



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue générale

Les médiateurs de l'inflammation allergique : acteurs de la fibrogenèse tissulaire ?

Mediators of the allergic inflammation: Do they play a role in tissue fibrogenesis?

S. Létuvé^{a,b,*}

^a UMRS 700, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France

^b Inserm, U700, 75018 Paris, France

Reçu le 5 juin 2013 ; accepté le 3 octobre 2013

Résumé

La fibrogenèse sous-épithéliale est une composante du remodelage tissulaire souvent observée au cours des pathologies allergiques touchant les muqueuses, tel l'asthme. Les acteurs de l'inflammation allergique, en particulier les cytokines Th2 et les cellules inflammatoires, sont en effet capables de favoriser la fibrose tissulaire à différents niveaux, et ce soit directement, soit de façon dépendante de la production de facteurs profibrosants, tel le TGF- β 1. L'effet bénéfique des glucocorticoïdes sur la fibrose tissulaire n'ayant pas été clairement démontré, il est nécessaire de mieux appréhender la contribution de la réponse allergique à ce processus afin d'identifier de nouvelles cibles moléculaires pour une intervention pharmacologique visant à en empêcher la progression, voire la faire régresser.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Fibrose ; Cytokines ; Inflammation ; Fibroblaste ; Épithélium ; Matrice extracellulaire

Abstract

Subepithelial fibrogenesis is a component of tissue remodeling that is frequently observed in allergic diseases with mucosal involvement, such as asthma. The components of allergic inflammation, in particular Th2 cytokines and inflammatory cells, are able to favor tissue fibrosis by acting at different steps, either directly or through the promotion of fibrogenic mediators, such as TGF- β 1. Since the protective effect of corticosteroids on tissue fibrosis has not yet been clearly demonstrated, a better understanding of the contribution of the allergic reaction to this process appears necessary in order to identify new molecular targets aimed at preventing and/or reversing this phenomenon.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Fibrosis; Inflammation; Fibroblasts; Epithelium; Extracellular matrix

1. Introduction

La fibrose est une composante du remodelage tissulaire souvent associée aux pathologies inflammatoires chroniques qui altère les propriétés biomécaniques des tissus et peut en compromettre la fonction [1]. La fibrogenèse est en réalité une composante cicatricielle normale du processus de réparation tissulaire [1]. En effet, suite à l'agression des muqueuses, les cellules épithéliales lésées et les cellules immunes infiltrantes

sécrètent des cytokines et facteurs de croissance stimulant les fibroblastes à produire une matrice extracellulaire transitoire et promouvant leur transdifférenciation en myofibroblastes alors capables de contracter les bordures de la zone lésée [2,3]. La restauration d'un tissu conjonctif mature et fonctionnel nécessite un remodelage de cette matrice et l'élimination des myofibroblastes sous-épithéliaux, étape nécessitant en particulier l'activation des macrophages M2 [1]. Alors que l'élimination de l'agent agresseur aboutit à la régénération complète du tissu, la persistance de l'agression stimulerait de façon chronique la fibrogenèse et conduirait à la fibrose tissulaire.

* Correspondance. Inserm U700, UFR de médecine, université Paris Diderot-Paris 7, site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, BP 416, 75870 Paris cedex 18, France.

Adresse e-mail : severine.letuve@inserm.fr.

La fibrogenèse implique une augmentation du nombre de cellules myofibroblastiques et un dépôt qualitativement et quantitativement anormal de matrice dans le tissu conjonctif. Les mécanismes incriminés dans l'accumulation de fibroblastes dans l'espace sous-épithélial incluent leur prolifération accrue, la diminution de leur sensibilité à l'apoptose, l'augmentation de leur recrutement, la différenciation locale de précurseurs circulants, les fibrocytes et la transdifférenciation des cellules épithéliales et endothéliales selon les processus de transition épithélio-mésenchymateuse et endothélio-mésenchymateuse, respectivement [1,2]. La stimulation continue de production de protéines matricielles par les cellules structurales, associée à un déséquilibre de la balance d'expression des enzymes spécifiques de dégradation de la matrice, les « Matrix Metalloproteinases » (MMPs) et de leurs inhibiteurs endogènes, les « Tissue Inhibitors of Metalloproteinases » (TIMPs) conduirait, d'autre part, au défaut d'élimination de la matrice transitoire [1]. Un acteur clé de la fibrogenèse tissulaire est le TGF- β 1, connu en particulier comme un activateur puissant des fibroblastes et inducteur de transition épithélio-mésenchymateuse [1,4,5]. Cette cytokine synthétisée par les lymphocytes T régulateurs et impliquée dans le rétro-contrôle de l'inflammation est en effet inductible au niveau des cellules de structure et verrait son expression exacerbée en réponse à la chronicité de l'inflammation.

L'objectif de cette revue est de présenter un faisceau d'arguments en faveur de l'implication de la réponse allergique dans le développement de la fibrose tissulaire et d'en discuter les conséquences en termes de stratégie thérapeutique.

2. Preuves de fibrose tissulaire dans les maladies allergiques

La connaissance des mécanismes de la fibrogenèse associée à la réponse allergique provient en grande partie d'études réalisées dans le cadre de l'asthme. Les bronches des patients asthmatiques présentent en effet une fibrose sous-épithéliale caractérisée par un épaississement de la *lamina reticularis* sous-jacente à la membrane basale de l'épithélium. Ce phénomène, généralement plus simplement désigné sous le terme d'épaississement de la membrane basale, est lié au dépôt d'une matrice extracellulaire fibrillaire constituée par un réseau dense de collagènes I, III et V, de fibronectine, et de laminine [6]. Une accumulation de constituants non fibrillaires, dont la ténascine-C et certains protéoglycanes, tels le lumican et le biglycan, est également observée [6]. L'épaississement de la membrane basale est observé quelle que soit la sévérité de l'asthme et conduirait à la diminution de l'élasticité et du calibre des bronches, résultant en une altération de la fonction respiratoire. Les études chez l'animal ont montré que le challenge allergénique permet de reproduire de nombreuses caractéristiques du remodelage des voies aériennes. Les quantités de collagène et de fibronectine, ainsi que de protéoglycanes, sont en particulier augmentées dans le modèle d'asthme induit par la sensibilisation et l'exposition répétée des voies aériennes à l'ovalbumine [7].

La muqueuse nasale des sujets atteints de rhinite allergique présente également une fibrose sous-épithéliale, même si de moindre degré [8]. De façon intéressante, un épaississement de la membrane basale de l'épithélium bronchique a été observé chez des sujets atteints de rhinite allergique n'ayant jamais souffert d'asthme, renforçant l'hypothèse d'un rôle de l'inflammation allergique dans cette composante du remodelage tissulaire [9].

La participation centrale des myofibroblastes à la production de collagène et à l'épaississement de la membrane basale a été incriminée dans l'asthme [10,11]. Le nombre de myofibroblastes et le dépôt de collagène III au niveau sous-épithélial corrélaient d'ailleurs avec la sévérité de la maladie [11]. Une augmentation des fibrocytes circulants a de plus été relevée chez les asthmatiques présentant une obstruction bronchique chronique [12]. Ces cellules ont également été observées en nombre augmenté dans la dermatite atopique [13], autre pathologie associée à un dépôt de collagène sous-épithélial [14]. L'œsophagite à éosinophiles est également caractérisée par une fibrose sous-épithéliale, qui a été impliquée dans l'établissement d'anomalies fonctionnelles chez les patients [15]. La présence de cellules en cours de transition épithélio-mésenchymateuse a été rapportée dans cette pathologie, leur nombre corrélaient avec le score de fibrose [15].

Il est bien établi que l'exposition à un allergène conduit à l'activation des lymphocytes T suite à leur interaction avec les cellules présentatrices de l'antigène et à leur production de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) impliquées de façon centrale dans le déclenchement de la réponse inflammatoire [16]. Les cellules de structure amplifient, mais sont également capables d'initier, la réaction inflammatoire, et un rôle important a en particulier été proposé pour les cytokines produites par l'épithélium (IL-25, IL-33, TSLP) en réponse à des pathogènes bactériens, viraux ou parasitaires, aux polluants et aux allergènes [17]. La réponse allergique associe également la production de chimiokines impliquées dans l'accumulation de cellules inflammatoires au niveau du site d'entrée de l'allergène [16]. Il est classiquement considéré que la conservation des réponses immunes de type Th2 et médiées par les IgE au cours de l'évolution a permis de préserver un moyen de défense de l'hôte contre les parasites multicellulaires. L'immunité de type 2 présentant la particularité d'être activée par des allergènes de nature extrêmement variée, il a été récemment proposé que la réponse aiguë IgE-médiée permettrait en réalité, de façon plus large, l'élimination immédiate des agents environnementaux nocifs mais non infectieux, tels les polluants, les venins et fluides provenant des hématophages et les xénobiotiques, par l'éternuement, la toux, les larmes, le vomissement, la diarrhée ou la desquamation [18]. Selon cette théorie, l'arsenal de molécules impliquées dans la lutte contre les parasites serait également utilisé à des fins d'élimination et de neutralisation des substances toxiques par les cellules de l'immunité innée que sont les éosinophiles, les mastocytes et les macrophages de phénotype M2. L'induction d'un remodelage tissulaire renforçant la fonction des barrières épithéliales permettrait d'en limiter l'entrée et la propagation [18], tel qu'illustré par l'hyperplasie des kératinocytes impliqués dans l'épaississement de l'épiderme,

et celle des cellules caliciformes, augmentant la production de mucus [18]. Outre la limitation de la propagation des parasites, la formation de granulomes restreindrait également le dommage causé par les agents irritants [18]. Ces phénomènes, normalement mis en jeu de façon transitoire et impliqués dans la tolérance des tissus à l'agression infligée par les parasites [19], conduiraient au remodelage tissulaire lorsqu'activés de façon chronique, la conséquence en étant la formation d'une cicatrice ou la fibrose sous-épithéliale, tel qu'observé dans l'asthme.

3. Propriétés fibrogéniques des médiateurs de la réponse Th2

3.1. Cytokines Th2

De nombreuses études ont rapporté la capacité des médiateurs de l'inflammation allergique à stimuler la fibrogenèse. En particulier, les effets de IL-13 liés à l'hyperplasie des cellules à mucus sont bien connus dans l'asthme, et cette cytokine a d'ailleurs été proposée comme le médiateur central du remodelage tissulaire résultant de l'inflammation Th2. L'accumulation de protéines matricielles induite par l'antigène est en effet inhibée par des anticorps neutralisant l'IL-13 administrés au moment du challenge allergénique dans un modèle murin d'asthme [7]. La surexpression d'IL-13 au niveau pulmonaire chez la souris est suffisante pour induire de nombreuses caractéristiques de l'asthme allergique, dont une fibrose sous-épithéliale, caractérisée par un dépôt de collagène associé à la transformation des fibroblastes en myofibroblastes [20]. Il est intéressant de noter que la surexpression pulmonaire d'IL-13 chez la souris reproduit de nombreuses caractéristiques physiopathologiques de l'œsophagite à éosinophiles, dont un épaississement de la membrane basale et un dépôt de collagène au niveau de l'œsophage se produisant de façon indépendante de l'éosinophilie [21].

Une large partie des effets de l'IL-13 implique l'activité du TGF- β 1 [22]. IL-13 induit de plus la synthèse de « Latent TGF Binding Protein » (LTBP) [23], protéine nécessaire au stockage du TGF- β 1 sous sa forme latente au niveau de la matrice extracellulaire et qui en favorise donc l'activation locale. L'utilisation d'anticorps bloquant le TGF- β fait d'ailleurs régresser la fibrose péribronchiolaire dans un modèle murin d'asthme, soulignant l'intérêt du ciblage thérapeutique de ce facteur fibrogénique [24]. Cependant, l'activité pro-fibrosante de l'IL-13 peut s'exercer de façon indépendante de cette cytokine, tel que rapporté dans un modèle murin de bilharziose dans lequel la fibrose hépatique dépend de l'IL-13 mais non du TGF- β 1 [25]. Le TSLP, cytokine produite par les cellules épithéliales, a été identifié comme un facteur majeur de la fibrogenèse induite par l'IL-13 [13]. L'injection intradermique de cette cytokine induit une fibrose sous-cutanée chez la souris [26]. L'accumulation de matrice extracellulaire observée dans la dermatite atopique induite par l'IL-13 résulte de la différenciation des fibrocytes, et de leur synthèse de collagène, de façon dépendante de l'induction de TSLP [13]. Cette cytokine participe également à la fibrose précoce du foie observée lors de la réponse Th2 faisant suite à l'infection

parasitaire [27]. Le TSLP n'est pas la seule cytokine dérivée de l'épithélium à avoir été incriminée dans la fibrogenèse tissulaire. L'IL-25 a ainsi été impliquée de façon critique dans le dépôt de collagène péribronchiolaire induit par les extraits d'acariens, et ceci de façon indépendante de la production de TGF- β [28]. L'IL-33 est capable d'induire une fibrose tissulaire lorsqu'administrée de façon sous-cutanée chez la souris, et ceci de façon dépendante de la production d'IL-13 par les éosinophiles [29].

L'IL-5 est une autre cytokine suffisante à induire une fibrose associée au dépôt de collagène au niveau des voies aériennes chez la souris [7]. Les effets pro-fibrosants de l'IL-5 impliqueraient principalement son activité vis-à-vis des éosinophiles, dont elle induit la différenciation, l'activation et le recrutement. La surexpression d'IL-5 au niveau des lymphocytes conduit à une éosinophilie massive responsable de l'épaississement de la membrane basale au niveau de l'œsophage chez la souris [30]. D'autre part, l'utilisation de souris génétiquement modifiées a démontré l'importance de l'IL-5 dans l'accumulation de protéines matricielles induite par l'antigène, associée à la présence d'éosinophiles [7].

Les fibroblastes sont des cibles cellulaires directes des cytokines Th2. L'IL-4 et l'IL-13 induisent leur prolifération [31] et stimulent leur différenciation myofibroblastique [32]. Ces cytokines peuvent également augmenter le nombre de fibroblastes dans les tissus en favorisant la différenciation des cellules mononucléées en fibrocytes. Ces cellules présentes dans la circulation et caractérisées sur la base de la présence de CD34, CD45, collagène I et actine du muscle lisse, sont en effet inductibles par l'IL-4 et l'IL-13 in vitro [33]. Dans ce contexte, les effets de ces cytokines peuvent dépendre de l'induction de synthèse de facteurs fibrogéniques autres que le TGF- β , tels l'« insulin-like growth factor-1 » (IGF-1) au niveau des macrophages [34] ou le « connective tissue growth factor » (CTGF) par les fibroblastes [35].

L'accumulation de matrice extracellulaire est un autre aspect par lequel les cytokines Th2 favorisent le développement de la fibrose. Ces médiateurs stimulent en effet la synthèse des protéines matricielles par les fibroblastes eux-mêmes, ainsi que par d'autres cellules de structure ou inflammatoires. L'IL-4 et l'IL-25 stimulent également la synthèse de protéines matricielles par les fibroblastes [28,36]. De nombreuses études ont récemment souligné l'importance de la périostine dans la signalisation de l'IL-13. Cette protéine matricielle impliquée dans la fibrillogenèse du collagène I [37,38] est augmentée au niveau de l'épithélium bronchique dans l'asthme [39]. La périostine est induite au niveau de la sous-muqueuse et du parenchyme pulmonaire dans un modèle d'asthme allergique induit par l'ovalbumine [40] ainsi que dans le modèle de dermatite atopique induite par l'IL-4 ou l'IL-13 chez la souris [41]. L'IL-13 stimule directement la synthèse de périostine au niveau des fibroblastes de façon indépendante du TGF- β [42]. Au niveau des cellules épithéliales bronchiques, l'IL-13 induit également la production de périostine qui, à son tour, stimule la synthèse autocrine de TGF- β 1 actif et la production de collagène I [38,39].

Les cytokines Th2 agissent sur l'« unité trophique épithélium-mésenchyme », terme désignant le dialogue

existant entre les cellules épithéliales et les cellules mésenchymateuses sous-jacentes à travers la lame basale, qui a été impliqué de façon centrale dans la réparation tissulaire [3]. Ainsi, l'IL-4 et l'IL-13 stimulent toutes deux la synthèse de TGF- β 2 par les cellules épithéliales, et activent ainsi indirectement les fibroblastes sous-jacents [31] qui augmentent en particulier leur synthèse de collagène [43]. La stimulation de production de périostine a également été impliquée dans l'activation des fibroblastes par les cellules épithéliales bronchiques, et réciproquement, des kératinocytes par les fibroblastes, suggérant une implication dans l'activation de l'unité trophique épithélium-mésenchyme [38,41]. Il faut souligner que la périostine est un inducteur de transition épithélio-mésenchymateuse et est donc capable de stimuler la génération de fibroblastes à partir de l'épithélium avoisinant [38].

Enfin, la dérégulation de la balance protéases/anti-protéases matricielles, qui est un élément impliqué de façon centrale dans le remodelage de la matrice extracellulaire, est également influencée par les cytokines Th2. Ainsi, l'IL-13 stimule la production des MMP-9 et -12 dans le poumon de souris [44], mais inhibe celle de MMP-13 au niveau des fibroblastes [45]. L'IL-4 inhibe également l'expression des MMP-1 et -3 au niveau de ces cellules [46] et stimule celle de TIMP-2 au niveau des macrophages [47], ce qui pourrait donc concourir à l'inhibition de dégradation des protéines matricielles et à leur accumulation.

3.2. Cellules de l'immunité innée

Les mastocytes sont bien connus pour leur participation essentielle à la réponse allergique, en particulier de part leur production d'histamine en réponse à la présence d'IgE. Si ces cellules représentent une autre source de TGF- β [48], les mastocytes sont également des sources majeures de protéases, la tryptase et la chymase, contribuant également à la fibrogenèse tissulaire. En effet, la tryptase stimule la prolifération des fibroblastes et leur production de collagène [49]. La chymase favoriserait le remodelage de la matrice en dégradant certains de ses constituants [49].

Les basophiles représentent des sources non négligeables d'IL-4 et de TSLP [50,51]. Leur production d'IL-4 joue en particulier un rôle central dans le recrutement et la polarisation des monocytes en macrophages M2, dits « de réparation » (voir plus bas) dans un modèle de dermatite atopique chez la souris [50]. La différenciation des macrophages est de plus stimulée par l'IL-25 et le TSLP produit par l'épithélium exposé aux parasites extracellulaires et allergènes [51]. Les éosinophiles sont présents en plus grand nombre dans diverses pathologies inflammatoires allergiques associées à un remodelage tissulaire incluant l'asthme, la dermatite atopique et l'œsophagite à éosinophiles [52]. Les éosinophiles sont les principales cellules productrices de TGF- β 1 dans l'asthme modéré et sévère, où ils joueraient ainsi un rôle clé dans l'activation des fibroblastes conduisant à leur prolifération, leur synthèse de protéines matricielles et leur différenciation en myofibroblastes. Il faut noter que les éosinophiles sont également sources d'IL-13 [29].

Cependant, ces cellules présentent la caractéristique de produire un certain nombre de protéines cationiques spécifiques capables de favoriser le processus fibrosant. La « Major Basic Protein » (MBP) stimule en particulier la synthèse de médiateurs fibrogéniques, dont les cytokines de la famille de l'IL-6, et de facteurs de croissance, tel le TGF- β 1, par les cellules mésenchymateuses [53]. L'« Eosinophil Cationic Protein » (ECP) agit de plus au niveau des fibroblastes en augmentant leur migration et leur activité contractile, à travers l'induction de synthèse de TGF- β 1, et favorise l'accumulation de protéoglycanes. La MBP et l'« Eosinophil Peroxidase » (EPO) augmentent la synthèse de facteurs fibrogéniques (en particulier de TGF- β 1, endothéline-1 et MMP-9) et de fibronectine et ténascine, et répriment celle de MMP-1, enzyme de dégradation du collagène fibrillaire, par les cellules épithéliales bronchiques [53]. Les souris déficientes en éosinophiles présentent une réduction des niveaux de TGF- β 1 et du remodelage en réponse à l'allergène [54]. Une corrélation étroite avait d'ailleurs été observée entre le nombre d'éosinophiles et l'expression de ténascine, et l'effet de la neutralisation de l'IL-5 chez les sujets asthmatiques était associé à une diminution du dépôt de matrice extracellulaire [55].

Les macrophages M2, initialement connus pour leur activité anti-inflammatoire, ont été depuis impliqués dans les réponses immunes de type Th2, en particulier en réponse à certains parasites extracellulaires et champignons [56]. De plus, les macrophages M2 sont source de CCL22 et d'éotaxine-1/CCL11 et participeraient ainsi au recrutement local de lymphocytes Th2 et d'éosinophiles [56]. Leur différenciation à partir de monocytes humains est en effet induite par les glucocorticoïdes ainsi que par l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-33 [57,58] et par le TSLP de façon dépendante de l'IL-13 [13]. Contrairement à leurs homologues de phénotype M1, les macrophages M2 joueraient un rôle clé dans la réparation et la fibrose tissulaire, en particulier via leur production de TGF- β et de « platelet derived growth factor » (PDGF) [56]. Ils agissent en effet directement sur les fibroblastes, dont ils stimulent la synthèse de collagène et la prolifération et la différenciation en myofibroblastes [56]. Ils produisent la chimiokine TARC/CCL17 [59] qui a été impliquée dans la migration des fibroblastes et leur recrutement lors de la réparation d'une lésion cutanée chez la souris [60].

4. L'inflammation allergique comme cible thérapeutique

L'utilisation des corticoïdes pour inhiber l'inflammation de façon globale n'a pas permis de conclure de façon claire à un effet protecteur vis-à-vis de la fibrose tissulaire. Ainsi, les corticoïdes améliorent les symptômes des sujets atteints d'œsophagite à éosinophiles et favorisent la régression de la fibrose dans cette pathologie [15]. Dans l'asthme, par contre, alors que la plupart des patients allergiques voient leurs symptômes améliorés par les corticoïdes, une proportion non négligeable de sujets atteints d'une forme sévère de la maladie ne répondent pas au traitement [61]. Les effets protecteurs des

corticoïdes se limiteraient à certains aspects du remodelage et ne sont généralement décelables qu'après une administration prolongée, suggérant un effet indirect de ces molécules [61]. De plus, l'observation qu'un épaississement de la membrane basale peut apparaître de façon précoce au niveau des bronches de jeunes enfants atteints d'asthme [62] a remis en question la théorie de la persistance de l'inflammation des voies aériennes comme acteur central du remodelage tissulaire dans cette pathologie. Le remodelage tissulaire pourrait en effet prendre place de façon parallèle au processus inflammatoire [61].

Cependant, il a été suggéré qu'une amélioration de l'efficacité des corticostéroïdes pourrait être obtenue par l'inhibition des processus qui interfèrent avec leur action in vivo [63]. En effet, l'IL-13 pourrait jouer un rôle central dans l'établissement de la cortico-résistance en interférant avec la liaison des glucocorticoïdes à leur récepteur, comme observé au niveau des monocytes/macrophages [64,65]. Dans ce contexte, il est particulièrement intéressant de noter que l'expression d'IL-13 peut demeurer élevée dans les voies aériennes de sujets asthmatiques sévères recevant un traitement optimal par les corticoïdes [66]. De plus, un certain nombre de mécanismes se sont révélés insensibles à ces molécules in vitro. En particulier, l'induction de synthèse de TGF- β 2 par l'IL-4 et l'IL-13 au niveau des cellules épithéliales n'est pas bloquée par les corticoïdes [31]. Par contre, l'induction de périostine au niveau des cellules épithéliales bronchiques en réponse à l'IL-13 est sensible aux corticoïdes [39]. Le nombre de cellules en transition épithélio-mésenchymateuse diminue sous l'effet du traitement des patients atteints d'œsophagite à éosinophiles par les corticoïdes [15]. Il apparaît donc important de caractériser la sensibilité des mécanismes impliqués dans la fibrogenèse tissulaire à la corticothérapie afin d'améliorer le traitement des patients.

Plusieurs études ont démontré que le ciblage d'acteurs spécifiques de la réponse allergique constitue une piste thérapeutique potentiellement intéressante pour agir sur la fibrose tissulaire. Ainsi, l'utilisation d'anticorps humanisés dirigés contre l'IL-5 chez des sujets asthmatiques a conduit à une diminution de l'expression de ténascine et lumican, au niveau de la membrane basale de l'épithélium bronchique [55]. Ceci était associé à une diminution spécifique du nombre d'éosinophiles, en particulier exprimant le TGF- β 1, et des niveaux de cette cytokine dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire [55]. Il faut noter que chez les patients présentant un asthme sévère associé à une éosinophilie bronchique et/ou sanguine résistante à la corticothérapie, le blocage de l'IL-5 permet un meilleur contrôle de la maladie, de réprimer l'éosinophilie bronchique et de réduire les doses de corticoïdes [52,67]. L'utilisation d'anticorps interférant avec la fixation des IgE à leur récepteur améliore les symptômes et permet également de diminuer les doses de corticoïdes chez les enfants atteints d'asthme sévère [68]. De plus, les anticorps bloquant l'IL-13 se sont révélés plus efficaces à améliorer la fonction respiratoire d'une sous-population de patients atteints d'asthme sévère sélectionnés sur la base de taux initialement élevés de périostine dans le sérum [69].

Différents mécanismes physiopathologiques semblent donc impliqués dans la fibrogenèse tissulaire. La caractérisation du

profil inflammatoire est en réalité probablement un élément critique pour la compréhension des facteurs à l'origine de la fibrose à l'échelle de chaque individu afin d'en adapter le traitement. En effet, dans l'asthme par exemple, il est possible de différencier des phénotypes endogènes (endotypes), sur la base du profil inflammatoire à l'échelle cellulaire (asthme de types « neutrophile », « éosinophile », « paucigranulocytaire », etc.) et moléculaire (profil Th2 prépondérant ou non [70]) [71]. La détermination du phénotype des patients asthmatiques permet le développement d'une thérapie personnalisée plus efficace, tel qu'illustré par l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'IL-5 chez les sujets présentant un asthme à éosinophiles [55]. Une telle approche a permis d'utiliser la périostine comme biomarqueur d'une inflammation Th2 chez les sujets asthmatiques non contrôlés par les corticoïdes pour définir une population sensible à l'effet protecteur d'anticorps dirigés contre l'IL-13 [69]. Dans une étude prospective, la réponse des sujets asthmatiques aux corticoïdes en termes d'amélioration de la fonction respiratoire a été associée à une présence augmentée de périostine au niveau de l'épithélium bronchique à l'inclusion, l'expression de cette molécule étant réprimée par la corticothérapie [39].

5. Conclusion

L'effet protecteur des corticoïdes envers la fibrose tissulaire fait l'objet de discussions et a conduit à remettre en question le rôle de l'inflammation allergique dans la fibrogenèse. Les médiateurs cellulaires et moléculaires de la réaction allergique sont cependant capables d'activer de multiples mécanismes centraux de la fibrogenèse et pourraient également être impliqués dans la résistance de la fibrose tissulaire à la corticothérapie. Il apparaît donc nécessaire de mieux caractériser les éléments du remodelage tissulaire sensibles ou non à un traitement par les corticoïdes afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour interférer avec le développement de la fibrose, voire la faire régresser. Dans ce contexte, le développement de biomarqueurs visant à caractériser le profil inflammatoire des patients devrait permettre de définir un traitement personnalisé. Les anticorps monoclonaux ciblant des molécules clés de l'inflammation allergique, en particulier lorsqu'utilisés de façon prolongée, représentent une voie thérapeutique prometteuse pour le traitement de la fibrose tissulaire chez les patients ne répondant pas de façon satisfaisante à la corticothérapie.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008;233:109–22.
- [2] Desmoulière A, Chapponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005;13:7–12.

- [3] 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.
- [4] Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:560–70 [quiz 71–2].
- [5] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012;18:1028–40.
- [6] Bergeron C, Al-Ramli W, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:301–5.
- [7] Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur Respir J* 2007;29:379–89.
- [8] Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:43–9.
- [9] Milanese M, Crimi E, Scordamaglia A, Riccio A, Pellegrino R, Canonica GW, et al. On the functional consequences of bronchial basement membrane thickening. *J Appl Physiol* 2001;91:1035–40.
- [10] Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507–11.
- [11] Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360–8.
- [12] Wang CH, Huang CD, Lin HC, Lee KY, Lin SM, Liu CY, et al. Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:583–91.
- [13] Oh MH, Oh SY, Yu J, Myers AC, Leonard WJ, Liu YJ, et al. IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2011;186:7232–42.
- [14] Toda M, Leung DY, Molet S, Boguniewicz M, Taha R, Christodoulou P, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:875–81.
- [15] Cheng E, Souza RF, Spechler SJ. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G1175–87.
- [16] Holt PG, Sly PD. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest* 2011;139:1165–71.
- [17] Swamy M, Jamora C, Havran W, Hayday A. Epithelial decision makers: in search of the 'epimicrobiome'. *Nat Immunol* 2010;11:656–65.
- [18] Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature* 2012;484:465–72.
- [19] Allen JE, Wynn TA. Evolution of Th2 immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002003.
- [20] Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779–88.
- [21] Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, Blanchard C, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway. *J Immunol* 2010;185:660–9.
- [22] Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Kotliansky V, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med* 2001;194: 809–21.
- [23] Öklu R, Hesketh R. The latent transforming growth factor beta binding protein (LTBP) family. *Biochem J* 2000;352(Pt 3):601–10.
- [24] McMillan SJ, Xanthou G, Lloyd CM. Manipulation of allergen-induced airway remodeling by treatment with anti-TGF-beta antibody: effect on the Smad signaling pathway. *J Immunol* 2005;174:5774–80.
- [25] Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrrow JH, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. *J Immunol* 2004;173:4020–9.
- [26] Jessup HK, Brewer AW, Omori M, Rickel EA, Budelsky AL, Yoon BR, et al. Intradermal administration of thymic stromal lymphopoietin induces a T cell- and eosinophil-dependent systemic Th2 inflammatory response. *J Immunol* 2008;181:4311–9.
- [27] Ramalingam TR, Pesce JT, Mentink-Kane MM, Madala S, Cheever AW, Comeau MR, et al. Regulation of helminth-induced Th2 responses by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol* 2009;182:6452–9.
- [28] Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, et al. IL-25 drives remodelling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax* 2013;68:82–90.
- [29] Rankin AL, Mumm JB, Murphy E, Turner S, Yu N, McClanahan TK, et al. IL-33 induces IL-13-dependent cutaneous fibrosis. *J Immunol* 2010;184:1526–35.
- [30] Mavi P, Rajavelu P, Rayapudi M, Paul RJ, Mishra A. Esophageal functional impairments in experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G1347–55.
- [31] Richter A, Puddicombe SM, Lordan JL, Bucchieri F, Wilson SJ, Djukanovic R, et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:385–91.
- [32] Aoudjehane L, Pissia Jr A, Scatton O, Podevin P, Massault PP, Chouzenoux S, et al. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway. *Lab Invest* 2008;88:973–85.
- [33] Shao DD, Suresh R, Vakil V, Gomer RH, Pilling D. Pivotal Advance Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol* 2008;83:1323–33.
- [34] Wynes MW, Riches DW. Induction of macrophage insulin-like growth factor-I expression by the Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* 2003;171:3550–9.
- [35] Liu Y, Meyer C, Muller A, Herweck F, Li Q, Mullenbach R, et al. IL-13 induces connective tissue growth factor in rat hepatic stellate cells via TGF-beta-independent Smad signaling. *J Immunol* 2011;187:2814–23.
- [36] Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghoebar R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest* 1992;90:1479–85.
- [37] Norris RA, Damon B, Mironov V, Kasyanov V, Ramamurthi A, Moreno-Rodriguez R, et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues. *J Cell Biochem* 2007;101:695–711.
- [38] 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 U S A* 2010;107:14170–5.
- [39] Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15858–63.
- [40] Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahji AN, Tuana FM, Ahlfeld SK, et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011;186:4959–66.
- [41] Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012;122:2590–600.
- [42] Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:98–104.
- [43] Malavia NK, Mih JD, Raub CB, Dinh BT, George SC. IL-13 induces a bronchial epithelial phenotype that is profibrotic. *Respir Res* 2008;9:27.
- [44] Lanone S, Zheng T, Zhu Z, Liu W, Lee CG, Ma B, et al. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases-9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Clin Invest* 2002;110: 463–74.
- [45] Moriya C, Jinnin M, Yamane K, Maruo K, Muchemwa FC, Igata T, et al. Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC-delta in normal human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2011;131:655–61.
- [46] Borghaei RC, Rawlings Jr PL, Mochan E. Interleukin-4 suppression of interleukin-1-induced transcription of collagenase (MMP-1) and stromelysin 1 (MMP-3) in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1398–406.

- [47] Ihn H, Yamane K, Asano Y, Kubo M, Tamaki K. IL-4 up-regulates the expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in dermal fibroblasts via the p38 mitogen-activated protein kinase dependent pathway. *J Immunol* 2002;168:1895–902.
- [48] Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF-beta1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1198–204. e4.
- [49] Okayama Y, Ra C, Saito H. Role of mast cells in airway remodeling. *Curr Opin Immunol* 2007;19:687–93.
- [50] Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, Iki M, Mukaida N, Kawano Y, et al. Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity* 2013;38:570–80.
- [51] Siracusa MC, Perrigoue JG, Comeau MR, Artis D. New paradigms in basophil development, regulation and function. *Immunol Cell Biol* 2010;88:275–84.
- [52] Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:9–22.
- [53] Létuvé S, Pretolani M. Potential role of eosinophil granule proteins in tissue remodeling and fibrosis. In: Rosenberg L, editor. *Eosinophils in health and disease*. 1st ed, Elsevier; 2012.
- [54] Cho JY, Miller M, Baek KJ, Han JW, Nayar J, Lee SY, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest* 2004;113:551–60.
- [55] Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029–36.
- [56] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011;11:723–37.
- [57] Song E, Ouyang N, Horbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol* 2000;204:19–28.
- [58] 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.
- [59] Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 1999;11:81–8.
- [60] Kato T, Saeki H, Tsunemi Y, Shibata S, Tamaki K, Sato S. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CC chemokine ligand (CCL) 17 accelerates wound healing by enhancing fibroblast migration. *Exp Dermatol* 2011;20:669–74.
- [61] Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:439–48 [quiz 49–50].
- [62] Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78–82.
- [63] Adcock IM, Caramori G, Kirkham PA. Strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:246–51.
- [64] Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, Doherty DE, Nimmagadda SR, Leung DY. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. *J Immunol* 1996;157:2654–9.
- [65] Kraft M, Hamid Q, Chrousos GP, Martin RJ, Leung DY. Decreased steroid responsiveness at night in nocturnal asthma. Is the macrophage responsible? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1219–25.
- [66] Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:685–91.
- [67] 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.
- [68] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittie JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a one-year real life survey. *Eur Respir J* 2013. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00149812>.
- [69] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98.
- [70] 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.
- [71] 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.