

Remodelage dans l'asthme bronchique

Jamila Chakir PhD

Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ) Université Laval,
Québec, Canada

L'asthme est une maladie bronchique caractérisée par sa chronicité et la variabilité des symptômes. L'inflammation et le remodelage sont deux caractéristiques spécifiques de la maladie. Le remodelage des voies aériennes dans l'asthme est basé sur des changements moléculaires et cellulaires qui aboutissent à des modifications structurelles et fonctionnelles. Ces changements touchent différents types cellulaires qui constituent la structure bronchique. Ces cellules subissent des modifications phénotypiques et acquièrent une plasticité fonctionnelle. La muqueuse bronchique subit des altérations structurales importantes caractérisées entre autres par une desquamation de l'épithélium, une hyperplasie et hypertrophie du muscle lisse et par une fibrose sous-épithéliale [1,2].

Les cellules résidentes (cellules épithéliales, fibroblastes et cellules musculaires lisses) jouent un rôle essentiel dans la réparation du tissu. De plus, elles produisent de nombreuses cytokines et jouent un rôle actif dans la modulation de la réponse immunitaire ce qui suggère leur implication dans le maintien et la chronicité de l'inflammation [3]. Ces cellules sont aussi impliquées dans les changements structuraux observés dans la muqueuse bronchique des asthmatiques. Il a été démontré qu'il y a une corrélation entre le nombre de ces cellules et l'épaississement de la membrane basale [4]. Ce qui suggère que ces cellules jouent un rôle important dans ce processus.

Les cytokines et les médiateurs libérés par les cellules inflammatoires et par les cellules structurales et les interactions intercellulaires jouent probablement un rôle important dans le remodelage bronchique. Ils peuvent stimuler les cellules structurales à libérer les molécules de la matrice extracellulaire et en modifier les propriétés, à modifier leur phénotype et leurs fonctions et à les faire proliférer. Nous avons étudié la fonction des cellules résidentes dans l'asthme. Nous avons comparé la fonction des fibroblastes bronchiques obtenus à partir de biopsies bronchiques de sujets asthmatiques et de sujets normaux [5]. La caractérisation de ces cellules montre que les fibroblastes d'asthmatiques ont une plus grande capacité de contracter un gel flottant de collagène que les fibroblastes normaux suggérant que ces cellules proviennent d'un tissu en voie de cicatrisation [6]. Cependant, leur potentiel prolifératif est moins important que celui des fibroblastes

de sujets normaux. Le TGF β et l'acide rétinoïque induisent une inhibition de la prolifération des deux types de fibroblastes. Par contre, la dexaméthasone stimule la prolifération des fibroblastes d'asthmatiques alors qu'elle inhibe celle des normaux [7]. Nous avons également démontré que les voies de dégradation du collagène (intra et extra cellulaires) sont altérées chez les fibroblastes bronchiques d'asthmatiques [8]. En effet, la capacité phagocytaire des fibroblastes de sujets asthmatiques est réduite et ils produisent moins de metalloproteinase-2 que les fibroblastes de sujets normaux. Ce qui suggère un défaut dans la dégradation du collagène dans l'asthme. L'interleukine-4, la cytokine type de l'asthme augmente la production de collagène chez les fibroblastes bronchiques de sujets asthmatiques [9]. Nous avons également montré que la production des protéoglycans est modifiée chez les fibroblastes d'asthmatiques [10]. Ces résultats suggèrent que les fibroblastes d'asthmatiques ont un phénotype altéré comparé à ceux de sujets normaux et que ces différences se conservent même après leur culture. Nous avons également montré que l'IL-17, une cytokine produite par les lymphocytes T, est augmentée dans l'asthme et qu'elle module la synthèse des cytokines profibrotiques (IL-6, IL-11) par les fibroblastes bronchiques chez les asthmatiques [11]. En utilisant un modèle de muqueuse bronchique produit par ingénierie tissulaire. Nous avons démontré que les cellules épithéliales d'asthmatiques perdent la capacité de se différencier comme les cellules de sujets sains. Nous avons également montré que les cellules résidentes d'asthmatiques permettaient l'orientation de la réponse inflammatoire vers une réponse Th2 [12].

L'asthme n'est plus considéré comme une maladie unique. On parle plutôt de différents phénotypes et endotypes. Ces phénotypes sont surtout basés sur le type de l'inflammation. D'autres études sont nécessaires pour voir si certains aspects du remodelage sont liés à des phénotypes/endotypes particuliers

Les cellules structurales jouent donc un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent ces cellules permettra d'envisager de nouvelles orientations thérapeutiques qui viseront la prévention, le traitement et peut être la correction des anomalies de la structure bronchique. Ces anomalies structurales de la bronche semblent en grande partie irréversibles et pourraient être responsables de la persistance de l'hyperréactivité bronchique. Ces anomalies peuvent apparaître très tôt. En effet, nous avons montré que chez les sujets non-asthmatiques atteints de rhinite allergique, il y a une inflammation de type éosinophilique lors de l'exposition aux allergènes avec surtout une production de

l'interleukine-5 [13]. Cette inflammation s'accompagne d'un début de modification de la structure avec un dépôt focal de collagènes de type I et III et de fibronectine [14]. Ceci suggère, qu'il y a un lien entre l'inflammation et le remodelage bronchique. Cependant, d'autres travaux récents tendent à démontrer que le remodelage bronchique peut être également indépendant de l'inflammation particulièrement lors d'exposition à des irritants très tôt dans la vie [15]. Ces expositions pré ou postnatal pourraient interférer avec les processus morphogéniques durant le développement pulmonaire et entraîner des déficits dans la fonction des poumons et le risque de développer de l'asthme [16].

Les corticostéroïdes inhalés constituent la base du traitement de l'asthme. Leurs effets thérapeutiques sont principalement attribuables à leur action anti-inflammatoire. Cependant leur efficacité pour contrôler le remodelage bronchique est controversée. Ceci est probablement dû au manque de standard de mesure du remodelage et aussi aux variations de la durée et des doses étudiées [17; 18]. Nous avons montré qu'un traitement avec de fortes doses de corticostéroïdes inhibe l'inflammation bronchique chez des sujets asthmatiques légers mais n'affecte pas le remodelage bronchique, mesuré par le dépôt de collagène sous la membrane basale [19]. Ceci a été confirmé chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère. En effet chez ces patients, le dépôt de collagène ainsi que les cytokines fibrogéniques comme le TGF- β ne sont pas diminués après traitement aux corticostéroïdes [2]. Cette observation est consolidée par une étude récente de Bergeron et al. qui ont montré que chez des sujets asthmatiques légers à modérés, les corticostéroïdes n'ont pas d'effet sur la déposition du collagène et sur l'expression du TGF- β au niveau des voies aériennes centrales et périphériques [20]. Il y a peu d'étude sur les effets des thérapies avec les anticorps monoclonaux comme l'anti-IL-5 et anti-IL-13 sur le remodelage bronchique. Cependant, on constate que ces thérapies diminuent l'expression de médiateurs pro-fibrogéniques comme le TGF β et la périostine [21]. La thermoplastie, une nouvelle technique bronchoscopique a aussi montré son efficacité à diminuer, la masse du muscle lisse et de l'épaississement de la membrane basale chez les asthmatiques sévères [22, 23]. D'autres études fondamentales et cliniques sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de ces thérapies et leurs effets sur le remodelage bronchique.

References

1. Lemanske RF, Jr., Busse WW. 6. Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S502-S519.
2. Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviolette M, Boulet LP, Hamid Q. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1293-8.
3. Gauldie J, Jordana M, Cox G, Ohtoshi T, Dolovich J, Denburg J. Fibroblasts and other structural cells in airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:S14-S17.
4. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507-11.
5. Chakir J, Dubé J, Laviolette M, Goulet F, Germain L, Auger F, Boulet L-P. Isolation and characterization of human airway fibroblasts in culture. In: Chung KF, Adcock IM, eds. *Methods in Molecular Medicine: Asthma*. NJ: Humana Press, 1999: 53-65.
6. Goulet F, Boulet L-P, Chakir J, Tremblay N, Dubé J, Laviolette M, Boutet M, Xu W, Germain L, Auger FA. Morphologic and functional properties of bronchial cells isolated from normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:312-8.
7. Dubé J, Chakir J, Laviolette M, Saint-Martin S, Boutet M, Desrochers C, Auger F, Boulet LP. In vitro procollagen synthesis and proliferative phenotype of bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Lab Invest* 1998; 78:297-307.
8. Laliberté R, Rouabhia M, Bossé M, Chakir J. Decreased capacity of asthmatic bronchial fibroblasts to degrade collagen. *Matrix Biol* 2001; 19:743-53.
9. Bergeron C, Pagé N, Joubert P, Barbeau B, Hamid Q, Chakir J. Regulation of procollagen I (a1) by interleukin-4 in human bronchial fibroblasts: a possible role in airway remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1389-97.
10. Westergren-Thorsson G, Chakir J, Lafrenière-Allard MJ, Boulet LP, Tremblay GM. Correlation between airway responsiveness and proteoglycan production by bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34:1256-67.
11. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, Olivenstein R, Elias J, Chakir J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:430-8.

12. Chakir J, Pagé N, Hamid Q, Laviolette M, Boulet LP, Rouabhia M. Bronchial mucosa produced by tissue engineering: a new tool to study cellular interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:36-40.
13. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:904-10.
14. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet L-P. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75:735-44.
15. Perret JL, Walters H, Johns D et al (2016) Mother's smoking and complex lung function of offspring in middle age: A cohort study from childhood. *Respirology* 11:911–919
16. Harding R, Maritz G (2012) Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med* 17:67–72
17. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K, Isogai S. Inhaled corticosteroid reduced *lamina reticularis* of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:568-77.
18. Jeffery PK, Godfrey RW, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:890-9.
19. Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, Naud F, Bernier MC, Martel S, Chakir J. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1308-13.
20. 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.
21. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Jan;20(1):87–94
22. Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, Joubert Ph, Beaudoin EL, Biardel S, Lampron N, Martel S, Chanez P, Boulet LPh, and Laviolette M. Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol. 12, No. 11 (2015) : 1612-1618.
- 23 Pretaloni M, Dombret M-C, Knap D et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(12):1452-4