

Marta Maskey-Warzęchowska

Nouveau regard sur la physiopathologie de la broncho-pneumopathie chronique obstructive – une maladie auto-immune ?

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique respiratoire la plus fréquente chez les adultes. D'après le rapport de GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), un document reconnu mondialement, sa prévalence est estimée à 10 % dans la population âgée de 40 ans et plus¹. La BPCO a été classifiée comme la sixième cause de mortalité dans le monde en 1990, et d'après les estimations, en 2030 elle en sera la quatrième.

Le développement de la BPCO est un résultat d'exposition aux particules nocives inhalées, particulièrement à la fumée de cigarette. Le tabagisme est un facteur majeur de risque de BPCO ; il en est responsable dans 80 % des cas. L'inhalation de ces particules déclenche une réponse inflammatoire anormale des poumons qui résulte en modifications structurelles des voies aériennes et en destruction du parenchyme pulmonaire. Par conséquent, une diminution de calibre des bronchioles et un déclin progressif de fonction pulmonaire peuvent être observés. La BPCO se manifeste par la bronchite chronique étant dominée par les transformations dans la paroi bronchique ou bien par l'emphysème se caractérisant par la destruction du parenchyme pulmonaire et par l'élargissement de l'espace aérien distale des bronchioles. L'obstruction des voies aériennes et l'élargissement de l'espace aérien qui remplace le parenchyme pulmonaire sain provoquent une augmentation de volume résiduel (VR) de l'air et la détérioration progressive de la mécanique ventilatoire².

¹ Voir : « Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD » [en ligne] <http://www.goldcopd.com> ; page consultée le 17 février 2016.

² « Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 27, n° 5, 2010, p. 522-548, [en ligne] <http://www.rev-mal-respir.com/showarticlefile/253867/main.pdf> ; page consultée le 17 février 2016.

Parmi les symptômes typiques de la BPCO, nous pouvons citer la dyspnée d'effort, la toux chronique avec l'expectoration et – dans des cas sévères – l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque droite, la perte de masse corporelle et la dépression. La BPCO est une maladie progressive, et son évolution est accélérée par des exacerbations, provoquées principalement par des infections respiratoires. La mortalité parmi les patients atteints de BPCO est surtout liée à l'insuffisance respiratoire, aux maladies cardiovasculaires et au cancer bronchique.

Le diagnostic de la BPCO exige une spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) pour détecter une obstruction bronchique. Un rapport VEMS/CVF < 70 % après l'administration d'un bronchodilatateur (salbutamol 400 µg) permet d'établir un diagnostic de BPCO. La classification de la sévérité de la BPCO est basée sur la valeur de VEMS, la sévérité des symptômes, le degré de diminution de capacité d'exercice et la fréquence d'exacerbations.

Malgré un nombre considérable de travaux cliniques et expérimentaux effectués sur la BPCO, la pathophysiologie de cette maladie n'était pas définitivement élucidée. L'exposition à la fumée de cigarette déclenche une réponse anormale du système immunitaire avec une activation de cellules inflammatoires (macrophages, neutrophiles, lymphocytes) et une stimulation de sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ceux-ci forment un réseau complexe d'interactions mutuelles qui contribuent à l'inflammation menant ensuite au remodelage des bronches et à la destruction du parenchyme pulmonaire. Toutefois, la BPCO se développe chez seulement 20 % des fumeurs, alors que chez la majorité des sujets qui fument, l'obstruction des bronches ne se développe pas. Il est donc possible de supposer, qu'il existe une susceptibilité individuelle à cette maladie. En plus, il faut noter que l'inflammation persiste même après le sevrage tabagique³, quand le stimulus le plus important pour le développement de la BPCO n'est plus actif. L'une des hypothèses tente d'expliquer ce phénomène par une réponse auto-immune à la destruction des poumons. On a démontré

³ Nikoleta Rovina, Antonia Koutsoukou, Nikolaos Koulouris, « Inflammation and Immune Response in COPD : Where Do We Stand ? », *Mediators of Inflammation*, 2013, Article ID 413735, [en ligne] <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413735> ; page consultée le 17 février 2016.

la présence des follicules lymphoïdes avec les lymphocytes B capables de participer dans une réponse humorale au niveau local dans la paroi bronchique. La formation des anticorps peut être stimulée par le contenu de la fumée de cigarette et d'autres particules nocives inhalées ou bien par de nouveaux antigènes qui se forment par la voie de la modification chimique des molécules après l'exposition à ces particules. La stimulation peut aussi être provoquée par des infections respiratoires récurrentes. Ces anticorps peuvent être dirigés contre l'épithélium alvéolaire, les produits de la dégranulation des neutrophiles (parmi d'autres lactoferrine), le contenu intercellulaire exposé après l'apoptose, l'élastine et d'autres néo-antigènes formés pendant la destruction du parenchyme pulmonaire ou l'endothélium des vaisseaux pulmonaires. Packard et autres ont analysé un panneau de 70 auto-antigènes dans le sang des patients atteints de BPCO et de sujets témoins. Ces auteurs ont observé une réactivité élevée dans les sérums des patients atteints de BPCO par rapport à ceux de contrôles. La réaction immunohistochimique entre les sérums des patients atteints de BPCO et le tissu pulmonaire sain a été positive avec la présence des anticorps dirigés contre le collagène associé aux voies aériennes, l'endothélium d'artérioles pulmonaires et contre les éléments structurels de pneumocytes. De plus, les auteurs ont trouvé qu'il y a une différence entre le profil des anticorps chez les patients atteints d'une bronchite chronique et de l'emphysème⁴, ce qui suggère que les mécanismes pathogènes de ces deux éléments de la BPCO sont différents et peut-être le panneau d'anticorps pourrait montrer le phénotype potentiel de la BPCO chez les fumeurs participants aux programmes du dépistage de cette maladie. Karayama et autres, qui ont examiné un groupe de 116 patients atteints de BPCO et 157 sujets témoins (78 fumeurs) ont démontré que chez 31 % des patients atteints de BPCO, les taux d'anticorps anti-endothéliales dans le sérum sont plus hauts que chez les non-fumeurs et les fumeurs chez qui on n'a pas trouvé d'anormalités dans la spirométrie⁵. Les mêmes

⁴ Thomas Packard, Quan Li, Gregory Cosgrove, Russell Bowler, John Cambier, « COPD is Associated with Production of Autoantibodies to a Broad Spectrum of Self-antigens, Correlative with Disease Phenotype », *Immunologic Research*, vol. 55, n° 1-3, 2013, p. 48-57.

⁵ Masato Karayama, Naoki Inui, Takafumi Suda, Yutaro Nakamura, Hirotohi Nakamura, Kingo Chida, « Antiendothelial Cell Antibodies in Patients with COPD », *Chest*, vol. 138, n° 6, 2010, p. 1303-1308.

observations ont été rapportées par Feghali-Bostwick et autres⁶, mais la proportion de patients atteints de BPCO avec la présence des anticorps dirigés contre l'endothélium dans cette étude a dépassé 60 %, indépendamment de niveau de la sévérité de la BPCO. Il n'y a pas d'évidence sur un effet nocif d'activité de ces anticorps chez l'homme parce qu'il manque d'études cliniques, pourtant dans des modèles animaux, ils contribuent à l'apoptose d'endothélium de micro-vaisseaux pulmonaires, ce qui mène à l'élargissement des espaces aériens, la caractéristique d'emphysème⁷.

L'élastine est une protéine structurelle qui apparaît dans le sang comme un produit de dégradation des fibres élastiques pulmonaires. Elle est aussi présente dans la paroi des artérioles et des artères ainsi que dans la peau. La libération de cette protéine peut initier la production des anticorps qui peuvent être la cause de la destruction du tissu pulmonaire et, en plus, affaiblir la structure des vaisseaux. Étant aussi l'une des protéines structurelles les plus importantes, le collagène peut aussi être une cible potentielle pour des anticorps qui se forment comme une réponse à la libération des néo-antigènes durant la destruction du parenchyme pulmonaire. Lee et autres ont étudié la réponse immune à l'élastine et contre le collagène chez les patients atteints d'emphysème. Ils ont constaté qu'après la stimulation par l'élastine, les lymphocytes CD4+ de sang chez les patients atteints d'emphysème produisaient les cytokines inflammatoires (interferone γ , interleukine 10) et ont commencé de proliférer⁸. Les taux d'anticorps dirigés contre l'élastine étaient plus hauts chez les patients par rapport aux sujets témoins sans emphysème. En opposition, le collagène n'a pas initié une réponse immune, les auteurs n'ont pas observé

⁶ Carol Feghali-Bostwick, Aneal Gadgil, Leo Otterbein, Joseph Pilewski, Michael Stoner, Eva Csizmadia, Yingze Zhang, Frank Sciruba, Steven Duncan, « Autoantibodies in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 177, n° 2, 2008, p. 156-163.

⁷ Laimute Taraseviciene-Stewart, Robertas Scerbavicius, Kang-Hyeon Choe, Melissa Moore, Andrew Sullivan, Mark Nicolls, Andrew Fontenot, Rubin Tuder, Norbert Voelkel, « An Animal Model of Autoimmune Emphysema », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 171, n° 7, 2005, p. 734-742.

⁸ Seung-Hyo Lee, Sangeeta Goswami, Ariel Grudo, Li-zhen Song, Venkata Bandi, Sheila Goodnight-White, Linda Green, Joan Hacken-Bitar, Joseph Huh, Faisal Bakaeen, Harvey O. Coxson, Sebastian Cogswell, Claudine Storness-Bliss, David Corry, Farrah Kheradmand, « Anti-elastin Autoimmunity in Tobacco Smoking-induced Emphysema », *Nature Medicine*, vol. 13, n° 5, 2007, p. 567-569.

de taux élevés d'anticorps anti-collagène, ni d'activation de cellules inflammatoires. Low et autres ont aussi analysé les anticorps anti-élastine chez les patients souffrants de BPCO, mais ils ont aussi tenté de retrouver ces anticorps chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients avec le déficit en alpha-1-antitrypsine (A1AT), un enzyme anti-protéolytique, dont le déficit amène à la destruction excessive du tissu pulmonaire et à l'emphysème. Les taux d'anticorps anti-élastine dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire chez les patients atteints de BPCO et avec le déficit en A1AT ont été plus hauts que chez ceux atteints de mucoviscidose et chez les sujets témoins. Les auteurs ont aussi confirmé la capacité d'élastine de stimuler la prolifération des lymphocytes⁹. Les anticorps dirigés contre l'élastine peuvent contribuer au risque élevé des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de BPCO. On peut supposer donc qu'ils accélèrent les changements pathologiques dans les artères, dont l'élastine est un élément structurel.

Malgré un nombre important de travaux qui indiquent un rôle important des anticorps anti-élastine dans le patho-mécanisme de la BPCO, d'autres données restent en opposition à cette hypothèse. Greene et autres ont rapporté que les taux de ces anticorps dans le sérum sont similaires chez les patients atteints de BPCO, de mucoviscidose et chez les patients ayant un déficit en A1AT¹⁰. Rinaldi et autres n'ont pas trouvé non plus d'évidence que l'élastine initie une réponse immune systémique, en plus, les taux d'anticorps anti-élastine diminuaient avec la sévérité de BPCO et ils ont été même plus bas chez les patients atteints d'emphysème¹¹. Les auteurs français non plus n'ont pas démontré de différences significatives entre des patients souffrants de syndrome d'emphysème et de fibrose pulmonaire combinés et des sujets témoins (y compris des patients atteints de maladies accompagnées d'une

⁹ Teck Boon Low, Catherine Greene, Shane O'Neill, Noel McElvaney, « Quantification and Evaluation of the Role of Anti-elastin Autoantibodies in the Emphysematous Lung », *Pulmonary Medicine*, 2011, Article ID 826160, [en ligne] <http://dx.doi.org/10.1155/2011/826160> ; page consultée le 19 février 2016.

¹⁰ Catherine Greene, Teck Boon Low, Shane O'Neill, Noel McElvaney, « Anti-proline-glycine-proline or Anti-elastin Autoantibodies Are Not Evident in Chronic Inflammatory Lung Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 181, n° 1, 2010, p. 31-33.

¹¹ Manuela Rinaldi, An Lehouck, Nele Heulens, Renaud Lavend'Homme, Vincent Carlier, Jean-Marie Saint-Remy, Marc Decramer, Ghislaine Gayan-Ramirez, Wim Janssens, « Anti-elastin B-cell and T-cell Immunity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Thorax*, vol. 67, n° 8, 2012, p. 694-700.

variété d'anomalies immunes : fibrose pulmonaire idiopathique, granulomatose avec polyangéite, sarcoidose). Les taux d'anticorps anti-élastine ne diffèrent pas entre ces deux groupes étudiés¹². Des patients atteints d'emphysème sans fibrose n'ont pas été analysés dans cette étude.

L'évidence de la participation des réactions auto-immunes dans la pathophysiologie de la BPCO ne vient pas seulement de la présence des anticorps dirigés contre les néo-antigènes exposés après la destruction du parenchyme pulmonaire. L'atteint respiratoire au cours des maladies auto-immunes systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie et la maladie inflammatoire de l'intestin est assez fréquent. De plus, on observe une prévalence élevée de la BPCO parmi les patients souffrants de ces maladies, même chez non-fumeurs¹³. Núñez et autres qui ont analysé des anticorps chez 328 patients atteints de BPCO et 67 sujets témoins, ont trouvé une différence significative entre la fréquence d'anticorps divers chez les deux groupes : les taux d'anticorps anti-nucléaires ont été élevés chez 36 % des patients atteints de BPCO vs 5 % de contrôles, et une situation similaire a été rapportée dans le cadre des taux d'anticorps anti-tissus (anti-mitochondriales, anti-muscle lisse et anticorps contre la cellule pariétale gastrique) – 26 % vs 6 %¹⁴. De plus, les auteurs ont observé une liaison entre les taux d'anticorps anti-tissus et le déclin de la fonction pulmonaire (VEMS et la capacité de diffusion des poumons, DLCO). Il semble que ces

¹² Vincent Cottin, Nicole Fabien, Chahéra Khouatra, Annick Moreira, Jean-François Cordier, « Anti-elastin Autoantibodies Are Not Present in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema », *European Respiratory Journal*, vol. 33, n° 1, 2009, p. 219-221.

¹³ Anita Raj, Surinder Biring, Ruth Green, John de Caestecker, Ian Pavord, « Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Airways Disease », *Respiratory Medicine*, vol. 102, n° 5, 2008, p. 780-785 ; Surinder Biring, Angela Morgan, Benjamin Prudon, Tricia McKeever, Sarah Lewis, James Falconer Smith, Richard Robinson, Jonh Britton, Ian Pavord, « Respiratory Symptoms in Patients with Treated Hypothyroidism and Inflammatory Bowel Disease », *Thorax*, vol. 58, n° 6, 2003, p. 533-536 ; T. C. Shen, C. L. Lin, C. H. Chen, C. Y. Tu, T. C. Hsia, C. M. Shih, W. H. Hsu, F. C. Sung, « Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis : a Population-based Cohort Study », *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 107, n° 7, 2014, p. 537-543.

¹⁴ Belén Núñez, Jaime Sauleda, Josep Maria Antó, Maria Rosa Julià, Mauricio Orozco, Eduard Monsó, Aina Noguera, Federico Gómez, Judith Garcia-Aymerich, Alvar Agustí, au nom de chercheurs du PAC-COPD, « Anti-tissue Antibodies are Related to Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, n° 8, 2011, p. 1025-1031.

résultats démontrent plutôt une réaction auto-immune au cours de la BPCO qu'un vrai patho-mécanisme conduisant à la maladie.

Étant donné les observations concernant la réaction humorale du système immunitaire chez les patients atteints de BPCO, on peut supposer que l'auto-immunité joue un rôle dans le patho-mécanisme de cette maladie. Sans aucun doute, la modification chimique des protéines après l'inhalation des particules nocives et la libération du contenu intracellulaire pendant par la destruction de parenchyme pulmonaire incitent la formation de plusieurs anticorps. Ces anticorps peuvent être une cause supplémentaire du progrès de la maladie. Les données contradictoires concernant des taux de plusieurs anticorps montrent que le rôle d'auto-anticorps dans la BPCO est secondaire. Avec le risque élevé de complications et le coût du traitement immunosuppresseur, il semble que les données scientifiques en ce moment ne sont pas suffisantes pour établir une nouvelle direction dans le traitement de la BPCO.

Streszczenie

Nowe spojrzenie na patofizjologię przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – choroba o podłożu autoimmunizacyjnym?

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego u dorosłych, występującą głównie u osób palących papierosy. Istotą POChP jest nieprawidłowa odpowiedź zapalna układu oddechowego na wdychane pyły lub gazy, która prowadzi do zmian strukturalnych w obrębie ściany oskrzeli oraz do niszczenia mięszu płuc. Istnieje coraz więcej dowodów naukowych na udział procesów autoimmunizacyjnych w patogenezie POChP. Białka uwalniające się z uszkodzonych komórek lub powstające w wyniku modyfikacji chemicznej pod wpływem składników dymu papierosowego mogą stymulować wytwarzanie przeciwciał, pod wpływem których dochodzi do nasilenia reakcji prowadzących do niszczenia płuc. W niniejszej pracy przedstawiono krótki przegląd piśmiennictwa dotyczącego wybranych zagadnień odpowiedzi autoimmunizacyjnej w POChP.

Marta Maskey-Warzęchowska est diplômée de l'Université Médicale de Varsovie. Elle est spécialiste en médecine générale et en pneumologie et elle travaille comme médecin et enseignante au Service de Pneumologie de l'Université Médicale de Varsovie. Elle est co-auteur de plus de 40 articles scientifiques publiés dans des revues polonaises et internationales. Le pathomécanisme de la bronchopathie pulmonaire obstructive est le thème principal de sa recherche, elle s'occupe aussi des tests de la fonction pulmonaire. Elle participe aux Séminaires de Pneumologie Pologne-France depuis 2007.