

## Rôle de l'épithélium bronchique dans la pathogénie de l'asthme

Wajdi Karim Rekik

Service de Pneumologie. CHU Hédi Chaker. Sfax - Tunisie

L'asthme est une maladie dont la physiopathologie est complexe et incomplètement élucidée à ce jour. Elle se caractérise par une obstruction bronchique variable dans le temps, une sécrétion exagérée de mucus et une sensibilité excessive de la bronche aux *stimuli* de l'environnement (hyper-réactivité bronchique). Ces phénomènes ont été initialement expliqués par une anomalie primitive de la cellule lisse bronchique et de son innervation par le système nerveux autonome. En conséquence, le traitement se basait essentiellement sur les bronchodilatateurs : bêta-2 agonistes, anticholinergiques et méthylxanthines. L'avènement de l'endoscopie bronchique par fibroscope souple au milieu des années 1970, en facilitant l'obtention de prélèvements bronchiques, a permis de mettre en évidence l'importance de l'inflammation bronchique dans l'asthme et d'en décrire les caractéristiques. Cette découverte, en ouvrant la voie au traitement de fond anti-inflammatoire par corticoïdes inhalés puis par antileucotriènes, a bouleversé la prise en charge de la maladie et a permis d'en réduire la mortalité. Par ailleurs l'existence d'une inflammation chronique permettait d'expliquer la survenue, chez l'asthmatique, d'anomalies structurelles des bronches telles que l'augmentation de volume du muscle lisse bronchique, de l'épaisseur de la membrane basale sous-épithéliale et du nombre des cellules à mucus, phénomène que l'on désigne par le vocable de remodelage bronchique et qui n'avait, jusqu'alors, jamais reçu d'explication satisfaisante. Le lien entre l'inflammation bronchique et l'atopie, principal facteur de risque de l'asthme, devait recevoir une explication particulièrement convaincante avec l'apparition du paradigme Th1/Th2. Celui-ci présente l'asthme comme une maladie dans laquelle un déséquilibre de la réponse immunitaire dans le sens Th2 entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires particulières (cytokines dites Th2 telles que les interleukines (IL) 4, 5, 9, et 13), lesquelles sont responsables à la fois de la production excessive d'immunoglobulines E (IgE) contre des antigènes inoffensifs de l'environnement (ce qui définit l'atopie) et du caractère éosinophilique et mastocytaire de l'inflammation asthmatique. Cette théorie présente cependant de nombreuses lacunes : alors qu'elle prédit qu'un traitement anti-inflammatoire par une corticothérapie inhalée prolongée et précoce devrait éviter l'apparition du remodelage bronchique et de sa conséquence fonctionnelle, un trouble ventilatoire obstructif fixé, tous les essais cliniques ayant tenté de le vérifier ont montré que leur effet était en fait purement transitoire [1-5]. D'autre part le paradigme Th1/Th2 appliqué à l'asthme prédisait l'efficacité d'un traitement par de l'IL-12 ou un anticorps anti-IL5. L'IL12 est une cytokine capable de dévier la réaction immunitaire vers le sens Th1, et l'IL5 une cytokine Th2 fortement impliquée dans le recrutement, la maturation et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Or des essais cliniques bien conduits ont

démonstré l'inefficacité clinique de ces thérapeutiques ciblées [6,7]. Enfin cette théorie n'offrait aucune explication convaincante à l'asthme non atopique, lequel représente pourtant près de la moitié des asthmes de l'adulte, et n'expliquait pas pourquoi les sujets présentant une atopie ne développaient pas tous un asthme.

C'est dans ce contexte qu'un nouveau paradigme, plaçant l'épithélium au centre de la pathogénie de l'asthme, a été avancé en l'an 2000 [8]. Son postulat de base est qu'une anomalie intrinsèque de l'épithélium bronchique est à l'origine de l'asthme. Plusieurs travaux ont en effet montré que l'épithélium bronchique de l'asthmatique était anormalement fragile face aux agressions auxquelles il est soumis en permanence. Exposé à un stress oxydatif, des cellules épithéliales bronchiques en culture prélevées chez des asthmatiques subissent une apoptose massive comparativement aux témoins [9]. Cette apoptose s'accompagne d'une désorganisation des attaches intercellulaires, tight-junctions en particulier, pouvant aller jusqu'à la desquamation des cellules épithéliales [10]. Cette défaillance de la fonction « barrière » de l'épithélium permet aux aérocontaminants biologiques (bactéries, virus, moisissures, allergènes) et chimiques (fumée de tabac, pollution automobile, etc.) d'atteindre le chorion et d'y exercer directement leur toxicité [8]. D'autre part, après sa destruction, l'épithélium bronchique de l'asthmatique est incapable de se régénérer [11]. Ces anomalies semblent primitives, puisqu'elles persistent en culture cellulaire après plusieurs repiquages, ce qui exclut toute explication par l'influence du milieu cytokinique [12]. Paradoxalement, l'épithélium bronchique de l'asthmatique exprime de façon exagérée le récepteur de l'Epithelial Growth Factor [13], ce qui devrait en principe aboutir à sa cicatrisation. En fait, l'épithélium de l'asthmatique semble bloqué dans un état de « plaie chronique », produisant de façon permanente des médiateurs incapables d'entraîner la cicatrisation mais entraînant un dysfonctionnement sévère de la bronche. La libération de ces médiateurs, exagérée par l'exposition aux aérocontaminants, agit sur les cellules mésenchymateuses du chorion et déclenche une série d'interactions bidirectionnelles entre l'épithélium, les cellules mésenchymateuses et les cellules immunitaires, l'ensemble étant responsable d'une aggravation en retour des anomalies de l'épithélium, de l'apparition du phénomène de remodelage bronchique et de l'inflammation [14].

L'importance de l'épithélium bronchique comme source de remodelage a été confirmée récemment par un essai clinique comparant les conséquences sur le remodelage d'une provocation bronchique par de la métacholine (entraînant un simple bronchospasme) et par un allergène (entraînant à la fois un bronchospasme et de l'inflammation) [15]. Les patients, tous asthmatiques légers intermittents allergiques aux acariens,

subissaient trois provocations bronchiques à 48 heures d'intervalle, et une fibroscopie bronchique avec biopsies était réalisée deux semaines avant le premier test et quatre jours après le dernier. La provocation d'un simple bronchospasme par de la métacholine entraînait l'apparition d'anomalies de remodelage similaires à celles qui étaient observées après provocation allergénique, et ceci en l'absence de toute inflammation. L'expression intra-épithéliale du Transforming-Growth-Factor beta (TGF bêta), facteur de croissance impliqué dans la genèse du remodelage, était élevée dans les deux groupes. Une simple déformation mécanique de l'épithélium est donc suffisante pour entraîner des phénomènes de remodelage, vraisemblablement par le biais de la libération de TGF bêta, sans qu'aucun phénomène inflammatoire n'intervienne.

La production par l'épithélium bronchique de cytokines capables d'aggraver et d'entretenir une inflammation allergique, telles que l'IL-5, le RANTES, l'éotaxine et le Macrophage Chemotactic Peptide, est connue de longue date. Plus récemment, des mécanismes par lesquels l'épithélium pourrait jouer un rôle dans la genèse d'une sensibilisation allergique ont été décrits. La Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), en particulier, semble jouer un rôle-clé dans l'induction par l'épithélium d'une sensibilisation allergénique et dans la perpétuation d'une réaction immunitaire de type Th2 [16]. Ce médiateur influence en effet l'action des cellules dendritiques muqueuses, dirigeant la différenciation des lymphocytes T auxquels elles présentent l'antigène dans le sens Th2 [17]. Par ailleurs, la TSLP provoque la libération par les mastocytes de quantités élevées de cytokines Th2 [18]. Par ailleurs, la libération de cytokines Th2 (IL 5 et IL13) par les Innate helper type2 Lymphoid Cells (ILC2) en réponse à une stimulation par l'IL 25, l'IL 33 ou la TSLP, toutes d'origine épithéliale, est un exemple de la façon dont l'épithélium peut créer un micro-environnement favorable à l'éclosion d'une inflammation chronique éosinophilique d'allure Th2 en l'absence d'une sensibilisation allergénique comme cela s'observe dans l'asthme non atopique. Les ILC2 sont une population lymphocytaire de description récente qui appartient au groupe des cellules lymphoïdes innées. Ils ont été retrouvés dans le poumon, l'intestin et la peau, libèrent des quantités importantes de médiateurs de type Th2 en réponse à des signaux de détresse épithéliaux, et semblent jouer un rôle-clé dans les défenses antihelminthiques [19]. Enfin, l'asthme est étroitement associé aux infections bronchiques, celles-ci influençant le risque d'apparition de la maladie au début de la vie et provoquant des exacerbations ultérieurement [20]. Le fait que l'exposition de certains Toll-like receptors épithéliaux à divers produits viraux ou bactériens entraîne la libération de grandes quantités de TSLP par l'épithélium bronchique fournit une explication plausible aux liens observés entre infection virale et sensibilisation allergénique [18].

Ce paradigme plaçant l'épithélium au cœur de la pathogénie de l'asthme permet donc de proposer une explication convaincante à l'asthme non atopique et aux liens qu'entretient l'asthme avec les allergènes, les infections et les polluants chimiques. Le concept selon lequel une altération de la fonction barrière de

l'épithélium peut être à l'origine d'une pathologie allergique a déjà été validé dans la dermatite atopique : un déficit d'origine génétique en filaggrine, molécule nécessaire au maintien d'une imperméabilité de l'épiderme, est en effet à l'origine de dermatites atopiques sévères et augmente le risque d'asthme et d'allergie aux arachides [21]. Cependant, La filaggrine n'est pas exprimée par les cellules épithéliales bronchiques, et la nature de l'anomalie intrinsèque de l'épithélium bronchique de l'asthmatique reste, à ce jour, entièrement méconnue.

## Références

- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
- THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson S V, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
- Boushey HA. Daily inhaled corticosteroid treatment should be prescribed for mild persistent asthma. *Pro. Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:410-2; discussion 415-6.
- Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* n.d.;356:2149-53.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* n.d.;356:2144-8.
- Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
- Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan JL, Richter A, Buchanan D, Wilson SJ, et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:179-85.
- Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Hayward J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:549-56.e1-12.
- Freishtat RJ, Watson AM, Benton AS, Iqbal SF, Pillai DK, Rose MC, et al. Asthmatic airway epithelium is intrinsically inflammatory and mitotically dysynchronous. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:863-9.
- Stevens PT, Kicic A, Sutanto EN, Knight DA, Stick SM. Dysregulated repair in asthmatic paediatric airway epithelial cells: the role of plasminogen activator inhibitor-1. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1901-10.
- Polosa R, Puddicombe SM, Krishna MT, Tuck AB, Howarth PH, Holgate ST, et al. Expression of c-erbB receptors and ligands in the bronchial epithelium of asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:75-81.
- Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:93-8.
- Grainge CL, Lau LCK, Ward J a, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-15.
- Roan F, Bell BD, Stoklasek T a, Kitajima M, Han H, Ziegler SF. The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2012;91:877-86.
- Ito T, Wang Y-H, Duramad O, Hori T, Deslespess GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005;202:1213-23.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon B-RP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007;204:253-8.
- Kim BS, Wojno EDT, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2013.
- Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet* 2013;381:861-73.
- Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.