séparés par le cadre de jonction constitué à la fois par les jonction serrées («Tight junctions») et des desmosomes en ceinture (Belt junctions). Les protéines constitutrices de ces jonctions, notamment celles des jonctions serrées, forment une véritable barrière qui s'oppose à la diffusion des protéines membranaires. Cela génère donc une asymétrie de répartition des protéines et plus particulièrement des canaux ioniques.
2. Cet épithélium est le siège de **2 types de flux hydro-électrolytiques** :



- Flux **transcellulaire** (à travers les cellules ciliés) : ce flux, actif, ATP dépendant, est capable de générer un gradient électrochimique, autrement dit, une ddp entre les deux faces de l'épithélium. Il nécessite des pompes ioniques couplées à des ATPases et, de ce fait, est **contrôlable par la cellule**. Il justifie l'existence des micro-villosités apicales qui compensent l'exiguïté de cette face et explique l'abondance des mitochondries apicales (avec les molécules de dynéine des cils).
 - Flux **paracellulaire** : c'est un flux passif qui est régi tout simplement par des règles physico-chimiques. Il s'effectue **par diffusion** à travers les jonctions serrées, qui ne sont donc pas aussi étanches qu'on le suppose. Il concerne l'ion associé à celui transporté par le flux transcellulaire (Na^+ et Cl^- , par exemple) et l'eau (son mécanisme tout simple sera illustré par les exemples concrets du paragraphe ci-dessous) :
 - Si une cellule peut maintenir une ddp transmembranaire, au prix d'une dépense énergétique considérable, un épithélium ne peut se le permettre. La ddp générée par le flux transcellulaire est neutralisée par diffusion passive de l'ion associé. Plus simplement, si l'on concentre un cation (Na^+) d'un côté de l'épithélium, cet excès de charge + va être neutralisé par diffusion passive d'anions (Cl^-).
 - Ces deux flux (trans et paracellulaires) génèrent alors une différence de concentration d'un sel (formé par les 2 ions associés comme Na^+ et Cl^-) ce qui engendre une différence de pression osmotique entre les 2 faces de l'épithélium; on remplace la ddp par une différence de pression osmotique (P_{osm}). L'épithélium respiratoire est, comme toute membrane biologique, sensible à la pression osmotique. Il va laisser diffuser de l'eau, à travers les jonctions serrées, jusqu'à équilibration des pressions osmotiques. La conséquence de ces flux concertés est donc un transfert d'eau et de sels minéraux à travers l'épithélium.
3. Les flux transcellulaires sont donc des flux actifs, régulables et, *in fine*, responsables des transferts globaux à travers l'épithélium, ce sont donc les plus importants. Ils ont été plus particulièrement étudiés. Ils peuvent se résumer à 2 flux antagonistes (cf. schémas) :

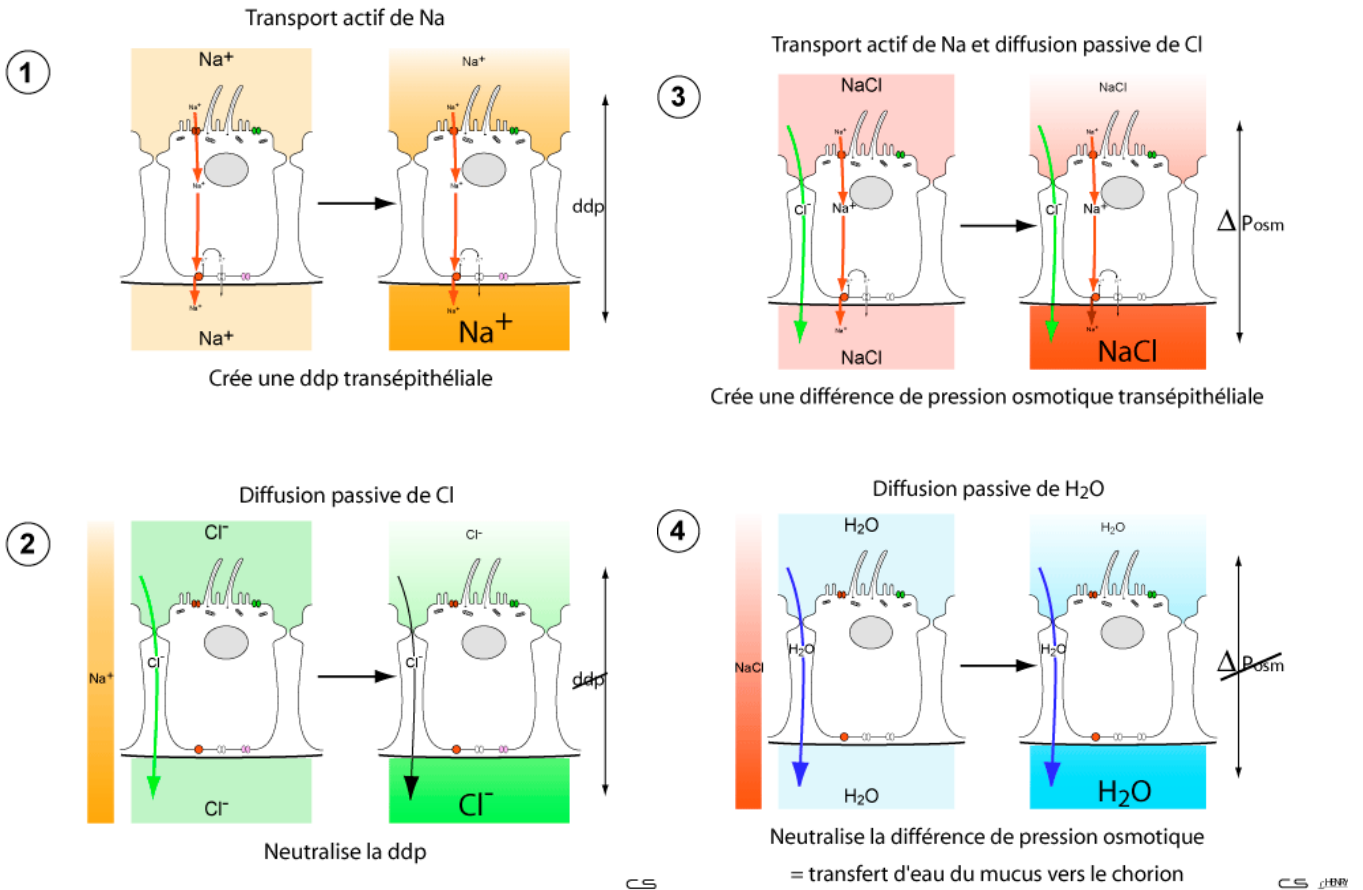
Flux hydro-électrolytiques transépithéliaux



- Une **absorption transcellulaire de Na^+** , avec diffusion paracellulaire de Cl^- et d'eau. Ce flux fait intervenir un canal sodique apical (ENAC pour Epithelial NAtrium Chanel, retrouvé dans la plupart des cellules et bloqué par un diurétique, l'amiloride) et côté baso-latéral, la NaK ATPase. La ddp engendrée entraîne une diffusion passive de Cl^- en paracellulaire, d'où une concentration en NaCl dans le chorion (ΔPosm). Elle est responsable d'un transfert d'eau du mucus vers le chorion et donc d'une **déshydratation de ce mucus**.

Transfert d'eau du mucus vers le chorion (1)

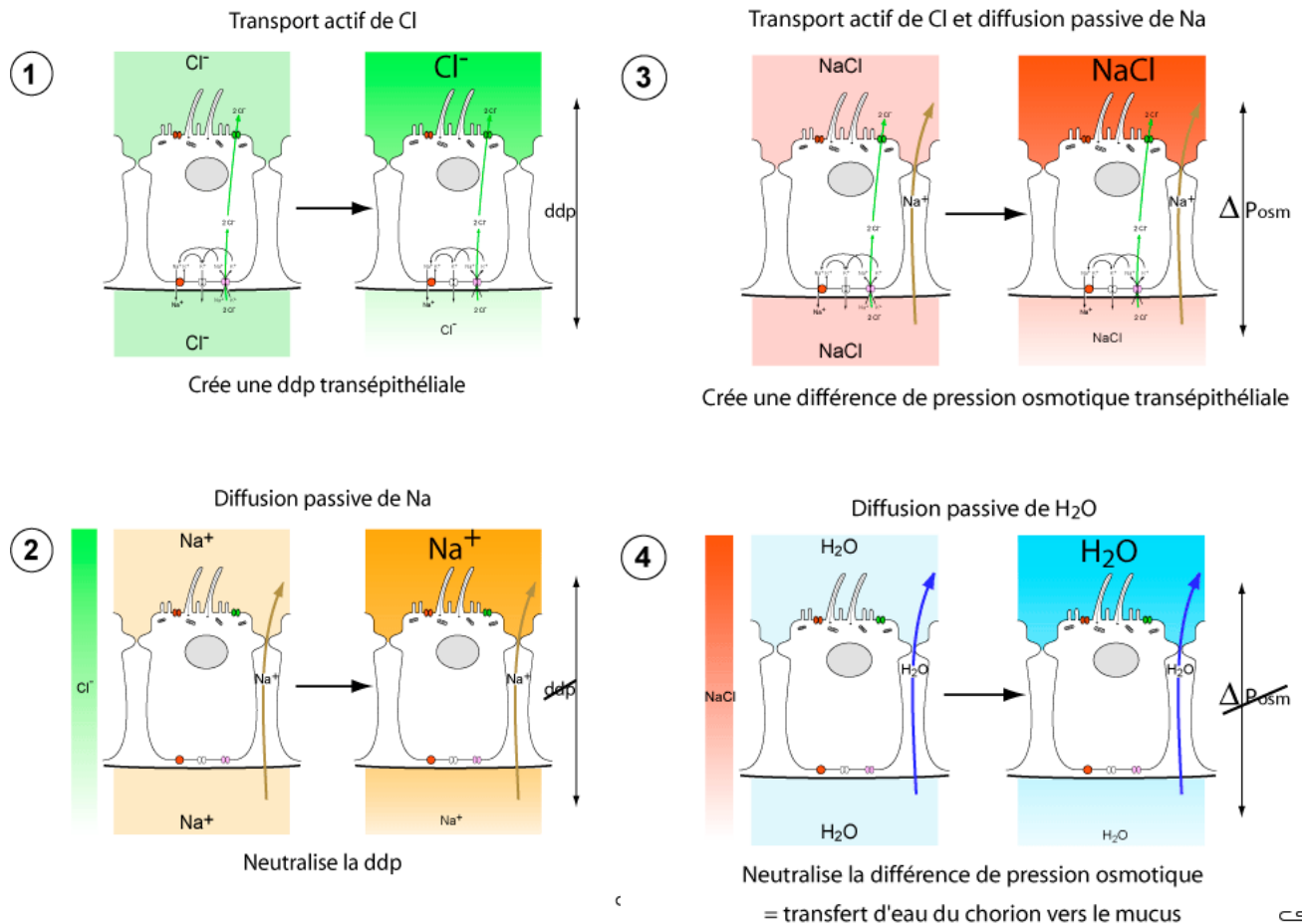
Transfert d'eau du mucus vers le chorion (2)



- Une **sécrétion transcellulaire de Cl^-** , avec diffusion paracellulaire de Na^+ et d'eau. Il implique un symport baso-latéral ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2 \text{Cl}^-$; bloqué par un autre diurétique, le furosémide) et un canal apical, la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Il entraîne un transfert d'eau du chorion vers le mucus et donc une **hydratation du mucus**.

Transfert d'eau du chorion vers le mucus (1)

Transfert d'eau du chorion vers le mucus (2)



Par conséquent le contrôle de l'osmolarité des sécrétions respiratoires et de l'hydratation du mucus se résume à un équilibre entre ces 2 flux transcellulaires antagonistes.

Revenons à notre arbre aérien : globalement le mucus s'écoule des bronchioles distales, aux confins des zones de conduction et de transition, vers l'oropharynx. Le mucus est donc élaboré préférentiellement dans cette région distale où les glandes vont sécréter des mucines que l'épithélium respiratoire devra correctement hydrater.

- **L'épithélium respiratoire des voies aériennes périphériques** (la zone silencieuse des cliniciens !) **est sécréteur de Cl^-**
- **L'épithélium des voies aériennes centrales est principalement absorbéur de Na^+** . En effet, du fait de la décroissance arithmétique de la surface respiratoire, lorsque l'on remonte vers la trachée, la phase sol, bien que peu entraînée par le mouvement ciliaire, finirait par augmenter de taille et dépasser celle des cils.

Pour éviter l'accumulation liée à la restriction de surface épithéliale, l'organisme a développé 2 stratégies complémentaires et concourantes :

- 1 – il accélère la phase gel qui ne peut être réabsorbée simplement.
- 2 – il réabsorbe partiellement la phase sol, pour éviter un découplage.

Notion clinique

Le canal CFTR est plus connu, en France, sous son appellation courante de protéine de la mucoviscidose, ou fibrose pancréatique des anglo-saxons (Cystic Fibrosis). **La MUCOVISCIDOSE** est la maladie génétique (autosomique récessive) la plus fréquente en Europe et Amérique du Nord. Elle affecte une naissance sur 2 500. On estime qu'un individu sur 30 est hétérozygote, porteur sain, susceptible de propager cette affection.

C'est une maladie très grave (létale, la médiane de survie est de 25 ans), due à un non fonctionnement du canal Cl⁻ apical, dont le mécanisme sera vu par ailleurs (cf. cours de génétique).

Cette pathologie est une autre illustration de l'apport de l'histologie dans la compréhension de la physiopathologie d'une affection et donc de son expression clinique (diminution des efforts de mémorisation !). Elle est étudiée en pneumologie car le tableau clinique est dominé par les conséquences pulmonaires, mais c'est avant tout **une pathologie des épithéliums sécréteurs**, chaque fois qu'intervient le canal CFTR.

1 – Poumons :

Le trouble initial affecte l'épithélium respiratoire des voies aériennes distales qui fonctionne principalement comme sécréteur de Cl⁻. Comme c'est une maladie génétique, tout les conduits périphériques sont atteints. Au niveau de ces conduits de faible diamètre (≥ 0.5 mm), les glandes muqueuses du chorion sécrètent des mucines qui ne seront plus correctement hydratées par l'épithélium déficient. Le mucus est donc excessivement visqueux et ne pourra être pris en charge par le tapis ciliaire :

- Cette stase du mucus favorise le développement d'**infections récurrentes**. Toute une série de bactéries vont se succéder, selon une séquence relativement bien codée (Staphylocoque et Hémophilus, suivi par Klebsielle et Proteus, suivi ou accompagné par les Pseudomonas).
 - Ces patients seront donc sous antibiothérapie quasi permanente : à la fin de leur courte vie, ils connaîtront probablement les antibiotiques aussi bien que leur prescripteur préféré !
 - Ces infections chroniques contribueront à provoquer une altération des conduits avec bronchectasie.
- L'accumulation locale de mucus dans ces conduits de faible diamètre va entraîner leur obstruction ce qui est à l'origine de :
 - Une **toux caractéristique** pour essayer de faire remonter ce mucus trop visqueux, sans grand succès (vous serez averti de la présence de votre patient mucoviscidosique avant même de l'avoir vu, car il se signalera dans la salle d'attente par ses accès de toux). L'excessive viscosité de ce mucus justifiera la prescription de mucolytiques, associés à une kinésithérapie de drainage. La kinésithérapie a permis d'améliorer nettement l'espérance de vie de ces malades.
 - Une **hypoxie chronique** qui se traduira par un signe clinique particulier, l'**hippocratisme digital**, précoce et très facile à identifier : phalanges distales déformées, ovoïdes, « en baguette de tambour ». Cette hypoxie est elle-même responsable
 - **Asténie**
 - Pour assurer l'hématose, les patients vont chercher à forcer ces bouchons muqueux en « tirant » sur leurs muscles inspiratoires. Or cette pathologie se manifeste très précocement, chez des patients dont la cage thoracique n'est pas encore « rigidifiée » ce qui sera à l'origine d'une **déformation thoracique** :
 - ✓ Cyphose dorsale
 - ✓ Thorax en carène avec proéminence du sternum: due à l'action des scalènes sur les deux premières paires de côtes.
 - D'un mécanisme de vasoconstriction réflexe (cf. cours de Physiologie, PCEM1) responsable à terme d'une **Hypertension Artérielle Pulmonaire** (par fermeture de toutes les artères élastiques). Cette augmentation de la postcharge va retentir sur le fonctionnement du ventricule droit, constituant un « **cœur pulmonaire chronique** » caractérisé par
 - ✓ Hypertrophie ventriculaire droite, pour compenser l'augmentation de la postcharge,



- ✓ Suivie d'une dilatation ventriculaire droite lorsque le ventricule va « fatiguer ». In fine cela pourra dériver en Insuffisance Ventriculaire Droite, avec son cortège spécifique (oedèmes des membres inférieurs, ...)

N.B. : cette atteinte coordonnée des poumons et du cœur explique pourquoi l'on a proposé une cure chirurgicale par transplantation cœur-poumon

2 – Tube digestif :

Nombreuses sont les sécrétions digestives qui vont être affectées par cette pathologie.

Pancréas :

Les acini séreux du pancréas exocrine sécrètent des enzymes très importantes dans la digestion (trypsine, phospholipase A2, α amylase, ...). Ces sécrétions, mal hydratées vont **obstruer les conduits** ce qui est à l'origine

- En aval : d'un défaut d'enzymes digestives responsables de **stéatorrhées** (selles « grasses », nauséabondes, par défaut de lipases)
- En amont : cette obstruction des conduits entraîne un reflux de certaines **enzymes dans le sang** (amylase, lipase, trypsinogène) et surtout une **fibrose du parenchyme** exocrine. Par extension, elle va atteindre les îlots de Langerhans, parenchyme endocrine disséminé dans le parenchyme exocrine, ce qui se traduira, tardivement par une **endocrinopathie**, essentiellement un diabète insulino-dépendant.

Grêle : Les sécrétions des glandes de Lieberkuhn (enzymes digestives) et les cellules caliciformes à mucus (mucus imprégnant le glycocalix) sont elles aussi affectées. Ces déficits cumulés avec les déficits pancréatiques sont à l'origine de **malabsorptions** : les sujets atteints de mucoviscidose présentent un retard staturo-pondéral manifeste, souvent accentué par la cyphose dorsale.

Colon : les sécrétions muqueuses des glandes coliques et des cellules caliciformes de l'épithélium coliques sont aussi trop visqueuses, ce qui peut générer :

- Ileus méconial, fréquent chez le fœtus
- Ileus stercoral, équivalent de l'ileus méconial, avec constipation, coliques, ...

Voies hépato-biliaires :

La sécrétion exocrine hépatocyttaire est aussi affectée : syndrome de la « **bile épaisse** », avec obstruction du réseau biliaire, , **lithiase vésiculaire** et ses conséquences :

- En amont : **hépatomégalie, ictère rétionnel**
- En aval : défaut de sels biliaires nécessaires à l'émulsion des lipides,(préalable à leur attaque par les lipases), selles décolorées, ...

3 – Appareil génital

- Masculin : **azoospermie excrétoire**, par atrésie des canaux déférents due à une atteinte des différentes sécrétions : épидидymaires, des vésicules séminales
- Féminin : **hypofertilité** secondaire à une modification des sécrétions cervicales et tubaires. En particulier la glaire cervicale reste très visqueuse, constituant un piège dans lequel viennent s'engluer les spermatozoïdes.

4 – Glandes sudoripares eccrines

Ces glandes interviennent dans la thermorégulation : l'évaporation des sécrétions hypotoniques absorbe des calories (Chaleur latente de vaporisation). La portion sécrétrice des glandes, le glomérule, sécrète un liquide isotonique. Le tube excréteur, réabsorbe du NaCl, sans réabsorption passive d'eau grâce à son épithélium particulier (épithélium cubique bistratifié), ce qui génère une sécrétion hypotonique, plus aisée à vaporiser.

Dans la mucoviscidose, cette réabsorption tubaire s'effectuant mal, la **sueur** est isotonique, donc **riche en Cl⁻**, ce qui fut à l'origine du premier test de dépistage systématique de la mucoviscidose, avant la mise au point des test génétiques.



On voit donc, à travers cet exemple détaillé, comment la connaissance du mécanisme histopathologique, le déficit en CFTR, et son application aux différents épithéliums exocrines permet de retrouver l'essentiel de la sémiologie de cette affection complexe, touchant de nombreux organes.

III- La zone d'échange

Cette zone débute au-delà des bronchioles terminales et correspond aux zones de transition et de diffusion. Elle est composée essentiellement par les alvéoles pulmonaires.

Une alvéole est une petite évagination en forme de poche s'ouvrant sur :

- Une **bronchiole respiratoire** (17 à 19^{ème} génération de division, selon le schéma théorique) : une bronchiole respiratoire ressemble à une bronchiole terminale sur laquelle s'ouvrent quelques alvéoles respiratoires.
- Un **canal alvéolaire** (20 à 22^{ème} génération de division, selon le schéma théorique) : un canal alvéolaire est une bronchiole respiratoire sur laquelle s'ouvrent de nombreuses alvéoles contiguës (formant une grappe d'alvéoles). De ce fait, la paroi du conduit n'est plus restreinte qu'à de minces fragments appelés pieds d'insertion ou bourrelets alvéolaires.
- Un **atrium** et les **sacs alvéolaires**: l'atrium est l'extrémité d'un canal alvéolaire au niveau de laquelle s'abouchent 2 à 3 sacs alvéolaires. Le sac alvéolaire est une zone dilatée sur laquelle s'ouvrent de nombreuses alvéoles juxtaposées. Les alvéoles y sont dépourvues de pieds d'insertion car il n'y a plus de structure de conduit. Ces 2 éléments correspondent à l'extrémité borgne des canaux alvéolaires.

Chaque alvéole s'ouvre par un orifice dont la béance est assurée par un anneau fibreux de Collagène I : sa rigidité contraste avec la fragilité de l'interstitium .

En sus de cet orifice principal, il existe des communications inter-alvéolaires supplémentaires par des pores ou canaux :

- **Pore de Kohn** : de petite taille, 10 à 15 µm de diamètre, il fait communiquer deux alvéoles contiguës.
- **Pore** ou canal **de Lambert** : de plus grande taille, 20 à 30 µm de diamètre, il relie une alvéole à un conduit mitoyen.

N.B. : il existe aussi des canaux inter-bronchiolaires ou canaux de Martin.

Ces communications supplémentaires **permettent une ventilation collatérale**, au sein d'un même lobule car les parois inter-lobulaires épaisses n'autorisent pas la formation de pores. La ventilation collatérale préserve partiellement la fonctionnalité des alvéoles desservies par un conduit qui serait obstrué.

Par contre, elle présente aussi un inconvénient : elle favorise la dissémination au sein d'un lobule de processus pathologiques qu'ils soient infectieux ou cancéreux.

Un adulte dispose en moyenne de 280 à 300 Millions d'alvéoles, ce qui développe une surface alvéolaire totale estimée à 80 m².

Une alvéole est assimilable à une poche : comme toute poche elle est constituée d'un contenant, la paroi alvéolaire, et d'un contenu.

III.1- La paroi alvéolaire ou septum inter-alvéolaire

Cette paroi est formée par un épithélium, l'épithélium alvéolaire, recouvrant l'**interstitium inter-alvéolaire ou espace septal** qui peut être assimilé à un chorion de structure singulière. Cette paroi mesure 6 à 10 µm d'épaisseur :

- Elle est très fragile
- Le poumon est un échangeur air – sang. Le sang est constitué essentiellement de globule rouge de 7 µm de diamètre, pratiquement l'épaisseur de la paroi. Seul des capillaires pourront donc cheminer dans cette paroi, capillaires dans lesquels les hématies vont circuler en file, les unes derrière les autres, ce qui permet d'optimiser l'hématose.

III.1.1- L'épithélium alvéolaire

C'est un épithélium :

- Simple
- Pavimenteux
- A 2 types cellulaires :
 - **Pneumocyte 1** ou **membraneux** ou cellule épithéliale alvéolaire : c'est une cellule terminale, pavimenteuse, dont le noyau fait saillie à la surface de l'épithélium (hernie nucléaire) :
 - Les pneumocytes 1 recouvrent 90% de la surface alvéolaire totale, alors qu'ils sont aussi nombreux à deux fois moins nombreux que l'autre type cellulaire. Ils développent une très grande surface cellulaire.
 - S'ils sont très étalés, on peut aisément comprendre que l'épaisseur des voiles cytoplasmiques est excessivement mince, 0.1 à 0.2 μm :
 - Cet épithélium est très fragile, ce qui explique la nécessité de l'escalator muco-ciliaire.
 - Ces cellules sont « designées » pour faire de la **diffusion passive**.

Type cellulaire	Nombre		Surface μm^2
	Absolu (Milliard)	%	
Pneumocyte 1	19	8,3	5 098
Pneumocyte 2	37	15,9	183
Cel. Endothéliale pulmonaire.	68	30,2	1 353

- **Pneumocyte 2** ou **granuleux** ou grande cellule alvéolaire est une cellule cubique, arrondie, sans extension cytoplasmique, enchâssée entre les voiles cytoplasmiques des pneumocytes 1. Son pole apical comporte une couronne de micro-villosités entourant une zone centrale glabre, d'où son aspect en « tonsure de moine ». Le cytoplasme est riche en organites, ce qui traduit une cellule métaboliquement très active : le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi y sont particulièrement développés, trahissant une de ses fonctions. L'organite spécifique de cette cellule est le **corps lamellaire** qui est le granule de sécrétion du surfactant alvéolaire. Son rôle :
 - **Cellule sécrétrice** du surfactant alvéolaire
 - **Cellule souche** de l'épithélium alvéolaire : lors de la destruction de cet épithélium fragile, la ré-épithélisation commence par une prolifération des pneumocytes 2, dont certains « s'aplatissent » et se différencient en pneumocytes 1.

Les pneumocytes 2 peuvent être communs à 2, voire 3 alvéoles adjacentes, leur désquamation laisse donc un orifice qui serait l'origine des pores de Kohn.

N.B. : Pneumocyte est le nom générique donné aux cellules de l'épithélium alvéolaire (cf. cellule en brosse ou pneumocyte 3, chez les rongeurs)

III.1.2- L'interstitium inter-alvéolaire

Les caractéristiques macroscopiques du poumon, déformable et élastique (c'est le mou des bouchers, les physiologistes le caractérisent par la notion de compliance qui évalue son élasticité) découlent de la structure du parenchyme, qui est constitué essentiellement par cet interstitium.

(cf. PCEM1, Histologie : tissu conjonctif, T. LAVABRE-BERTRAND)

L'**interstitium** est donc un **tissu conjonctif lâche, élastique, très richement vascularisé**.

III.1.2.1- Les fibres de la matrice extracellulaire interstitielle :

- **Fibres élastiques** :
Très abondantes, elles représentent **1/3 de la masse sèche** du poumon. De structure classique, elles sont composées d'élastine associée à diverses microfibrilles. L'élastine est un composant stable dont le turn-over est inférieur à celui du collagène ; elle n'est dégradée que par des **élastases**, sécrétées principalement par des cellules infiltrantes (polynucléaires et monocytes). Cette enzyme est normalement inhibée par des protéines sériques telle que **$\alpha 1$ anti protéase**, anciennement $\alpha 1$ anti trypsine (2 à 4g/l).

▪ **Collagène**

Composé essentiellement de collagène I et III

○ **Collagène I :**

Il représente 60% du collagène total du poumon (et non de la masse sèche du poumon !)

Il forme de grosses fibres striées interagissant peu avec les glycoaminoglycanes de la substance fondamentale, assimilables à des câbles ou élingues : il a donc un **rôle** essentiellement **mécanique** :

- Structural : anneau fibreux des orifices alvéolaires
- Résistance mécanique au déchirement, lorsque l'on atteint la limite d'élasticité du parenchyme.

Il est sensible aux collagénases sécrétées par les fibroblastes (remaniement de la trame conjonctive) et par les cellules infiltrantes

○ **Collagène III ou réticuline**

Il représente 1/3 du collagène pulmonaire.

C'est un collagène microfibrillaire, formant un treillis de microfibrilles interagissant fortement avec les glycoaminoglycanes de la substance fondamentale : il forme des structures moins rigides que le précédent et participe à la **déformabilité du parenchyme**.

III.1.2.2- Les cellules interstitielles

Compte tenu de l'épaisseur de l'interstitium, on ne trouvera que peu de cellules dans cette matrice extracellulaire. Ces cellules sont :

- Des myofibroblastes : ils assurent l'entretien du conjonctif, et parfois sa transformation pathologique. Par leur contractilité, ils peuvent contrôler l'épaisseur de la paroi.
- Des péricytes autour des capillaires (cf. cours histologie PCM2, appareil cardio-vasculaire, T. LAVABRE-BERTRAND).
- Des fibres musculaires lisses qui renforcent l'anneau fibreux de l'orifice alvéolaire
- De rares cellules pro-inflammatoires :
 - Mastocytes, homologues tissulaires des polynucléaires basophiles.
 - Polynucléaires : ils sont essentiellement non-résidents, infiltrants.
 - Monocytes/macrophages.

Notion clinique

Les **pathologies affectant l'interstitium** sont très préoccupantes en pneumologie à cause de leur incidence sur le parenchyme, on parle de pneumopathies interstitielles. Elles peuvent être acquises ou congénitales.

1 – Pneumopathies interstitielles acquises : les principales sont :

▪ **Emphysème :**

L'emphysème est une **altération pulmonaire diffuse** (donc affectant l'ensemble du parenchyme) avec

- **Distension** des espaces aériens (alvéoles) : on peut même observer de véritables bulles déformant la surface du poumon.
- **Rupture** des parois alvéolaires.

L'emphysème provient d'une **destruction des fibres élastiques par les élastases**. Dans la plupart des cas il résulte d'une rupture de l'équilibre protéase / anti-protéase par déficit en $\alpha 1$ anti-protéase. On détruit donc la propriété élastique du parenchyme, ce qui explique les lésions observées.

L'expiration normale est assurée par un relâchement des muscles inspiratoires. Le parenchyme, étiré, exerce alors une force de rétraction élastique jusqu'à la position d'équilibre (cf. Physiologie de la respiration, PCEM1, C. PREFAUT). La perte de cette rétraction est responsable :

- De la distension des alvéoles
- De la nécessité, chez l'emphysémateux, de suppléer par l'**emploi** systématique **des muscles expiratoires** qui ne sont que des muscles respiratoires accessoires non prévus pour un fonctionnement continu. Le seul muscle respiratoire adapté à un fonctionnement continu est le diaphragme qui ne peut fonctionner qu'en inspiration (insertion de sa



périphérie musculaire, cf. cours d'anatomie) ; à l'expiration, on supplée par l'emploi des muscles de la paroi abdominale pour faire remonter les coupes diaphragmatiques.

La rupture des parois alvéolaires s'explique par la perte de l'élasticité qui génère une force de rétraction proportionnelle à l'étirement. Les contraintes mécaniques ne sont plus supportées que par les fibres de collagène I, avec rupture lorsqu'elles dépassent les capacités de ce collagène. Ainsi, on peut observer des **ruptures lors de la production d'un effort** violent, tel que nécessité de soulever des charges, pousser une charge, mais aussi défécation voire toux violente !

Prenons l'exemple d'une charge à soulever. L'énergie mécanique est fournie essentiellement par les membres inférieurs, chez une personne correctement éduquée à ce genre de manœuvre. Il faut la transmettre aux membres supérieurs par le tronc. Le tronc est schématiquement constitué d'un axe squelettique postérieur et d'un axe viscéral, donc mou, sans résistance mécanique, antérieur. Toute les contraintes vont être supportées par la colonne vertébrale et ses fragiles disques. Pour la soulager, on va transformer l'axe viscéral mou en un axe rigide par une manœuvre que l'on a tous utilisée.

On fait une inspiration profonde et on bloque sa respiration, donc on tend au maximum le parenchyme pulmonaire : cette surpression transforme un organe déformable, le poumon, en un organe rigide bloquant la remontée du diaphragme (membrane mobile séparant les cavités abdominales et thoraciques). On rigidifie la cavité abdominale en contractant les muscles de la paroi abdominale qui exerce une pression sur les viscères (d'où la défécation). A ce moment là, toutes les contraintes mécaniques seront transmises.

Or, ces contraintes entraînent des surpressions qui seront absorbées principalement par le poumon (un gaz est plus compressible qu'un viscère !). Donc on va surtendre des parois alvéolaires qui étaient déjà proches de leur limite d'extension, limite abaissée par la destruction des fibres élastiques. La conséquence sera tout simplement des ruptures pariétales et pneumothorax, avec toutes leurs conséquences à long terme.

▪ Fibrose pulmonaire

Elle résulte du **remplacement du tissu conjonctif parenchymateux par un conjonctif riche en collagène I et V**, provenant d'une activité exagérée, pathologique, des myofibroblastes interstitiels. La charge en collagène I est beaucoup plus importante que dans le parenchyme normal : cet excès de grosses fibres striées est à l'origine **d'une rigidité du conjonctif interstitiel**, normalement élastique !

Cette pathologie **complique souvent les affections parenchymateuses** chroniques : on l'observe lors d'une destruction du parenchyme (cf. rupture de parois dans emphysème), d'une inflammation chronique avec altération de l'épithélium alvéolaire (cf. pneumoconiose, granulomatoses, cancers) ou au décours d'infections récidivantes. Cela correspond à une **cicatrisation excessive** avec remplacement du conjonctif lâche par un conjonctif cicatriciel fibreux. La disparition des fibres de collagènes III, remplacées par du collagène V, reflète l'ancienneté de la lésion (rapport collagène I / collagène III) ; ces lésions sont réputées réversibles tant qu'il y a persistance de collagène III.

Tant que la fibrose est limitée, elle reste bénigne (on peut se passer d'un certain nombre d'alvéoles, hors activité renforcée : cf. rapport ventilation / perfusion). Lorsqu'elle devient généralisée, elle est responsable de fâcheuses conséquences :

- ❑ **Syndrome restrictif**, dû à la rigidité du conjonctif
- ❑ **Destruction** par rupture mécanique **des parois** du fait des mouvements imposés par la mécanique respiratoire à ces parois rigides.

2 – Maladies génétiques avec atteinte du parenchyme pulmonaire

Il serait totalement hors de propos de traiter de toutes ces pathologies. On peut simplement rappeler qu'il s'agit de pathologies affectant **la production ou la maturation** extra-cellulaire **des composants du tissu conjonctif**, d'où fatalement des conséquences sur l'interstitium, mais aussi sur le chorion ou l'armature des conduits. Ces maladies sont responsables d'emphysème, si elles affectent la composante élastique, ou de fragilité excessive du parenchyme et de bronchectasies, si elles concernent les fibres conjonctives. On peut citer quelques exemples :

- ❑ **Cutis laxa** (syndrome de la peau lâche, en latin de cuisine) : il résulte d'un défaut génétique de production des fibres élastiques, d'où cet aspect de peau lâche, plissée lui conférant un aspect sénile (perte d'élasticité du derme) et d'emphysème très sérieux, voire létaux

- ❑ **Syndrome de Marfan** : provient de la production de tropocollagène anormal par insertion de séquences dans les gènes de collagène, ce qui l'empêche de subir une maturation extracellulaire normale.
- ❑ **Syndrome d'Ehler Danloss**, plus connu sous le nom d'hyperlaxité ligamentaire. Il est dû à une incapacité de maturation correcte du collagène I avec absence de formation de fibres striées. Cela se traduit par des bronchectasies pulmonaires, une hyperlaxité cutanée et surtout ligamentaire très spectaculaire (à tout les sens du terme car cette dernière a donné lieu à des exploitations spectaculaires : homme-anguille, contorsionnistes, ...).

III.2- Le contenu alvéolaire

On trouve 3 éléments dans les alvéoles :

III.2.1- L'air

Cet air alvéolaire n'est en, théorie, jamais renouvelé, constituant le volume résiduel défini en spirométrie : nous sommes dans la zone de transition où les gaz respiratoires diffusent (diffusion Brownienne) librement dans cet air captif. En réalité il est partiellement renouvelé à chaque cycle respiratoire.

III.2.2- Les cellules libres

Ces cellules sont mobiles, se déplaçant sur la surface alvéolaire.

- **Macrophages alvéolaires** : nombreux (23 Milliards), ils représentent 2% de toutes les cellules pulmonaires.
Ces macrophages constituent l'ultime ligne de défense de l'épithélium alvéolaire. Ils participent à la fois à :
 - Défense non spécifique par leur capacité de phagocytose : ils phagocytent les dernières particules qui ont réussi à échapper au tapis muco-ciliaire et les exportent hors des alvéoles, d'où leur ancienne appellation de « cellules à poussière ».
Ces particules sont parfois indigestes, comme les aiguilles d'amiante. Cela entraîne leur mort par indigestion, et participe à la formation, avec les lésions de l'épithélium alvéolaire, d'un granulome inflammatoire à l'origine de toute la pathologie d'aval telle qu'on la décrit dans l'abestose, ou de façon plus générale dans les pneumoconioses.
 - Défense spécifique par leur capacité à stimuler une réponse immune.
La même cellule est donc capable d'assurer ces deux fonctions qui font appel à des structures très différentes dans les conduits aériens.
- **Lymphocytes** (essentiellement des lymphocytes T) et des polynucléaires neutrophiles : ces cellules sont peu abondantes en condition physiologiques.

Notion clinique

Ces cellules libres peuvent être récupérés par une manœuvre, le **lavage bronchiolo-alvéolaire**. Au décours d'une endoscopie, on noie un petit territoire de parenchyme pulmonaire par du sérum physiologique. Puis le liquide est récupéré et l'on peut établir une **formule cellulaire qui aide au diagnostic**.

En pathologie infectieuse, on observe une augmentation des lymphocytes lors d'infections virales ou tuberculeuses, alors que les granulocytes seront augmentés lors d'affections bactériennes.

On peut même réaliser un phénotypage des lymphocytes T, avec rapport CD4 (T régulateur, inducteur ou inhibiteur) / CD8 (T effecteur cytotoxique). Ce rapport présente une inversion dans le cas de la sarcoïdose pulmonaire (affection lymphoïde).

III.2.3- Le film endo-alvéolaire

Il est composé essentiellement par le **surfactant alvéolaire**. Le surfactant est une substance complexe **protéo-lipidique** sécrétée par les pneumocytes 2, mais aussi par la cellule de Clara (apoprotéines). Les protéines et lipides se concentrent dans des granules de sécrétion des

pneumocytes 2 où ils forment des structures lamellaires imbriquées, concentriques, à l'origine de l'appellation de ces éléments, les corps lamellaires. Une fois sécrétés les corps lamellaires forment une structure en réseau, la myéline tubulaire, dans la couche profonde du film endo-alvéolaire. Cette myéline tubulaire est une forme de stockage dynamique des excès de surfactant, notamment en fin d'expiration où la surface alvéolaire est restreinte. De cette myéline tubulaire, les lipides sont échangés, en fonction des besoins, avec le film monomoléculaire de tensioactif qui forme l'interface avec l'air alvéolaire.

Les protéines (13% des composants du surfactant) sont des protéines sériques (faible quantité) et surtout des protéines spécifiques appelées **apoprotéines** dont 4 principales ont été décrites : SP-A, SP-B, SP-C et SP-D

- SP-A (la plus abondante), hydrophile, comme SP-B : elles structurent la myéline tubulaire, forme de stockage transitoire et fonctionnelle du surfactant
- SP-C et SP-D, plus hydrophobes que SP-A, interviennent dans le transfert des lipides de la myéline tubulaire vers la monocouche superficielle.

Les lipides (85% des composants) sont un mélange complexe dans lequel prédomine la **phosphatidylcholine** (75% des lipides), essentiellement **sous forme de DPPC** (Di Palmitoyl Phosphatidyl Choline). Ces lipides constituent des agents tensioactifs (comme les savons !), c'est à dire capable de diminuer la tension superficielle.

Ce surfactant alvéolaire est un tensioactif dont le rôle, fondamental, a été présenté en physiologie respiratoire (PCEM1, C. PREFAUT). Nous nous contenterons de le rappeler :

- Stabilisation alvéolaire autorisant la coexistence d'alvéoles de tailles différentes (application de la loi de Laplace) et aide au travail des muscle respiratoires (phénomène d'hystérésis ; courbes volume – pression sur poumon isolé).
- Effet anti-oedémateux : de nature lipidique ce film est donc hydrophobe et contient les liquides dans l'espace septal.
- Potentialise le système immunitaire (lymphocytes) et les macrophages alvéolaires.

Notion clinique

Son déficit est à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë du nouveau-né, les alvéoles restant collabées lors de la première inspiration. On l'appelle la maladie des membranes hyalines car l'absence d'effet anti-oedémateux favorise la diffusion de composés sériques, notamment les albumines, qui se déposent à la surface de l'épithélium, formant un dépôt hyalin.

Sur ce dernier point, nous allons clore l'étude du versant aérien de l'échangeur. Il est grand temps de s'intéresser au versant sanguin !

IV- Les voies sanguines et lymphatiques

IV.1- La circulation sanguine

En préambule, il faut retenir que la circulation pulmonaire ne présente **pas de particularité histologique**, elle est strictement structurée comme la circulation générale, avec des artères élastiques (jusqu'aux artères segmentaires), puis des artères musculaires, des artérioles, méta-artérioles, capillaires, veinules post-capillaires... Donc, nous ne reverrons pas la structure histologique de ces vaisseaux qui est vue par ailleurs (Histologie PCEM2, Appareil cardio-vasculaire, T. LAVABRE-BERTRAND). Nous nous contenterons de décrire les spécificités de cette circulation sanguine à travers les poumons. En effet cette circulation pulmonaire présente 3 caractéristiques qui ont des conséquences tant histologiques que physiologiques (cf. Cours de Physiologie cardio-vasculaire, PCEM2, M. DAUZAT et A. ALAUX, de Physiologie respiratoire, PCEM1, C. PREFAUT)

IV.1.1- La circulation pulmonaire est une circulation sous basse pression

La pression artérielle pulmonaire est 5 à 6 fois plus faible que la pression artérielle systémique :

(mm Hg)	Circulation pulmonaire	Circulation systémique
Moyenne	15	80
Diastolique	10	60 – 90
Systolique	25	100 - 140

Vous verrez en physiologie pourquoi il est indispensable que cette circulation reste sous basse pression pour

- ne pas perturber le fonctionnement cardiaque : cette circulation est disposée en série avec la circulation générale, à travers le cœur. Une pression basse l'asservie au fonctionnement cardiaque, qui est lui même asservi aux exigences de la circulation générale : cela simplifie le fonctionnement cardiaque !
- protéger la barrière alvéolo-capillaire si fragile : il est nécessaire de disposer de vaisseaux parenchymateux aux parois très fines pour optimiser l'hématose, donc incapables de résister à de fortes pressions.

Mais cette basse pression a des conséquences histologiques sur la structure des vaisseaux pulmonaires. Si leur structure générale est rigoureusement la même que celle des vaisseaux de la grande circulation systémique, elle est néanmoins adaptée à cette basse pression et ne requiert pas de structure aussi puissante que celle rencontrée dans la circulation systémique

- *Artères élastiques* : du tronc pulmonaire jusqu'aux artères segmentaires.
 - Artères élastiques intra-pulmonaires : structure identique à celle des artères élastiques systémiques
 - Artères extra-pulmonaires (tronc et artères principales droites et gauches) : à la naissance, leur structure est identique à celle des artères correspondantes dans la circulation systémique, mais elle vont s'adapter à cette basse pression génératrices de contraintes beaucoup plus faibles (adaptation réalisée dès l'âge de 2 ans)
 - Les lames élastiques concentriques se fragmentent en petits bâtonnets respectant la disposition générale des lames initiales ; la matrice conjonctive (fibres de collagène et substance fondamentale) se développe entre les « lames »
 - L'épaisseur de la média élastique diminue : de 2 à 3 par rapport à l'aorte

N.B. : une hypertension artérielle pulmonaire très précoce, dès la naissance, peut préserver la « structure aortique » de ces vaisseaux
- *Artères musculaires* : leur structure est identique à celle des artères musculaire de la circulation générale, mais leur média musculaire est nettement moins épaisse car l'épaisseur moyenne de la paroi des artères musculaires représente 5% de leur diamètre, contre 15 à 20 % dans la circulation systémique.
- *Artérioles* : contrairement aux artérioles systémiques, elles sont dépourvues de fibres musculaires lisses

Cette structure générale du réseau pulmonaire est le résultat d'une adaptation aux basses pressions caractéristiques de ce réseau, mais elle explique aussi certaines particularités physiologiques qui lui sont propres :

- Le réseau vasculaire artériel pulmonaire est très distensible, du fait de la faiblesse structurelle de sa paroi, ce qui lui permet « d'absorber » une augmentation du débit sanguin cardiaque sans élévation notable de la pression artérielle pulmonaire.
- Tonus vasomoteur faible et résident essentiellement dans les artères musculaires dont la contraction générale constitue la principale cause d'hypertension artérielle pulmonaire

IV.1.2- Positionnement dans le réseau vasculaire

Placés entre le ventricule droit et l'oreillette gauche, les poumons sont les seuls organes à être **perfusés par la totalité du débit sanguin cardiaque**, ce qui est indispensable pour assurer l'hématose.

Cette position stratégique confère aux poumons en général et aux cellules endothéliales pulmonaires, en particulier, un rôle métabolique particulier.

IV.1.2.1- Le poumon est un émonctoire

Le poumon est un échangeur air / sang structuré pour optimiser l'échange des gaz respiratoires. Mais cette propriété est aussi mise à profit par différentes substances volatiles véhiculées par le sang et qui seront donc éliminées dans l'air expiré

- Acétone : produite spontanément à partir des corps cétoniques (ac. acétoacétique et β hydroxybutyrique ; cf. cours de biochimie métabolique PCEM2, métabolisme des lipides, G. BAUDIN). Ceci est responsable des haleines acétoniques - « odeur de pomme verte » - retrouvées lors de cétooses du jeûne ou des acidocétoses, notamment chez le diabétique.
- Ethanol : l'élimination pulmonaire de ce toxique est largement popularisée par une pratique de la maréchaussée

IV.1.2.2- Les cellules endothéliales pulmonaires :

Bien que strictement identiques à leurs homologues de la circulation générale, elles peuvent épurer le sang d'un certain nombre de substances circulantes :

- **Catabolisme intracellulaire** : cas des **prostaglandines**, de la **noradrénaline** ou de la **sérotonine** (sécrétée entre autre par les cellules APUD de l'épithélium respiratoire)
Le catabolisme de la sérotonine est le mieux connu : ce médiateur circulant est capté par un transporteur membranaire présent à la surface des cellules endothéliales puis dégradé par des enzymes intracellulaires (MAO et COMT). 95 % de la sérotonine plasmatique est ainsi inactivée par le poumon.
- **Catabolisme extracellulaire** : cas de la **bradykinine** qui est inactivée par une glycoprotéine membranaire endoluminale, la dipeptidyl-carboxypeptidase ou ACE (Enzyme de Conversion de l'Angiotensinogène) au rôle important dans le système Rénine – Angiotensine (cf. cours de Physiologie).

IV.1.3- Coexistence de 2 circulations

IV.1.3.1- La circulation bronchique

C'est une circulation **nutritive**, appartenant à la **grande circulation** : elle est donc soumise à une **pression artérielle élevée**. Elle est exclusivement restreinte au mésenchyme axial ou tissu conjonctif provenant du hile du poumon et structurant l'arbre bronchique.

Les artères bronchiques naissent de l'aorte ou des artères intercostales, circulent dans le mésenchyme axial et donnent un réseau capillaire qui se distribue aux conduits aériens et aux vaisseaux. Ils sont drainés par un réseau veineux satellite qui se déverse dans la veine cave supérieure et la veine azygos.

IV.1.3.2- La circulation pulmonaire

C'est une circulation **fonctionnelle**, chargée d'assurer l'hématose car après avoir circulée dans le mésenchyme axial, comme la précédente, elle va passer dans le parenchyme pour donner le réseau capillaire alvéolaire (versant sanguin de l'interface air / sang). Elle assure aussi une fonction nutritive pour le parenchyme.

Elle constitue la **petite circulation** présentant un certain nombre de particularités physiologiques (cf. Physiologie de la respiration) car la circulation pulmonaire est une circulation à **haut débit, basse pression et faible résistance**.

La **pression artérielle** y est **très basse** : il est nécessaire de disposer de vaisseaux parenchymateux aux parois très fines pour optimiser l'hématose, donc incapables de résister à de fortes pressions.

N.B. : il existe des shunts, ou communications, entre les 2 circulations. En condition physiologique, ces shunts injectent en permanence 2 % de sang non hématosé dans la sang hématosé, ce qui est tout à fait négligeable.

IV.1.4- Le réseau capillaire pulmonaire

Il constitue la **zone fonctionnelle (anatomo-histologique)** de la circulation pulmonaire où s'effectue l'hématose. Constituant le versant sanguin de l'échangeur, il est donc situé au niveau de

l'interface entre les deux fluides, dans l'espace septal. Il est un composant majeur de l'interstitium : en volume, les capillaires représente **50 % de l'espace septal**.

Du fait de son extrême développement et de l'incompressibilité des liquides, ce réseau capillaire a aussi une fonction structurale : il **stabilise les parois interalvéolaires**

Dans la paroi, les capillaires ont une **trajet très flexueux**, saillant alternativement dans l'une ou l'autre des alvéoles mitoyennes. Ceci permet d'augmenter le **temps de séjour des hématies** dans la zone fonctionnelle : ce temps, au repos, est voisin de **1 seconde**, ce qui est très largement suffisant pour permettre l'hématose car le temps d'équilibration (temps nécessaire pour saturer l'hémoglobine en O₂) est estimé à 0,25 seconde.

Ce caractère flexueux résulte de la [maturation post-natale du parenchyme](#). Chez le fœtus, lors de la formation des bronches trapues et chez le jeune enfant, durant la phase d'hyperplasie alvéolaire, un réseau capillaire propre se forme autour de chaque bronche trapue ou alvéole. On se retrouve avec 2 réseaux capillaires adjacents dans chaque paroi alvéolaire : un pour chacune des alvéoles mitoyennes. Durant la phase suivante d'hypertrophie alvéolaire, la croissance staturale du poumon est assurée par une augmentation de taille de chaque alvéole associé à un amincissement de la paroi. Ceci force les 2 réseaux capillaires à entrer en contact puis à fusionner pour constituer le réseau adulte flexueux.

IV.1.5- La barrière alvéolo-capillaire

Elle est la **zone fonctionnelle réelle** où s'effectue l'échange des gaz respiratoires par diffusion passive entre les deux fluides, elle est donc le siège **de l'hématose**.

L'interface entre les deux fluides est composé de deux faces :

- le versant aérien qui, en première approximation, peut être représenté par la surface anatomique alvéolaire.
- Le versant sanguin, représenté par la projection des capillaires sur la surface alvéolaire.

Si les capillaires représentent 50 % du volume interstitiel, il est évident que leur projection sur la surface alvéolaire sera largement inférieure. Cette **surface réelle** d'échange est évaluée entre **10 et 30 % de la surface alvéolaire**, soit seulement 8 à 24 m² de fonctionnels sur les 80 m² de surface alvéolaire développés par les 2 poumons ! Tout le reste de la paroi alvéolaire n'a qu'un rôle structural.

Notion pratique

Cette surface fonctionnelle correspond à la surface anatomo-histologique de diffusion. En fait elle correspond à une capacité et, en condition de repos, seule une fraction de cette surface potentielle est utilisée.

En effet, du fait de l'évolution du rapport ventilation / perfusion dans le poumon (cf. cours de Physiologie respiratoire, PCEM1, C. PREFAUT), il existe des alvéoles correctement ventilées mais non perfusées (apex) et inversement des alvéoles perfusées mais non ventilées (base). Ces alvéoles qui définissent l'**espace mort alvéolaire** n'interviennent pas dans l'hématose. Il faut donc bien différencier une **zone fonctionnelle potentielle**, anatomo-histologique (la barrière alvéolo-capillaire) de la **zone fonctionnelle effective** (qui n'est qu'une fraction de la précédente).

Compte tenu de son importance critique, cette zone a été spécifiquement étudiée. A son niveau, on observe une fusion des lames basales de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium capillaire, ce qui génère une zone de moindre épaisseur, plus propice à une diffusion passive des gaz respiratoires.

La **structure histologique** de la barrière alvéolo-capillaire est donc constituée par

- Les voiles cytoplasmiques des pneumocytes 1
- La lame basale commune
- Les extensions cytoplasmiques des cellules endothéliales

Son épaisseur histologique est comprise entre 0,2 et 0,5 µm.

Toutes les autres structures de la paroi alvéolaire en sont exclues :

- Les pneumocytes 2 et le péricaryon des pneumocytes 1
- L'interstitium interalvéolaire



IV.2- La circulation lymphatique

Elle est organisée en deux réseaux :

- Réseau superficiel, sous pleural
- Réseau profond, dans le mésochyme axial

Il n'y a pas de lymphatique dans le parenchyme.

Ces deux réseaux convergent au niveau du hile du poumon où ils drainent dans les nœuds (ganglions) médiastinaux.

Notion clinique

1 Cette architecture peut être à l'origine de problèmes pathologiques singuliers : une tumeur périphérique de faible extension, intralobulaire, peut avoir un retentissement fonctionnel majeur. Les cellules métastasiantes diffusent par le réseau lymphatique et vont se faire piéger dans les ganglions médiastinaux où elles vont proliférer. Ces ganglions vont augmenter de taille et entraîner des compressions dans une région particulièrement sensible (cœur, gros troncs vasculaires, œsophage, voies aériennes centrales). Une intervention chirurgicale sera nécessaire, alors même que la tumeur primitive essaimante n'est toujours pas localisée !

2 **L'œdème pulmonaire** ou « poumon cardiaque » est une complication fréquente de nombreuses pathologies du parenchyme. Elle se traduit par la diffusion de liquide du compartiment vasculaire dans les alvéoles, directement ou via l'interstitium (œdème interstitiel). Ce liquide entraîne un bloc de diffusion (arrêt des échanges) et donc une asphyxie par « noyade interne ».

Cette complication est facilitée par

- La barrière alvéolo-capillaire : très mince et très fragile
- L'absence de drainage lymphatique du parenchyme
- La très faible pression régnant dans le réseau pulmonaire, ce qui le rend très sensible aux variations de pression (qui sont normalement « amorties » par la distension des vaisseaux)

Le transfert de solutés à travers une barrière est régi par la **loi de Starling** (cf. cours de Physiologie cardio-vasculaire PCEM2, M. DAUZAT) : le flux (J_v) est proportionnel, pour une barrière donnée, aux forces de Starling ou P_f (soit, la différence entre les pressions hydrostatiques régnant de part et d'autre de la barrière, chacune diminuée des pressions oncotiques propres à chacun des compartiments) :

$$J_v = K_f * P_f$$

K_f , le coefficient de proportionnalité est appelé conductance ou coefficient de diffusion et caractérise chaque barrière, pour un soluté donné. Au niveau du parenchyme pulmonaire, il existe **3 barrières différentes** :

- **Endothélium capillaire** : c'est une barrière faite pour faciliter les échanges et la diffusion (K_f élevé). Il facilite le passage de liquide vers l'interstitium et l'on se retrouve dans le cas de la circulation générale avec un transfert d'eau du côté artériel, qui est récupérée sur le versant veineux. Différence, il n'y a pas de réseaux lymphatiques pour prendre en charge la différence entre les 2 flux !!!
- **Épithélium alvéolaire**, « taillé » pour permettre la diffusion gazeuse, mais recouvert d'un enduit lipidique donc hydrophobe, le surfactant alvéolaire (K_f faible, pour les solutions)
- **Barrière alvéolocapillaire** : correspond à la fusion des 2 précédentes.

Il ressort donc de cette description qu'il existe 2 types d'œdèmes

- **Œdème interstitiel** par transfert de solution dans l'interstitium, solutions qui « s'accumulent » car elles ne peuvent être prises en charge par des lymphatiques (il leur faut diffuser jusqu'au chorion des bronchioles terminales pour trouver des lymphatiques !), facilement mis en place mais peu conséquent d'un point de vue clinique
- **Œdème alvéolaire** : par passage direct à travers la barrière alvéolo-capillaire (mince et fragile) ou à travers l'épithélium alvéolaire suite à un œdème interstitiel ; plus sérieux, sa forme aiguë, l'OAP est une urgence médicale

L'équation décrivant les flux permet de classer les œdèmes en 2 catégories, en fonction de leurs causes :

- **Œdème lésionnel** : du à une augmentation de K_f . La cause initiale de ces œdèmes est histologique est résulte d'une altération des barrières, notamment la barrière alvéolo-capillaire, avec augmentation de leur perméabilité. Cet œdème se traduit par le passage de « plasma » donc de solution riche en protéines. On le rencontre essentiellement dans un contexte inflammatoire (infectieux, traumatique, toxique, ...) ou lors de respiration artificielle mal conduite (mécanique, par insufflation de volume trop important : syndrome du « pore étiré »!)
- **Œdème hémodynamique** ou hydrostatique par modification de P_f : il résulte dans la majorité des cas d'une élévation de la pression veineuse pulmonaire entraînant une élévation de la pression capillaire avec bloc du flux de réentrée (atteinte cardiaque gauche : insuffisance ventriculaire, valvulopathie, ...), beaucoup plus rarement à une hypertension artérielle pulmonaire avec augmentation du flux sortant (cas de l'œdème des montagnes). La baisse de la pression oncotique par baisse de la protéinémie entraînant plutôt des œdèmes périphériques. Ces œdèmes se traduisent par la diffusion de solution pauvres en protéines dans les alvéoles.

N.B. : **La résorption de liquide alvéolaire** n'est pas simplement un mécanisme passif répondant aux différence de pressions hydrostatiques. Il existe un **mécanisme actif** transcellulaire, à travers les pneumocytes 1, qui fait appel, en grande partie au flux de Na^+ , tel que nous l'avons décrit pour la cellule ciliée (comme ce dernier, il est inactivable par l'amiloride et implique le canal apical ENAC). La diffusion d'eau ne se fait pas en paracellulaire du fait de la taille des pneumocytes 1 mais fait intervenir des canaux aqueux de la familles des aquaporines (AQP5 essentiellement). Seule la voie empruntée par Cl^- n'a pas encore été caractérisée. La conséquence est que les oedèmes hémodynamiques sont plus aisément résorbés que les oedèmes lésionnels. En effet les protéines abondantes dans les oedèmes lésionnels sont mal éliminées et vont former un enduit protéique hyalin (maladie des membranes hyalines)

V- Relations anatomo-histologiques

V.1- Structure du poumon

Le poumon est subdivisé en plusieurs compartiments hiérarchisés (cf. cours Anatomie) :

- Lobes :

Les lobes sont individualisés par les scissures, obliques et horizontales. Les scissures sont des invaginations dans lesquelles s'insinue le feuillet viscéral de la plèvre. Cela permet de définir 3 lobes dans le poumon droit et 2 lobes dans le poumon gauche (la lingula, homologue du lobe moyen droit est rattachée au lobe supérieur)
Chaque lobe est ventilé par une bronche lobaire (3^{ème} génération de division)
- Segments :

Chaque lobe est divisé en segments par des cloisons conjonctives épaisses.

 - Lobe supérieur : 3 segments
 - S I Apical
 - S II Postérieur
 - S III Antérieur
 - Lobe moyen droit et lingula : 2 segments
 - S IV Postérieur (droit) et lingulaire supérieur (gauche)
 - S V Antérieur (droit) et lingulaire inférieur (gauche)
 - Lobe inférieur : 5 segments
 - S VI Apical
 - SVII Baso-médial
 - S VIII Basal antérieur
 - S IX Basal latéral
 - S X Basal Postérieur

Chaque segment est ventilé par une bronche segmentaire (4^{ème} génération de division).

- Lobules :



La définition du lobule est anatomique :

Le lobule est la plus petite unité de parenchyme pulmonaire délimitée par une cloison conjonctive épaisse, le septum interlobulaire.

Chaque poumon est constitué d'environ 3 000 lobules, chacun d'un volume moyen de 1,5 ml. Les lobules périphériques sous-pleuraux sont plus ou moins piriformes, pyramidaux (base périphérique de 1 cm ; le sommet correspond au hile du lobule), les lobules profonds ont une structure polygonale plus aléatoire.

Chaque lobule est :

- ventilé par une bronchiole lobulaire (12 à 13^{ème} génération de division, en général).
- Perfusé par une artère lobulaire qui pénètre dans le lobule par le hile. Le réseau artériel suit docilement le réseau bronchique, dans le mésenchyme axial jusqu'à la bronchiole terminale, puis pénètre dans le parenchyme pour donner naissance au réseau capillaire péri-alvéolaire.
- Le retour veineux est assuré par un réseau veineux qui circule dans les septums inter-lobulaires, puis inter-segmentaires. Le retour veineux ne redevient satellite du réseau artériel que tardivement.

▪ Acinus :

La définition d'un acinus est fonctionnelle :

L'acinus est l'unité de parenchyme pulmonaire ventilée par une bronchiole terminale (16^{ème} génération de division, en général).

Les acinus sont donc des unités intra-lobulaires.

V.2- Structure histologique

En histologie, le poumon est composé de 2 types de structures :

- Le mésenchyme : tissu non fonctionnel, de soutien, lui même organisé en 2 éléments :
 - Mésenchyme axial : paquet conjonctif qui pénètre dans le poumon au niveau du hile et structure l'arbre des conduits aériens. Il s'arrête au niveau des bronchioles terminales.
On lui associe les grandes cloisons conjonctives qui divisent le parenchyme pulmonaire :
 - Paroi des lobules
 - Paroi des segments qui relie mésenchyme axial et périphérique
 - Le mésenchyme périphérique : conjonctif sous-pleural et plèvre, qui pénètre plus profondément dans le poumon au niveau des scissures.
- Le parenchyme : tissu fonctionnel, chargé d'assurer l'hématose.
Il est constitué par :
 - Tous les espaces aériens situés au-delà de la bronchiole terminale
 - L'interstitium inter-alvéolaire
 - Le réseau vasculaire interstitiel (les capillaires péri-alvéolaires)Le parenchyme est donc « coincé » entre mésenchyme axial et périphérique, il correspond à toute la structure spongieuse visible sur coupe histologique de poumon.

VI- Histophysiologie des voies aériennes profondes

VI.1- Protection des voies aériennes

Les voies aériennes profondes sont composées des conduits aériens et de l'échangeur.

Tout comme les voies aériennes supérieures, les V. A. Profondes sont caractérisées par le fait qu'elles autorisent une immixtion intime de substances étrangères – substances immunogéniques ou infectieuses – au sein de l'organisme. Cela nécessite une surveillance accrue de ces portes d'entrée potentielles.

- Voies de conduction :
 - Défense non spécifique :
 - Epithélium respiratoire : barrière physique
 - Escalator muco-ciliaire
 - Défense spécifique :
 - BALT
- Parenchyme (zone de transition et de diffusion) :

- Les deux fonctions sont assurées par la même cellule, le macrophage alvéolaire :
 - Défense non spécifique : par ses capacité de phagocytose
 - Défense spécifique : les macrophages font partie des cellules sentinelles (ou CPAg : cellules présentatrice de l'antigène) du système immunitaire

VI.2- Hématose

L'hématose est l'échange des gaz respiratoires entre les deux fluides de cet échangeur, l'air et le sang. Cet échange s'effectue par diffusion passive, un processus peu efficace, entièrement régi par des contraintes physico-chimiques, mais néanmoins amplement suffisant du fait des concentrations des gaz dans l'atmosphère.

L'efficacité de l'hématose dépend donc :

- De la surface fonctionnelle fonctionnelle effective d'échange, représentée par une fraction de la barrière alvéolo-capillaire, laquelle est bien moindre que la surface anatomique alvéolaire.
- De l'épaisseur fonctionnelle : Cette épaisseur est supérieure à la structure histologique de la barrière. Pour l'appréhender, il suffit de suivre le chemin d'une molécule d'oxygène à partir de l'extrémité des conduits, plus particulièrement de la zone où son transport n'est plus convectif (quelque part dans la zone de transition).
 - Air alvéolaire non mobilisé à chaque cycle respiratoire
 - Film endo-alvéolaire
 - Les structures histologiques de la barrière
 - Extension cytoplasmique des pneumocytes 1
 - Lamelle basale commune
 - Extension cytoplasmique des cellules endothéliales des capillaires
 - Plasma
 - Membrane érythrocytaire
 - Cytoplasme érythrocytaire, dans lequel se trouve l'hémoglobine.
- Du temps d'échange : ce temps correspond en fait au temps de transit des hématies dans les capillaires péri-alvéolaires (environ 1 s.) car l'air alvéolaire n'étant pas renouvelé, ce dernier temps peut être considéré comme infini. De plus, le temps d'équilibration entre l'air alvéolaire et l'air des conduits qui est déterminé par la fréquence des cycles respiratoires (1 cycle toutes les 4 à 5 s., au repos), est largement supérieur au temps de séjour des hématies dans la zone fonctionnelle. Le facteur limitant est donc le temps de séjour des hématies dans le réseau capillaire pulmonaire.

Les déficits de l'hématose, qui se traduisent cliniquement par une hypoxie, peuvent affecter tous les paramètres énumérés ci-dessus, à l'exclusion du temps d'échange qui est largement supérieur au temps d'équilibration (0,25 s.), ce qui fait qu'il n'a pas été mis en cause en pathologie.

Ces déficits peuvent résulter aussi bien de problèmes spécifiques à l'appareil respiratoire, que cardio vasculaires ou hématologiques (hémoglobinopathies, ...). Parmi les problèmes purement respiratoires on peut citer :

- Surface fonctionnelle :
 - problèmes physiologiques : recrutement d'alvéoles (cf. rapport perfusion / ventilation),
 - problèmes pathologiques : atelectasie alvéolaire (surfactant alvéolaire), destruction du parenchyme, ...

Épaisseur fonctionnelle : distension des alvéoles (emphysème), œdème pulmonaire ou interstitiel, ...

VI.3- Fonctions métaboliques

Elles sont de 2 types :

- Emonctoire :

Elle est le corollaire de la fonction essentielle du poumon : échangeur de gaz, respiratoire ou non (dans le cas qui nous intéresse), entre sang et air. Ceci est mis à profit pour éliminer, par les voies aériennes, un certain nombre de substances volatiles dissoutes dans le sang.
- Catabolisme de substances sanguines
Cela résulte de la [position stratégique](#) du poumon sur le réseau vasculaire

VI.4- La fonction immunologique du poumon

Comme on l'a déjà évoqué, le poumon est un organe où le milieu extérieur, l'air, pénètre profondément au sein de l'organisme, avec, de plus, des épithéliums de revêtement particulièrement fragiles et perméables au niveau alvéolaire. Cela justifie une surveillance immunologique accrue.

Cette surveillance est assurée principalement par le BALT, capable d'initier et de gérer une réponse immune, ainsi que par les macrophages alvéolaires.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Anatomie, introduction à la clinique, 11, Dos et Thorax, P. Kamina, Maloine, Paris, France, 1997
- Biologie et pathologie des épithéliums, C. Clérici et G. Friedlander, E. D. K., Paris, France, 2000
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale :
 - 6-000-A 04, Anatomie du poumon humain, M. Riquet, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, 1999
 - 6-000-A-10, Morphologie et morphométrie du poumon humain, C. Bron et P. Burry, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, 2003
 - 6-000-A-30, Les cellules pulmonaires, nomenclature et cytodynamique, R. Masse, Poumon, Encycl. Méd. Chir., Paris, 1983
 - 6-000-A-40, La trame conjonctive pulmonaire normale et pathologique, J. F. Cordier, J. A. Grimaud, D. Herbage et J. Brune, Poumon, , Encycl. Méd. Chir., Paris, 1987
 - 6-000-A-60, Activité métabolique du tissu pulmonaire, Poumon, Encycl. M2d. Chir., Paris, 1983
 - 6-000-A-61, Activité métabolique du tissu pulmonaire : épithélium alvéolaire, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Editions Techniques, Paris, 1994
 - 6-000-A-62, Métabolisme des cellules épithéliales trachéobronchiques, B. Maitre et B. Housset, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, 1996
 - 6-000-A-67, Physiologie et physiopathologie de l'épuration du mucus des voies aériennes, E. Pucchelle, E. Liote et J. M. Zahm, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, 1999
 - 6-040-L-25, Mucoviscidose, D. Hubert, Pneumologie, Encycl. Méd. Chir., Editions Techniques, Paris, France, 1993
- Histologie, A. Stevens et J. Lowe, Pradel, Paris, France, 1993
- Histologie, J. P. Dadoune, Collection de la biologie à la clinique, Flammarion, Paris, France, 1990
- L'essentiel en physiologie respiratoire, C. Prefaut, Sauramps Médical, Montpellier, France, 1993
- Manuel de physiologie cardio-vasculaire intégrée, M. Dautzat, Sauramps Médical, Montpellier, France, 2002
- Physiologie humaine, H. Guénard, Pradel, Paris, France, 3^{ème} édition, 2001
- Physipathologie cardio-vasculaire - 2, H. Denolin, Simep, Villeurbanne, France, 1982
- Pneumologie, M. Aubier, M. Fournier et R. Pariente, Flammarion, Paris, France, 1996
- Précis d'histologie humaine, R. Coujard, J. Poirier et J. Racadot, Masson, Paris, France, 1980
- Sobotta, Atlas d'anatomie humaine, R. Putz et R. Pabst, E. M. Inter, Cachan , France, 2000
- Saumon, G., Médecine/Science, 15 : 778 – 787 (1999) : L'épithélium alvéolaire lors des oedèmes pulmonaires.

