

e.CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

L'asthme, un déficit immunitaire ?



Stéphanie Lejeune

Service de Pneumologie et Allergologie pédiatrique
Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille

Liens d'intérêt

Participation à des congrès, rémunération pour des enseignements post-universitaires et symposiums, bourse de recherche :

- Novartis pharma
- Astra Zeneca
- Glaxosmithkline
- Laboratoires ALK
- Mayoly-Spindler
- Nutricia
- Octapharma
- Stallergènes

Je déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le sujet présenté

Infections et asthme

- **Sur-risque d'infections invasives et de pneumopathies à *S pneumoniae* chez l'asthmatique**

Méta-analyse récente : OR = 1.90 (IC 95% : 1.63-2.11)

Castro-Rodriguez JA, et al. Pediatrics 2020

- **Agents infectieux (virus ++, bactéries) : principaux déclencheurs d'exacerbations chez l'enfant**

Virasthma 2 : lors d'une exacerbation chez l'enfant préscolaire :
94% virus, 53% bactéries

*Jarti T, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;
Bloom CI, et al. Thorax 2018;
Saglani S, et al. Lancet Child Adolesc Health 2019;
Communication orale Constance Morel*

Infections et asthme

Existe-t-il des anomalies immunitaires chez l'enfant asthmatique ?

- Mécanismes immunitaires dans l'asthme
- Altération des réponses immunitaires innées
- Réponse immunitaire adaptative biaisée
- Relation endotype - phénotype
- Anomalies constitutionnelles / acquises
- Perspectives

• Sur-risque
chez l'ast
Méta

• Agents in
d'exacer
Viras
94%

moniae

diatrics 2020

S

munol. 2017;
Thorax 2018;
Health 2019;
instance Morel

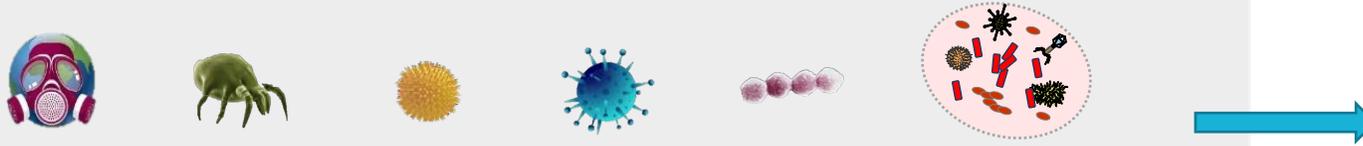
Asthme : Réponse immunitaire

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote

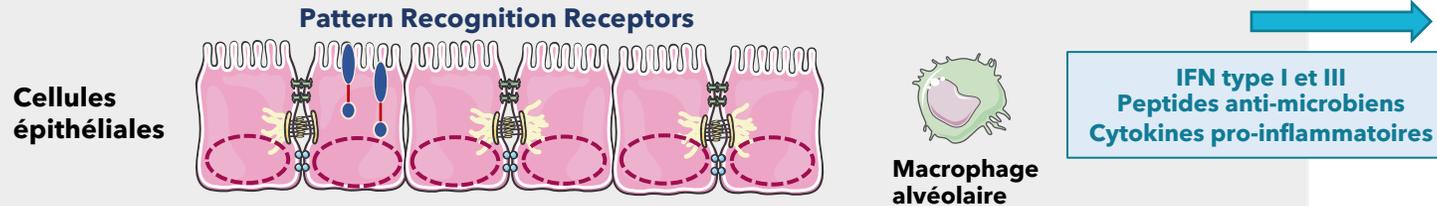


Asthme : Réponse immunitaire

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote



2/ Réponses immunitaires innées

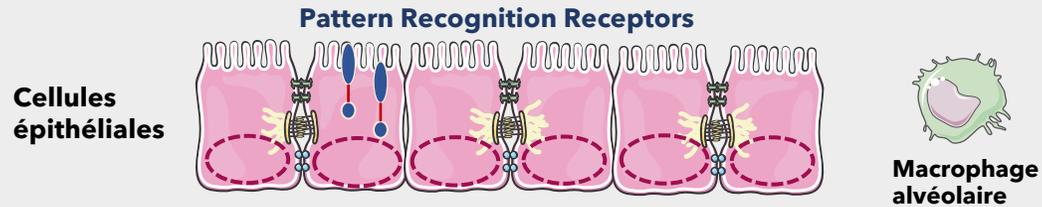


Asthme : Réponse immunitaire

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote



2/ Réponses immunitaires innées

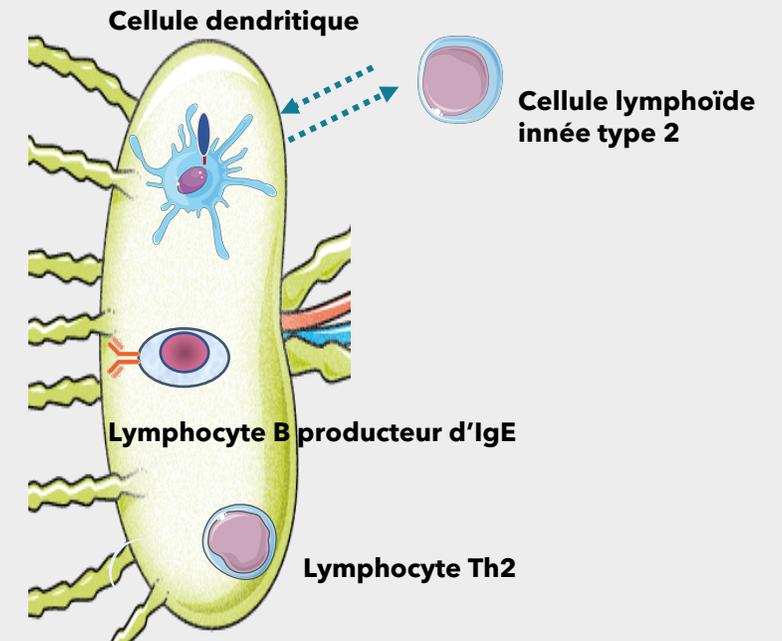


IL-25, IL-33, TSLP

IFN type I et III
Peptides anti-microbiens
Cytokines pro-inflammatoires

IL-4, IL-5, IL-13

3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2

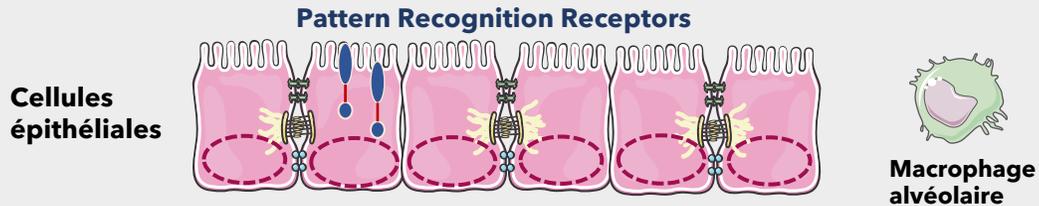


Asthme : Réponse immunitaire

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote



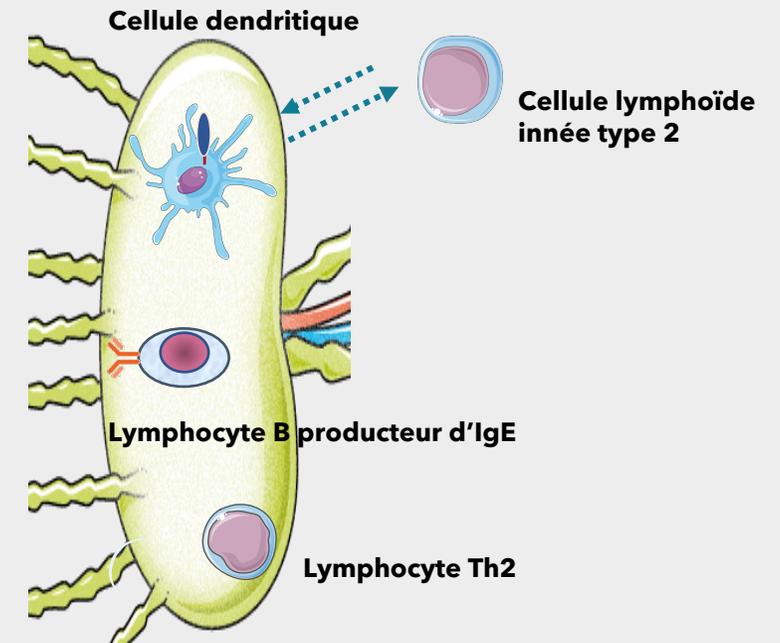
2/ Réponses immunitaires innées



4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2

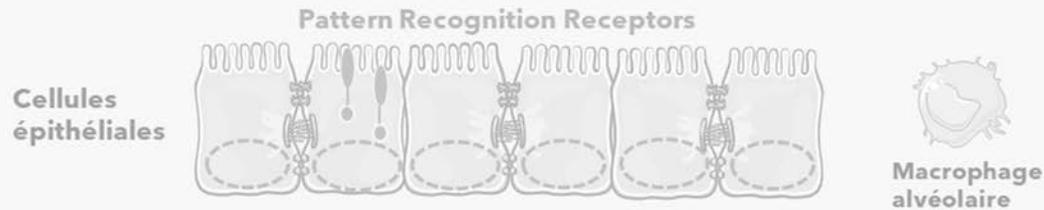


Rôle des déclencheurs

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote



2/ Réponses immunitaires innées



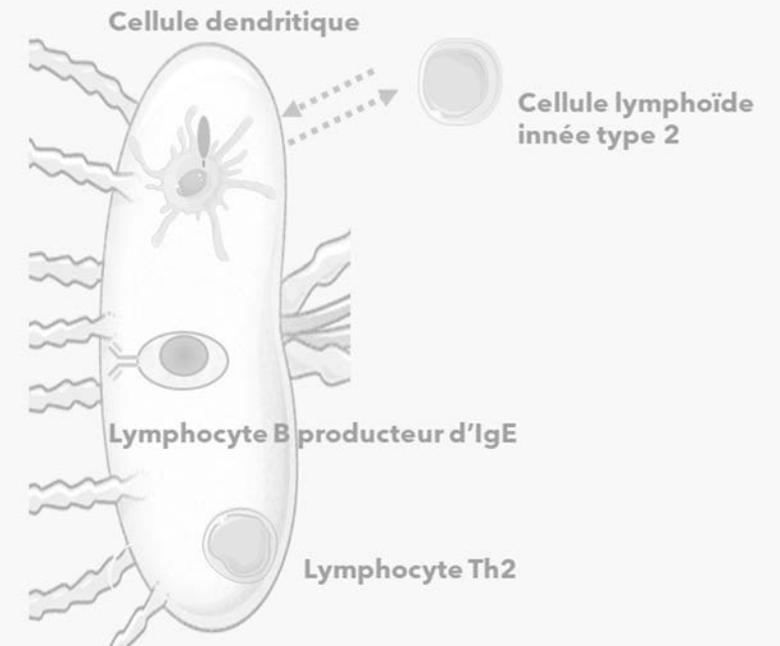
IL-25, IL-33, TSLP

IFN type I et III
Peptides anti-microbiens
Cytokines pro-inflammatoires

4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2

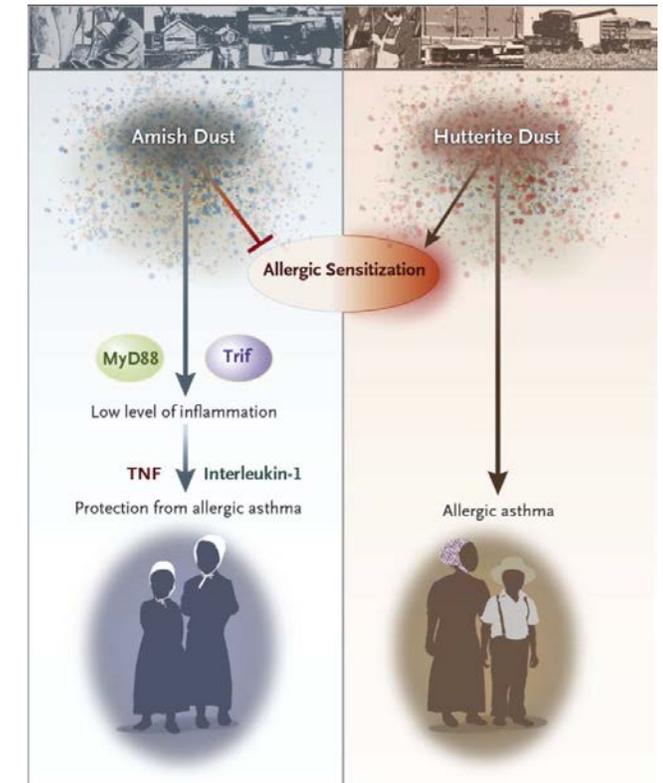
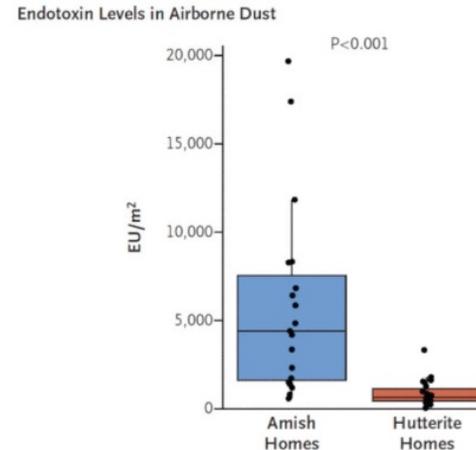
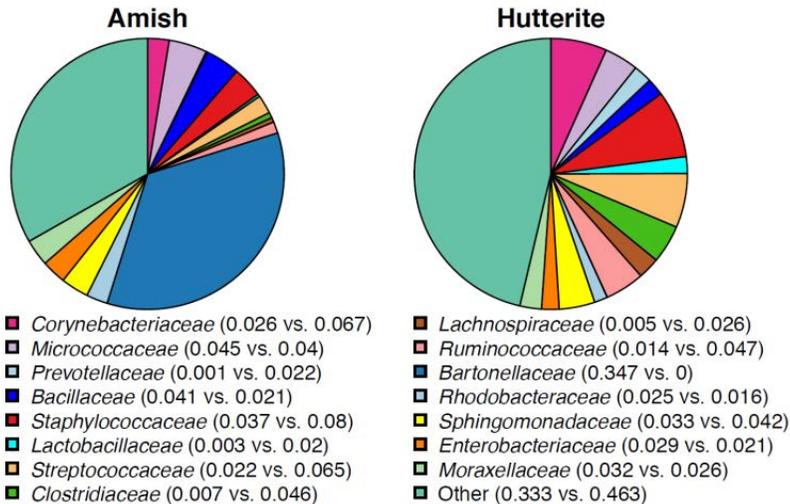


IL-4, IL-5, IL-13



Rôle des déclencheurs

• L'exemple de l'environnement bactérien et le microbiote

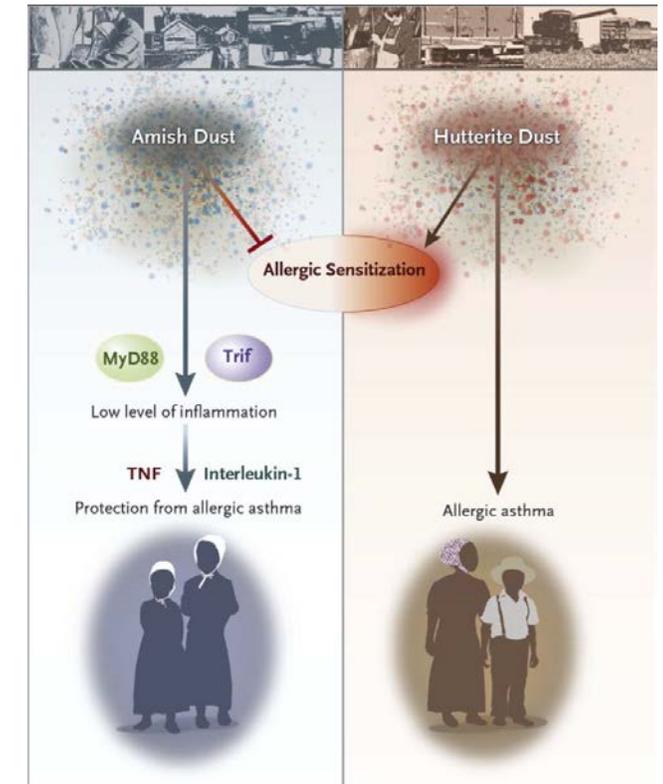
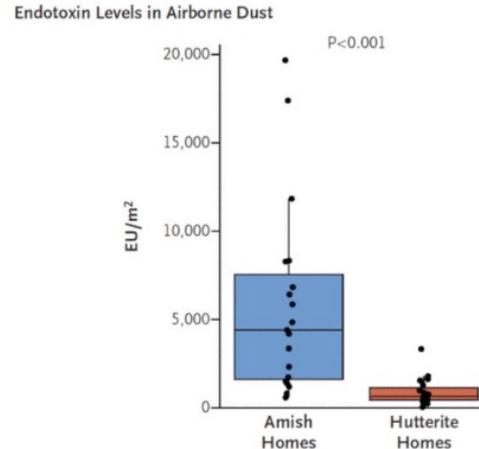
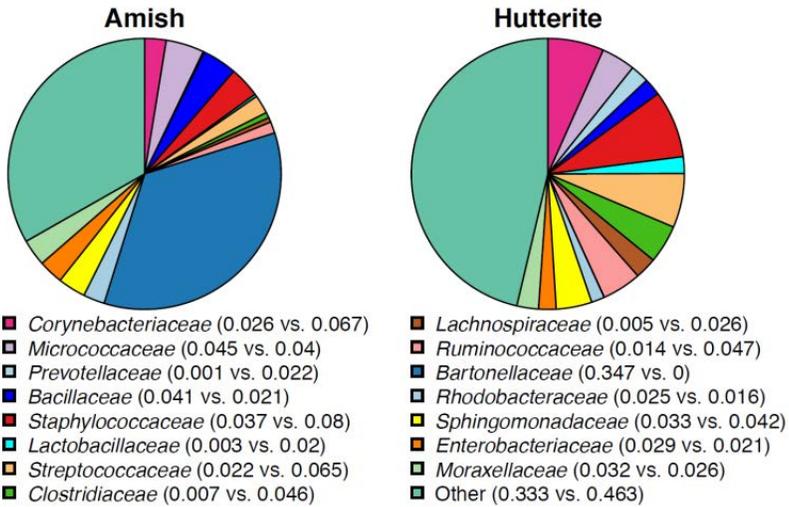


- Même terrain génétique, mode de vie similaire sauf pratiques agricoles
- Prévalence asthme : 4-6 fois plus faible chez les Amish
- Différentes poussières d'intérieur : espèces bactériennes, endotoxines
- Enfants 7-14 ans : phénotype suppresseur anti-inflammatoire des cellules immunitaires effectrices (monocytes et neutrophiles) chez les Amish



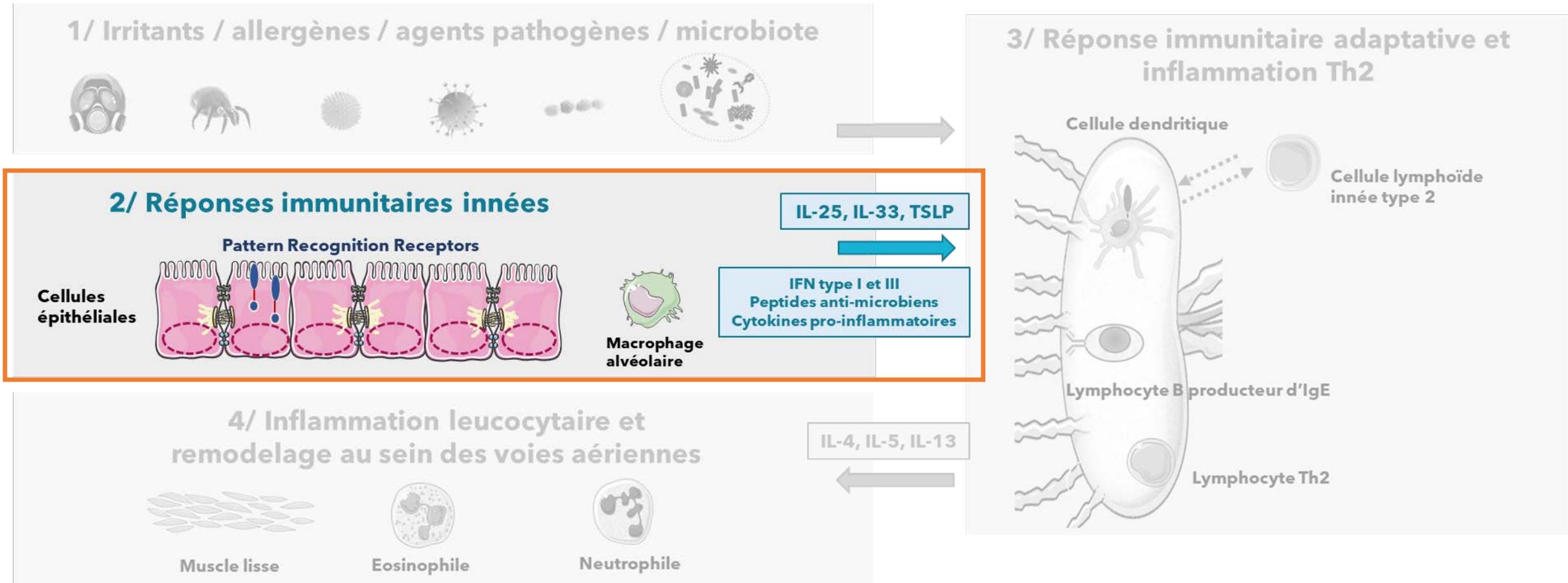
Rôle des déclencheurs

- L'exemple de l'environnement bactérien et le microbiote



Différents déclencheurs vont moduler les phénotypes des cellules immunitaires et induire une inhibition ou non de l'inflammation

Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?



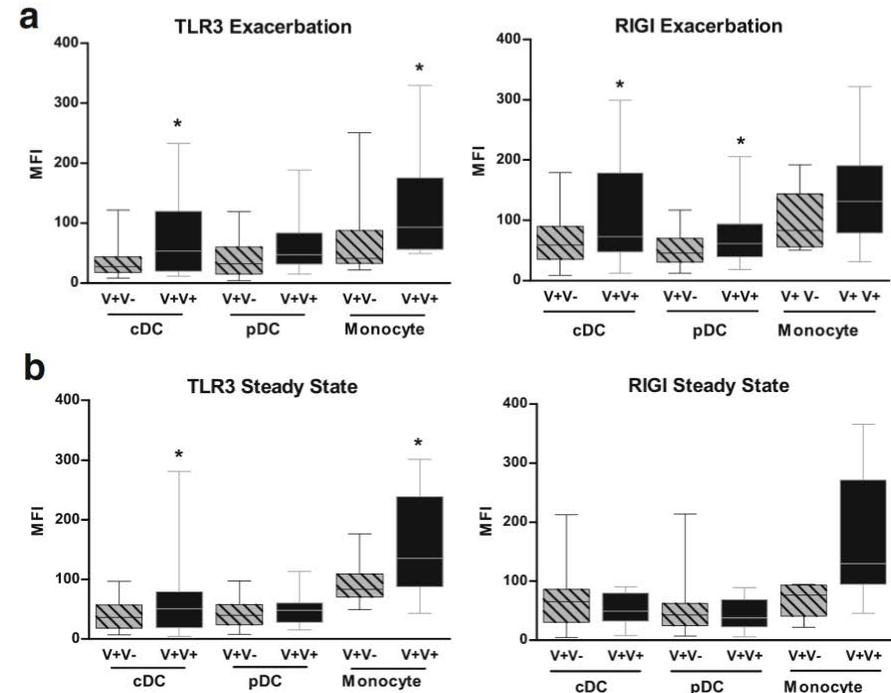
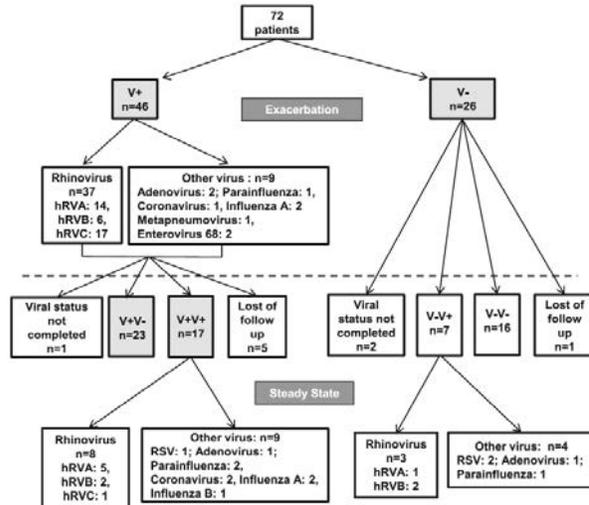


Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- Modulation des récepteurs de reconnaissance des pathogènes (virus) ?

Virasthma : asthme allergique, 6-16 ans

Exacerbation



Patients avec virus aux 2 temps (V+V+, réinfection) :

- Modulation de l'expression des PRR (TLR3, RIGI) par cellules immunitaires innées (monocytes et cellules dendritiques)
- Associée à une inflammation neutrophilique

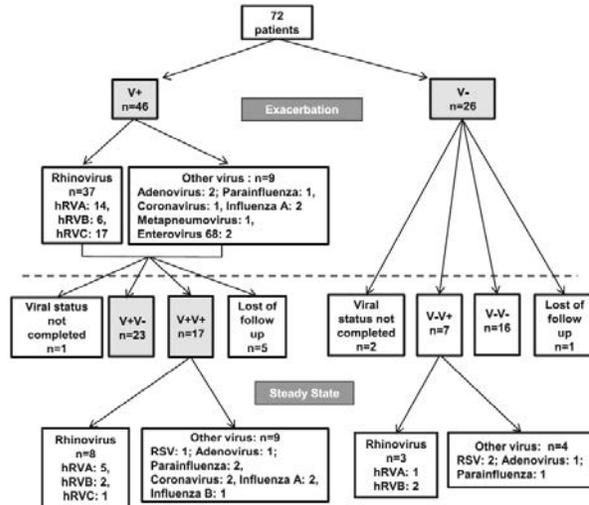


Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- Modulation des récepteurs de reconnaissance des pathogènes (virus) ?

Virasthma : asthme allergique, 6-16 ans

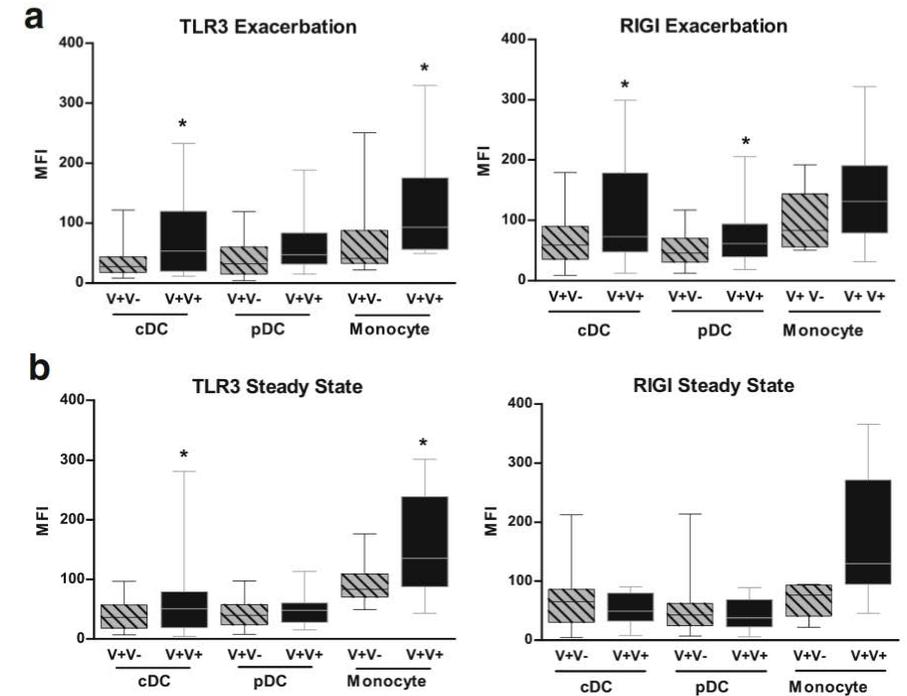
Exacerbation



Etat stable

Patients avec virus aux 2 temps (V+V+, réinfection) :

- Modulation de l'expression des PRR (TLR3, RIGI) par cellules immunitaires innées (monocytes et cellules dendritiques)
- Associée à une inflammation neutrophilique



Deschildre A, et al Respir Res 2017

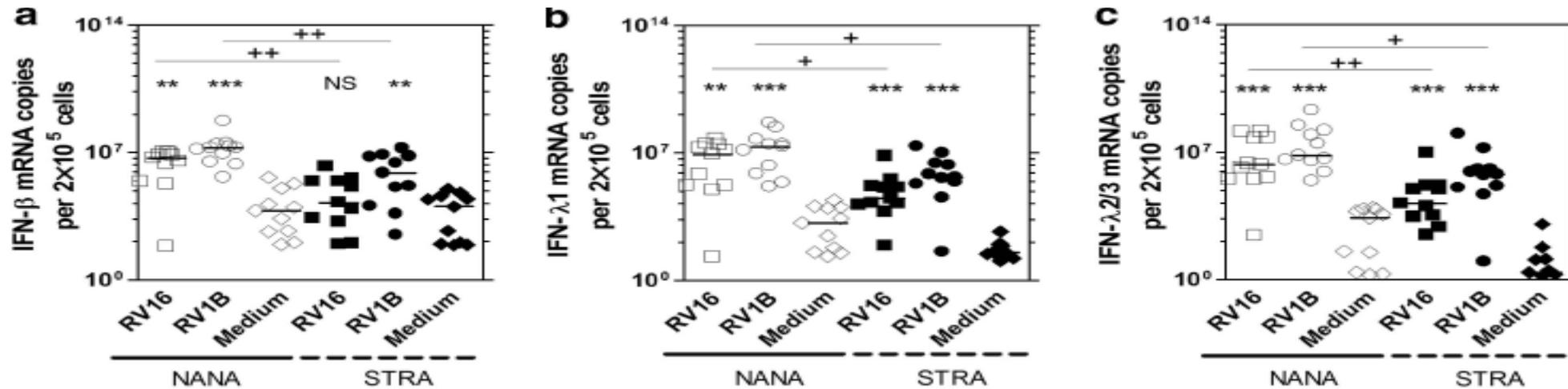
Modulation de la reconnaissance : susceptibilité virus, réaction inflammatoire exacerbée ?

Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- Défaut de réponse Interféron ?

Asthme sévère allergique 9-15 ans : défaut des IFN type I et III (anti-viraux ++)

RV1B
RV16



Inoculation sur culture de cellules épithéliales bronchiques (brossage) :

- Défaut de la réponse IFN chez les enfants « Severe therapy resistant asthma » (STRA) en comparaison avec les enfants contrôles « Non-asthmatic non-allergic » (NANA)

Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- **Défaut de réponse Interféron ?**

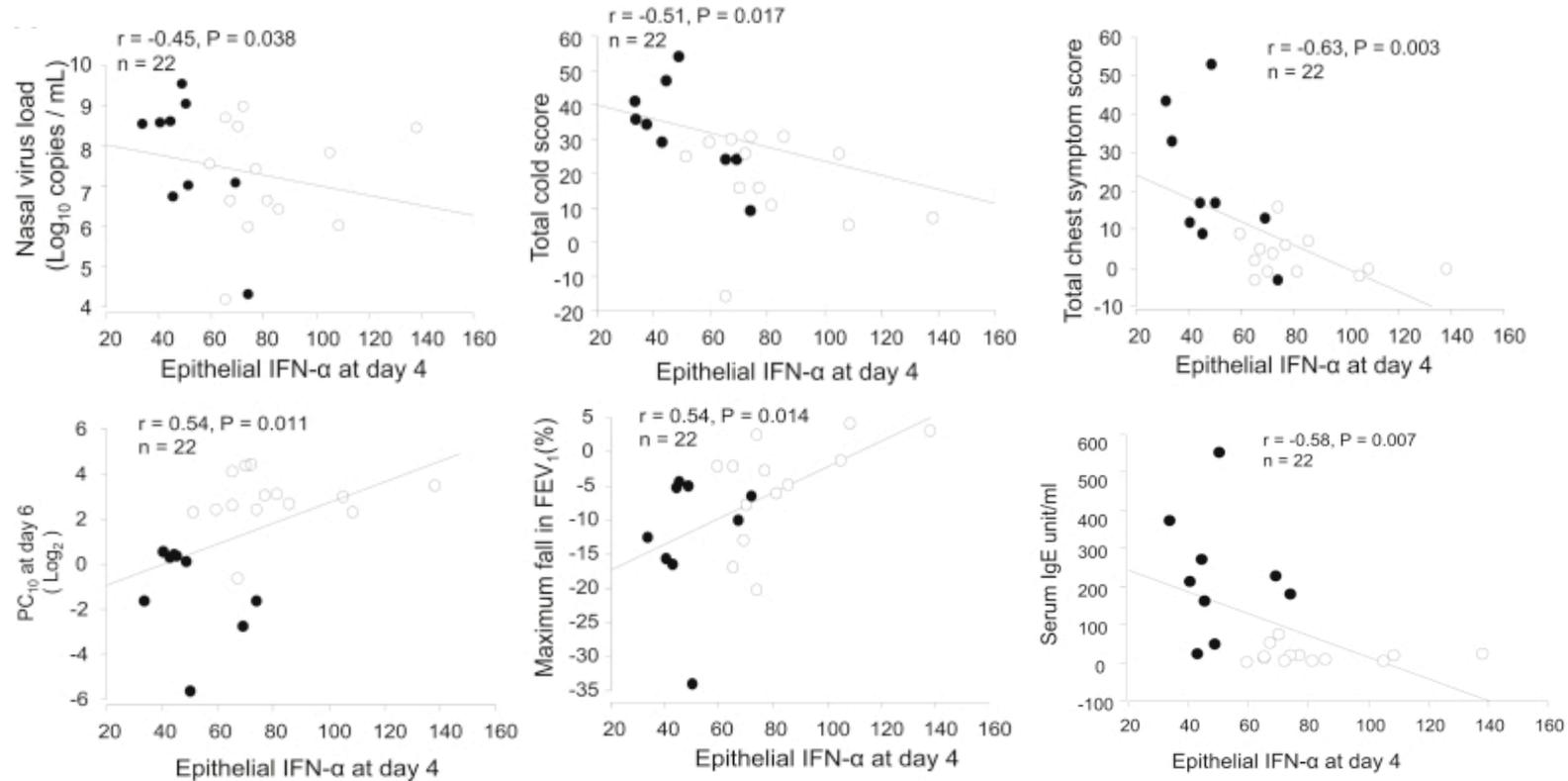
Infection à RV chez adultes avec asthme allergique : défaut des IFN type I

Immunohistochimie sur biopsies bronchiques après inoculation *in vivo* de RV16 chez volontaires adultes :

Défaut d'expression des IFN type I (IFN α et IFN β) associé à :

- Charge virale plus élevée,
- Scores de symptômes plus élevés
- Hyperréactivité bronchique
- Altération VEMS
- Taux d'IgE totales

- Asthme
- Contrôle sain

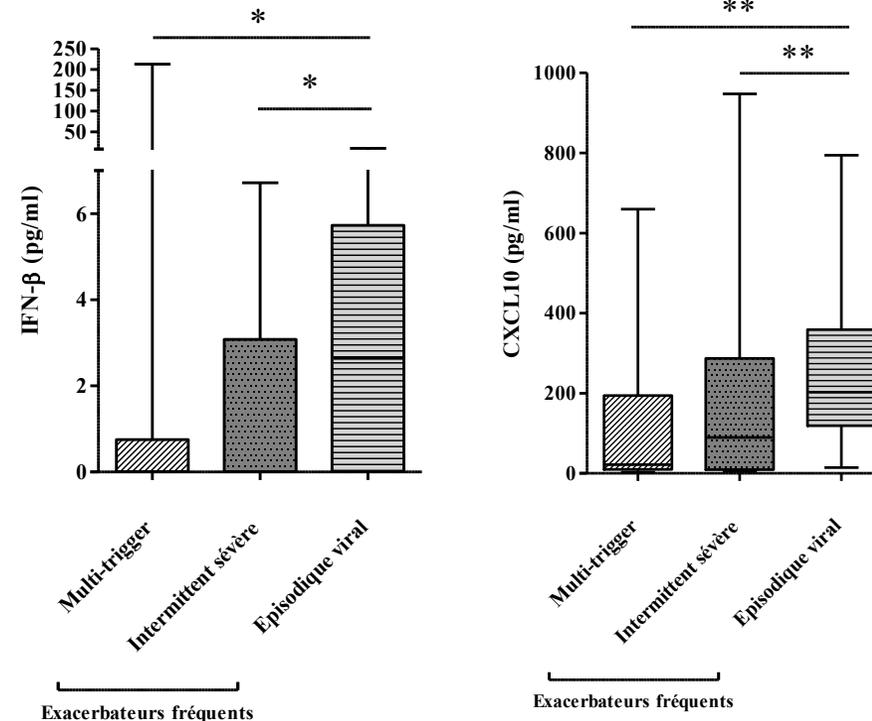


Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- Défaut de réponse Interféron ?

Virasthma 2 (asthme préscolaire) : défaut IFN chez les plus sévères

Au cours d'une exacerbation sévère (virus : 94%, RV : 75%) :
Chez les plus sévères (symptômes intercritiques, exacerbateurs fréquents) :
Défaut de production d'IFN- β
Associé à un défaut de CXCL10
(induite par IFN, chémo-attractant)



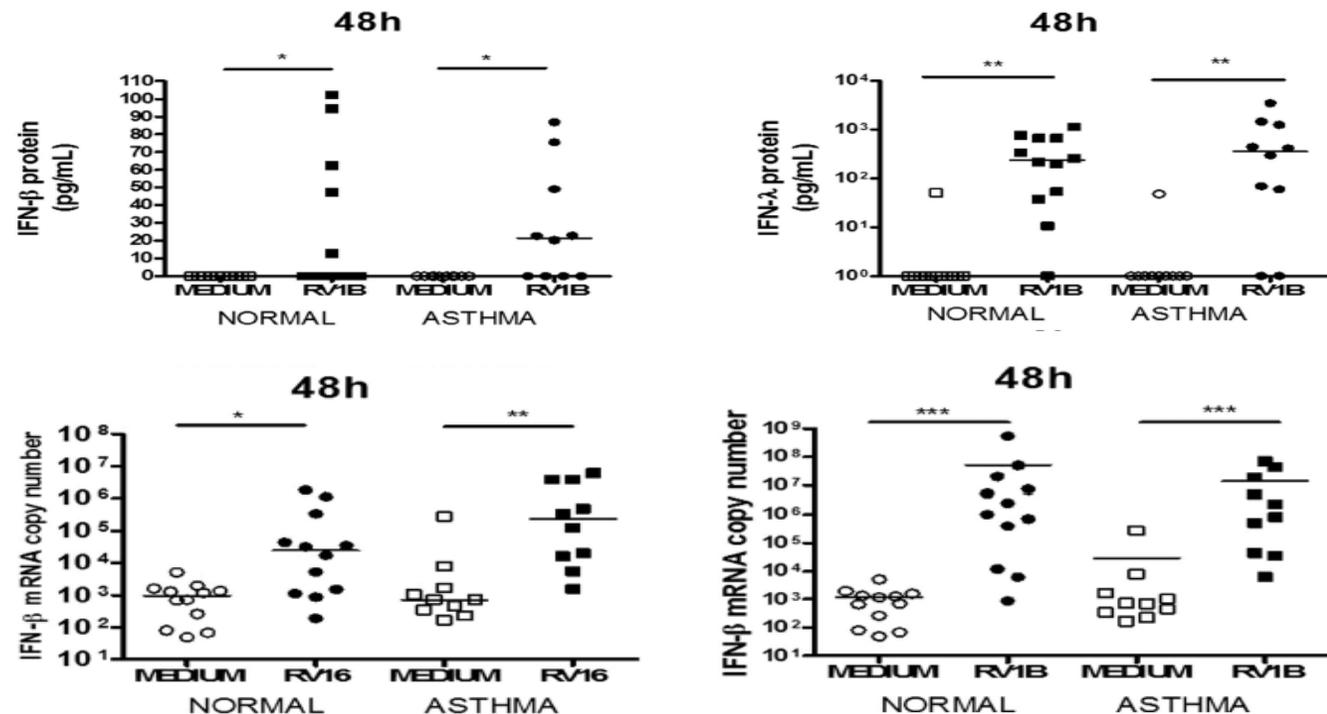
Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- Défaut de réponse Interféron ?

22 adultes avec asthme allergique contrôlé : bonne réponse IFN

Inoculation sur culture de cellules épithéliales bronchiques (brossage) :

- Bonne réponse IFN au sein des cultures de cellules de 22 adultes avec un asthme allergique bien contrôlé



**RV1B
RV16**

Altération des barrières / réponses immunitaires innées ?

- **Défaut de réponse Interféron ?**

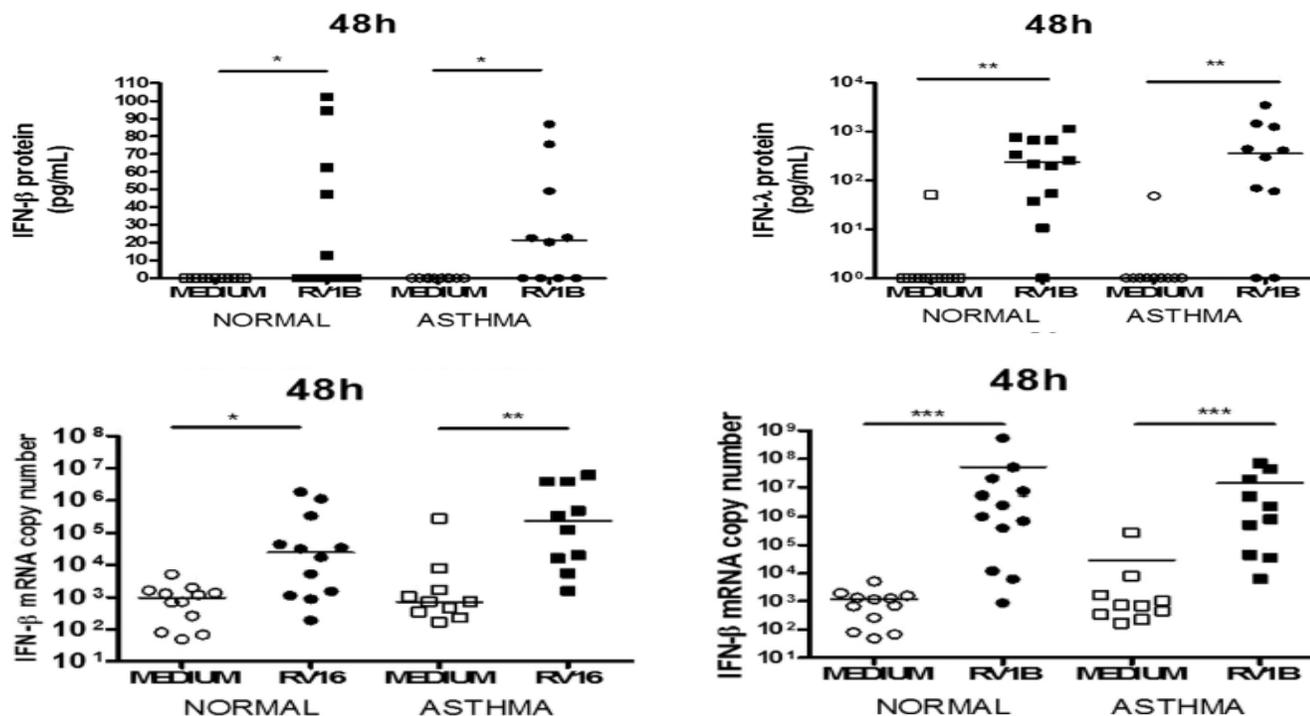
22 adultes avec asthme allergique contrôlé : bonne réponse IFN

Inoculation sur culture de cellules épithéliales bronchiques (brossage) :

- Bonne réponse IFN au sein des cultures de cellules de 22 adultes avec un asthme allergique bien contrôlé

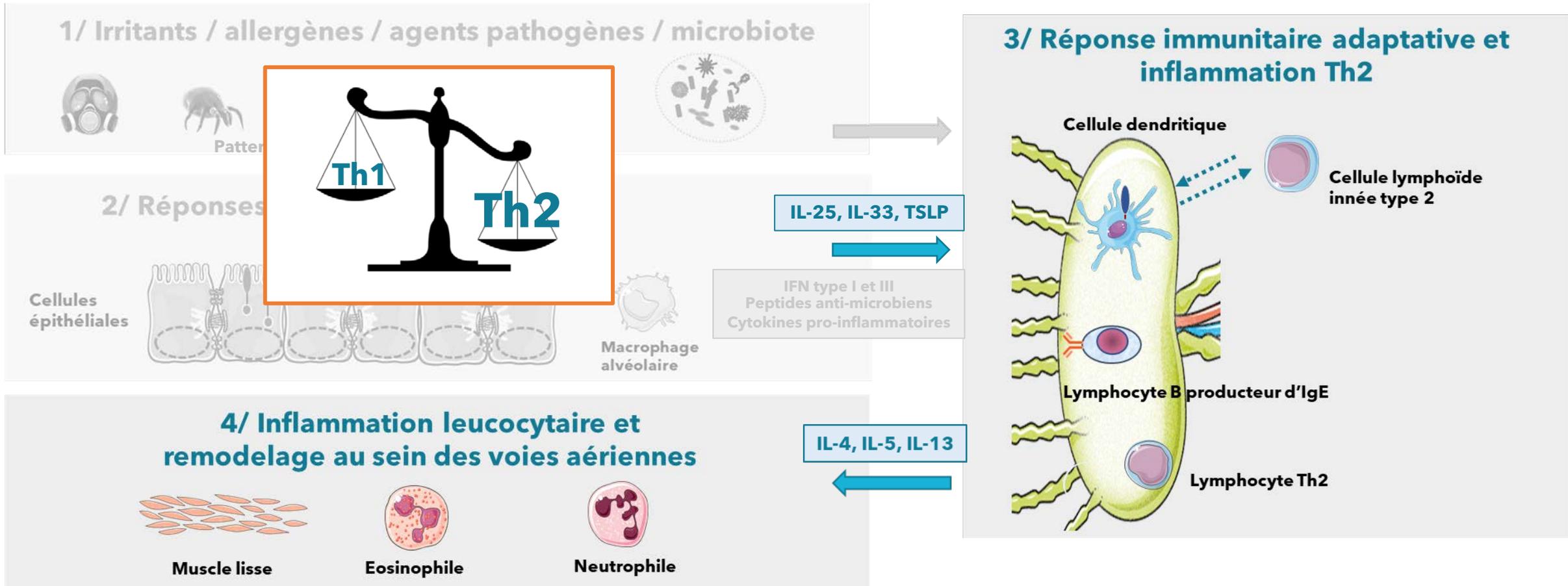
Défaut de réponse IFN inconstant :

- Phénotypes sévères
- Exacerbateurs
- Impact de l'âge ?
- Impact de l'atopie ?



**RV1B
RV16**

Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?



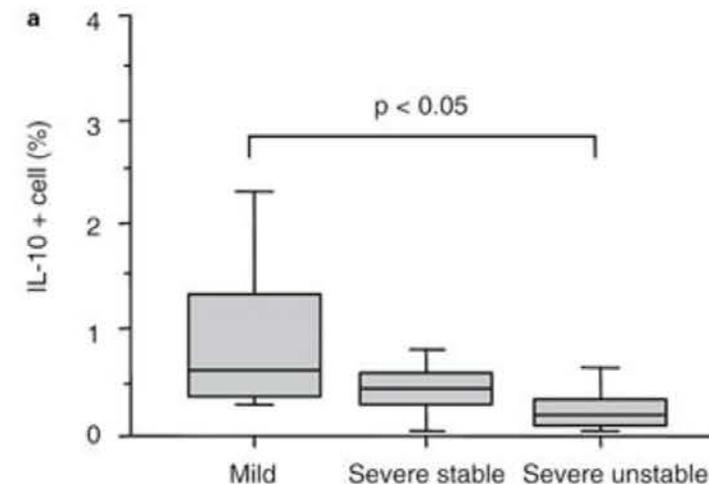


Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?

- Déséquilibre Th1 / Th2 : rôle des T régulateurs ?

Défaut de T régulateurs dans l'asthme sévère allergique ?

Chez l'adulte : Défaut de T régulateurs producteurs d'IL-10 dans l'asthme sévère allergique (absence d'inhibition de la réponse Th2)





Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?

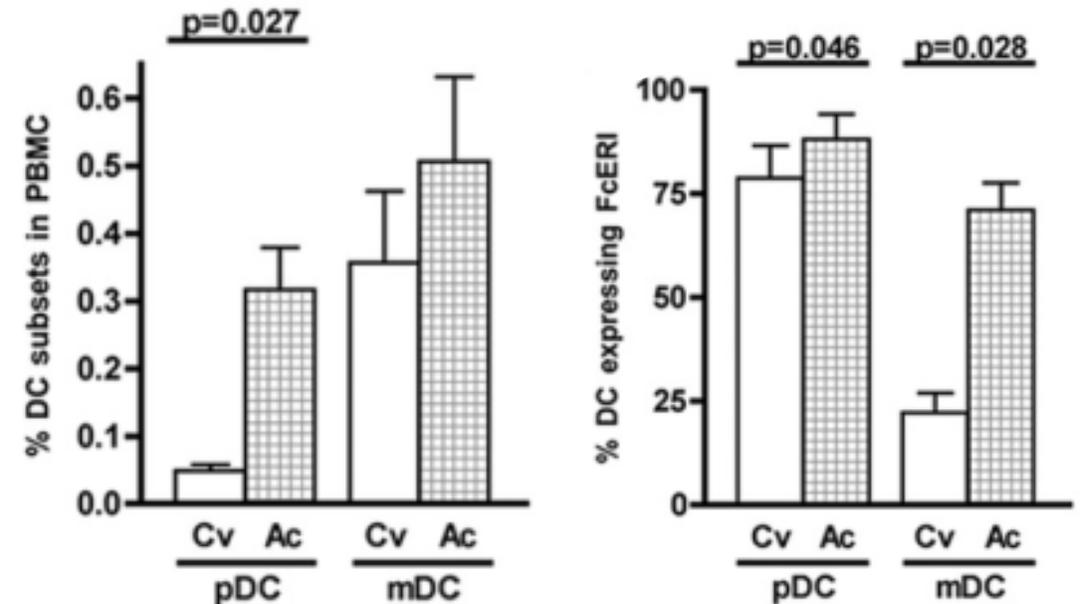
- Lien entre immunité innée et adaptative : cellules dendritiques et IFN

Amplification de la réponse Th2

67 enfants asthmatiques

Comparaison exacerbation et état stable

- Augmentation des monocytes et cellules dendritiques au cours de l'exacerbation
- Augmentation de l'expression de FCεRI (= récepteur des IgE) : Augmentation de la présentation des allergènes par les cellules dendritiques et amplification de la réponse Th2
- *In vitro* : IFN type 1 inhibent réponse Th2 des cellules dendritiques





Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?

- Lien entre immunité innée et adaptative : cellules dendritiques et IFN

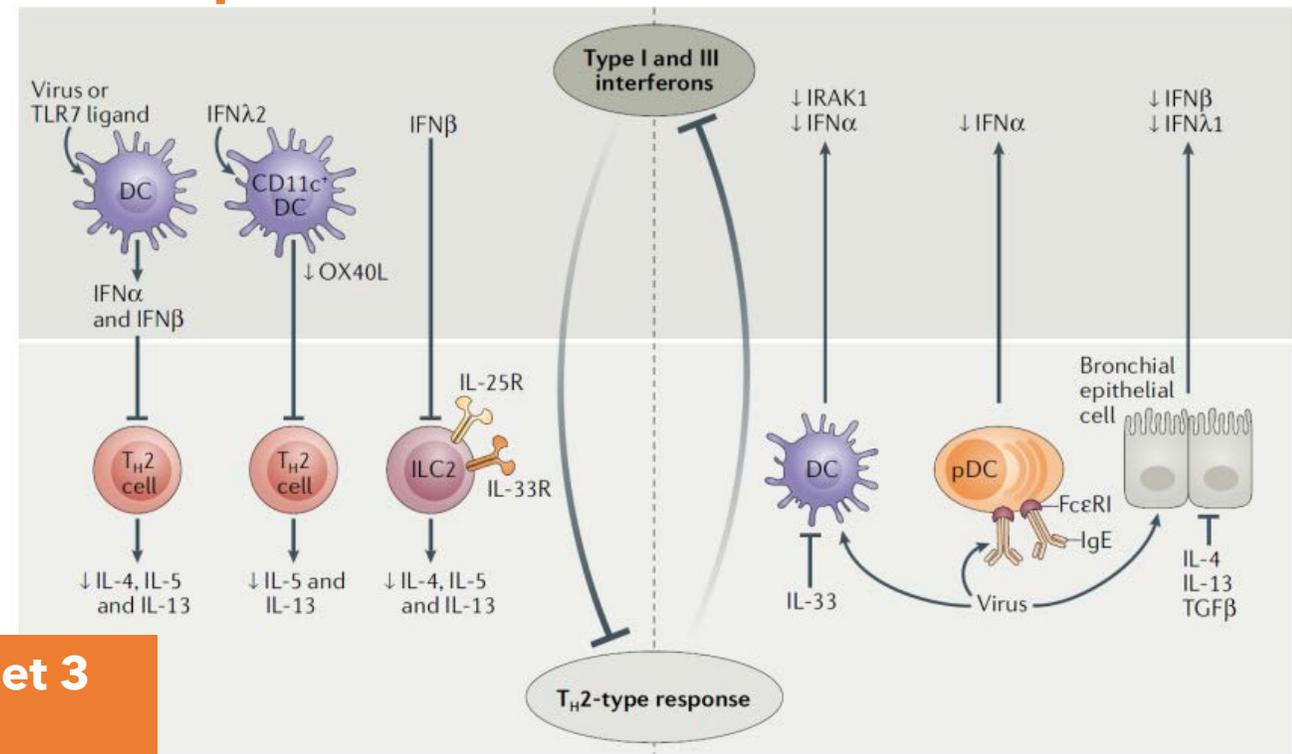
Amplification de la réponse Th2

67 enfants asthmatiques

Comparaison exacerbation et état stable

- Augmentation des monocytes et cellules dendritiques au cours de l'exacerbation
- Augmentation de l'expression de FCεRI (= récepteur des IgE) : Augmentation de la présentation des allergènes par les cellules dendritiques et amplification de la réponse Th2
- In vitro : IFN type 1 inhibent réponse Th2

Régulation négative réciproque entre IFN type 1 et 3 et réponse Th2





Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?

- **Un rôle central des alarmines épithéliales dans la polarisation Th2**

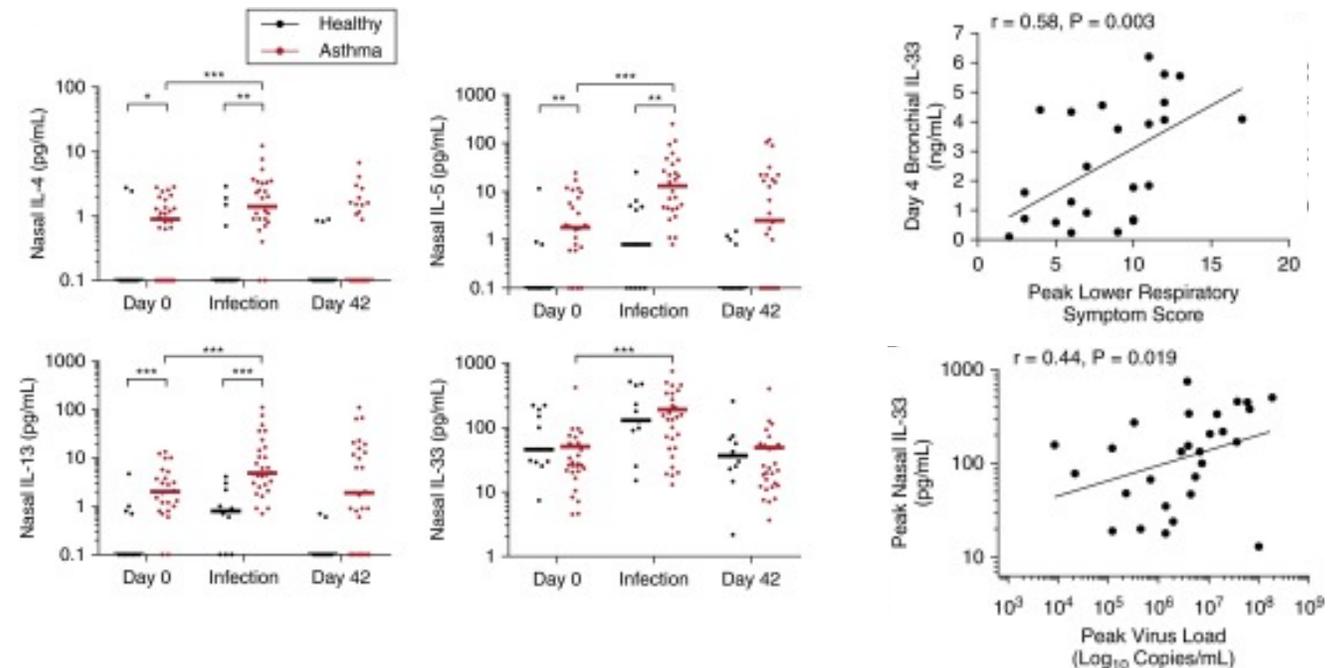
Chez adultes avec asthme allergique : rôle central de l'IL-33

Infection à RV chez les asthmatiques :

- Concentrations en IL-4, IL-5, IL-13 et IL-33 plus élevées dans les voies aériennes (nez et bronches) des patients asthmatiques
- Concentrations en IL-33 corrélées aux scores de symptômes et à la charge virale

Expérimentations in vitro (cultures de cellules épithéliales avec lymphocytes T) :

- IL-33 produite par cellules épithéliales indispensable pour polarisation Th2





Réponse immunitaire adaptative biaisée : proTh2 ?

- **Un rôle central des alarmines épithéliales dans la polarisation Th2**

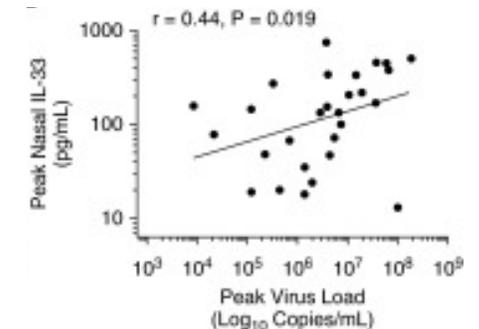
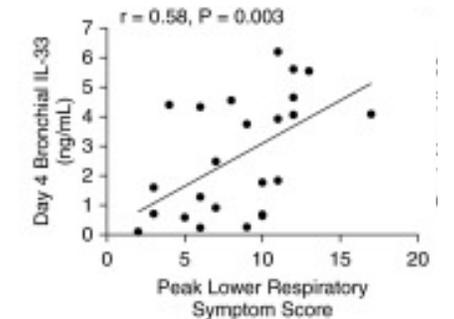
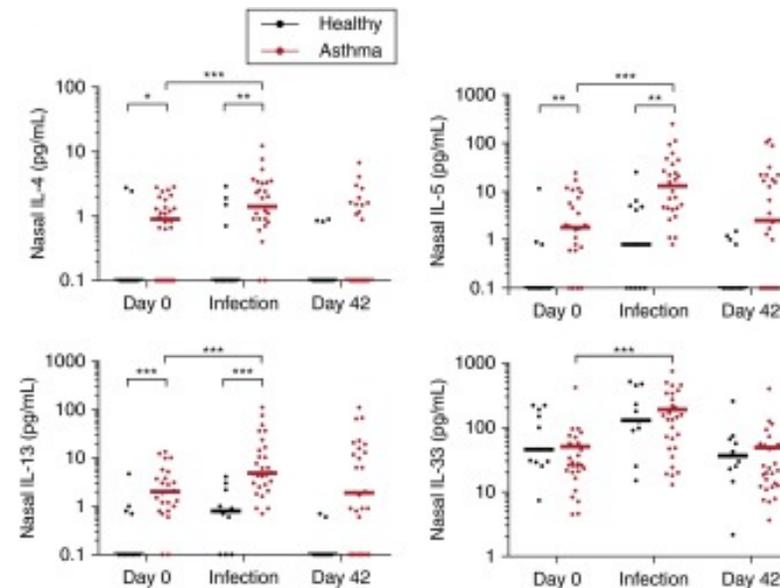
Chez adultes avec asthme allergique : rôle central de l'IL-33

Infection à RV chez les asthmatiques :

- Concentrations en IL-4, IL-5, IL-13 et IL-33 plus élevées dans les voies aériennes (nez et bronches) des patients asthmatiques
- Concentrations en IL-33 corrélées aux scores de symptômes et à la charge virale

Expérimentations in vitro (cultures de cellules épithéliales avec lymphocytes T) :

- IL-33 produite par cellules épithéliales indispensable pour polarisation Th2



Chez l'asthmatique, rôle central des alarmines épithéliales (dont IL-33) dans la polarisation Th2 : sur-réaction épithéliale à l'agression ?

Relation endotype / phénotype

- **Différentes trajectoires phénotypiques en fonction de l'endotype**

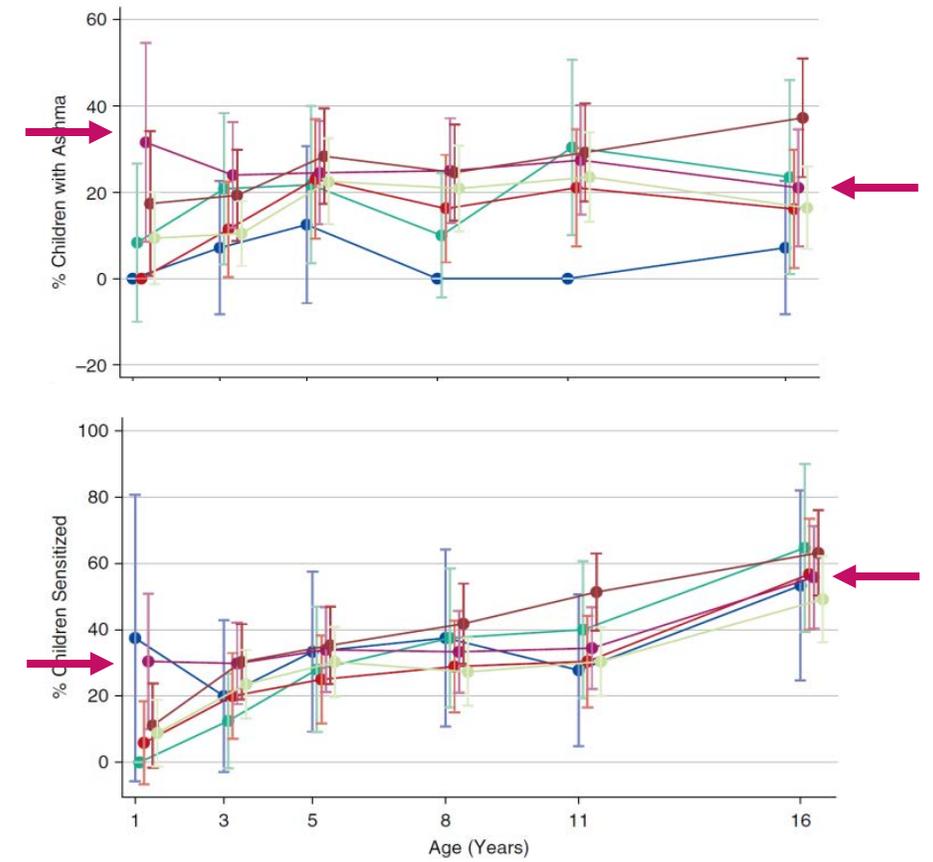
Cohorte néonatale MAAS : 2 clusters associés au risque d'asthme et de sensibilisations

Réponse *in vitro* des cellules mononuclées sanguines (prélevées à 11 ans) à RV16 à l'âge de 11 ans :

Classification en 6 clusters :

● C4: IFN^{lowest} Inflamm^{high} TH2-chem^{low} Reg^{mod}

Associé au risque d'asthme et de sensibilisations précoces,
Associé au risque d'exacerbations sévères



Relation endotype / phénotype

- **Différentes trajectoires phénotypiques en fonction de l'endotype**

Cohorte néonatale MAAS : 2 clusters associés au risque d'asthme et de sensibilisations

Réponse in vitro des cellules mononuclées sanguines (prélevées à 11 ans) à RV16 à l'âge de 11 ans :

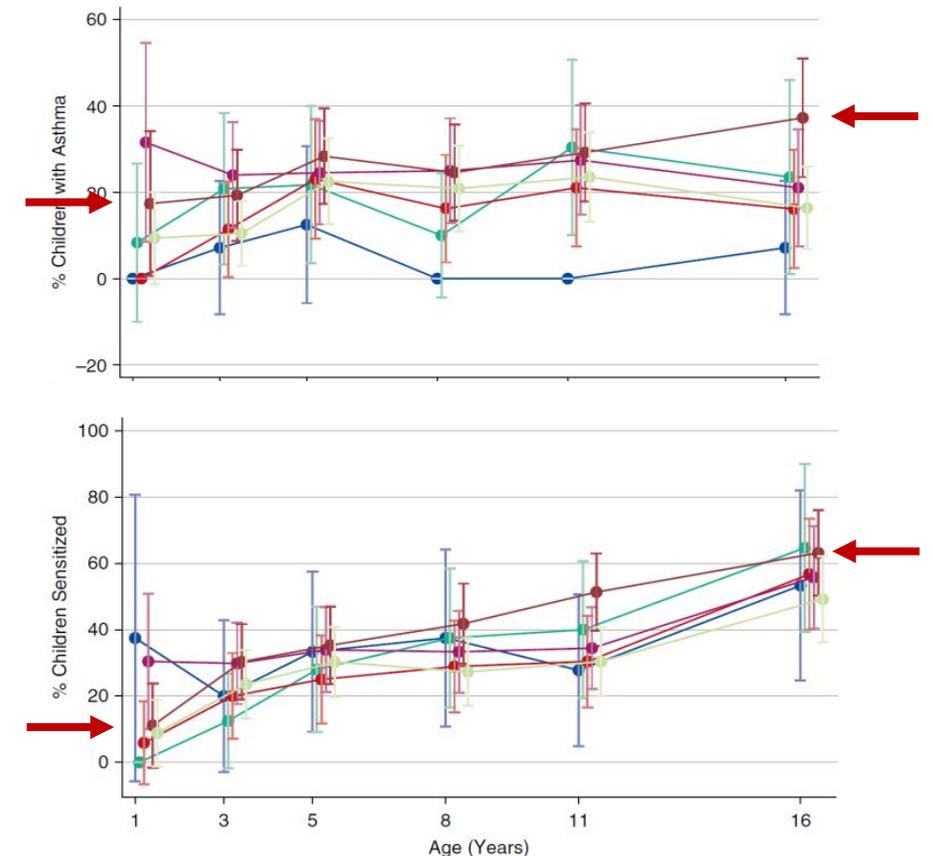
Classification en 6 clusters :

● C4: IFN^{lowest} Inflamm^{high} TH2-chem^{low} Reg^{mod}

Associé au risque d'asthme et de sensibilisations précoces,
Associé au risque d'exacerbations sévères

● C5: IFN^{highest} Inflamm^{mod} TH2-chem^{mod} Reg^{high}

Augmentation progressive de l'asthme et des sensibilisations pendant l'enfance et prévalence la plus élevée à l'adolescence
Non associé au risque d'exacerbations sévères



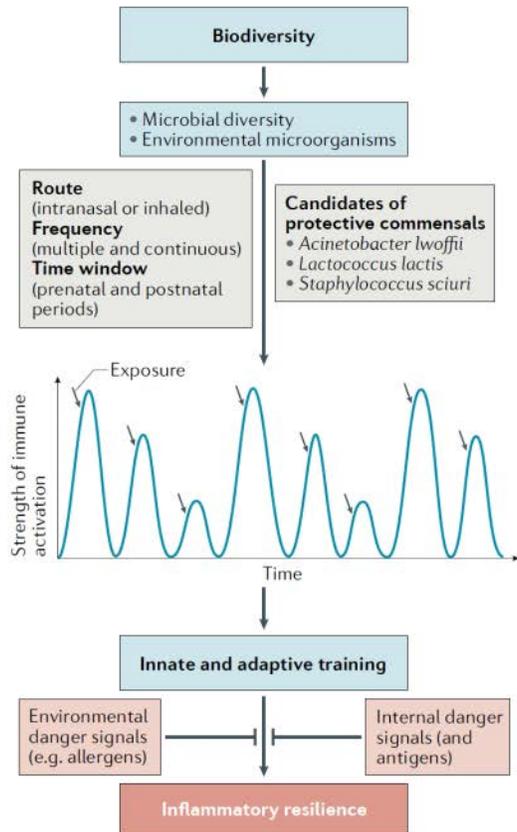
Anomalies constitutionnelles...

- Polymorphismes nucléotidiques associés à l'asthme

Fonction	Gène	Références
Remodelage voies aériennes	TEK	Hall R, et al. <i>Respirology</i> 2019 ; Almoguera B, et al. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2017
PRR	TLR1	Ferreira MA, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014
Alarmines épithéliales	IL-33	Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2010
	TSLP	Ferreira MA, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014
Présentation antigénique	HLA-DR	Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2010 ; Ferreira MA, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2014 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
	HLA-DQ	Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
Déséquilibre Th1 / Th2	IL-13	Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
	IL-4R	Hall R, et al. <i>Respirology</i> . 2019 ; Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
	STAT6	Hall R, et al. <i>Respirology</i> . 2019 ; Moffatt MF, et al. <i>N Engl J Med</i> 2010 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
	GATA3	Hall R, et al. <i>Respirology</i> . 2019 ; Demenais F, et al. <i>Nat Genet</i> . 2018
	TIM3	Wu QW, et al. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> . 2009
T régulateurs / tolérance	Locus FOXP3	Nadeau K, et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2010

... Et acquises ?

• Défaut d'éducation du système immunitaire ?



Concept de résilience inflammatoire et théorie hygiéniste :

Exposition répétée à des microorganismes, en particulier dans la jeune enfance, permet un entraînement et une maturation du SI, jouant un rôle protecteur dans le développement de l'asthme

Renz H, et al. Nat Rev Immunol. 2020

• Modifications épigénétiques

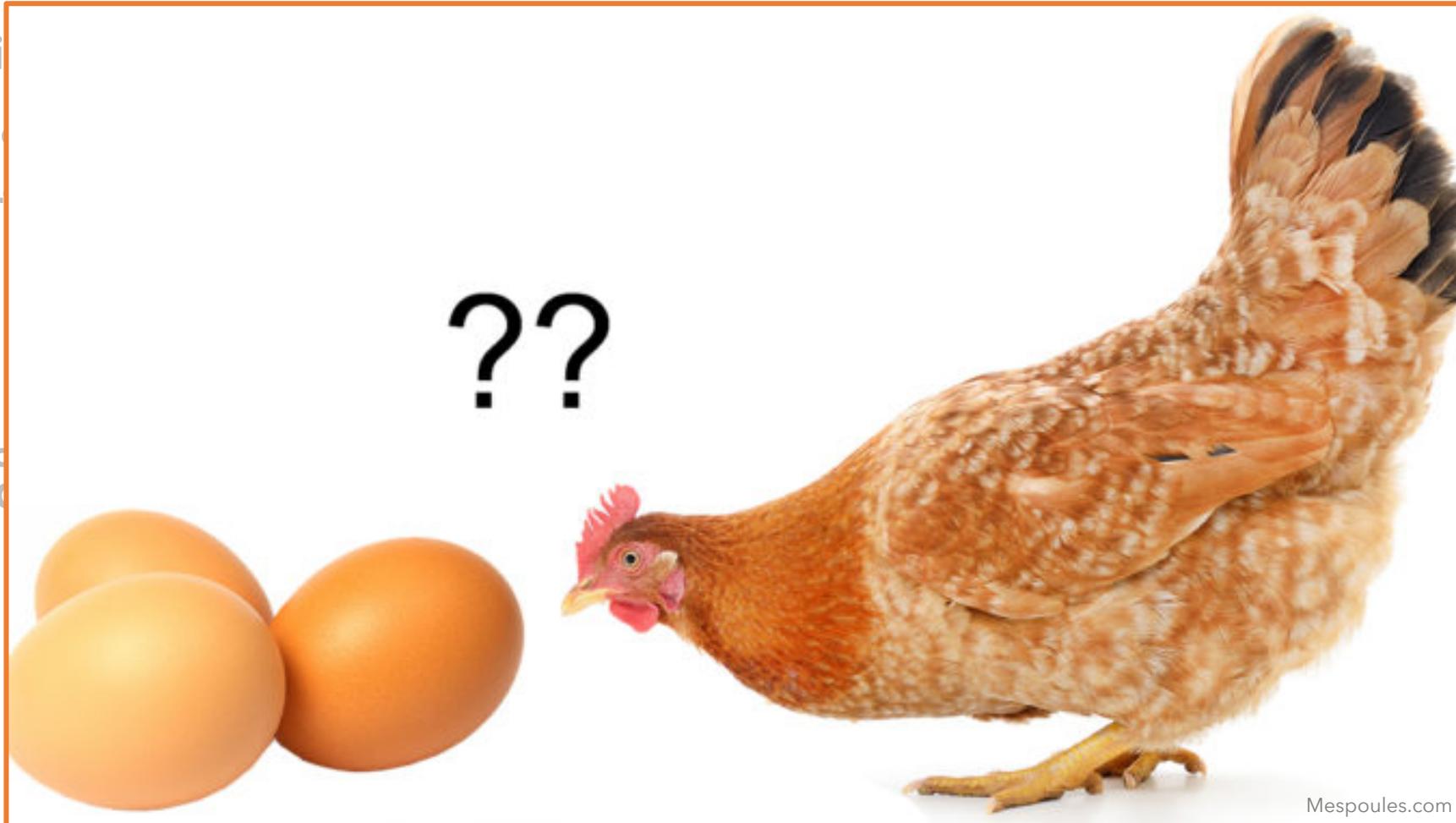
Fonction	Gène	Anomalies	Références
Déséquilibre Th1 / Th2	IL-13	Hypométhylation associée à protection chez les enfants élevés dans les fermes (locus des cytokines Th2 sur chromosome 5)	Michel S, et al. Allergy. 2013.
T régulateurs / tolérance	Locus FOXP3	Hyperméthylation associée à l'asthme dans les populations exposées à pollution environnementale	Nadeau K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010

... Et acquises ?

• Modificati

Fonction G
Déséquilibre IL
Th1 / Th2

T régulateurs / Lc
tolérance FC



immunitaire ?

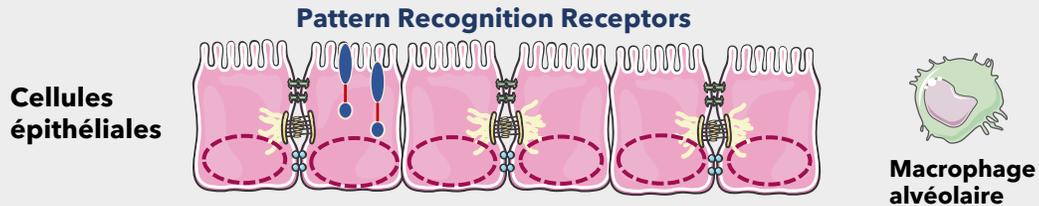
de résilience
atoire et théorie
te :
n répétée à des
anismes, en
r dans la jeune
permet un
nent et une
on du SI

Conclusion et perspectives : Stratégies thérapeutiques ciblées

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote



2/ Réponses immunitaires innées



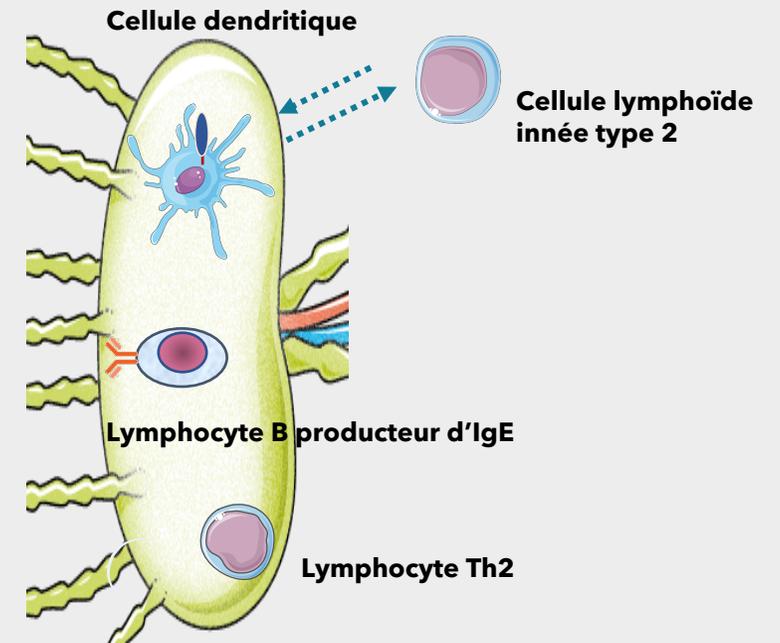
IL-25, IL-33, TSLP

IFN type I et III
Peptides anti-microbiens
Cytokines pro-inflammatoires

4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2



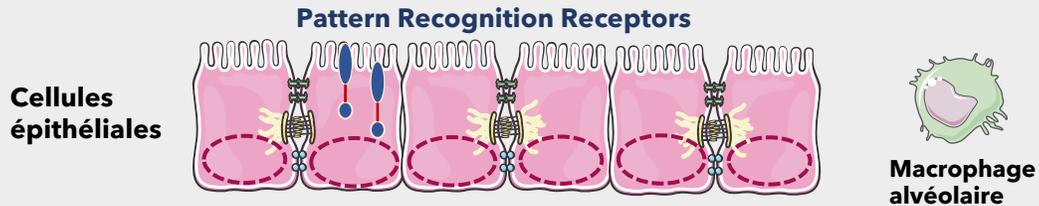
IL-4, IL-5, IL-13

Conclusion et perspectives : Stratégies thérapeutiques ciblées

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote

Pré et probiotiques
Macrolides
Anti-viraux

2/ Réponses immunitaires innées



IL-25, IL-33, TSLP

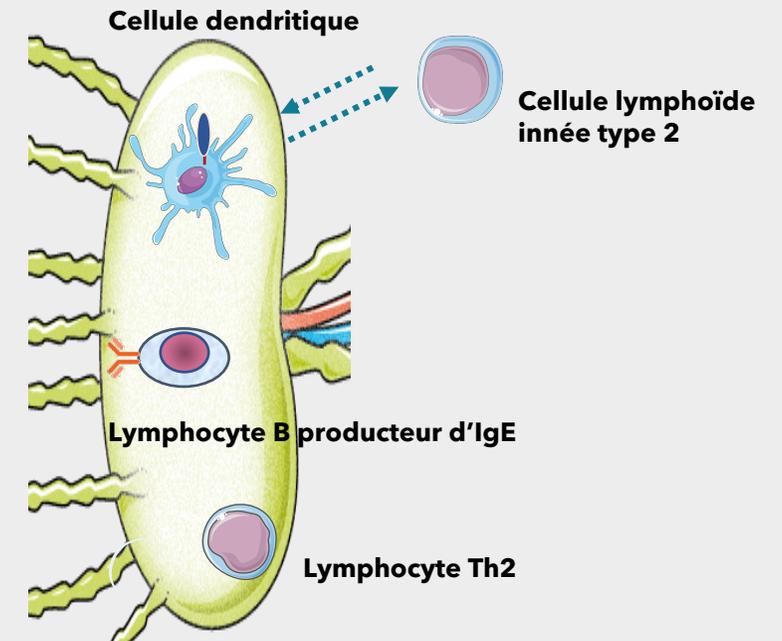
IFN type I et III
Peptides anti-microbiens
Cytokines pro-inflammatoires

4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



IL-4, IL-5, IL-13

3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2



Conclusion et perspectives : Stratégies thérapeutiques ciblées

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote

Pré et probiotiques
Macrolides
Anti-viraux

2/ Réponses immunitaires innées

Pattern Recognition Receptors

Peptides anti-bactériens, Vitamine D
IFN type 1
Immunostimulants : ligands de TLR, lysats bactériens

4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



Muscle lisse

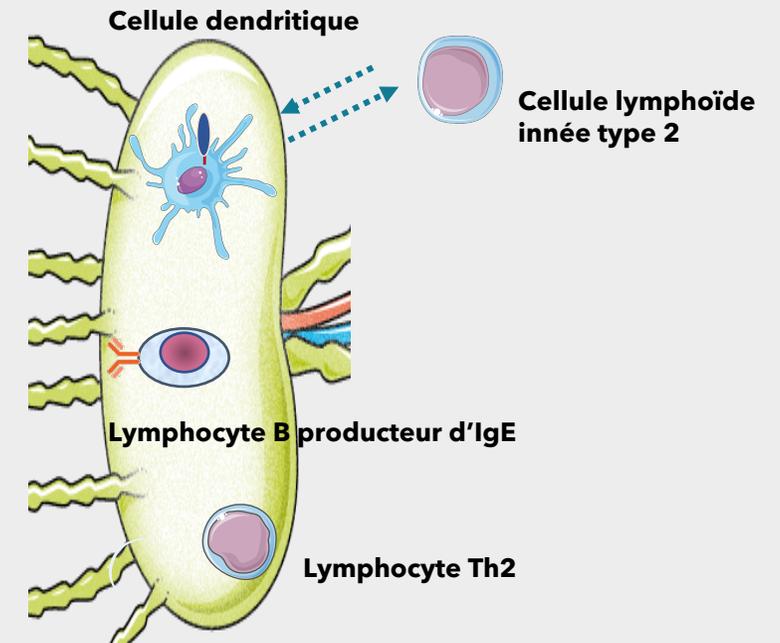


Eosinophile



Neutrophile

3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2



Conclusion et perspectives : Stratégies thérapeutiques ciblées

1/ Irritants / allergènes / agents pathogènes / microbiote

Pré et probiotiques
Macrolides
Anti-viraux

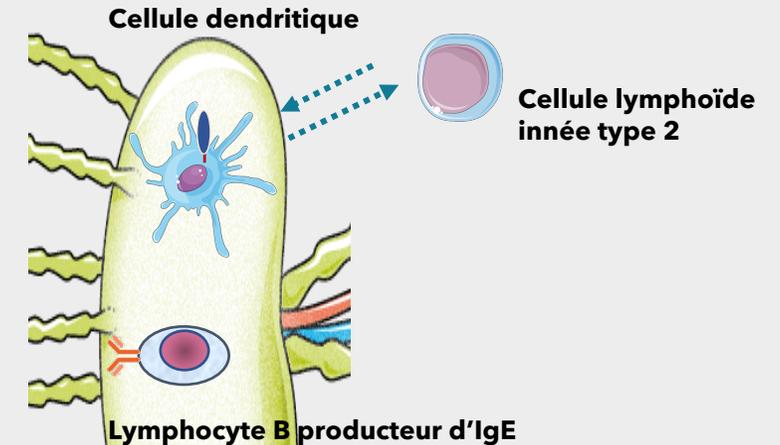
2/ Réponses immunitaires innées

Pattern Recognition Receptors

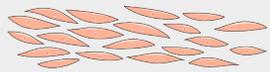
Peptides anti-bactériens, Vitamine D
IFN type 1
Immunostimulants : ligands de TLR, lysats bactériens

IL-25, IL-33, TSLP

3/ Réponse immunitaire adaptative et inflammation Th2



4/ Inflammation leucocytaire et remodelage au sein des voies aériennes



Muscle lisse



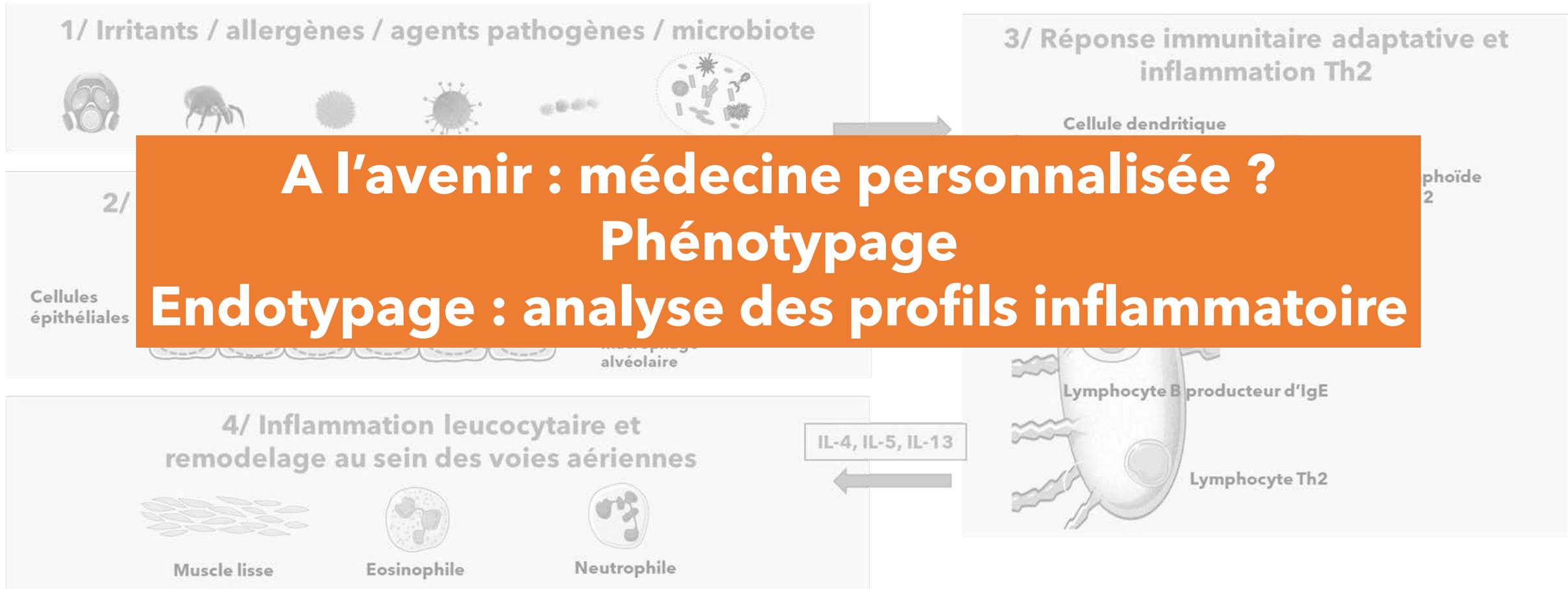
Eosinophile



Neutrophile

Biothérapies : anti-IgE, anti-cytokines Th2,
anti-IL-33

Conclusion et perspectives : Stratégies thérapeutiques ciblées





CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Merci pour votre attention