

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

### **I/ Définition;**

« L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes, cette inflammation est secondaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe, comprenant notamment des mastocytes et des éosinophiles. Sur un terrain particulier, cette inflammation entraîne des symptômes qui sont en général en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement ; par ailleurs cette inflammation est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli. »  
(Consensus international 1992).

### **II/ L'Hyperréactivité bronchique (HRB) :**

-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, 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 ;*

\*Anomalies du muscle lisse bronchique (hypertrophie musculaire lisse)

\*Rôle de l'innervation des bronches

\*Rôle de l'inflammation

### **III/L'inflammation dans l'asthme :**

Toutes les cellules capables de migrer dans les voies aériennes sont impliquées dans l'inflammation bronchique.

Lymphocytes T et B, les CD, mastocyte activé, éosinophile, macrophage neutrophile réagissant avec les cellules résidentes, les cellules endothéliales, épithéliales, fibroblastes et muscles lisses.

L'inflammation est de 2 ordres :

- Inflammation de la paroi bronchique (éosinophiles, lymphocytes, mastocytes...)

- Inflammation endoluminale : composée essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Ces polynucléaires neutrophiles (PN) sont une véritable bombe car ils libèrent de nombreuses protéases et substances toxiques pour les bronches.

### **Cellules présentant l'Ag :**

**-Cellules professionnelles;** cellules dendritiques, Langerhans, Lymphocyte, Système monocyte macrophage

**-Cellules non professionnelles;** Mastocyte, lymphocyte T, C endothéliales, Cellules épithéliales

### **A-Role des lymphocytes :**

\*Dans l'hypothèse d'un asthme allergique classique, les bronches sont en contact avec des poussières, des allergènes, des irritants... L'allergène est présenté au lymphocyte après être métabolisé par les cellules présentatrices de l'antigène CPA (les cellules épithéliales, dendritiques, macrophages).

\*Cet antigène va être reconnu par des lymphocytes de type "helper" CD4.

\*Les Th0 sont des cellules qui n'ont jamais rencontré l'antigène et vont se sensibiliser / Th0 → Naïfs

*A partir du moment où les Th0 ont rencontré l'antigène, ils peuvent suivre 2 voies :*

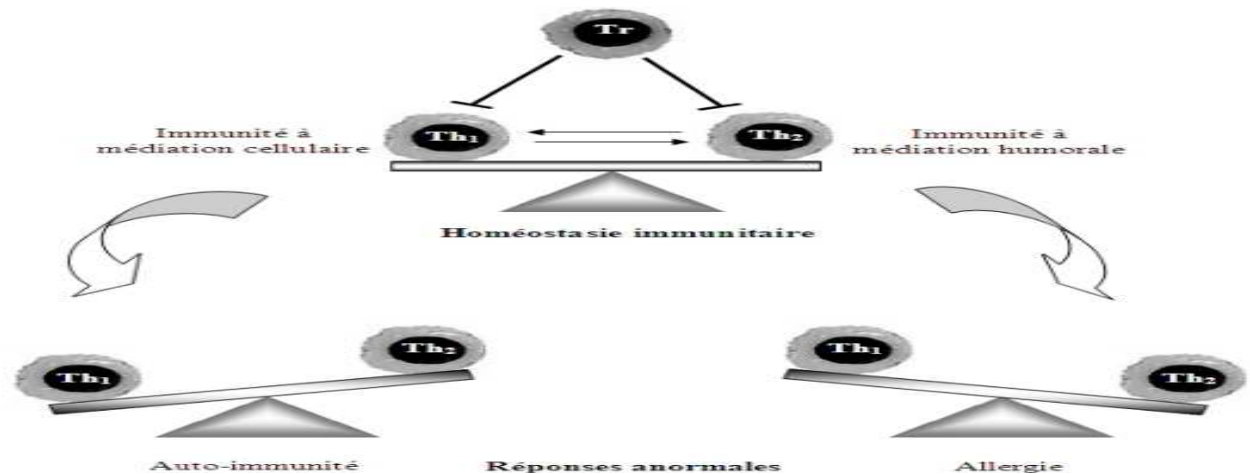
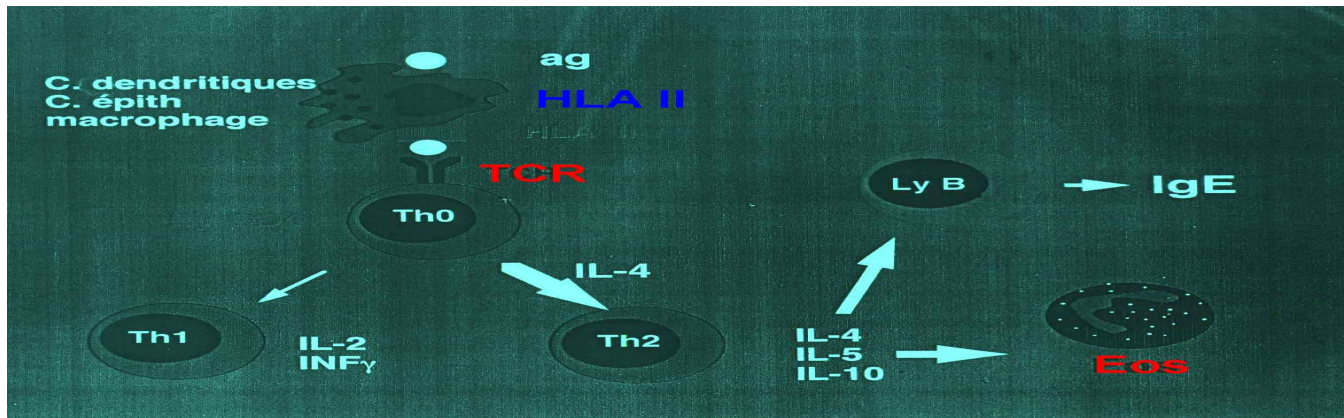
**-une voie Th1** qui aboutit à la sécrétion de certaines cytokines (notamment d'IL2 et l'interféron gamma).

Il s'agit de la voie de la réponse infectieuse.

***TH1: Microorganismes intracellulaires / Maladies auto-immunes***

**- une voie Th2** : cette voie est privilégiée chez l'asthmatique au contact de son allergène pour des raisons que l'on ignore. Cette voie Th2 aboutit à la sécrétion de cytokines différentes de celle de Th1. Parmi ces cytokines, il y a IL-4, IL-5, IL-10. IL-5 qui permet l'afflux d'éosinophiles. IL-4 agit en permettant la transformation des lymphocytes B qui se mettent à sécréter des IgE.

***TH2: Bactéries extracellulaires et parasites / Maladies allergiques***



### Lymphocytes T Régulateurs « Treg »

- Capables de supprimer in vitro l'activation des cellules T en produisant IL10 et/ou TGF
- Elles seraient importantes dans les mécanismes de tolérance et déficientes chez l'atopique
- Elles augmentent lors de l'immunothérapie spécifique facilitant la tolérance vis-à-vis de l'allergène

### B-Effecteurs cellulaires de la réaction inflammatoire :

1/Mastocytes : les mastocytes sont présents tout au long de l'arbre respiratoire. L'activation des mastocytes induit la sécrétion de médiateurs préformés (histamine, cryptases, cytokines) et la synthèse de la sécrétion de nouveaux médiateurs ( PG, leucotriènes, cytokines)

2/Eosinophiles : c'est une des cellules clés de l'inflammation de l'asthmatique. Sa présence quasi constante et son riche équipement en médiateurs sont tenus pour responsables de la majorité des lésions observées (action cytotoxique envers l'épithélium bronchique et effets broncho constricteur de ses médiateurs). L'éosinophilie sanguine et alvéolaire est corrélée à la sévérité de l'asthme.

3/ Les Macrophages : en dehors de leur activité essentielle qu'est la phagocytose, les macrophages ont d'autres fonctions ; la présentation de l'Ag aux LT, et des activités sécrétoires (libération d'enzymes, de cytokines....).

4/ les cellules épithéliales : des voies aériennes et les polynucléaires neutrophiles ; ont un rôle moins important.

### C-Médiateurs de la réaction inflammatoire des voies aériennes :

1/Histamine ; elle se trouve en grande quantité dans le tissu bronchique et plus précisément dans les mastocytes. Elle est stockée dans les granulations de mastocytes et de basophiles.

Un mécanisme allergique IgE dépendant peut libérer l'histamine des mastocytes et des basophiles, un grand nombre de stimuli physiques (froid et chaleur..) et pharmacologiques (drogues) peuvent le faire également.

L'effet de l'histamine sur les voies aériennes est : contraction du muscle lisse bronchique, augmentation de la perméabilité et des sécrétions

**2/Prostaglandines et thromboxanes** ; PG broncho constrictrices (PGD2 et PGF2alpha qui agissent en activant les récepteurs au thromboxanes). La thromboxane A2 et ses analogues stables sont de puissants broncho constricteurs et favorisent le développement d'un œdème de la muqueuse.

**3/Les Leucotriènes** ; ces médiateurs jouent un rôle dans la maladie asthmatique. Les leucotriènes sont synthétisés par de nombreux types cellulaires. L'enzyme nécessaire à leur synthèse est la 5 lipo-oxygenase ; enzyme cytoplasmique régulée par une protéine membranaire nommée FLAP (five-lipo-oxygenase Activating protein). L'activation de la 5 lipo-oxygenase induit la synthèse de leucotrienes B4, puissant agent chimioattractant pour les PN, et de leucotrienes C4, D4, E4 qui sont broncho constricteurs, induisent une HRB, augmentent la perméabilité vasculaire et stimulent la sécrétion de mucus.

**4/Platelet Activating factor (PAF)** ; c'est un dérivé des phospholipides membranaires et a des propriétés broncho constrictrices, augmente la perméabilité vasculaire et la sécrétion de mucus.

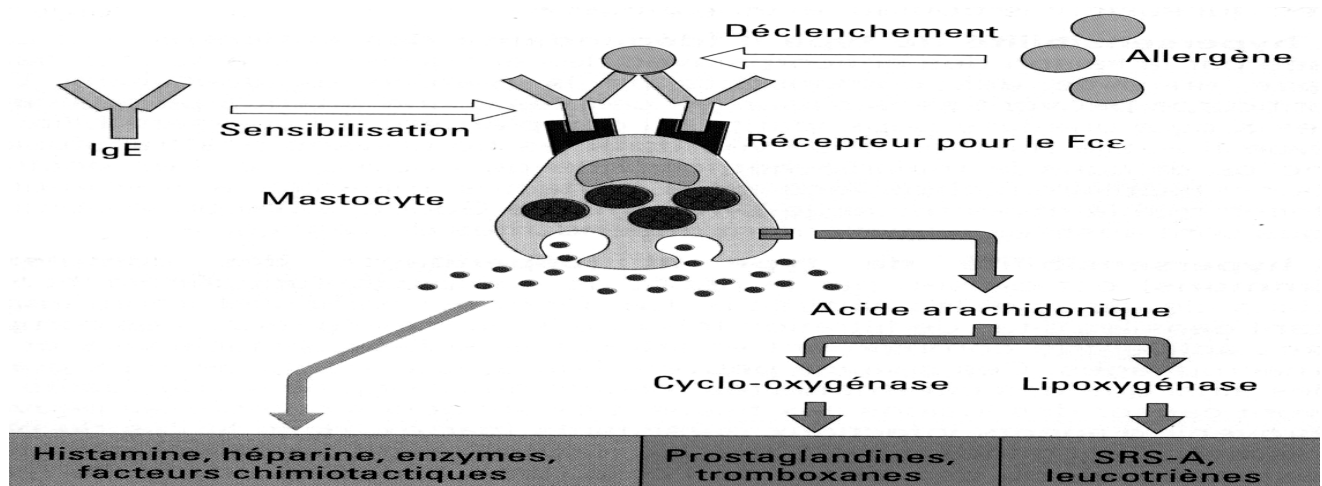
**5/Bradykinine (BK)**; puissant broncho constricteur et induit également une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire favorisant l'œdème, stimule les sécrétions des cellules épithéliales bronchiques et des glandes sous muqueuse.

**6/Endothélines** ; sont synthétisées dans les voies aériennes par différents types cellulaires ; C épithéliales, C neuroendocrines, macrophages, mastocytes, etc. L'ET induit une broncho constriction et possède également des propriétés pro inflammatoires. Elle exerce des effets chimioattractant pour les fibroblastes, stimule leur prolifération, favorise la synthèse de collagène et induit la prolifération de cellules musculaires lisses des voies aériennes. L'ensemble de ces propriétés fait de L'ET une molécule profibrosante qui pourrait être impliquée dans le remodelage bronchique.

**7/Cytokines** ; jouent un rôle en régulant l'inflammation chronique des voies aériennes.

#### **IV/ Réaction d'hypersensibilité immédiate et phase tardive :**

**A-L'hypersensibilité immédiate** ; la réaction est dite immédiate car elle survient dans les minutes qui suivent cette réintroduction antigénique ; broncho constriction. Une fois que des IgE spécifiques contre un allergène donné ont été produites et secrétées par les lymphocytes B, ces IgE vont se fixer sur leurs récepteurs à la surface d'autres cellules.



**B/La phase tardive** ; est caractérisée par un infiltrat cellulaire inflammatoire à polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles) et à cellules mononuclées (lymphocytes T et mono- macrophage). Elle

survient inconstamment dans les 2 à 8H suivant le contact antigénique. Cet afflux cellulaire est secondaire à la libération par les mastocytes, lors de la phase précoce, de médiateurs (leucotriènes, PG, PAF...) de cytokines qui sont chimioattractives (IL1, IL8, TNF $\alpha$ ).

-Ces médiateurs libérés induisent également l'expression de molécules d'adhésion, notamment par les cellules endothéliales, permettant ainsi le recrutement des cellules sur le foyer inflammatoire.

-Les cellules recrutées, et entre autre, les éosinophiles, vont pouvoir libérer leurs médiateurs cytotoxiques aggravant alors les lésions tissulaires et pérennisant l'inflammation.

\*Dans l'asthme allergique, la réaction tardive survient chez environ 50% des adultes asthmatiques et plus fréquemment encore chez l'enfant. Elle se traduit par une réapparition ou une aggravation des symptômes à la 3eme ou 4eme H, qui ont une intensité souvent plus importante que la crise initiale et est maximale entre la 8eme et la 12eme H

#### **V/CAT :**

-L'intégration de l'ensemble des données permet de mieux comprendre la stratégie thérapeutique;

-Les corticoïdes puissants et anti-inflammatoires et doivent être administrés par voie locale

-Eviction de l'allergène quand c'est possible

-Désensibilisation spécifique visant à obtenir un Switch Th1/Th2

-Utilisation d'inhibiteurs de la synthèse ou d'antagonistes de récepteurs des médiateurs tels les antileucotriènes.



**Université d'Oran**  
**Faculté de Médecine**

**Tous droits réservés. Ce fichier peut être diffusé librement à condition que ce soit gratuitement et qu'il n'y soit apporté aucune modification.**

*Auteur : Pr BERRABAH*

*Numérisation: Khalil BELHAZADJI le 8 septembre 2014*