

MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ACCES PAROXYSTIQUE DE L'ASTHME¹

Par

B. N. HALPERN

Hôpital Broussais-La Charité, Paris, France.

L'asthme appartient par son étiologie, par ses critères immunologiques et biologiques au groupe d'affections allergiques. S'il est encore impossible de démontrer la cause allergénique dans tous les cas, cette démonstration est toutefois possible chez un grand nombre de malades par des épreuves allergiques et thérapeutiques. On sait qu'au cours de la réaction antigène-anticorps, il y a libération de substances histaminiques dont les propriétés sont bien connues et qui sont responsables des perturbations physiologiques observées au niveau des conduits aériens durant le paroxysme asthmatique. La structure anatomique particulière du muscle bronchique, son innervation cholinergique, la disposition et le rôle des glandes annexes, ainsi que la fonction physiologique, si importante, de la muqueuse bronchique permettent d'expliquer la plupart des troubles cliniques.

Il ne nous appartient pas de discuter ici l'étiologie de l'asthme: nous nous bornerons à analyser quelques points essentiels du déterminisme de la crise paroxystique de l'asthme et notamment:

- 1° Le mécanisme de la dyspnée avec expirium prolongé;
- 2° Le rôle respectif du spasme et de l'oedème bronchique;
- 3° Les modifications sécrétoires.

1) *La Dyspnee Expiratoire.*

La respiration normale, eupneique, est une succession rythmique, harmonieuse et inconsciente des mouvements in-

¹ Travail subventionné par les fonds de la Caisse Nationale de Sécurité Sociale.

spiratoires et expiratoires dont la fréquence et la profondeur sont réglées essentiellement par le centre respiratoire et modulées par des afférences nerveuses apportées par les fibres du pneumogastrique ou émanant des zones réflexogènes sino-aortiques.

Les décharges rythmiques du centre respiratoire sont conditionnées avant tout par la teneur de l'air alvéolaire en anhydride carbonique. La dynamique respiratoire a pour rôle essentiel de maintenir constante la composition de l'air alvéolaire.

La dyspnée apparaît dès que la composition de l'air alvéolaire se trouve viciée. Dans l'asthme cette altération de la composition des gaz alvéolaires est due à l'obstruction des conduits aériens. Dans la révolution respiratoire normale la phase expiratoire occupe à peu près le même temps que la phase inspiratoire; or, un des caractères de la dyspnée asthmatique est une expiration prolongée.

Il nous semble superflu de rappeler que la respiration dyspnéique survient dans toute une série d'autres affections que l'asthme: acidose, intoxications exogènes ou endogènes, lésions nerveuses, lésions pleuro-pulmonaires, etc . . .

L'inspiration est réalisée par la tétanisation rythmique et périodique du diaphragme et de certains groupes de muscles thoraciques de posture. L'expiration est assurée avant tout par l'élasticité propre du tissu pulmonaire qui entre en jeu lorsque cesse la force antagoniste, c'est-à-dire lorsque les muscles inspiratoires ont atteint leur phase d'hypotonie. Les forces mises en jeu pour assurer les deux phases de la révolution respiratoire sont donc très inégales. L'inspiration est réalisée avec le concours d'une musculature très puissante pouvant vaincre facilement des obstacles considérables, alors que l'expiration n'est accomplie que par l'élasticité propre du poumon, qui est une force très faible, de quelques centimètres d'eau à peine. Une résistance accrue dans les conduits aériens, qui ne présente qu'une gêne minime pour l'acte inspiratoire neutralisera plus ou moins complètement la force expiratoire. La déflation pulmonaire sera donc incomplète lorsque se dé-

clanchera la phase inspiratoire suivante. La situation s'aggravera à la prochaine révolution respiratoire et cela conduira rapidement à une surdistension des alvéoles. Sous l'effet d'une distension plus forte, le tissu pulmonaire emmagasine une force d'élasticité plus grande pour expulser l'air courant. Ainsi un nouvel équilibre de volume pulmonaire s'établit ou une résistance accrue du fait de l'obstruction est contrebalancée par une énergie potentielle plus grande pour un tissu élastique comme le poumon. Lorsque celui-ci est maintenu dans un état de distension excessive prolongée, l'élasticité tissulaire tendra à s'affaiblir en fonction de la durée et de la fréquence des crises.

Le mouvement ralenti de l'air à travers les bronchioles rétrécies produit les sibilances et les ronchi. Deux conséquences en résultent qui donnent au paroxysme asthmatique ses caractères particuliers : un emphysème encore physiologique et réversible et une dyspnée avec expiration prolongée et sifflante.

L'emphysème avec ses caractères cliniques et radiologiques bien connus, ainsi que la dyspnée expiratoire et sifflante, les deux symptômes cardinaux de la crise d'asthme aiguë trouvent ainsi leur explication rationnelle.

Ajoutons à ceci un phénomène physiologique qui intervient comme cause d'aggravation : le *calibre bronchique varie au cours de deux phases de la révolution respiratoire en sens opposé* : le diamètre bronchique, ainsi que la longueur de l'arbre bronchique *s'accroissent* au moment de l'inspiration ; durant la phase expiratoire, au contraire, le calibre bronchique se *rétrécit*. La diminution du calibre bronchique durant la phase expiratoire intervient comme une résistance supplémentaire au moment où l'expulsion de l'air est confiée à la faible force de l'élasticité pulmonaire et constitue certes un facteur défavorable. Cet effet est cependant compensé dans les conditions normales par la diminution de la longueur de l'arbre bronchique. Mais au cours de la crise d'asthme, l'installation rapide de l'emphysème accroît démesurément la longueur de l'arbre bronchique et annule aussi le bénéfice qui compense à l'état normal la diminution du diamètre des bronches durant la

phase expiratoire. Les troubles de la dynamique respiratoire que nous venons de décrire, ne vont pas sans entraîner des modifications importantes de la composition de l'air alvéolaire. L'emphysème aigu qui s'établit rapidement détermine un accroissement de l'espace mort non seulement par la surdistension des alvéoles mais aussi par l'élongation importante des bronchioles. L'air courant ne parvient pas à ventiler efficacement l'air alvéolaire d'où accumulation d'anhydride carbonique, ainsi que le prouvent l'analyse des gaz respiratoires et la cyanose.

2) *Quel est le rôle respectif de l'oedème et du bronchospasme dans le déterminisme de l'accès paroxystique de l'asthme?*

Les troubles de la ventilation pulmonaire sont dus de toute évidence à une diminution du calibre des bronchioles. Mais est-ce un spasme ou un oedème bronchique?

On sait que l'arbre aérien est formé d'une multitude de conduits cylindriques dont le diamètre varie depuis le centimètre jusqu'au dixième de millimètre. Dans leur grande majorité les bronches sont constituées d'une gaine musculaire lisse, d'autant plus importante que la bronchiole est plus petite, et qui a une disposition transversale par rapport à l'axe des conduits. Cette gaine musculaire est charpentée d'un feutrage élastique et elle est tapissée d'un épithélium sécrétoire et cilié.

Il convient de se rappeler que pour la musculature et les glandes bronchiques, le système nerveux cholinergique est moteur et stimulateur, alors que le système nerveux adrénergique est inhibiteur. Le muscle bronchique réagit par une contraction à l'acétylcholine et surtout à l'histamine; de même l'administration d'un antigène à un animal préalablement sensibilisé est suivi d'un bronchospasme violent pouvant être mortel. Cette action bronchoconstrictrice de l'histamine et de l'antigène peut être neutralisée par l'adrénaline ou les antihistaminiques de synthèse.

L'asthme, avons-nous dit, est une maladie allergique et

appartient aux syndromes relevant de l'allergie humorale. Les anticorps circulants se fixent pour des raisons, que nous commençons à entrevoir, et où traumatismes, irritations et infections jouent un rôle favorisant, sur la cellule musculaire bronchique, qui désormais devient l'organe de choc. A la suite de la réaction entre l'antigène et l'anticorps fixé dans l'organe de choc, il y a libération locale d'histamine qui provoque l'obstruction des bronchioles.

Il est facile de démontrer la réalité de ces faits chez l'animal. Si un cobaye sensibilisé activement ou passivement à l'ovalbumine ou à un sérum hétérologue est soumis à l'inhalation de l'antigène, il ne tarde pas à mourir en quelques minutes par asphyxie due à l'obstruction bronchique. A l'autopsie, on trouve un emphysème suraigü comme dans l'asthme humain. Si l'on excise, chez l'animal sensibilisé les bronches et qu'on les suspende dans un milieu salin, on peut par l'addition *in vitro* de l'antigène, provoquer une contraction violente du muscle bronchique. Que ces phénomènes soient similaires ou identiques chez l'homme, ceci ressort de l'observation de Schild et de ses collaborateurs : un enfant asthmatique et sensibilisé aux pollens et à la poussière subissait dans un hôpital de Londres une lobectomie pour broncheectasie. Les auteurs anglais ont pu avoir la pièce opératoire et ont disséqué le muscle bronchique dont ils ont étudié « *in vitro* » les réactions. Lors de l'addition soit de pollen, soit de l'antigène extrait de poussière à la solution dans laquelle était maintenue la bronche en survie, ils obtinrent régulièrement une contraction de la bronche. Cette contraction fut spécifique et ne pût être obtenue qu'avec les antigènes auxquels l'enfant était sensibilisé. Cette contraction fut inhibée par les antihistaminiques de synthèse et non par l'atropine. Ainsi l'expérimentation sur l'animal et l'homme s'accordent sur ce point : la réaction entre l'antigène et l'anticorps fixé sur la cellule bronchique provoque une contracture de celle-ci par une libération de l'histamine endogène. Cependant une analyse plus poussée des phénomènes révèle qu'il existe une différence importante dans le mécanisme par lequel l'histamine et la réaction antigène-anticorps provoquent l'ob-

struction bronchique, bien que les symptômes conduisant à la mort de l'animal par asphyxie soient parfaitement similaires. Dans le cas de l'intoxication par l'histamine on n'observe qu'un bronchospasme pur et simple. La mort de l'animal qu'on a soumis aux aérosols d'histamine paraît être due exclusivement à une contraction violente et irréversible des bronchioles.

Tout différent est l'aspect des bronches des animaux ayant succombé au cours de la crise d'asthme allergique. Chez ces derniers on trouve un oedème considérable de la sphère conjonctivo-vasculaire péribronchique qui envahit la musculature et la muqueuse.

Cette différence est aisée à expliquer : l'histamine exogène, surtout lorsqu'elle est administrée par voie d'aérosols, provoque essentiellement un spasme bronchique qui conduit en quelques minutes à l'asphyxie de l'animal avec un tableau d'emphysème suraigu. Plus complexe est le mécanisme de la crise d'asthme lors de la réaction antigène-anticorps : l'histamine endogène libérée par les cellules endothéliales et bronchiques provoque une vasodilatation avec hyperperméabilité capillaire dont la conséquence est l'oedème que nous avons déjà signalé et l'obstruction bronchique relève, dans ces cas, partiellement de l'oedème et partiellement du spasme des bronchioles.

Que dans l'asthme allergique humain l'oedème constitue un élément important, ceci ressort des observations qui ont été faites par M. P. Vallery-Radot, Dubois de Montreynaud et nous-mêmes. Nous avons provoqué chez des sujets atteints d'asthme allergique avec cuti-réactions positives, des crises d'asthme par l'inhalation de l'antigène spécifique. Des examens bronchoscopiques suivis de biopsies ont été pratiqués avant, pendant et après la crise d'asthme provoquée. Ces recherches cliniques qui ont la rigueur et la valeur d'une expérience de laboratoire, ont mis en relief l'importance du facteur oedémateux, qui apparaît d'une manière quasi explosive et s'accompagne d'un afflux d'éosinophiles. Cet oedème, par sa localisation, son mécanisme, ses caractères anatomo cliniques, est en tout point semblable à celui

observé chez l'animal. Mais si l'oedème paraît être un élément essentiel de la dyspnée dans la crise d'asthme provoquée par des allergènes, nous n'avons pas constaté d'oedème évident dans les asthmes dont la cause allergique n'a pas pu être prouvée.

Comment expliquer alors la dyspnée dans les cas d'asthmes où on ne trouve pas d'oedème bronchique? Il faut se rappeler que les bronches sont douées d'une contractilité propre très énergique. Sans insister sur les contractions péristaltiques, que personne n'a jamais observées, les bronches peuvent réagir par des contractures parcellaires, segmentaires ou régionales à des incitations très variées. Parmi les stimuli susceptibles de provoquer ces contractions, il faut accorder une place importante aux excitations mécaniques. Les bronchoscopistes connaissent bien le spasme provoqué par l'extrémité du bronchoscope. La présence d'un corps étranger peut déterminer un spasme segmentaire ou régional de la bronche. Or, il semble que les sécrétions bronchiques elles-mêmes, modifiées comme elles le sont dans l'asthme, peuvent dans certaines conditions jouer le rôle d'un véritable corps étranger. En dehors de l'action obstrutrice qui peut être minime, elles peuvent à l'instar d'un embolus vasculaire pour le système artériel provoquer, par réflexe d'axone, une contraction violente et spasmodique de l'ensemble ou d'une partie plus ou moins importante de l'arbre bronchique. Ces contractures ne sont pas commandées par la libération d'histamine: elles sont sous la dépendance du système nerveux bronchomoteur, tributaire du pneumogastrique. Par conséquent, les antihistaminiques seront sans effet et ce sont les vagolytiques, les spasmolytiques, ainsi que les substances sympathomimétiques qui amèneront la cessation plus ou moins complète de la contracture.

3) *Reste le dernier problème: le rôle des sécrétions bronchiques.*

Les sécrétions bronchiques sont considérablement modifiées dans l'asthme aigu et chronique. On sait que l'arbre

bronchique est tapissé d'une muqueuse qui est à la fois sécrétoire et ciliée. L'appareil sécrétoire est constitué par deux sortes de cellules: les cellules caliciformes qui sécrètent la mucine et les cellules des glandes muqueuses et sereuses qui sécrètent le mucus. Les dernières sont sous la dépendance du système nerveux cholinergique; aussi, leurs sécrétions sont augmentées par les substances qui stimulent le système parasympathique: acétylcholine, pilocarpine, ésérine, etc., et elles sont taries par la belladone et ses alcaloïdes. *Les cellules caliciformes échappent au contrôle nerveux et réagissent uniquement aux irritations locales.*

Ceci étant dit, nous devons retenir que *le mucus joue un rôle très important* dans le maintien de l'harmonie et de l'équilibre de la bronchomotricité. Le mucus s'étale sous forme d'une couche homogène sur toute la muqueuse et la protège ainsi contre les irritations par les particules apportées par l'air. Il joue le rôle de trappe à l'égard des germes, moisissures et poussières. Mais le mucus remplit encore une autre fonction essentielle: *il est indispensable pour maintenir le mouvement de balayage des cils vibratils.* Ces derniers transportent continuellement par leurs mouvements incessants de balayage les sécrétions de la profondeur des bronchioles vers le nasopharynx. L'absence parcellaire de revêtement muqueux produit immédiatement dans cete région un arrêt du balayage de cils, qui ne tardent pas à se flétrir et à tomber. Dans ces régions *les cellules ciliées se transforment en cellules caliciformes sécrétrices de mucine.* En l'absence de mucus, les cils cessent leur activité et les sécrétions bronchiques épaissies par la teneur élevée en mucine, tendent à s'accumuler et à stagner. La stagnation favorise l'infection. Les mucosités infectées, à l'instar des corps étrangers, sont génératrices de la toux et provoquent des spasmes segmentaires ou généralisés de l'arbre bronchique.

Normalement, les cils sont capables de déplacer 15 fois la production normale du mucus. Ici le drainage postural n'ajoute rien à l'efficacité avec laquelle les sécrétions bronchiques sont éliminées. Mais là où les cils ne remplissent plus leur

tâche, le drainage normal devient inopérant pour éloigner les sécrétions bronchiques visqueuses et riches en mucines. Un cercle vicieux s'établit: les cellules ciliées endommagées se transforment en cellules calicielles sécrétrices de mucine; les mucosités épaissies et facilement infectées irritent la muqueuse, d'où toux, spasmes segmentaires conduisant au tableau clinique si désespérant de l'asthme intriqué.

Cette notion physiopathologique s'appuie sur des observations solidement établies et sur des données expérimentales indiscutables. Elles fournissent l'explication tout à fait satisfaisante du déterminisme de la crise d'asthme. Il est certain que des facteurs psychiques puissent majorer par l'intermédiaire du système nerveux végétatif des réactions élémentaires motrices et sécrétoires, mais c'est prendre comme cause ce qui n'est qu'une conséquence, que de considérer l'asthme comme relevant d'une condition psychique spéciale.

L'asthme est avant tout une maladie allergique et son mécanisme s'explique par les notions fondamentales de la physiologie de l'appareil respiratoire et de ses perturbation au cours de la sensibilisation allergique.

BIBLIOGRAPHIE

- Ch. H. Best & N. B. Taylor: The physiological basis of medical practice. (The Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 4ème Edition, 1945).
- H. E. Hoff & C. G. Breckenbridge: The physiology of respiration in treatment of asthma by H. A. Abramson (the Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 4ème Edition, 1951).
- C. J. Wiggers: The Physiology in Health and Disease. (Lea and Fibiger, Philadelphia, 1937).
- E. Urbach & Ph. M. Gottlieb: Allergy (Grune and Stratton, New-York, 1949).
- Pasteur Vallery-Radot: Précis des maladies allergiques (Flammarion Editeur, Paris, 1949).
- Pasteur Vallery-Radot, B. N. Halpern & J. M. Dubois de Montreynaud: La Presse Médicale, 58, 661, 1950.
- Dubois de Montreynaud, J. L.: Annales de Medecine 51, 172, 1950.
- Schild, H. O., Hawkins, D. F., Mongar, J. L. & Herxheimer, H.: Lancet, 2, 376, 1951.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.