

Asthme non éosinophile

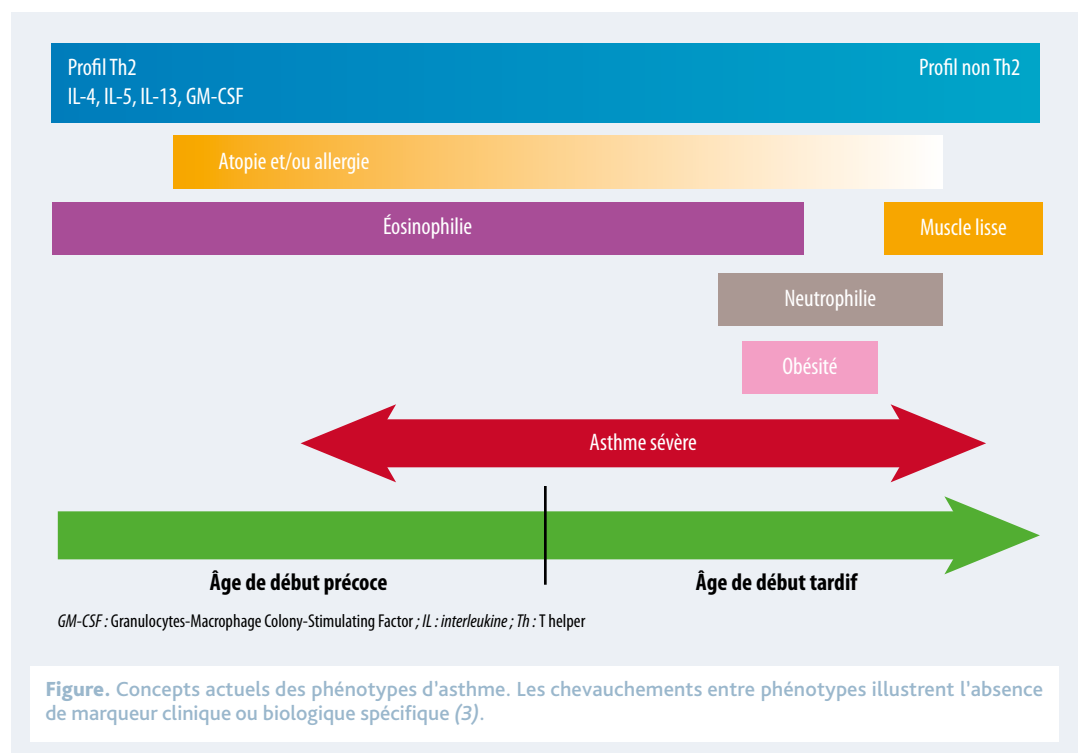
Noneosinophilic asthma

P.O. Girodet^{*,**,***}, T. Trian^{*,**}, P. Berger^{*,**,***}

Il est devenu classique de séparer les phénotypes et endotypes d'asthme en 2 catégories, selon qu'une immunité de type 2 est impliquée ou non (1). Cette dichotomie repose sur la double hypothèse selon laquelle la nature de l'inflammation mise en jeu dans l'asthme est duale et qu'il existe des critères biologiques simples et fiables pour différencier ces 2 catégories d'asthme. Elle permet une lecture simplifiée des perspectives thérapeutiques dans l'asthme sévère, où le développement de nouvelles thérapies ciblant telle ou telle cytokine ou leur récepteur n'a jamais été aussi important (2). Cependant, l'asthme considéré comme non éosinophile reste le parent pauvre de ces derniers développements, bien qu'il représente plus de 50 % des patients atteints d'asthme à début tardif (1). On distingue, dans cette catégorie, l'asthme neutrophilique, l'asthme lié à l'obésité et l'asthme médié par le muscle lisse (1).

Comment peut-on définir un asthme non éosinophile ?

Aucun des multiples phénotypes d'asthme actuellement évoqués ne peut être diagnostiqué avec certitude par un marqueur clinique ou biologique qui serait suffisamment sensible et spécifique pour être utilisé en pratique courante (figure). D'une manière générale, l'asthme non éosinophile est lié à des mécanismes physiopathologiques dans lesquels la signature Th2 n'est pas détectée. Chez les patients atteints d'asthme non sévère, cette signature se caractérise par une augmentation des éosinophiles dans le sang et les voies aériennes, une hyperréactivité bronchique (HRB), une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale de la muqueuse bronchique, des taux d'immunoglobulines E élevés, une expression tissulaire accrue pour des cytokines dites Th2 (IL-5, IL-13) et une efficacité de la corticothérapie inhalée (4).



* Université de Bordeaux, centre de recherche cardiothoracique de Bordeaux, U1045, département de pharmacologie, CIC1401, Bordeaux.

** Inserm, centre de recherche cardiothoracique de Bordeaux, U1045, CIC1401, Bordeaux.

*** Service d'exploration fonctionnelle respiratoire, CHU de Bordeaux, CIC1401, Pessac.

Points forts⁺⁺

- » L'asthme non éosinophile est caractérisé par sa sévérité et un début tardif.
- » Les 3 principales formes d'asthme non éosinophile sont l'asthme à neutrophiles, l'asthme lié à l'obésité et l'asthme médié par le muscle lisse bronchique.
- » La corticorésistance fréquemment observée dans l'asthme non éosinophile implique la nécessité de travailler au développement de thérapies ciblant des sous-groupes de patients.

Mots-clés

Asthme
Phénotype
Neutrophiles
Obésité
Muscle lisse bronchique

Dans l'asthme sévère, une élévation du taux d'éosinophiles dans les expectorations ou de la concentration sanguine d'éosinophiles est associée à une réponse thérapeutique au mepolizumab, au reslizumab ou au benralizumab, molécules ciblant l'IL-5 ou son récepteur (5-8). Une valeur élevée du taux de fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO), qui reflète l'activité d'une enzyme, la NO synthase inductible, a également été proposée comme biomarqueur (3).

On pourrait donc en déduire que l'absence d'inflammation Th2 dans l'asthme non éosinophile se traduit par un taux bas d'éosinophile dans les expectorations (< 3 %), une concentration diminuée d'éosinophiles sanguins (< 300/mm³) sur plusieurs prélèvements successifs et une valeur de FeNO inférieure à 50 ppb. Néanmoins, cette définition en miroir n'a pas fait l'objet d'un consensus pour l'instant, et certains paramètres clinicobiologiques permettent de cerner les caractéristiques des principaux phénotypes d'asthme non éosinophile (tableau).

L'asthme à neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles jouent probablement un rôle dans la physiopathologie de l'asthme chez certains patients, mais il est difficile d'identifier avec précision leur rôle exact. La présence de neutrophiles dans les expectorations est souvent observée chez des patients déjà traités par corticostéroïde. Elle est associée à une altération de la fonction respiratoire, des signes tomodensitométriques

à type de piégeage expiratoire et de majoration de l'épaisseur des parois bronchiques, et à une augmentation de l'expression des protéines de la matrice extracellulaire (1, 9). Il faut noter que le taux sanguin de polynucléaires neutrophiles n'est pas retenu comme marqueur de ce phénotype et que l'influence du tabagisme demeure inconstante et incomplètement élucidée.

La neutrophilie des voies aériennes peut coexister avec une éosinophilie, ce qui démontre, s'il en était besoin, les chevauchements entre phénotypes et les interactions entre différents types de cellules inflammatoires dans l'asthme. Habituellement, les corticostéroïdes sont peu efficaces chez ces patients, ce qui limite considérablement les options thérapeutiques. L'interaction entre neutrophiles et inflammation Th17 semble importante, mais une molécule ciblant l'IL-17 (le brodalumab) n'a pas montré de résultats probants dans le cadre d'essais cliniques (10). Une étude a suggéré que l'administration à long terme d'un antibiotique de type macrolide (par exemple, la clarithromycine) permet de réduire l'activation des polynucléaires neutrophiles des voies aériennes, de diminuer les concentrations d'IL-8 et d'améliorer la qualité de vie, sans modifier cependant le contrôle de l'asthme ni le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) [11]. Une seconde étude clinique a montré l'effet préventif modéré d'un autre macrolide (l'azithromycine) sur la survenue d'exacerbations d'asthme chez des sujets dont les taux d'éosinophiles sanguins et les valeurs de FeNO n'étaient pas élevés (12).

Highlights

- » Noneosinophil asthma is frequently late-onset and a severe disease.
- » The 3 main noneosinophil phenotypes are neutrophilic, obesity-related and smooth-muscle-related.
- » Noneosinophil asthma is frequently corticosteroid-resistant, thus requesting the development of targeted therapies for patient subgroups.

Keywords

Asthma
Phenotype
Neutrophils
Obesity
Bronchial smooth muscle

Tableau. Principales caractéristiques des asthmes non éosinophiles.

	Caractéristiques cliniques et physiologiques	Biopathologie et biomarqueurs	Réponse thérapeutique
Asthme à neutrophiles	VEMS bas ; piégeage expiratoire	Expectoration riche en neutrophiles ; voie Th17 ; IL-8	Possible réponse aux macrolides
Asthme relié à l'obésité	Prédominance féminine ; symptômes sévères ; faible HRB	Peu de biomarqueurs Th2 ; stress oxydatif	Réponse avec perte de poids, possiblement antioxydants et hormonothérapie
Asthme médié par le muscle lisse bronchique	HRB importante	Peu de médiateurs inflammatoires ; ADAM33	Possible réponse à la thermoplastie bronchique

ADAM : a disintegrin and metalloprotease domain ; HRB : hyperréactivité bronchique ; IL : interleukine ; Th : T helper ; VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde.

Références bibliographiques

1. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving concepts of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:660-8.
4. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
5. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
6. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
7. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME. Corrections. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:e15.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

P. O. Girodet déclare avoir des liens d'intérêts avec ALK-Abello, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Janssen Cilag, Mundipharma, Novartis, Sanofi, Takeda (interventions ponctuelles : conférences invitées, EPU, ou investigateur d'essais cliniques asthme, BPCO).

T. Trian n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

P. Berger déclare avoir des liens d'intérêts avec AB sciences, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Boehringer, Chiesi, GSK, Janssen, Novartis, Nycomed, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Schering Plough, Takeda, Teva (contrats de recherche public-privé, investigateur d'essais cliniques industriels, membre de boards ou communications).

L'asthme lié à l'obésité

La physiopathologie de l'obésité est complexe, et ses interactions avec l'asthme font l'objet de nombreuses recherches. À ce jour, l'obésité est considérée comme une comorbidité fréquente de l'asthme, au même titre que la rhinite chronique et le reflux gastro-œsophagien, par exemple. Un certain nombre d'arguments sont en faveur d'un phénotype d'asthme spécifique de début tardif, aux alentours de 40 ans, avec une prédominance chez la femme. La sensibilité aux pneumallergènes est rarement détectée, alors que les symptômes d'asthme sont en général bruyants. Néanmoins, pour une raison inconnue, le recours aux soins d'urgence ou les hospitalisations en réanimation sont particulièrement rares dans ce groupe de patients (13, 14). Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur biologique standard pour l'asthme lié à l'obésité, même si certains travaux font état d'une inflammation impliquant des médiateurs tels que la leptine et l'adiponectine (15). À l'instar des autres phénotypes d'asthme non éosinophiles, la prise en charge médicale se caractérise par une corticorésistance. Dans un échantillon d'asthmatiques non allergiques, de début tardif, non Th2, un amaigrissement important après chirurgie bariatrique est associé à une amélioration des symptômes et de la qualité de vie, ainsi qu'à une diminution de l'HRB (16). En revanche, ce résultat n'est pas retrouvé chez des sujets obèses affectés d'asthme allergique de type Th2, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'une forme clinique d'asthme en rapport avec l'obésité.

L'asthme médié par le muscle lisse bronchique

L'hypothèse d'un phénotype défini par une inflammation à la fois non allergique, non éosinophile et non neutrophilique a été émise (17). Selon certains auteurs, ce phénotype paucigranulocytique serait caractérisé par une HRB, dépendant uniquement du muscle lisse bronchique, et donc non liée aux cellules immunitaires connues pour intervenir dans ce mécanisme (3).

De manière plus générale, le rôle du muscle lisse bronchique dans l'asthme est souligné par des études identifiant le gène d'une protéase (ADAM33 [A Disintegrin And Metalloprotease 33]) exprimée par les cellules musculaires lisses bronchiques (CMLB) comme gène de susceptibilité de l'asthme. La fonction exacte de cette protéase n'est pas connue, mais la présence de polymorphismes mononucléotidiques

au sein de son gène est associée à un déclin du VEMS dans l'asthme (18). De plus, l'épaississement du muscle lisse bronchique est une composante majeure du remodelage bronchique, dont la présence est fréquente dans les formes sévères d'asthme.

La CMLB est une cellule inflammatoire à part entière, qui interagit avec d'autres cellules immunitaires ou résidentes, telles que les mastocytes (19) ou les cellules épithéliales (20). Des mécanismes spécifiques de la maladie asthmatique ont été mis en évidence par notre équipe de recherche, notamment une prolifération accrue des CMLB en rapport avec un mécanisme dépendant du calcium intracellulaire aboutissant à un excès de biogenèse mitochondriale (21). Cependant, il faut souligner que le rôle du muscle lisse bronchique dans la physiopathologie de l'asthme ne semble pas se limiter à un phénotype particulier. Nous avons en effet démontré que le remodelage musculaire lisse bronchique est présent dans des formes non sévères d'asthme, quel que soit le niveau de l'inflammation due aux éosinophiles (22).

Quoi qu'il en soit, les questions posées par les modalités de définition des phénotypes dans l'asthme seront tranchées par l'efficacité thérapeutique de traitements innovants ciblant tel ou tel acteur de l'inflammation des voies aériennes. Dans le cas du muscle lisse bronchique, un essai de preuve de concept a été conduit avec un inhibiteur calcique (le gallopamil) dans l'asthme sévère (23). Une technique innovante mais invasive, la thermoplastie bronchique, a permis d'obtenir des résultats sur la prévention des exacerbations et l'amélioration du contrôle de l'asthme (24), mais, là encore, ces résultats ne se limitent pas à un phénotype particulier non éosinophile.

Conclusion

D'autres phénotypes et endotypes dits non éosinophiles ont également été décrits, tels que l'asthme lié au tabac, l'asthme à taux de Th1 élevé et l'asthme à Th1 et Th17 élevés (3). De même que les phénotypes neutrophiliques, liés à l'obésité ou au muscle lisse bronchique, ces concepts sont intéressants, mais ils souffrent encore d'un manque de marqueurs clinico-biologiques, voire génétiques, qui permettraient d'identifier avec certitude différents sous-types d'asthme. Il est néanmoins clair que le développement de thérapeutiques ciblées dans l'asthme non allergique et non éosinophile est une nécessité pour des patients qui ne bénéficieront pas, à court ou moyen terme, des anticorps ciblant les IgE ou des cytokines de type Th2. ■

Références bibliographiques (suite p. 308)

8. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
9. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:753-8.
10. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294-302.
11. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
12. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
13. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
14. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
15. Sideleva O, Suratt BT, Black KE et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:598-605.
16. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):508-15.e1-2.
17. Black JL, Roth M. Intrinsic asthma: Is it intrinsic to the smooth muscle? *Clin Exp Allergy* 2009;39:962-5.
18. Van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Schouten JP, Boezen HM. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:329-33.
19. Berger P, Girodet PO, Begueret H et al. Trypsin-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *FASEB J* 2003;17:2139-41.
20. Trian T, Allard B, Dupin I et al. House dust mites induce proliferation of severe asthmatic smooth muscle cells via an epithelium-dependent pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(5):538-46.
21. Trian T, Benard G, Begueret H et al. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J Exp Med* 2007;204:3173-81.
22. Girodet PO, Allard B, Thumerel M et al. Bronchial smooth muscle remodeling in nonsevere asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(6):627-33.
23. Girodet PO, Dournes G, Thumerel M et al. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:876-83.
24. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al.; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.