

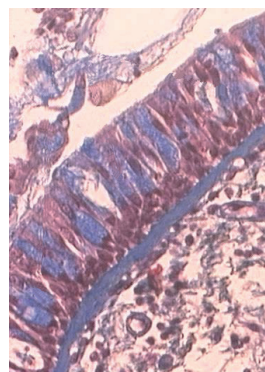
➤ L'asthme est caractérisé par une inflammation chronique des voies aériennes associée à une hyperactivité bronchique et des modifications structurales de la paroi bronchique. Le déclin de la fonction respiratoire des asthmatiques est accéléré et certains patients ne sont plus capables de normaliser leurs capacités fonctionnelles. On explique ces anomalies persistantes par des modifications structurales de la paroi bronchique que l'on désigne sous l'appellation remodelage bronchique. Ce remodelage inclut des altérations de l'épithélium avec une hyperplasie des cellules à mucus et une fragilité des cellules épithéliales, une fibrose sous-épithéliale avec modifications de la matrice extracellulaire, une hypertrophie des cellules musculaires lisses bronchiques et une hyperplasie des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes de la sous-muqueuse bronchique. Ces phénomènes sont peut-être les conséquences d'un processus de réparation mal maîtrisé, en particulier dans l'asthme sévère, en association avec la persistance d'une inflammation chronique. Ces anomalies sont associées à la chronicité et à la sévérité de l'asthme. Une prise en charge précoce, utilisant des traitements modifiant ces anomalies, pourrait être le garant d'une « guérison » de l'asthme léger et d'un meilleur contrôle de l'asthme sévère. ◀

L'asthme est une affection chronique très répandue chez l'enfant et l'adulte dont l'incidence continue à augmenter. Au total, environ 5 % à 8 % de la population française souffrent d'asthme. Les mécanismes physiopathologiques sont aujourd'hui mieux connus et permettent d'envisager des thérapeutiques innovantes. Ces nouveaux traitements pourront peut-être modifier l'histoire naturelle et ainsi « guérir » l'asthme. Dans cette revue, nous nous proposons de montrer comment les remaniements structuraux des voies aériennes, plus

## Remodelage bronchique dans l'asthme

### Conséquences cliniques et fonctionnelles respiratoires

Delphine Gras, Arnaud Bourdin, Pascal Chanez, Isabelle Vachier



particulièrement reliés à l'épithélium, sont une caractéristique solidement étayée de cette affection. Ces remaniements contribuent à expliquer la chronicité et la sévérité de l'asthme et en particulier le déclin accéléré ainsi que la relative modification de la réversibilité de la fonction respiratoire de certains patients.

### L'asthme et sa mesure clinique : la fonction respiratoire, les différents types d'inflammation, les symptômes, les exacerbations

En 2011, l'asthme est défini comme un syndrome respiratoire hétérogène, qui associe des anomalies inflammatoires et structurales de l'ensemble des voies aériennes. Sa reconnaissance clinique repose sur l'existence de symptômes peu spécifiques qui ont comme caractéristiques d'être variables et réversibles.

Les symptômes dits de brève durée sont différents d'un patient à l'autre : ils associent toux, essoufflement, sifflements, pesanteur thoracique ou expectoration et cèdent spontanément ou sous l'effet d'un traitement bronchodilatateur. On définit comme un événement « d'exacerbation » la persistance de ces symptômes au-delà d'une journée et/ou le fait qu'ils motivent une visite impromptue auprès d'un soignant. Les facteurs favorisant et déclenchant ces manifestations

D. Gras : Laboratoire d'immunologie, Inserm U600, hôpital de la Conception, pavillon Cornil, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France.  
A. Bourdin : Inserm U1046, CHU Arnaud de Villeneuve, 371, avenue Doyen G. Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France.  
P. Chanez : Département des maladies respiratoires, AP-HM, laboratoire d'immunologie, Inserm CNRS U600, UMR6212, Aix-Marseille université, Marseille, France.  
I. Vachier : MED BIO MED, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.  
[delphine.gras@univmed.fr](mailto:delphine.gras@univmed.fr)  
[a-bourdin@chu-montpellier.fr](mailto:a-bourdin@chu-montpellier.fr)  
[pascal.chanez@univmed.fr](mailto:pascal.chanez@univmed.fr)  
[isabelle.vachier@inserm.fr](mailto:isabelle.vachier@inserm.fr)

cliniques sont nombreux : par exemple le contact allergénique, les infections virales, l'ingestion d'aspirine, l'exercice physique ou le stress. Ils participent au déclenchement des symptômes en particulier en l'absence de traitement anti-inflammatoire. Symptômes et exacerbations sont donc associés à des poussées d'inflammation des bronches. Cette inflammation bronchique est reconnue avec certitude depuis les années 1990, même si l'efficacité de la corticothérapie suggérait son existence dès les années 1960.

L'hétérogénéité clinique de l'asthme est aussi associée à une hétérogénéité de cette inflammation bronchique. L'inflammation avec accumulation de polynucléaires éosinophiles est la plus fréquente et la mieux décrite [1]. Certains patients ont une inflammation plutôt caractérisée par des polynucléaires neutrophiles alors que d'autres ont essentiellement une inflammation avec accumulation de macrophages et peu de cellules des lignées granuleuses. En l'absence d'éosinophiles, la réponse clinique et fonctionnelle respiratoire à une corticothérapie systémique ou locale est moins favorable.

Le critère principal pour juger de l'efficacité du traitement anti-inflammatoire est la qualité du contrôle de l'asthme qui s'évalue sur les symptômes de brève durée et les exacerbations.

L'asthme est une affection qui demeure potentiellement mortelle (1000 cas mortels en France chaque année) et le suivi de cohortes de patients a confirmé l'hétérogénéité clinique ainsi que la chronicité de l'affection qui s'accompagne d'un déclin accéléré de la fonction respiratoire, source de handicap. Ces éléments ont conduit à reconsidérer la

prééminence du rôle de l'inflammation bronchique et à mettre l'accent sur les anomalies structurales des voies aériennes que l'on désigne sous le terme de remodelage. Ces anomalies structurales peuvent mieux expliquer la chronicité de l'affection caractérisée par la persistance de l'hyperréactivité bronchique, le caractère partiellement réversible de l'obstruction bronchique et le déclin accéléré de la fonction respiratoire [2].

Il semble acquis que l'asthme sévère (*voir Encadré*) représente la forme clinique pour laquelle inflammation et remodelage des bronches s'intriquent. C'est sur ces mécanismes qu'il faut envisager d'agir pour mieux contrôler la maladie de ces patients et en modifier le pronostic [3]. Pour étudier les phénomènes du remodelage bronchique en clinique, il existe plusieurs approches [3]. Mais c'est indiscutablement l'apport de la biopsie endobronchique obtenue relativement aisément au cours d'une fibroscopie souple qui a réellement fait progresser ce domaine. Le *Tableau I* résume les méthodes qui permettent d'étudier le remodelage.

### Les lésions qui caractérisent le remodelage : description des outils utilisés, et localisation des lésions

Les diverses approches techniques sont résumées dans le *Tableau I*.

- Les études autopsiques ont mis en évidence ces modifications structurales qui témoignent de la chronicité de la maladie [4]. Toutes ces études ont été relativement concordantes pour affirmer qu'il existe chez l'asthmatique décédé d'asthme aigu grave une augmentation globale de l'épaisseur de la paroi bronchique essentiellement liée à un dépôt excessif de molécules fibrillaires de la matrice extracellulaire, en particulier du collagène et de la fibronectine. Une hypertrophie plus qu'une hyperplasie du muscle lisse bronchique et une augmentation de la surface occupée par les glandes à mucus sont aussi constatées. Dans les situations ayant conduit à une issue fatale, une obstruction de la lumière bronchique par des bouchons de mucus est observée.
- Les études de biopsies endobronchiques se sont attaquées à vérifier ces observations et à les mettre en relation avec des caractéristiques cliniques en particulier avec le degré de contrôle et de sévérité de l'asthme [5]. Elles ont permis de confirmer l'existence d'anomalies persistantes, de mesurer leur évolution et leur réponse aux thérapeutiques habituelles. On notera un épaississement quantifiable de la membrane basale [6] dont la relation avec la sévérité de la maladie semble acquise [7], même si la spécificité de cette observation reste

#### DÉFINITION DE L'ASTHME SÉVÈRE

L'asthme sévère représente une entité clinique caractérisée par des symptômes qui ne sont pas contrôlés malgré un traitement qualifié d'optimal (selon les recommandations internationales du GINA, *global initiative against asthma*, par exemple) et un suivi en service spécialisé d'au moins six mois.

L'asthme sévère nécessite une approche diagnostique cohérente :

- réaffirmer la réalité du diagnostic d'asthme,
- apprécier avec les moyens actuels l'observance thérapeutique de ces patients,
- apprécier les comorbidités associées à l'asthme et évaluer les proportions dans lesquelles elles interfèrent avec le contrôle de l'asthme et l'observance thérapeutique.

Phénotypes d'asthme sévère :

- patients avec des exacerbations fréquentes (asthme presque mortel, séjours fréquents aux urgences, séjours en réanimation, asthme soudain et grave),
- patients dont l'obstruction bronchique est peu réversible et dont le handicap respiratoire est important (VEMS/CVL < 70 %, absence de réversibilité de plus de 12 % après  $\beta_2$ -agonistes ou une cure courte de corticoïdes par voie générale). Ces patients reçoivent, avec ou sans succès, des doses importantes de corticostéroïdes par voie inhalée ou même des corticoïdes par voie orale (corticodépendance, corticorésistance).

VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; CVL : capacité vitale lente.

Méthodes	Limites	Avantages
Tissus obtenus lors d'autopsies	Formes fatales Données cliniques peu fiables Aucune donnée évolutive	Des bronches aux alvéoles Fixation du poumon entier Formes les plus graves
Biopsies endobronchiques	Petite taille Reproductibilité des zones biopsiées impossible Bronches proximales quasi-uniquement Qualité variable	Reproductibilité des résultats possible Peu agressif Standardisation possible Inflammation et anomalies structurales associées Relations structure/fonction
Lavage bronchoalvéolaire	Arbre distal > proximal Variable en quantité Pas d'échantillon de tissu Inflammation > remodelage	Inflammation cellulaire Dosages de médiateurs Peu agressif Itération possible
Expectoration induite	Plutôt proximal Technique difficile Inflammatoire > remodelage	Inflammatoire Non invasif Dosages de médiateurs
Imagerie (TDM-IRM)	Reproductibilité Quantification Irradiation Harmonisation Coût	Non invasif Progrès méthodologiques Accessibilité croissante Suivi prospectif Remodelage > inflammation
Analyse de condensats d'air exhalé	Reproductibilité Validation/variabilité Inflammation > remodelage	Non invasif Simple Itératif
Monoxyde d'azote (NO) dans l'air exhalé	Faible spécificité, Nombreux facteurs de variabilité Inflammation >>> remodelage	Non invasif Simple Itératif

**Tableau I. Avantages et limites des différentes techniques d'analyse des altérations bronchiques chez les patients asthmatiques.**

mal définie (Figure 1). En effet, cet épaississement a pu être observé très tôt chez des enfants atteints d'asthme, mais également dans la BPCO (bronchopneumopathie obstructive) ou dans d'autres situations pathologiques sans nécessairement être en relation avec l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif peu réversible. Cet épaississement de la membrane basale est un reflet de l'augmentation globale de l'épaississement de la paroi bronchique si l'on en croit les corrélations faites au cours d'études autopsiques, ou, ce qui est encore plus convaincant, *in vivo* grâce aux mesures obtenues en imagerie des bronches (TDM, tomodensitométrie). La possibilité de modifier l'épaisseur de cet espace sous-épithélial avec les thérapeutiques actuellement disponibles reste un sujet difficile et controversé [8, 9].

• L'imagerie, surtout la TDM [10, 11], est un moyen séduisant pour étudier *in vivo* le remodelage de manière itérative et peu agressive (sauf en ce qui concerne l'irradiation qu'il convient de prendre en compte surtout chez les sujets les plus jeunes). L'harmonisation des méthodes de mesure et de quantification des manifestations du remodelage n'est pas encore acquise. L'observation d'un épaississement des parois bronchiques n'a pas encore été clairement mise en relation avec le risque clinique futur (Figure 2).

• La mesure, dans l'expectoration induite ou dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA), de protéines impliquées dans le renouvellement de la matrice extracellulaire ou impliquées dans la synthèse des molécules de la matrice a été possible, et une relation a été observée avec des témoins structuraux du remodelage comme l'épaississement de la membrane basale sur des biopsies bronchiques [12]. L'implication de telles observations sur le long terme reste possible mais non totalement prouvée.

• Il en est de même pour la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé. Le métabolisme du NO pourrait participer à la modification du *pool* de collagène de la matrice extracellulaire. Les sources locales de NO semblent plus liées à l'infiltrat inflammatoire essentiellement éosinophilique, mais les cellules épithéliales bronchiques en milieu inflammatoire surexpriment les NO synthases. Une surproduction de NO pourrait refléter en partie la chronicité et les remaniements structuraux des voies aériennes.

## La paroi bronchique : l'épithélium, l'espace sous-épithélial et l'interaction épithélio-mésenchymateuse

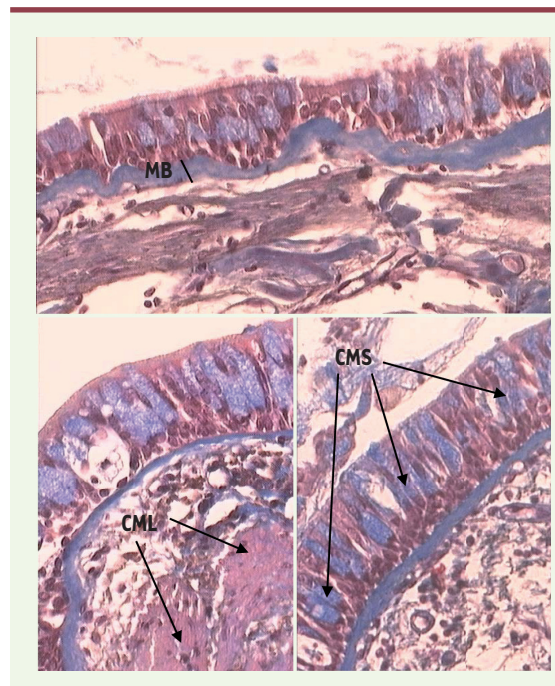
Un grand nombre d'observations suggèrent que, dans l'asthme, l'épithélium des voies aériennes inférieures est anormal dans sa morphologie et sa fonction. Il est le point de départ de réponses anormales à des stimuli de l'environnement, qui interfèrent ensuite dans les relations entre l'épithélium et les structures sous-jacentes mais aussi avec les cellules immunitaires et inflammatoires de la sous-muqueuse bronchique.

En effet, l'épithélium bronchique est en permanence confronté à des stimulus inflammatoires potentiellement préjudiciables. Après une agression, des mécanismes rapides de réparation impliquant la prolifération et la différenciation de cellules progénitrices résidentes et de cellules souches sont nécessaires pour maintenir une barrière protectrice intègre. Dans l'asthme, un défaut de cette capacité de réparation épithéliale a été démontré. Les conséquences directes sont encore mal connues, mais l'impact est significatif sur la fonction respiratoire.

Des altérations de l'épithélium ont été observées de façon quasi constante dans les biopsies endobronchiques de sujets asthmatiques légers : desquamation de l'épithélium pseudostratifié, perte des cellules ciliées et conservation seulement de quelques cellules basales reposant sur une membrane basale épaissie [13, 14]. À l'inverse, chez les patients asthmatiques sévères, les biopsies endobronchiques et nasales montrent l'absence de desquamation de l'épithélium de surface et la persistance de l'épaississement de l'espace sous-épithélial au contact de la membrane basale [7]. Dans l'asthme, une augmentation du dépôt des collagènes de type I, III et V, de la fibronectine et d'autres protéines de la matrice extracellulaire contribue à l'épaississement définitif de la paroi bronchique [15].

Les cellules épithéliales bronchiques issues d'asthmatiques sévères coexpriment de façon accrue des marqueurs de prolifération et d'activation cellulaires, suggérant que le processus de réparation de l'épithélium est anormal malgré une absence de desquamation [16]. Dans l'asthme sévère, le taux de prolifération de l'épithélium serait plus élevé avec une diminution d'expression de la protéine du rétinoblastome, une apoptose accrue des cellules épithéliales (diminution de l'expression de Bcl-2) et une diminution des autres formes de mort cellulaire [17]. Parmi les facteurs de croissance, le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*) est surexprimé dans les cellules épithéliales bronchiques d'asthmatiques, ce qui est corrélé avec le nombre de fibroblastes présents sous la membrane basale et l'épaississement de celle-ci. Une augmentation d'EGF (*epidermal growth factor*) et des altérations de l'expression de son récepteur ont été détectées dans les zones lésées de l'épithélium. Certains auteurs suggèrent que des anomalies d'expression et/ou de fonction de l'EGF et de son récepteur favoriseraient la persistance des lésions épithéliales, en empêchant le déroulement normal du processus de réparation [19].

Le nombre de cellules sécrétrices de mucus est augmenté, conduisant à l'augmentation des mucines stockées dans l'épithélium et des mucines sécrétées dans l'expectoration. Les conséquences fonctionnelles de ce changement incluent la production d'expectoration et le rétrécissement des voies aériennes, ce qui conduit à des exacerbations graves de la

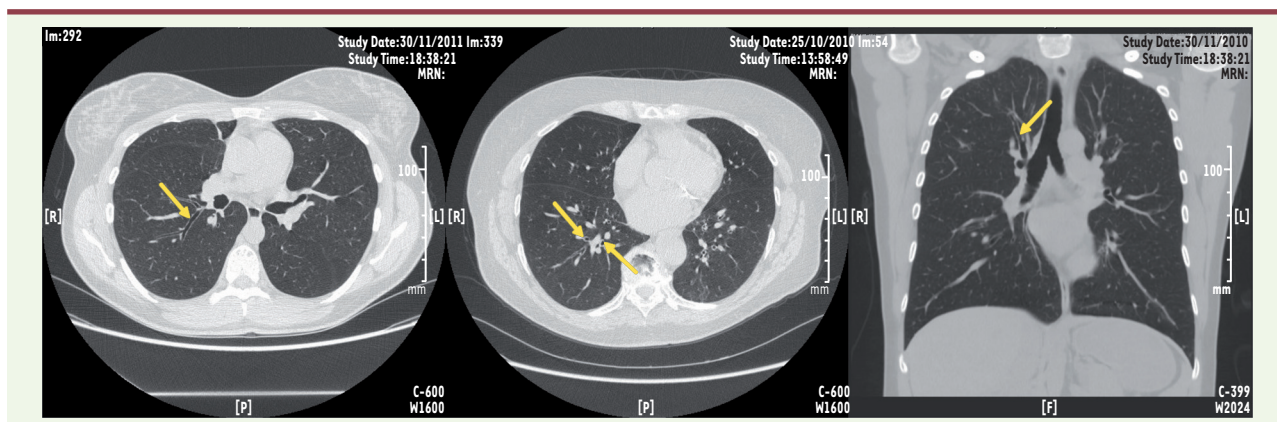


**Figure 1. Coupes de biopsies bronchiques obtenues par fibroscopie chez trois sujets asthmatiques.** Les coupes ont été fixées puis incluses en paraffine et le collagène coloré au trichrome Masson. Noter l'augmentation des cellules mucosécrétrices (CMS), l'épaississement de la membrane basale (MB) et l'hyperplasie du muscle lisse bronchique. CML : cellules musculaires lisses.

maladie [18]. Une augmentation de l'expression d'endothéline 1 a également été détectée dans l'épithélium bronchique de patients asthmatiques [20] suggérant un effet bronchoconstricteur accru. Cette observation met en exergue l'importance des relations entre épithélium et muscle lisse bronchique dans le contexte de l'unité épithélio-mésenchymateuse. Le remodelage des cellules musculaires lisses est caractérisé par une augmentation du dépôt des protéines de la matrice extracellulaire dans et autour du muscle et par une hypertrophie (augmentation de la taille) et une hyperplasie de ce muscle lisse bronchique (augmentation du nombre des cellules musculaires) [21].

D'autre part, les cellules épithéliales peuvent perdre leurs caractéristiques et acquérir des propriétés migratoires. Ce processus est en partie la conséquence de la formation de fibroblastes pendant la réparation bronchique. Comme l'épithélium, les cellules mésenchymateuses d'asthmatiques sont fonctionnellement anormales : les myofibroblastes sont plus nombreux et les fibroblastes sont capables de proliférer *in vitro* en l'absence de facteurs de croissance exogènes [22]. L'origine de ces cellules est hypothétique : il pourrait s'agir de cellules souches mésenchymateuses, mais





**Figure 2. Tomodensitométrie des bronches chez un patient atteint d'asthme.** Les parois des bronches apparaissent épaissies en coupe transversale ou en coupe longitudinale (marquées par une flèche).

aussi d'une différenciation des cellules épithéliales dans le cadre d'une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), processus qui s'accompagne d'une reprogrammation cellulaire et a été décrit dans l'embryogenèse et l'oncogenèse. Cette TEM semble présente dans les cellules épithéliales issues de brosse bronchique chez des enfants asthmatiques et cultivées *in vitro*. Le TGF- $\beta$  et certaines métalloprotéinases comme la MMP3, ainsi que la fibronectine, participent de façon active à la promotion de la TEM et sont impliqués dans le remodelage de l'épithélium en particulier dans l'asthme [23, 24].

Ces phénomènes pourraient être responsables du remodelage tissulaire qui conduirait progressivement à une perte de la réversibilité des anomalies, une fonction pulmonaire anormale et une résistance aux traitements [25].

### Les conséquences cliniques des anomalies associées au remodelage bronchique

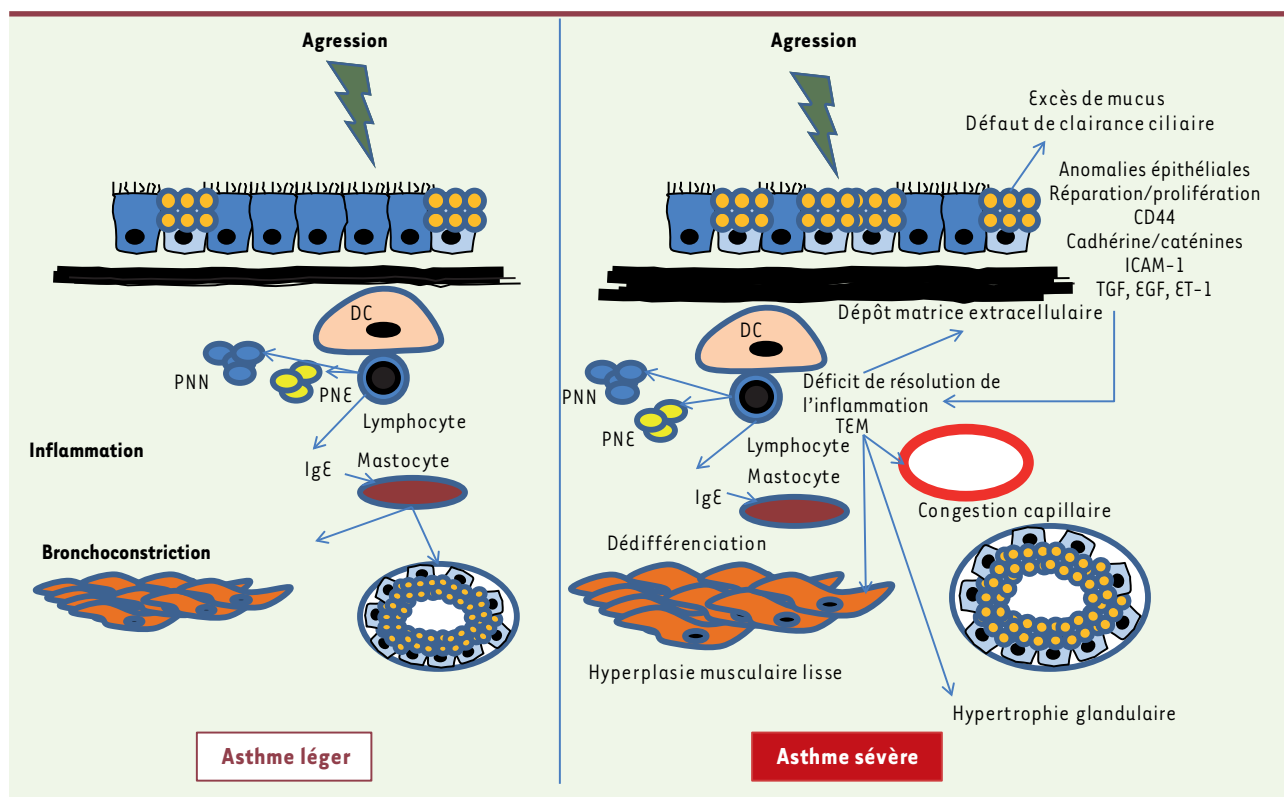
Les symptômes de brève durée et les exacerbations constituent les stigmates du diagnostic clinique de l'asthme et reflètent l'obstruction excessive des voies aériennes à la fois proximales et distales. Cette obstruction des bronches peut avoir plusieurs origines : (1) l'accumulation intraluminaire de sécrétions incluant mucus, débris cellulaires et liquides exsudés de la paroi ; (2) une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique du fait de l'œdème ; (3) l'hyperplasie des cellules structurales ; et (4) l'infiltration par des cellules inflammatoires. À ces anomalies s'ajoute une bronchoconstriction active par raccourcissement des muscles lisses entourant les voies aériennes proximales. L'expectoration chronique et l'hypersécrétion lors des exacerbations sont des caractéristiques de l'asthme.

Certaines études ont montré une relation entre l'hyperréactivité bronchique et la desquamation épithéliale, cette dernière facilitant l'accès des agents délétères aux terminaisons nerveuses de la sous-muqueuse qui contrôlent cette constriction. L'épaississement de l'espace sous-épithélial, le nombre de fibroblastes et l'épaisseur de la couche musculaire lisse ont été corrélés avec l'importance de l'hyperréactivité bronchique. Cependant, aucune relation linéaire n'a été démontrée

entre le volume du muscle lisse bronchique de la sous-muqueuse et le niveau d'hyperréactivité bronchique dans un groupe d'asthmatiques légers [26].

L'imagerie a également montré, de façon indirecte, la relation plus ou moins étroite entre la taille de la paroi bronchique et la sévérité clinique et fonctionnelle de l'asthme. La spécificité du remodelage est variable selon les études, mais sa relation avec l'obstruction bronchique persistante est constante. Cette obstruction persistante peut résulter soit d'une atteinte précoce chez un enfant dont le poumon ne peut terminer sa croissance normalement, soit d'une mauvaise réparation durable de la paroi bronchique. L'hyperréactivité bronchique et le tabagisme sont parmi les facteurs de risque de déclin accéléré de la fonction respiratoire. La nature de l'inflammation bronchique (éosinophilique ou non) pourrait participer à la persistance des anomalies de la fonction respiratoire dans l'asthme sévère. Le suivi de cohortes d'asthmatiques plaide pour une apparition précoce et irréversible de ces anomalies structurales, confirmant un phénotype particulier d'asthme sévère. La recherche d'un génotype spécifique associé n'a pas été couronnée de succès à ce jour [27, 28].

La constatation de telles anomalies structurales sur des biopsies d'enfants, en particulier chez les enfants asthmatiques sévères, plaide pour cette hypothèse d'un début précoce, même si on ignore totalement ce que deviendront ces manifestations anatomopathologiques de remodelage au cours du vieillissement et leurs conséquences cliniques [29]. Chez l'adulte, des éléments de remodelage ont été détectés chez des patients atteints de rhinites non asthmatiques au moins deux ans avant qu'ils ne développent des manifestations cliniques d'asthme. De la même façon, les signes de remodelage bronchique augmentent chez les patients qui vieillissent. La relation avec l'inflamma-



**Figure 3.** Schéma de synthèse des principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme et l'asthme sévère. PNN : polynucléaire neutrophile ; PNE : polynucléaire éosinophile ; DC : cellule dendritique ; IgE : immunoglobuline E ; ICAM-1 : *intercellular adhesion molecule* ; TGF $\beta$  : *transforming growth factor*  $\beta$  ; EGF : *epidermal growth factor* ; ET-1 : endothéline-1 ; TEM : transition épithélio-mésenchymateuse.

tion semble cruciale pour déclencher l'expression clinique de l'asthme. Un contact environnemental délétère semble une piste sérieuse pour dater cette révélation asymptomatique [30].

### Les thérapeutiques actuelles et futures

Les études chez l'animal ont permis de montrer qu'il était possible de prévenir les changements structuraux induits par un test de provocation de l'asthme par l'allergène grâce à un traitement corticoïde administré par inhalation avant l'allergène. S'il est utilisé *a posteriori*, ce traitement est inefficace [31]. Comme nous l'avons vu, l'épaississement de l'espace sous-épithélial est observé très tôt chez l'enfant. Si on estime que ces changements précèdent le diagnostic clinique, les interventions thérapeutiques de type anti-inflammatoire n'interviendront peut-être jamais assez tôt pour être efficaces [2].

Les résultats des traitements par des fortes doses de CSI sont contradictoires : pour certains, elles entraînent une diminution de l'hyperactivité bronchique attribuée pour les deux tiers à une diminution du remodelage, et un tiers à la diminution de l'inflammation [32]. En revanche, d'autres études n'ont pas permis de conclure à un effet des CSI sur le remodelage bronchique [33]. Des études longitudinales menées dans des cohortes d'enfants ou d'adultes nouvellement diagnostiqués ont montré que le déclin du VEMS et l'hyperactivité bronchique étaient d'autant plus importants que l'introduction des CSI était tardive [34].

Les effets des traitements anti-inflammatoires actuels sur le remodelage bronchique sont limités, ce qui justifie la poursuite des recherches visant à mieux comprendre le rôle de l'impact de ce remodelage pour proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Par exemple, la thermoplastie, technique qui, par échauffement direct par voie endobronchique du muscle lisse, permet une diminution de la taille de celui-ci, représente une innovation thérapeutique pour certains patients [35].

Au total l'épithélium bronchique représente la cible des agressions exogènes qui déclenchent les phénomènes inflammatoires, mais il participe aussi à la pérennisation de ces processus et au remodelage de la paroi bronchique dans l'asthme. On peut donc considérer l'asthme comme une maladie chronique de l'épithélium et les actions thérapeutiques doivent cibler les altérations de ce tissu.

### Conclusion

L'inflammation chronique et le remodelage des voies aériennes contribuent tous deux, par leurs interdépendance, à l'expression clinique de l'asthme. Cependant, les anomalies structurales bronchiques ont des consé-

quences potentielles spécifiques à l'origine des exacerbations les plus graves (bouchons muqueux), du déclin accéléré de la fonction respiratoire et de la persistance d'une obstruction bronchique. L'hétérogénéité clinique et l'interaction complexe entre cellules de structures et cellules inflammatoires expliquent que les mécanismes soient incomplètement compris (Figure 3). Une meilleure connaissance de ces interactions devrait permettre d'améliorer la prise en charge clinique et de mieux comprendre l'histoire naturelle de cette maladie.

## SUMMARY

### Airway remodeling in asthma: clinical and functional correlates

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways associated with bronchial hyperresponsiveness and permanent structural changes. Asthma can cause progressive lung impairment with a progressive decline of lung function leading to partially reversible or irreversible airway obstruction. These structural changes are called airway remodelling including loss of epithelial integrity, thickening of basement membrane, subepithelial fibrosis, goblet cell and submucosal gland enlargement, increase smooth muscle mass, decreased cartilage integrity and increased airway vascularity. These remodelling changes contribute to thickening of airway walls and consequently lead to airway narrowing, bronchial hyperresponsiveness, airway oedema and mucous hypersecretion. Airway remodelling is associated with a poorer clinical outcome among patients with asthma. Early diagnosis and prevention has the potential to decrease disease severity, to improve control and to prevent disease expression.

## CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Chanez P, Vignola AM, Vic P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 588-95.
- Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond)* 2005 ; 108 : 463-77.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1337-48.
- James AL, Maxwell PS, Pearce-Pinto G, et al. The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1590-5.
- James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J* 2007 ; 30 : 134-55.
- Jeffery P, Holgate S, Wenzel S. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : S1-17.
- Bourdin A, Neveu D, Vachier I, et al. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1367-74.
- Chanez P, Bourdin A, Vachier I, et al. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1 : 184-90.
- Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1043-51.
- De Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, et al. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 116 : 750-4.
- Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 983-8.
- Redington AE, Madden J, Frew AJ, et al. Transforming growth factor-beta 1 in asthma. Measurement in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 642-7.
- 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 : 1745-53.
- Ordenez C, Ferrando R, Hyde DM, et al. Epithelial desquamation in asthma: artifact or pathology? *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2324-9.
- Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 215-25; quiz 226.
- Vignola AM, Chiappara G, Siena L, et al. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 738-46.
- Cohen L, E X, Tarsi J, et al. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 138-45.
- Fahy JV. Remodeling of the airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : S46-51.
- Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *Faseb J* 2000 ; 14 : 1362-74.
- Redington AE, Springall DR, Meng QH, et al. Immunoreactive endothelin in bronchial biopsy specimens: increased expression in asthma and modulation by corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 544-52.
- Bara I, Ozier A, Tunon de Lara JM, et al. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J* ; 36 : 1174-84.
- Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J* 2007 ; 29 : 976-85.
- Hackett TL, Warner SM, Stefanowicz D, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in primary airway epithelial cells from patients with asthma by transforming growth factor-beta1. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 122-33.
- Kicic A, Hallstrand TS, Sutanto EN, et al. Decreased fibronectin production significantly contributes to dysregulated repair of asthmatic epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 889-98.
- Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, et al. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2009 ; 118 : 439-50.
- Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE, et al. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 1001-6.
- Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1480-8.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1414-22.
- Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 78-82.
- Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 663-9.
- Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 674-9.
- Ward C, Pais M, Bish R, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002 ; 57 : 309-16.
- Chakir J, Shannon J, Molet S, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 1293-8.
- Overbeek SE, Rijnbeek PR, Vons C, et al. Effects of fluticasone propionate on methacholine dose-response curves in nonsmoking atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 2256-62.
- Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 116-24.

## TIRÉS À PART

I. Vachier