



Immunoglobulines A sécrétoires et maladies respiratoires chroniques

Charlotte de Fays¹, François M. Carlier^{1,2,3}, Sophie Gohy^{1,4,5}, Charles Pilette^{1,4}

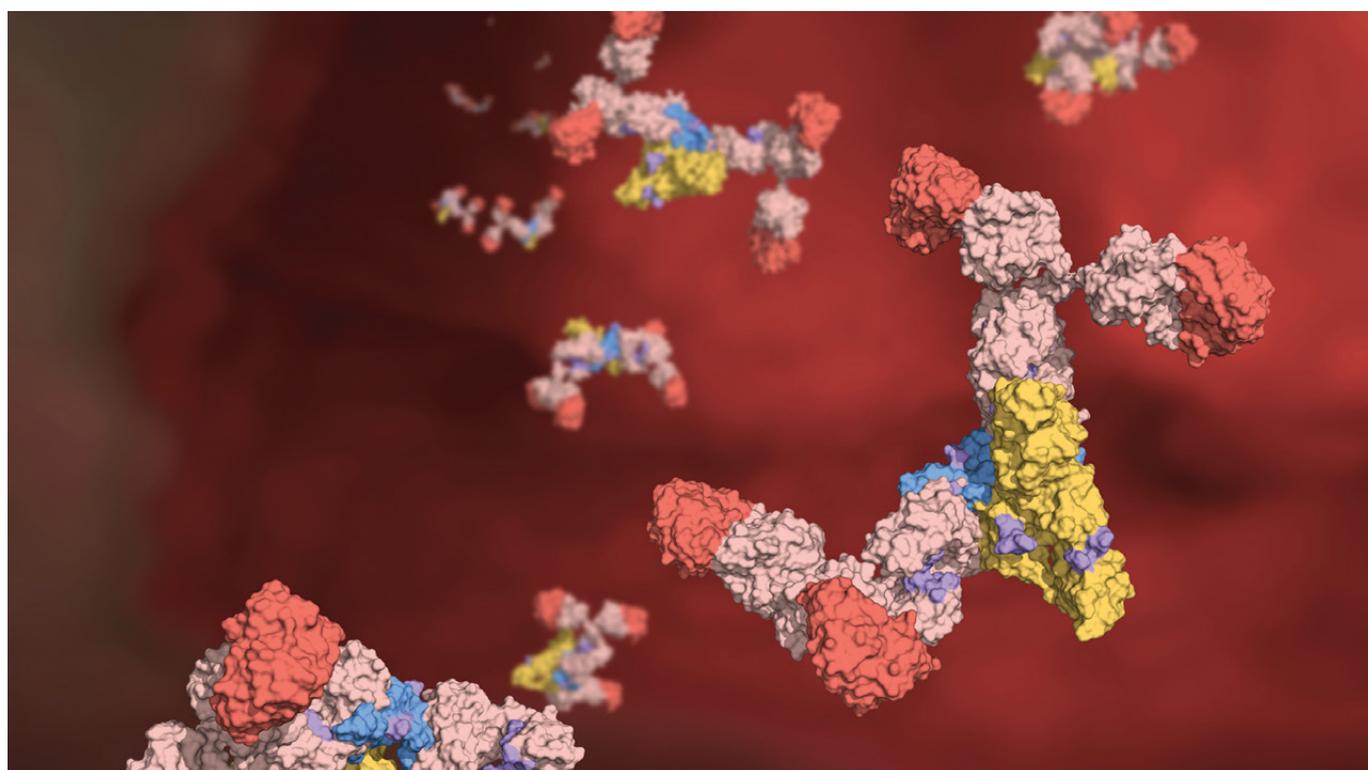
1. Pôle de Pneumologie, ORL et Dermatologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Bruxelles

2. Département de Pneumologie, CHU Mont-Godinne UCL Namur, Yvoir

3. Centre de transplantation pulmonaire, CHU Mont-Godinne UCL Namur, Yvoir

4. Département de Pneumologie, Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles

5. Centre de référence pour la mucoviscidose, Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles



Charlotte de Fays

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme et la mucoviscidose constituent des maladies respiratoires chroniques, caractérisées par une atteinte obstructive des (petites) voies aériennes, et dont l'évolution clinique est marquée par des épisodes d'exacerbation fréquemment en lien avec des déclencheurs infectieux. Au niveau des muqueuses, la production d'immunoglobuline (Ig) A, relâchée dans les sécrétions (sous sa forme dimérique) grâce à l'intervention du récepteur épithélial des immunoglobulines polymériques (plgR), est un mécanisme de défense crucial permettant l'exclusion immune et l'élimination des pathogènes des voies respiratoires. Cette revue résume les altérations du système plgR/IgA dans les maladies respiratoires chroniques et évalue le rôle potentiel de telles altérations dans leur expression clinique.

Introduction

L'immunoglobuline (Ig) A constitue l'isotype d'Ig prédominant dans les sécrétions muqueuses chez les mammifères, où elle est principalement retrouvée sous forme sécrétoire (S-IgA) (1). Transportée vers la lumière par son transporteur épithélial, le récepteur aux immunoglobulines polymériques (pIgR), **la S-IgA joue un rôle crucial dans l'exclusion immunitaire des pathogènes inhalés, tandis que l'IgA sous-muqueuse peut réguler (via sa portion Fc) les cellules immunitaires résidentes ou recrutées dans la muqueuse des voies aériennes lors de la réponse inflammatoire induite par la pénétration antigénique** (2).

À l'instar d'autres intervenants de la défense muqueuse, comme la barrière épithéliale, la clairance mucociliaire ou les molécules antimicrobiennes, le système pIgR/IgA est altéré dans plusieurs maladies respiratoires chroniques, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme et la mucoviscidose. Touchant respectivement 262 et 212 millions de personnes à travers le monde, l'asthme et la BPCO sont les maladies respiratoires chroniques les plus fréquentes (3), alors que la mucoviscidose est la maladie autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne, avec une prévalence de 100.000 personnes dans le monde (4). Ces trois maladies sont

notamment caractérisées par une obstruction chronique des petites voies aériennes, et par la survenue d'épisodes d'aggravation aiguë des symptômes respiratoires, appelés exacerbations, dont la cause est le plus souvent de nature infectieuse (5).

La colonisation et l'intrusion de germes pathogènes à travers la barrière muqueuse contribue au développement de ces maladies et à leur morbi/mortalité (6). Ce manuscrit synthétise les connaissances actuelles quant à la dysfonction du système pIgR/IgA au niveau respiratoire, ainsi que les mécanismes par lesquels ces altérations peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse et l'évolution clinique de la BPCO, l'asthme et la mucoviscidose.

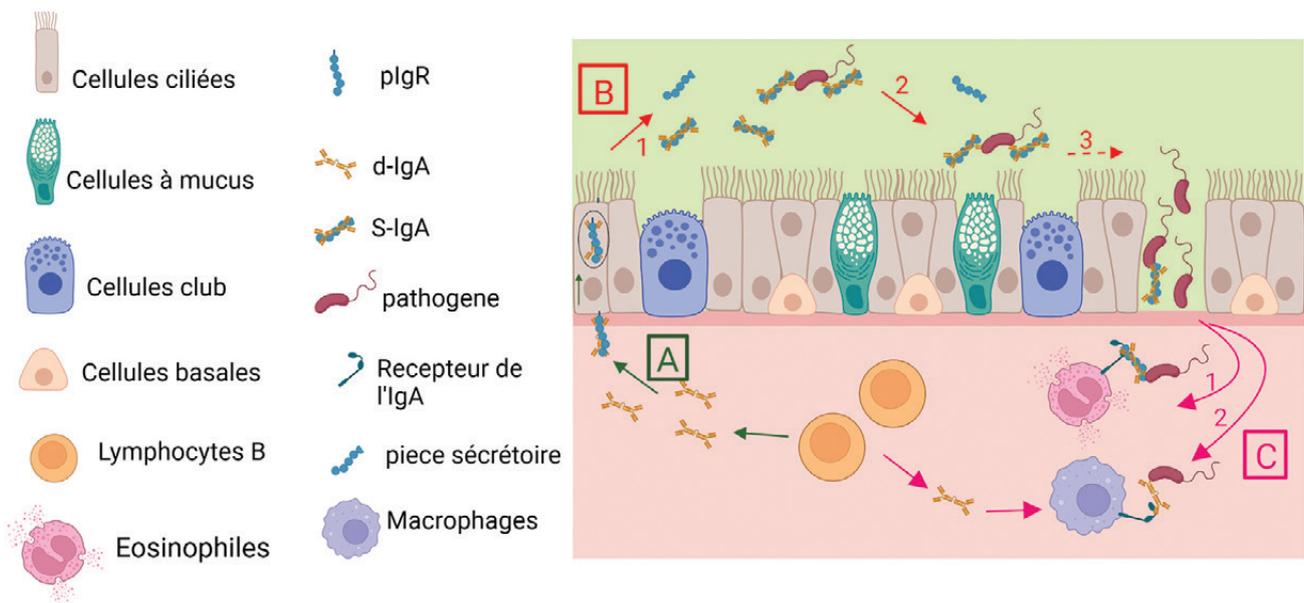
Figure 1:

Description schématique des fonctions principales de l'IgA et du système pIgR/IgA dans les muqueuses. (Created with BioRender.com)

(A) Transcytose de la d-IgA synthétisée par les lymphocytes B, liée au pIgR.

(B) Exclusion immunitaire d'un pathogène par la S-IgA, incluant l'agglutination (1), le piégeage des complexes immuns (2), et leur évacuation par le mouvement des cils (3).

(C) (1) Dégranulation des éosinophiles induite par la S-IgA, suite à la liaison de la S-IgA au récepteur. (2) Formation de phagocytes induite par l'IgA, renforçant les mécanismes de clairance des pathogènes par les cellules immunitaires.





L'immunité muqueuse médiée par la S-IgA à l'homéostasie

Production et structure de la S-IgA et du plgR

Bien que son rôle reste peu étudié au niveau sérique, **l'IgA constitue le médiateur principal de la défense humorale adaptative des muqueuses** (7). À ce niveau, l'IgA est produite par les **lymphocytes B** du *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), qui inclut le tissu lymphoïde et les cellules immunitaires de la *lamina propria* (8).

L'IgA monomérique est composée de deux chaînes légères κ et λ , communes à tous les types d'Ig, liés de manière covalente à deux chaînes lourdes α , spécifiques de l'IgA. Prédominant sous forme de monomères dans le sérum, l'IgA muqueuse est principalement synthétisée sous forme dimérique (d-IgA) et est alors constituée de deux monomères d'IgA joints par la chaîne J (7). La d-IgA est capable de se lier au plgR exprimé au pôle basolatéral des cellules épithéliales, permettant la transcytose du complexe plgR/d-IgA à travers l'épithélium (7). Dans un second temps, le clivage de l'ectodomaine du plgR, appelé pièce sécrétoire (SC), libère le complexe d-IgA/SC (constituant la S-IgA) au pôle apical de l'épithélium (7).

Fonctions de la S-IgA

À la surface des muqueuses, la S-IgA exerce d'abord une **fonction de neutralisation**. La liaison de certains antigènes à la S-IgA les empêche d'adhérer à l'épithélium (exclusion immune), et induit la formation d'agrégats de pathogènes, piégés dans le mucus et évacués par l'ascenseur muco-ciliaire (9).

De plus, l'IgA et la S-IgA régulent la **réponse immunitaire** en se liant au Fc α RI (CD89), récepteur exprimé par de nombreux leucocytes myéloïdes et activant la phagocytose des particules opsonisées, ou une réponse cytotoxique (8). Par ailleurs, l'activation par la S-IgA des éosinophiles entraîne leur dégranulation (8) (**Figure 1**).

Régulation de la production de S-IgA

La production de la S-IgA dépend de l'interaction complexe de nombreux facteurs,

principalement étudiés au niveau digestif jusqu'à présent. Par exemple, l'expression génique du PIGR est modifiée par la liaison de nombreuses cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-1 ou TGF- β) à son promoteur (10, 11). De surcroît, certains facteurs environnementaux régulent également l'expression du gène PIGR, comme la fumée de cigarette (10) ou le microbiote, via la libération de motifs moléculaires associés aux pathogènes (11).

Les recherches menées récemment démontrent globalement une altération de l'immunité muqueuse médiée par la S-IgA dans les maladies respiratoires chroniques, avec d'une part une production d'IgA par les lymphocytes B de la sous-muqueuse augmentée, et une diminution de l'expression du plgR d'autre part.

L'immunité muqueuse médiée par la S-IgA dans les maladies respiratoires

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La BPCO est la troisième cause de décès dans le monde, et peut être induite par de nombreux facteurs, dont l'inhalation de toxiques (fumée de cigarette, pollution de l'air, combustion de la biomasse, toxiques professionnels), un terrain génétique défavorable, ou encore des troubles de croissance pulmonaire. Au niveau fonctionnel, la BPCO est caractérisée par une obstruction progressive et irréversible des petites voies aériennes et une destruction des parois alvéolaires (emphysème) (12).

En 2001, notre équipe a démontré que **l'expression du plgR est diminuée dans l'épithélium bronchique de patients BPCO,**

par rapport aux non-fumeurs et aux fumeurs non-BPCO (10, 13) secondairement à une activation de la voie du TGF- β (10). La réduction du plgR est principalement observée dans les **zones de remodelage** de l'épithélium bronchique, c'est-à-dire des zones d'hyper-/métaplasie des cellules mucipares, ou des zones incomplètement différenciées. Malgré l'augmentation de la production d'IgA1 par les lymphocytes B au sein du poumon BPCO et des follicules lymphoïdes (14), ces zones sont **déficitaires en S-IgA au niveau de l'épithélium de surface**, en raison de la diminution de la transcytose de la d-IgA d'une part, et de la dégradation de la S-IgA par les protéinases sécrétées par les pathogènes d'autre part. Ces mécanismes contribuent localement à la **réduction de l'immunité muqueuse**, favorisant l'invasion microbienne et l'infiltration leucocytaire (15).

Par ailleurs, comparativement aux souris sauvages, les souris déficientes en plgR développent en vieillissant plus d'emphysème, de remodelage bronchiolaire et d'inflammation, soulignant l'importance du déficit en plgR dans la pathogénie de la maladie (16).

Finalement, quelques études de plus petite échelle ont exploré le taux de S-IgA dans les sécrétions respiratoires (sputum, lavage broncho-alvéolaire), mais leurs résultats divergent (17-20). Par ailleurs, aucun lien n'a été établi jusqu'à présent entre le taux d'IgA dans les sécrétions/muqueuses bronchiques et la fréquence des exacerbations. Un taux d'IgA bas dans le sérum est cependant corrélé avec des exacerbations plus fréquentes et plus sévères (21).

Asthme

Caractérisé par une obstruction réversible des voies aériennes, l'asthme est une maladie hétérogène caractérisée par deux phénotypes principaux: l'asthme de type 2 (T2), qui comprend différents sous-types selon l'âge du début de la maladie, l'existence d'un terrain allergique, et les comorbidités comme la polypose nasale, et l'asthme non-T2, qui comprend notamment l'asthme associé à l'obésité (22).

L'asthme allergique à début précoce et certaines formes d'asthme non allergique à début tardif sont caractérisés par une inflammation éosinophilique, résultant d'une activation épithéliale par des virus, des allergènes ou par la pollution atmosphérique (22), et renforcée par l'existence de zones de perte épithéliale (22). L'inflammation bronchique favorise le remodelage des voies aériennes, comprenant le développement de zones de dédifférenciation épithéliale et de métaplasie des cellules à mucus (23), l'hypertrophie du muscle lisse et une hyperréactivité bronchique. Parallèlement, l'inflammation bronchique de type 2 (avec production d'IL-4 et IL-13) induit la commutation isotypique des lymphocytes B de la sous-muqueuse principalement vers l'IgE, mais aussi dans une moindre mesure (probablement via le TGF-β) vers l'IgA (24).

D'une part une réduction du taux de S-IgA dans le LBA de patients asthmatiques symptomatiques a été reportée (25), et d'autre part notre équipe a montré une diminution d'expression du plgR dans l'épithélium bronchique de patients asthmatiques, en comparaison au poumon sain, possiblement en lien avec une activation du récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13 (26), soulignant le rôle de l'inflammation de type 2 dans l'altération du système plgR/IgA.

Cependant, bien que la S-IgA semble d'une part jouer un rôle protecteur dans le développement de la maladie, notamment via son activité de médiateur de l'exclusion immune (27), sa capacité à provoquer la dégranulation des éosinophiles lui confère aussi un rôle délétère potentiel dans le développement ou l'exacerbation de la maladie (2).

Mucoviscidose

Bien que la mucoviscidose soit une maladie globale affectant les systèmes respiratoires, digestifs et reproducteurs, les infections respiratoires chroniques, notamment par le *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), jouent un rôle crucial dans le pronostic vital de la maladie. Récemment, notre équipe a montré une **augmentation de la production d'IgA par les lymphocytes B dans la muqueuse bronchique, ainsi qu'une aug-**

Figure 2:

Aperçu des principales altérations du système plgR/IgA et les mécanismes associés dans les maladies respiratoires chroniques. (Created with BioRender.com)

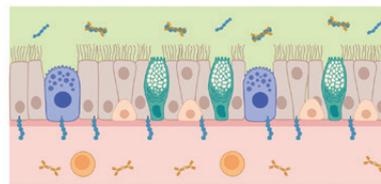
(A) Le système plgR/IgA dans les voies aériennes en homéostasie.

(B) Dans la BPCO, le TGF-β induit une diminution d'expression du plgR à la surface épithéliale, ainsi qu'un déficit local en S-IgA, secondaire à la diminution de la transcytose et à la protéolyse de la S-IgA par les protéinases des pathogènes.

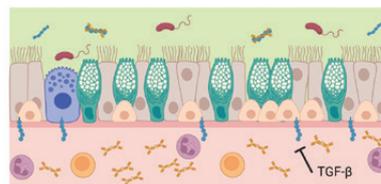
(C) Dans l'asthme, l'IL-4 et l'IL-13 induisent une diminution d'expression du plgR, provoquant aussi un déficit local en S-IgA.

(D) Dans la mucoviscidose, l'expression du plgR est augmentée, ainsi que la production d'IgA et de S-IgA dans les tissus et la lumière bronchique, possiblement en conséquence de l'infection chronique à *Pseudomonas Aeruginosa* qui induit l'augmentation d'expression du plgR via l'IL-17.

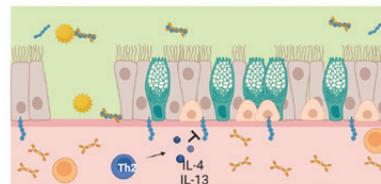
A. Voies aériennes normales



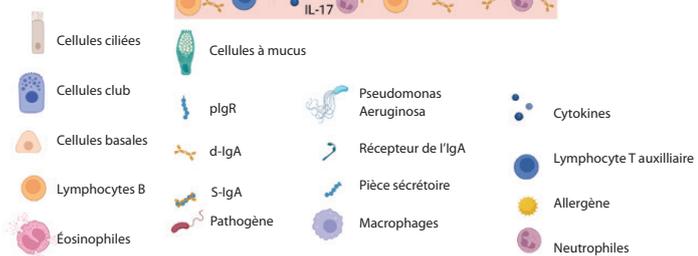
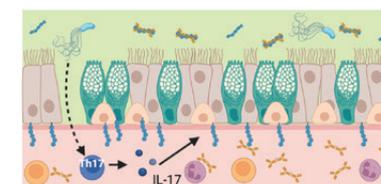
B. BPCO



C. Asthme



D. Mucoviscidose





mentation du niveau d'expression du pIgR dans l'épithélium bronchique et le sérum des patients atteints de la mucoviscidose, ainsi que dans les expectorations induites [28]. L'expression du pIgR est altérée dans la mucoviscidose à la suite de mécanismes complexes et divergents impliquant un effet négatif intrinsèque de la mutation du CFTR (observé en culture primaire de cellules mutées pour ce gène) et du stress du réticulum endoplasmique, ainsi que l'infection chronique par le Pa qui pourrait rétablir l'expression de la protéine pIgR et le transport transépithélial de l'IgA par un mécanisme impliquant l'IL-17 [28] (Figure 2).

Conclusions et perspectives

Les recherches menées récemment démontrent globalement une altération de l'immunité muqueuse médiée par la S-IgA dans les maladies respiratoires chroniques, avec d'une part une production d'IgA par les lymphocytes B de la sous-muqueuse augmentée, et une diminution de l'expression du pIgR d'autre part, cette dernière étant vraisemblablement secondaire à une dédifférenciation épithéliale suite à la réactivation aberrante de voies du développement (du TGF- β ou de WNT) dans la BPCO, de l'inflammation de type 2 dans l'asthme, ou le stress du réticulum endoplasmique dans la mucoviscidose.

Une meilleure compréhension de l'immunité muqueuse médiée par l'IgA dans les voies aériennes pourrait mener à des perspectives thérapeutiques, par le développement d'immunothérapie passive ou d'approches ciblées sur l'épithélium.

Références

1. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185.
2. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clinical & Experimental Allergy.* 2016;46(11):1372-88.
3. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
4. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2008;7(5):450-3.
5. Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Current pharmaceutical design.* 2007;13(1):73-97.
6. Guo M-Y, Chen H-K, Ying H-Z, Qiu F-S, Wu J-Q. The Role of Respiratory Flora in the Pathogenesis of Chronic Respiratory Diseases. *BioMed Research International.* 2021;2021:6431862.
7. Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):590-7.
8. Li Y, Jin L, Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed Research International.* 2020;2020:2032057.
9. Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):603-11.
10. Gohy ST, Detry BR, Lecocq M, Bouzin C, Weynand BA, Amatngalim GD, et al. Polymeric Immunoglobulin Receptor Down-regulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Persistence in the Cultured Epithelium and Role of Transforming Growth Factor- γ . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014;190(5):509-21.
11. Johansen FE, Kaetzel CS. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity. *Mucosal Immunology.* 2011;4(6):598-602.
12. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *The Lancet Respiratory medicine.* 2022.
13. Pilette C, Godding V, Kiss R, Delos M, Verbeken E, Decaestecker C, et al. Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):185-94.
14. Ladjemi MZ, Martin C, Lecocq M, Detry B, Nana FA, Moulin C, et al. Increased IgA Expression in Lung Lymphoid Follicles in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(5):592-602.
15. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1010-21.
16. Richmond BW, Brucker RM, Han W, Du RH, Zhang Y, Cheng DS, et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat Commun.* 2016;7:11240.
17. Ati S, Tutluoğlu B, Salepci B, Ocal Z. Serum IgA and secretory IgA levels in bronchial lavages from patients with a variety of respiratory diseases. *Journal of investigational allergology & clinical immunology.* 2001;11(2):112-7.
18. Ohlmeier S, Mazur W, Linja-Aho A, Louhelainen N, Rönty M, Toljamo T, et al. Sputum proteomics identifies elevated PIGR levels in smokers and mild-to-moderate COPD. *Journal of proteome research.* 2012;11(2):599-608.
19. Polosukhin VV, Cates JM, Lawson WE, Zaynagetdinov R, Milstone AP, Massion PP, et al. Bronchial secretory immunoglobulin A deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(3):317-27.
20. Du RH, Richmond BW, Blackwell TS, Jr., Cates JM, Massion PP, Ware LB, et al. Secretory IgA from submucosal glands does not compensate for its airway surface deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* 2015;467(6):657-65.
21. Putcha N, Paul GG, Azar A, Wise RA, O'Neal WK, Dransfield MT, et al. Lower serum IgA is associated with COPD exacerbation risk in SPIROMICS. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194924.
22. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine.* 2012;18(5):716-25.
23. Carlier FM, de Fays C, Pilette C. Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases. 2021;12.
24. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:761-.
25. Balzar S, Strand M, Nakano T, Wenzel SE. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *International archives of allergy and immunology.* 2006;140(2):96-102.
26. Ladjemi MZ, Gras D, Dupasquier S, Detry B, Lecocq M, Garulli C, et al. Bronchial Epithelial IgA Secretion Is Impaired in Asthma. Role of IL-4/IL-13. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018;197(11):1396-409.
27. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012;13(5):440-7.
28. Collin AM, Lecocq M, Noel S, Detry B, Carlier FM, Aboubakar Nana F, et al. Lung immunoglobulin A immunity dysregulation in cystic fibrosis. *EBioMedicine.* 2020;60:102974.