

ETHIOPATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

Module de Pneumologie
Conférence de 4^{ème} année de médecine
Pr HADJADJ-AOUL

I. DÉFINITION : GENERALITES

L'asthme bronchique est une **maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires distales** (petites bronches et bronchioles ayant le diamètre < 2 mm) qui présentent les **caractéristiques clinico-fonctionnelles** suivantes:

a) **Cliniques** : des crises paroxystiques de *dyspnée expiratoire, toux et wheezing*

b) **Fonctionnelles** : des épisodes d'obstruction *bronchique diffuse, variable et réversible* déterminée par le *bronchospasme, l'œdème de la muqueuse et l'hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent*, sur fond d'*hyperréactivité bronchique*.

- *l'hyperréactivité bronchique (HRB)* : se définit comme une réaction bronchique exagérée, de type broncho constriction, de certains individus lors de l'exposition à des stimuli physiques (froid, exercice), chimiques ou pharmacologiques (acétylcholine, carbachol, histamine, PG). Cet état n'est pas spécifique de l'asthme, mais la quasi-totalité des asthmatiques ont une HRB.

-**Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer l'HRB ;**

1. **Anomalies du muscle lisse bronchique (hypertrophie musculaire lisse)**

2. **Rôle de l'innervation des bronches** : Il existe dans l'asthme un **déséquilibre au profit du système broncho constricteur** :

L'innervation des voies aériennes est assurée par

- ✓ *Le système cholinergique responsable d'une broncho constriction*
- ✓ *Le système adrénergique bronchodilatateur, par l'intermédiaire des catécholamines sécrétées par les surrénales qui agissent sur des récepteurs β_2 dont la fonction est essentiellement bronchodilatatrice.*

- ✓ *Il existe un 3ème système nerveux, (Non Adrénergique, Non Cholinergique) libérant des neuropeptides pro inflammatoires*

3. **Rôle prépondérant de l'inflammation**

II. CLASSIFICATION ÉTIOPATHOGÉNIQUE

A) L'asthme bronchique EXTRINSÈQUE (l'asthme ALLERGIQUE)

▪ **Caractéristiques:**

- ✓ Représente 25-35% des cas d'asthme bronchique
- ✓ L'implication de facteurs génétiques est une évidence clinique : le risque, pour un enfant de développer de l'asthme est

- 10% en l'absence d'antécédents
- 25 % lorsque l'un des deux parents est atteint
- dépasse 50 % si les deux parents sont asthmatiques.

- ✓ Apparaît avec prédilection chez les *enfants et les jeunes adultes (-40 ans)*

- ✓ Apparaît chez les *sujets atopiques* qui présentent des antécédents cliniques allergiques (eczéma, rhinite allergique), tests cutanés positifs, niveau sérique augmenté d'IgE (réagines)

- ✓ La crise d'asthme bronchique est déclenchée par l'exposition aux *facteurs (trigger) spécifiques*

▪ **les allergènes d'inhalation:**

- ✓ pollen (caractère saisonnier)
- ✓ poussière de maison contenant des acariens (Dermatophagoides)
- ✓ salive d'animaux (chat)
- ✓ poil d'animaux (chien)
- ✓ duvet/plumes
- ✓ moisissure (caractère pérennant)

➤ **Les crises baissent en sévérité avec l'évolution de la maladie (bon pronostic)**

▪ **Mécanisme PATHOGÉNIQUE: la réaction d'hypersensibilité de type I**

1. **Au premier contact avec l'allergène (le contact sensibilisant):**

- ✓ Les cellules dendritiques, *présentatrices d'antigène*, captent l'allergène, migrent dans les *ganglions lymphatiques* et le présentent à la **sous-population des lymphocytes Th2**

- ✓ Les lymphocytes Th2 activés libèrent **IL-4 et IL-13** qui stimulent la différenciation des **lymphocytes B** en **plasmocytes** produisant d' **IgE spécifiques** (réagines)

- ✓ Les IgE se fixent sur les **mastocytes de l'interstice pulmonaire**

2. **Au deuxième et aux suivants contacts avec l'allergène (les contacts déclenchant de la symptomatologie):**

✓ La fixation de l'allergène sur l'IgE de la surface du mastocyte et la formation du **complexe allergène-IgE** déterminent la **dégranulation mastocytaire** par le *mécanisme IgE-dépendant*

✓ L'**histamine** et les **leukotriènes** libérées par les mastocytes déclenchent la **crise d'asthme bronchique extrinsèque** \Rightarrow la **réaction aiguë** (ou la *réponse immédiate*)

✓ **IL-4, IL-5** et **GM-CSF** libérés par les mastocytes et la sous-population Th2 recrutent et activent les **éosinophiles** responsables pour l'**inflammation chronique neurogène** et l'**HRB** \Rightarrow la **réaction tardive** (ou la *réponse en retard*)

B) L'asthme bronchique INTRINSÈQUE (non allergique)

■ Caractéristiques:

✓ Représente 30-50% des cas d'asthme bronchique
 ✓ Apparaît avec prédilection chez les *adultes*, *sans signes d'atopie*, mais associé souvent à la *polypose nasale*

✓ Débute d'habitude à quelques jours *après une infection du tractus respiratoire* par paroxysmes de *dyspnée* et *wheezing* qui peuvent persister de quelques jours jusqu'à quelques mois

✓ La crise d'asthme bronchique est déclenchée par l'exposition aux *facteurs (trigger) non spécifiques* (Tab.1)

✓ Les crises *augmentent en sévérité* et associent des *lésions de remodelage* (pronostic plus réservé)

■ Mécanisme PATHOGÉNIQUE:

✓ *incomplètement précisé*, mais il suppose la dégranulation des mastocytes en présence des facteurs (trigger) non spécifiques, par un *mécanisme d'IgE indépendant*.

Les facteurs déclencheurs de l'asthme bronchique non spécifique

1. Stimuli infectieux et viraux :
 - Chez l'enfant : VRS, virus para grippal
 - Chez l'adulte : Rhinovirus, virus grippal
2. Facteurs irritatifs d'inhalation :
 - Fumée de cigarette
 - Polluants atmosphériques (NO₂, O₃, SO₂)
 - Polluants professionnels (platine, chrome, nickel, détergents, laques, teintures)
3. Reflux gastro-oesophagien
4. Effort physique intense en air froid
5. Le stress émotionnel
6. L'aspirine et autres AINS
7. Beta-bloquants (B₁)

III. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Caractéristiques:

Les mécanismes physiopathologiques dans l'asthme bronchique sont complexes et intriqués :

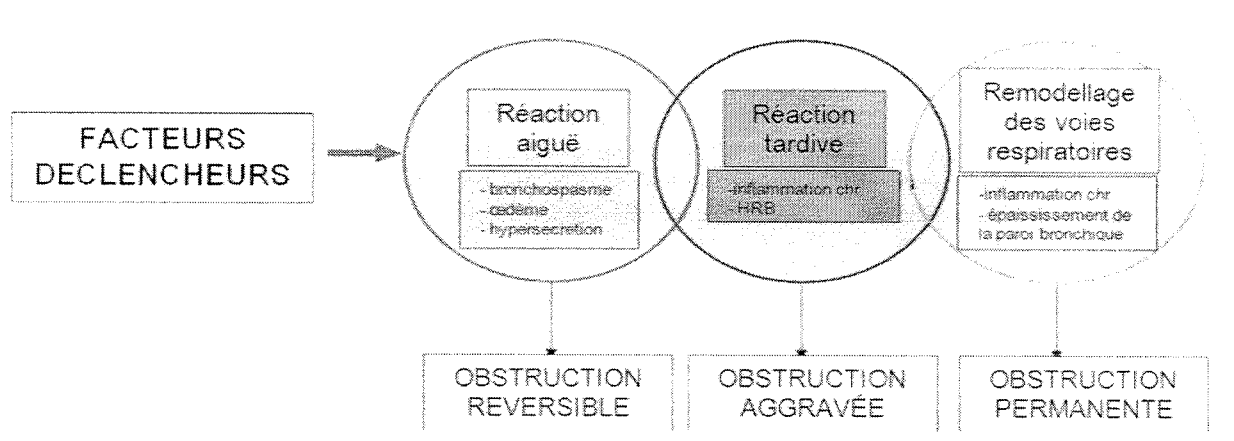
✓ l'existence des interactions complexes entre les **cellules inflammatoires**: *mastocytes, éosinophiles, lymphocytes Th2*, neutrophiles, macrophages et les **cellules épithéliales** & les **cellules musculaires lisses** au **niveau des voies aériennes**

✓ l'événement commun est la **dégranulation des mastocytes** au niveau de l'interstice pulmonaire, déclenchée par un *mécanisme IgE-dépendant* (dans l'asthme extrinsèque) ou *IgE-indépendant* (dans l'asthme intrinsèque) avec **2 conséquences** (Tab.2) et (Fig 1):

1. **la réaction aiguë (la réponse immédiate)** : le déclenchement de la crise d'asthme bronchique (obstruction réversible) par *bronchospasme, œdème et hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent*.

2. **la réaction tardive (la réponse en retard)** : le déclenchement du **processus inflammatoire chronique** responsable de l'*hyperréactivité bronchique* (obstruction aggravée) et le *remodelage des voies respiratoires* (obstruction permanente).

Figure 1. L'évolution de l'obstruction dans l'asthme bronchique.



B. Le rôle des MASTOCYTES

✓ elles sont les *cellules principales de la crise d'asthme bronchique* et libèrent les médiateurs chimiques qui peuvent être groupés en **3 catégories**:

1. Médiateurs à effet BRONCHOCONSTRICTEUR

- induisent la *crise d'asthme bronchique* dans le cadre de la **réaction aiguë** (la réponse immédiate):
- *médiateurs primaires*: l'histamine
- *médiateurs secondaires*: les *leukotriènes LTC4, LTD4, LTE4* (nommés antérieurement SRS-A : Slow Reactive Substance of Anaphylaxia)

2. Médiateurs à effet CHÉMOTACTIQUE et ACTIVATEUR

- déterminent la *formation d'un infiltrat inflammatoire local* dans le cadre de la **réaction tardive** (la réponse en retard): *pour les éosinophiles*: LTB4, cytokines (IL-4, IL-5, GM-CSF), TNF-alpha et *pour les neutrophiles*: TNF- alpha

3. Médiateurs avec un rôle dans le REMODELAGE DES VOIES RESPIRATOIRES

- **TNF- alpha** initie la *réponse inflammatoire chronique* responsable du *remodelage des voies respiratoires* par la:
 - stimulation de la *prolifération des fibroblastes*
 - augmentation de la *production des glycoprotéines de la structure de la matrice extracellulaire*
 - *l'hyperplasie des cellules muqueuses*

C. Le rôle des ÉOSINOPHILES

- ce sont les *cellules principales de la réaction tardive*, responsable de l'**inflammation neurogène** et l'**HRB**:

✓ Sous l'action d'IL-4, IL-5 et GM - CSF, produits par les mastocytes et les lymphocytes Th2, les éosinophiles libèrent (par dégranulation) la **protéine basique majeure** et la **protéine cationique**, tous les deux étant cytotoxiques pour les cellules de l'épithélium respiratoire

✓ La dénudation épithéliale déclenche et entretient le **réflexe d'axone** médié par les fibres amyéliniques du type C (conduction rétrograde) des parois des voies respiratoires.

✓ l'*activation des fibres amyéliniques du type C détermine la libération de la substance P qui déclenche le bronchospasme par dégranulation mastocytaire (libération de l'histamine) et entretient l'inflammation locale par un effet vasodilatateur*

D. Le rôle des LYMPHOCYTES Thelper

- ce sont des *cellules responsables du développement de la réaction d'hypersensibilité du type I de la pathogenèse de l'asthme bronchique extrinsèque*

1. La sous-population Th2:

- ✓ se différencie comme réponse aux **allergènes et aux parasites**
- ✓ sécrète l'**IL-4 et l'IL-13** responsables de la différenciation des **lymphocytes B** en plasmocytes sécréteurs d' **IgE** sécrète l'**IL-4, l'IL-5 et GM-CSF** responsables du recrutement et l'activation des **éosinophiles**

2. La sous-population Th1:

- ✓ se différencie comme réponse aux **antigènes bactériens**
- ✓ sécrète l'**IL-2 et l' TNF-alpha** qui activent les **macrophages**
- ✓ stimule la différenciation des **lymphocytes B** en plasmocytes sécréteurs d' **IgM et d'IgG**

D. Le rôle des NEUTROPHILES

- ce sont les cellules de la réponse inflammatoire aiguë qui favorisent aussi le *début de l'inflammation chronique* avec **action directe** par la production de protéases et de molécules cytotoxiques par rapport aux structures bronchiques et avec **action indirecte** par le **recrutement d'autres cellules inflammatoires**.

E. Le rôle des MACROPHAGES

- ce sont les *cellules responsables de l'inflammation chronique et du remodelage des voies respiratoires et de l'obstruction bronchique permanente* par la sécrétion de certains **facteurs de croissance** qui déterminent la **prolifération des fibroblastes** au niveau de la matrice extracellulaire.

Tableau 2. Les conséquences de l'activation et de la dégranulation mastocytaire.

Caractéristiques	Réaction AIGUË (la réponse immédiate)	Réaction TARDIVE (la réponse en retard)
Évolution temporelle	Début: minutes Maxima: 10-20 minutes Rémission: 60-90 minutes	Début: 3-5 heures Maxima: 8-24 heures Rémission: jours/semaines
Manifestation majeure	La crise d'asthme bronchique: - bronchospasme - œdème de la muqueuse bronchique - hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent	L'inflammation bronchique chronique: - dénudation de l'épithélium bronchique - infiltration/épaississement de la muqueuse bronchique - fibrose sous-muqueuse - hypertrophie de la musculature lisse - hypertrophie des glandes muqueuses
Cellules impliquées	Mastocytes	Eosinophiles Neutrophiles Lymphocytes Th1 Macrophages Mastocytes
Conséquence	■ Obstruction bronchique réversible	■ Le prolongement et l'amplification de la réaction immédiate, avec l'aggravation de l'obstruction bronchique par l'installation de l'HRB ■ Obstruction bronchique permanente par le remodelage des voies respiratoires (Fig. 2)

IV. LES CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES

A) Le syndrome OBSTRUCTIF est la conséquence :

- l'hyperréactivité bronchique
- l'œdème de la muqueuse
- l'hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent

✓ Les conséquences fonctionnelles de l'OBSTRUCTION:

- troubles de distribution de la ventilation et de la perfusion
- trouble des échanges gazeux pulmonaires
- **Dans les crises légères/modérées:** bradypnée, toux et wheezing modérés et trouble ventilatoire obstructif (**chute du VEMS, CV** normale ou légèrement diminuée)
- **Dans les crises sévères:** tachypnée (l'utilisation des muscles accessoires), wheezing intense, toux inefficace, trouble ventilatoire obstructif sévère < 50%, CV diminuée et hyperinflation pulmonaire par augmentation du **VR, CPT** normale)

B) Les troubles de DISTRIBUTION DE LA VENTILATION ET DE LA PERFUSION

• Caractéristiques:

1. La distribution diffuse, non homogène de l'obstruction bronchique génère la **coexistence des territoires hypo-ventilés et normo/hyper-ventilés** entraînant une **altération du rapport ventilation alvéolaire/perfusion (VA/Q)**
2. L'augmentation du **travail ventilatoire** (utilisation des muscles respiratoires accessoires) détermine l'augmentation de l'amplitude de l'inspiration avec:
 - **hyperinflation pulmonaire**
 - **la compression des vaisseaux pulmonaires**, et l'apparition du **pouls paradoxal** (la baisse de la TA systolique pendant l'inspiration)

C) Les troubles des ÉCHANGES GAZEUX PULMONAIRES

- **Caractéristiques:** la **modification des pressions partielles des gaz sanguins** et l'installation de l'**insuffisance respiratoire (IR)**

1. **Dans la crise légère/moyenne :** l'obstruction n'affecte pas tous les territoires pulmonaires et l'**IR** est **partielle**:
 - la baisse de la PaO₂ = **hypoxémie** (qui induit hyperventilation compensatoire avec *tachypnée*)
 - la baisse de la PaCO₂ = **hypocapnie** avec **alcalose respiratoire**
2. **Dans la crise sévère :** l'obstruction affecte tous les territoires pulmonaires, et l'**IR** est **globale**:
 - la baisse de la PaO₂ = **hypoxémie** avec cyanose
 - l'augmentation de la PaCO₂ = **hypercapnie** avec **acidose respiratoire**