**Intitulé de la conférence**

|  |
| --- |
| **ETHIOPATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE****DE L’ASTHME BRONCHIQUE** |

Année 2015 – 2016

Dr M.HADJADJ-AOUL

**Document pédagogique**

**SOMMAIRE**

1. **DÉFINITION : GENERALITES**
2. **CLASSIFICATION ÉTIOPATHOGÉNIQUE**
3. **L’asthme bronchique EXTRINSÈQUE (l’asthme ALLERGIQUE)**
4. **L’asthme bronchique INTRINSÈQUE (non allergique)**
5. **PHYSIOPATHOLOGIE**
6. **Caractéristiques**
7. **la réaction aiguë (la réponse immédiate)**
8. **la réaction tardive (la réponse en retard)**
9. **Le rôle des MASTOCYTES**
10. **Médiateurs à effet BRONCHOCONSTRICTEUR**
11. **Médiateurs à effet CHÉMOTACTIQUE et ACTIVATEUR**
12. **Médiateurs avec un rôle dans le REMODELAGE DES VOIES RESPIRATOIRES**
13. **Le rôle des ÉOSINOPHILES**
14. **Le rôle des LYMPHOCYTES Thelper**
15. **La sous-population Th2**
16. **La sous-population Th1**
17. **Le rôle des NEUTROPHILES**
18. **Le rôle des MACROPHAGES**
19. **LES CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES**
20. **Le syndrome OBSTRUCTIF est la conséquence**
21. **Les troubles de DISTRIBUTION DE LA VENTILATION ET DE LA PERFUSION**
22. **Les troubles des ÉCHANGES GAZEUX PULMONAIRES**
23. **Dans la crise légère/moyenne**
24. **Dans la crise sévère**

**ETHIOPATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE**

**DE L’ASTHME BRONCHIQUE**

1. **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 *wheezin*g

**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 définie 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, carbacol, 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 b-2 dont la fonction est essentiellement bronchodilatatrice.*
* *Il existe un 3ème système nerveux, (Non Adrénergique, Non Cholinergique) libérant des neuropeptides pro inflammatoires*
1. **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** produisantes d’**IgE spécifiques** (réagines)
* Les IgE se fixent sur les **mastocytes** *de l’interstice pulmonaire*
1. **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 **complex allergène-IgE** déterminent la **dégranulation mastocytaire** par le *mécanisme IgEdépendant*
* **L’histamine** et les **leukotriènes** libérées par les mastocytes déclenchent la **crise d’asthme bronchique extrinsèque**  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**  la réaction **tardive** (ou la réponse *en retard*)

**B) L’asthme bronchique INTRINSÈQUE (non allergique)**

* **Caractéristiques:**
* Représente *30-50%* des cas d’asthme bronchique
* Apparait 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
1. Facteurs irritatifs d’inhalation :
* Fumée de cigarette
* Polluants atmosphériques (N02, 03, S02)
* Polluants professionnels (platine, chrome, nickel, détergents, laques, teintures)
1. Reflux gastro-oesophagien
2. Effort physique intense en air froid
3. Le stress émotionnel
4. L’aspirine et autres AINS
5. Beta-bloquants (B1)

**III. PHYSIOPATHOLOGIE**

1. **Caractéristiques:**

Les mécanismes physiopathologiques dans l’asthme bronchique sont complexes et intriguées :

* 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 *IgEindépendant* (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.**



1. **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)
1. **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
1. **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 glicoprotéines de la structure de la matrice extracellulaire*
* *l’hyperplasie des cellules muqueuses*
1. **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*
1. **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 différentie comme réponse aux **allergènes et aux parasites**
* sécrète l’**IL-4 et** l’**IL-13** responsables de la différentiation 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**
1. **La sous-population Th1:**
* se différentie comme réponse aux **antigènes bactériens**
* sécrète l’**IL-2** et l’ **TFN-**alpha qui activent les **macrophages**
* stimule la différentiation des **lymphocytes B** en plasmocytes sécréteurs d’**IgM** et d’**IgG**
1. **Le rôle des NEUTROPHILES**
* ce sont les cellules de la réponse inflammatoire aigue 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****.*
1. **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.

****

**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** entrainant 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 *tachypn*é*e*)
* la baisse de la PaCO2 = **hypocapnie** avec **alcalose respiratoire**
1. **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**