

INFLAMMATION ET REMODELAGE

Isabelle Tillie-Leblond

Philippe Gosset

Jacques de Blic

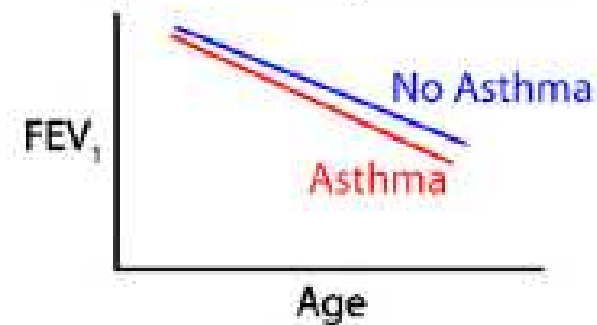


Lange, NEJM 1998 : histoire naturelle

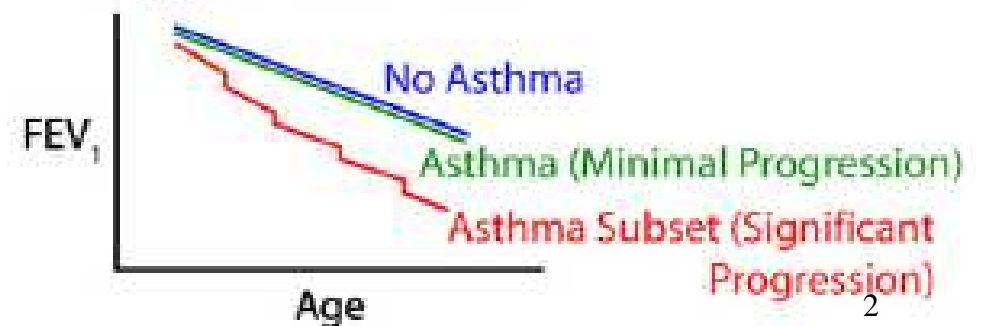


- Déclin VEMS / âge
- 38ml/an asthme versus 22ml/an sains
- 17506 personnes suivies

A Epidemiologic Model



B Hypothetical Model



Remodelage des voies aériennes

- Le remodelage:
 - Protecteur ou délétère : lien avec le trouble ventilatoire obstructif fixé?
 - Évènement tardif/précoce?
 - Un lien avec l'inflammation?
 - Une évolution parallèle?
 - Une maladie de désorganisation de l'unité « EMTU »
« Epithelial mesenchymatal trophic unit »
 - Une réponse à certains stress mécaniques?
 - Une histoire naturelle inéluctable?

Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO

Adulte

(Benayoun et coll – AJRCCM 2003)

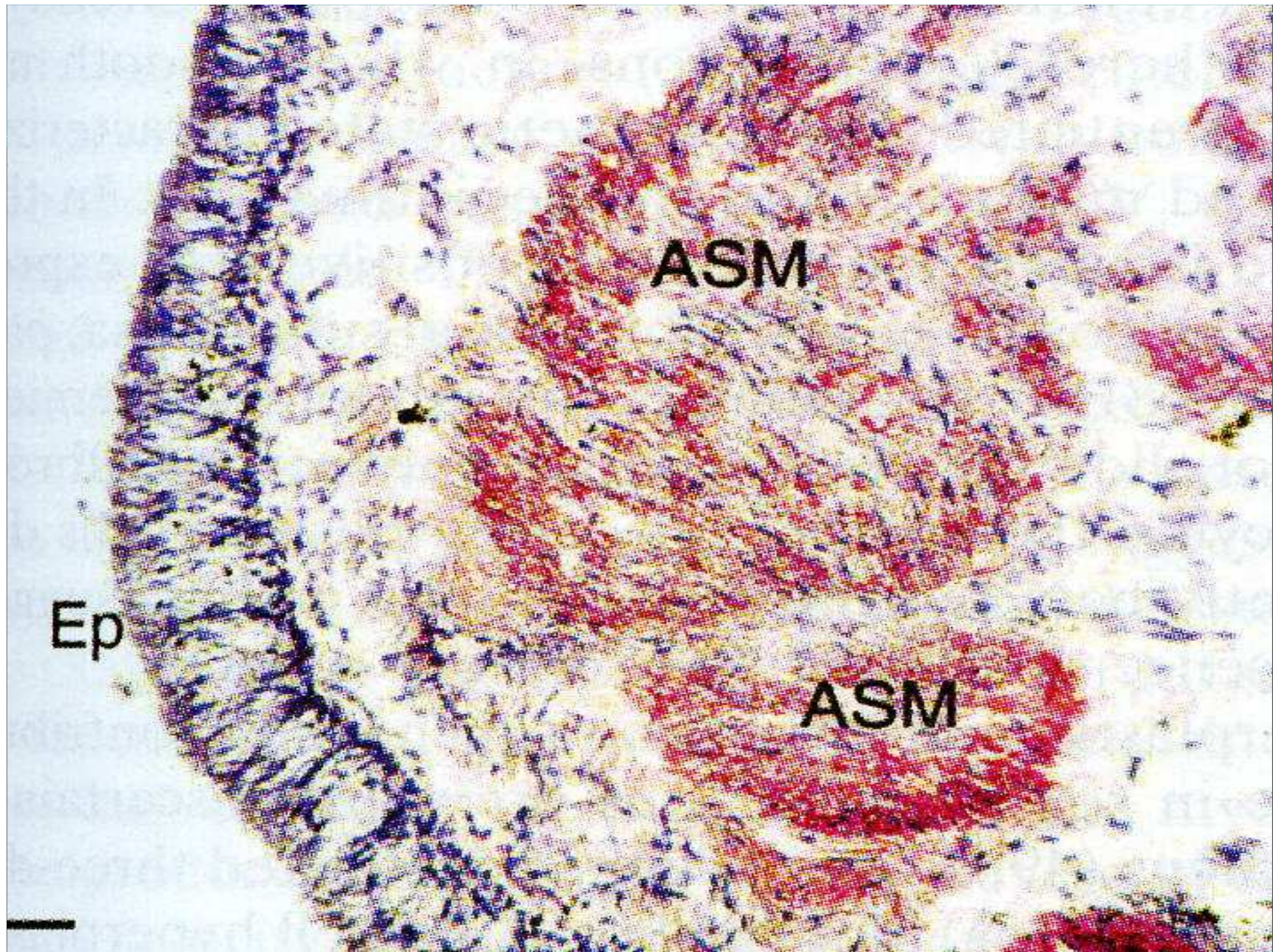
- Evaluation du remodelage bronchique
 - 10 : contrôle
 - 10: asthme intermittent
 - 15 : asthme persistant léger à modéré
 - 15 : asthme persistant sévère
- Biopsies bronchiques

Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO

- Membrane basale
- Dépôt de collagène III, fibroblastes
- Cellules inflammatoires
- Cellules musculaires lisses
et glandulaires =
surface et hyperplasie
- Intégrité épithéliale

REMODELAGE

(Benayoun et coll – AJRCCM 2003)



Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO

- Pas de corrélation entre niveau de sévérité de l'asthme et le nombre d'éosinophiles, de PNN, les lésions épithéliales, l'épaisseur de la MB
- ↑ nombre fibroblastes
↑ dépôt collagène III
↑ ∅ glandulaires
↑ surface muscle lisse
- Nombre de fibroblastes
et
taille ∅ musculaires lisses

Asthme sévère versus autres groupes

**Corrélés
négativement
au VEMS**

(Benayoun et coll – AJRCCM 2003)

Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO

Table 1. Clinical characteristics of children with severe asthma

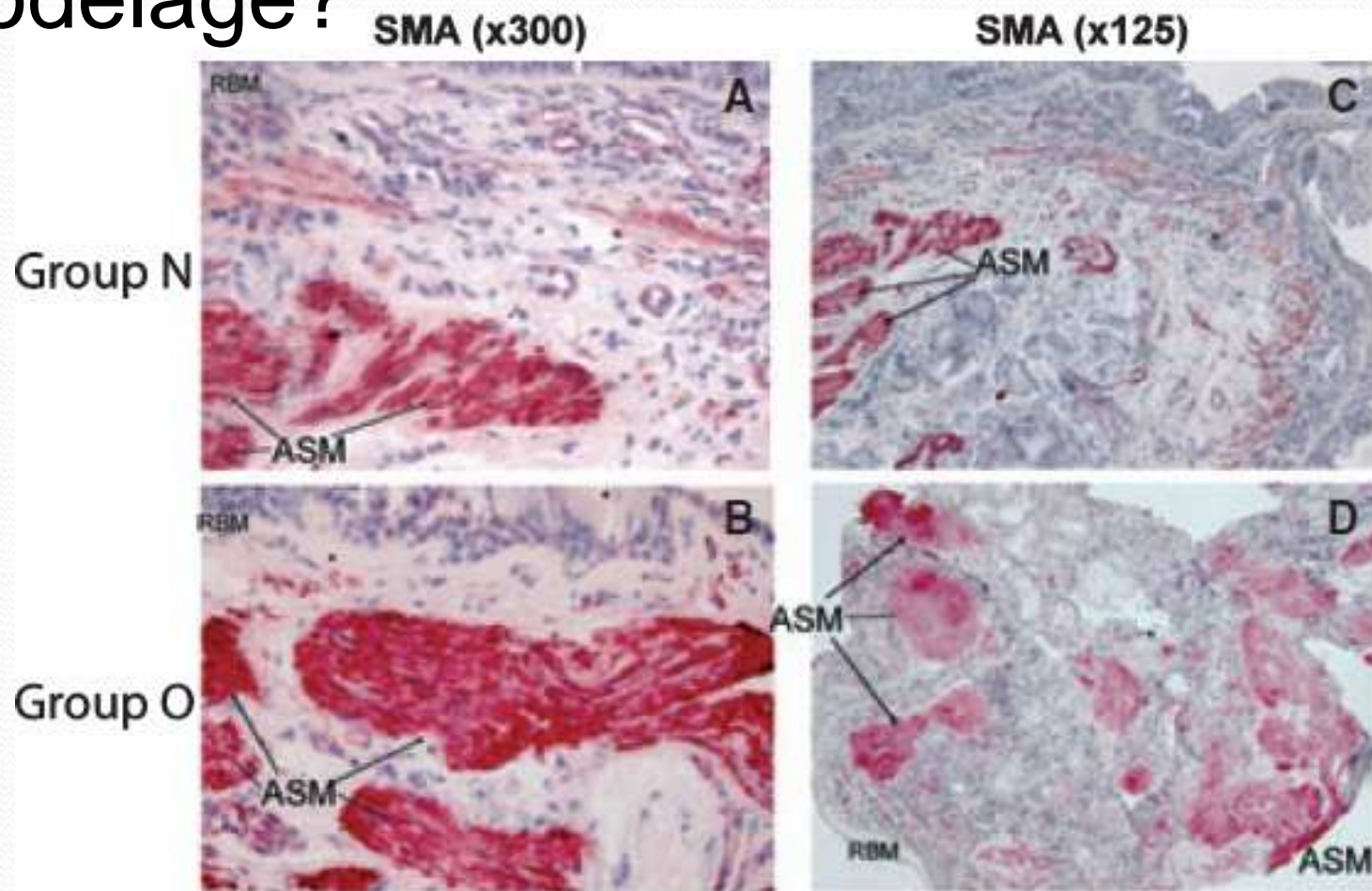
	Group O (<i>n</i> = 15)	Group N (<i>n</i> = 10)	<i>P</i> -value
Sex ratio (M/F)	7/8	7/3	NS
Age (years)*	10.9 (6–14)	8.9 (5–13)	NS
Age at onset (years)	1 (0.9–1.9)	1.5 (0.3–2)	NS
Duration of asthma (years)	9.85 (7.9–11)	8.3 (7.1–10.2)	NS
Acute exacerbation (number per year)	5 (3–6)	7 (3–9)	NS
Duration of inhaled corticosteroid treatment (years)	5 (3.7–7)	4. (3–7.5)	NS
Inhaled corticosteroids (µg/day eq. beclomethasone)	1000 (850–1000)	1000 (800–2000)	NS
FEV ₁ (% predicted)	73 (67.2–75.5)	87 (82–97)	0.0006
FEF 25–75 (% predicted)	47 (33.2–53.7)	67 (58–85)	0.0016
FEF 50 (% predicted)	38 (27.5–61)	80 (60.5–88)	0.014
FEF 25 (% predicted)	35 (28.5–47)	62.5 (48.5–77)	0.005
Total serum immunoglobulin E (IgE; kU/l)	210 (20–690)	230 (124–554)	NS
Positive skin prick test or specific IgE (<i>n</i>)	11	7	NS
Systemic corticosteroid courses per year	3.5 (1–6)	6 (3–8)	0.08

Pas de différence entre les groupes pour l'infiltration cellulaire : PNN et PNE

(de Blic, JACI, 2006)

(Tillie-Leblond, de Blic, Allergy 2008)

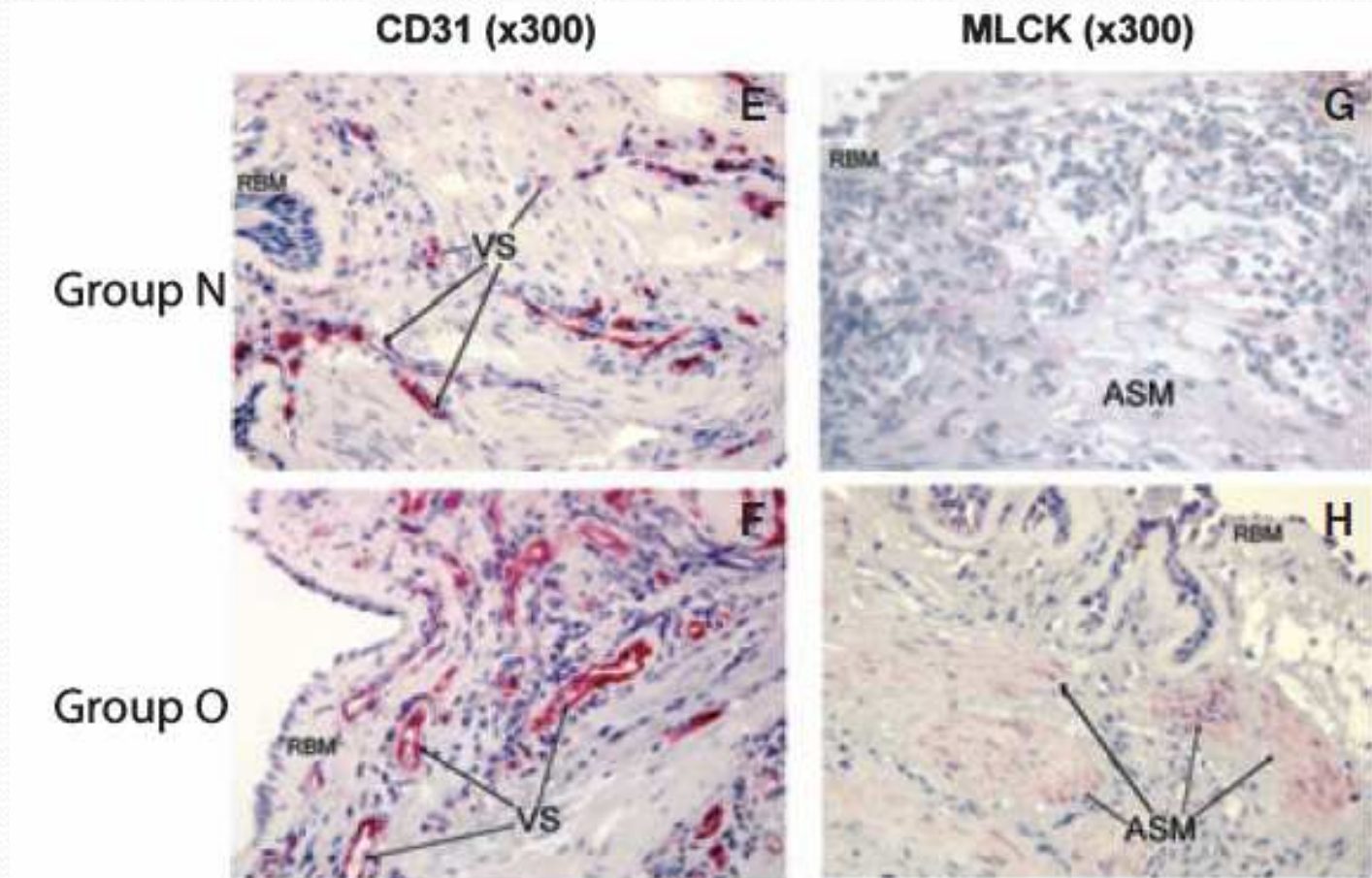
Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO / remodelage?



(de Blic, JACI, 2006)

(Tillie-Leblond, de Blic, Allergy 2008)

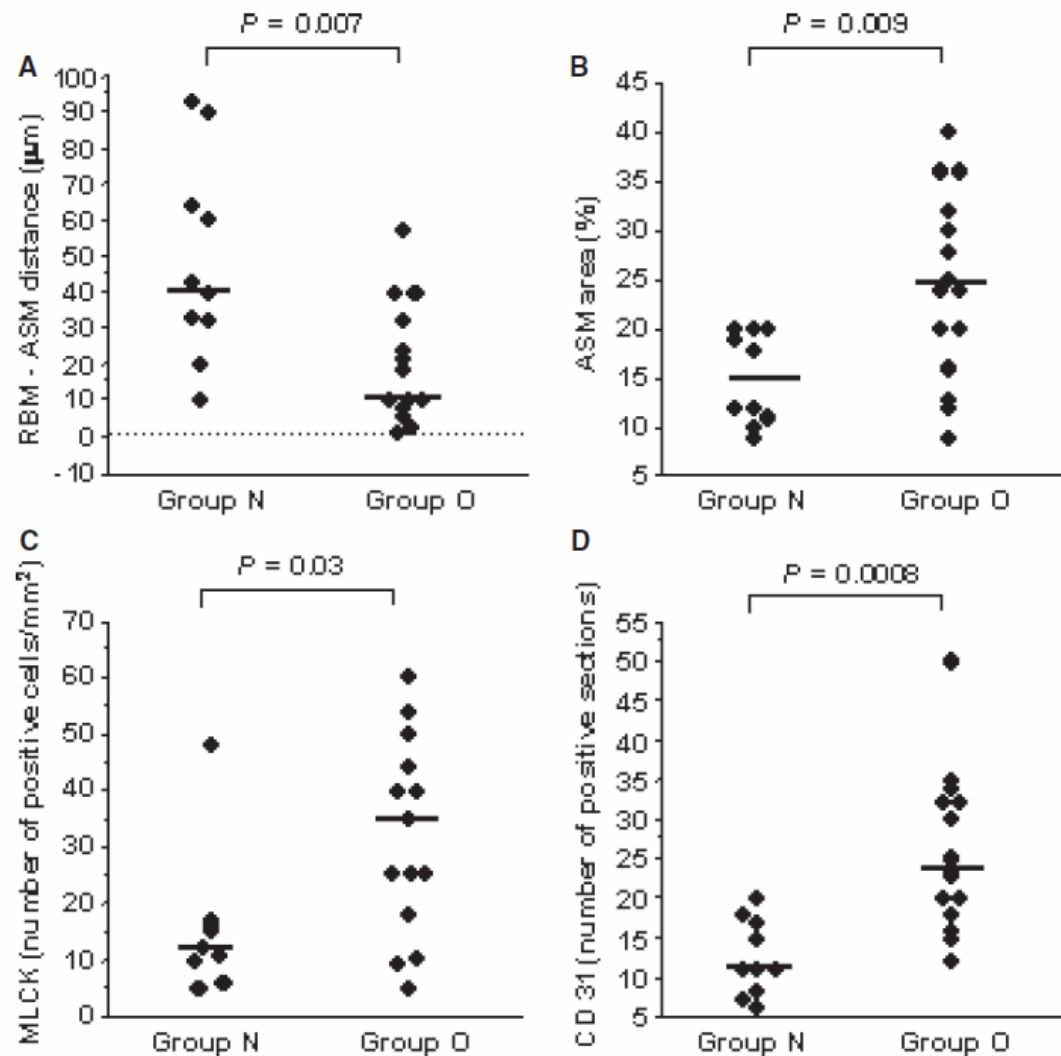
Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO



(de Blic, JACI, 2006)

(Tillie-Leblond, de Blic, Allergy 2008)

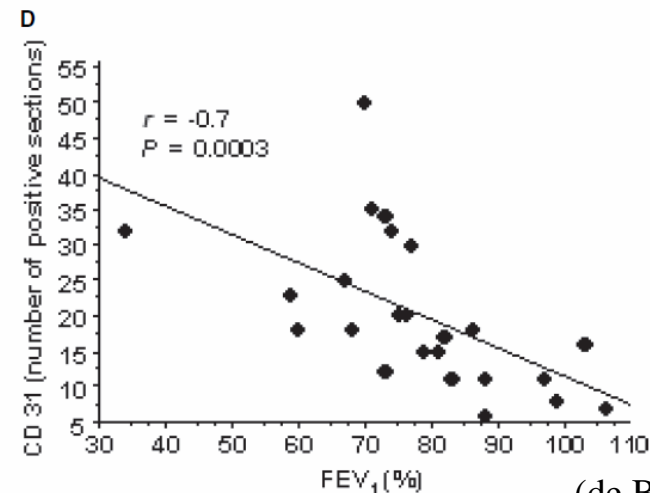
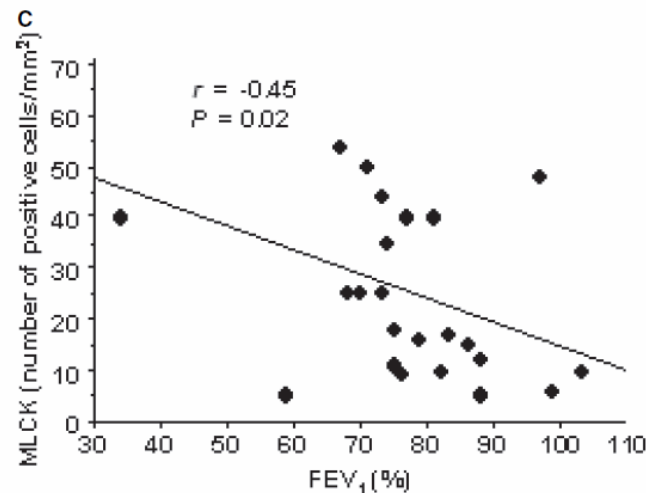
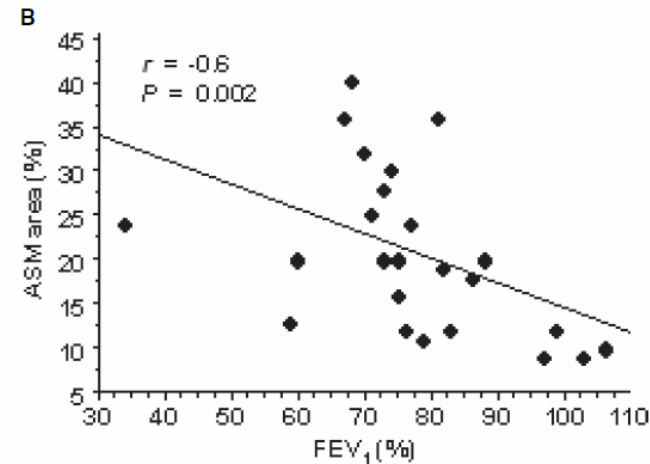
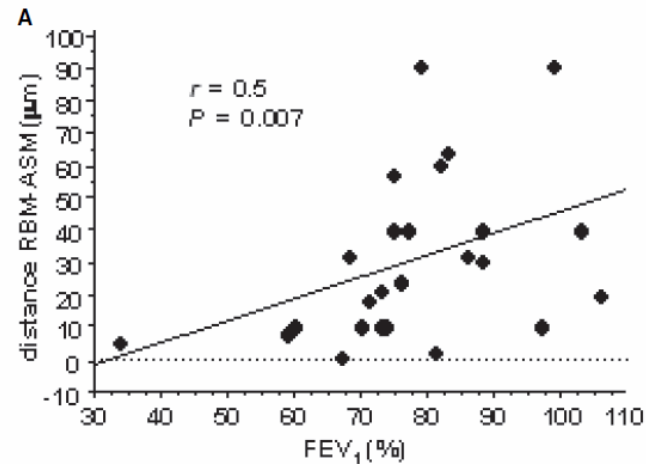
Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO



(de Blic, JACI, 2006)

(Tillie-Leblond, de Blic, Allergy 2008)

Remodelage des voies aériennes et sévérité de l'asthme-lien avec le TVO



(de Blic, JACI, 2006)
(Tillie-Leblond, de Blic, Allergy 2008)

Discussion

- Un sous-groupe d'enfants avec asthme sévère et une obstruction fixée à un remodelage plus intense, corrélé pour certains paramètres au niveau d'obstruction bronchique
- Non corrélé à la durée d'évolution de l'asthme, ni à la durée ou la dose de corticoïdes inhalés
- Pas de différence d'infiltrat inflammatoire entre les groupes

Effet protecteur du remodelage?

(Milanese-JAP 2001)

- Tous les éléments inclus dans la définition du remodelage n'ont pas la même répercussion
- L'épaississement de la membrane basale serait associé à une réponse bronchoconstrictive et bronchodilatatrice plus limitée
 - Majore le maintien de la structure VA
 - Évite la majoration de l'HRB

EOSINOPHILES/TH2 : un préalable au remodelage?

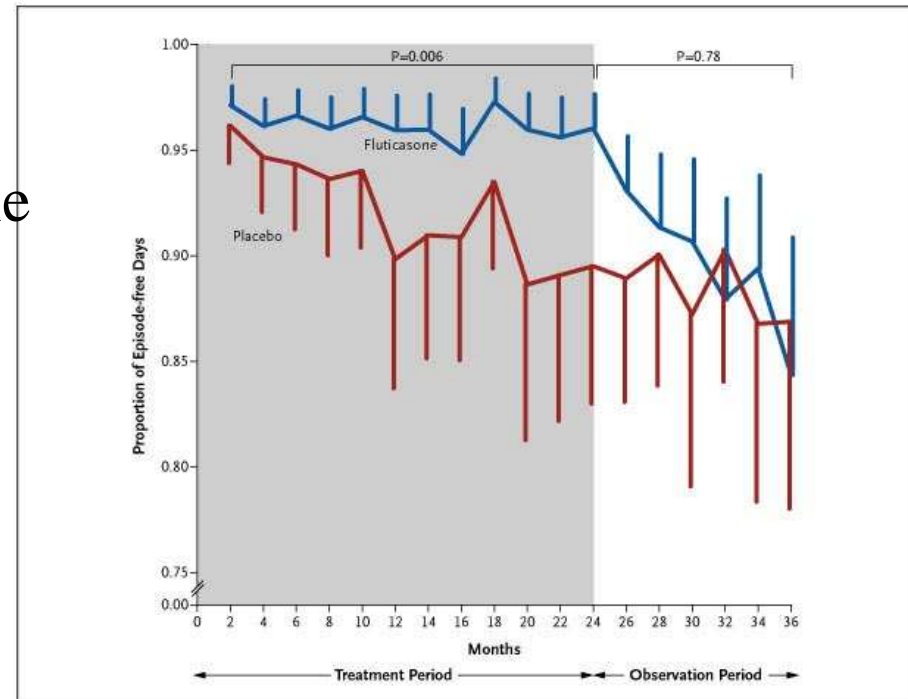
Précocité du remodelage

(Flood-Page– AJRCCM 2007)(Nair/Haldar-NEJM 2009)

- Asthme réfractaire ou asthme sévère avec éosinophilie et mepolizumab (anti-IL-5)
 - Diminution de l'éosinophilie
 - Diminution des exacerbations
 - Pas d'impact sur l'HRB

EOSINOPHILES/TH2 : un préalable au remodelage? Précocité du remodelage

- Traitement par corticoïdes précoce chez l'enfant
 - Améliore les symptômes mais peu d'effet sur l'histoire naturelle de l'asthme
(Guilbert-NEJM 2006)(Murrey-Lancet 2006)(Payne-AJRCCM 2001)



Histoire naturelle de l'asthme

- Cohorte constituée à la naissance (n: 3754), suivie jusque 10 ans (n : 664)
- EFR 1° semaine de vie : courbe débit/volume courant, compliance (n=802)
- Revus à 10 ans (n: 616):
 - interrogatoire
 - fonction (spirométrie, test d'effort, métacholine)

Devenir à 10 ans	t PTEF/ t exp ≤ médiane N=305	t PTEF/ t exp > médiane N=309	Compliance SR ≤ médiane N=237	Compliance SR > médiane N=263
ATCD asthme %	24.3	16.2 (p: 0.01)	27.4	14.8 (p : 0.001)
Asthme %	14.6	7.5 (p: 0.005)	15	7.7 (p : 0.009)

➔ Anomalies fonctionnelles associées au risque d'asthme déjà présentes dans la première semaine de vie ...

Håland G, NEJM 2006; 355 : 1682-9

EOSINOPHILES/TH2 : un préalable au remodelage?

Précocité du remodelage

(Turrato– AJRCCM 2008)(Barbato– AJRCCM 2006)(Saglani– AJRCCM 2007)

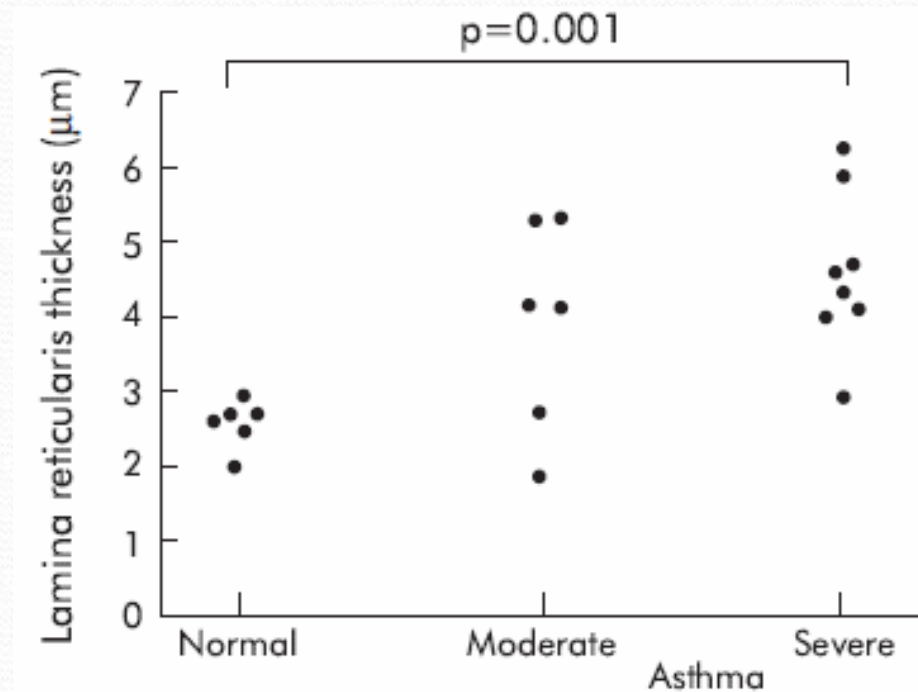
- Enfants avec sibilances précoces: à 3 ans=
 - Lésions épithéliales avec épaissement de la membrane basale
 - Sans inflammation « TH2 » ou non/peu corrélée au paramètres de remodelage
 - Pas de lien avec la durée ni la sévérité des symptômes

EOSINOPHILES/TH2 : un préalable au remodelage?

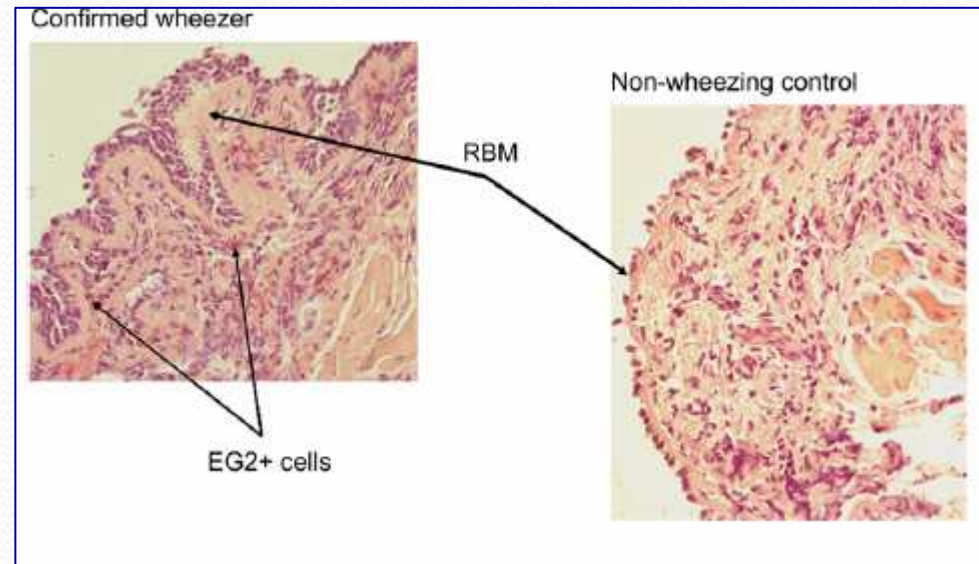
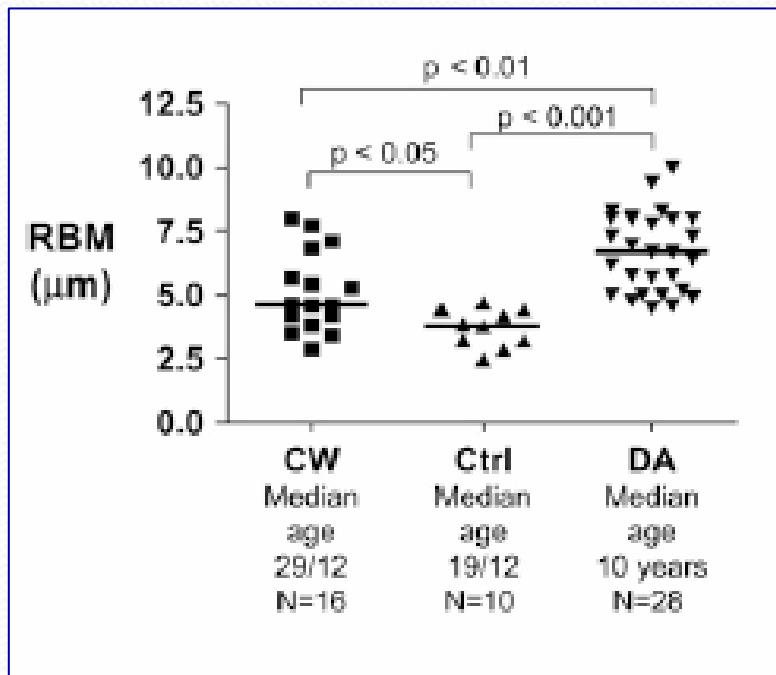
Précocité du remodelage

(Fedorov– thorax 2005)

- Enfants asthmatiques (A modéré-sévère) de 5-15 ans versus contrôle
- Augmentation de la membrane basale, du collagène, de l'expression d'EGFR et de P21 chez les asthmatiques
- Pas de différence / éosinophilie
- = épithélium « stressé », sans inflammation prédominante



Le remodelage: un évènement précoce



**30 nourrissons siffleurs, dont 16 asthmatiques confirmés (CW),
Âge médian : 29 mois (7/57 mois)**

10 témoins (Contrôle), âge médian : 19 mois (5/42 mois)

28 enfants asthmatiques d'âge scolaire (âge médian : 10 ans)

Saglani, Am J Respir Crit Care Med, 2007

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

- Chez l'asthmatique (certains asthmatiques?), il y a une dysrégulation des phénomènes de réparation/de réponse aux stress, précoce
- Ceci touche le « couple » cellule épithéliale/ mésenchyme (fibroblastes, myofibroblastes...)
- L'élément initial fait, suite à un stress mécanique ou autre de l'épithélium, interviennent des facteurs pro-fibrosants (FGF, IGF, ET-1, TGF, ADAM33, filaggrine, déficit en IFN, déficit en glutathion ...), le phénomène inflammatoire étant minoritaire, voir plus tardif
- (Holgate et coll...., Hackett AJRCCM 2009, Fitzpatrick-JACI 2009)

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

- Le concept de dysrégulation de la réparation médiée par l'EGFR et co
- L'épithélium « stressé » dans un environnement TH2 = prolifération des fibroblastes, différenciation fibroblastique, activation des myofibroblastes, dépôts de collagène, libération de médiateurs majorant le processus de remodelage

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

- Le TGF β 1 stimule les fibroblastes (synthèse de collagène, fibronectine, prolifération du muscle lisse...)
- L'ostéopontine (composé de la MEC et cytokine) favorise la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, des fibroblastes, des éosinophiles et stimule la production de collagène (Simoes, AJRCCM 2009), corrélé à l'IL-13 et au TGF β dans l'asthme
- Certains polymorphismes de l'ADAM-33 (désintégrine et métalloprotéinase 33) sont associés à une perte de fonction respiratoire et une majoration de l'HRB chez l'enfant (Simpson-AJRCCM 2005)

Une maladie de désorganisation de l'unité

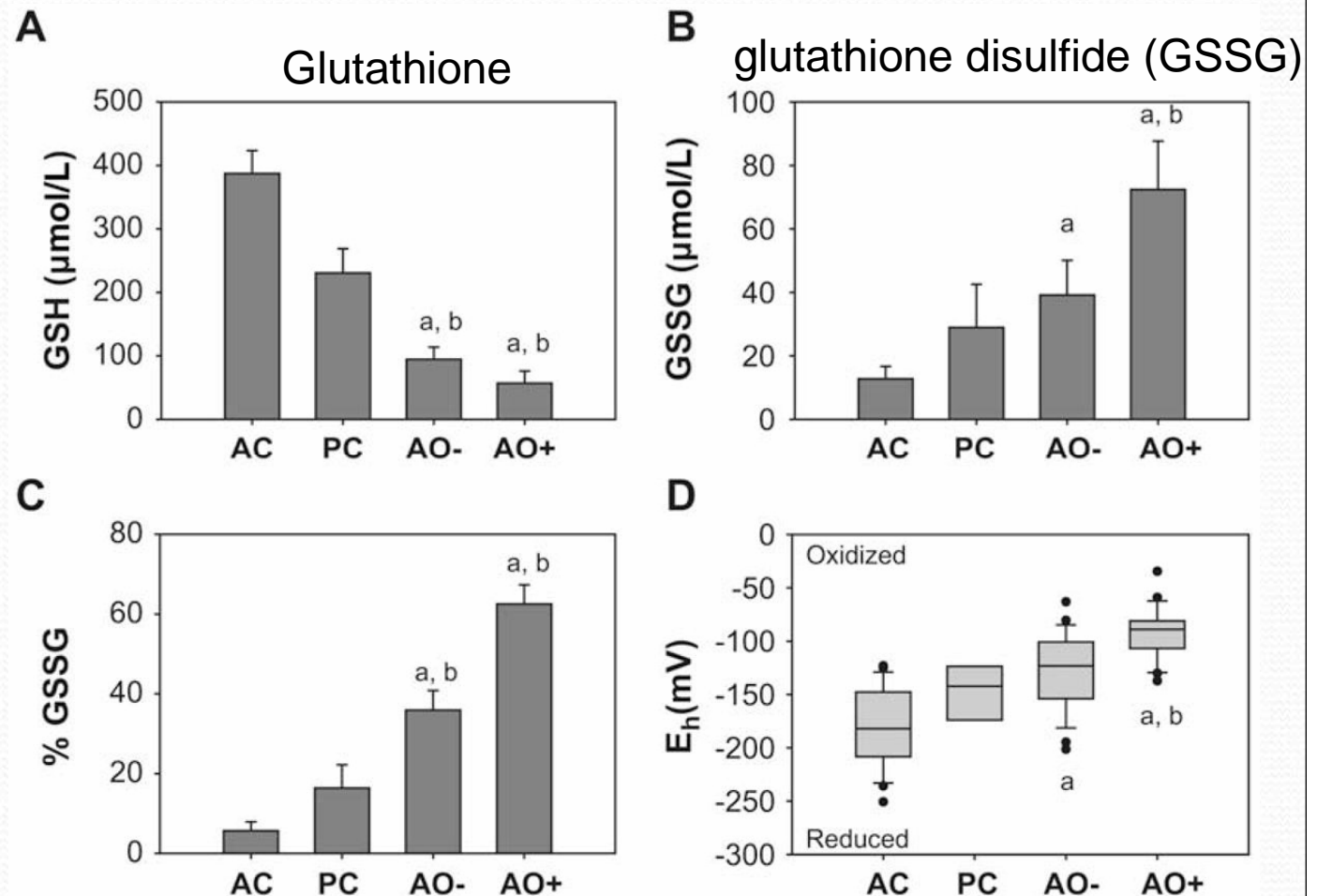
« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

(Fitzpatrick-JACI 2009)

Enfants asthmatiques sévères de 5-17 ans (n=65), LBA (fluide épithéliale)

- Augmentation des marqueurs de stress oxydatifs dans l'asthme sévère de l'enfant; +++ avec TVO
- AS avec ou sans TVO: PNN et PNE similaires



« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »
(Imboden-Respir Res 2007)(He-AJRCCM
2004)(Gilliland-AJRCCM 2002

- Un polymorphisme / gène codant pour la glutathion-S-transférase T1 et M1 est associé à un déclin de la fonction respiratoire dans la population de sujets normaux et fumeurs
- Un variant identique est associé à la perte de fonction respiratoire/ tabagisme in-utéro et au risque de survenue d'asthme!

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

- Période « clé » : pré-scolaire, y compris in-utéro
- Ex: La nicotine, chez la femme gravide, pourrait aussi induire un remodelage, sans inflammation bronchique (Elliot-AJRCCM 2001 et 2003)
- rôle de l'ADAM-33/polymorphismes? : rôle +++ dans la régulation de la croissance et le développement pulmonaire; (Simpson-AJRCCM 2005)

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

- La filaggrine (rôle +++ dans le maintien de l'intégrité épithéliale : barrière) : pourrait aussi jouer un rôle dans l'asthme
- Certaines mutations attachées à la perte de fonction de la filaggrine sont associées à la sévérité de l'asthme

(Palmer-JACI 2007)

Une maladie de désorganisation de l'unité

« EMTU »

« Epithelial mesenchymatal trophic unit »

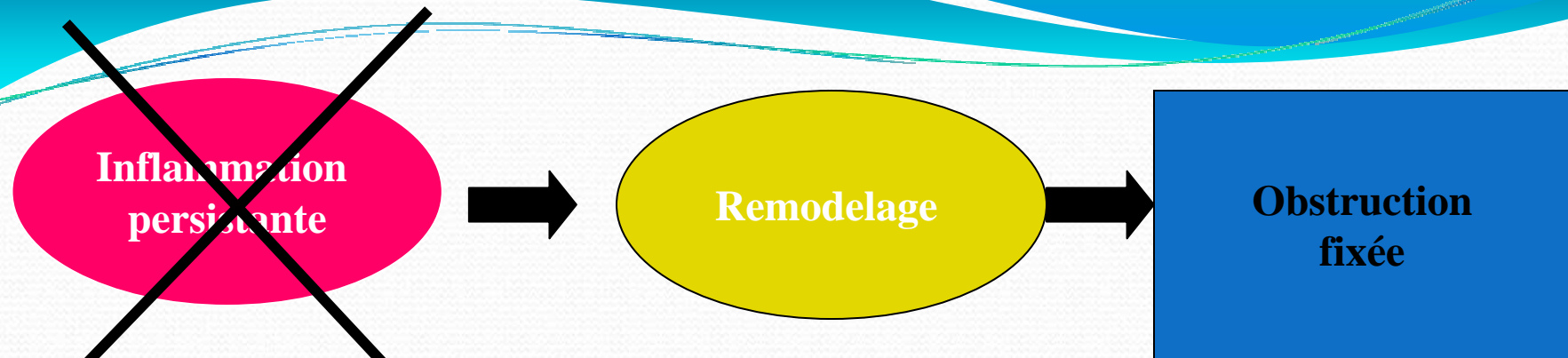
(Belinda-AJRCMB 2009)

- L'augmentation du $TGF\beta$ dans l'asthme = effet pro-fibrosant
- Fibroblastes stimulés par le $TGF\beta 1$ = myofibroblastes
- L'infection du myofibroblaste d'asthmatique par rhinovirus est associée à une majoration de la réplication virale et de chimiokines impliquées dans le recrutement des PNN
- L'addition d'IFN de type I : restitue la réponse anti-virale « adaptée »

Remodelage : une réponse à certains stress mécaniques?

- L'excès de dépôt de matrice entraînerait un TVO
- La pression cylindrique exercée sur le fibroblaste exprimant l' α SMA favorise sa différenciation en myofibroblastes : cellule musculaire lisse
- Le TGF β ou le LBA d'asthmatiques génèrent une capacité contractile aux fibroblastes

(Wang-J Biol Chem 2005)(Malavia-AJRCMB 2009)(Wicks-Thorax 2006)



Précocité chez certains enfants de l'installation d'un TVO fixé, sévère, corticorésistant





Réponse inappropriée

- aux infections
- aux allergènes
- aux irritants
- aux toxiques

GENETIQUE

(plus sb aux oxidants, moins d'IFN,...)

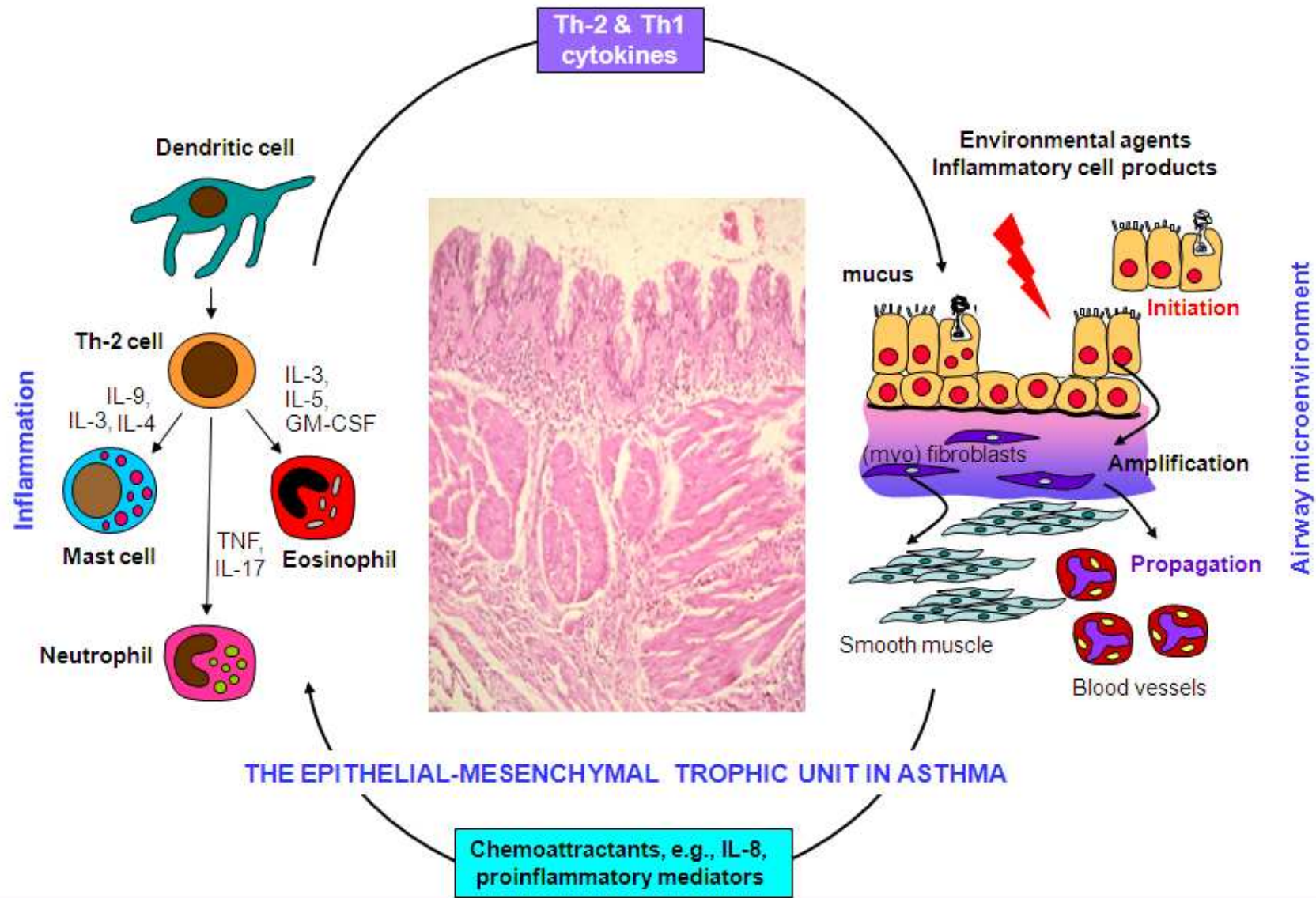
Complexe
épithélium/mésenchyme



Remodelage précoce

Inflammation tardive, au second plan

TVO, fixé (corticorésistant)



Stephen T Holgate

A Look at the Pathogenesis of Asthma: The Need for a Change in Direction