

redoutable de ces médiateurs libérés est l'histamine : cette molécule stimule la production de mucus par l'épithélium et contribue ainsi à la congestion des voies respiratoires. Un antihistaminique empêche la fixation de l'histamine sur les parois cellulaires en bloquant les sites récepteurs de celle-ci.

Les premiers antihistaminiques diminuaient aussi la vigilance : les études conduites par Schering-Plough ont permis la mise au point, il y a dix ans, d'un antihistaminique aussi efficace que les premières générations, mais non sédatif. Une étude a montré que, pour les utilisateurs et les prescripteurs, cette absence de somnolence était la qualité la plus importante. Les effets d'un principe actif ne s'évaluent avec certitude qu'avec le temps : depuis sa création les multiples recherches visant à quantifier les effets de cet antihistaminique ont confirmé son innocuité. La leçon de ces études est qu'il faut choisir le principe actif qui conduit au meilleur équilibre entre efficacité et effets indésirables.

La production d'IgE est dérégulée par divers virus responsables d'infections respiratoires, tels que les rhinovirus, dérégulation qui se traduit par une augmentation néfaste de la concentration des IgE à la surface de la muqueuse. Il s'ensuit une libération accrue de médiateurs pro-inflammatoires qui activent les molécules d'adhésion de l'épithélium, en particulier ICAM-1. Des recherches en cours chez Schering-Plough s'attachent à évaluer leur intérêt dans la prévention de l'hyperactivité bronchique liée à l'inflammation allergique des voies respiratoires et la réduction

des infections récidivantes des voies aériennes supérieures (en conformité avec l'hypothèse actuelle selon laquelle ces molécules sont aussi des récepteurs des rhinovirus).

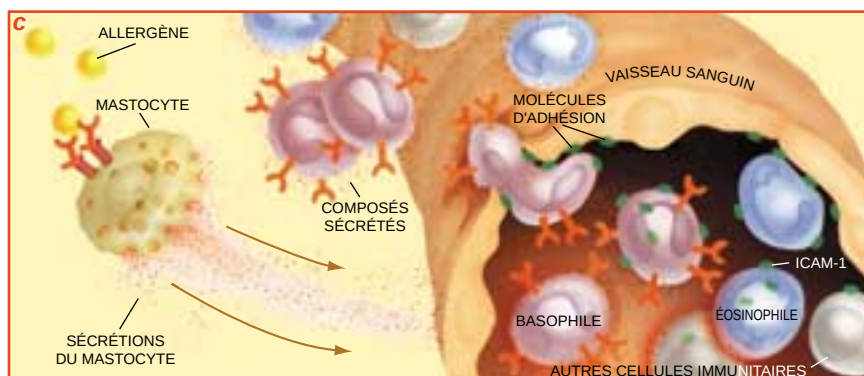
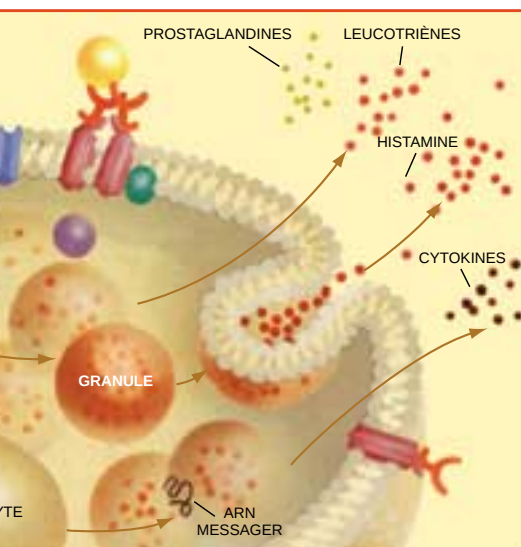
C'est le cas de l'étude baptisée *Pre-ventia* mise en place par Schering-Plough qui inclut 300 patients âgés de 12 à 30 mois. Les premiers résultats seront publiés en 1999. Les infections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngites, otites) ne sont pas les seules pathologies associées au terrain allergique. Des études épidémiologiques, de plus en plus nombreuses, montrent que la rhinite allergique est très souvent présente chez des personnes atteintes d'asthme, ou bien de sinusite chronique, ou encore d'apnée du sommeil. Ces syndromes constituent autant de voies de recherche pour Schering-Plough.

Les chercheurs du Centre de recherches de Kenilworth étudient le récepteur des interleukines 5 sur les cellules éosinophiles pour trouver des produits antagonistes ou faire synthétiser à l'organisme des anticorps anti-interleukine 5 bloquant ces récepteurs.

Un second groupe de médiateurs actuellement étudiés sont des lipides, libérés dans l'organisme par les mastocytes après activation par l'allergène (figure c). Comme l'histamine, ces composés provoquent la contraction des bronches et la dilatation des vaisseaux sanguins, et ce de façon durable. Les mastocytes stimulés sécrètent aussi des enzymes variées, certaines toxiques, et des cytokines, petites protéines qui orchestrent les activités d'autres cellules immunitaires. L'activation rapide de ces cellules est responsable des réactions anaphylactiques, telles des crises d'éternuements et les sécrétions de larmes dont sont victimes les personnes allergiques au poil de chat, par exemple.

D'autres médiateurs, la substance P et les neurokinines, sont libérés par les cellules nerveuses des voies aériennes et par les macrophages alvéolaires : ils sont responsables des spasmes bronchiques, de la toux, de l'œdème bronchique, de la production de mucus et probablement d'inflammation. Le programme neurokinines de Schering-Plough vise, là encore, à bloquer les récepteurs de ces substances par des molécules antagonistes. L'existence d'une prédisposition génétique dans l'asthme étant établie, les chercheurs cherchent à présent à établir quelles modifications du ou des gènes induisent une sensibilité accrue aux allergènes. Pour cela, on sélectionne un groupe de patients asthmatiques et l'on identifie les régions spécifiques des chromosomes communes à tous ces individus. On cartographie ensuite ces régions pour dépister les gènes responsables. À long terme, il serait envisageable d'identifier les défauts des protéines produits par ces gènes afin d'administrer les formes correctes dans l'organisme ou, par des techniques d'ADN recombinant, d'insérer des gènes appropriés. Ces recherches ouvrent des perspectives dans différentes affections.

Que de chemin parcouru depuis les premiers traitements de l'allergie par des potions à base d'herbes – *Ephedra* ou *Stramonium* ! En collaboration avec les chercheurs universitaires, les pharmacologues de Schering-Plough poursuivent l'étude des mécanismes de transduction des signaux moléculaires et l'identification des sécrétions qui contribuent le plus aux pénibles symptômes de la réaction allergique ; cela afin de perfectionner les techniques de blocage des médiateurs immunitaires par voie chimique, biologique et, dans l'avenir, génétique.



Les formes du vivant

Claude Combes

Nous parrainerons notre évocation des formes de la nature par un peintre, Paul Gauguin, un naturaliste, Charles Darwin, et un écrivain, Lewis Carroll. Gauguin a inscrit sur un de ses tableaux «D'où venons-nous, qui sommes-nous, où allons-nous», tableau peint à l'époque où Darwin publiait son œuvre majeure : *L'origine des espèces*. Lewis Carroll, en racontant l'aventure extraordinaire d'*Alice au pays des merveilles*, a imaginé une scène qui illustre aujourd'hui le processus de complexification des organismes vivants.

La Reine rouge est une pièce de jeu d'échecs. Alice tient la Reine rouge par la main et elles courent toutes les deux. Soudain Alice s'adresse à la Reine rouge et lui dit : «Mais, Reine rouge, nous sommes en train de courir, nous courons vite et le paysage autour de nous ne change pas.» La Reine rouge a cette réponse devenue célèbre : «Nous courons pour rester à la même place.»

En 1973, un biologiste américain, L. Van Valen, a publié un article intitulé *A new Evolutionary Law* (Une nouvelle loi de l'évolution). L. Van Valen s'interroge : en trois milliards et demi d'années, comment sommes-nous passés des premières formes de la vie, des molécules d'acides nucléiques, à la faune actuelle?

Durant cette longue période, des mutations aléatoires procurant un avantage ont permis que soient sélectionnées de nouvelles adaptations. Ce mécanisme de l'évolution, énoncé par Darwin, a été lar-

gement confirmé dans toutes ses grandes lignes par les découvertes récentes de la biologie moléculaire. Bel et bon, accepte Van Valen, mais comment expliquer la complexification? La qualité de l'adaptation vis-à-vis de l'environnement, s'étonne Van Valen, n'a pas augmenté, l'amibe est aussi bien adaptée à son environnement que les organismes plus complexes.

Imaginons, indique Van Valen, que, parmi plusieurs espèces qui cohabitent, l'une d'elles, par un des hasards qui sont les moteurs de l'Évolution, et pour améliorer son adaptation au milieu, modifie un de ses caractères. Elle change en cela le paysage adaptatif des autres espèces et oblige celles-ci à s'adapter. Et c'est là qu'une sorte de mouvement perpétuel se met en marche, semblable en tous points à la course d'Alice et de la Reine rouge : les adaptations engendrent de nouveaux traits, de nouveaux caractères, en engendrant de la complexité, mais sans gagner de qualité d'adaptation.

À Madagascar vivent des petits papillons et des orchidées : les petits papillons transportent le pollen d'une orchidée à l'autre, et ce transport d'une fleur à l'autre est indispensable à la reproduction de l'orchidée. L'orchidée récompense le papillon en mettant à sa disposition du nectar au fond du nectaire, un tube mince et relativement profond. Le seul «objectif» de l'orchidée est de se reproduire, et le seul «but» du papillon est de se nourrir. Imaginons qu'un papillon ait une trompe un peu plus longue que sa taille habituelle :



1. Charles Darwin (1809-1882)

il va boire le nectar et, comme sa tête n'appuie plus sur les pollinies de l'orchidée, il repartira sans pollen. À l'inverse, si le nectaire de l'orchidée s'allonge, la tête du papillon va buter contre les pollinies d'orchidée et il repartira avec du pollen. Mais comme sa trompe est trop courte, il ne peut la tremper au fond du nectaire et ne peut se nourrir. L'orchidée est gagnante; toutefois, faute de nourriture, le papillon se reproduira moins, et l'orchidée sera perdante.

À chaque génération, il y a sélection d'orchidées au nectaire de plus en plus profond et, parallèlement, de papillons à la trompe de plus en plus longue, puisque ceux qui n'ont pas la trompe assez longue ne se nourrissent pas. D'où la parabole de la Reine rouge, ou l'image plus actuelle d'une course aux armements. Les fleurs d'orchidées de Madagascar ont des nectaires de 28 centimètres de long, les petits papillons, des trompes de 25 centimètres. Ce mouvement auto-entretenu pendant trois milliards et demi d'années a fait que nous sommes plus complexes, et pas mieux adaptés.



2. D'où venons-nous? Que sommes-nous? Où allons-nous? Tableau de Gauguin.

Du point de vue de l'évolutionniste, le problème de l'allergie c'est simplement qu'à force de lutter contre le non-soi, parce que le non-soi est, potentiellement, un ennemi, le système immunitaire finit parfois par tirer sur tout ce qui bouge. Il tire sur un grain de pollen, il tire sur un acarien, parce que potentiellement c'est du non-soi. Il est tellement perfectionné que, de temps en temps, comme n'importe quelle nation qui se défend, il souhaite détruire une cible inutile et s'en trouve pénalisé.

Qu'en est-il maintenant de l'homme dans cette longue histoire? Nous distinguerons trois hommes au sens large. L'homme darwinien, puisqu'il est issu d'une évolution darwinienne, l'homme lamarckien qui nous permettra d'évoquer le grand évolutionniste qui avait précédé Darwin, et puis l'homme «humain».

L'homme darwinien est un fruit de l'arbre de l'évolution. Nous sommes le produit d'une évolution darwinienne longue, encore une fois, de trois milliards et demi d'années. La variabilité génétique engendrée par les erreurs de réplication de l'ADN a fait de nous ce que nous sommes, une espèce parmi les 1 500 000 espèces décrites, et parmi les quelque dix millions d'espèces qui restent probablement à décrire.

Nous avons l'intelligence, nous avons la conscience, mais nous sommes un fruit indétachable de cet arbre : toutes nos cellules, toute la mise en place de notre développement, tout notre code génétique fonctionnent exactement comme celui des autres animaux et organismes, même les plantes. Le temps n'est plus d'ergoter, comme les contemporains de Darwin, pour savoir si nous sommes les cousins du singe ou pas. Le problème n'est pas le singe. Nous sommes les cousins de tous les êtres vivants, chimpanzés, souris, bactéries, virus, et nous descendons de la première molécule d'acide nucléique apparue sur Terre et capable d'autoréplication.

Les premiers hominidés, issus de cette évolution darwinienne, sont apparus il y a environ trois millions et demi d'années, l'homme habile, il y a deux millions d'années, l'homme droit, un million, et l'homme savant, c'est-à-dire nous, approximativement 200 000 ans.

Cette évolution darwinienne continue-t-elle aujourd'hui? Cela est très difficile à dire, car même la totalité des temps historiques est très peu de chose au regard de l'Évolution. Mais rien n'indique que le succès reproductif des hommes de notre temps soit en relation avec un caractère adaptatif particulier.

Il y a 2 400 ans, le Grec Ératosthène comprend que la Terre est ronde et donne, 400 ans avant J.-C., la circonférence de la Terre avec une erreur de 40 kilomètres! Il n'est pas très sérieux de prétendre que notre cerveau a évolué depuis Ératosthène.



La Reine rouge entraînant Alice dans un sur place effréné.

Toutefois, nos connaissances ont augmenté dans des proportions considérables. Pensez aux médicaments : les antihistaminiques n'existaient pas à l'époque d'Ératosthène et, pour ce qui est de la circonférence de la Terre, les satellites la mesurent, bien sûr, avec plus de décimales exactes. Pourquoi? Parce qu'à l'évolution darwinienne de l'homme s'est superposée une autre forme d'évolution, l'évolution lamarckienne.

Lamarck pensait que les caractères acquis pouvaient se transmettre d'une génération à l'autre, et que les fils de forgerons auraient des bras plus musclés. On sait aujourd'hui que cela est faux, parce qu'un caractère acquis pendant la vie d'un individu ne passe pas dans l'ADN, qui possède le plan de notre organisme. Les caractères acquis ne sont pas transmis, sauf pour ce qui est de notre acquis culturel, lequel se transmet selon un mode lamarckien. Imaginez par exemple qu'un oiseau abandonne un nid qu'il a fabriqué. Ce nid pourrait être utilisé à la génération suivante par un autre oiseau, sans que l'ADN n'ait été, à aucun moment, concerné. La transmission des biens matériels (les héritages...), des biens intellectuels (les

connaissances...), des biens spirituels (les croyances...) se fait chez les hommes suivant un mode lamarckien. Ce type de transmission des caractères possède un caractère redoutable : elle va très vite et peut aboutir à une distribution très inégale des richesses. Elle rend plus incertaine encore la troisième question de Paul Gauguin.

Le troisième homme, c'est l'homme humain avec ses notions morales. Pour l'ADN, le bien et le mal ne sont déterminés que par l'efficacité reproductrice. Depuis trois milliards et demi d'années, il n'y a eu que de l'égoïsme, une lutte sans merci entre les molécules d'ADN, agissant par l'intermédiaire des organismes qu'elles fabriquaient. Pour l'Évolution, les individus ne comptent pas. L'homme souffre de cette constatation, parce qu'il est conscient et s'aperçoit qu'il vit dans un monde où il ne compte pas. Le mal pour l'homme, c'est la compétition à outrance, le fait que le loup tue l'agneau, que la bactérie tue l'homme. La compétition a existé entre les hommes et joué un rôle dans l'Évolution : personne ne saurait l'affirmer, mais peut-être est-ce

la compétition qui a permis aux hommes de Cro-Magnon de supplanter les hommes de Néanderthal.

Mais l'homme moderne rêve d'un paradis où le lion ne mange plus la gazelle, où le loup ne mange plus l'agneau. La fantasmie de l'homme humain, c'est de créer de nouvelles lois pour le monde, des lois humaines et, par conséquent, contre nature.

Imaginons que je vois le portefeuille de mon voisin qui dépasse de sa poche : si je ne le prends pas, au regard de l'Évolution je suis un imbécile. Si je lutte avec succès contre les lois naturelles, c'est par peur du gendarme, par mon éducation qui valorise le sentiment que je ne dois pas voler ou parce que des sentiments religieux me font espérer que Dieu me le rendra au centuple.

Adam et Ève ont été chassés du paradis, parce qu'ils ont goûté le fruit de l'arbre de la connaissance du bien et du mal. Cette vision de la morale me semble dans le droit fil de la pensée évolutionniste.

Claude COMBES est professeur de biologie à l'Université de Perpignan.