

## Atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme

Mohamed Ridha Charfi – Maher Abouda

Service de Pneumologie - Hôpital des FSI - La Marsa  
Université Tunis El Manar - Tunisie

### Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches impliquant de nombreuses cellules et éléments cellulaires associée à une hyperréactivité bronchique qui entraîne des épisodes récurrents de dyspnée sifflante avec obstruction bronchique variable généralement réversible (1). Les lésions anatomiques de l'asthme, observées sur des prélèvements autopsiques ou sur des biopsies bronchiques, associent une infiltration inflammatoire de la muqueuse bronchique avec desquamation cellulaire, hyperplasie et contraction du muscle lisse bronchique, hypersécrétion et parfois bouchons muqueux, vasodilatation et œdème (2). L'association de ces phénomènes inflammatoires, du spasme bronchique et de l'hypersécrétion muqueuse entraîne un trouble ventilatoire obstructif (TVO) généralement réversible. Par ailleurs, la présence d'une fibrose sous-épithéliale avec dépôt de collagène témoigne d'un remodelage bronchique dont la principale conséquence est la diminution de la réversibilité du TVO. Sur le plan cellulaire, l'inflammation de l'asthme implique les lymphocytes TH2 et les éosinophiles ainsi que les lymphocytes B et les mastocytes. Différents cytokines sont aussi impliquées telles que les interleukines (IL) 4, 5, 9 et 13 et les chimiokines de type CCL (3).

Toutes ces anomalies de l'asthme ont été rapportées dans les grosses et moyennes bronches. Qu'en est-il pour les petites voies aériennes (PVA) ?

L'évaluation du rôle des PVA dans l'asthme est confrontée à différents obstacles notamment la difficulté de l'accès direct aux voies aériennes distales et le manque de sensibilité des méthodes d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) de routine qui sont peu corrélées avec les données anatomopathologiques. Malgré ces difficultés, l'atteinte des PVA dans les maladies obstructives a été évoquée, déjà depuis 1967, grâce aux travaux de Hogg et Macklem (4). Par ailleurs, l'introduction de nouvelles méthodes d'EFR, de biologie et d'imagerie a permis une meilleure connaissance de ces atteintes.

### Preuves anatomiques et fonctionnelles de l'atteinte des PVA dans l'asthme

L'analyse anatomo-pathologique des PVA sur des prélèvements autopsiques ou sur pièce opératoire ou biopsie transbronchique de patients asthmatiques montre des lésions semblables de celles des grosses et moyennes bronches à type de dénudation de l'épithélium, hyperplasie des cellules glandulaires, infiltration par des cellules inflammatoires (éosinophiles, lymphocytes), hyperplasie du muscle lisse bronchique et épaissement de la membrane basale (5).

Des lavages bronchiolo-alvéolaires (LBA) réalisés chez des asthmatiques retrouvent une accumulation de cellules

inflammatoires et particulièrement des éosinophiles témoignant d'une inflammation des PVA (6). Par ailleurs, l'expression de l'ARNm de certaines cytokines impliquées dans l'asthme telles que l'IL4 et l'IL5 n'est pas limitée aux grosses voies aériennes et est retrouvée aussi au niveau des PVA (7). La comparaison de la distribution des cellules inflammatoires dans la paroi bronchique montre une certaine différence entre les PVA et les grosses bronches chez les asthmatiques. Ainsi, l'accumulation des cellules inflammatoires prédomine dans le versant interne des grosses bronches et dans le versant externe des PVA. De même, l'inflammation semble plus sévère au niveau des PVA avec accumulation significativement plus importante des éosinophiles activés (8). Enfin, des signes de remodelage bronchique sont retrouvés aussi bien dans les grosses que dans les petites voies aériennes et ce pour des asthmes légers à modérés (9).

Toutes ces lésions entraînent une obstruction des PVA. A l'état physiologique, les résistances des PVA ne représentent que 10% des résistances totales des VA. Dans l'asthme, il y a une augmentation des résistances des VA et particulièrement celles des PVA. En effet, la mesure directe des pressions dans les PVA par introduction d'un micro cathéter avec un micro manomètre dans les VA distales de patients asthmatiques a montré une augmentation des résistances des PVA dépassant 50% des résistances totales des VA (10). Par ailleurs, l'évaluation directe de la réponse à l'histamine des PVA par la mesure de la pression distale avant et après instillation d'histamine a été réalisée chez onze asthmatiques non symptomatiques et comparée à huit sujets normaux. Cette étude a mis en évidence une hyperréactivité bronchique des PVA prouvée par l'augmentation des résistances distales après instillation de l'histamine chez les asthmatiques. Cette réponse était réversible après instillation de bronchodilatateur (11). Tous ces résultats prouvent l'atteinte anatomique des PVA et la présence d'une inflammation plus sévère des PVA dans l'asthme ainsi que l'existence d'une obstruction sévère réversible et d'une hyperréactivité dans les PVA des asthmatiques.

### Evaluation non invasive de l'atteinte des PVA dans l'asthme

Différentes méthodes non invasives sont actuellement disponibles pour évaluer l'atteinte des PVA. Il s'agit de méthodes d'EFR, de méthodes biologiques et d'autres basées sur l'imagerie.

La spirométrie simple peut mettre en évidence des signes d'obstruction des PVA et notamment une augmentation du volume résiduel (VR) entraînant une augmentation du rapport VR/CPT et une diminution de la capacité inspiratoire (CI). De même, la diminution des débits expiratoires maximaux à 25% (DEM 25%) et à 50% (DEM 50%) de la capacité vitale forcée (CVF) qui entraîne un aspect creusé de la partie descendante de

la courbe débit/volume, témoigne d'une obstruction des PVA, ainsi que la diminution de la CVF qui traduit l'augmentation du piégeage gazeux à la fin de l'expiration. Un autre paramètre fonctionnel qui a longtemps été considéré comme un bon moyen d'évaluation de l'atteinte des PVA est le débit expiratoire maximal 25-75 (DEM 25-75). Ce paramètre est actuellement contesté car la limite inférieure de la normale diminue considérablement avec l'âge pouvant descendre au-dessous de 20% chez les personnes âgées (12,13). Un autre problème de ces méthodes d'EFR de routine est le manque de corrélation entre les résultats de la spirométrie et les données anatomo-cliniques. Par ailleurs, toutes ces anomalies fonctionnelles traduisent l'obstruction des PVA et n'explorent pas la simple atteinte des PVA sans obstruction.

Une étude comparant 158 asthmes sévères à 163 asthmes contrôlés a mis en évidence une augmentation significative du rapport VR/CPT dans le groupe asthmes sévères par rapport au groupe asthmes contrôlés. Cette augmentation est d'autant plus importante que le rapport VEMS/CVF est diminué. De même, l'étude a montré une diminution de la CVF proportionnelle à la diminution du rapport VEMS/CVF dans le groupe asthmes sévères (14).

Une autre méthode non invasive et plus intéressante d'évaluation de l'atteinte des PVA est la mesure des résistances par oscillations forcées. Cette technique consiste à appliquer au système respiratoire, au cours d'un cycle ventilatoire normal, des variations périodiques de pression entraînant des variations du débit respiratoire. La relation entre les variations de pression et celles de débit permet de mesurer la résistance des voies aériennes. De même, l'oscillométrie d'impulsions repose sur le même principe, sauf que l'application de la variation de pression se fait par impulsion isolée. Seules les pressions à basse fréquence inférieures ou égales à 5 Hz évaluent préférentiellement les PVA, alors que celles à haute fréquence sont amorties au niveau des grosses bronches. L'utilisation de cette méthode chez des patients ayant un asthme comparés à un groupe témoin a montré une augmentation des résistances des PVA dans l'asthme sévère alors que dans l'asthme léger à modéré, les résistances sont équivalentes à celles des sujets normaux (15).

Le volume de fermeture (VF) est le volume respiratoire à partir duquel les PVA des bases commencent à se fermer du fait de l'augmentation de la pression pleurale qui devient positive en fin d'expiration forcée. A l'état physiologique, ce volume est de 10%. L'augmentation du VF traduit une obstruction des PVA. Dans l'asthme, le VF est augmenté particulièrement dans l'asthme difficile à contrôler (16).

Parmi les méthodes biologiques, la mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé permet l'évaluation de l'inflammation dans l'asthme. Grâce à l'utilisation de modèles mathématiques sophistiqués, il est possible de distinguer, lors de la mesure du NO exhalé, la concentration du NO alvéolaire ( $C_{alv}NO$ ) qui reflète l'inflammation des PVA du NO bronchique qui informe sur l'inflammation des grosses et moyennes bronches. Dans l'asthme, la  $C_{alv}NO$  augmente significativement avec le nombre d'éosinophiles dans le liquide de LBA (17). Cette

concentration est significativement plus élevée dans l'asthme mal contrôlé par rapport à l'asthme bien contrôlé (15). De même, dans une étude ayant comparé la  $C_{alv}NO$  dans un groupe d'asthme réfractaire par rapport à un groupe d'asthme léger ou modéré et un groupe de témoins, la  $C_{alv}NO$  était significativement plus élevée dans l'asthme réfractaire par rapport à l'asthme léger ou modéré et les témoins. La différence entre le groupe asthme léger à modéré et le groupe témoin n'était pas significative. Lorsqu'on double la dose de corticoïdes inhalés chez les patients ayant un asthme réfractaire, la  $C_{alv}NO$  ne change pas alors que lorsqu'on les met sous corticoïdes par voie orale, cette concentration diminue d'une manière significative (17). Ceci peut s'expliquer par le fait que le dispositif d'inhalation utilisé ne permet pas aux corticoïdes d'atteindre les PVA. Par contre le traitement par voie générale qui peut atteindre cette zone, peut réduire l'inflammation des PVA.

Les techniques d'imagerie et notamment la tomographie de haute résolution constitue aussi un moyen pour évaluer l'atteinte des PVA. Cet examen peut rechercher au cours de l'expiration des signes de piégeage de l'air, qui peut être secondaire à des obstructions transitoires ou des spasmes des PVA ou en rapport avec un remodelage périphérique fixe. Le piégeage de l'air peut être quantifié par un score visuel ou mieux encore par une analyse densitométrique. Au cours de la dernière décennie, une nouvelle technique plus sophistiquée a été développée. Elle consiste à faire une analyse en trois dimensions assistée par ordinateur de l'arborescence des voies respiratoires distales. En utilisant cette technique chez des patients asthmatiques, il a été démontré une forte corrélation entre l'obstruction bronchique distale et l'épaisseur de la paroi des PVA (18).

#### Atteinte des PVA et phénotypes de l'asthme

La plupart des études sur l'atteinte des PVA dans l'asthme ont été réalisées chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé, même si certaines études ont mis en évidence ce type d'atteinte avec lésion de remodelage même dans des formes légères à modérées de l'asthme. Outre le phénotype asthme sévère non contrôlé, d'autres phénotypes seraient associés à l'atteinte des PVA, notamment l'asthme nocturne et l'asthme chez le fumeur (19). Un autre phénotype serait associé à l'atteinte des PVA, il s'agit de l'asthme de la personne âgée. En effet, avec l'âge, le déclin de la fonction respiratoire est plus rapide et le trouble ventilatoire obstructif est moins réversible. Par ailleurs, on observe chez les personnes âgées une dégénérescence des fibres élastiques du tissu de soutien autour des PVA. Tous ces phénomènes favorisent le piégeage de l'air dans l'asthme de la personne âgée (19). Chez les asthmatiques âgés, le rapport VR/CPT est augmenté particulièrement chez les patients ayant un asthme très ancien (20).

#### Conclusion

L'atteinte des VA dans l'asthme touche à la fois les grosses et les petites bronches. L'inflammation des PVA est différente et plus sévère entraînant une augmentation plus importante des

résistances. Cette atteinte est plus importante dans l'asthme sévère, non contrôlé et résistant au traitement. Les phénotypes concernés sont surtout l'asthme sévère et l'asthme du sujet âgé. Enfin, cette atteinte montre que les PVA constituent une cible importante du traitement de l'asthme et justifie le développement de dispositifs d'inhalation adaptés pour permettre aux traitements d'atteindre les voies aériennes distales.

## Références

1. Global Initiative for Asthma updated 2012 from NHBLI/WO World Report Global Strategy for asthma management and prevention.
2. Shifren A, Witt C, Christie C, Castro M. Mechanisms of remodeling in asthmatic airways. *J Allergy* 2012 ; 316049
3. Barnes PJ The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008 ; 118 : 3546-56.
4. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 1355-60.
5. Kraft M. The distal airways : are they important in asthma ? *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 1403-17.
6. Que LG, Yang Z, Stampler JS, Lugogo NL, Kraft M. S-nitrosoglutathione reductase, An important regulator in human asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 180 : 226-31.
7. Minshall EM, Hogg JC, Hamid QA. Cytokine mRNA expression in asthma is not restricted to the large airways. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 ; 103 : 386-90
8. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ, Doerschuk CM, Drazen JM. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 565-72.
9. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Dhanda R, Servi RJ, Ludwig MS, Hamid Q. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma : effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 ; 116 : 983-9.
10. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease : Direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl. Physiol*. 1992 ; 72 : 1016-23.
11. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 447-52.
12. Garcia G, Perez T, Verbanck S. Explorations fonctionnelles respiratoires des voies aériennes distales dans la BPCO. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 319-27.
13. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006 ; 129 : 369-77.
14. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 470-7.
15. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar NO and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 2011 ; 189 :121-9.
16. In't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1902-6.
17. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, Green RH, Brightling C, Wardlaw AJ, Pavord ID. Alveolar nitric oxide in adults with asthma : evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-91.
18. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, Santus P, Sofia M, Sverzellati N. Assessing and accessing the small airways : implications for asthma management. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2013 ; 26 : 172-9.
19. Contoli M, Kraft M, Hamid Q, Bousquet J, Rabe KF, Fabbri LM, Papi A. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes ? In search of proof. *Clinical & Experimental Allergy* 2012 ; 42 : 1150-60.
20. Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, Reibman J. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 162 : 1423-8.