

Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte

S. Létuvé, C. Taillé

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont les aspects cliniques sont variables, caractérisée par une hyperréactivité bronchique, une inflammation bronchique le plus souvent de profil Th2 et des taux d'immunoglobulines E totales augmentés. Cette variabilité des phénotypes cliniques, comme la démonstration de profils inflammatoires variables selon les patients, fait discuter la possibilité de mécanismes différents pour conduire au développement d'une maladie asthmatique. Les mécanismes conduisant à l'activation anormale du système immunitaire et à la réaction inflammatoire siégeant au niveau des bronches des sujets asthmatiques commencent à être mieux compris. Ils impliquent, entre autres, un défaut d'activation de cellules immunorégulatrices, les lymphocytes T régulateurs, et la présence accrue des lymphocytes pro-inflammatoires Th17. Les récepteurs de la famille des Toll like receptors, exprimés en particulier par les cellules dendritiques, semblent jouer un rôle central dans l'intégration des signaux inducteurs de l'immunité, à la fois innée et adaptative, modulant la polarisation des lymphocytes T activés. Le lien entre la chronicité de l'inflammation bronchique et le développement de modifications tissulaires, deux phénomènes s'entretenant mutuellement, ainsi que la capacité de l'épithélium des voies aériennes à initier des réponses immunitaires innée et adaptative, souligne le rôle émergent des cellules de structure dans le développement de la réaction inflammatoire dans l'asthme. Enfin, la caractérisation du profil inflammatoire apparaît un élément critique pour la compréhension de la pathogenèse de l'asthme à l'échelle de chaque individu et pour la mise en évidence de biomarqueurs permettant de définir des réponses thérapeutiques personnalisées.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Asthme ; Allergie ; Hyperréactivité bronchique ; Inflammation ; Épithélium bronchique

Plan

| | |
|---|---|
| ■ Introduction | 1 |
| ■ Immunité innée et adaptative | 2 |
| Effecteurs de la réponse inflammatoire | 2 |
| ■ Cellules de structure des voies aériennes | 5 |
| Remodelage bronchique et inflammation | 5 |
| Rôle pro-inflammatoire des cellules de structure | 5 |
| Médiateurs dérivés de l'épithélium bronchique et réponse à l'antigène | 5 |
| ■ Conclusion et perspectives | 6 |

■ Introduction

L'asthme est une maladie multifactorielle résultant d'interactions entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux^[1]. Il est défini d'une part par une inflammation chronique des voies aériennes et d'autre part par une hyperréactivité bronchique responsable des symptômes caractéristiques de la maladie que sont les sifflements, la toux et la dyspnée.

L'asthme a été classiquement divisé en asthme allergique (extrinsèque) et non allergique (intrinsèque), en fonction de la présence d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques dirigées contre des pneumallergènes. Néanmoins, l'infiltrat inflammatoire observé dans la muqueuse bronchique est peu différent dans les deux cas^[2,3] : il est composé de lymphocytes T sécrétant de manière caractéristique les cytokines dites «Th2» (interleukine 4 [IL-4], IL-5 et IL-13 principalement) en partie responsables de l'initiation et de la pérennisation de la réaction inflammatoire dans l'asthme : stimulation des mastocytes, recrutement des éosinophiles, production des IgE par les lymphocytes B, remodelage de la paroi bronchique, etc. De même, l'augmentation du taux d'IgE totales, dont on sait qu'elle est associée à l'asthme^[4] et à l'hyperréactivité bronchique^[5], n'est pas spécifique de l'asthme allergique, puisque 30 % des asthmes non allergiques ont un taux d'IgE totales élevé^[6]. On retrouve également une association entre un taux d'IgE totales élevé et le risque d'asthme chez des sujets non allergiques^[7]. Chez les patients asthmatiques, l'existence d'une commutation isotypique d'IgM en IgE a d'ailleurs été montrée au niveau de la muqueuse bronchique, que les patients asthmatiques soient atopiques ou non^[8].

La définition relativement simple de l'asthme recouvre en réalité des présentations cliniques, des facteurs déclenchants (expositions à des allergènes inhalés, toxiques comme les

isocyanates, infections virales, etc.) différents, des degrés de sévérité variés ainsi qu'une réponse très hétérogène aux traitements, notamment à la corticothérapie qui est la pierre angulaire du traitement de fond. La nature de l'infiltrat bronchique, bien que variable dans le temps^[9], permet également de distinguer différents phénotypes d'asthme. La présence d'éosinophiles est ainsi classiquement associée à un asthme de début plus précoce et à une meilleure réponse à la corticothérapie inhalée^[10], alors que la prédominance de neutrophiles est plus volontiers associée à la sévérité de la maladie, à une obstruction bronchique fixée, au tabagisme, à l'obésité^[11], etc. Cette hétérogénéité phénotypique, clinique et biologique a conduit à remettre en question l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique unique impliqué dans le développement de la maladie^[12,13].

■ Immunité innée et adaptative

L'induction d'une immunité adaptative implique la génération de réponses distinctes du système immunitaire: la lutte contre les pathogènes intracellulaires est associée à l'activation des macrophages et des lymphocytes CD8+ (réponse Th1); la défense antiparasitaire est liée à la production d'IgE spécifiques et à une inflammation à éosinophiles (réponse Th2). Les lymphocytes CD4+ (T_H0) empruntent en effet majoritairement deux grandes voies de différenciation définies par le profil de sécrétion cytokinique, les lymphocytes Th1 étant caractérisés par la production d'IL-2 et d'interféron (IFN)- γ et les lymphocytes Th2 par celle d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-10. L'engagement dans une voie particulière de différenciation est déterminé par l'activation de facteurs de transcription spécifiques en réponse aux médiateurs principalement produits par les cellules présentatrices de l'antigène: les lymphocytes Th1 sont obtenus en présence d'IL-12 et les cellules Th2 en présence d'IL-4. Les lymphocytes Th1 exercent un contrôle négatif sur la différenciation des lymphocytes Th2, et réciproquement (Fig. 1).

La physiopathologie de l'asthme est souvent abordée sous l'angle de l'allergie, qui est classiquement considérée comme secondaire à une anomalie de l'immunité adaptative. Or, près d'un tiers des asthmatiques n'est pas allergique^[14,15]. On sait également que la plupart des exacerbations d'asthme sont liées à des virus respiratoires, qui impliquent les cellules de l'immunité innée, et que pour un grand nombre de patients une infection virale semble jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie, à l'âge adulte comme dans la petite enfance^[4]. Il est clair à présent que des anomalies de l'immunité adaptative comme de l'immunité innée participent, dans un mécanisme complexe, à la genèse puis à l'entretien de la réaction inflammatoire bronchique.

L'observation que les lymphocytes Th1 et Th2 inhibent mutuellement leur développement a conduit à l'« hypothèse hygiéniste »^[6] pour expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays développés ou en voie d'industrialisation: l'exposition répétée aux agents infectieux pendant l'enfance^[7], voire même pendant l'accouchement^[8], polariserait le système immunitaire, initialement de type Th2, vers un phénotype Th1, conférant par là une protection vis-à-vis du développement de l'allergie et de l'asthme. L'amélioration de l'hygiène de vie favoriserait donc une polarisation du système immunitaire vers le développement de réponses Th2. Ces effets seraient liés au récepteur CD14, impliquant la reconnaissance de récepteurs de la famille des *Toll like receptors* (TLR)^[16] dont la principale fonction est de reconnaître les éléments pathogènes extracellulaires ou présents dans les endosomes et dont la signalisation intracellulaire module la réponse inflammatoire. La mise en évidence d'un défaut de production d'IFN- γ par les cellules dendritiques circulantes en réponse à la stimulation de TLR9 chez des sujets allergiques^[17] suggère que la stimulation de ces récepteurs peut constituer une nouvelle voie thérapeutique pour « réorienter » la réponse immunitaire vers une réponse Th1.

La découverte de nouvelles sous-classes de lymphocytes T, et notamment du rôle immunomodulateur des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des cellules Th17 (cf. infra), a rendu le paradigme Th1/Th2 ou infections/allergie désormais simpliste. De plus, on

sait à présent que les allergènes et les agents microbiens peuvent induire des réponses immunitaires identiques. Ainsi, un allergène majeur comme *Der p2* (acarien) a, par exemple, une structure et des fonctions similaires à celles d'un composant du récepteur membranaire TLR4/CD14/MD2^[18]. Les TLR semblent donc des structures capables de coordonner les réponses immunitaires, adaptatives ou innées, considérées jusque-là comme distinctes. Des altérations de la signalisation liée à ces TLR seraient donc capables de favoriser le développement de l'allergie^[19].

Effecteurs de la réponse inflammatoire

L'inflammation des voies aériennes observée dans l'asthme reflète un déséquilibre dans les interactions, via des cibles et des effecteurs multiples, entre les cellules inflammatoires, l'épithélium bronchique et la réponse immunitaire de l'hôte.

Mastocytes

Les mastocytes jouent un rôle majeur dans la phase aiguë du processus inflammatoire dans l'asthme: la fixation des antigènes sur le récepteur FC ϵ R1 via les IgE spécifiques conduit à leur activation et la libération de médiateurs inflammatoires, dont l'histamine, directement impliquée dans la contraction du muscle lisse bronchique et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Néanmoins, les mastocytes peuvent également être activés par d'autres mécanismes indépendants des IgE, tels Fc γ R1 (récepteur du complément), les TLR^[20] et l'IL-33^[21].

Les mastocytes contribuent également à la production de *tumor necrosis factor* (TNF)- α dans l'asthme, et donc au recrutement des neutrophiles, des cellules dendritiques et des lymphocytes CD4+^[22]. Enfin, les mastocytes pourraient participer à la présentation antigénique: leur activation par les IgE spécifiques conduit à leur apoptose puis leur phagocytose par les cellules dendritiques. L'incorporation des antigènes ingérés pourrait ensuite participer à la propagation de la réponse des lymphocytes CD4^[23] (Fig. 2).

Basophiles

Les basophiles, comme les mastocytes, participent à l'initiation de l'inflammation allergique, par l'intermédiaire de la fixation des IgE spécifiques sur le récepteur FC ϵ R1^[24]. Ils sont également impliqués dans la différenciation Th2 des lymphocytes T, via leur sécrétion d'IL-4^[25] mais aussi en établissant des contacts cellulaires directs dans les ganglions lymphatiques. La production d'IL-4 et d'IL-6 par les basophiles contribue de plus à la réponse humorale aux stimulations antigéniques répétées, en favorisant la prolifération des lymphocytes B et la production des anticorps^[26].

Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent donc un rôle essentiel dans la communication entre immunité innée et immunité adaptative, et participent à la polarisation de la réponse induite par l'antigène. Les cellules dendritiques sont présentes en nombre plus important dans les bronches d'asthmatiques et expriment des marqueurs d'activation^[27]. Elles constituent le « réseau sentinelle » de la muqueuse bronchique et sont capables de capturer les aéroallergènes grâce à des extensions cellulaires situées en surface de l'épithélium^[28]. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes, capables de migrer rapidement dans les ganglions lymphatiques, ce qui leur confère un rôle majeur dans l'initiation de la réponse locale aux antigènes inhalés, et notamment dans la différenciation Th2 des lymphocytes CD4+ activés. La synthèse de chimiokines par les cellules dendritiques permet de plus le recrutement ciblé des cellules de l'immunité vers le site d'entrée de l'allergène, facilité par l'augmentation locale de la perméabilité vasculaire. Néanmoins, deux types de population de cellules dendritiques aux effets opposés ont été décrits: les cellules myéloïdes pro-inflammatoires et les cellules plasmacytoïdes, productrices d'IFN- γ et capables d'induire la tolérance antigénique^[29].

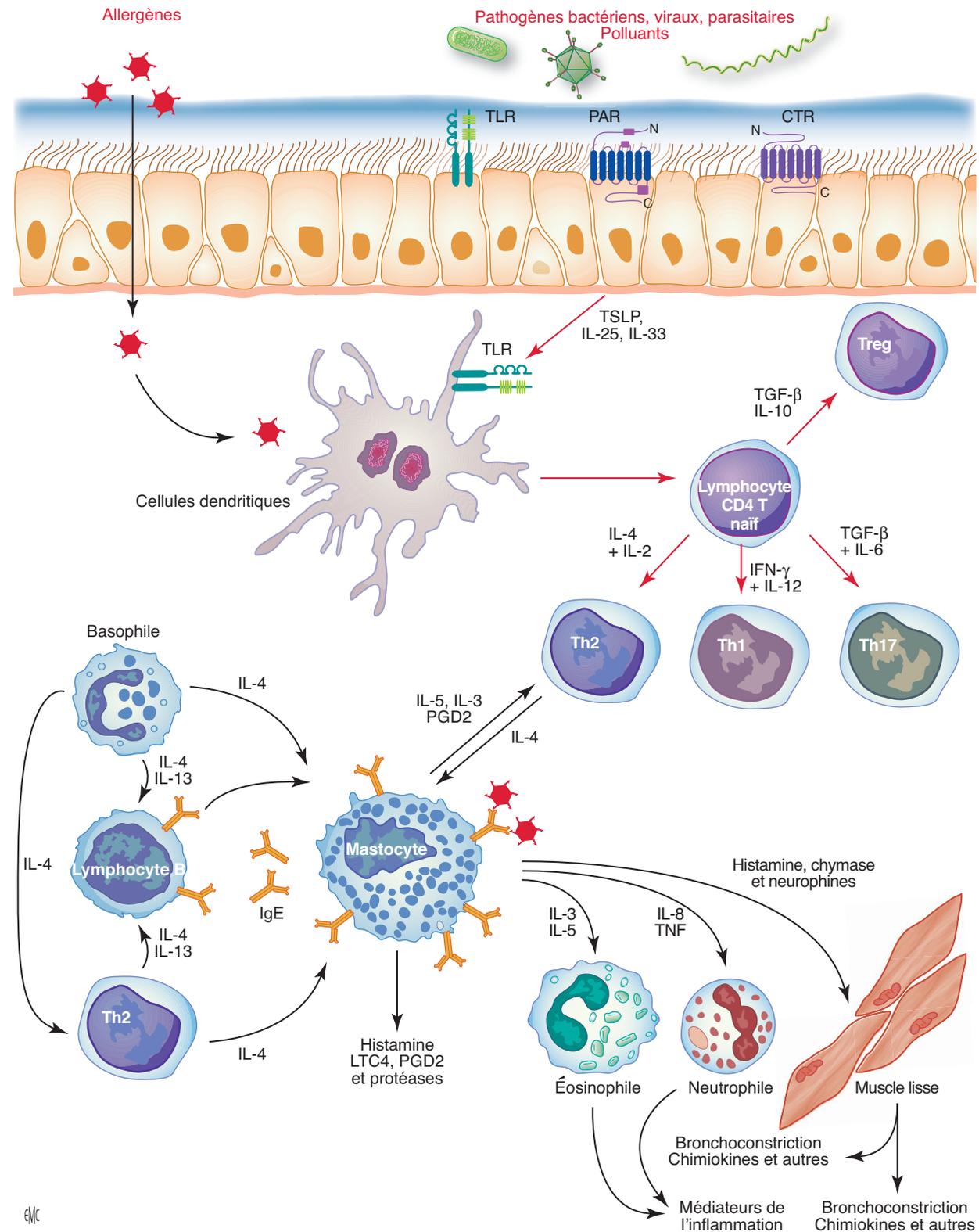


Figure 1. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. TLR: Toll like receptors; PAR: protease-activated receptors; CTR: C-type lectin receptors; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; IL: interleukine; TGF-β: transforming growth factor-β; IFN-γ: interféron-γ; PGD: prostaglandine D; Ig: immunoglobuline; LTC4: leucotriène C4; TNF: tumor necrosis factor.

Lymphocytes

On a longtemps pensé que l'anomalie princeps qui conduisait à l'asthme résidait dans un déséquilibre entre les réponses Th1 et Th2. Cependant, dans les modèles animaux d'asthme allergique, les lymphocytes Th1 ne sont ainsi pas toujours protecteurs^[30] et l'IFN-γ, cytokine Th1, est également produite au cours de la sensibilisation allergique^[31]. La découverte du rôle des sous-populations lymphocytaires Th17, Treg et *natural killer*

(NK)-T démontre à présent que le paradigme Th1/Th2 ne peut à lui seul rendre compte de la complexité de la réponse inflammatoire dans l'asthme.

Lymphocytes T régulateurs

Chez l'individu sain, l'exposition à un allergène induit une tolérance du système immunitaire nécessaire au maintien de l'homéostasie tissulaire, qui nécessite la différenciation de

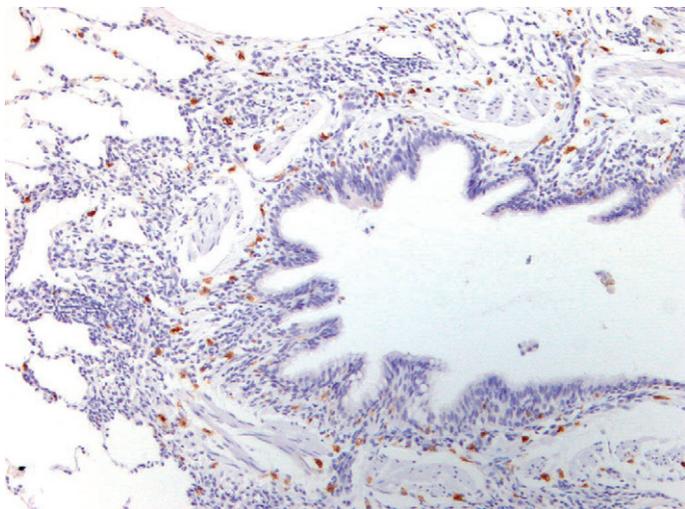


Figure 2. Infiltration mastocytaire de la paroi bronchique au cours de l'asthme. Infiltration de la paroi de la muqueuse bronchique par des mastocytes révélée par le marquage avec un anticorps anti-CD117 (c-kit). Biopsie pulmonaire d'une patiente présentant un asthme sévère (cliché du docteur Claire Danel, Hôpital Bichat).

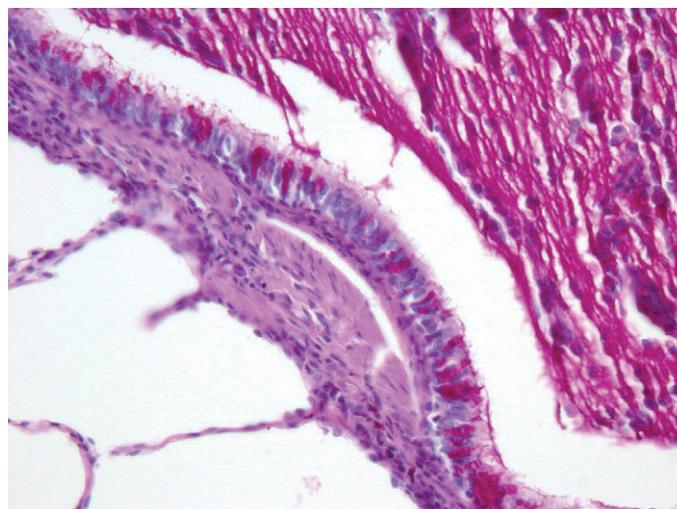


Figure 3. Obstruction complète de la lumière d'une bronche par du mucus. L'augmentation de la production de mucus est un élément caractéristique du remodelage bronchique chez l'asthmatique. L'hyperplasie des cellules glandulaires est également visible (contenu violet) par la coloration de l'acide périodique de Schiff. Biopsie pulmonaire d'une patiente présentant un asthme sévère (cliché du docteur Claire Danel, Hôpital Bichat).

lymphocytes CD4+ ou CD8+ en cellules Treg^[32]. Dans le cas contraire, les cellules CD4+ sont polarisées par défaut vers un phénotype Th2, ce qui favorise le développement de l'atopie. Les lymphocytes Treg, polarisés en présence d'IL-10 et de *transforming growth factor* (TGF- β), cytokines anti-inflammatoires qu'ils deviennent alors capables de produire, sont définis par leur fonction immunosuppressive plus que par leur profil de sécrétion cytokinique. Ils inhibent en particulier la prolifération des lymphocytes CD4+ induite par l'allergène ainsi que leur production d'IL-5. De plus, les Treg expriment la molécule *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA4) qui permet la déplétion des lymphocytes T autoréactifs. Des études chez la souris ont montré leur capacité à interférer avec la fonction des cellules dendritiques^[33].

Dans l'asthme allergique, il existe un déficit du nombre et/ou de l'activité des Treg^[32], notamment chez les asthmatiques sévères instables, comparativement à des asthmatiques moins sévères ou sévères mais stables^[34], ce qui suggère un rôle modulateur des Treg de l'intensité des symptômes et la survenue d'exacerbations. La présence d'IL-4, probablement produite par des cellules de l'immunité innée, dont les basophiles et les éosinophiles, au niveau de la muqueuse bronchique, empêcherait l'induction des cellules Treg à l'arrivée de l'antigène^[35] et favoriserait la polarisation des lymphocytes CD4+ vers un phénotype Th2.

Lymphocytes Th17

Les lymphocytes Th17, qui produisent de l'IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 et TNF, participent à la défense contre les pathogènes extracellulaires (bactériens) et l'infection fongique et sont en particulier impliqués dans l'auto-immunité. Ils ont également été détectés dans les biopsies bronchiques d'asthmatiques^[36]. Outre les cellules Th17, les sources d'IL-17 incluent les lymphocytes T $\gamma\delta$, les cellules NK, les neutrophiles et les macrophages. L'expression de l'IL-17 est associée avec la présence de neutrophiles au niveau des voies aériennes et à l'importance de l'hyperréactivité bronchique^[37]. Les Th17 majorent l'inflammation éosinophile bronchique induite par les antigènes^[38].

Les cellules Th17 et Treg ont donc des effets opposés, pro et anti-inflammatoires respectivement, et ces deux populations exercent l'une sur l'autre un contrôle réciproque. Le TGF- β seul favorise une réponse de type Treg quand, associé à l'IL-6, il favorise plutôt une réponse Th17^[39].

Autres populations lymphocytaires

Les lymphocytes NK *invariant*s (iNK-T) produisent les cytokines IL-4 et IFN- γ en forte quantité, régulant la fonction d'un grand nombre de cellules comme les cellules dendritiques, les

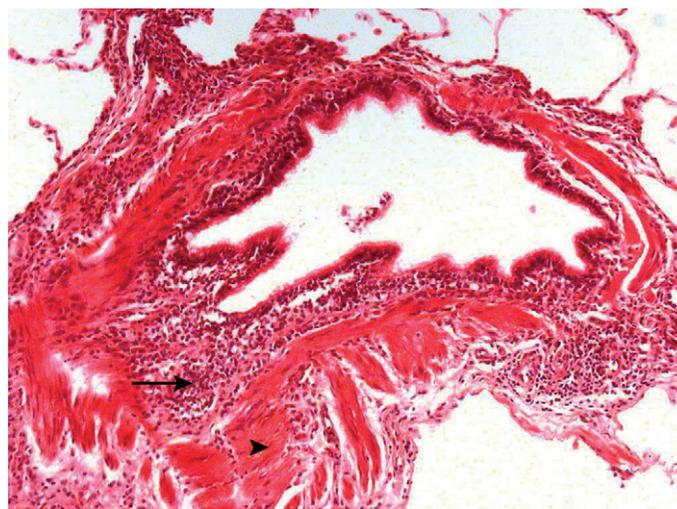


Figure 4. Inflammation et remodelage bronchique dans l'asthme. L'hyperplasie du muscle lisse (tête de flèche) est un élément caractéristique de l'asthme, notamment dans les formes sévères. On note également une infiltration polymorphe de cellules inflammatoires (flèche) dans la zone sous-muqueuse. L'épithélium bronchique est ici bien conservé, les cellules ciliées sont bien visibles. Biopsie pulmonaire d'une patiente présentant un asthme sévère (cliché du docteur Claire Danel, Hôpital Bichat).

lymphocytes B et les lymphocytes T « conventionnels ». Néanmoins, leur implication dans le développement de l'asthme fait l'objet de discussions^[40].

Enfin, la présence de cellules CD8+ au niveau des voies aériennes des sujets asthmatiques, atopiques ou non atopiques, est bien documentée. Ces cellules produisent d'ailleurs alors des quantités augmentées d'IL-4, d'IL-5 et d'IFN- γ ^[41].

Éosinophiles

La présence d'éosinophiles dans les voies aériennes est un des éléments les plus caractéristiques de l'asthme, mais qui n'est pas retrouvé chez tous les patients. Le nombre d'éosinophiles dans les voies aériennes des patients asthmatiques corrèle cependant avec la sévérité de la maladie^[42]. La différenciation et le recrutement de ces granulocytes au niveau des bronches dépendent de façon critique de la présence d'IL-5. Leur activation conduit à la sécrétion

de protéines cationiques spécifiques, la *major basic protein* (MBP), l'*eosinophil cationic protein* (ECP), l'*eosinophil peroxidase* (EPO) et l'*eosinophil-derived neurotoxin* (EDN). De par leurs propriétés cytotoxiques, ces médiateurs ont ainsi été impliqués dans l'altération de la cohésion de l'épithélium bronchique^[43]. Certaines cytokines produites par les éosinophiles favorisent leur propre survie (IL-5) et recrutement (éotaxine et *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted* [RANTES]) dans les bronches. Néanmoins, le rôle direct des éosinophiles dans la physiopathologie de l'asthme reste discuté, en raison des résultats obtenus avec des anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 : si ceux-ci réduisent l'éosinophilie sanguine et bronchique de façon très importante, on n'observe pas de modification de l'hyperréactivité bronchique spécifique ou non de l'allergène et l'impact clinique sur l'asthme modéré est minime^[44]. En revanche, chez des patients ayant un asthme sévère, sélectionnés en fonction de la présence d'éosinophiles dans les voies aériennes, recevant du mepolizumab^[45,46], on observe une réduction des exacerbations et de la consommation de corticoïdes. Il est donc probable que le rôle des éosinophiles soit différent selon les patients : il est majeur chez la plupart des patients légers à modérés contrôlés par la corticothérapie inhalée. Chez les patients sévères, il existe un sous-groupe important présentant une éosinophilie bronchique et/ou sanguine, chez qui la corticothérapie inhalée est insuffisante et pour qui les anticorps anti-IL-5 représentent une voie thérapeutique prometteuse.

Neutrophiles

Au cours des exacerbations sévères d'asthme, on observe une augmentation de l'inflammation de type neutrophile et éosinophile, le taux de neutrophiles étant proportionnellement plus important. Ceci est probablement lié à la corticothérapie inhalée qui, en réduisant l'éosinophilie, augmente en effet le taux de neutrophiles en favorisant leur survie et la production d'IL-8. La présence de neutrophiles dans les voies aériennes est associée à une inflammation systémique plus importante et à une sévérité plus grande de la maladie^[47], comparativement à des patients ayant une inflammation à prédominance éosinophile.

Le rôle de la corticothérapie peut faire douter de l'existence d'un réel phénotype d'« asthme neutrophilique ». Il semble néanmoins qu'il existe des voies inflammatoires particulières dans un modèle animal d'asthme à inflammation neutrophilique^[48] et une signature moléculaire identifiable dans les crachats induits, qui pourrait constituer des voies thérapeutiques spécifiques^[49,50].

■ Cellules de structure des voies aériennes

Remodelage bronchique et inflammation

Les bronches des patients ayant un asthme sévère présentent des lésions épithéliales chroniques, associant des éléments de destruction et de réparation, une infiltration par des cellules inflammatoires et une hyperplasie des glandes productrices de mucus (Fig. 3). Ces modifications, associées à une fibrose sous-épithéliale, à une augmentation de la vascularisation et à l'augmentation de la masse du muscle lisse (Fig. 4)^[51], sont groupées sous le terme de « remodelage bronchique » et participent à l'épaississement de la paroi bronchique et au développement d'une obstruction des voies aériennes pouvant devenir irréversible, en particulier chez les patients mal contrôlés^[52].

En réponse à l'agression (allergènes, infections virales, polluants atmosphériques, etc.), les cellules épithéliales produisent en effet des facteurs de réparation (*epidermal growth factor* [EGF], TGF- α , *keratinocyte growth factor* [KGF], *heparin-binding EGF-like growth factor*, *fibroblast growth factor* [FGF], *platelet derived growth factor* [PDGF], *insulin-like growth factor* [IGF], *vascular endothelial growth factor* [VEGF], TGF- β , endothéline-1, etc.) agissant sur les cellules mésenchymateuses sous-jacentes^[53]. Ces facteurs de croissance favorisent la prolifération des fibroblastes/myofibroblastes et leur production de protéines de la matrice (en particulier collagène et protéoglycanes). La chronicité de l'agression épithéliale et/ou

la susceptibilité accrue de l'épithélium aux agressions conduirait à une synthèse incontrôlée de facteurs fibrogéniques ayant pour conséquence l'accumulation de protéines matricielles au niveau de la membrane basale associée à une fragmentation des fibres d'élastine et une accumulation de fibroblastes et myofibroblastes, participant ainsi à la fibrose sous-épithéliale et à l'hypertrophie/hyperplasie du muscle lisse.

La répétition des exacerbations sévères est associée à une diminution progressive de la fonction respiratoire, ce qui pourrait corroborer l'hypothèse d'une agression épithéliale chronique amplifiant la réponse inflammatoire et conduisant au remodelage progressif^[54]. Néanmoins, le remodelage bronchique peut être observé de façon très précoce chez des enfants^[55]. De plus, certaines observations d'asthme sévère pauci-inflammatoire, ou d'épaississement de la membrane basale provoqué par la bronchoconstriction^[56] suggèrent qu'une anomalie intrinsèque de communication entre l'épithélium et le mésenchyme pourrait expliquer la persistance d'un signal de réparation tissulaire anormal aboutissant in fine au remodelage de la bronche, indépendamment de l'inflammation.

Rôle pro-inflammatoire des cellules de structure

En réponse aux médiateurs pro-inflammatoires, en particulier de type Th2 tels que l'IL-4 et l'IL-13, les cellules de structure de la paroi bronchique sont capables à leur tour d'entretenir l'inflammation au niveau des voies aériennes. Ainsi, outre son implication évidente dans la bronchoconstriction, le muscle lisse bronchique favorise en particulier le recrutement, la prolifération et la survie des mastocytes^[57]. En interagissant directement avec les mastocytes, les cellules musculaires en favorisent de plus la dégranulation^[57]. Fibroblastes et cellules endothéliales représentent également des sources non négligeables de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

Des travaux récents suggèrent un rôle primordial joué par l'épithélium bronchique dans l'initiation et l'amplification de l'inflammation dans l'asthme. Les cellules épithéliales bronchiques ont en effet longtemps été cantonnées à leur rôle de barrière mécanique vis-à-vis des agents extérieurs dont la perte d'intégrité^[58] pourrait faciliter la pénétration des allergènes et la réponse immune dans le tissu bronchique. En réalité, si l'épithélium des voies aériennes est exposé en permanence aux médiateurs sécrétés par les cellules inflammatoires, il participe également à l'entretien de l'inflammation allergique. Les cellules épithéliales bronchiques, en réponse aux allergènes, aux virus ou aux irritants sont capables de produire des médiateurs chimioattractants, tels RANTES et l'éotaxine (recrutement des lymphocytes Th2 et des éosinophiles), le *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), attractant des monocytes/macrophages, et l'IL-8 qui stimule le recrutement des neutrophiles^[59]. Les cellules épithéliales d'asthmatiques produisent davantage de *granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF) qui favorise la maturation des cellules dendritiques et des macrophages et augmente la différenciation et la survie des granulocytes éosinophiles et neutrophiles. L'épithélium des asthmatiques synthétise également d'autres médiateurs pro-inflammatoires comme l'endothéline-1, la cyclo-oxygénase-2 ou des dérivés actifs de l'oxygène^[60].

Médiateurs dérivés de l'épithélium bronchique et réponse à l'antigène

De façon très intéressante, les cellules épithéliales bronchiques ont elles-mêmes la capacité de reconnaître les antigènes grâce à l'expression des récepteurs TLR, *C-type lectin receptors* (CTR) et *protease-activated receptors* (PAR)^[61,62]. L'exposition antigénique les conduit à produire des cytokines pro-inflammatoires, notamment la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), l'IL-25 et l'IL-33, capables d'activer les cellules dendritiques, d'orienter la réponse Th2 et d'activer les mastocytes. La récente mise en évidence de ces nouveaux médiateurs d'origine épithéliale a ainsi permis de mieux comprendre comment l'hyperréactivité bronchique pouvait se

développer de façon indépendante d'une réponse adaptative du système immunitaire en activant directement les cellules NK-T et d'induire une réponse de type Th17 [63].

« Thymic stromal lymphopoietin »

La TSLP est produite par les cellules épithéliales en réponse à des pathogènes viraux, bactériens et parasitaires, à un traumatisme physique, à des cytokines pro-inflammatoires et à l'activation des récepteurs TLR et PAR2 [21, 61, 62, 64]. Son expression est augmentée dans l'asthme et corrèle avec la sévérité de la maladie [64]. Les cellules dendritiques activées par la TSLP induisent la différenciation, la prolifération et l'activation des cellules Th2 [65].

IL-25

L'exposition à l'allergène ou aux polluants atmosphériques ainsi que l'infection parasitaire conduisent également les cellules épithéliales bronchiques à sécréter de l'IL-25. Cette cytokine également produite par les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes, les macrophages et les lymphocytes T favorise le développement des réactions allergiques et de l'hyperréactivité des voies aériennes ainsi que le remodelage tissulaire en activant les réponses immunes à la fois adaptative et innée [62]. L'IL-25 est capable de provoquer une hyperréactivité des voies aériennes chez des souris rendues déficientes en cytokines Th2 [66].

IL-33

L'IL-33, un membre de la famille de l'IL-1, est exprimée de façon constitutive par les cellules épithéliales bronchiques, dont elle est libérée après agression cellulaire, mais aussi par les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales [67]. Elle agit via son récepteur membranaire ST2, principalement exprimé par les mastocytes, les lymphocytes Th2 et les macrophages, en activant des voies de signalisation différentes de celles utilisées par les cytokines Th2 « classiques » [68]. IL-33 induit la sécrétion d'IL-5 et d'IL-13 par les lymphocytes Th2 activés mais peut également polariser des lymphocytes T naïfs en cellules productrices d'IL-5 [69], active les mastocytes et les basophiles, et favorise l'inflammation à éosinophiles en augmentant leur survie [70]. Elle peut également induire une réponse de type Th1. Dans les modèles animaux, l'IL-33 favorise le développement d'une hyperréactivité des voies aériennes [71]. À l'inverse, l'injection d'anticorps bloquant l'IL-33 réduit l'infiltration éosinophile, la production de cytokines Th2 et le remodelage bronchique [72].

Chez l'homme, l'expression d'IL-33 est augmentée chez les asthmatiques, notamment les plus sévères [73]. Il existe également une association entre certains polymorphismes du gène de l'IL-33 ou de son récepteur ST2 et le développement de l'asthme [74]. L'ensemble de ces données suggère un rôle central, bien que complexe, de la voie IL-33-ST2 dans la pathogénie de l'asthme et en fait une voie thérapeutique potentielle, actuellement en cours de développement.

■ Conclusion et perspectives

L'asthme est caractérisé par un processus inflammatoire bronchique, participant à long terme au remodelage. Les mécanismes physiopathologiques de l'asthme sont complexes et leur compréhension s'affine au cours des années. Ainsi, le rôle d'une balance Th1-Th2 s'estompe au profit de celui des populations lymphocytaires T régulatrices et Th17 qui s'affirme; le rôle de l'épithélium bronchique et des cellules dendritiques se précise. Les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de l'asthme ont été à l'origine d'une avancée thérapeutique aussi majeure que les anticorps ciblant les IgE (omalizumab) [75], et conduisent au développement de thérapeutiques innovantes comme les anti-IL-5 [45] et les anti-IL-13 [76], qui montrent des résultats intéressants dans des sous-groupes de patients. D'autres molécules candidates se présentent, pour lesquelles les essais thérapeutiques manquent encore, tels les anticorps anti-IL-4, les agonistes des TLR [17], les inhibiteurs de tyrosine kinase [77], etc. La génération ex vivo, l'expansion et le

transfert autologue des lymphocytes Treg sont actuellement en cours d'essai dans le traitement des maladies auto-immunes. Si leur effet immunosuppresseur peut être démontré sur une longue période, les Treg pourraient représenter une voie thérapeutique future pour le traitement de l'asthme sévère instable [78].

Les essais thérapeutiques utilisant des anticorps monoclonaux bloquants de l'IL-5 ne rapportent aucun effet clair sur le contrôle de la maladie chez les patients atteints d'asthme intermittent à modéré, et ce malgré l'inhibition de l'éosinophile périphérique. Chez un faible pourcentage d'asthmatiques sévères sélectionnés sur la base de la présence d'une éosinophilie tissulaire sous traitement, l'inhibition de l'IL-5 a réduit le nombre des exacerbations de la maladie [45, 79]. Cette observation a permis de mettre en évidence la variabilité phénotypique des patients. Par la suite, d'autres données ont appuyé l'hypothèse d'un profil « Th2-éosinophiles » pouvant être prépondérant chez certains patients et absent chez d'autres [80]. Un effort récent est donc fait pour tenter de relier les différents phénotypes cliniques d'asthme, définis par les analyses de *cluster* [81], à un profil inflammatoire spécifique. Ce type d'approche a permis, par exemple, de montrer qu'il existait un sous-groupe de patients caractérisés par une expression élevée d'IL-13 et d'IL-5 dans les voies aériennes, une éosinophilie sanguine et bronchique plus élevée et une meilleure réponse clinique à la corticothérapie [80]. Cette analyse a permis d'identifier un marqueur sanguin, la périostine, dont l'expression par les cellules épithéliales bronchiques est régulée par l'IL-13 et l'IL-5 [82], et associé à une bonne réponse à un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-13 [83]. De telles études sont prometteuses dans l'optique de mieux cibler les traitements en fonction du profil inflammatoire/moléculaire individuel par le biais de biomarqueurs, et donc de proposer idéalement un traitement « personnalisé » des patients.



■ Références

- [1] von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:3–11 [quiz 12–3].
- [2] Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;**20**:528–33.
- [3] Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:2295–301.
- [4] Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, et al. Viral respiratory tract infections and asthma: the course ahead. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:1212–7.
- [5] Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;**19**:419–24.
- [6] von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis—the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007;**212**:433–9.
- [7] von Hertzen L, Haahtela T. Disconnection of man and the soil: reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:334–44.
- [8] Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 2009;**64**:107–13.
- [9] Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax* 2012;**67**:675–81.
- [10] Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;**62**:1043–9.
- [11] Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1043–52 [quiz 1053–4].
- [12] Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;**372**:1107–19.
- [13] Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010;**11**:577–84.

- [14] Platts-Mills TA, Wheatley LM. The role of allergy and atopy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1996;**2**:29–34.
- [15] Busse WW, Lemanske Jr RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;**344**:350–62.
- [16] Bieli C, Eder W, Frei R, Braun-Fahrlander C, Klimecki W, Waser M, et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1308–15.
- [17] Tversky JR, Le TV, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-alpha via Toll-like receptor 9. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:781–8.
- [18] Trompette A, Divanovic S, Visintin A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;**457**:585–8.
- [19] Tesse R, Pandey RC, Kabesch M. Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy* 2011;**66**:307–16.
- [20] Nigo YI, Yamashita M, Hirahara K, Shinnakasu R, Inami M, Kimura M, et al. Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;**103**:2286–91.
- [21] Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007;**179**:2051–4.
- [22] Nakae S, Suto H, Berry GJ, Galli SJ. Mast cell-derived TNF can promote Th17 cell-dependent neutrophil recruitment in ovalbumin-challenged OTII mice. *Blood* 2007;**109**:3640–8.
- [23] Kambayashi T, Baranski JD, Baker RG, Zou T, Allenspach EJ, Shoag JE, et al. Indirect involvement of allergen-captured mast cells in antigen presentation. *Blood* 2008;**111**:1489–96.
- [24] Obata K, Mukai K, Tsujimura Y, Ishiwata K, Kawano Y, Minegishi Y, et al. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood* 2007;**110**:913–20.
- [25] Oh K, Shen T, Le Gros G, Min B. Induction of Th2 type immunity in a mouse system reveals a novel immunoregulatory role of basophils. *Blood* 2007;**109**:2921–7.
- [26] Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, Moll C, Niedermeier M, Winter C, et al. Basophils enhance immunological memory responses. *Nat Immunol* 2008;**9**:733–42.
- [27] Moller GM, Overbeek SE, Van Helden-Meeuwse CG, Van Haarst JM, Prens EP, Mulder PG, et al. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1996;**26**:517–24.
- [28] Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010;**376**:835–43.
- [29] Young LJ, Wilson NS, Schnorrer P, Proietto A, ten Broeke T, Matsuki Y, et al. Differential MHC class II synthesis and ubiquitination confers distinct antigen-presenting properties on conventional and plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol* 2008;**9**:1244–52.
- [30] Hansen G, Berry G, DeKruyff RH, Umetsu DT. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999;**103**:175–83.
- [31] Krug N, Madden J, Redington AE, Lackie P, Djukanovic R, Schauer U, et al. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;**14**:319–26.
- [32] Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:1314–23.
- [33] Lewkowich IP, Herman NS, Schleifer KW, Dance MP, Chen BL, Dienger KM, et al. CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. *J Exp Med* 2005;**202**:1549–61.
- [34] Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Tsuda M, Ikegami T, Kibe A, et al. Decrease of interleukin-10-producing T cells in the peripheral blood of severe unstable atopic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;**134**:295–302.
- [35] Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+IL-10+Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol* 2008;**9**:1347–55.
- [36] Pene J, Chevalier S, Preisser L, Venereau E, Guilleux MH, Ghannam S, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008;**180**:7423–30.
- [37] Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, Cook DN. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:720–30.
- [38] Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:1023–32.
- [39] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;**441**:235–8.
- [40] Iwamura C, Nakayama T. Role of NKT cells in allergic asthma. *Curr Opin Immunol* 2010;**22**:807–13.
- [41] Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:224–30.
- [42] Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;**323**:1033–9.
- [43] Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S. Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:1469–76.
- [44] Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:1062–71.
- [45] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**:985–93.
- [46] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:973–84.
- [47] Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012;**142**:86–93.
- [48] Bogaert P, Naessens T, De Koker S, Hennuy B, Hacha J, Smet M, et al. Inflammatory signatures for eosinophilic vs. neutrophilic allergic pulmonary inflammation reveal critical regulatory checkpoints. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;**300**:L679–90.
- [49] Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scott RJ, Gibson PG. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:153–60 [160 e1–9].
- [50] Baines KJ, Simpson JL, Bowden NA, Scott RJ, Gibson PG. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes. *Eur Respir J* 2010;**35**:522–31.
- [51] Damera G, Panettieri Jr RA. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? *Br J Pharmacol* 2011;**163**:68–80.
- [52] Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:451–62 [quiz 463–4].
- [53] 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.
- [54] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:19–24.
- [55] Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar-Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:476–82.
- [56] Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:2006–15.
- [57] Hollins F, Kaur D, Yang W, Cruse G, Saunders R, Sutcliffe A, et al. Human airway smooth muscle promotes human lung mast cell survival, proliferation, and constitutive activation: cooperative roles for CADM1, stem cell factor, and IL-6. *J Immunol* 2008;**181**:2772–80.
- [58] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**:549–56 e1–12.
- [59] Hackett TL, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, Jackson GR, Hegele RG, et al. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;**45**:1090–100.
- [60] Zhao Y, Usatyuk PV, Gorshkova IA, He D, Wang T, Moreno-Vinasco L, et al. Regulation of COX-2 expression and IL-6 release by particulate matter in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;**40**:19–30.
- [61] Kouzaki H, O'Grady SM, Lawrence CB, Kita H. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009;**183**:1427–34.

- [62] Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev* 2008;**226**:172–90.
- [63] Cho KA, Suh JW, Sohn JH, Park JW, Lee H, Kang JL, et al. IL-33 induces Th17-mediated airway inflammation via mast cells in ovalbumin-challenged mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;**302**:L429–40.
- [64] Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005;**174**:8183–90.
- [65] Liu YJ. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. *Adv Immunol* 2009;**101**:1–25.
- [66] Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1324–31.
- [67] Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, Murphy G, Corrigan CJ, Ying S, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009;**183**:6469–77.
- [68] Lloyd CM. IL-33 family members and asthma - bridging innate and adaptive immune responses. *Curr Opin Immunol* 2010;**22**:800–6.
- [69] Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol* 2008;**181**:4780–90.
- [70] Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;**185**:3472–80.
- [71] Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008;**20**:791–800.
- [72] Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;**386**:181–5.
- [73] Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009;**183**:5094–103.
- [74] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;**363**:1211–21.
- [75] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;**60**:309–16.
- [76] Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:788–96.
- [77] Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet* 2008;**372**:1073–87.
- [78] van Oosterhout AJ, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Respir J* 2005;**26**:918–32.
- [79] Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**184**:1125–32.
- [80] Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:388–95.
- [81] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;**181**:315–23.
- [82] Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;**107**:14170–5.
- [83] Corren J, Lemanske RF, Hanaani NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1088–98.

S. Létuvé.

Inserm UMRS700, Université Paris-Diderot, UFR de Médecine-site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.

C. Taillé (camille.taille@bch.aphp.fr).

Inserm UMRS700, Université Paris-Diderot, UFR de Médecine-site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.

Service de pneumologie A, Centre de compétences pour les maladies pulmonaires rares, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC - Pneumologie* 2013;10(2):1-8 [Article 6-039-A-45].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)