



HAL
open science

Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme

Martin Klein, Eléonore Dijoux, Florian Dilasser, Dorian Hassoun, Antoine Moui, Gervaise Loirand, Luc Colas, Antoine Magnan, Vincent Sauzeau, Gregory Bouchaud

► To cite this version:

Martin Klein, Eléonore Dijoux, Florian Dilasser, Dorian Hassoun, Antoine Moui, et al.. Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. La Presse Médicale, 2019, 48 (3), pp.255-261. 10.1016/j.lpm.2019.01.004 . hal-02101364

HAL Id: hal-02101364

<https://hal.science/hal-02101364>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme**

2 **New protagonists in asthma pathophysiology**

3 Martin Klein¹, Eléonore Dijoux¹, Florian Dilasser¹, Dorian Hassoun^{1,2}, Antoine Moui^{1,2},
4 Gervaise Loirand¹, Luc Colas^{1,2}, Antoine Magnan^{1,2}, Vincent Sauzeau¹, Grégory Bouchaud³

5
6 ¹l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, Nantes, France

7 ²l'institut du thorax, CHU Nantes, Service de Pneumologie, Nantes, France

8 ³INRA, UR1268 BIA, rue de la géraudière, BP 71627, F-44316 Nantes, France

9
10 **Résumé** : L'asthme est souvent associé à une réponse immunitaire de type Th2 avec des acteurs
11 cellulaires et moléculaires bien connues comme les éosinophiles, les lymphocytes Th2 et les
12 cytokines qui leurs sont associée comme l'interleukine-5 ou l'IL-4. Néanmoins une partie des
13 patients asthmatique montrent des manifestations cliniques et des caractéristiques qui ne
14 correspondent pas au schéma actuel de la physiopathologie de l'asthme. Ainsi depuis quelques
15 années de nouveaux acteurs cellulaires et moléculaires dans le développement de l'asthme sont
16 mise en évidence dans des modèles animaux et chez l'homme. Parmi ceux-ci on retrouve des
17 composants du système immunitaire innée comme les cellules lymphoïdes innées de type 2 ou
18 du système adaptatif comme les lymphocytes de type Th9. Au niveaux cellulaire, le rôle de
19 petites protéines G dans l'asthme est également mis en évidence tout comme le rôle majeurs
20 cytokines comme l'IL-17 ou celles dérivées de l'épithélium. Une meilleure connaissance de la
21 physiopathologie de l'asthme et la prise en compte de ces nouveaux acteurs permet
22 l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour les différents endotype de patients.

23
24 **Abstract**: Asthma is often associated with a Th2-type immune response with well-known
25 cellular and molecular actors such as eosinophils, Th2 lymphocytes and associated cytokines

26 such as interleukin-5 or IL-4. Nevertheless, some of the asthmatic patients show clinical
27 manifestations and characteristics that do not correspond to the current pattern of the
28 pathophysiology of asthma. Thus, recently new cellular and molecular actors in the
29 development of asthma have been demonstrated in animal models and in humans. Among these
30 are components of the innate immune system such as type 2 innate lymphoid cells or adaptive
31 immune system such as Th9 lymphocytes. At the cellular level, the role of small G proteins in
32 asthma is also highlighted as well as the role of major cytokines like IL-17 or those derived
33 from the epithelium. A better knowledge of the physiopathology of asthma and the taking into
34 account of these new actors allows the identification of new therapeutic targets for different
35 endotypes of patients.

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

50 ***Introduction***

51 Les 30 dernières années ont vu se transformer les connaissances concernant
52 l'immunopathologie de l'asthme, à partir de la découverte en 1986 des lymphocytes Th2 (1) et
53 de l'article princeps de D Robinson en 1992 (2) mettant en évidence une activation Th2 dans
54 les lavages alvéolaires des patients asthmatiques. Ces travaux ont donné lieu à de multiples
55 développements ayant permis récemment l'avènement dans l'asthme sévère des anti-IL5 et
56 anti-IL5R. Pourtant, si l'activation lymphocytaire Th2 concerne une très grande proportion des
57 asthmatiques, le démantèlement de cette maladie en plusieurs phénotypes et la résistance
58 relative d'un grand nombre de patients à ces thérapies ciblées a permis de montrer qu'une
59 grande proportion des asthmatiques, notamment sévères, répondaient à des mécanismes
60 physiopathologiques différents, non Th2. Chez ces patients, une activation de type Th17 a pu
61 être mise en évidence parfois (3) mais il semble que ce groupe soit à son tour suffisamment
62 hétérogène pour qu'il soit difficile d'y mettre en évidence une cible thérapeutique unique
63 pertinente. De plus, de nombreuses évidences démontrent que chez un même patient plusieurs
64 mécanismes immunopathologiques peuvent être intriqués et que des profils mixtes Th2 et non
65 Th2 existent. Le défi des années à venir va donc être de déterminer quels sont les acteurs
66 physiopathologiques en amont de l'activation lymphocytaire, capables de rendre compte de
67 cascades inflammatoires diverses notamment non Th2, et de nous offrir de nouvelles cibles
68 thérapeutiques.

69 ***Cellules lymphoïdes innées***

70 Les cellules lymphoïdes innées (ILC) représentent ainsi de nouvelles populations
71 cellulaires identifiées en amont de l'activation des lymphocytes T adaptatifs. Ces cellules sont
72 issues des progéniteurs lymphoïdes communs de la moelle osseuse, appartenant de ce fait à la
73 lignée lymphoïde mais n'exprimant pas de récepteur spécifique d'antigène (4). De la même

74 manière que les sous-populations de lymphocytes T auxiliaires, ces cellules sont catégorisées
75 en 3 groupes principaux, selon l'expression de certains facteurs de transcription clés et selon
76 leur production de cytokines (5). On distingue ainsi les cellules lymphoïdes innées de type 1
77 (ILC1), de type 2 (ILC2) et de type 3 (ILC3). Ces 3 grands groupes d'ILC sont impliqués dans
78 diverses pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn, certaines maladies auto-
79 immunes, le psoriasis et l'asthme. Le rôle des ILC1 et ILC2 dans l'asthme est devenu ces
80 dernières années un vaste sujet d'étude, à la fois dans les modèles murins d'asthme allergique
81 et chez le patient asthmatique. Chez l'homme comme chez la souris, les ILC1 et plus
82 particulièrement la population natural killer (NK) sont dépourvues de marqueurs des cellules
83 B, T et dendritiques. Elles expriment les facteurs de transcription T-bet et EOMES et produisent
84 de l'IFN- γ . Les NK sont cependant très plastiques avec grande diversité dans l'expression de
85 leurs marqueurs et leur implication dans la physiopathologie de l'asthme reste encore
86 controversée. En effet, des études chez la souris et l'homme montrent que les cellules NK IL-
87 4⁺ et NK NKG2D⁺ sont associées à production de cytokines Th2 et une éosinophilie aggravant
88 l'asthme (6). A contrario, d'autres cellules NK sont impliquées dans l'apoptose de
89 polynucléaires éosinophiles (7). Comme pour les ILC1, les ILC2 sont dépourvues des
90 marqueurs des cellules T, B et dendritiques. Elles expriment en revanche à leur surface les
91 récepteurs ST2, CD127 et IL-17BR, trois récepteurs des alarmines clés dérivées des cellules
92 épithéliales activatrices des ILC2, respectivement l'IL-33, la lymphopoïétine stromale
93 thymique (TSLP) et l'IL-25. Les ILC2 expriment également des facteurs de transcription tels
94 que GATA3 et BCL11B et sécrètent les cytokines pro-Th2 IL-13 et IL-5. Les ILC2 murines et
95 humaines se distinguent par l'expression du marqueur de surface CRTH2 et la production d'IL-
96 4. Dans des modèles murins d'asthme éosinophilique, on observe une baisse de l'inflammation
97 des voies aériennes chez les souris présentant une absence de cellules T, B, et ILC (*Rag2*^{-/-}
98 *IL2rg*^{-/-}). Cependant, cette diminution de l'inflammation est moindre chez des souris n'ayant ni

99 T ni B mais possédant des ILC (*Rag2^{-/-}*), ce qui suggère une aggravation de la pathologie sous
100 l'action des ILC. En effet un transfert passif d'ILC2 chez ces souris *Rag2^{-/-}IL2rg^{-/-}* entraîne la
101 réapparition de l'inflammation des voies aériennes (8). Les ILC2 semblent donc interagir avec
102 d'autres cellules pour promouvoir l'inflammation. S'agissant des cellules T, ces interactions
103 passent par l'expression à la surface des ILC2 d'ICOS et ICOSL connus pour leurs rôles dans
104 la survie et la prolifération des sous populations de lymphocytes T helper (9). Dans le cas de
105 l'asthme allergique, les médiateurs lipidiques tels que le leucotriène D₄ et la prostaglandine D₂
106 libérés par les mastocytes activés contribuent au recrutement et à l'activation des ILC2 au
107 niveau des voies aériennes. Les ILC2 ainsi activées vont produire des cytokines de type IL-4 et
108 IL-13, supposant un rôle dans l'initiation et la régulation de la réponse Th2. Effectivement, la
109 co-culture *in vitro* d'ILC2 et de lymphocytes TCD4⁺ naïfs, conduit à une différenciation en
110 lymphocyte de type Th2 avec une inhibition de la réponse Th1 (10). De même, on constate une
111 absence de production de cytokines de type Th2 lors de co-cultures de cellules T helper avec
112 des ILC2 incapable de sécréter de l'IL-4 (11). L'IL-4 produite par les ILC2 est donc responsable
113 de l'initiation et du maintien de la réponse Th2. La production d'IL-13 par les ILC2 va également
114 permettre la mise en place d'une forte réponse Th2, celle-ci étant à l'inverse affaiblie dans les
115 modèles murins d'asthme allergique présentant une déficience en ILC2 (12). L'IL-13 issue des
116 ILC2 permet également la migration des cellules dendritiques activées vers les ganglions
117 lymphatiques afin de polariser les lymphocytes T naïfs en Th2. Les ILC2 pulmonaires semblent
118 donc jouer un rôle crucial, à la fois direct et indirect dans l'initiation et l'orientation de la
119 réponse Th2 dans des modèles murins d'asthme allergique. Chez l'homme, les ILC2 sont
120 retrouvées en plus grande quantité dans le sang périphérique et les lavages broncho-alvéolaires
121 (LBA) de patients asthmatiques comparés à des sujets sains. On note également une forte
122 corrélation entre les ILC2 et l'IL-33 contenus dans les LBA et l'altération de la fonction
123 respiratoire (13). Certaines ILC2 persistent longtemps après la résolution d'une phase

124 allergique et sont même plus promptes à réagir en cas de réexposition à l'allergène que des
125 ILC2 naïves. Ces ILC2 dites 'allergène-expérience' possèdent un profil d'expression similaire
126 aux cellules T mémoires, ce qui pourrait expliquer pourquoi des patients asthmatiques sont
127 souvent sensibilisés à plusieurs allergènes. Des données plus récentes montrent que l'IL-13
128 issue des ILC2 pourrait cibler les jonctions serrées de l'épithélium bronchique et ainsi être
129 impliquée dans la perte d'intégrité de la barrière épithéliale (14). Les actions sur l'épithélium
130 bronchique, les cellules dendritiques et la réponse de type Th2 des ILC2 demandent à être
131 confirmées chez l'homme. En effet, les données relatives à cette population sont
132 majoritairement issues de modèles murins et seules quelques études proviennent de patients.

133 ***Lymphocytes Th9***

134 L'IL-9 a longtemps été considérée comme une cytokine Th2 car elle favorise
135 l'inflammation allergique et est associée à la réponse Th2 comme cela a été montré grâce à
136 l'utilisation de souris transgéniques ou déficientes pour l'expression du gène de l'IL-9.
137 Récemment, il a été proposé qu'une sous-population lymphocytaire, les Th9, représentait la
138 principale source d'IL-9 (15). Les cellules Th9 peuvent être générées à partir de cellules T
139 naïves en présence de TGF- β et d'IL-4 ou via une plasticité des cellules Th2 par activation de
140 la signalisation du TGF- β , ce qui favorise la perte de l'expression de GATA-3, et de la
141 production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13, tout en induisant une régulation à la hausse de l'expression
142 de l'IL-9. Bien qu'un facteur de transcription spécifique aux Th9 n'ait pas été clairement
143 identifié, les facteurs de transcription BATF (facteur de transcription activant les cellules B),
144 IRF4 et PU.1 sont essentiels au développement des cellules Th9. Dans certains modèles murins
145 d'asthme, les cellules Th9 sont présentes dans les ganglions lymphatiques et les voies
146 respiratoires, en particulier pendant les phases précoces de la maladie (16-18). L'inhibition de
147 la différenciation des cellules Th9 *in vivo* par des anticorps anti-TGF β et de l'activine A inhibe
148 le développement de l'allergie. Inversement, le transfert de cellules Th9 différenciées *in vitro*

149 en présence d'activine A est suffisant pour induire une inflammation des voies aériennes
150 caractérisée par un recrutement d'éosinophiles, une augmentation du nombre de mastocytes et
151 des taux sériques d'IgE (16). La surexpression d'IL-9 chez des souris transgéniques est
152 également suffisante pour provoquer une hyperréactivité bronchique (HRB) par ses effets sur
153 l'épithélium respiratoire et la libération accrue de cytokines Th2 par les lymphocytes (19). L'IL-
154 9 contribue largement à l'inflammation allergique induite par la TSLP *in vivo* et exacerbe les
155 maladies allergiques principalement en augmentant le nombre de mastocytes dans l'épithélium
156 des voies respiratoires et en favorisant l'hyperplasie pulmonaire (20). De plus, la délétion
157 spécifique des lymphocytes Th9 par suppression du facteur de transcription IRF4 spécifique
158 des lymphocytes Th9 entraîne une diminution de l'inflammation. De façon très intéressante, la
159 neutralisation de l'IL-9 par un anticorps spécifique s'est montrée efficace dans un modèle
160 d'asthme allergique à l'ovalbumine induit par le transfert de cellules Th9 spécifiques (21).
161 Récemment, il a été démontré dans un modèle murin d'inflammation pulmonaire induite par la
162 papaine qu'une autre source d'IL-9 *in vivo* est représentée par des cellules lymphoïdes innées
163 de type 2 (ILC2) et que l'expression transitoire d'IL-2 favorise leur survie et leur prolifération.
164 Chez l'homme, les cellules Th9 sont des contributeurs majeurs aux maladies atopiques
165 notamment la dermatite atopique, l'asthme et les allergies alimentaires. Les patients
166 asthmatiques possèdent un nombre accru de cellules Th9 circulantes. De plus, dans l'asthme à
167 éosinophiles comme dans l'asthme non-éosinophilique, le ratio Th9/Th1 est élevé. Des
168 polymorphismes mononucléotidiques (SNP) retrouvés dans les gènes codant pour l'IL-9 ont été
169 associés à des effets bénéfiques sur la sensibilisation aux allergènes. Des études *in vitro* utilisant
170 des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) isolées chez des nourrissons
171 atopiques et non atopiques ont révélé une augmentation de la sécrétion d'IL-9 chez les
172 atopiques, à la fois en réponse à une stimulation non spécifique et à une stimulation spécifique

173 par les allergènes (22). Ensemble, ces données suggèrent que les cellules Th9 jouent un rôle
174 important dans l'asthme allergique et font de ces cellules une cible pertinente dans cette maladie.

175 *Petites protéines G*

176 Les protéines G monomériques de la famille Rho sont des enzymes à activité GTPasique
177 dont les membres les mieux caractérisés sont RhoA et Rac1. Ces protéines agissent comme des
178 commutateurs moléculaires qui cyclent entre un état inactif, lié au GDP et un état actif, lié au
179 GTP. Les protéines Rho sont localisées dans le cytosol lorsqu'elles sont inactives et à la
180 membrane plasmique lorsqu'elles sont actives. A l'échelle cellulaire, les protéines G
181 monomériques de la famille Rho sont largement décrites pour réguler l'organisation du
182 cytosquelette d'actine et ainsi réguler la morphologie, la polarité, la motilité et l'adhérence
183 cellulaire. L'implication de cette famille de protéines dans la contraction des cellules
184 musculaires lisses (CML) bronchiques a été suggérée par l'inhibition des
185 géranylgeranyltransférases (inhibition non spécifique des protéines G monomériques de la
186 famille Rho) qui préviennent l'HRB dans un modèle murin d'asthme allergique sensibilisé à
187 l'ovalbumine (23). De plus, une augmentation de l'expression de RhoA dans les CML
188 bronchiques a été observée dans des modèles d'asthme allergique chez le rat et la souris associée
189 à une augmentation de l'activité de RhoA dans les CML bronchiques en culture stimulées par
190 des bronchoconstricteurs tels que l'acétylcholine ou l'endothéline-1 (24). L'effecteur principal
191 de RhoA dans les CMLs est la sérine/thréonine kinase ROCK. L'administration d'inhibiteurs
192 de ROCK, le fasudil par voie orale, ou l'Y-27632 par voie intranasale, chez des souris
193 sensibilisées à l'ovalbumine prévient l'HRB associée à l'asthme, confirmant le rôle de la voie
194 RhoA/ROCK dans l'HRB. Ces études montrent également que l'utilisation de ces inhibiteurs
195 de ROCK induit une diminution du recrutement des éosinophiles et de l'hyperplasie des cellules
196 productrices de mucus dans les modèles murins asthmatiques. Ces résultats suggèrent que la
197 voie de signalisation RhoA/ROCK ne serait pas impliquée uniquement dans l'HRB mais

198 également dans la réponse inflammatoire associée à l'asthme allergique. Cette hypothèse est
199 renforcée par une étude récente démontrant que l'administration du Y-27632 par voie
200 intranasale potentialise l'effet sur l'HRB d'un anticorps neutralisant l'IL-17, une cytokine dont
201 les niveaux sont augmentés chez les patients asthmatiques. Plus récemment, il a été mis en
202 évidence qu'une autre protéine G monomérique, Rac1, est impliquée dans la contraction des
203 CML bronchiques murines et humaines (25). Ces travaux démontrent que les
204 bronchoconstricteurs activent Rac1 qui interagit physiquement avec la phospholipase β 2 pour
205 induire l'augmentation de calcium intracellulaire nécessaire à la contraction du muscle lisse
206 bronchique. Les auteurs de ce travail ont observé une suractivation de Rac1 dans les voies
207 aériennes de souris asthmatiques sensibilisées aux extraits d'acariens et que la délétion du gène
208 Rac1 spécifiquement dans les CML prévient l'HRB chez ces animaux. De même, la
209 nébulisation d'un inhibiteur de Rac1, le NSC23766, prévient l'HRB mais également
210 l'inflammation pulmonaire en diminuant le recrutement des éosinophiles et des neutrophiles.
211 Ces résultats suggèrent que l'inhibition de Rac1 serait une nouvelle cible thérapeutique pour
212 lutter contre l'HRB et l'inflammation pulmonaire associés à l'asthme allergique chez des
213 patients asthmatiques de profil Th2 ou non Th2.

214 ***Interleukines 17***

215 Les interleukines 17 sont des cytokines pro-inflammatoires dont l'implication dans
216 l'asthme a été mise en évidence. Les IL-17 sont produites en grande partie par les lymphocytes
217 Th17 de même que l'IL-21 et l'IL-22. Les lymphocytes Th17 résultent de la différenciation des
218 lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ naïfs stimulés par les cytokines telles que le TGF- β , l'IL-6, l'IL-
219 1 β et l'IL-23 produites notamment par des cellules immunitaires (macrophage, lymphocytes
220 T...) lors de la détection d'un pathogène. Les IL-17A et F ont un rôle similaire ; elles permettent
221 le recrutement, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles dans les tissus,
222 notamment bronchique et pulmonaire. L'augmentation de la production d'IL-17A et F et

223 l'accumulation de polynucléaires neutrophiles au niveau pulmonaire sont associées au
224 phénotype asthmatique sévère (26). Mais les lymphocytes Th17 n'ont pas l'exclusivité de la
225 production d'IL-17. Il a été montré que la stimulation de neutrophiles, prélevés dans le sang de
226 patients asthmatiques, par des cytokines régulant les lymphocytes Th17 (IL-23, IL-21 et IL-6)
227 induisait une augmentation de la production d'IL-17A et F par ces polynucléaires neutrophiles
228 eux-mêmes. Ces résultats suggèrent donc que les Th17 stimulent l'infiltration des
229 polynucléaires neutrophiles, dans les poumons d'asthmatiques, qui pourraient être à l'origine
230 de l'augmentation importante des cytokines pro-inflammatoires IL-17A et F maintenant ainsi
231 l'inflammation. De façon plus directe, les Th17 ont aussi un rôle dans la prolifération excessive
232 des cellules musculaires lisses bronchiques caractéristique des patients asthmatiques via la
233 sécrétion des IL-17A, IL-17F et IL-22 (27, 28). Ces interleukines activent les voies de
234 signalisation de ERK1/2, p38 MAPK et/ou NF- κ B qui induisent la prolifération et la migration
235 des cellules musculaires lisses des voies respiratoires (28). Les fibroblastes des patients
236 asthmatiques présentent aussi une augmentation significative de la prolifération sous
237 l'influence de l'IL-17A produite par les Th17 en association avec l'IL-13 et l'IL-4 produites
238 par les lymphocytes Th2 (29). Cette prolifération induit un remodelage bronchique suite à
239 l'augmentation de la production des protéines de la matrice extracellulaire telle que l'acide
240 hyaluronique et la ténascine C, par les fibroblastes(30). L'IL-17A induit une hypersécrétion de
241 mucine par augmentation de l'expression du gène (MUC)5AC suite à l'activation de la voie de
242 signalisation dépendante de NF- κ B dans les cellules épithéliales bronchiques. Cette
243 hypersécrétion rend le mucus pulmonaire plus épais (31). Les lymphocytes Th17 ont donc un
244 rôle pro-inflammatoire via leur sécrétion d'IL-17 dans la pathogénèse et dans la sévérité de
245 l'asthme (32). Il existe aujourd'hui un anticorps monoclonal appelé Brodalumab utilisé dans la
246 cas du psoriasis (maladie inflammatoire chronique) inhibant l'activité biologique des IL-17 A
247 et F. Les essais cliniques de phase III sur le psoriasis ont atteint leur critère principal après 12

248 semaines de traitement, avec une amélioration de 75 % de l'atteinte et de la gravité du psoriasis.
249 L'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant les cytokines impliquées dans la
250 physiopathologie de l'asthme, et notamment les IL-17, pourrait être une stratégie thérapeutique
251 intéressante.

252 *Cytokines dérivées de l'épithélium*

253 L'épithélium bronchique activé est capable de sécréter de nombreuses cytokines
254 dérivées de l'épithélium dont l'IL-25, l'IL-33 et la TSLP qui semblent particulièrement
255 impliquées dans l'asthme et représentent des cibles thérapeutiques prometteuses. L'IL-25 (ou
256 IL-17E) est une des seules cytokines faisant partie de la famille de l'IL-17 qui permette de
257 stimuler la voie Th2. Elle est produite majoritairement par les lymphocytes Th2, les mastocytes
258 mais également les cellules épithéliales bronchiques. Plusieurs données prouvent qu'une
259 exposition prolongée à l'IL-25 suffit à induire une inflammation à éosinophiles, un remodelage
260 et une HRB mimant une exposition à un allergène dans un modèle murin d'asthme (33, 34).
261 Son blocage diminue l'inflammation bronchique et la production de cytokines Th2 dans des
262 modèles murins d'asthme allergique (35). Cette cytokine va activer via son récepteur IL-17RB
263 qui lui est spécifique différentes cellules de l'immunité innée (éosinophiles, cellules
264 dendritiques), adaptative (lymphocytes Th2) ainsi que les cellules épithéliales bronchiques
265 elles-mêmes. Elle induit l'expression de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-9 et de l'IL-13. L'IL-25 a été
266 montré dans comme impliqué dans l'inflammation Th17 (36) mais son rôle dans la réaction
267 inflammatoire Th17 dans l'asthme reste à explorer. Elle interagirait également avec l'IL-33 et
268 la TSLP. Chez l'homme, Le dosage de l'IL-25 a été proposé pour distinguer les patients avec
269 un phénotype Th2 (37) et ainsi prédire une meilleure réponse à la corticothérapie,
270 comparativement au dosage de l'IL-33 et de la TSLP. L'IL-33 fait partie de la famille de l'IL-
271 1, et joue un rôle central dans la réponse inflammatoire induite par un stimulus allergénique.
272 Elle est exprimée par de nombreuses cellules dont les cellules épithéliales bronchiques, les

273 fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les macrophages et les cellules dendritiques. Son
274 récepteur ST2 est hautement exprimé par les mastocytes, les basophiles et est un marqueur des
275 cellules Th2. La différenciation de cellules humaines CD4⁺ *in vitro* en présence de l'IL-33 induit
276 la production d'IL-5 et d'IL-13. C'est également un chemoattractant pour les cellules Th2 et un
277 promoteur de survie des éosinophiles. Son expression est augmentée dans les bronches de
278 patients asthmatiques sévères et n'est pas modifiée par la corticothérapie par voie générale. Une
279 corrélation entre cette cytokine et la sensibilisation aux acariens chez de patients asthmatiques
280 non traités par une corticothérapie fut démontrée (38). De plus il existe un lien entre les
281 exacerbations induites par un rhinovirus et la production d'IL-33, ce qui fait de cette cytokine
282 une cible thérapeutique intéressante (39). La TSLP est également une cytokine dérivée des
283 cellules épithéliales, produite en réponse à un stimulus pro inflammatoire qui mène à une
284 réponse allergique via son activité sur de nombreuses cellules de l'immunité innée, dont les
285 cellules dendritiques et les mastocytes. En 2017, un essai de phase 2 testant le Tezepelumab
286 (anti-TSLP) chez des patients asthmatiques sévères a retrouvé une diminution du taux
287 d'exacerbations, indépendamment du taux d'éosinophilie (40). De plus différents marqueurs de
288 l'inflammation Th2 diminuaient à 4 semaines tels que le taux d'éosinophiles, la FeNO et le taux
289 sériques d'IgE. Des études de phase 3 sont actuellement en cours. En conclusion, les cytokines
290 dérivées de l'épithélium bronchique et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques à l'étude
291 qui ont comme intérêt principal de stimuler la voie Th2 mais d'agir également sur d'autres
292 cellules de l'immunité innée et adaptative, permettant d'en espérer un ciblage des asthmes non
293 Th2.

294

295

296

297

298 **Points essentiels**

299 ❖ **Cellules ILC2** : Activées par les cytokines dérivées de l'épithélium : IL-33, IL-25 et
300 TSLP. Produisent des cytokines pro-inflammatoires de type Th2 : IL-4, IL-5 et IL-13. Activent
301 les lymphocytes adaptatifs Th2.

302 ❖ **Lymphocytes Th9** : Principale source d'IL-9, ils sont nécessaires et suffisants pour
303 induire le développement d'une inflammation pulmonaire chez la souris.

304 ❖ **Protéines G monomériques de la famille Rho: Les protéines RhoA et Rac1 sont**
305 **décrites pour être** impliquées dans la contraction et la prolifération des cellules musculaires
306 lisse. L'activité de ces protéines est augmentée au cours de l'asthme et leur inhibition prévient
307 l'asthme allergique chez la souris.

308 ❖ **Lymphocytes Th17** : Source d'IL-17, capables d'induire une migration cellulaire, un
309 remodelage bronchique et une sécrétion de mucus, les lymphocytes Th17 sont une composante
310 importante de l'inflammation au cours de l'asthme, en particulier dans ses formes sévères.

311 ❖ **Cytokine dérivées de l'épithélium** : IL-25, IL-33 et TSLP participent à l'inflammation
312 dans l'asthme et leur blocage serait efficace sur des phénotypes pour l'instant dénués de
313 traitement efficace.

314 ***Bibliographie***

315 1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of
316 murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and
317 secreted proteins. *Journal of immunology*. 1986;136(7):2348-57.

318 2. Benayoun BA, Caburet S, Dipietromaria A, Bailly-Bechet M, Batista F, Fellous M, et
319 al. The identification and characterization of a FOXL2 response element provides insights into
320 the pathogenesis of mutant alleles. *Human molecular genetics*. 2008;17(20):3118-27.

- 321 3. Chesne J, Braza F, Chadeuf G, Mahay G, Cheminant MA, Loy J, et al. Prime role of IL-
322 17A in neutrophilia and airway smooth muscle contraction in a house dust mite-induced allergic
323 asthma model. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(6):1643- e3.
- 324 4. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid
325 cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nature reviews Immunology*. 2013;13(2):145-9.
- 326 5. Cherrier M, Sawa S, Eberl G. Notch, Id2, and RORgammat sequentially orchestrate the
327 fetal development of lymphoid tissue inducer cells. *The Journal of experimental medicine*.
328 2012;209(4):729-40.
- 329 6. Matsubara S, Takeda K, Kodama T, Joetham A, Miyahara N, Koya T, et al. IL-2 and
330 IL-18 attenuation of airway hyperresponsiveness requires STAT4, IFN-gamma, and natural
331 killer cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2007;36(3):324-32.
- 332 7. Barnig C, Purohit A, Casset A, Sohy C, Lieutier-Colas F, Sauleau E, et al. Nonallergic
333 airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the
334 early and late asthmatic response to allergen. *Journal of investigational allergology & clinical
335 immunology*. 2013;23(4):267-74.
- 336 8. Morita H, Arae K, Unno H, Miyauchi K, Toyama S, Nambu A, et al. An Interleukin-
337 33-Mast Cell-Interleukin-2 Axis Suppresses Papain-Induced Allergic Inflammation by
338 Promoting Regulatory T Cell Numbers. *Immunity*. 2015;43(1):175-86.
- 339 9. Maazi H, Patel N, Sankaranarayanan I, Suzuki Y, Rigas D, Soroosh P, et al.
340 ICOS:ICOS-ligand interaction is required for type 2 innate lymphoid cell function,
341 homeostasis, and induction of airway hyperreactivity. *Immunity*. 2015;42(3):538-51.
- 342 10. Mirchandani AS, Besnard AG, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, et al. Type 2 innate
343 lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *Journal of immunology*. 2014;192(5):2442-8.
- 344 11. Drake LY, Iijima K, Kita H. Group 2 innate lymphoid cells and CD4+ T cells cooperate
345 to mediate type 2 immune response in mice. *Allergy*. 2014;69(10):1300-7.

- 346 12. Halim TY, Steer CA, Matha L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al.
347 Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated
348 allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(3):425-35.
- 349 13. Martinez-Gonzalez I, Matha L, Steer CA, Ghaedi M, Poon GF, Takei F. Allergen-
350 Experienced Group 2 Innate Lymphoid Cells Acquire Memory-like Properties and Enhance
351 Allergic Lung Inflammation. *Immunity*. 2016;45(1):198-208.
- 352 14. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et
353 al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight
354 junctions through IL-13 in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*.
355 2018;141(1):300-10 e11.
- 356 15. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, et al.
357 Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and
358 promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature immunology*. 2008;9(12):1341-6.
- 359 16. Jones CP, Gregory LG, Causton B, Campbell GA, Lloyd CM. Activin A and TGF-beta
360 promote T(H)9 cell-mediated pulmonary allergic pathology. *The Journal of allergy and clinical*
361 *immunology*. 2012;129(4):1000-10 e3.
- 362 17. Kara EE, Comerford I, Bastow CR, Fenix KA, Litchfield W, Handel TM, et al. Distinct
363 chemokine receptor axes regulate Th9 cell trafficking to allergic and autoimmune inflammatory
364 sites. *Journal of immunology*. 2013;191(3):1110-7.
- 365 18. Kerzerho J, Maazi H, Speak AO, Szely N, Lombardi V, Khoo B, et al. Programmed cell
366 death ligand 2 regulates TH9 differentiation and induction of chronic airway hyperreactivity.
367 *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(4):1048-57, 57 e1-2.
- 368 19. Temann UA, Ray P, Flavell RA. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2
369 cytokine expression, leading to immune pathology. *The Journal of clinical investigation*.
370 2002;109(1):29-39.

- 371 20. Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskiene S, Bajoriuniene I, Kalinauskaite V,
372 Sakalauskas R. Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients.
373 *Medicina*. 2015;51(1):10-7.
- 374 21. Staudt V, Bothur E, Klein M, Lingnau K, Reuter S, Grebe N, et al. Interferon-regulatory
375 factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity*.
376 2010;33(2):192-202.
- 377 22. Yao W, Tepper RS, Kaplan MH. Predisposition to the development of IL-9-secreting T
378 cells in atopic infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(6):1357-60
379 e5.
- 380 23. Chiba Y, Sato S, Hanazaki M, Sakai H, Misawa M. Inhibition of
381 geranylgeranyltransferase inhibits bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in mice.
382 *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2009;297(5):L984-
383 91.
- 384 24. Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, et al. IL-17A produced
385 by alphabeta T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and
386 human airway smooth muscle contraction. *Nature medicine*. 2012;18(4):547-54.
- 387 25. Andre-Gregoire G, Dilasser F, Chesne J, Braza F, Magnan A, Loirand G, et al. Targeting
388 of Rac1 prevents bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness. *The Journal of allergy
389 and clinical immunology*. 2018;142(3):824-33 e3.
- 390 26. Halwani R, Sultana A, Vazquez-Tello A, Jamhawi A, Al-Masri AA, Al-Muhsen S. Th-
391 17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17
392 cytokines during asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care
393 of Asthma*. 2017;54(9):893-904.
- 394 27. Newcomb DC, Peebles RS, Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Current opinion
395 in immunology*. 2013;25(6):755-60.

- 396 28. Chang PJ, Bhavsar PK, Michaeloudes C, Khorasani N, Chung KF. Corticosteroid
397 insensitivity of chemokine expression in airway smooth muscle of patients with severe asthma.
398 *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(4):877-85 e5.
- 399 29. Bellini A, Marini MA, Bianchetti L, Barczyk M, Schmidt M, Mattoli S. Interleukin (IL)-
400 4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of
401 fibrocytes from asthmatic patients. *Mucosal immunology*. 2012;5(2):140-9.
- 402 30. Benayoun L, Pretolani M. [Airway remodeling in asthma: mechanisms and therapeutic
403 perspectives]. *Medecine sciences : M/S*. 2003;19(3):319-26.
- 404 31. Linden A, Dahlen B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *The*
405 *European respiratory journal*. 2014;44(5):1319-31.
- 406 32. Zou XL, Chen ZG, Zhang TT, Feng DY, Li HT, Yang HL. Th17/Treg homeostasis, but
407 not Th1/Th2 homeostasis, is implicated in exacerbation of human bronchial asthma.
408 *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:1627-36.
- 409 33. Yao XJ, Huang KW, Li Y, Zhang Q, Wang JJ, Wang W, et al. Direct comparison of the
410 dynamics of IL-25- and 'allergen'-induced airways inflammation, remodelling and
411 hypersensitivity in a murine asthma model. *Clinical and experimental allergy : journal of the*
412 *British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(5):765-77.
- 413 34. Yao X, Wang W, Li Y, Lv Z, Guo R, Corrigan CJ, et al. Characteristics of IL-25 and
414 allergen-induced airway fibrosis in a murine model of asthma. *Respirology*. 2015;20(5):730-8.
- 415 35. Petersen BC, Budelsky AL, Baptist AP, Schaller MA, Lukacs NW. Interleukin-25
416 induces type 2 cytokine production in a steroid-resistant interleukin-17RB+ myeloid population
417 that exacerbates asthmatic pathology. *Nature medicine*. 2012;18(5):751-8.
- 418 36. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, et
419 al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *The Journal of experimental*
420 *medicine*. 2007;204(1):161-70.

- 421 37. Yao X, Sun Y, Wang W, Sun Y. Interleukin (IL)-25: Pleiotropic roles in asthma.
422 *Respirology*. 2016;21(4):638-47.
- 423 38. Porsbjerg C, Baines K, Gibson P, Bergqvist A, Erjefalt JS, Sverrild A, et al. IL-33 is
424 related to innate immune activation and sensitization to HDM in mild steroid-free asthma.
425 *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical*
426 *Immunology*. 2016;46(4):564-74.
- 427 39. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al.
428 IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo.
429 *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(12):1373-82.
- 430 40. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in
431 Adults with Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(10):936-
432 46.

433 **Figure 1** : *Les nouveaux acteurs cellulaires dans la physiopathologie de l'asthme allergique.*
434 La compréhension des mécanismes physiopathologique de l'asthme se complexifie avec les
435 connaissances de ces nouveaux acteurs qui sont impliqué dans toutes étapes du développement
436 de l'asthme allant de la réponse innée avec les ILC2 (1) et adaptatives avec les Th2 (2) jusqu'à
437 la contraction musculaire avec les protéines G comme RAC ou Rho (3) en passant par l'action
438 des cytokines pro-inflammatoire comme l'IL-17 (4) ou dérivées de l'épithélium comme l'IL-
439 25, l'IL-33 ou la TSLP (5).

440

441 Liens d'intérêt : Néant

