

Traitement de l'asthme: la cible mitochondriale

Un groupe de chercheurs de l'Inserm travaillant au sein de l'unité «Physiopathologie de la réactivité bronchique et vasculaire» et du CHU de Bordeaux vient de mettre en évidence le rôle des mitochondries dans le remodelage des voies aériennes associé à l'asthme.¹ Dirigés par Patrick Berger, ces chercheurs viennent de démontrer qu'une augmentation de la masse mitochondriale induit un excès de prolifération des cellules musculaires lisses bronchiques qui est à l'origine d'un processus de remodelage des voies aériennes. L'efficacité clinique de cette nouvelle cible thérapeutique sera testée prochainement.

On sait que l'asthme et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), deux affections inflammatoires au long cours des voies aériennes, se caractérisent par une obstruction bronchique chronique et une insuffisance respiratoire. On estime d'autre part entre 100 et 150 millions le nombre de personnes qui, dans le monde, souffrent d'asthme, avec des incidences variables selon les pays. En France, la BPCO

touche entre 4 et 10% de la population, en majorité des fumeurs.

«Si ces deux affections renvoient à des processus physiopathologiques différents, elles correspondent toutes deux à une augmentation de la masse du muscle lisse bronchique, processus qui aggrave l'obstruction des voies aériennes et semble être responsable d'un plus mauvais pronostic, précise-t-on auprès de l'Inserm. Les mécanismes en cause dans ce remodelage du muscle bronchique n'étant pas connus, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique du remodelage pour l'asthme ou la BPCO.»

Les chercheurs de l'Inserm et du CHU de Bordeaux ont posé l'hypothèse selon laquelle les mitochondries pouvaient jouer un rôle dans ce remodelage. Et ils apportent la démonstration que la masse et la consommation d'oxygène mitochondriales sont augmentées dans le muscle lisse bronchique des patients asthmatiques sévères par rapport à celui des sujets témoins, ce qui n'est pas le cas chez les patients BPCO. «Il s'agit d'une augmentation de la production

mitochondriale via l'activation d'une cascade de facteurs de transcription (PGC-1alpha, NRF-1 et mt-TFA), uniquement dans les cellules musculaires lisses des asthmatiques. L'événement initial d'une telle cascade d'activation est une entrée anormale de calcium dans ces cellules musculaires.»

Ils montrent aussi que la prolifération et la croissance des cellules musculaires lisses sont significativement augmentées chez l'asthmatique par rapport aux malades souffrant de BPCO et aux témoins. Ces deux caractéristiques disparaissent lorsque les cellules musculaires lisses d'asthmatiques sont rendues déficientes en mitochondries. On estime à l'Inserm que ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de l'asthme. Une étude pilote sera lancée dès cette année au CHU de Bordeaux.

Jean-Yves Nau

¹ Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma. *J Exp Med* 2007;204:3173-81.