Physiopathologie de l’asthme

Pr A . Ouardi

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

I/ DEFINITION ;

« 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'HYPERREACTIVITE 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 ;

- 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
  - cellules de Langerhans
  - Lymphocytes B
  - Système monocyte macrophage
- Cellules non professionnelles;

  Mastocyte, lymphocyte T, C endothéliales, C 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.
  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.

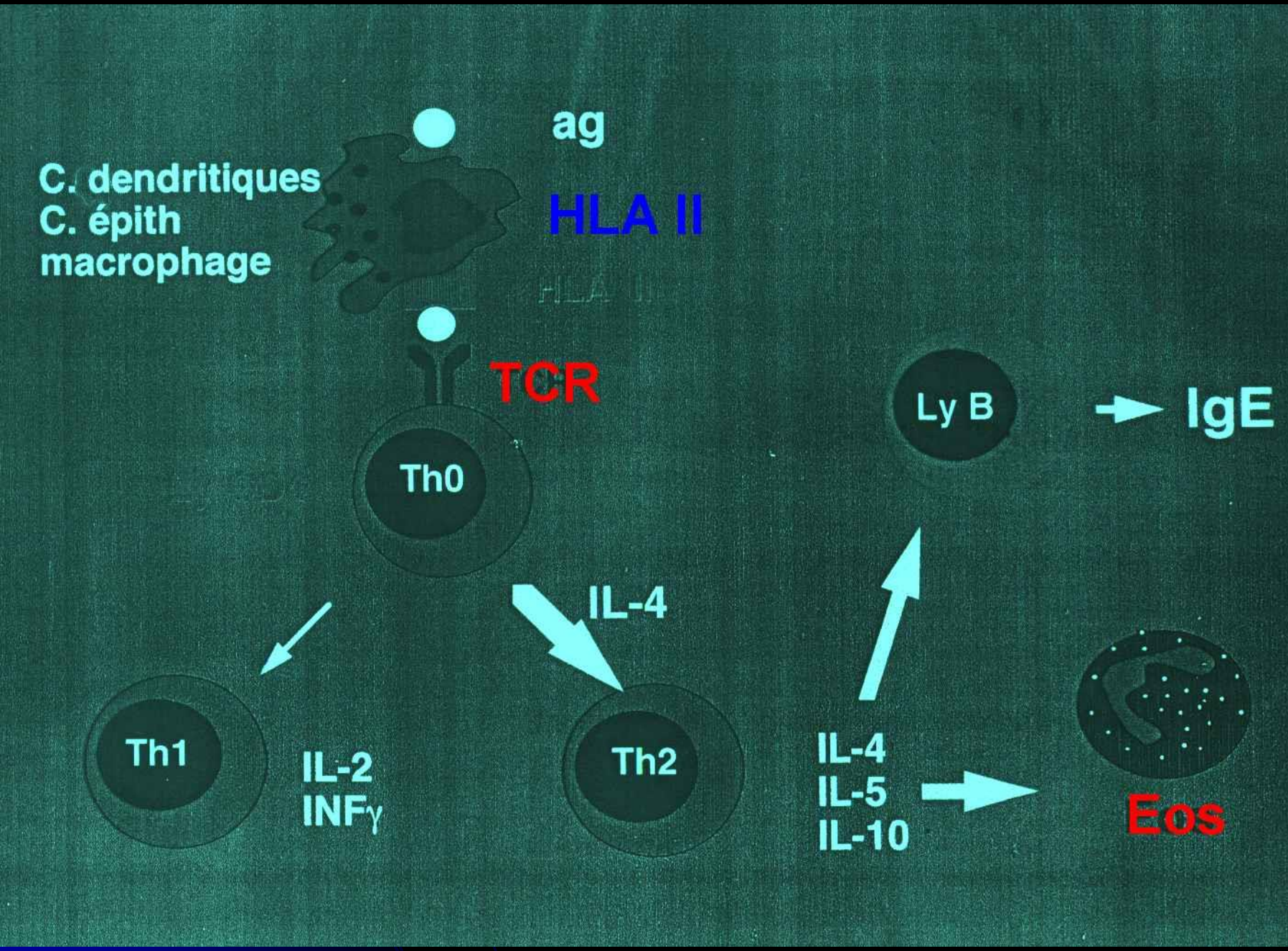
TH1:

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

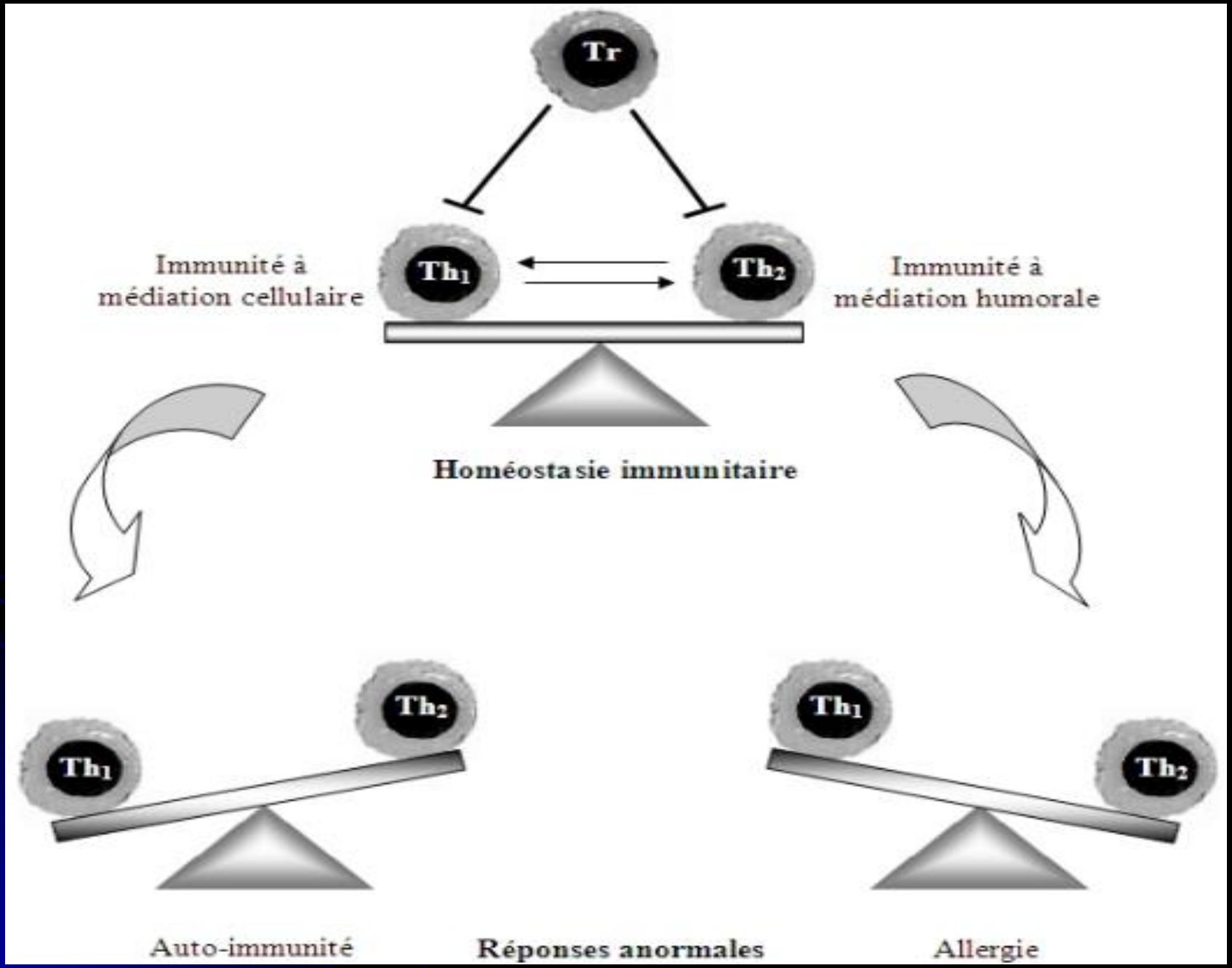

ag
C. dendritiques
C. épith
macrophage
HLA II
TCR
Ly B
IgE
Th0
IL-4
Th1
IL-2
INFγ
Th2
IL-4
IL-5
IL-10
Eos

- 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'allergene


Tr
Th1
Th2
Immunité à médiation cellulaire
Immunité à médiation humorale
Homéostasie immunitaire
Th2
Th1
Th1
Th2
Auto-immunité
Réponses anormales
Allergie

B/EFFECTEURS CELLULAIRES DE LA REACTION 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, leucotrienes, cytokines)

2/Eosinophiles : c'est une des cellules clés de l'inflammation de l'asthmatique. Sa présence quasi constante et son riche equipement 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 alveolaire 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 fonction ; la présentation de l'Ag aux LT , et des activités sécrétoires(libération d'enzymes, de cytokines….).
-
- **4/ les cellules epîtheliales** des voies aériennes et les polynucléaires neutrophiles ; ont un rôle moins important.

C/MEDIATEURS DE LA REACTION INFLAMMATOIRE DES VOIES AERIENNES :

- **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 secrétions

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

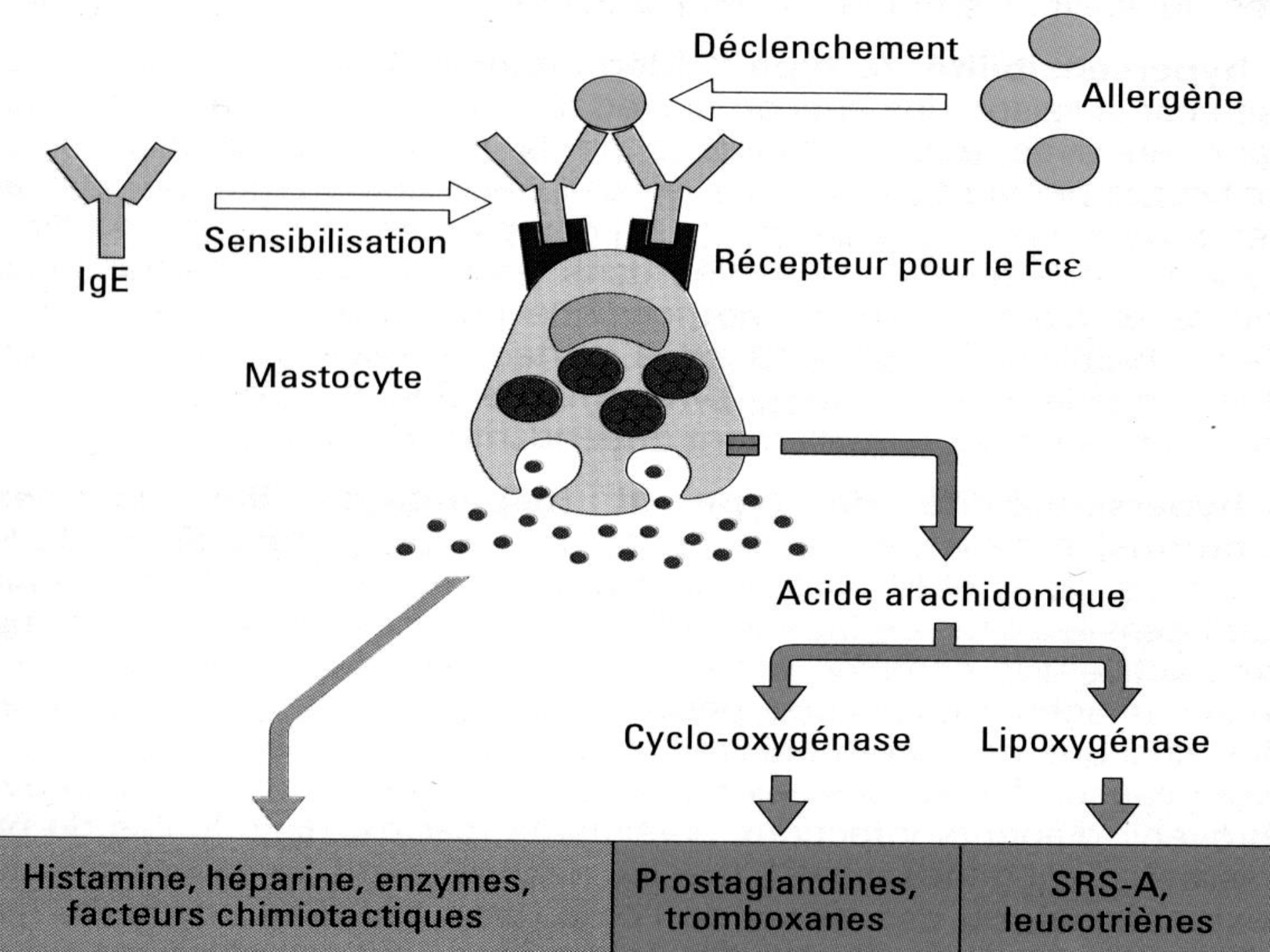
- **3/Les Leucotriènes** ; ces médiateurs jouent un rôle dans la maladie asthmatique. Les leucotriènes sont synthétisés par de nombreux types cellulaires. L'enzyme nécessaire à leur synthèse est la 5 lipo-oxygenase ; enzyme cytoplasmique régulée par une protéine membranaire nommée FLAP (five-lipo-oxygenase 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'oedeme, stimule les secrétions des cellules epîtheliales 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/ REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE 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.


Déclenchement
Allergène
IgE
Sensibilisation
Récepteur pour le Fcε
Mastocyte
Acide arachidonique
Cyclo-oxygénase
Lipoxygénase
Histamine, héparine, enzymes, facteurs chimiotactiques
Prostaglandines, tromboxanes
SRS-A, leucotriènes

- **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, TNFa).
- 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

- L’integration de l’ensemble des données permet de mieux comprendre la stratégie therapeutique;
- Les corticoides puissants anti_inflm et doivent etre administrés par voie locale
- Eviction de l’allergene quand c’est possible
- Desensibilisation specifique visant a obtenir un switch th2/th1
- Utilisation d’inhibiteurs de la synthese ou d’antagonistes de recepteurs des mediateurs tels les antileucotrienes