

COMPARAISON DU REMODELAGE TISSULAIRE DANS L'ASTHME ET LA BPCO

L. GODINAS (1), S. DUQUENNE (1), R. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : L'asthme et la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) sont deux pathologies pulmonaires caractérisées par un syndrome obstructif. Si l'origine inflammatoire de ce dernier est actuellement bien documentée, elle ne permet cependant pas d'expliquer en totalité le déficit ventilatoire, ni le déclin de la fonction respiratoire au fil des années. Il apparaît de plus en plus clairement que ces anomalies sont aussi liées à des modifications tissulaires des voies aériennes, communément appelées remodelage. Cet article de synthèse résume les différents changements morphologiques les plus fréquents chez les patients asthmatiques et avec BPCO et décrit leurs conséquences sur le plan clinique.

MOTS-CLÉS : *Asthme - BPCO - Remodelage*

COMPARISON OF AIRWAY REMODELING IN ASTHMA AND COPD SUMMARY : Asthma and COPD (chronic obstructive pulmonary disease) are two pulmonary obstructive diseases. It is well recognized that inflammation plays a key role in the pathogenesis of these two diseases. However, inflammation per se does not entirely account for the progressive loss in pulmonary function. It is admitted that the functional changes partly relate to airway structural alteration called remodeling. In this review we summarize the most frequent tissue abnormalities found in patients with asthma and COPD and report on the relationship between structural alterations and clinical features of the disease.

KEYWORDS : *Asthma - COPD - Remodeling*

INTRODUCTION

L'inflammation est une réponse tissulaire non spécifique à différentes agressions. C'est la première étape vers une réparation et une restauration des structures normales et de l'intégrité fonctionnelle. Dans l'asthme et la BPCO, les phénomènes inflammatoires chroniques sont localisés dans les voies respiratoires et peuvent entraîner une réparation anormale conduisant à une altération de l'organisation tissulaire désignée sous le terme de remodelage des voies respiratoires. Un précédent article publié dans cette revue s'était concentré sur l'asthme (1). L'objet de cette revue est, d'une part, d'actualiser les données connues dans l'asthme et, d'autre part, de procéder à une analyse comparée des facettes du remodelage dans ces deux grandes entités obstructives que sont l'asthme et la BPCO.

Dans l'asthme, le remodelage prédomine dans les voies aériennes de large calibre et est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie des muscles lisses, une augmentation du nombre de glandes muqueuses, un épaississement de la membrane basale réticulaire ainsi qu'une augmentation de la vascularisation. Tous ces processus augmentent définitivement l'épaisseur des parois des voies respiratoires et en réduisent le calibre de façon non réversible. Cependant, l'atteinte inflammatoire et les processus de remodelage des voies respiratoires peuvent aussi affecter les voies aériennes périphériques, ce qui pourrait être particulièrement important dans les asthmes sévères.

Dans la BPCO, le remodelage est principalement localisé dans les voies aériennes de petit calibre et au niveau parenchymateux. Les caractéristiques anatomopathologiques principales comprennent : un épaississement des parois des voies aériennes associé à de la fibrose, une hyperplasie des cellules caliciformes et une destruction emphysemateuse des alvéoles pulmonaires. Tout comme dans l'asthme la localisation du remodelage n'est pas spécifique d'un segment bronchique. Ainsi, les bronches proximales montrent souvent une métaplasie épidermoïde et une hypertrophie des glandes muqueuses.

L'installation de ces phénomènes de réparation tissulaire anormaux se fait de façon relativement lente, menant à un déclin progressif de la fonction pulmonaire (Fig.1). Les recherches actuelles concernant le remodelage tissulaire ont permis de mettre en lumière le rôle fondamental des fibroblastes, des protéines composant la matrice extracellulaire et des facteurs de croissance produits localement (2).

LES LÉSIONS ÉPITHÉLIALES

Des lésions et une desquamation de l'épithélium des voies respiratoires sont souvent constatées chez le sujet asthmatique. L'importance de ce type de lésions semblerait corrélée au degré d'hyperréactivité bronchique. On explique cette desquamation chez l'asthmatique par une libération persistante de cytokines pro-inflammatoires et un ralentissement de l'activité mitotique au sein de la couche basale (3). La desquamation provoque des anomalies de la clairance mucociliaire et une perte de la fonction de barrière de l'épithélium bronchique et pourrait contribuer à l'entretien de réactions inflammatoires influençant le remodelage de la paroi bronchique (4).

(1) Etudiant en Médecine, ULg, Liège.

(2) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège.

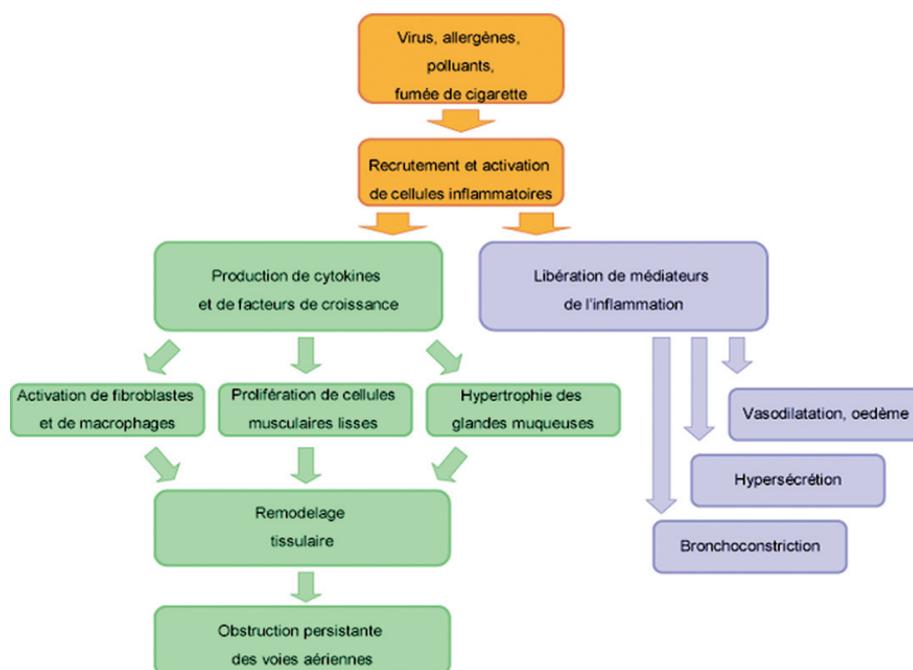


Figure 1. Schéma décrivant les mécanismes à la base du remodelage dans l'asthme et la BPCO.

Cette observation est moins fréquente chez les patients atteints de BPCO où prédominent l'hyperplasie des cellules caliciformes et la métaplasie épidermoïde, pouvant être à l'origine de foyers néoplasiques. On note aussi chez le patient souffrant de BPCO une diminution de la longueur des cils des cellules ciliées ainsi que du nombre de celles-ci, pouvant altérer les fonctions de l'escalator mucociliaire (5).

EPAISSISSEMENT DE LA MEMBRANE BASALE RÉTICULAIRE

La membrane basale est connectée au tissu conjonctif sous-jacent par une fine couche de tissu conjonctif appelée lamina reticularis. Elle est composée de différentes protéines parmi lesquelles on retrouve du collagène et de la fibronectine. On y décrit aussi des fibroblastes et des dépôts d'immunoglobulines. L'épaisseur de cette couche n'excède pas 3 à 4 µm chez l'individu normal (6).

Chez le sujet asthmatique la lamina reticularis est épaissie de façon significative par rapport au sujet sain (de l'ordre de deux à trois fois la normale), essentiellement *via* un dépôt accru de collagène sécrété principalement par des myofibroblastes sous-épithéliaux (7). Cette anomalie est plus importante chez les sujets atopiques par rapport aux non atopiques (8). Il existerait aussi une corrélation de l'épaississement avec l'hyper-réactivité bronchique, la fréquence des épisodes d'exacerbations de la maladie, et l'éosinophilie sanguine et tissulaire (5). Cette anomalie est un des marqueurs les plus précoces du remodelage

et est souvent déjà présente au moment du diagnostic. De plus, elle ne semble pas influencée par la durée de l'asthme (9). On a imputé à cette anomalie une réduction de l'élasticité des voies respiratoires favorisant une augmentation des résistances aérodynamiques (10). D'autres auteurs y voient au contraire un mécanisme protecteur qui s'opposerait à la survenue d'une bronchoconstriction excessive en réponse à une activation du muscle lisse bronchique (11).

Les altérations de la membrane basale dans la BPCO sont moins bien définies, et différentes publications sont contradictoires. Cependant, la plupart des patients avec BPCO ne montrent pas d'anomalies de leur membrane basale. Il faut toutefois souligner qu'une étude a démontré un épaississement de cette membrane basale dans un sous-groupe de patients caractérisés par une réversibilité de l'obstruction bronchique après traitement par corticoïdes oraux (12).

EPAISSISSEMENT DE LA MUQUEUSE ET FIBROSE SOUS-ÉPITHÉLIALE

Si l'épaississement de la membrane basale réticulaire n'est pas observé dans la BPCO, il est important de souligner qu'une fibrose sous-épithéliale liée à un dépôt excessif de collagène se développe de façon assez caractéristique. Cette fibrose prédomine au niveau des parois des voies aériennes de petit calibre (9) et peut entreprendre l'espace pérbronchique.

La fibrose sous-épithéliale dans la BPCO serait due à une activation accrue de l'épithélium bronchique suite à une agression chronique due

à la fumée de cigarette. Cette activation serait responsable d'une surexpression de médiateurs pro-inflammatoires et de facteurs de croissance, dont le TGF- β (13). Ces molécules pourraient être responsables de la synthèse excessive de matrice extracellulaire et de collagène dans la sous-muqueuse.

L'épaississement des parois des voies aériennes dans la BPCO serait étroitement corrélé au déclin du VEMS, et donc à la progression de la maladie (14).

Chez l'asthmatique le dépôt excessif de collagène serait principalement limité à la membrane basale réticulaire, mais pourrait être plus étendu dans les formes sévères (9).

HYPERSÉCRÉTION

On observe chez l'asthmatique et les sujets souffrant de bronchite chronique une quantité excessive de cellules caliciformes dans les voies aériennes de large calibre dénommée l'hyperplasie muqueuse (9). Celle-ci contribue à une production excessive de mucus dans la lumière bronchique.

On retrouve cette hyperplasie au niveau des bronchioles des patients souffrant de BPCO et elle serait liée, en partie du moins, à la fumée de cigarette (15).

L'augmentation du nombre des cellules caliciformes dans les voies aériennes distales pourrait aussi se produire dans l'asthme, mais le fait est moins bien montré et fait toujours l'objet de discussion. En effet, pour certains auteurs, chez le sujet asthmatique, le mucus retrouvé dans les voies aériennes distales ne serait pas dû à une sécrétion locale, mais à une aspiration dont le point de départ serait les voies respiratoires de large calibre. Cette hypothèse pourrait expliquer la présence de bouchons muqueux dans les bronchioles, constatation autopsique fréquente chez les sujets asthmatiques sévères et souvent considérée comme une des causes impliquées dans le décès lié aux crises d'asthmes fatales.

L'hypertrophie des glandes sous-muqueuses est rapportée dans les deux types de pathologies et avec une extension similaire. Ces glandes sont composées d'acini séreux et muqueux dont le rapport est normal chez le sujet asthmatique, mais disproportionné en faveur des acini muqueux chez le patient BPCO. Ce phénomène pourrait être à l'origine d'une colonisation bactérienne plus aisée du tractus respiratoire par déficit en lysozyme, lactoferrine et composants sécrétoires des IgA (9).

Les individus asthmatiques souffrent d'une production excessive de mucus qui, associée à l'exsudat inflammatoire, contribue à renforcer le syndrome obstructif caractéristique de l'asthme, notamment via la formation de bouchons muqueux difficiles à expectorer par la toux. En plus de la composante muqueuse de ces sécrétions, une composante supplémentaire due aux sécrétions des cellules inflammatoires et notamment des éosinophiles, explique en partie la viscosité accrue chez l'asthmatique en comparaison du patient avec BPCO (9). Cette augmentation de viscosité est responsable d'une réponse diminuée aux bronchodilatateurs inhalés.

Ces modifications de l'épithélium bronchiole se font essentiellement au détriment des cellules de Clara, productrices de surfactant. Le remplacement de celui-ci par du mucus contribuerait à augmenter de façon anormale la tension de surface et générerait une instabilité des petites voies aériennes. La conséquence de ce phénomène serait une fermeture précoce des bronchioles durant l'expiration favorisant «l'air trapping» que l'on observe dans les cas d'asthmes sévères et chez les BPCO (5).

AUGMENTATION DE LA VASCULARISATION

Il est connu de longue date que le lit capillaire des parois des voies aériennes est augmenté de volume chez les patients décédant d'asthme aigu grave. L'augmentation de la vascularisation a aussi été observée chez les patients à des stades plus modérés de la maladie et son rôle a été évoqué dans la physiopathologie de l'obstruction bronchique induite par l'effort physique. Les vaisseaux néoformés possèdent une perméabilité accrue augmentant l'œdème des voies respiratoires, épaississant et enraidissant les voies aériennes du sujet asthmatique (6). Différentes études impliquent le VEGF comme un des principaux facteurs de croissance impliqués dans cette modification (16).

Une augmentation de la vascularisation a aussi été mise en évidence chez le patient atteint de BPCO, mais elle est essentiellement distale, contrairement au sujet asthmatique où elle est plus diffuse (17).

D'autres anomalies des parois vasculaires ont aussi été rapportées dans la BPCO. On a, par exemple, décrit un épaississement de l'intima (et dans une moindre mesure de la média) des vaisseaux cheminant aux côtés des petites voies aériennes et corrélé à la sévérité de la maladie. Ces anomalies pourraient en partie être à l'origine de l'HTAP (hypertension artérielle pulmo-

naire) rencontrée chez certains patients avec BPCO (18).

AUGMENTATION DE LA MASSE DE MUSCLE LISSE BRONCHIQUE

On a rapporté chez le sujet asthmatique une augmentation de la quantité de muscle lisse dans les parois des voies respiratoires de gros calibres, mais aussi de petits calibres, et ce en corrélation avec la sévérité de l'asthme et la durée de la maladie (7).

Différents mécanismes peuvent contribuer à l'augmentation de la quantité de muscle lisse dans l'asthme : hyperplasie des fibres musculaires, hypertrophie, différenciation de myocytes et migration de ceux-ci sous forme de fibromyocytes au niveau sous-épithélial. Cette dernière hypothèse, où les lésions épithéliales induiraient une réponse d'ordre migratoire de la part des fibres musculaires lisses, n'est pas sans rappeler la physiopathologie de la plaque d'athérosclérose, où les lésions de l'endothélium induisent une migration du muscle lisse vasculaire (5, 19).

Les phénomènes d'hypertrophie et d'hyperplasie du muscle lisse pourraient être dus à plusieurs facteurs. On peut invoquer une prolifération sous l'influence de médiateurs inflammatoires et de facteurs de croissances mais aussi une hypertrophie d'origine fonctionnelle due aux épisodes récurrents de bronchospasme. Des anomalies intrinsèques des cellules pourraient aussi être à l'origine de cette augmentation.

Des altérations de la musculature lisse des voies aériennes de large calibre sont également présentes chez les patients atteints de BPCO, même si cela reste dans une mesure moindre que dans l'asthme sévère (20). Cependant, une augmentation de la musculature lisse au niveau des voies aériennes de petits calibres a été mise en évidence, ainsi qu'une corrélation entre l'épaisseur de la couche musculaire et la réduction du VEMS. Les mécanismes qui sous-tendent ce phénomène sont moins clairs que dans l'asthme.

MODIFICATION DU PARENCHYME PULMONAIRE

La pathophysiologie de la BPCO peut sembler paradoxale dans le sens où elle associe une fibrose des parois des voies aériennes, surtout celles de petit calibre et une destruction alvéolaire périphérique, due à l'exposition à la fumée de cigarette. Les effets destructeurs dans la

TABLEAU I. COMPARATIF DU REMODELAGE DANS L'ASTHME ET LA BPCO

	Asthme	BPCO
Localisation anatomique prédominante	B (et b quand sévère)	b et alvéoles
Epithélium bronchique	Desquamation épithéliale ciliée et hyperplasie de cellules caliciformes	Métaplasie épidermoïde et hyperplasie des cellules caliciformes
Membrane basale réticulaire	+++	/
Glandes sous-muqueuses	++	++
Muscle lisse bronchique	+++B et b	++B et b
Réseau vasculaire bronchique	++ B	+ b
Fibrose interstitiel	+ (stades sévères)	++ b
Emphysème	/	++

B : voies aériennes de large calibre
b : voies aériennes de petit calibre (< 2 mm)

BPCO seraient une conséquence d'un déséquilibre entre, d'une part les phénomènes de stress oxydatif et les antioxydants, et d'autre part, entre les protéases et les antiprotéases, dont les métalloprotéinases (21). Ces déséquilibres seraient responsables de l'emphysème. A celui-ci s'associe une perte des attachements alvéolaires aux voies aériennes, contribuant à une fermeture précoce des bronchioles durant l'expiration. Ce phénomène correspond à une dégradation des fibres élastiques et est un des changements histopathologiques les plus précoces de l'emphysème («emphysème microscopique»). L'évolution du processus mène à la perte, par destruction de la trame élastique, des septas interalvéolaires (5). Ces altérations sont responsables d'une augmentation du volume pulmonaire et de l'espace mort ainsi que de la réduction de la diffusion des gaz au travers de la membrane alvéolo-capillaire.

Dans l'asthme, les modifications du parenchyme pulmonaire sont beaucoup moins marquées que dans la BPCO. Il est cependant de plus en plus admis qu'une implication des voies aériennes distales et du parenchyme pulmonaire pourrait être responsable d'une perte de réponse aux bronchodilatateurs et d'une augmentation du volume de fermeture que l'on peut observer dans certains asthmes sévères. Dans l'asthme sévère, des études ont montré une inflammation et un épaississement au niveau de l'adventice des petites voies respiratoires pouvant s'étendre aux

parois alvéolaire et causer une perte des attachements alvéolaires. Les altérations structurelles des petites voies respiratoires et des attachements alvéolaires ayant le potentiel de découpler le parenchyme pulmonaire des voies de conduction, elles pourraient, au moins partiellement, expliquer les crises obstructives gravissimes que l'on voit chez certains patients (22).

CONCLUSION

Les processus de remodelage se situent, avec l'inflammation, au cœur de la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO (Tableau I). Des données récentes suggèrent que inflammation et remodelage ont probablement un déterminisme évolutif qui leur est propre. Bien que chaque maladie fasse valoir ses propres caractéristiques, certaines similitudes structurelles sont observées entre asthme et BPCO et dans les deux entités, le remodelage est associé à une perte fonctionnelle irréversible. Au regard de la prévalence et de la gravité de ces deux maladies, on comprend mieux l'intérêt de pousser plus avant la recherche dans la compréhension des mécanismes du remodelage afin de pouvoir le prévenir et, le cas échéant, le traiter. En effet la pharmacopée actuelle, au centre de laquelle on retrouve les stéroïdes inhalés, semble ne pas suffire à enrayer le remodelage tissulaire ni le déclin de la fonction respiratoire dans l'asthme et la BPCO (23).

BIBLIOGRAPHIE

- Cataldo D, Louis R, Godon A, et al.— Les modifications morphologiques dans l'asthme. *Rev Med Liege* 2000, **55**, 715-720.
- Postma DS, Timens W.— Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, **3**, 434-439.
- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al.— Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*, 1989, **140**, 1745-1753.
- Campbell, AM.— Bronchial epithelial cells in asthma. *Allergy*, 1997, **52**, 483-489.
- Jeffery PK.— Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest*, 2000, **117**, 251S-260S.
- Postma DS, Timens W.— Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, **3**, 434-439.
- Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, et al.— Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1990, **3**, 507-511.
- Amin K, Lúdvíksdóttir D, Janson C, et al.— Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 2295-2301.
- Jeffery PK.— Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, **1**, 176-183.
- Ward C, Johns DP, Bish R, et al.— Reduced airway distensibility, fixed airflow limitation, and airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, **164**, 1718-1721.
- Pare PD, Roberts CR, Bai TR, Wiggs BJ.— The functional consequences of airway remodeling in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1997, **52**, 589-596.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, et al.— Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **155**, 1529-1534.
- Godinas LJ, Henket M, Sele J, et al.— Release of TGF β from sputum cell culture in COPD and asthma. *Eur Respir J*, 2006, **28**, 673s
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al.— The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2645-2653.
- Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM.— Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**, S76-80.
- Asai K, Kanazawa H, Otan K, et al.— Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, **110**, 571-575.
- Hashimoto M, Tanaka H, Abe S.— Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airway of patients with asthma and COPD. *Chest*, 2005, **127**, 965-972.
- Naldi M, D'Orio V, Louis R.— Pulmonary arterial hypertension due to COPD. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 563-571.
- Jeffery PK.— Structural changes in asthma. Airways and vascular remodeling in asthma and cardiovascular disease. London, UK. *Academic Press*, 1994, 3-19.
- Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al.— Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **167**, 1360-1368.
- MacNee W.— Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, **2**, 258-266. discussion 290-291.
- Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al.— Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**, 857-862.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al.— Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 1720-1745.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.