Cellules Th17: un rôle dans l'asthme sévère ?

Unité Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291

Antoine Magnan

Université de Nantes,
Service de Pneumologie
Plate-forme Transversale d'Allergologie
INSERM UMR 1087 équipe ***Pathologies bronchiques et allergies***
Département Hospitalo-Universitaire DHU2020

antoine.magnan@inserm.fr
dhu2020.org

Liens d'intérets

En relation avec cette présentation, je déclare les liens d'intérets suivants:

- Investigateur dans les essais cliniques:

  GSK, Boehringer, Novartis, Astra-Zeneca, Roche

- Consultant, boards d'experts:

  Novartis, Teva, Mundipharma, Takeda, Boehringer

- Symposia:

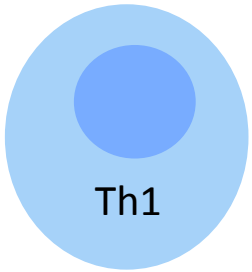
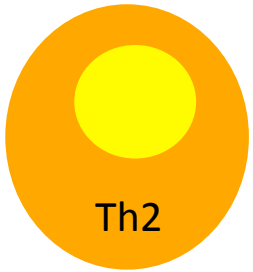
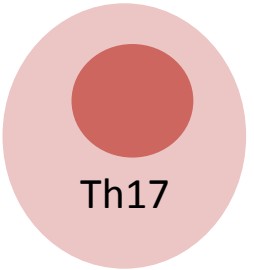
  ALK, Stallergènes, Novartis, Schering-Plough, MSD, Chiesi,

  GSK, Mundipharma, Takeda

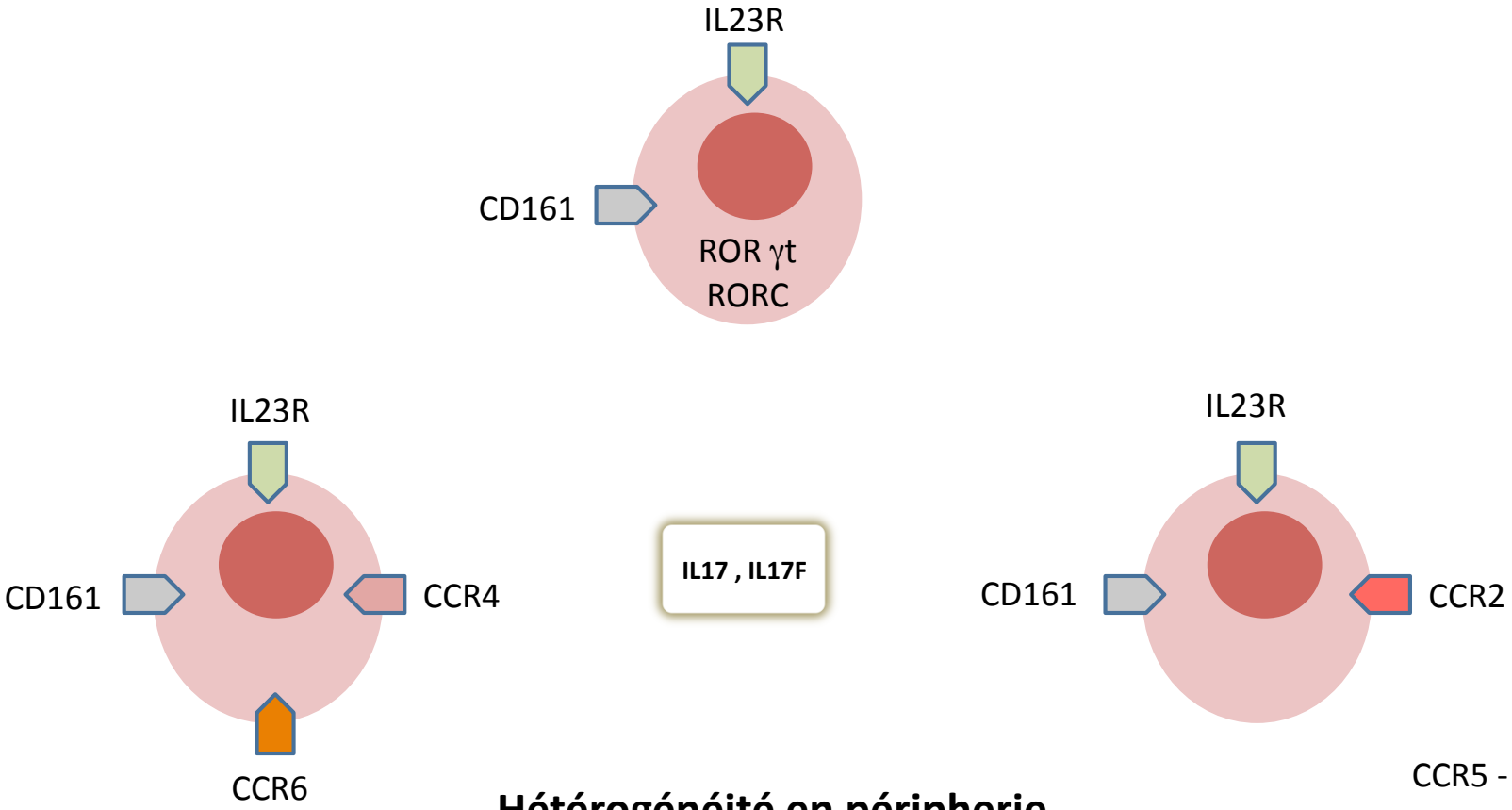
- Contrat de recherche: MSD

- -

Lymphocytes T CD4+

	Th1	Th2	Treg	Th17
	IL12, IL18	IL-4	IDO, IL-10	IL-6, TGF-β
				
	T-Bet	GATA-3	Fox p 3	Ror γ T
	IFN-γ,	IL-4, IL-5, IL-13	IL-10, TGF-beta	Famille de l'IL17
	Cytotoxicité, Phagocytose	IgE Inflammation éosinophilique	Tolerance	Inflammation neutrophilique
	Anti-virale Anti-tumorale granulomes	Allergie		Pathogènes extra-cellulaires Infections fongiques
				Autoimmunité

Th17: lignage spécifique



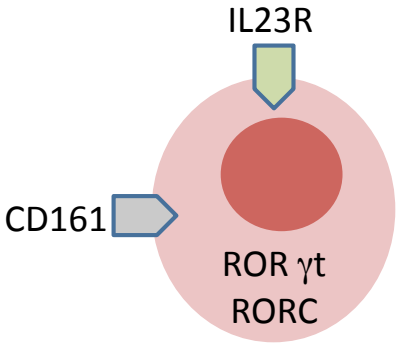
Hétérogénéité en péripherie

Maddur, Am J Pathol 2012

Différenciation Th17

IL23
-Cellules myeloïdes activées
(stabilisation)

IL-6
- cellules innées
- celules B
- cellules T
- cellules structurales



TGF-β
- Leucocytes
- Cellules stromales

TNF, IL1-β

IL17, IL17 B, C, D, F,
TGF-β, IL21, IL22, IL25, CCL20,
IL8, IL26, IL10

IL21
-Th17
-Supplée à l'IL-6
(amplification)

Maddur, Am J Pathol 2012

Th17 et autres populations Th

- Différenciation Th17
  - Inhibée par IFN-γ & IL-4 (t Bet & GATA 3 vs ROR γt)

    Lazarevic, Nature Immunol 2011
  - Régulation réciproque de Fox p 3 & ROR γt

    Zhang, Nat Immunol 2008

    Zhou, Nature 2008

- Instabilité**(Plasticité)** desTh17
  - Cellules co exprimant IFN-γ / IL17, T-bet/RORγT, IL17/IL4

    Wang, J Exp Med 2008

    Lexberg, Eur J Immunol 2010
  - **Selon le contexte inflammatoire**

    Van Hamburg,Eur J Immunol 2008

Fonctions des cellules Th17

- IL17 (IL17A) and IL17F
  - Ont des fonctions similaires
  - Sont génétiquement liées
  - Partagent le même récepteur l'hétérodimère IL17RA – IL17RC
  - **Recrutement, activation & migration des neutrophiles**
  - Ciblent cellules endotheliales, fibroblastes, **cellules musculaires lisses** pour produire des cytokines pro-inflammatoires
- IL22
  - Appartient à la famille de l'IL-10
  - Se fixe sur le récepteur IL22R1/IL10R2 **largement exprimé sur les cellules épithéliales** mais pas les cellules immunes**.**
  - Essentielle pour la fonction de barrière immunitaire

Korn, Annu Rev Immunol 2009

Maddur, Am J Pathol 2012

Functions of Th17 cells

- IL21
  - IL21R exprimé sur les cellules B, T et autres cellules myeloïdes
  - Différenciation des cellulesTh17
  - Différenciation des cellules CD8+, B, NK and NKT
  - **Production d'IL8** par les DCs et les macrophages

- CCL20
  - Ligand de CCR6 (DCs, B, cellules T)
  - Activité Antimicrobienne
  - Recrutement des cellules Th17
  - Induit par l'IL17

Korn, Annu Rev Immunol 2009

Maddur, Am J Pathol 2012

Th17 au cours des maladies auto-immunes

- Polyarthrite rhumatoïde

Shen H, Arthritis Rheum 2009

Kxok, Arthritis Rheum 2012

- Lupus érythémateux disséminé

Doreau, Nat Immunol 2009

- Sclérose en plaques (EAE)

Komiyama, J Immunol 2006

Codarri, Nat immunol 2011

- Psoriasis

Lowes, J Invest Dermatol 2008

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Zenewicz, Immunity 2008

Pertinence du role des cellules Th17 dans l'asthme

Cellules Th

-Augmentent l'activation Th2

Park Nat immunol 2005

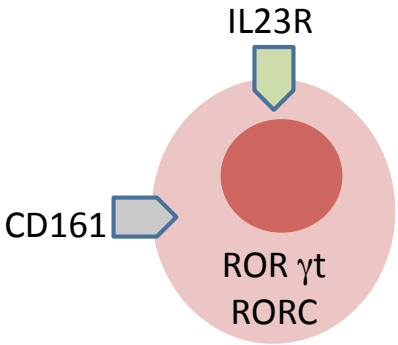
Korn Annu Rev immunol 2009

- Cellules Th17 productrices d'IL-4

Cosmi, JACI 2010,

-CellulesTh2 productrices d'IL-17

Wang J exp Med 2010



Muscle lisse

- Cytokines pro inflammatoires

Park Nat immunol 2005

Korn Annu Rev immunol 2009

Kudo, Nature Med 2012

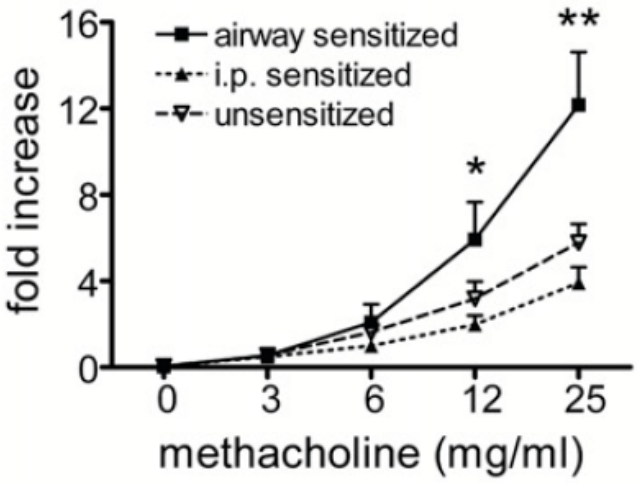
Cellules épithéliales

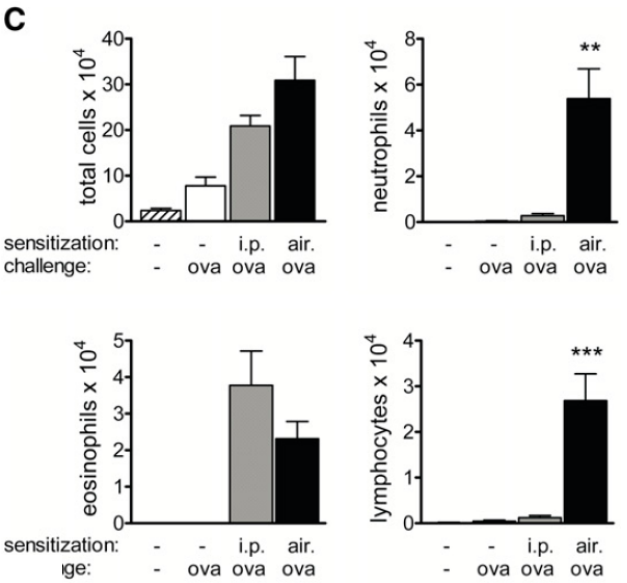
Korn Annu Rev immunol 2009

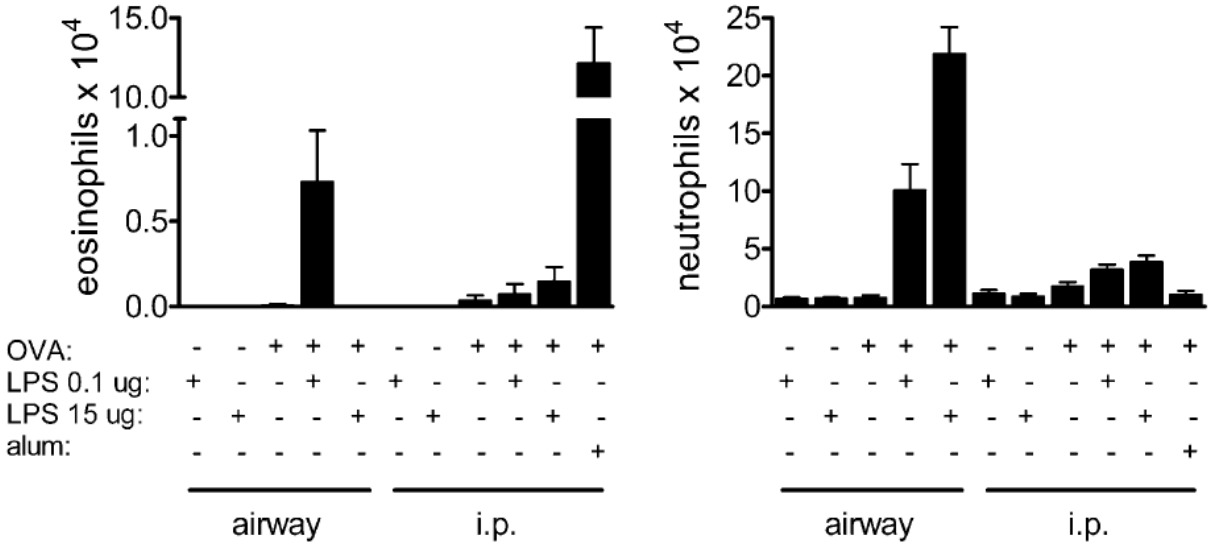
Neutrophiles

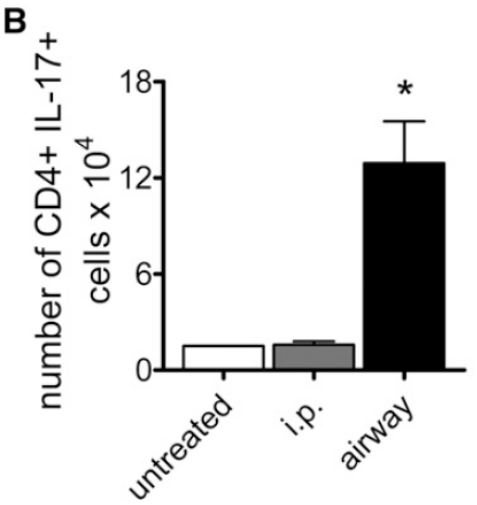
- Asthme sévère
- Asthme cortico-résistant

Cellules Th17, hyperréactivité des voies aériennes et neutrophiles chez la souris



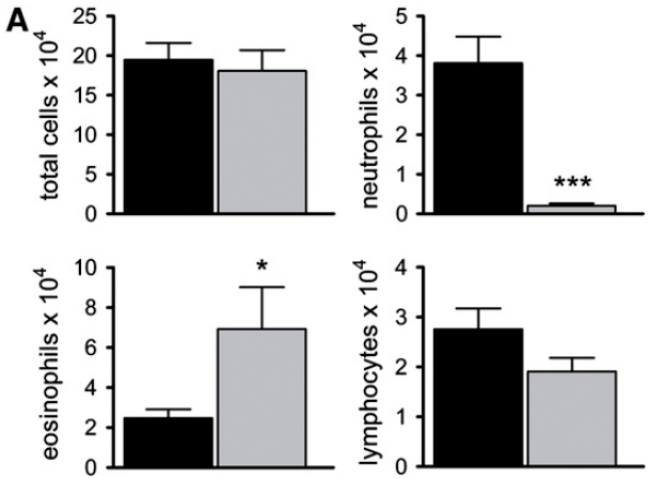


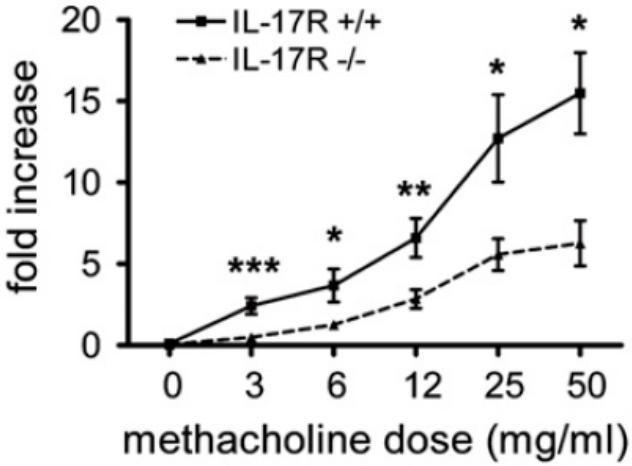


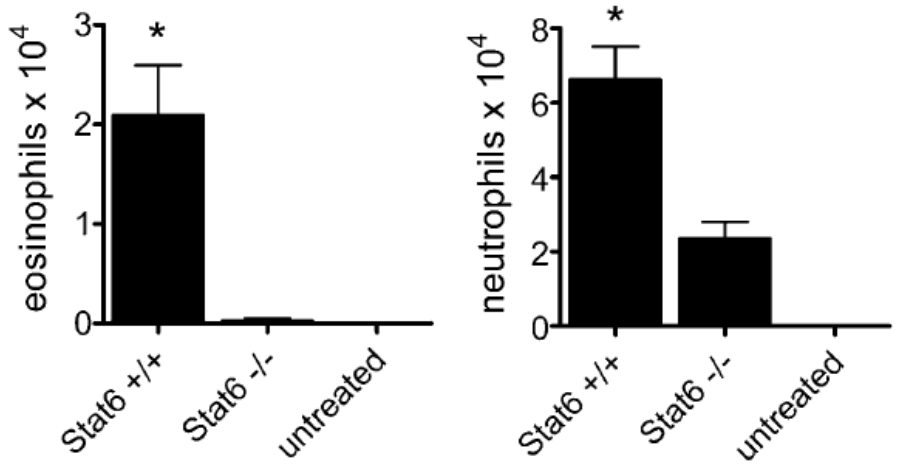


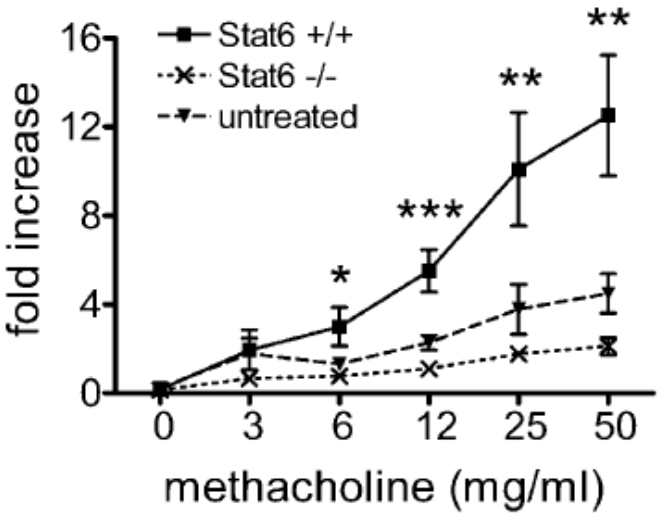
Wilson, AJRCCM 2009

Synergie entre cellules Th17 & Th2



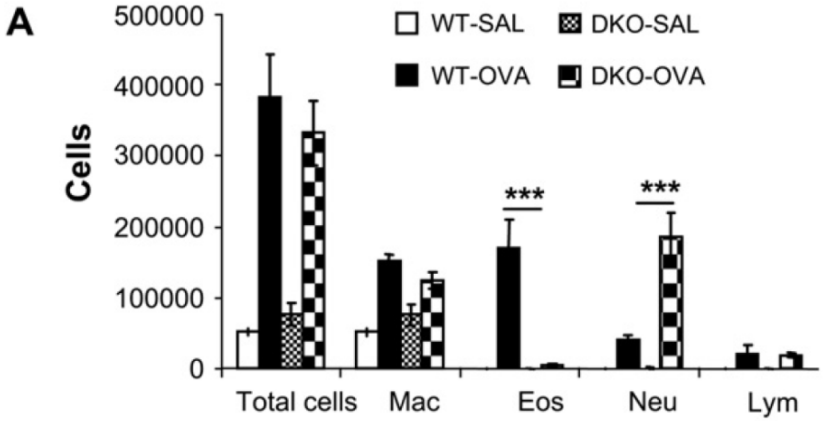


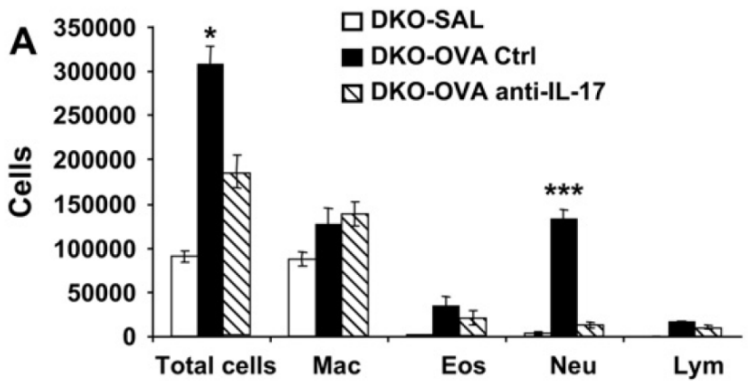


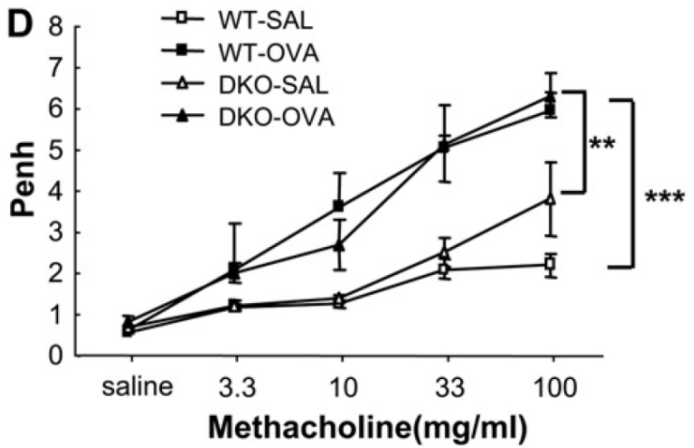


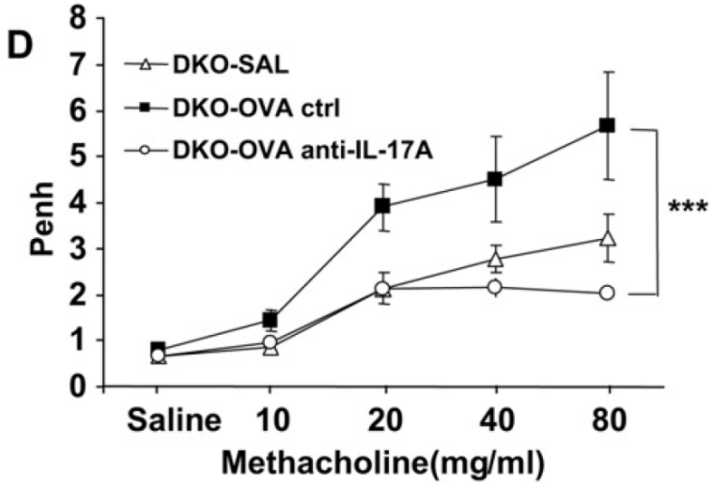
Wilson, AJRCCM 2009

Les cellules Th17 induisent l'hyperréactivité en l'absence d'IL-4 & d'IL-13



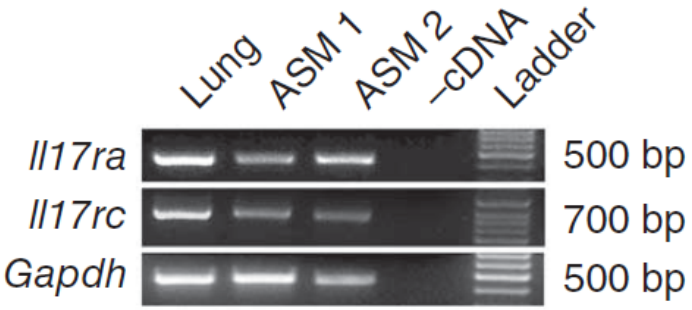


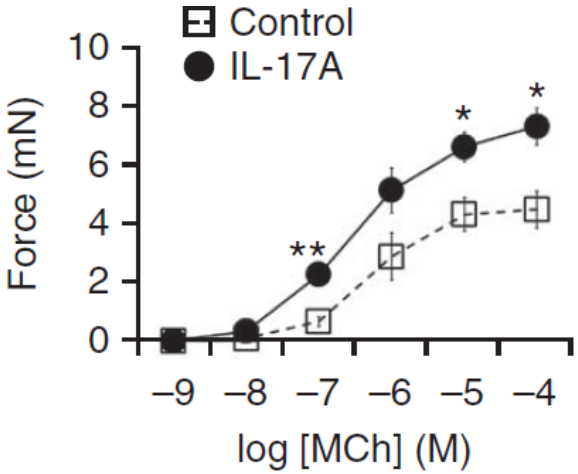


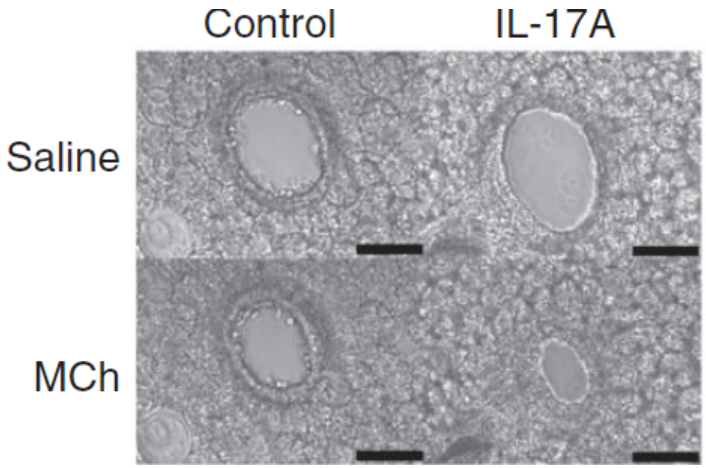


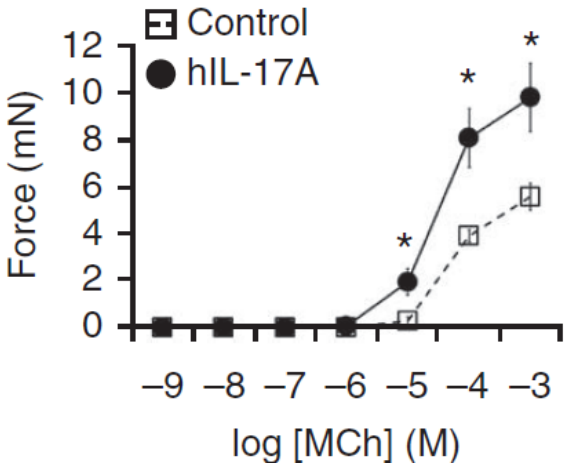
He, JACI 2009

L'IL17 A augmente la contraction musculaire lisse









Kudo, Nature Med 2012

Cellules Th17, hyperréactivité des voies aériennes et neutrophiles chez la souris

- Cellules Th17 directement liées à l'hyperréactivité et à l'inflammation pulmonaire à neutrophiles

Wilson, AJRCCM 2009

He, JACI 2009

Kudo, Nature Med 2012

- Relations complexes avec les autres cellules T:
  - Synergie avec IL-4, IL-13

Wang, J exp Med 2010

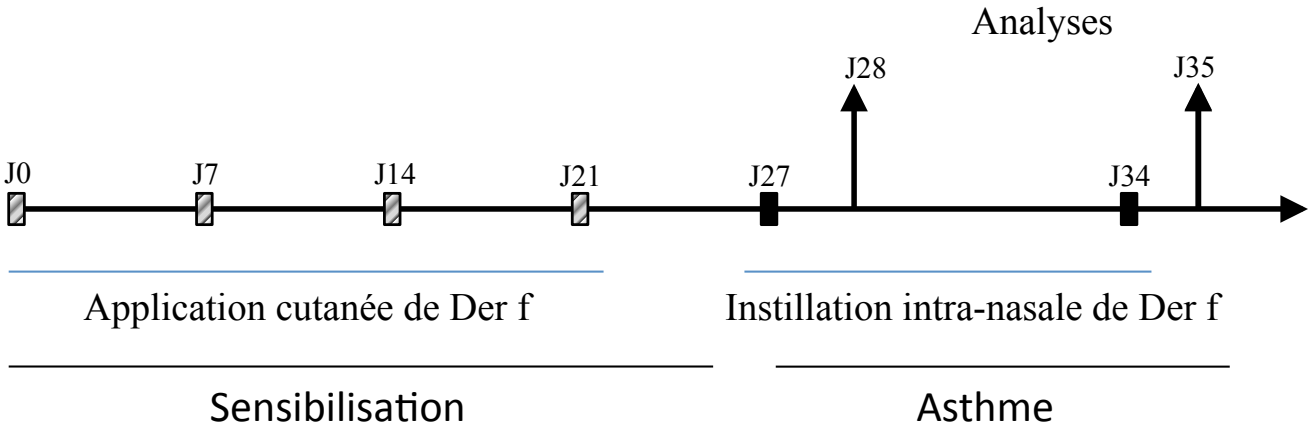
Lajoie, Nature immunol 2010

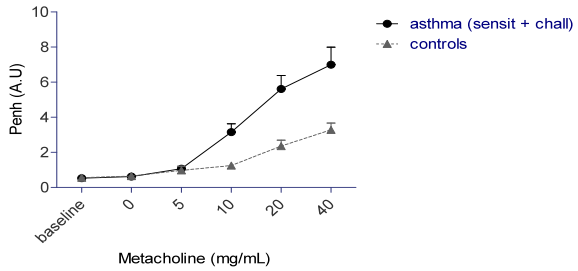
  - Antagonisme avec les cellules Th2

Schnyder-Candrian, J Exp Med 2006

- Variabilité des modèles et importance du fond génétique
- Importance de la cinétique de la réponse inflammatoire

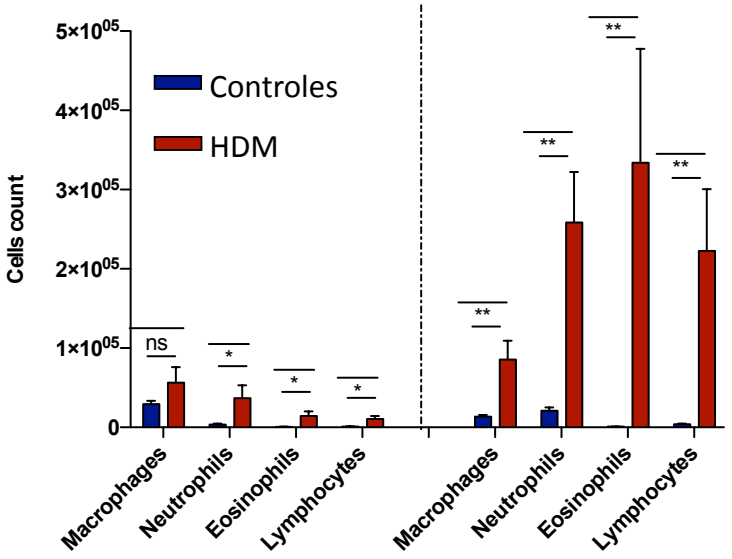
HDM-induced asthma after epicutaneous sensitization





HDM

Controles

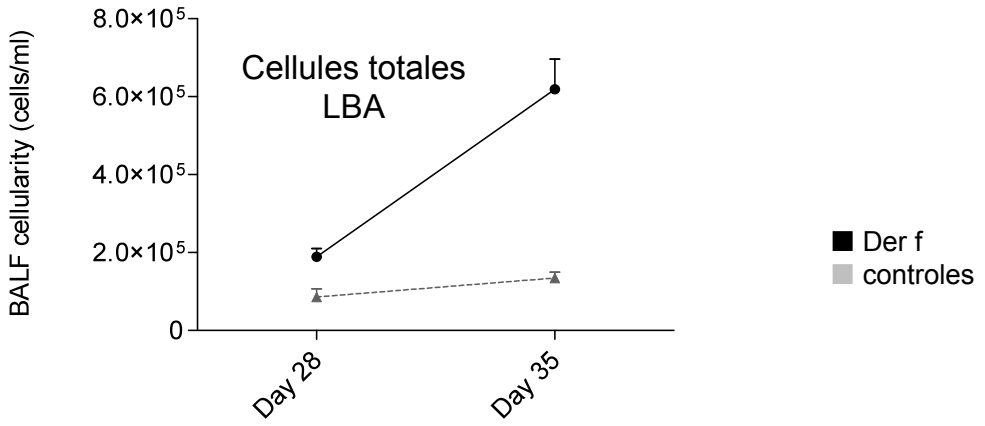


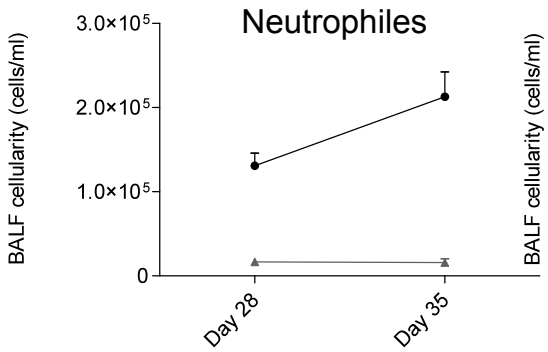
2 challenges

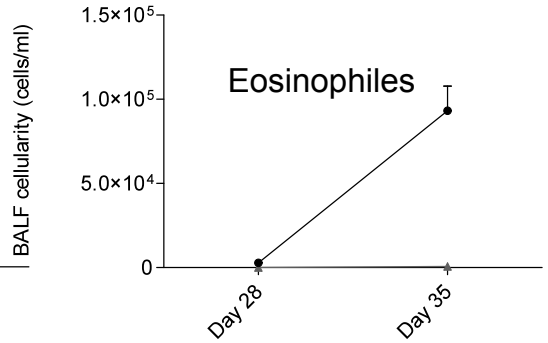
Sensibilisation cutanée
+ 2 challenges

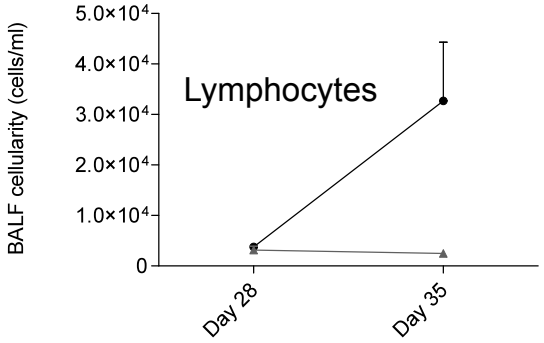
Chesné J, et coll

Effet du deuxième challenge



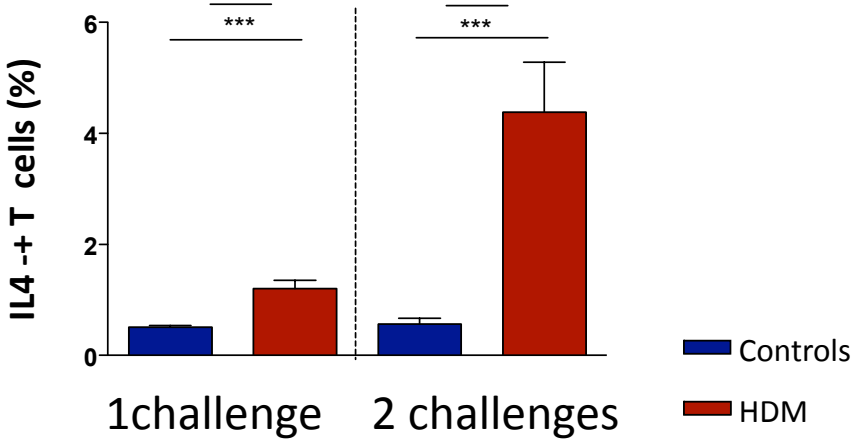


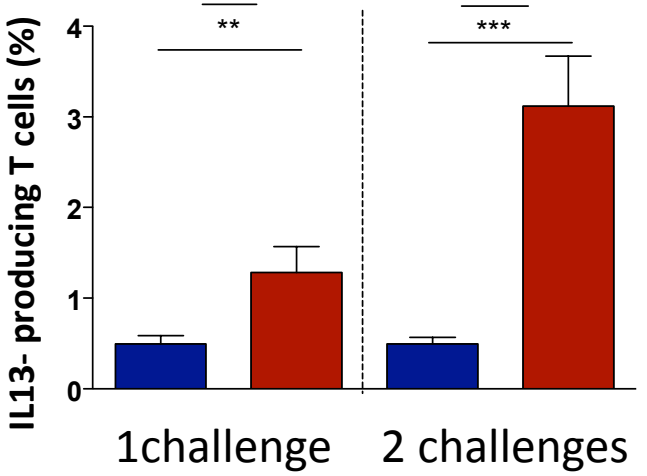


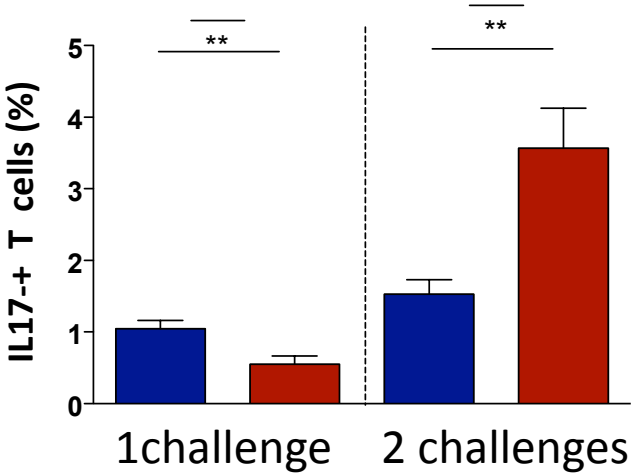


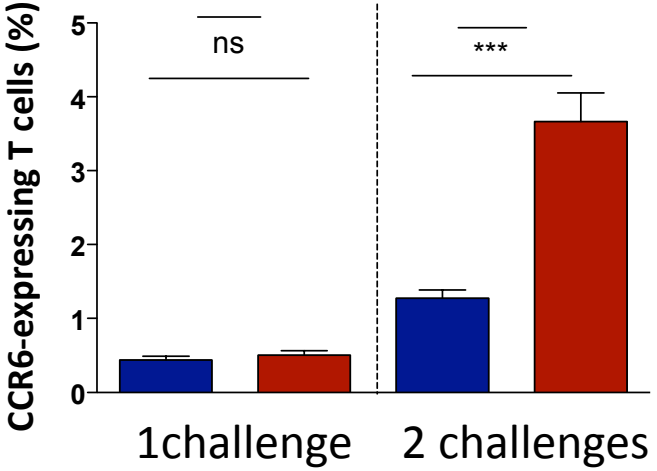
Chesné J, et coll

Activation Th17 retardée

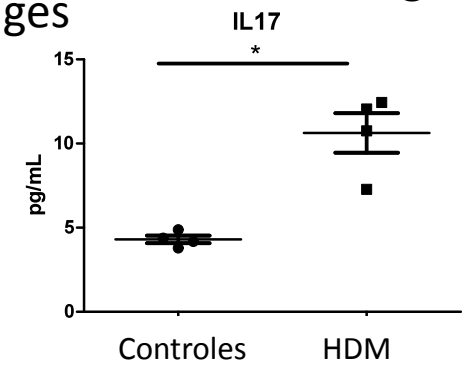




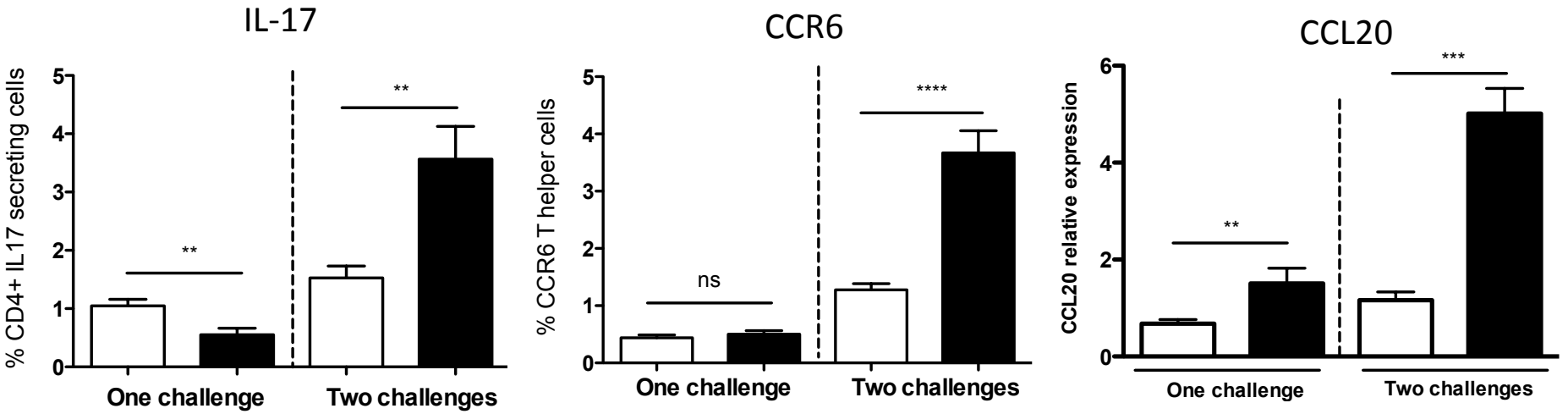




Chesné J, et coll

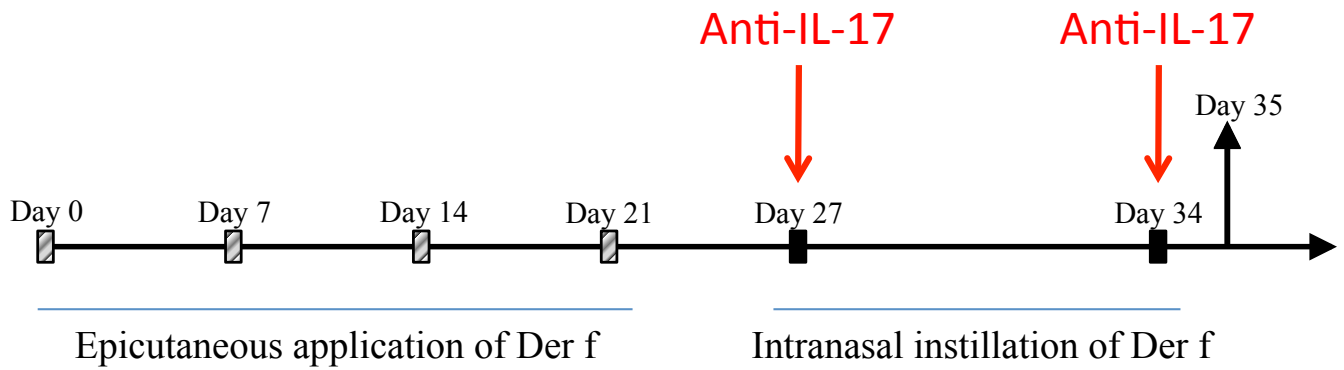


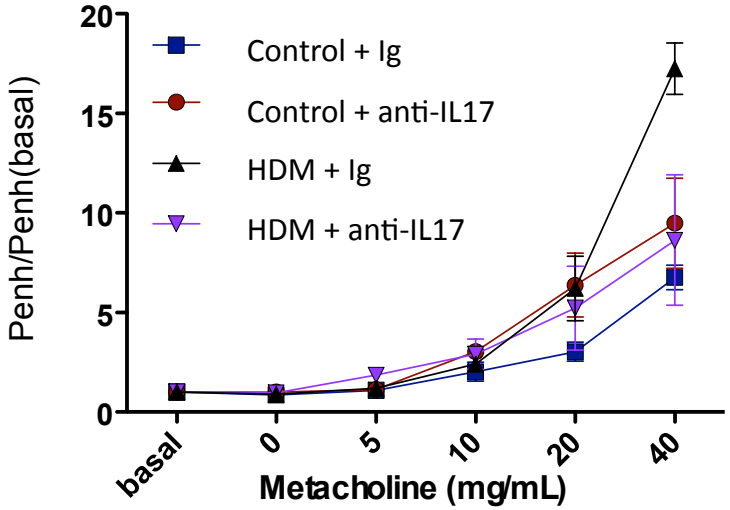
Activation Th17 retardée

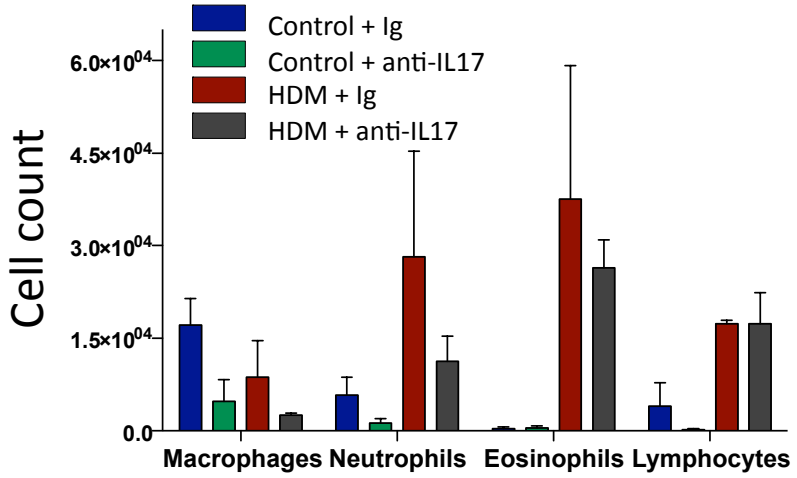


(Chesné et Braza, en cours, 2013)

Le blocage de l'IL-17 abomlit l'hyperréactivité et diminue l'inflammation

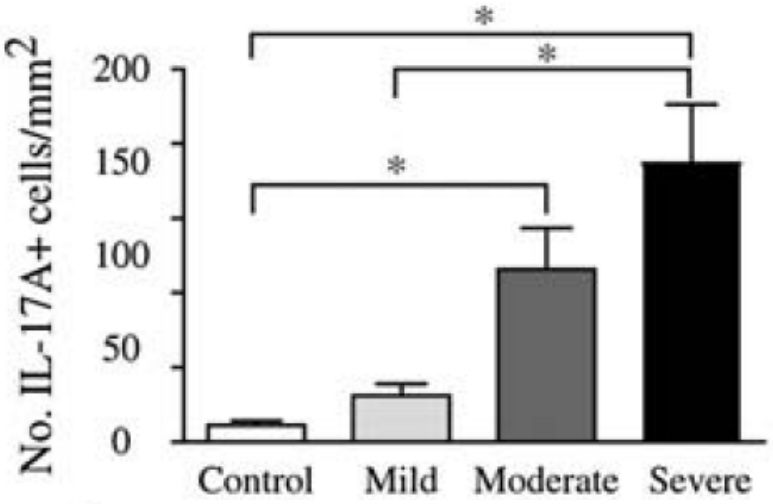


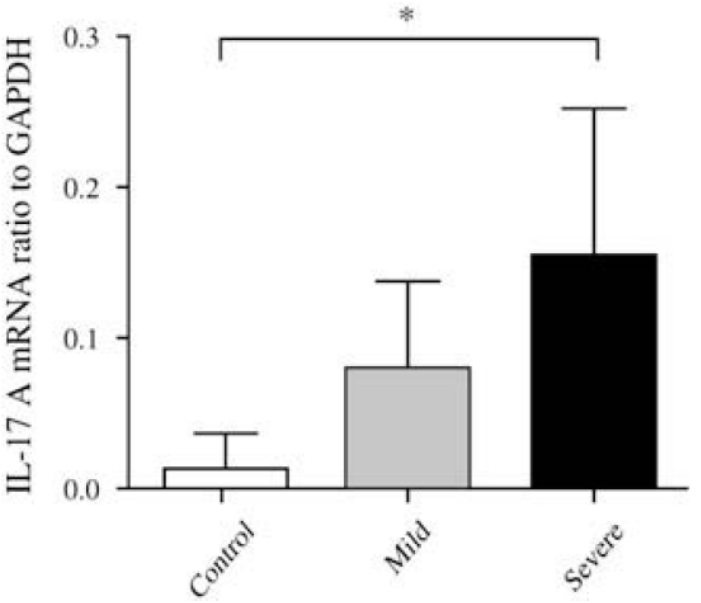


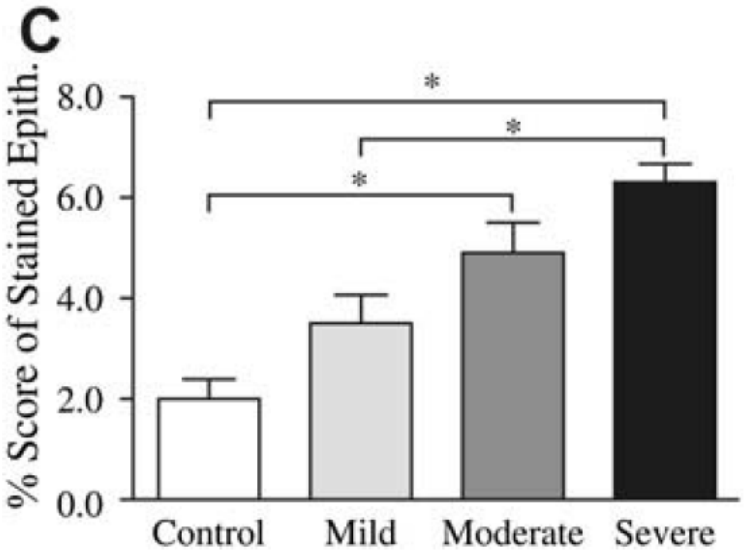


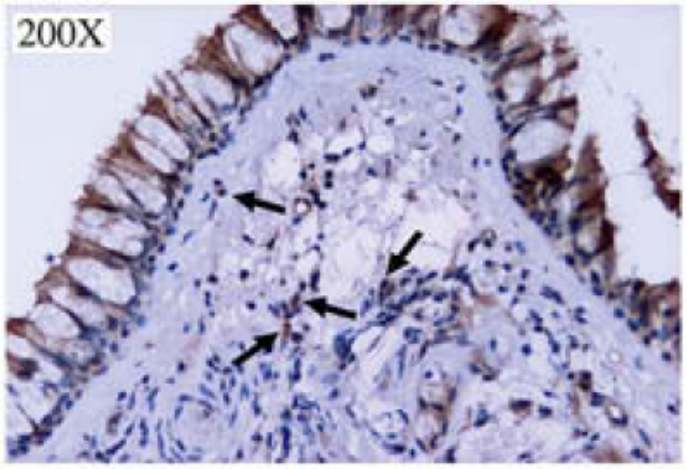
Chesné J, et coll

Expression de l' IL 17A & de l'IL17F chez l'homme et relation avec la sévérité



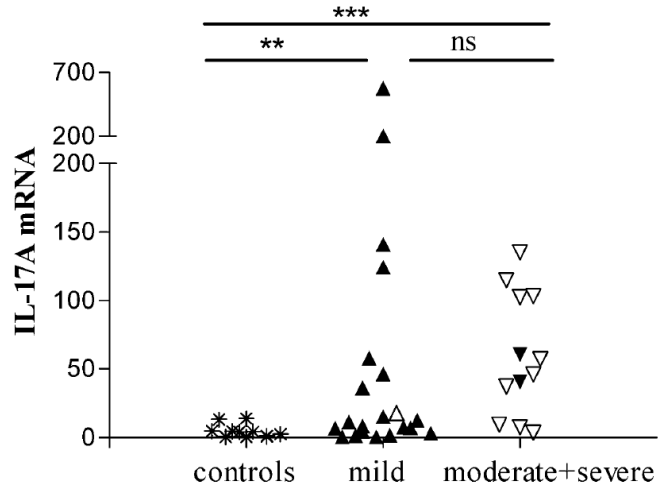


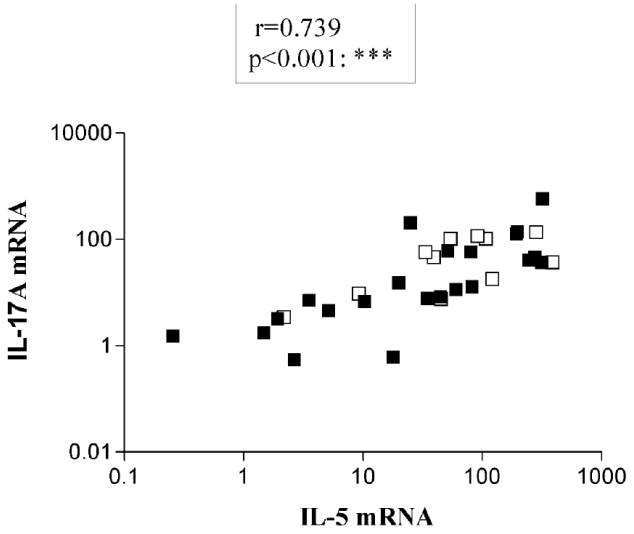


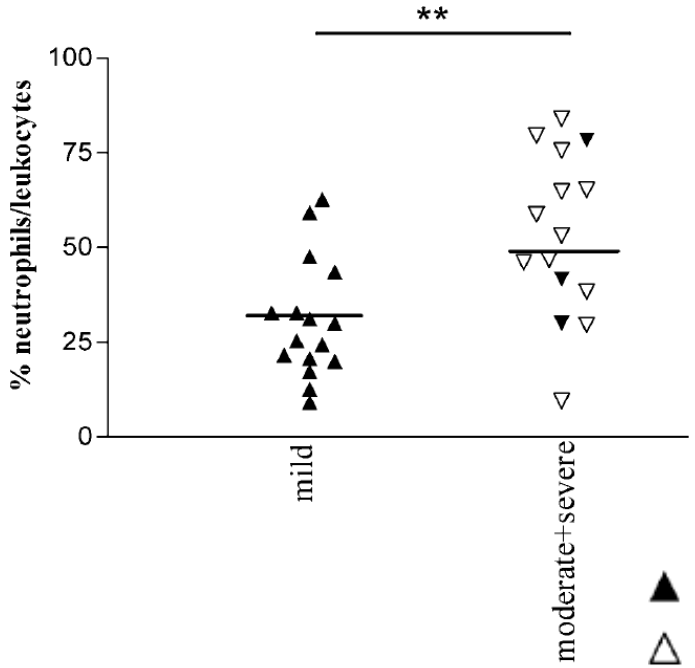


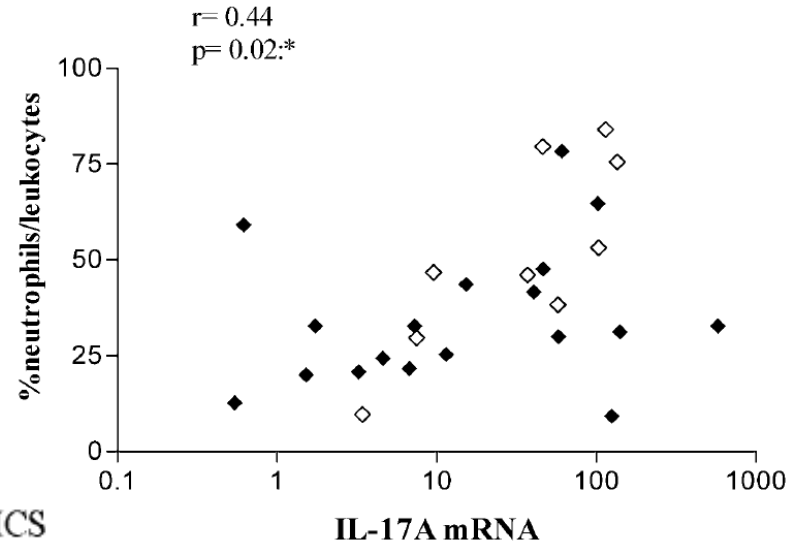
Al Ramli, JACI 2009

Cellules Th17 dans l'expectoration









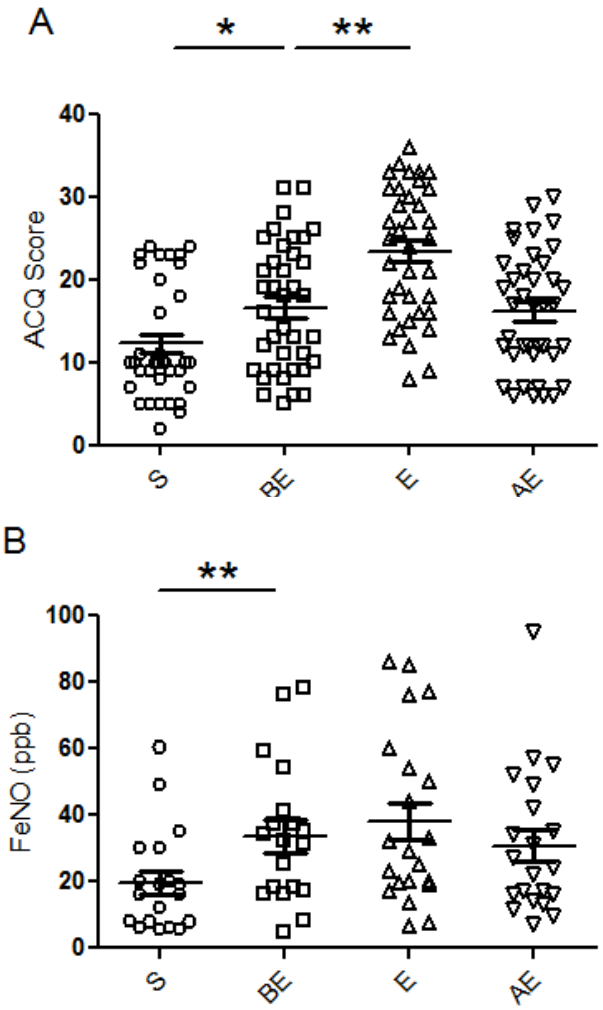
▲ patients without ICS

△ patients with ICS

Bullens, Respir Res 2006

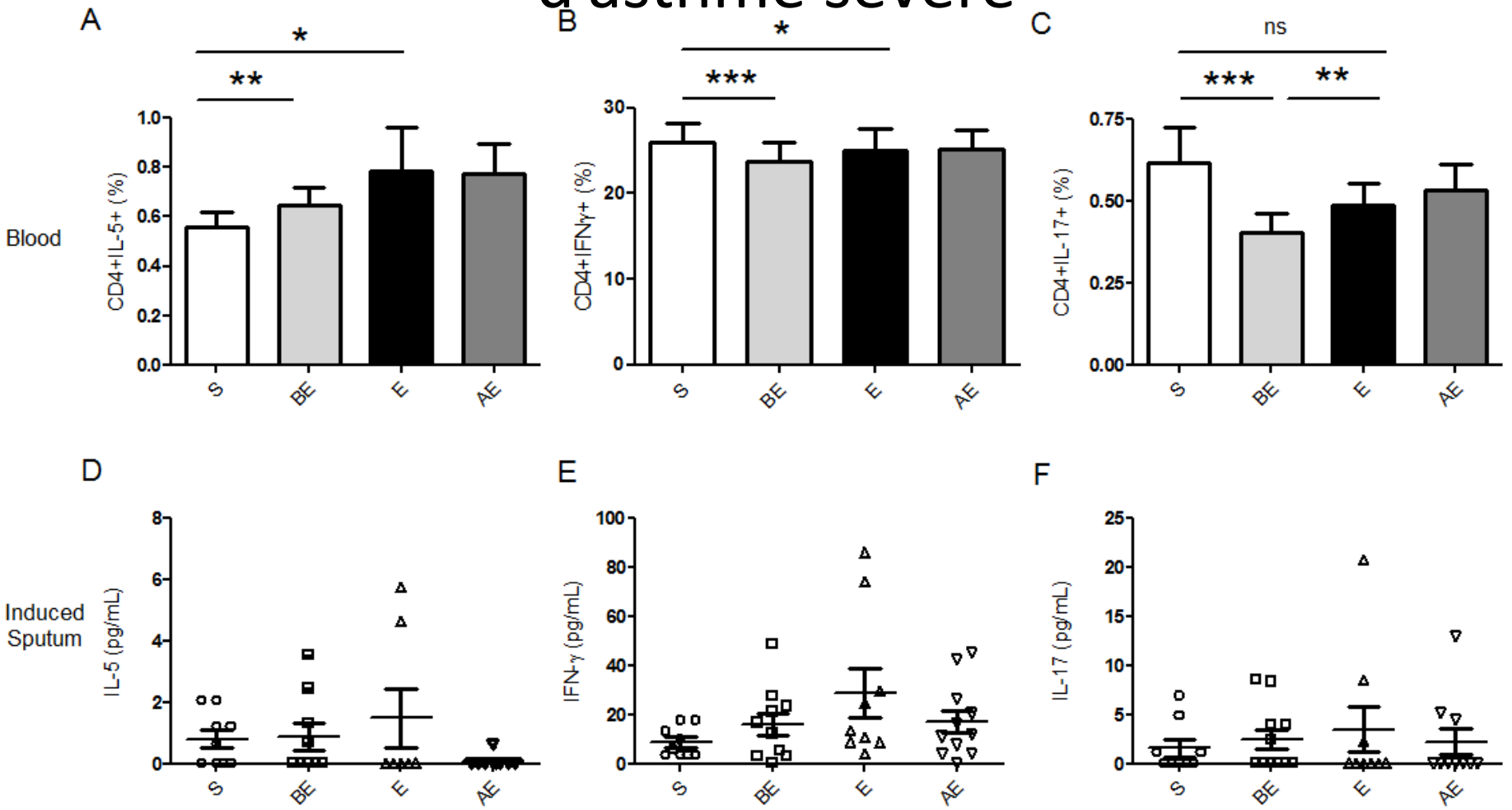
Cellules Th17 dans les exacerbations d'asthme sévère

	Severe refractory asthmatics (n=23)
Clinical Data	
Gender, (M/F)	10/13
Age*	54.20 ± 2.10
Body Mass Index*	27.83 ± 1.10
Allergy (Y/N)	21/2
Oral corticosteroids	7
Xolair	12
Nasal polyposis	4
Lung function	
$FEV_{1,}$ (% predicted) *	65.46 ± 3.95
PEF*	302.70 ± 18.88
Sputum eosinophils (%)*	4.62 ± 3.20
Sputum neutrophils (%)*	71.13 ± 6.29
Sputum lymphocytes (%)*	2.5 ± 0.65



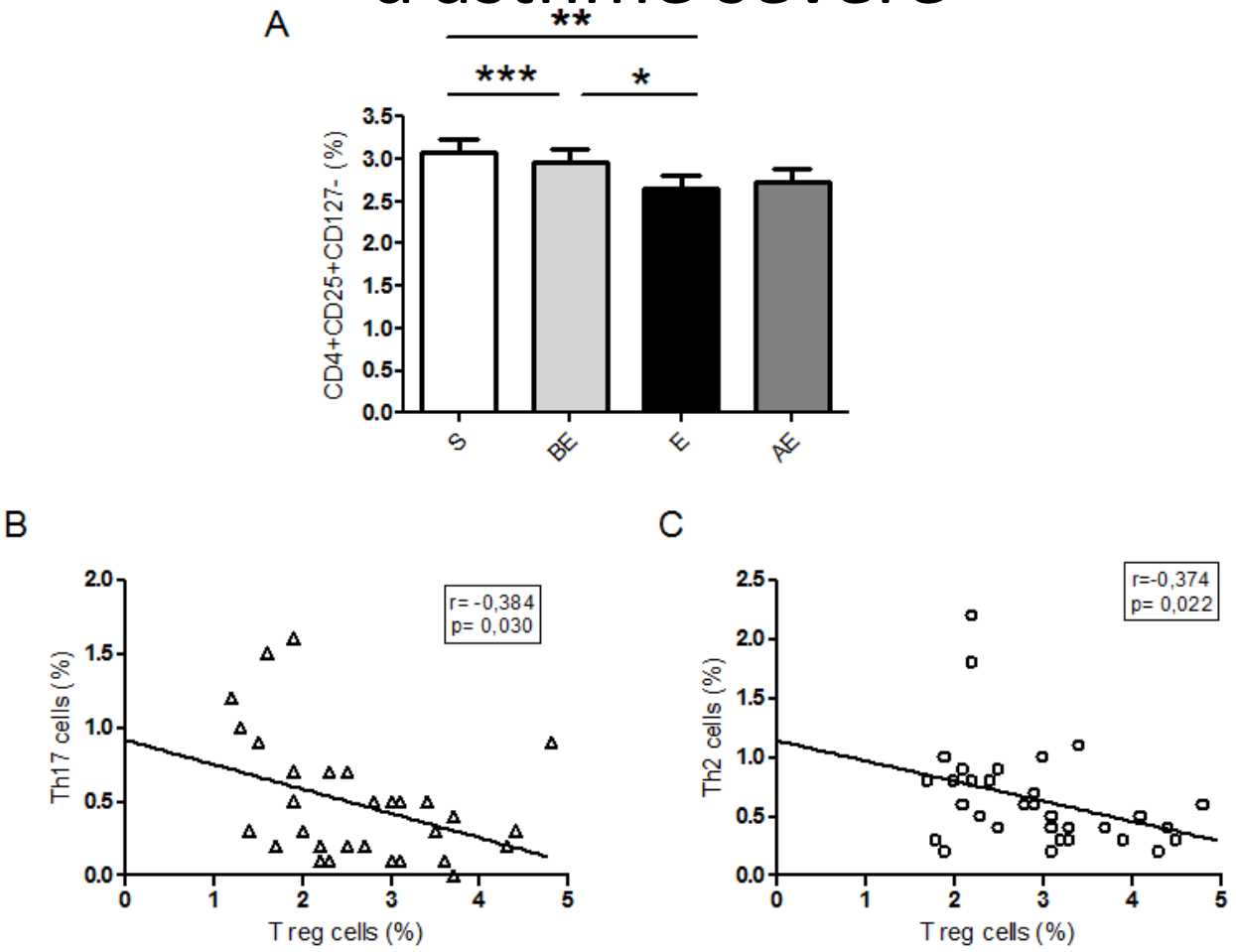
Botturi-Cavaillès K et coll, ERS 2012

Cellules Th17 dans les exacerbations d'asthme sévère



Botturi-Cavaillès K et coll, ERS 2012

Cellules Th17 dans les exacerbations d'asthme sévère



Botturi-Cavaillès K et coll, ERS 2012

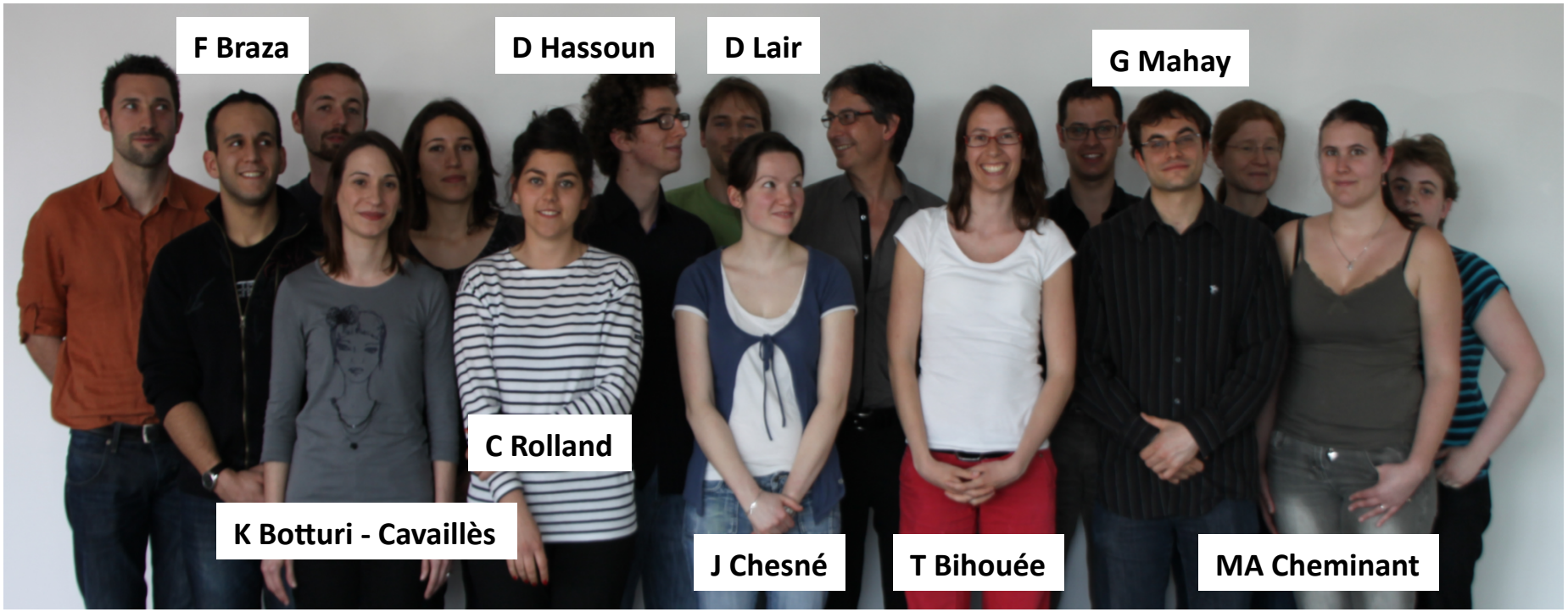
Conclusions

- Les cellules Th17 sont des cellules pro-inflammatoires impliquées dans l'asthme,
  - Liées à l'hyperréactivité bronchique
  - Liées à l'inflammation à neutrophiles
  - Liées à la sévérité de l'asthme

- Plasticité des cellules Th17:
  - Liées à la chronicité / exacerbations ?
    - Elévation dans l'asthme chronique
    - Diminution initiale puis élévation au cours des exacerbations
  - Synergie ou antagonisme avec les cellules Th2
  - Relations avec la sensibilité aux corticoides?

- Cible importante dans l'asthme sévère

RECHERCHE EN SANTÉ RESPIRATOIRE
FONDS DE DOTATION



Association
Grégory Lemarchal