

Etude des associations entre dérégulations associées aux cils dans l'épithélium des voies aériennes et phénotypes asthmatiques

Devilliers M.A.* 1

Brisebarre A. 1

Petit L.M.G. 1

Polette M. 1,2

Deslée G. 1,3

Djukanovic R. 4

Dormoy V. 1

Perotin J.M. 1,3

¹ Inserm UMR-S 1250, Université de Reims Champagne-Ardenne, Inserm, P3Cell UMR-S 1250, SFR Cap-Santé, Reims, France

² CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche, Laboratoire de Pathologie, Reims, France

³ CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche, Service de Pneumologie, Reims, France

⁴ NIHR Southampton Biomedical Research Centre, Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

Thème: Allergie – Asthme

Introduction : L'asthme est une maladie fréquente caractérisée par une inflammation chronique et un remodelage des voies aériennes touchant 7 à 10 % de la population en France et représentant un impact socio-économique important. L'asthme est très hétérogène en termes d'expression clinique et les principaux phénotypes décrits à ce jour reposent sur le type d'inflammation prédominant. Au niveau de l'épithélium respiratoire, des anomalies des cils moteurs et d'expression de certains gènes associés aux cils ont été démontrées dans l'asthme mais le rôle des cils dans la physiopathologie de la maladie reste encore peu décrit. L'objectif de ce projet est de mettre en évidence des associations entre des anomalies liées aux cils dans l'épithélium des voies aériennes et des phénotypes asthmatiques.

Méthodes : Les données de transcriptome épithélial bronchique obtenues à partir de la cohorte européenne U-BIOPRED (GSE76226) ont été analysées dans le but de déterminer des clusters de patients asthmatiques sur la base d'expression des gènes associés aux cils (879 gènes décrits). Les patients fumeurs ont été exclus de l'étude. Les caractéristiques cliniques, phénotypiques et biologiques ont été comparées entre les groupes de patients identifiés par des expressions différentielles des transcrits associés aux cils. Les processus biologiques (termes GO) et les interactions protéiques probables des 100 gènes les plus dérégulés dans le transcriptome épithélial complet de chacun des groupes de patients ont été analysés à l'aide de l'interface STRING.

Résultats :

L'analyse bio-informatique a permis d'identifier et comparer deux groupes de patients asthmatiques sévères : patients dits « dérégulés » (SAd, n=18) présentant les dérégulations les plus importantes en termes d'expression des gènes associés aux cils, et patients dits « non dérégulés » (SA, n=43) correspondant au reste des asthmatiques sévères de la cohorte. Une augmentation significative des taux de biomarqueurs associés au phénotype éosinophile, CCL17 (147 ± 108 contre 76 ± 62 pg/ml), IL-13 ($1,3 \pm 1,2$ contre $0,8 \pm 0,6$ pg/ml) et MIP1b (67 ± 20 contre 54 ± 20 pg/ml), est observée dans le plasma des patients SAd; ainsi qu'une augmentation du nombre d'éosinophiles ($0,39 \pm 0,34$ contre $0,25 \pm 0,20 \times 10^3/\mu\text{L}$) et de basophiles ($0,16 \pm 0,34$ contre $0,03 \pm 0,04 \times 10^3/\mu\text{L}$) dans le sang périphérique traduisant un phénotype inflammatoire de profil T2 high. L'analyse ontologique a

permis d'associer les 100 gènes les plus dérégulés parmi le transcriptome épithélial complet chez les patients SAd à des termes GO liés à l'inflammation et au système immunitaire.

Conclusion : Cette étude permet de mettre en évidence un lien entre des anomalies d'expression de gènes associés aux cils et un phénotype inflammatoire Th2 high dans l'asthme sévère. Ces résultats ouvrent des perspectives cliniques quant à la prise en charge thérapeutique des patients asthmatiques.