

Th17, neutrophiles et hyperréactivité bronchique

Th17, neutrophils and bronchial hyperreactivity

J. Chesné^{a,*}, F. Braza^{a,b,c}, A. Magnan^a

^a UMR_S 1087 CNRS UMR_6291, l'institut du thorax, CHU de Nantes, 8, quai Moncousu, 44007 Nantes, France

^b Université de Nantes, 44000 Nantes, France

^c Inserm, UMR_S 1064, institut de transplantation urologie néphrologie, 44093 Nantes, France

Disponible sur Internet le 21 février 2013

Résumé

Depuis leur identification en 2005, les cellules T helper (Th) 17 sont décrites comme des cellules pouvant jouer un rôle important dans l'asthme allergique. L'IL-17, principale cytokine produite par les Th17, est fortement impliquée dans l'attraction et la mobilisation de cellules inflammatoires et la mise en place de l'hyperréactivité bronchique. Plusieurs études ont démontré que la présence d'IL-17 dans les bronches est associée à la sévérité de la maladie et à la résistance aux corticostéroïdes. Cette revue fait le point sur les connaissances actuelles de cette population lymphocytaire, notamment sur leur phénotype, leurs fonctions et leur rôle dans le développement des asthmes allergiques sévères.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme sévères ; Lymphocytes Th17 ; Neutrophiles ; Hyperréactivité bronchique

Abstract

Since their identification in 2005, T helper (Th) 17 cells have been described as cells, which can play an important role in allergic asthma. IL-17, the main cytokine produced by Th17 cells, is strongly involved in the attraction and mobilization of inflammatory cells and the development of airway hyperresponsiveness. Several studies have shown that the presence of IL-17 in the airways is strongly associated with the severity of the disease and resistance to corticosteroids. This review focuses on current knowledge of the lymphocyte population, including their phenotype, their functions and their role in the development of severe allergic asthma.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Th17 lymphocytes; Neutrophils; Bronchial hyperreactivity

1. Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique chronique caractérisée par une inflammation des voies respiratoires, une obstruction réversible des voies aériennes, une hypersécrétion de mucus et une hyperréactivité bronchique (HRB) [1]. On estime aujourd'hui à environ 300 millions le nombre d'individus souffrant d'asthme dans le monde. L'asthme est reconnu comme une maladie hétérogène avec des groupes cliniques distincts : léger, modéré ou sévère. Chaque type d'asthme implique une variété de cellules telles que les lymphocytes T CD4⁺ de type T

helper (Th) 1, Th2 et plus récemment les Th17. Les Th17 sont caractérisées par leur capacité à produire de l'IL-17, une cytokine pro-inflammatoire largement décrite pour son implication potentielle dans les formes sévères de l'asthme. Ce présent article adresse le rôle potentiel de l'IL-17 et des neutrophiles dans le développement des asthmes sévères.

2. Biologie des T helper 17

2.1. Génération des T helper 17

La population de cellules T CD4⁺ auxiliaires sécrétant les cytokines IL-17A et IL-17F, et caractérisée par l'expression spécifique du facteur de transcription ROR gamma t (RORγt), a été définie comme une sous-population distincte des Th1 et Th2. Étant donné leur rôle physiologique dans la protection des

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail: julie.chesne@etu.univ-nantes.fr,
julie.chesne@univ-nantes.fr (J. Chesné).

muqueuses, ces cellules ont été principalement identifiées dans les intestins, la peau et les poumons. Le processus moléculaire de différenciation de cette sous-population Th17 a été largement étudié chez l'homme et la souris. Les cellules T CD4⁺ naïves peuvent se différencier en population Th17 sous l'instruction de signaux spécifiques. Chez la souris, l'IL-6 et le TGF- β sont les deux principales cytokines, responsables de la différenciation en Th17. Ces cytokines agissent en synergie pour induire l'expression du facteur de transcription ROR γ t spécifique de cette population lymphocytaire. Cette molécule induit l'expression de l'IL-17A et IL-17F dans les cellules Th17 [2]. L'IL-6 et le TGF- β vont également induire une sécrétion autocrine d'IL-21 nécessaire à l'expansion des cellules Th17. La localisation des Th17 dans les muqueuses nécessite l'expression du récepteur CCR6 capable d'interagir avec la molécule CCL20. Cette protéine exprimée notamment par l'épithélium bronchique va attirer les Th17 sur le lieu de l'inflammation. L'IL-23, cytokine sécrétée par les macrophages, cellules dendritiques et épithéliales permet la stabilisation, la survie et l'expansion de la lignée Th17 et engendre également la sécrétion l'IL-17A. Des travaux récents chez la souris ont démontré le rôle central de l'IL-23 dans la génération d'une population Th17 pathogène [3].

Chez l'homme, l'action conjointe d'IL-1 β , IL-6/IL-23 ou d'IL-23 seule permet la différenciation de cellules T naïves en Th17. Néanmoins, certaines études montrent que le TGF- β aide à la différenciation en Th17 de manière indirecte en inhibant la différenciation Th1 au profit des Th17 [2]. De récentes études montrent que les lymphocytes T régulateurs, sous-population distincte des cellules T CD4⁺ effectrices, sont capables de se différencier en Th17 sous l'influence d'un micro-environnement inflammatoire. Les lymphocytes T régulateurs sont connus pour réguler activement l'auto-immunité et l'homéostasie tissulaire garantissant ainsi l'intégrité du soi. Cette population lymphocytaire inclut des cellules T régulatrices qualifiées de « naturelles » car dérivées du thymus et capables de garantir la tolérance au soi, et d'autres, générées en périphérie et qualifiées « d'induites », pour limiter les fortes réponses inflammatoires. Ces sous-populations T régulatrices sont capables de se différencier en Th17 en présence d'IL-1 β , IL-23 et de TGF- β , renforçant ainsi l'idée de plasticité immunologique des lymphocytes T [4].

2.2. Propriétés des Th17 en pathologie

De nombreux travaux ont montré que l'IL-17 est impliquée dans la défense antimicrobienne au niveau des muqueuses et dans le développement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, le lupus érythémateux et le psoriasis [2,5]. On désigne sous le terme d'IL-17, une famille de molécule comportant six membres allant de IL-17A à l'IL-17F. Cependant, les cellules Th17 sont surtout caractérisées par leur capacité à produire les isoformes IL-17A et F qui utilisent l'hétérodimère IL-17-RA-IL-17RC exprimé par les cellules hématopoïétiques pour induire leur signalisation. Initialement l'IL-17 était décrite comme une puissante cytokine pro-inflammatoire agissant sur les cellules

épithéliales, endothéliales, stromales et monocytaires en induisant la sécrétion de médiateurs inflammatoires comme CXCL8 (IL-8), CXCL1, TNF- α et des facteurs de croissance [6]. Ces effets contribuent à l'amplification des réponses inflammatoires par l'attraction des cellules immunitaires notamment des granulocytes (éosinophiles, neutrophiles) sur le site de l'inflammation. En effet, des souris déficientes pour le récepteur de l'IL-17 ont une immunité antimicrobienne fortement atténuée avec une importante sous-expression des chimiokines [7]. Chez de patients lupiques il a été montré que les Th17 participent à la maturation et la survie des lymphocytes B favorisant donc l'émergence de populations B autoréactives [8]. Chez les patients atteints de sclérose en plaque, l'expression de l'IL-17 est fortement augmentée dans les cellules mononuclées du sang, dans le liquide céphalo-rachidien et au niveau des lésions du système nerveux central [9]. Enfin, de récents essais cliniques ont montré que la neutralisation de l'IL-17 et le blocage de son récepteur permettait de diminuer les lésions cutanées et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de psoriasis [5]. Ces améliorations passent par l'inhibition de l'expression de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires diminuant ainsi l'infiltrat cellulaire et l'activation des cellules au niveau des lésions cutanées. Enfin, les Th17 ont un rôle prépondérant au niveau pulmonaire, en assurant un rôle anti-bactérien et antifongique mais peuvent aussi être pathogènes dans certaines maladies bronchiques comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou l'asthme allergique [10].

3. T helper 17 dans l'asthme

L'asthme doit être désormais considéré comme une maladie hétérogène au cours de laquelle différents mécanismes inflammatoires (endotypes) conduisent à différentes formes clinico-biologiques (phénotype) [11]. La plupart des asthmes sont caractérisées par une inflammation des voies aériennes composée d'une activation lymphocytaire de type Th2, d'un infiltrat à éosinophiles associé avec une production d'anticorps IgE, d'un remodelage des voies aériennes et d'une HRB. Les cellules Th2 sécrètent une variété de cytokines comme l'IL-4, IL-5, IL-13 responsables des symptômes cliniques tels que l'obstruction bronchique et les épisodes de sifflements. L'activité de ces cytokines augmentent l'influx et l'activation des cellules Th2 et favorise la libération de médiateurs pro-inflammatoire par les mastocytes et les éosinophiles [12] (Fig. 1).

Dans certains cas, une inflammation à neutrophiles, isolée ou associée à une inflammation éosinophilique peut correspondre à un phénotype en particulier et donc à un endotype spécifique [13]. L'activation des Th17 est un endotype possible de l'asthme sévère à neutrophiles (Fig. 1). Plusieurs études ont montré une forte expression de la cytokine IL-17A dans des biopsies bronchiques [14], des lavages bronchoalvéolaires, dans le sérum [15] ainsi que dans des expectorations induites de patients asthmatiques sévères. Des travaux ont montré une augmentation du niveau d'expression d'ARNm codant pour l'IL-17A et CXCL8 dans des expectorations induites de patients asthmatiques sévères par rapport à des patients

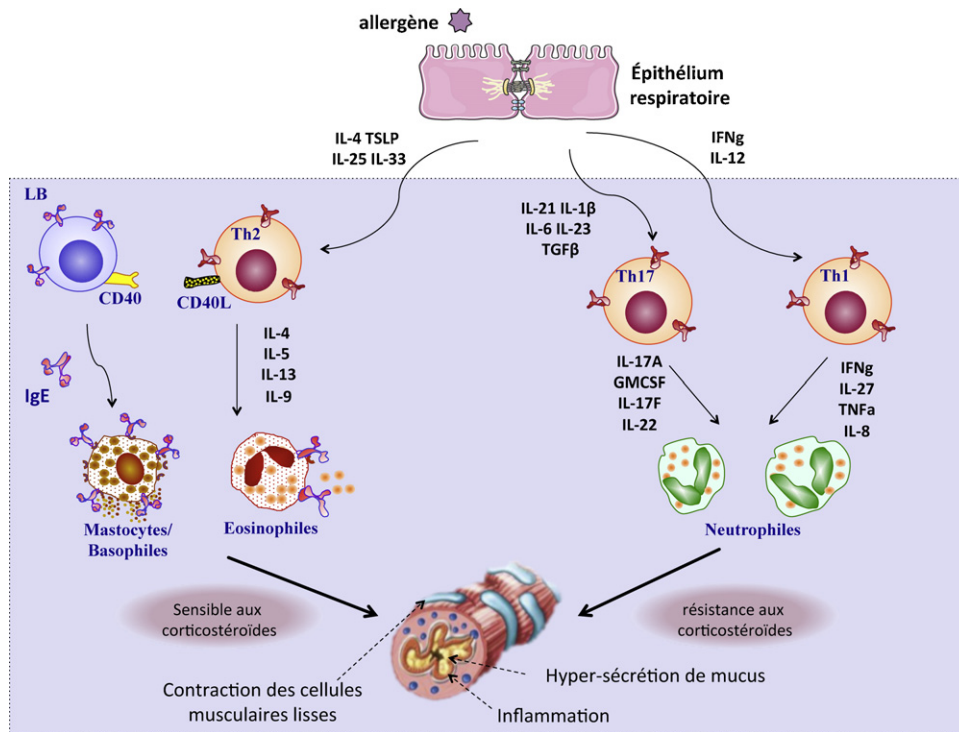


Fig. 1. Différents types d'activation T dans l'asthme.

témoins, corrélée avec une hausse du nombre de neutrophiles dans les poumons. Le niveau d'expression d'IL-17A est également associé avec une augmentation de l'ARNm CD3 gamma, suggérant les Th17 à l'origine de la sécrétion d'IL-17A [16]. Également, l'étude de biopsies bronchiques obtenues chez des patients avec un asthme modéré à sévère, a montré une augmentation significative de la présence de cellules positives pour l'IL-17A et l'IL-17F chez les asthmatiques sévères [17]. De manière intéressante, l'IL-17A semble augmenter l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes à la surface des cellules épithéliales primaires de patients asthmatiques sévères responsables de l'insensibilité de certains de ces patients aux corticoïdes [18]. De plus, une récente étude montre que l'IL-17 modifie les fonctions pro-inflammatoires et pro-fibrotiques des fibrocytes issus de patients asthmatiques, favorisant ainsi l'infiltration leucocytaire et granulocytaire sur le site de l'inflammation [19]. En conclusion, l'augmentation d'une production locale et systémique d'IL-17A favorise l'attraction des neutrophiles eux-mêmes potentiellement responsables de l'HRB et du remodelage bronchique dans les voies aériennes de patients asthmatiques sévères. Afin d'aider à définir des schémas clairs de chaque phénotype clinique, il est nécessaire de développer de nouveaux modèles murins spécifiques de ce phénotype afin de mieux caractériser l'ensemble des mécanismes immunologiques impliqués.

4. Apport des modèles animaux

Le rôle de l'IL-17 a largement été décrit dans des modèles expérimentaux murins d'asthme allergique à l'ovalbumine avec

le LPS ou l'alumine comme adjuvant. Plusieurs études montrent un rôle important de l'IL-17 dans l'attraction des neutrophiles et le développement de l'HRB. Il est ainsi admis que les lymphocytes Th17 peuvent avoir un rôle prépondérant dans l'asthme. En effet, il a été montré que l'IL-17 est capable d'induire une infiltration neutrophilique et une HRB même en l'absence de cytokines Th2 (IL-4, IL-13) [20]. Il a également été décrit que l'IL-17 augmente le transfert de l'allergène à travers le tissu pulmonaire et contribue fortement au remodelage bronchique [21]. De plus, de récents travaux ont mis en évidence une forte implication de l'IL-17 dans la contraction du muscle lisse bronchique. Effectivement, une exposition prolongée à l'IL-17 augmente la contractilité des anneaux trachéaux murins et induit un rétrécissement des voies aériennes en réponse à la métacholine [22]. Cependant, le rôle de l'IL-17 reste très controversé selon les stades de l'asthme ou la voie d'administration de l'allergène (intrapéritonéale versus voie aérienne). En effet, des travaux ont montré que l'administration d'IL-17 recombinant régule négativement l'activation Th2 et donc la réponse allergique pendant le challenge [23] alors qu'elle augmente l'inflammation et l'HRB après le challenge [24]. D'autres ont également mis en évidence une forte réponse Th17 seulement après une sensibilisation par les voies aériennes avec l'allergène [24]. Dans ce travail, la réponse Th2 n'adopte pas un rôle antagoniste comme l'ont montré les travaux de Schnyder mais au contraire agissent en synergie avec les Th17 pour augmenter l'HRB. Ces résultats suggèrent que l'IL-17 peut avoir des effets contradictoires selon les phases de sensibilisation et de challenge des différents modèles d'asthme utilisés. Il est donc indispensable de

développer de nouveaux modèles animaux avec une meilleure validité extrinsèque.

Récemment, notre équipe a développé un nouveau modèle murin d'asthme allergique induit par un extrait total d'acarien mimant l'histoire naturelle de la maladie allergique¹ via une atteinte cutanée dans un premier temps puis une atteinte des voies respiratoires dans un second temps. Il se veut donc plus proche de l'asthme humain par rapport aux modèles de sensibilisation à l'ovalbumine souvent utilisés. À travers ce modèle, nous avons mis en évidence une hausse de l'HRB associée à une forte infiltration éosino-neutrophilique caractéristique de certains phénotypes sévères décrits chez l'homme. L'apparition de l'asthme dans notre modèle est associée avec, dans un premier temps, une expansion de la population Th2, puis dans un second temps, une réponse mixte Th2/Th17. L'apparition des Th17 dans la phase tardive de l'asthme coïncide avec une augmentation importante de l'infiltrat neutrophilique dans le compartiment bronchopulmonaire et dans le tissu pulmonaire. Dans notre modèle, la neutralisation de l'IL-17 rétablit la fonction respiratoire et réduit l'infiltrat neutrophilique. Ces données renforcent l'importance de l'axe IL-17-Th17-neutrophiles dans le développement de l'asthme allergique aux acariens.

5. Conclusion

Les diverses études chez l'homme et dans des modèles expérimentaux ont permis de décortiquer les mécanismes moléculaires présents dans les différents types d'asthmes. Même si les asthmes légers à modérés sont facilement contrôlés avec les thérapies actuelles, les asthmes sévères sont quant à eux très mal traités. Les cellules Th17 et en particulier la cytokine IL-17 favorisent le développement des asthmes sévères via une hausse de l'HRB, un fort infiltrat à neutrophiles et un remodelage bronchique. Chez les patients souffrant d'asthme, près de 50 % ont une inflammation à neutrophiles et pourrait donc a priori bénéficier d'une thérapie Th17 [25].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Hammad H, Lambrecht BN. The airway epithelium in asthma. *Nat Med* 2012;18(5):684–92.
- [2] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 Cells. *AJPA* 2012;181(1):8–18.
- [3] Lee Y, Awasthi A, Yosef N, Quintana FJ, Xiao S, Peters A, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nature Publishing Group* 2012;13(10):991–9.
- [4] Ayyoub M, Deknuydt F, Raimbaud I, Douset C, Leveque L, Bioley G, et al. Human memory FOXP3+ Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the TH17 lineage-specific transcription factor ROR t. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(21):8635–40.
- [5] Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1181–9.
- [6] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21(4):467–76.
- [7] Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of interleukin 17-receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001;194(4):519–27.
- [8] Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Publishing Group* 2009;10(7):778–85.
- [9] Tzartos JS, Friesen MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T-cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *AJPA* 2008;172(1):146–55.
- [10] Doe C. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010;138(5):1140.
- [11] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18(5):716–25.
- [12] Hansbro PM, Kaiko GE, Foster PS. Cytokine/anti-cytokine therapy: novel treatments for asthma? *Br J Pharmacol* 2011;163(1):81–95.
- [13] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):1532–9.
- [14] Molet S, Hamid Q, Davoineb F, Nutku E, Tahaa R, Pagé N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):430–8.
- [15] Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med* 2010;104(8):1131–7.
- [16] Bullens DMA, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T-cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006;7:135.
- [17] Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemièrre C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1185–7.
- [18] Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol* 2011;32(12):603–11.
- [19] Bellini A, Marini MA, Bianchetti L, Barczyk M, Schmidt M, Mattoli S. Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients. *Mucosal Immunology* 2012;5(2):140–9.
- [20] He R, Kim HY, Yoon J, Oyoshi MK, MacGinnitie A, Goya S, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):761–70 [e1].
- [21] Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. *Mucosal Immunol* 2012;1–12.
- [22] Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, et al. IL-17A produced by α and β T-cells drives airway hyperresponsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med* 2012;18(4):547–54. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2684>.
- [23] Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, Mercier I, Brombacher F, Quesniaux V, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006;203(12):2715–25.
- [24] 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(8):720–30.
- [25] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57(7):643–8.

¹ Lair D, Cheminant MA, Hassoun D, Tissot A, Chesné J, Braza F, et al. Dermatophagoides farinae induces Th2/Th17 mediated allergic lung inflammation after skin-sensitization, submitted.