

Angiogenèse et remodelage vasculaire dans l'asthme

Angiogenesis and remodelling in asthma

P. Lassalle

Inserm U774, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, BP 245, 59019 Lille cedex, France

Disponible sur Internet le 9 mars 2009

Résumé

L'asthme demeure une maladie préoccupante, complexe, dont la physiopathologie reste imparfaitement comprise. Le remodelage vasculaire représente une entité physiopathologique longtemps considérée comme une conséquence de l'asthme. L'émergence du remodelage vasculaire bronchique dans la promotion des manifestations cliniques de l'asthme représente un concept nouveau. Cet article passe en revue les trois grands mécanismes non mutuellement exclusifs décrits à la base de l'hypervascularité observée dans l'asthme : la vasodilatation et/ou la mobilisation de capillaires préexistants non fonctionnels, la vasculogénèse par le biais du recrutement de cellules endothéliales souches circulantes et l'angiogénèse développée à partir de cellules endothéliales in situ qui a été le plus étudiée. Chez l'animal, l'angiogénèse bronchique est inductible par le *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF) ou l'angiopoïétine-1. Elle est aussi réversible : elle disparaît en deux semaines après retrait du VEGF. L'angiogénèse génère une inflammation et une hyperréactivité bronchiques (HRB). Chez l'asthmatique, une augmentation du nombre des vaisseaux bronchiques est observée. Cette augmentation est corrélée avec l'obstruction bronchique et avec l'augmentation locale des facteurs angiogéniques comme le VEGF, les angiopoïétines-1 et 2, l'angiogénine et le *fibroblast growth factor-2* (FGF-2). Ces facteurs interagissent de manière coordonnée dans le contrôle de l'angiogénèse. L'ensemble de ces travaux concourt à penser que l'angiogénèse bronchique et le remodelage vasculaire pourraient promouvoir certaines manifestations cliniques au point de devenir une cible thérapeutique intéressante.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Remodelage ; Angiogénèse

Abstract

Asthma remains a preoccupying, complex disease whose pathophysiology is still not perfectly understood. Vascular remodelling is a pathophysiologic entity which was for a long time considered a consequence of asthma. The idea that vascular remodelling could be a factor in the increase of the clinical manifestations of asthma is a new concept. This article will review three important, non-mutually exclusive mechanisms considered to be the basis of the hypervascularization seen in the asthmatic lung: vasodilatation and/or mobilisation of preexisting, non-functional capillaries, vasculogenesis occurring as a result of recruitment from the stock of circulating endothelial cells, and angiogenesis developing from in situ endothelial cells, this having been studied the most. In animal models, bronchial angiogenesis can be induced with VEGF or angiopoietin-1. It is also reversible, disappearing within two weeks after treatment with VEGF. Angiogenesis generates inflammation and bronchial hyperreactivity. An increase in the number of bronchial vessels is observed in asthmatic lungs. This increase is correlated with bronchial obstruction and with a local increase in angiogenic factors such as VEGF, angiopoietins-1 and 2, angiogenin and FGF-2. These factors interact in a coordinated manner in the control of angiogenesis. Taken together, these data raise the idea that bronchial angiogenesis and vascular remodelling can promote some clinical manifestations of asthma and they suggest that angiogenesis would be an interesting new target for the treatment of asthma.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Pathophysiology; Angiogenesis; Remodelling; VEGF

1. Introduction

L'asthme demeure un problème de santé publique préoccupant. Environ 100 et 150 millions de personnes souffrent

Adresse e-mail : lassalleph@orange.fr.

d'asthme à travers le monde et leur nombre est en augmentation. On estime que les coûts associés à l'asthme dépassent ceux de la tuberculose et de l'infection à VIH/sida réunis. En France, l'asthme concerne plus de 2,5 millions de français dont un tiers d'enfants [1].

Les symptômes de l'asthme se caractérisent par une obstruction bronchique variable, une hyperréactivité bronchique (HRB) et une inflammation qui interagissent pour générer des zones pulmonaires hypoventilées pouvant conduire au décès du patient [2].

Le schéma physiopathologique actuel de l'asthme souligne l'importance d'une réaction inflammatoire bronchique en rapport avec une immunité Th2 perturbée et un remodelage de la muqueuse bronchique. Ce remodelage tissulaire porte sur un épaississement de la membrane sous-épithéliale [3,4] responsable de la réduction de la compliance des voies aériennes [5]. Il porte aussi sur une accumulation de cellules musculaires lisses qui résulte à la fois d'une hyperplasie et d'une hypertrophie de ces cellules directement responsables de l'HRB [6,7].

La première mise en évidence d'une augmentation du nombre de vaisseaux sanguins ou hypervascularité dans la muqueuse bronchique d'asthmatiques par Li et al. de Prahran en Australie [8] a attiré vers l'étude du rôle de l'angiogénèse dans l'asthme. Ces travaux conduisent à la mise en évidence d'un lien nouveau entre angiogénèse, inflammation et remodelage bronchique à partir duquel des perspectives thérapeutiques nouvelles se dessinent.

Cette revue générale fait le point sur les différentes hypothèses physiopathologiques qui ont exploré le rôle de l'angiogénèse dans l'asthme.

2. Le réseau vasculaire bronchique normal

Le poumon normal contient trois réseaux vasculaires : le réseau pulmonaire ; le réseau bronchique ; le réseau lymphatique.

2.1. Le réseau pulmonaire

Le réseau pulmonaire est un système basse pression (environ 20 mmHg). Il apporte aux poumons environ 5 L/min d'un

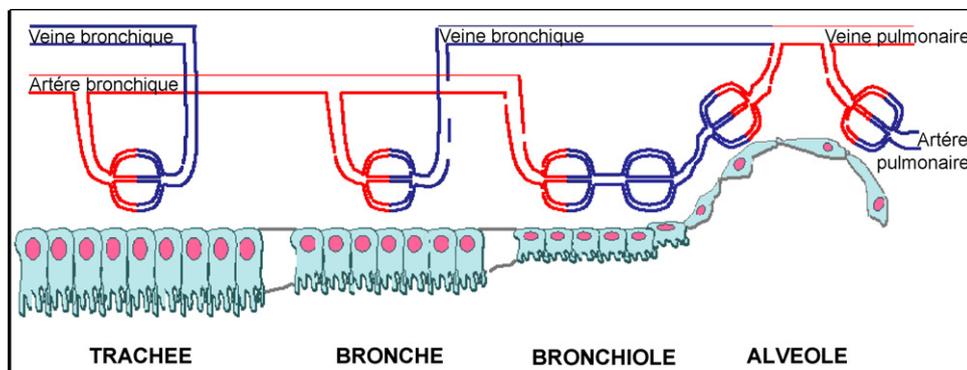
mélange de sang veineux provenant du ventricule droit. Ce réseau assure les échanges gazeux. L'artère pulmonaire, de type élastique provient du ventricule droit. Ses branches pénètrent dans les poumons par le hile. Leurs ramifications intrapulmonaires ont une paroi de type musculaire relativement mince. Ils suivent le trajet bronchique jusqu'au niveau des bronchioles. Les branches terminales se jettent dans le réseau capillaire des parois interalvéolaires où s'effectue l'hématose. De là, le sang oxygéné gagne les veines périlobulaires. Elles cheminent dans les cloisons interlobulaires et convergent au sommet du lobule. Puis, le trajet de la circulation retour se calque sur le trajet artériel pour se jeter dans l'atrium gauche.

2.2. Le réseau bronchique

Le réseau bronchique est un système haut pression qui dérive des artères de la circulation systémique. Son débit est faible. Sa fonction principale est de nourrir la paroi des bronches. Les artères bronchiques naissent de l'aorte thoracique. Elles véhiculent du sang oxygéné, de type artériel, destiné aux bronches et aux formations conjonctives. Les artères se ramifient parallèlement à l'arbre bronchique, comme les artères de la circulation pulmonaire (Fig. 1). L'essentiel des besoins sanguins des bronches jusqu'à 1 mm de diamètre provient de la circulation bronchique [9,10]. Les dernières ramifications, au niveau des bronchioles terminales, s'anastomosent avec les capillaires de l'hématose [11,12]. La majeure partie du sang veineux est évacuée par les voies veineuses pulmonaires. Le reste, au niveau des grosses bronches, est véhiculé par des veines bronchiques allant à la veine cave. Dans la muqueuse bronchique, la circulation bronchique est distribuée en deux compartiments : un compartiment sous-muqueux prédominant et un compartiment pérbronchique plus externe [13].

2.3. Le réseau lymphatique

Le réseau lymphatique comprend deux réseaux : un réseau superficiel localisé sous la plèvre viscérale et un réseau parenchymateux. Le liquide interstitiel, qui se forme au niveau des parois interalvéolaires, diffuse vers des capillaires



Représentation schématique de la circulation bronchique.
(d'après Chediak AD, Wanner A, Adv Drug Deliv Rev, 1990;5:1-8)

Fig. 1.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386841>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386841>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)