

Les voies aériennes intra-thoraciques (suite)

Reprise du cours à la diapo 67.

On a mis chaque diapo accompagnée des commentaires encadrés après la diapo.

I) TOUX ET EXPECTORATIONS

Diapo 67

Le larynx, la trachée, la carène (point où la trachée se divise en bronches), les bronches, les bronchioles et même les alvéoles sont très sensibles à tout corps étranger ou à toute source d'irritation.

La toux est un phénomène naturel qui consiste en une expiration brusque, convulsive et sonore de l'air contenu dans les poumons.

Quelle soit volontaire ou réflexe, la toux est utile lorsqu'elle permet de désencombrer l'arbre bronchique des sécrétions bronchiques anormales ou des corps étrangers irritant ou obstruant les voies respiratoires.

Les sécrétions bronchiques anormales vont :

- soit remonter jusqu'au carrefour aérodigestif pour être dégluties
- soit jusqu'à la bouche puis crachées lorsqu'il y en a beaucoup

Diapo 68

La muqueuse de l'arbre aérien comporte des récepteurs spécifiques sur toute sa longueur:

- au-dessus de la glotte: sinus, fosses nasales, pharynx, larynx
- au-dessous de la glotte: trachée, bronches, plèvre

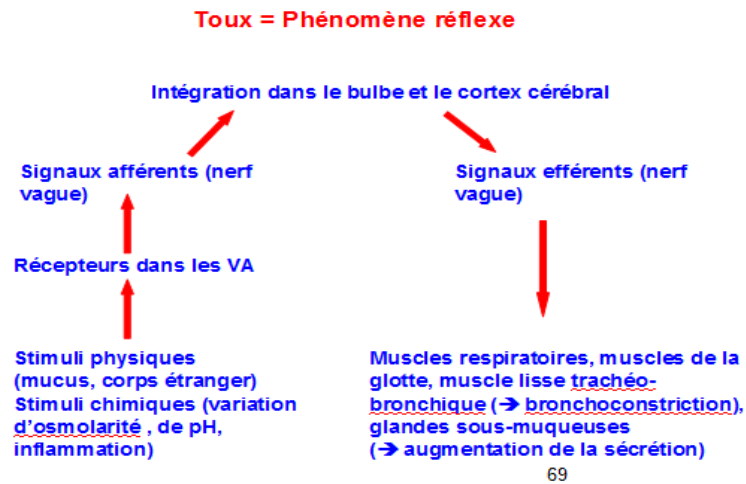
Lorsque ces récepteurs sont stimulés par divers agents mécaniques ou chimiques (poussières, liquides, fumée de cigarette...), un message est transmis au centre supérieur qui provoquera un réflexe de toux et/ou une broncho-constriction.

Lorsqu'il y a des atteintes pleurales il peut y avoir de la toux car il y a des récepteurs au niveau pleural

Lorsque ces récepteurs sont activés ils vont envoyer des messages par les neurones afférents au centre bulbaire qui va renvoyer des messages par des neurones efférents aux muscles

respiratoires (muscles striés) responsables des mouvements qui provoquent la toux mais aussi aux muscles lisses responsables de la bronchoconstriction pour protéger les alvéoles

Diapo 69



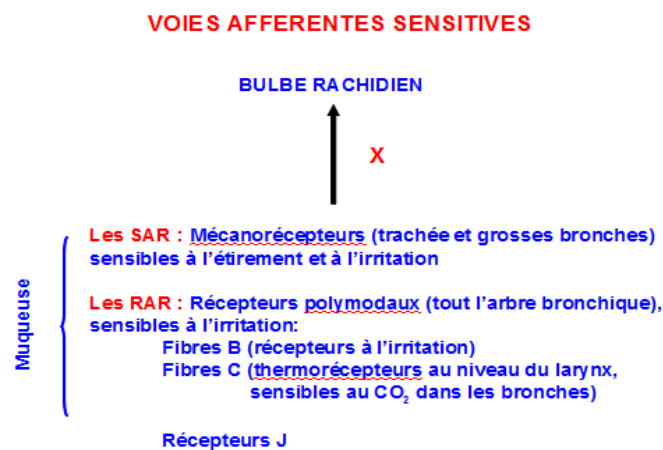
Ex de Stimulus inflammatoire : trachéite = inflammation de la trachée qui entraîne une toux abondante et sèche (sans expectoration)

L'intégration se fait surtout au niveau du bulbe

La bronchoconstriction protège les alvéoles

L'augmentation des sécrétions lutte contre l'inflammation et piège les particules que l'on a inhalées, ce qui calme la toux sèche

Diapo 70



La stimulation des fibres C au niveau du larynx entraîne une bronchoconstriction lorsque l'on respire de l'air froid par la bouche. C'est ce qui passe dans l'asthme d'effort.

De même la stimulation des fibres C au niveau des bronches entraîne une bronchoconstriction

lorsque l'air est trop pauvre en oxygène.

Dans l'insuffisance cardiaque, le cœur ne pompe plus correctement le sang et il peut y avoir un surplus de liquide au niveau pulmonaire

Les récepteurs J sont excités par le surplus de liquide (eau + ions) qui passe du liquide plasmatique vers le liquide interstitiel autour des alvéoles.

Afin d'éviter que les alvéoles soient noyées l'activation des RJ entraîne une bronchoconstriction

Diapo 71

Le centre de la toux envoie aux muscles de la cage thoracique un influx qui déclenche le phénomène de la toux.

Celui-ci comporte plusieurs étapes:

1) une inspiration profonde (environ 2,5 L) et forcée,

2) la glotte et les cordes vocales se ferment pour retenir l'air dans les poumons

Diapo 72

3) les muscles abdominaux se contractent très puissamment et déplacent le diaphragme pendant que les intercostaux internes se contractent également, élevant fortement la pression dans les poumons (100 mmHg ou plus),

4) les cordes vocales et la glotte s'ouvrent brutalement et l'air est expulsé à une vitesse pouvant atteindre 10 m/s et un débit de 10 L/s!!.

10 L/s = très fort débit

Diapo 73

L'air qui passe à très grande vitesse dans les conduits aériens entraîne avec lui toutes les particules étrangères qui s'y trouvent.

- Chez le sujet sain, l'élimination des particules piégées par le mucus est assurée par la clairance mucociliaire. La toux ne participe que pour environ 10%

- Chez le bronchiteux chronique, la toux assure 60% de l'évacuation!!

Le plus souvent, la toux est transitoire: il s'agit d'une toux "aiguë".

Si elle persiste, elle est qualifiée de "chronique" et indique la présence d'une pathologie à rechercher.

Chez la personne saine la toux participe peu (10%) à l'évacuation des particules piégées par le mucus

L'air de l'amphi que l'on respire est plein de saloperies qui se collent sur le tapis mucociliaire
Pendant la nuit, ça remonte au niveau du carrefour aérodigestif, on déglutit et on a les bronches toute propre

Par contre chez le bronchiteux chronique, la toux assure 60 % de l'évacuation car le tabac qui est le principal facteur de risque de la bronchite chronique détruit les cils de la muqueuse. Le tapis mucociliaire ne sert donc plus à rien et c'est la toux qui permettra l'évacuation des particules

Autres exemples de toux chronique : La mucoviscidose car il y a une sécrétion continue de mucus

II) MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET DYNAMIQUES

A- Mécanismes de défense moléculaires

Diapo 74

Dans le liquide de recouvrement épithélial des voies aériennes (LRE), on trouve:

- des molécules de piégeage
- des molécules anti-protéases et anti-oxydantes
- des molécules anti-microbiennes

Le liquide de recouvrement épithélial est un tapis liquidien à l'intérieur des alvéoles

Diapo 75

Les molécules de piégeage :

Les mucines sont responsables de la visco-élasticité du mucus.

Elles possèdent, dans leur structure des motifs de reconnaissance pour piéger les micro-organismes

Molécules anti-lésionnelles :

Inhibiteurs de protéase (différents types) dont le rôle principal est d'inhiber les enzymes libérées par cellules inflammatoires ou les bactéries

Mécanisme mis en jeu dans la bronchite par exemple car on a une muqueuse très inflammée

Molécules anti-oxydantes :

Glutathion (GSH), Catalase, Superoxyde dismutase (SOD)

Assurent l'élimination des dérivés réactifs de l'oxygène produits par les cellules inflammatoires

Dès qu'il y a inflammation, il y a libération de molécules oxydantes (radicaux libres oxygénés)
Les molécules anti oxydantes ont un rôle anti-inflammatoire car elles luttent contre ces radicaux

Diapo 76

Molécules anti-microbiennes :

- Lysozyme : sécrété par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales : dégrade les parois des bactéries + action anti-oxydante
- Transferrine : sécrétée par les polynucléaires neutrophiles et les cellules glandulaires: fixe le fer (→ privation en fer des bactéries)
- Lactoperoxydase : produite par les cellules épithéliales: produit de l'hypothiocyanate (antimicrobien +++)

Les macrophages alvéolaires sont les cellules les + nombreuses dans les alvéoles

Lorsqu'il y a une infection bactérienne ou virale les chimiokines attirent les PNN (qui dit PNN dit infection) : ils sécrètent la transferrine qui prive les bactéries en Fe qui est un élément indispensable à leur prolifération

Diapo 77

- Cathélicidines produites par les polynucléaires: se lient à la paroi bactérienne et la détruit.
- Bêta-défensines produites par les cellules épithéliales et les leucocytes: Activité bactéricide, virucide, fongicide par liaison à la membrane et perméabilisation;
Chimiotactisme pour cellules immunitaires
- Collectines produites par les pneumocytes:
Opsonisation (agrégats bactériens) + activité bactéricide;
Action anti-oxydante; Diminution de la réaction allergique

Les cathélicidines comme les Bêta-défensines vont perméabiliser la mb des agents infectieux qui va gonfler et exploser tuant l'agent infectieux
Les Collectines ont une réaction d'Opsonisation c-à-d qu'elle recouvre la bactérie ce qui favorise sa phagocytose

Diapo 78

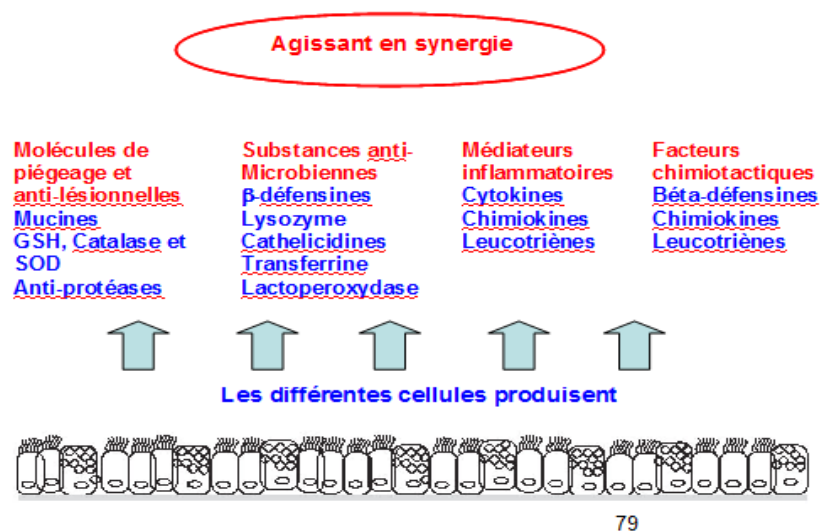
Quand la muqueuse respiratoire est agressée, elle sécrète des substances qui participent à la

réponse inflammatoire qui peut avoir un rôle bactéricide/virucide

L'activation de la phospholipase membranaire déclenche l'oxydation de l'ac.arachidonique en thromboxane et leucotriènes

ça a du bon et du mauvais : la réaction inflammatoire n'est pas bonne pour la muqueuse mais elle n'est pas bonne aussi pour les agents infectieux. Il ne faut pas qu'elle soit trop fréquente

Diapo 79 : Schéma récapitulatif



B- Mécanismes immunitaires

Diapo 80

Le système de défense alvéolaire doit être très performant:

- Ž surface d'échange très grande (100-150 m²!)
 - Ž les alvéoles sont directement reliées au milieu ext.
 - Ž risque élevé de dissémination au milieu intérieur (barrière alvéolo-capillaire très fine)
- +> La stratégie défensive doit être optimale

Il faut en plus mettre en route le système immunitaire dans un 2ème temps pour lutter contre l'agression
La paroi alvéolaire est très fine il peut y avoir passage à partir de l'air d'agents infectieux dans la circulation générale

Diapo 81

Première ligne de défense :

- macrophages alvéolaires : 90% des cellules présentes dans la lumière alvéolaire.
Cellule immunitaire libre dans l'alvéole, issue des monocytes sanguins.
Phagocytose des particules présentes dans les alvéoles + pouvoir bactéricide.
Produisent des cytokines intervenant dans l'immunité innée et l'immunité acquise.
Ils participent aussi à la réponse inflammatoire.

- peptides anti-microbiens du système immunitaire inné

Macrophages alvéolaires : phagocytose au niveau des petites particules voire des petites bactéries

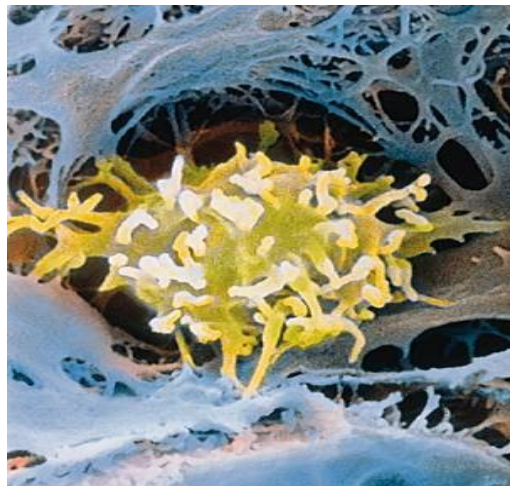
Immunité innée : réaction au premier contact avec un antigène

Immunité acquise : se développe on fur et mesure qu'on est en contact avec l'allergène

Ex : Personne avec un terrain atopique (càd qu'elle peut développer une allergie)

--> Personne qui achète un animal et par contact répété avec l'animal elle développe une immunité face aux différents antigènes sécrétés par l'animal ce que déclenche une allergie.

Les gens disent qu'ils sont allergiques aux poils de chat mais en réalité ils sont allergiques aux protéines que le chat dépose sur ses poils lorsqu'il se lèche



Diapo 82

2e ligne de défense:

- protéines de la coagulation

- lymphocytes:

lymphocytes T: 50% CD4+, 30% CD8+, 15% NK,

lymphocytes B: 5%

Ils produisent différents types de cytokines qui influencent la réponse immunitaire et ont un rôle microbicide

- Polynucléaires neutrophiles: peu nombreux mais actifs contre de nombreuses bactéries

- Polynucléaires éosinophiles: peu nombreux mais augmentent en cas de réaction allergique ou en présence de parasites.

La deuxième ligne de défense est une cascade d'évènements. Les protéines de la coagulation sont la plupart du temps inactives (heureusement !!!). Le fait qu'elles soient attaquées par un agent pathogène va les activer. Mais ça va aussi activer les lymphocytes, principalement les LT et un petit peu les LB.

L'activation des Lymphocytes va produire une quantité de cytokines différentes qui participent à la réaction immunitaire contre l'agent pathogène.

Les lymphocytes et les PNN sont les GB les plus rapidement mis en jeu. Le PNN intervient plutôt contre une infection bactérienne que virale

Comment on fait la différence entre une infection virale et bactérienne ?

C'est pas facile car la plupart du temps c'est les deux. On commence par une infection virale et puis les bactéries qui se baladent, trouvent refuge dans la muqueuse déjà enflammée et oedématisée et copulent allègrement (partouze bactérienne!!!).

Le mieux est encore de faire une prise de sang : si il y a une augmentation des leucocytes et surtout des PNN on sait que c'est bactérien et si c'est virale ça va être plutôt les lymphocytes.

L'augmentation rare des PNN éosinophiles se retrouve en cas de réaction allergique ou en cas de parasitose

(Une question est posée : Quand est-ce que les CRP (protéines C réactives) sont augmentées ? Un peu avec tout c'est comme la vitesse de sédimentation en un petit peu plus précis mais ce n'est pas discriminant. En revanche, quand la CRP redescend c'est bon signe!)

Diapo 83

ALTERATION DES MECANISMES DE DEFENSE

Liée à une agression :

- gaz irritants, fumée de cigarette, minérale (silicose, asbestose)
- ventilation assistée (sonde d'intubation, barotraumatisme)
- virus (*Myxovirus influenzae*), mycoplasmes (*M. pneumoniae*)

Liée à un déficit génétique :

- dyskinésie ciliaire primitive (protéines structurales du cil)
- Mucoviscidose

Multifactorielle :

bronchite chronique, asthme, emphysème, bronchectasies ...

Les agressions minérales :

- silicose : pathologie respiratoire liée au charbon qui contient de la silice : provoque des

insuffisance respiratoire majeure

- asbestose : pathologie respiratoire liée à l'inhalation prolongée d'amiante

Liée à un déficit génétique :

- dyskinésie ciliaire primitive due à une mauvaise construction des cils. Ils ne battent pas comme il faut, le mucus s'accumule et se surinfecte continuellement

Multifactorielle :

- La bronchite chronique du fumeur
- Emphysème est une modification de la paroi des alvéoles
- Bronchectasie = la dilatation des bronches

Diapo 84

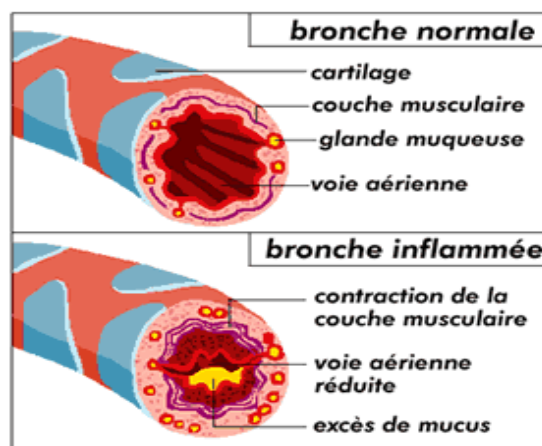


Schéma de la bronche normale :

Bronche normale avec un diamètre suffisant, ses différentes couches , ses glandes, et les voies aériennes sont dégagées.

Schéma de la bronche inflammée :

Quand il y a une inflammation, il y a un épaississement de la paroi dû à :

- un resserrement des muscles lisses bronchiques
- une sécrétion importante de mucus (en jaune)
- un œdème de la muqueuse

Le conduit aérien est très réduit

C'est pourquoi on respire mal quand on a une bronche inflammée

III) LE PARENCHYME PULMONAIRE

Diapo 85

On va voir comment se modifie les différentes parties de l'appareil respiratoire quand on descend vers les poumons

Diapo 86

Changements de structure de la zone de conduction :

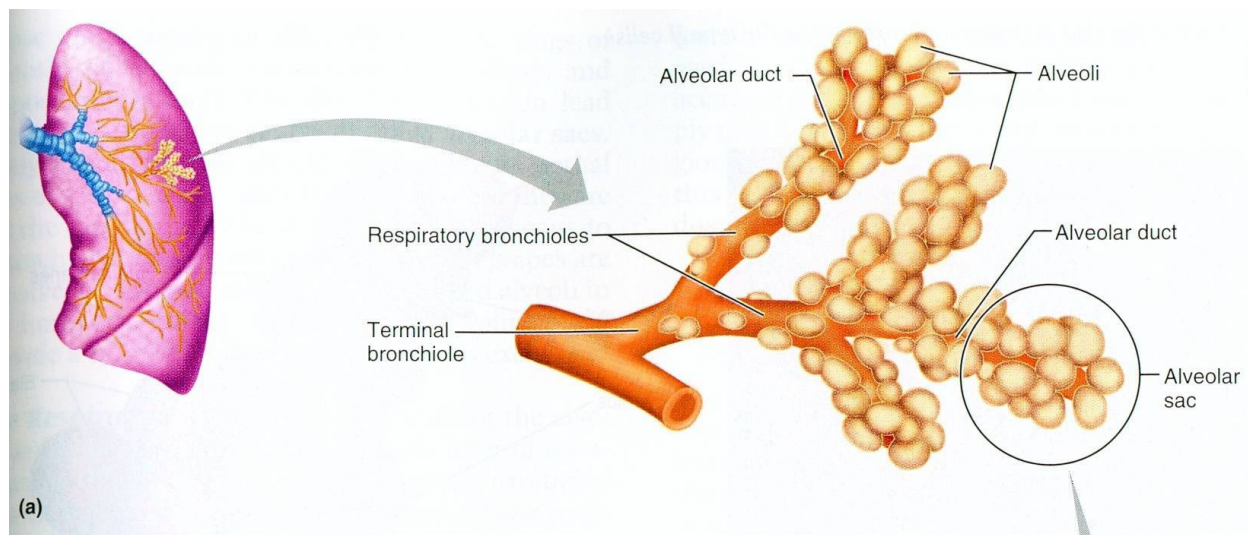
- Progressivement les anneaux cartilagineux disparaissent
- Epithélium s'amincit
- La proportion de muscle lisse dans la paroi augmente.

==> Zone respiratoire

(échanges gazeux)

L'épithélium s'amincit pour essayer d'être le plus fin possible au niveau des alvéoles
Le muscle lisse s'épaissit dans les bronchioles pour pouvoir provoquer une bronchoconstriction et protéger les alvéoles

Diapo 87



300 millions d'alvéoles

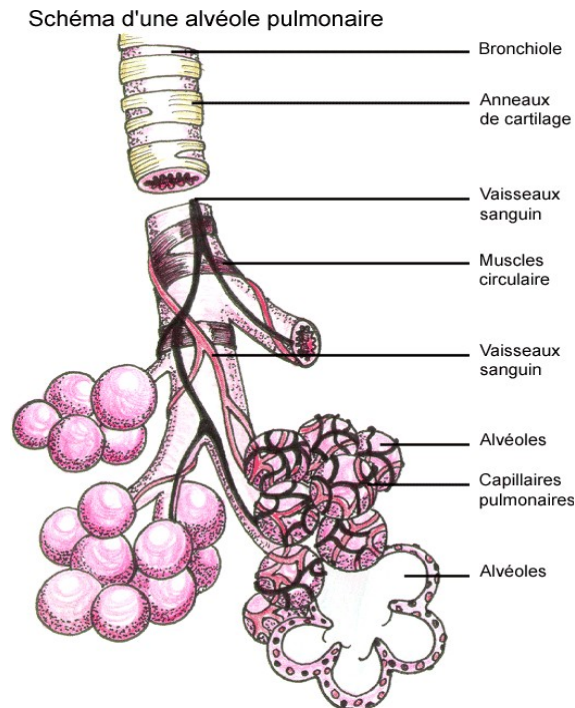
Surface alvéolaire $\approx 70-80 \text{ m}^2$

Sur ce schéma on voit le passage des grosses bronches qui vont se diviser en petites bronches qui se divisent elles-même en bronchioles qui se poursuivent par les canaux alvéolaires et qui se terminent par les alvéoles.

Pour résumer : grosses bronches \rightarrow petites bronches \rightarrow bronchioles \rightarrow canaux alvéolaires \rightarrow alvéoles

Il y a 300 millions d'alvéoles qui couvrent environ 100 m^2 de la surface alvéolaire (tout dépend du gabarit du sujet).

Diapo 88



Ce schéma nous montre la perte des cartilages au fur et à mesure que l'on s'approche des alvéoles. On voit aussi que les vaisseaux veineux et artériels suivent bien la division des bronches pour venir tapisser les alvéoles et assurer les échanges

Diapo 89

- la zone respiratoire :

bronchioles avec des alvéoles.

au niveau des alvéoles : échanges gazeux

==> barrière alvéolo-capillaire

- Épithélium alvéolaire
- Endothélium capillaire
- Interstitium

Pour assurer l'optimisation des échanges gazeux, l'intégrité de l'espace alvéolaire doit être maintenue et l'accumulation de matières provenant de l'extérieur ou de l'intérieur de l'organisme doit être prévenue ou corrigée.

Les bronchioles ne font pas d'échanges gazeux, c'est le boulot des alvéoles.

Au niveau de la barrière alvéolo-capillaire, l'interstitium se situe entre l'épithélium alvéolaire et

l'endothélium capillaire.

D'ailleurs l'épithélium alvéolaire et l'endothélium capillaire ont tout deux une membrane basale très fine, accolées entre elles pour que l'épaisseur de la paroi alvéolo-capillaire soit la plus fine possible

Diapo 90

Epithélium alvéolaire :

pneumocytes de type I (35% des cellules alvéolaires):

couvrent 95% de la surface alvéolaire, faible activité métabolique, transportent activement le sodium

pneumocytes de type II (65% des cellules alvéolaires):

précurseurs des pneumocytes I, synthétisent et sécrètent le surfactant, participent à la régulation de l'hypophase alvéolaire en transportant activement du Na^+ du pôle apical vers le pôle basolatéral.

Les pneumocytes de type I sont des cellules très plates enflées au niveau du noyau et qui forme la paroi de l'alvéole

Diapo 91

LE PARENCHYME PULMONAIRE

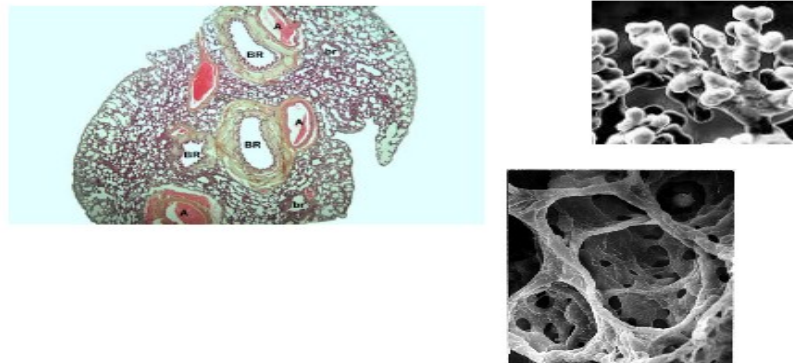
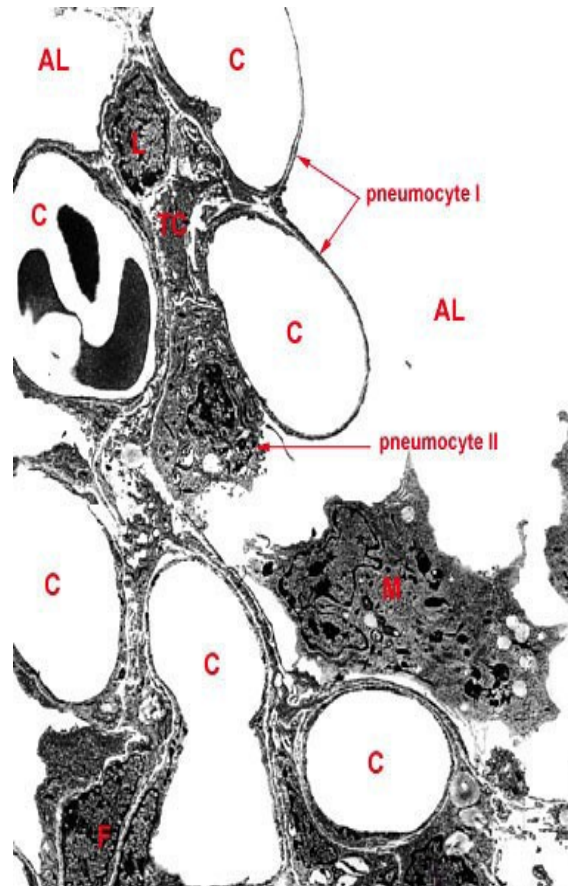
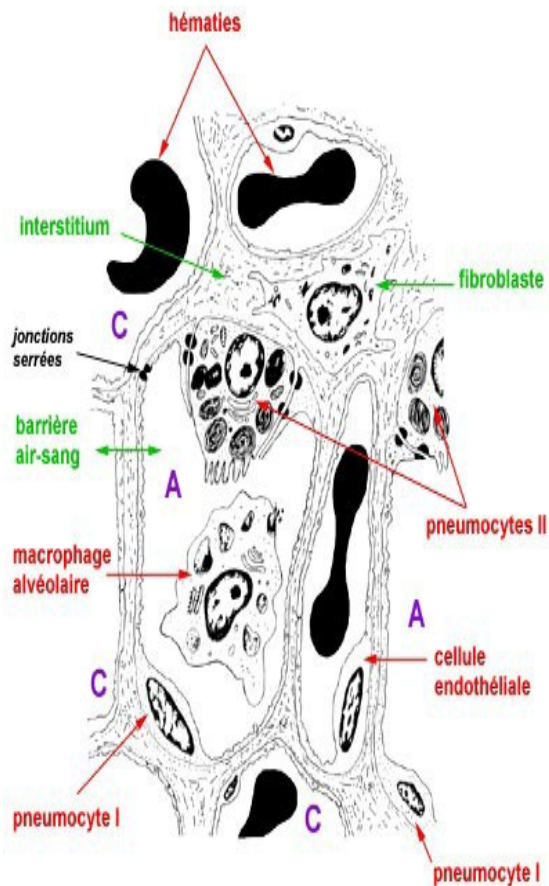


Image en haut à gauche : Nous montre du parenchyme pulmonaire avec l'arrivée des bronches et des vaisseaux.

Image en haut à droite : image de microscopie électronique de balayage (en 3D) où l'on voit les canaux alvéolaires qui s'abouchent aux alvéoles.

Image en bas à droite : on voit la séparation des alvéoles par les septas alvéolaires qui communiquent entre eux ce qui induit une communication des alvéoles les uns avec les autres. C'est à l'intérieur de ces septas que l'on va retrouver tous les petits capillaires qui vont venir se coller à la paroi alvéolo-capillaire pour pouvoir effectuer les échanges.

Diapo 92



A gauche : On voit, le pneumocyte de type I avec sa partie renflée juste au niveau du noyau et un cytoplasme tout fin qui vient recouvrir pratiquement la totalité de la surface de l'alvéole. A l'intérieur de l'alvéole on retrouve un macrophage. On peut aussi voir le pneumocyte de type II qui va sécréter le surfactant et des capillaires avec des hématies à l'intérieur qui se "tortillent" pour pouvoir passer.

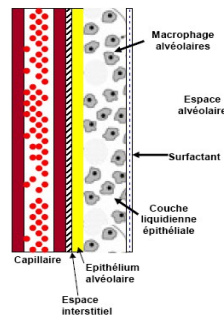
A droite : La même chose en microscopie optique. Ici on voit en plus un lymphocyte.

Diapo 93

La membrane apicale des cellules épithéliales alvéolaires est couverte par une couche liquidienne très fine (0.2 à 0.3 μ), composée de:

- une phase aqueuse qui a pour rôle de permettre l'action des macrophages; c'est un liquide isotonique acide (pH = 6.9). Son homéostasie dépend des transports à travers la barrière épithéliale

- une phase hydrophobe, le surfactant, située à l'interface gaz-liquide, assurant le maintien de l'architecture pulmonaire et participant à la défense innée

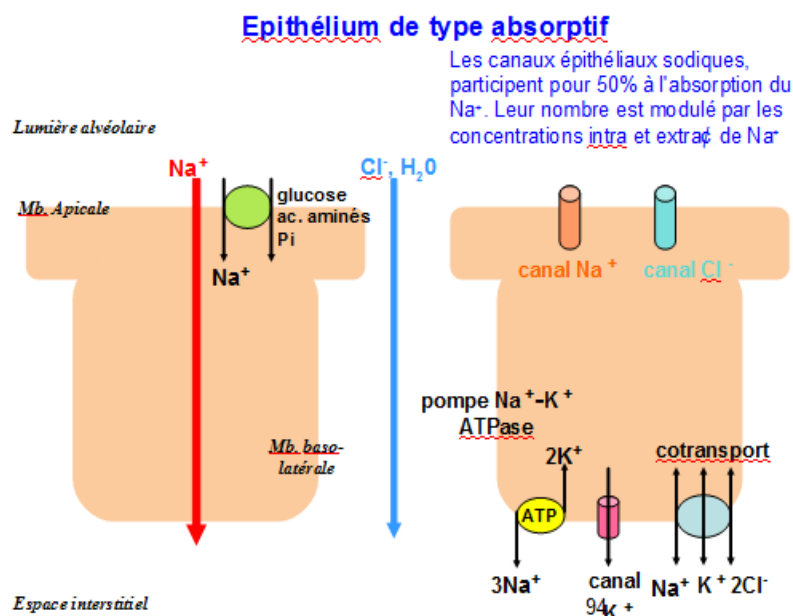


Par action des macrophages on entend par exemple la libération de médiateurs.

Le pH de la phase aqueuse est légèrement acide pour permettre aux molécules sécrétées par les macrophages de travailler dans un milieu favorable. Cette épaisseur liquidienne va être éluée par les transports à travers la paroi épithéliale (qu'on a déjà vu avec un transport du sodium très important).

La partie hydrophobe (= le surfactant) permet de maintenir la tension superficielle qui permet aux alvéoles de ne pas se collaber chaque fois que l'on expire

Diapo 94



On a une réabsorption importante de sodium :
-Le Chlore et l'eau suivent

- Le sodium va être transporté (il entre dans la cellule) par des canaux sodium mais aussi par des cotransports avec du glucose, des acides aminés et des phosphates inorganiques (Pi)

Une fois qu'il est entré dans la cellule :

- Il va profiter de la pompe NaK ATPase pour ressortir
- Du K entre dans la cellule qui ressort par un canal spécifique au pôle basal
- On a aussi un cotransport de sodium, de chlore et de potassium qui permet d'équilibrer les charges.
- Le chlore ressortira au niveau du canal apical (le canal CFTR) défectueux dans la mucoviscidose

Diapo 95

L'entrée de sodium est couplée à l'entrée ou à la sortie de substrats ou d'ions.

L'entrée du sodium est favorisée par son gradient électrochimique, alors que le substrat transporté entre dans la cellule:

- contre son gradient chimique pour le glucose et les acides aminés,
- contre son gradient électrique pour le phosphate.

Diapo 96

Le transport de sodium et l'absorption d'eau \uparrow lorsque la concentration cellulaire d'AMPc \uparrow (exemple, sous l'effet des β 2-mimétiques).

L' \uparrow du transport est liée à une \uparrow de l'activité des canaux sodiques.

Diminution du transport de Na^+ lorsque la concentration intracellulaire en Ca^{2+} augmente.

Il existe des médicaments qui permettent d'augmenter la concentration en AMPc tels que les β 2-mimétiques comme par exemple la fameuse Ventoline®

La suite au prochain cours ☺

Merci à Charline pour son câble