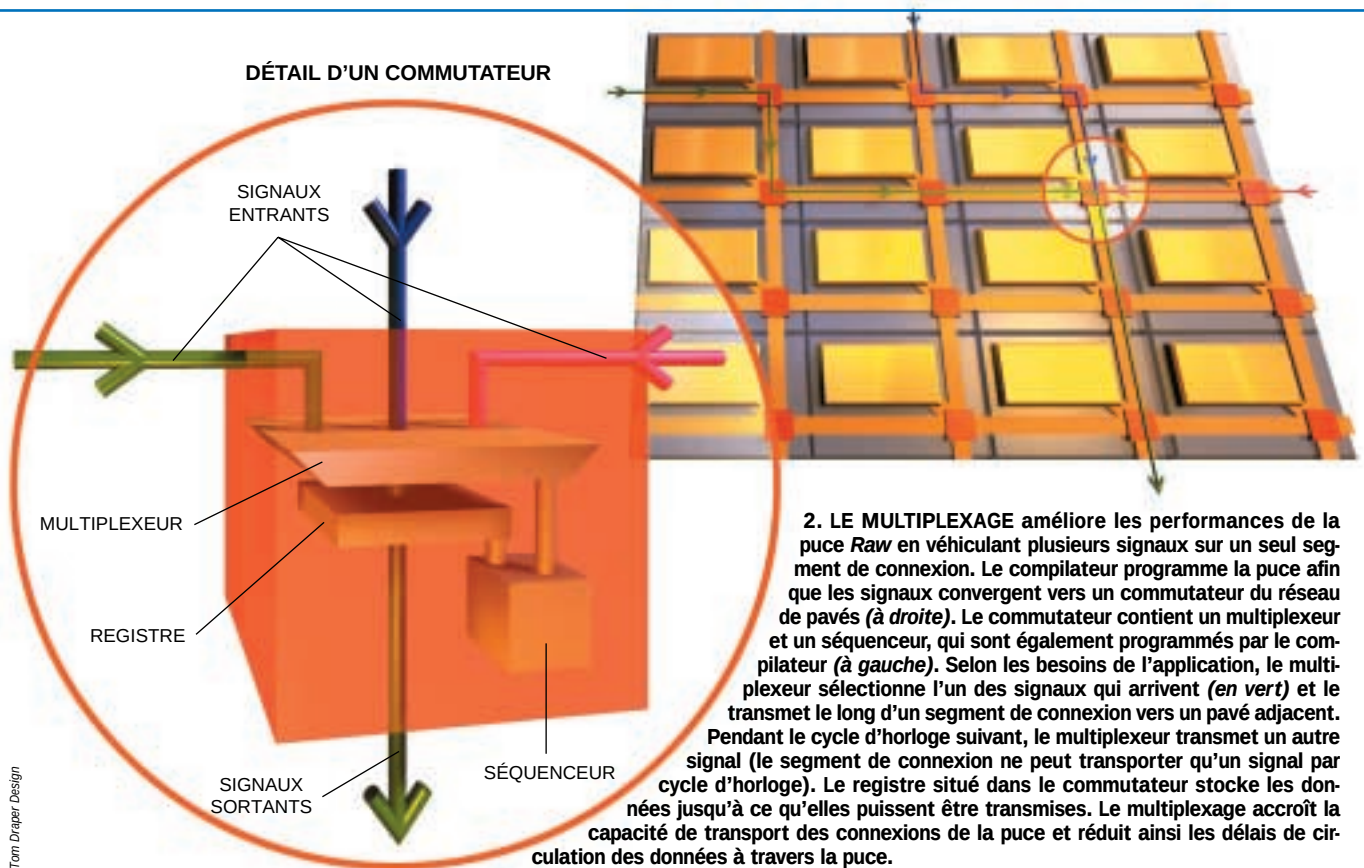




Tom Draper Design

fonctionnelles qui les traiteront. Le nombre de cycles d'horloge nécessaires aux valeurs d'un signal pour se propager d'un site à un autre sera ainsi minimisé.

Dans une deuxième étape, nous avons tenté d'éviter le gaspillage des connexions en utilisant chacune d'entre elles pour relier plusieurs emplacements de mémoire et plusieurs unités fonctionnelles. Ce procédé, nommé multiplexage, est comparable au regroupement de plusieurs routes issues de différentes villes en une grosse autoroute. Lorsque plusieurs signaux parviennent à une extrémité d'un segment de connexion, un multiplexeur, composé de portes logiques, les sépare : pendant un cycle d'horloge, un seul signal est transmis le long du segment donné (voir la figure 2). Ainsi, les connexions dont les multiplexeurs ont été optimisés par le compilateur achemineront beaucoup plus de signaux que les connexions classiques.

Enfin, le compilateur dirigera les signaux le long de chemins optimaux, s'assurant qu'ils arrivent quand il le faut, là où ils sont nécessaires.

Grâce à cette architecture, de grandes quantités de données, par exemple

de l'information vidéo, seront véhiculées directement dans les parties de la puce où les calculs sont effectués : les performances et l'efficacité énergétique seront bien supérieures aux possibilités actuelles. La puce Raw que nous construisons aura plus de 1 000 broches d'entrée ou de sortie de données, soit dix fois plus que les microprocesseurs d'aujourd'hui.

La puce à tout faire

La puce Raw pourra effectuer des tâches diverses, tels le cryptage, la reconnaissance de la parole, les jeux ou la communication, dans un appareil unique. Quand l'utilisateur demandera : «Transforme-toi en téléphone», son appareil trouvera le logiciel approprié, l'installera et le compilateur adaptera les connecteurs de la puce Raw.

La même puce pourra ainsi commander plusieurs interfaces de communication, tels une caméra, un écran vidéo, des haut-parleurs, un microphone, une antenne pour les télécommunications et un convertisseur de signaux analogiques en signaux numériques. Ce dernier sera intégré à la puce Raw : toutes les fonctions pour lesquelles nous sommes aujourd'hui

obligés d'acheter du matériel spécialisé seront ainsi assurées grâce aux applications configurables directement dans les connexions de la puce.

Nous avons déjà construit un compilateur capable de programmer les applications sur un simulateur de la puce Raw, par exemple une radio avec une puce Raw de 128 pavés (voir *Les caméléons de la communication*, page 40). Nos résultats indiquent que l'application fonctionnera dix fois plus vite sur la puce Raw que sur n'importe quel microprocesseur classique. Nous avons multiplié par dix encore cette vitesse en optimisant l'application sans l'aide d'un compilateur. Cependant, nous souhaitons mettre au point un compilateur 100 fois plus performant. La puce Raw deviendra alors une puce logique universelle, qui remplacera les microprocesseurs généralistes et les micropuces spécialisées.

Anant AGARWAL est codirecteur du projet Raw du Laboratoire d'informatique de l'Institut de technologie du Massachusetts.

Michael DERTOUZOS, *What Will Be*, Harper Collins, 1997.

Les nouvelles armes contre l'asthme

MARC HUMBERT

Des médicaments mieux ciblés bloquent les mécanismes allergiques responsables de cette maladie chronique et soulagent les difficultés respiratoires des malades, dont le nombre ne cesse d'augmenter.

L'asthme sera-t-il la maladie du XXI^e siècle? Cette maladie respiratoire chronique, ne mérite sans doute pas cette qualification et, en terme de mortalité, elle vient loin derrière les maladies cardio-vasculaires ou le cancer. Toutefois, la communauté médicale s'inquiète devant le nombre croissant de personnes qui souffrent d'asthme : environ 200 millions de personnes dans le monde et, selon l'Organisation mondiale de la santé, 180 000 en sont mortes en 1997. En France, 2 000 personnes meurent d'asthme chaque année. Cette mortalité est inacceptable pour une maladie que, dans la majorité des cas, on peut maîtriser par des mesures d'hygiène et par quelques médicaments efficaces. Qui plus est, des médicaments plus spécifiques, issus d'une meilleure connaissance des mécanismes de l'asthme, devraient bientôt enrichir l'arsenal thérapeutique destiné à combattre la maladie.

Le diagnostic de l'asthme n'est pas toujours aisé : la maladie a longtemps été diagnostiquée à tort chez certaines personnes âgées où un essoufflement et des sifflements respiratoires traduisent

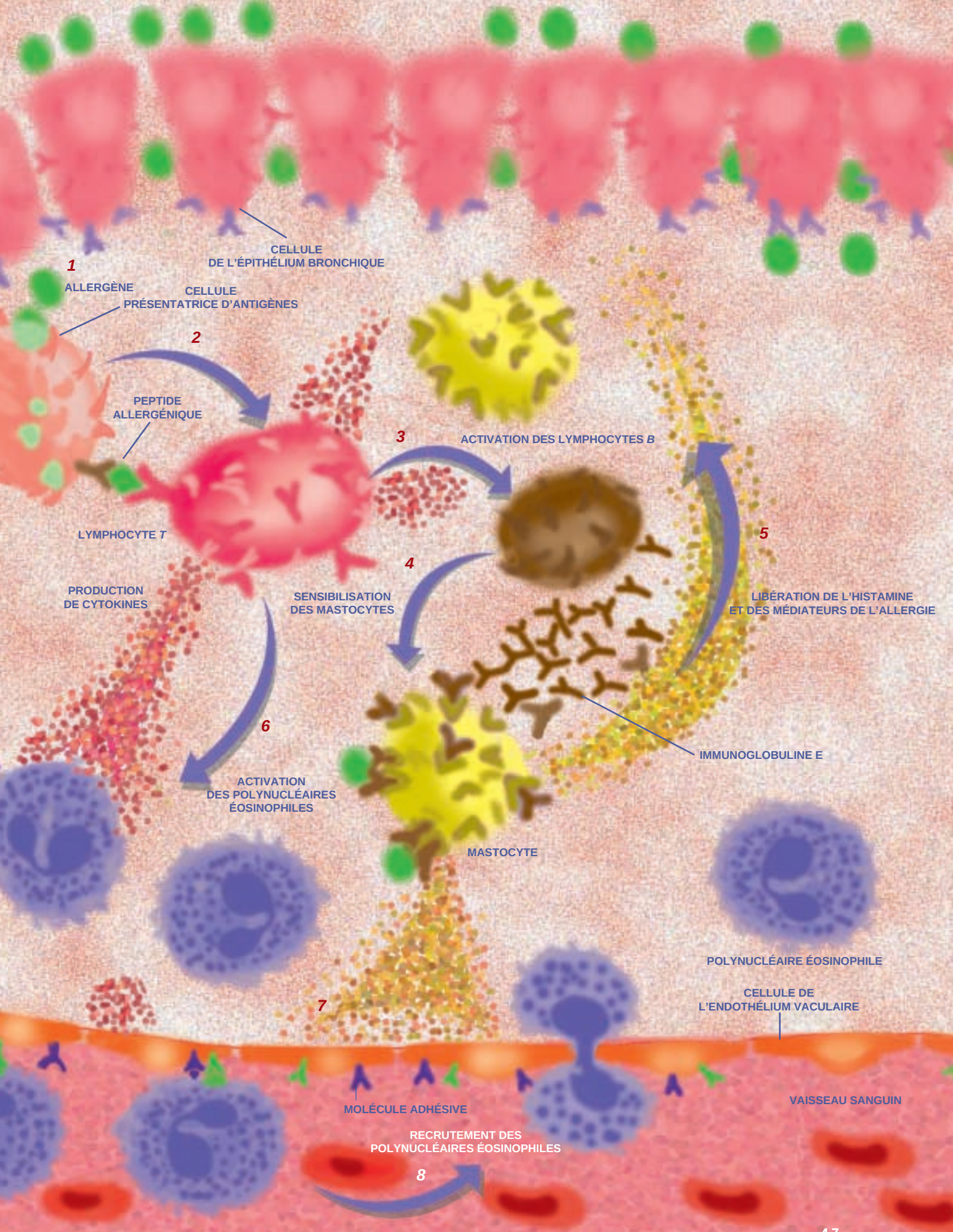
le plus souvent une maladie cardiaque et un œdème pulmonaire. Au contraire, sous-estimée chez l'enfant, on l'assimile encore souvent à une infection, telle une bronchiolite. Ces erreurs diagnostiques aboutissent à des erreurs thérapeutiques : l'insuffisance cardiaque n'est pas reconnue chez le vieillard, tandis que les antibiotiques, trop souvent prescrits contre les bronchiolites, sont inefficaces contre l'asthme de l'enfant.

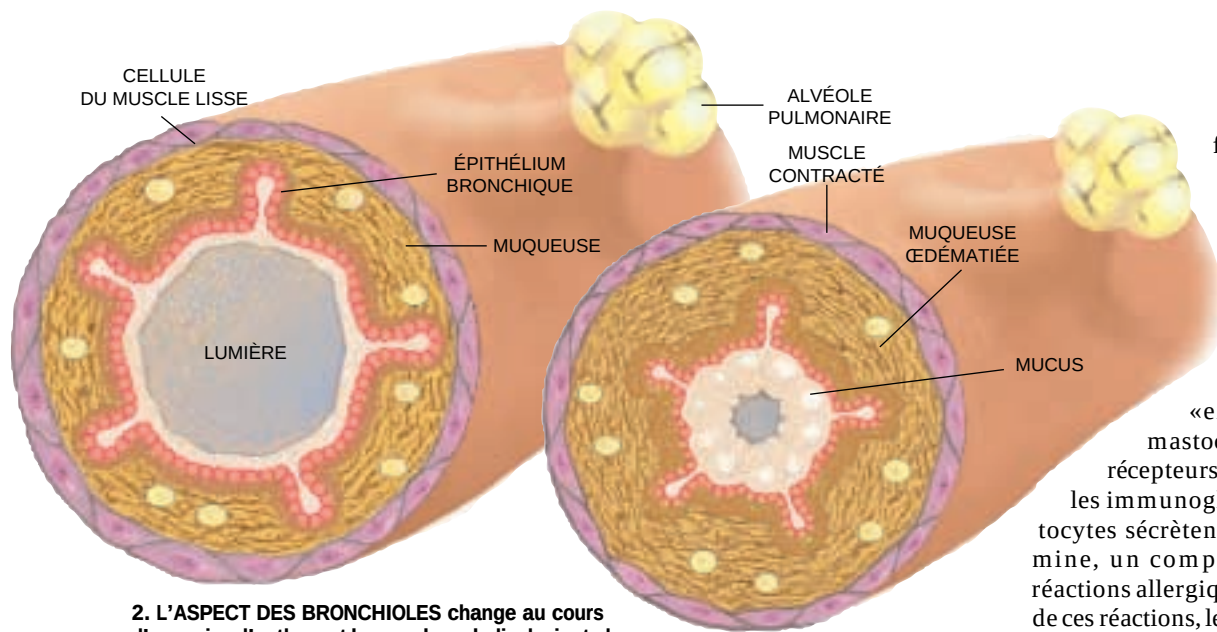
L'asthme est un état inflammatoire chronique des voies respiratoires où interviennent de nombreuses cellules du système immunitaire. Chez les personnes prédisposées, cette inflammation déclenche des épisodes récurrents de sifflements, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, surtout durant la nuit et à l'aube. Ces symptômes résultent d'une limitation du flux d'air ; de plus, l'inflammation augmente la réactivité des bronches vis-à-vis de divers stimuli, dont les allergènes.

Les réactions allergiques immédiates ont des manifestations paroxystiques : quelques minutes après une exposition aux allergènes de chat, un asthmatique

1. LA RENCONTRE AVEC UN ALLERGÈNE déclenche, dans les bronches d'un asthmatique, toute une cascade de réactions, qui aboutissent à la crise d'asthme. Lorsque l'allergène est rencontré pour la première fois (1), il est découpé en morceaux et présenté à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Ensuite, les lymphocytes τ qui reconnaissent ces peptides antigéniques sont activés (2) et libèrent des substances qui, à leur tour, activent les lymphocytes B (3), lesquels produisent des anticorps contre l'allergène, des immunoglobulines E. Lorsque cette personne est à nouveau exposée à l'allergène, les immunoglobulines E déjà présentes le reconnaissent et activent les mastocytes (4) qui libèrent les médiateurs de l'allergie (5), dont le principal est l'histamine, responsable de contractions réflexes des bronches, cause de l'oppression respiratoire. Les lymphocytes τ libèrent des cytokines qui activent d'autres acteurs de l'allergie, notamment les polynucléaires éosinophiles (6), qui libèrent des protéines basiques (7). Celles-ci endommagent l'épithélium bronchique. Les polynucléaires éosinophiles s'accumulent sur le site de l'inflammation, attirés par des molécules adhésives et des chimiokines produites par les lymphocytes τ et par les cellules épithéliales et endothéliales activées (8).

LIBÉRATION
DE PROTÉINES BASIQUES





2. L'ASPECT DES BRONCHIOLES change au cours d'une crise d'asthme et lorsque la maladie devient chronique. Les cellules de muscle lisse et la muqueuse entourent la « lumière » bronchique, la cavité centrale de la bronchiole où circule l'air (à gauche). Les échanges gazeux ont lieu dans les alvéoles pulmonaires. Lors d'une crise d'asthme, les médiateurs de l'allergie entraînent une contraction brusque des muscles lisses, de sorte que le diamètre des bronches diminue ; la muqueuse s'épaissit en raison de la formation d'un œdème, et du mucus s'accumule dans la lumière des bronches (à droite). Tous ces facteurs ont la même conséquence : le diamètre utile des bronches diminue et les échanges gazeux sont perturbés, ce qui explique la sensation d'asphyxie des malades asthmatiques.

Les réactions inflammatoires allergiques ont généralement lieu dans les muqueuses bronchique, nasale, oculaire ou digestive. Les cellules responsables des réactions allergiques « explosives » sont les mastocytes qui portent des récepteurs de haute affinité pour les immunoglobulines E. Les mastocytes sécrètent notamment l'histamine, un composant essentiel des réactions allergiques. D'autres acteurs de ces réactions, les polynucléaires éosinophiles (des globules blancs) participent plutôt aux réactions allergiques chroniques. Ils endommagent les bronches des asthmatiques.

Première rencontre

Quels sont les principaux allergènes chez l'asthmatique ? Ce sont les poussières des habitations, et surtout les acariens qu'elles renferment, les animaux domestiques, en particulier le chat, les pollens et les moisissures. Le tabac, les agents polluants et divers agents volatils utilisés dans diverses activités professionnelles ou de loisir, tels les solvants ou les colles, ne sont que des agents irritants, mais pas allergisants, c'est-à-dire qu'ils ne déclenchent pas la production d'immunoglobulines E. Lorsque l'un de ces allergènes est inhalé, il pénètre dans la muqueuse des poumons et est absorbé par des cellules présentatrices d'antigènes (essentiellement des cellules dites dendritiques et des macrophages) ; ces cellules digèrent les antigènes et exposent, à leur surface, des fragments peptidiques de petite taille de ces volumineux allergènes ; ces fragments sont présentés associés à des molécules du soi, les antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe II.

Les antigènes ainsi présentés sont reconnus par des récepteurs spécifiques portés par les lymphocytes T auxiliaires, qui orchestrent les réactions déclenchées par un allergène. Ces lymphocytes portent, à leur surface, la protéine CD₄, qui se lie aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des cellules présentatrices d'antigènes. Cette liaison active les lymphocytes T qui, en réaction, produisent des cytokines, des substances responsables des réactions inflammatoires.

sensible ressent un spasme bronchique, c'est-à-dire une gêne respiratoire notable. Ainsi, l'asthme se manifeste par crises, dont la gravité varie d'une simple gêne respiratoire à l'asphyxie. Certaines personnes ne souffrent plus de crises, mais ressentent une limitation permanente liée à une obstruction irréversible des bronches. Nous pensons qu'avec l'arsenal thérapeutique dont on dispose aujourd'hui et avec une meilleure prise en charge des malades, la maladie peut être maîtrisée.

Le rôle de la pollution

La maladie asthmatique, dont il ressortira que les facteurs favorisants (génétiques et environnementaux) sont multiples, ne touche pas également toutes les populations. C'est en Australie et en Nouvelle-Zélande que l'asthme est le plus fréquent : plus d'un adolescent sur cinq est atteint. En Europe, l'asthme est plus répandu à l'Ouest qu'à l'Est (maximal en Grande-Bretagne, moindre en Europe centrale). Dans les pays industrialisés, la prévalence de la maladie asthmatique augmente d'environ 50 pour cent tous les 10 ans (la prévalence est le nombre de personnes ayant eu au moins une crise d'asthme dans leur vie).

Le rôle de l'environnement est mis en relief par l'urbanisation des enfants africains : l'asthme est une maladie exceptionnelle chez les enfants

xhosa du Transkei, en Afrique du Sud, puisqu'elle ne touche que 0,15 pour cent d'entre eux lorsqu'ils vivent à la campagne, tandis que 3,2 pour cent de ces mêmes enfants vivant dans les banlieues du Cap en souffrent. Toutefois, si les allergènes, notamment les poussières domestiques et les acariens, semblent être des facteurs déclenchants des allergies respiratoires, la pollution serait plutôt un facteur aggravant.

Des travaux récents ont montré qu'avec l'occidentalisation des sociétés de l'Est, depuis la chute du mur de Berlin, la fréquence des allergies respiratoires a augmenté, alors même que la pollution y était supérieure avant 1989. Le paradoxe n'est qu'apparent : l'amélioration de l'hygiène à l'Est de l'Europe aurait comme conséquence néfaste que les enfants seraient moins exposés, au cours de la petite enfance, à certains micro-organismes pathogènes qui interviennent dans la maturation du système immunitaire. Or, comme nous le verrons, lorsque les enfants ont des infections précoces, ils sont moins sujets à l'allergie lorsqu'ils grandissent.

Bien qu'il existe une autre forme de la maladie (voir l'encadré page 53), l'asthme est essentiellement d'origine allergique. Il survient chez les sujets qui sécrètent des quantités anormalement élevées d'immunoglobulines E, des anticorps qui n'ont aucun effet délétère chez la majorité des individus.

Les cytokines sont de petites protéines jouant le rôle de messagers pour les cellules de l'organisme qui portent des récepteurs spécifiques de ces molécules. L'interleukine 4 et l'interleukine 13 ont un rôle essentiel dans les mécanismes allergiques. Elles se lient aux lymphocytes *B* qui, ainsi activés, synthétisent des immunoglobulines *E*. Ces immunoglobulines se fixent sur les mastocytes qui portent des récepteurs spécifiques de ces anticorps. À ce stade, le futur asthmatique ne ressent aucun symptôme, il ignore que son organisme est prêt à réagir violemment lors d'une exposition ultérieure au même allergène.

Lorsque cela se produit, le système immunitaire «s'emballe», et une réaction allergique apparaît dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Les immunoglobulines *E* déjà présentes sur les mastocytes reconnaissent immédiatement les antigènes : la réaction est rapide, car les immunoglobulines *E* reconnaissent l'allergène entier, sans que les cellules présentatrices d'antigènes aient à le «digérer» (ou plutôt à l'«apprêter»). Cette reconnaissance active diverses cascades moléculaires, aboutissant au déversement des médiateurs, notamment l'histamine, puissant agent de l'allergie, stockés dans les granules des mastocytes.

Histamine, chimiokines et autres cytokines

L'histamine déversée localement a deux effets : c'est un bronchoconstricteur qui stimule à l'excès les cellules des muscles lisses bronchiques en provoquant une sorte de paralysie. Ce spasme bronchique bloque la respiration.

De plus, elle agit sur les vaisseaux sanguins qui tapissent les bronchioles : elle augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins des voies aériennes et la sécrétion de mucus. Ainsi, elle favorise la fuite de fluide des capillaires vers la muqueuse qui tapisse ces bronchioles. Ce fluide entraîne un épaississement de la muqueuse et un rétrécissement du diamètre utile de la bronchiole. Ce deuxième facteur entrave aussi la respiration.

Au cours d'une crise d'asthme, on constate également que des enzymes, synthétisées sur le site de

l'inflammation, dégradent les phospholipides de la membrane des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles, des plaquettes et des macrophages activés : les prostaglandines, les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes sont libérés.

Ils favorisent tous, à des degrés divers, la bronchoconstriction et augmentent la perméabilité des vaisseaux et la sécrétion de mucus. Certains participent au recrutement des éléments «nocifs», notamment des polynucléaires éosinophiles sur le site de l'inflammation. Ainsi, ils agissent en synergie avec l'histamine et avec diverses cytokines, et cette accumulation de facteurs agissant dans le même sens explique l'«emballement» de la réaction allergique.

Outre les cytokines déjà mentionnées, les lymphocytes *T* libèrent de l'interleukine 5, de l'interleukine 3 et un facteur nommé GM-CSF, qui favorisent la prolifération des polynucléaires éosinophiles. Ces derniers sont produits dans la moelle osseuse et, sous l'effet de ces cytokines, ils prolifèrent. Ils gagnent ensuite la circulation sanguine et, quand ils parviennent à proximité du site de l'inflammation, dans les poumons, ils roulent contre la paroi du

vaisseau, adhèrent aux cellules endothéliales qui en recouvrent la paroi interne, traversent cette couche cellulaire, et se faufilent dans la matrice extra-cellulaire jusqu'à la paroi enflammée, où leur activation est renforcée par la production de cytokines, notamment d'interleukine 5.

Ce «recrutement» de polynucléaires éosinophiles semble commandé par les nombreuses molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules de l'endothélium bronchique sous l'influence de cytokines, telles que l'interleukine 1 et le facteur de nécrose des tumeurs alpha, produites par les cellules présentatrices d'antigènes et par les mastocytes.

Par ailleurs, on a récemment décrit un nouveau groupe de cytokines, nommées chimiokines, dont l'activité principale semble comporter l'attraction et l'activation des globules blancs (polynucléaires éosinophiles, lymphocytes, monocytes, macrophages). Les chimiokines sont surtout produites par les cellules endothéliales qui recouvrent les vaisseaux et par les cellules épithéliales qui tapissent les bronches, de même que par les macrophages, par les lymphocytes *T* et par les polynucléaires éosinophiles eux-mêmes. Elles ont été regroupées selon leur structure moléculaire : les CXC chimiokines (par exemple, l'interleukine 8) et les CC chimiokines, telle l'éotaxine, découverte par Tim Williams, à Londres. Ces deux familles de chimiokines n'ont pas exactement les mêmes cibles : les CXC chimiokines sont plus actives sur les polynucléaires neutrophiles, tandis que les CC chimiokines agissent plutôt sur les macrophages, sur les polynucléaires éosinophiles, et sur les lymphocytes.

Elles semblent jouer un rôle important dans l'allergie. Ainsi, chez les asthmatiques, l'éotaxine et quelques molécules apparentées sont exprimées par les cellules de l'endothélium vasculaire et de la paroi des bronches.

3. LES TESTS CUTANÉS servent à la détection des allergènes responsables d'allergies respiratoires, et notamment de l'asthme. On a appliqué des extraits purifiés de pollen de graminées sur la peau légèrement scarifiée de cette personne. Quinze minutes après l'application, on observe une intense réaction inflammatoire. Cette réaction rapide est comparable à celle que déclenche de l'histamine. En revanche, le diluant utilisé pour solubiliser les extraits d'allergènes n'a aucun effet. Cette personne est également insensible aux poussières domestiques.



Les chimiokines de la famille de l'éotaxine agissent sur un même récepteur, nommé CCR3, principalement exprimé par les polynucléaires éosinophiles. Ainsi, l'éotaxine se fixe sur le récepteur CCR3, recrutant les polynucléaires sur le site de l'allergie. Tout un réseau complexe de cytokines stimule l'accumulation des polynucléaires éosinophiles dans la paroi bronchique des malades asthmatiques.

De la crise à la maladie chronique

La maladie asthmatique se déroule en deux temps : comme nous l'avons mentionné, dès qu'une personne déjà sensibilisée est en présence de l'allergène, elle a une crise d'asthme déclenchée par les mastocytes qui reconnaissent immédiatement l'allergène et libèrent l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, notamment, responsables de la contraction excessive des cellules du muscle lisse qui entourent les bronchioles.

Le spasme bronchique qui survient quelques minutes après l'exposition à l'allergène est la manifestation immédiate de l'allergie. D'autres réactions surviennent plus tardivement : les polynucléaires éosinophiles, caractéristiques de la réaction retardée et de la maladie chronique, mettent plusieurs heures à proliférer et à s'accumuler sur le site de l'inflammation. Ils sont principalement activés par les lymphocytes *T* qui ne reconnaissent pas les allergènes entiers, mais seulement les peptides antigéniques présentés par les cellules spécialisées : l'activation des lymphocytes *T* et, par conséquent, des polynucléaires éosinophiles, exige plusieurs heures.

La maladie devient chronique à cause de l'accumulation quasi permanente de médiateurs de l'inflammation, ainsi que du recrutement quasi incessant de polynucléaires éosinophiles destructeurs : ces cellules s'accumulent dans la muqueuse bronchique et libèrent des protéines basiques qui détruisent l'épithélium bronchique. Les dégâts que causent ces protéines basiques entraînent une hyperréactivité des bronches : les terminaisons nerveuses qui innervent les bronches sont mises à nu et ne sont plus protégées des agressions extérieures.

Rappelons que les lymphocytes activés libèrent notamment de l'interleukine 4, qui déclenche la production

d'immunoglobulines E. Cette «orientation allergique», encore nommée voie *Th*₂, s'oppose aux réactions anti-infectieuses de la voie *Th*₁ : dans le cas de la lutte contre une bactérie (le bacille de la tuberculose, par exemple), les lymphocytes *T* activés libèrent de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma, deux cytokines qui n'interviennent pas dans les réactions allergiques. L'interféron gamma active les macrophages et les lymphocytes *B* qui, à leur tour, produisent de l'interleukine 12. Ainsi, l'interleukine 4 oriente les réactions immunitaires vers les réactions allergiques, tandis que l'interféron gamma semble promouvoir les réactions de type défense.

Or cette orientation du système immunitaire serait imprimée très tôt, chez le tout jeune enfant. Chez un nourrisson exposé à un agent pathogène, le système immunitaire s'oriente vers la voie défensive : ce sont les lymphocytes *T* producteurs d'interleukine 2 et d'interféron gamma qui sont activés

les premiers et qui le resteront. Ces enfants auraient moins de risques allergiques. En revanche, des nourrissons élevés en milieu aseptisé ont des risques d'être confrontés à un environnement riche en allergènes et pauvres en micro-organismes pathogènes. Si tel est le cas, le système immunitaire encore immature va activer les lymphocytes *T* qui sécrètent l'interleukine 4, conférant au système immunitaire une orientation allergique, laquelle favorise l'asthme. Cette hypothèse, issue des travaux de Tim Mosman et Robert Coffmann, de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire *DNAX*, à Palo Alto, expliquerait l'augmentation de la prévalence de la maladie asthmatique dans les pays industrialisés.

Les mécanismes de déclenchement des crises d'asthme et d'installation de la maladie chronique étant assez bien décryptés, il reste aux pharmaciens à trouver des traitements qui bloqueraient spécifiquement une ou

Traitements présents et futurs de l'asthme

Les traitements de l'asthme s'attaquent aux différents acteurs des réactions inflammatoires : les glucocorticoïdes et la ciclosporine inhibent certains gènes des cytokines, évitant leur production et, par conséquent, l'activation de leurs cibles (lymphocytes *B* ou polynucléaires éosinophiles).

Quand ils sont activés, les lymphocytes *T* produisent notamment de l'interleukine 5. Des anticorps dirigés contre ces molécules sont à l'essai. De surcroît, les lymphocytes portent une molécule nommée *CD*₄, essentielle à la reconnaissance des allergènes. En masquant cette molécule par un anticorps, on pourrait également freiner l'activation des lymphocytes *T*. Des molécules récepteurs de l'interleukine 4 et de l'interleukine 13 forment des complexes solubles avec ces deux interleukines, les empêchant d'agir. Les glucocorticoïdes agissent aussi sur les cellules présentatrices d'antigènes, inhibant la production de diverses cytokines de l'inflammation.

Si les lymphocytes *T* sont une des principales cibles des traitements de l'asthme, les lymphocytes *B* et les polynucléaires éosinophiles le sont également. Le recrutement des polynucléaires se fait par le biais de molécules adhésives, portées par les cellules endothéliales qui recouvrent les vaisseaux sanguins et par les cellules épithéliales des parois bronchiques ; ces molécules attirent les polynucléaires qui circulent dans

le sang contre la paroi des vaisseaux et en favorisent le passage à travers l'endothélium vasculaire jusqu'au site de l'inflammation. On étudie l'effet d'anticorps dirigés contre ces molécules adhésives ou contre leur récepteur, porté par les polynucléaires éosinophiles. Des anticorps dirigés contre des chimiokines, notamment contre l'éotaxine, et surtout contre son récepteur CCR₃, sont en cours de développement.

Enfin des anticorps dirigés contre les immunoglobulines E sont également en phase d'essais cliniques. D'autres voies thérapeutiques sont explorées. Les mastocytes, les cellules présentatrices d'antigènes et les polynucléaires éosinophiles produisent des leucotriènes délétères. Des agents qui inhibent leur action (en bloquant leur récepteur ou en interrompant la voie de leur synthèse) semblent intéressants. Toutefois, ils sont étroitement surveillés, car on a constaté l'émergence de formes rares d'asthme grave avec ce type de traitement. Enfin, les cromones (le cromoglycate et le nedocromil de sodium) stabilisent la membrane des mastocytes et réduisent la libération des médiateurs de l'allergie.

Si les glucocorticoïdes soulagent l'asthme si efficacement, c'est qu'ils agissent sur de nombreuses cibles et il est vraisemblable qu'on ne traitera pas avec une seule molécule spécifique une maladie à laquelle participent tant de messagers chimiques.

plusieurs étapes et éviteraient les troubles respiratoires.

Bien qu'on ne guérisse pas l'asthme, on sait généralement éviter les crises graves et l'installation d'une maladie chronique. Pour tester le risque allergique des personnes sensibles, le médecin pratique un test cutané à l'aide d'extraits purifiés d'allergènes appliqués sur la peau légèrement scarifiée. La réaction inflammatoire survenant dans les 15 minutes après l'exposition traduit une sensibilisation préalable à l'agent testé et sa probable responsabilité dans des symptômes allergiques. On sait tester la sensibilisation à l'égard de nombreux allergènes : les acariens, les pollens, les animaux domestiques et certaines moisissures. Dès qu'un allergène est détecté, on doit impérativement l'éliminer pour éviter les crises d'asthme. Puis on instaure des traitements pour soulager les crises et pour les prévenir. Le médecin apprend au malade et à ses

proches à évaluer la gravité de l'asthme grâce à des mesures régulières de la fonction respiratoire, par un débitmètre portable, et d'après l'intensité des manifestations cliniques, au cours des crises (coloration bleutée des extrémités, présence de sueurs, voire de troubles de la conscience). Quand la personne a moins d'une crise par semaine et une fonction respiratoire normale, l'asthme est qualifié d'intermittent ; quand plusieurs crises surviennent chaque semaine ou que la fonction respiratoire est perturbée, l'asthme est qualifié de persistant ou de chronique.

L'asthme est généralement une maladie assez facile à maîtriser par l'action combinée de mesures d'hygiène de vie et la prise de traitements administrés par inhalation. Le traitement de l'asthme a deux facettes : traitement de crise et traitement de fond. On traite les crises par des médicaments qui relâchent les spasmes des muscles bronchiques, les bronchodilatateurs. Ces

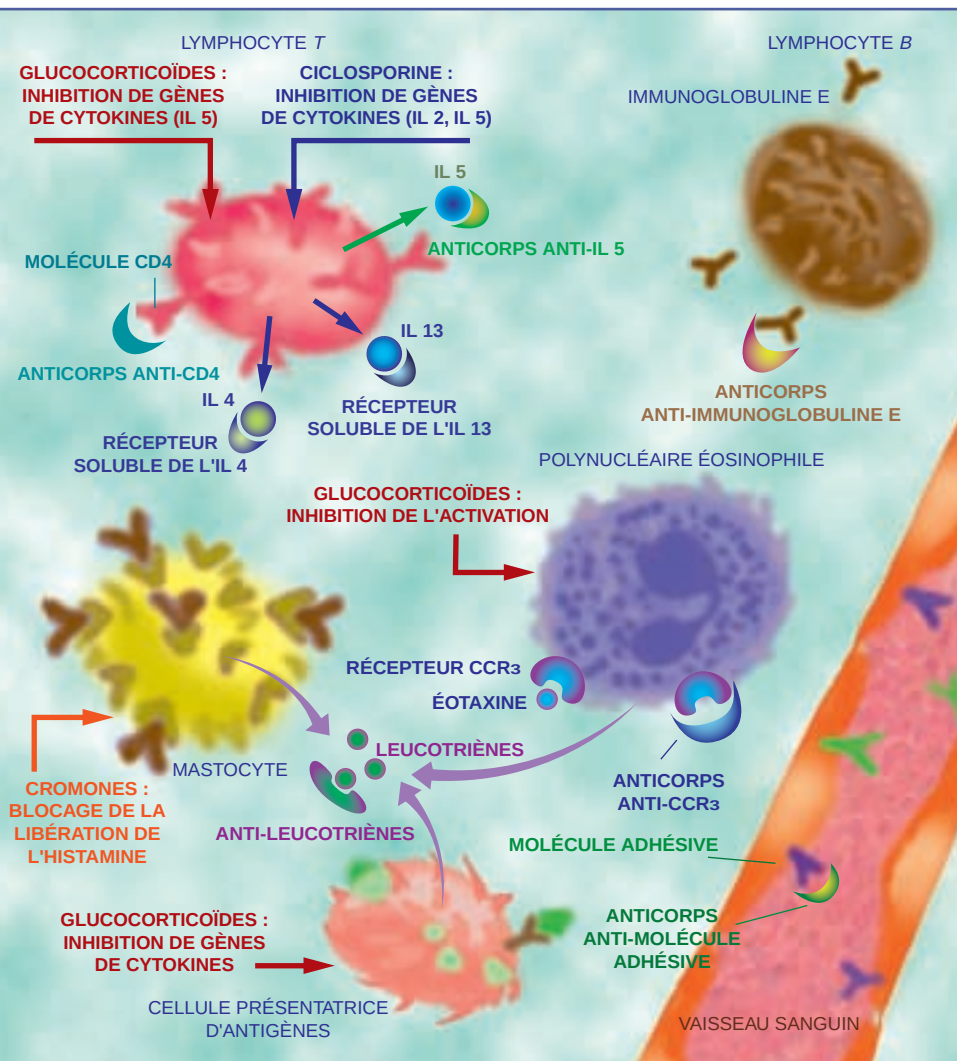
médicaments (tels le salbutamol ou la terbutaline) sont surtout administrés par voie inhalée, à l'aide de sprays doseurs. Ces traitements apportent un soulagement immédiat, mais le recours trop fréquent au traitement de crise représente un échec de la prise en charge et impose un traitement de fond par les glucocorticoïdes inhalés.

Comme tous les traitements de fond, celui de l'asthme n'est pas toujours bien accepté, car le malade doit prendre un traitement qui semble dépourvu d'efficacité immédiate tangible. Il n'apporte pas d'amélioration instantanée de la sensation d'oppression thoracique. En revanche, il empêche les mécanismes inflammatoires de s'emballer, de sorte que les crises seront moins nombreuses et la fonction respiratoire préservée.

La corticothérapie est reconnue comme étant le traitement de fond par excellence de l'asthme. Dans la plupart des cas, les glucocorticoïdes (le dipropionate de béclo méthasone, le budésonide, la fluticasone) sont administrés localement sous forme de sprays inhalables. Les doses de glucocorticoïdes sont régulièrement adaptées en fonction de l'aggravation ou de l'amélioration de la maladie asthmatique.

Les mécanismes d'action des médicaments

Comment agissent les glucocorticoïdes ? Ce sont de puissants immunosuppresseurs, inhibant les trois étapes essentielles de toute réaction allergique : la reconnaissance des antigènes, l'amplification de la réaction immunitaire et l'entretien des mécanismes inflammatoires. Ces effets immunosuppresseurs sont essentiellement ciblés sur les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes. Les glucocorticoïdes inhibent la transcription des gènes codant de nombreuses cytokines, notamment l'interleukine 5, dont nous avons rappelé qu'elle active la prolifération des polynucléaires éosinophiles. En revanche, les glucocorticoïdes freinent peu la production d'immunoglobulines. Ils inhibent aussi la production de prostaglandines et de leucotriènes, facteurs qui stimulent la production des polynucléaires éosinophiles dans le sang et leur accumulation dans les bronches. L'action anti-inflammatoire de la corticothérapie chez l'asthmatique améliore la fonction respiratoire. Les formes inhalables assurent un traitement direct



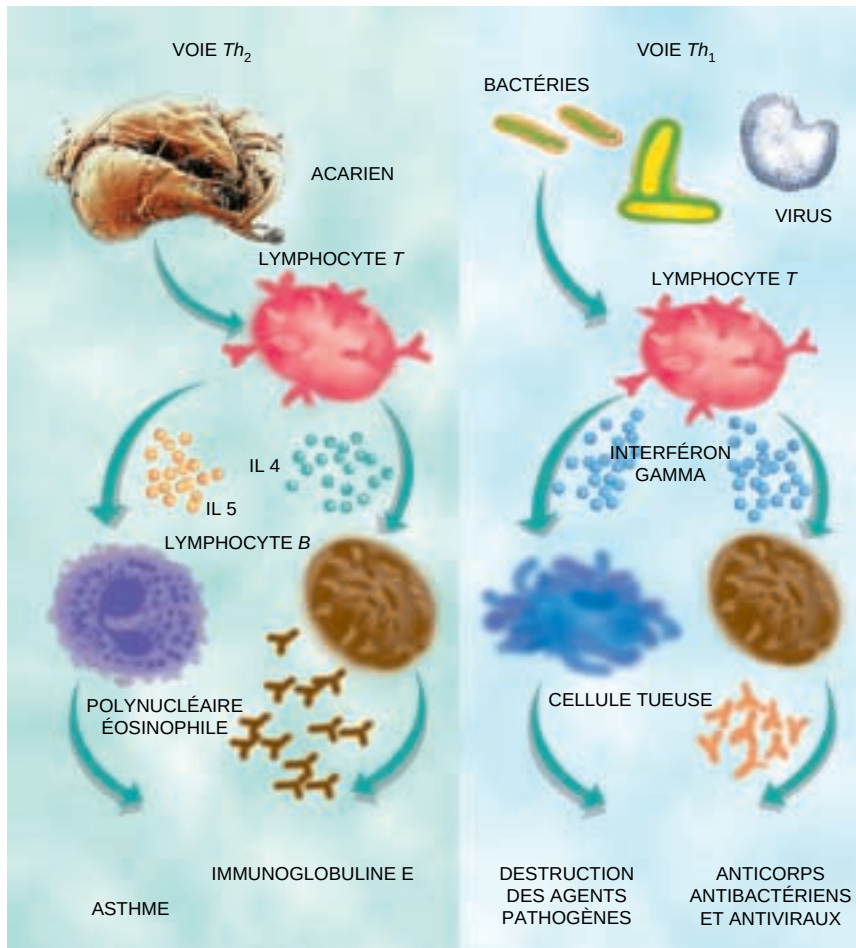
des voies aériennes cibles, sans effets secondaires notables.

Toutefois, certains asthmes corticodépendants ne peuvent être traités que par des glucocorticoïdes systémiques administrés à des doses élevées. Ces traitements corticoïdes prolongés ne sont pas dépourvus de risques : diabète, ostéoporose, cataracte, prise de poids, faciès disgracieux. Quelques médicaments de remplacement qui permettent de réduire la quantité de corticoïdes administrés tout en maintenant la fonction respiratoire sont en cours d'évaluation dans des services hospitaliers spécialisés. Ces traitements sont avant tout des immunosuppresseurs, tels le méthotrexate, l'azathioprine et la ciclosporine A, ou des anticorps monoclonaux qui bloquent sélectivement certaines cellules ou divers médiateurs.

La ciclosporine est un puissant immunosuppresseur, agissant principalement sur les lymphocytes T. Elle commence par interagir avec une protéine du cytoplasme, nommée cyclophiline; cette interaction déclenche une cascade de réactions qui aboutit à l'inhibition de l'expression de gènes codant diverses cytokines, dont l'interleukine 2 et l'interleukine 5. Très utilisée dans les transplantations d'organes, elle a notablement réduit les rejets de greffes. Elle est également utilisée avec quelques succès dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques, telles que les colites inflammatoires ou la polyarthrite rhumatoïde. La ciclosporine serait utile pour les asthmatiques chez qui les corticoïdes sont peu efficaces. Toutefois, elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires indésirables : elle est toxique

pour les reins, le foie et le système nerveux, elle favorise l'hypertension artérielle et l'hyperpilosité. Une forme inhalable réduirait ces effets délétères.

Pour bloquer l'activation des lymphocytes T, on pourrait aussi utiliser des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine CD₄, portée par les lymphocytes T auxiliaires (le keliximab est en cours d'essais cliniques en Grande-Bretagne et aux États-Unis). Toutefois un tel traitement doit être administré en perfusion, et une baisse prolongée du nombre de ces cellules immunitaires essentielles aux réactions de défense (les lymphocytes TCD₄ diminuent) serait dangereuse, car les risques de certaines maladies infectieuses graves augmenteraient. Outre ces grandes voies, les biologistes étudient, sur des modèles animaux, l'intérêt thérapeutique des molécules qui bloquent spécifiquement les cytokines de l'asthme.



4. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE semble s'orienter, chez le tout jeune enfant, soit vers la voie des défenses dirigées contre les micro-organismes pathogènes, dite Th₁, soit vers la voie de l'allergie, dite Th₂. En présence d'un allergène, notamment d'acariens (à gauche), les lymphocytes T activés produisent en abondance de l'interleukine 4, qui stimule la production d'immunoglobuline E par les lymphocytes B. C'est la voie préférentielle que choisirait le système immunitaire confronté à un excès d'allergènes dans un environnement où règne une grande hygiène. Au contraire, en présence de micro-organismes pathogènes, les lymphocytes T produisent de l'interféron gamma qui favorise l'élimination des agents infectieux par des cellules tueuses (à droite). Parce qu'il bloque la voie Th₂, l'interféron gamma affaiblit les réactions allergiques.

Modèles animaux et essais cliniques

Ces modèles sont des reproductions d'asthmes allergiques déclenchés par de puissants allergènes inhalés : on constate une production massive d'immunoglobulines E, une réaction immédiate et une réaction retardée après toute nouvelle exposition. Ces modèles permettent une analyse précise des réactions allergiques, car on réussit à agir sélectivement sur divers médiateurs.

Les études sur les primates ont confirmé la pertinence de certaines stratégies thérapeutiques envisagées chez l'homme, par exemple l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokines et contre certaines molécules d'adhésion. Les modèles murins ont révélé le rôle clé des cytokines libérées par les lymphocytes T, notamment l'interleukine 4 et l'interleukine 5. Récemment, l'équipe de Marsha Wills-Karp, à l'Université Johns Hopkins, a montré l'intérêt de la protéine IL-13Rα₂, qui bloque sélectivement l'interleukine 13 : chez la souris sensibilisée, cette protéine réduit l'intensité de l'hyperactivité bronchique asthmatique.

On cherche aussi à bloquer l'action des molécules adhésives, puisque le recrutement massif des polynucléaires éosinophiles se fait par le biais de molécules d'adhésion qui piègent les cellules circulantes et favorisent leur agrégation dans le tissu pulmonaire. Des anticorps spécifiques de ces

molécules d'adhésion ont été testés chez le singe. Les résultats ayant été intéressants, ces molécules vont être expérimentées chez l'homme.

Chez l'homme, des essais cliniques sont en cours avec des molécules anti-interleukine 5. Les résultats obtenus avec ces anticorps semblent prometteurs chez les personnes atteintes d'asthme chronique. Au cours des prochaines années, des antagonistes de l'éotaxine et de son récepteur CCR₃ devraient être testés.

Museler les agents de l'asthme

Certaines techniques de désensibilisation, déjà utilisées chez l'homme, modifieraient le profil de production des cytokines par les lymphocytes T auxiliaires : elles «réduqueraient» le système immunitaire, abolissant les réactions allergiques chez ces personnes, comme l'ont montré Jean Bousquet, Philippe Godard et François-Bernard Michel, de l'Université de Montpellier. La désensibilisation, ou immunothérapie spécifique, doit être effectuée par des équipes entraînées et équipées d'un matériel de réanimation. La désensibilisation n'est pas recommandée chez les personnes ayant un asthme grave, car elle risque de déclencher des crises aiguës.

Certaines équipes espèrent réorienter les réactions immunitaires de personnes sensibles en limitant la «voie allergique» Th₂ de la réponse immunitaire. L'interleukine 12, l'interféron gamma ou des antagonistes sélectifs de l'interleukine 4, principale cytokine d'entretien de la polarisation de la voie allergique, auraient cet effet. Enfin, des «vaccins peptidiques», petits fragments d'allergènes, sont en cours d'évaluation. Contrairement aux allergènes entiers, ces petites molécules n'activent pas les mastocytes, mais elles seraient présentées aux lymphocytes T auxiliaires qui seraient réorientés vers la voie Th₁.

On cherche à agir sur les cytokines, mais aussi sur les autres molécules de l'allergie, notamment les leucotriènes et les immunoglobulines E. Des anticorps anti-immunoglobulines E ont été testés avec succès dans divers modèles animaux et dans l'asthme allergique humain. Avec l'équipe de J. Bousquet, nous menons des essais cliniques sur ces anticorps, administrés par voie sous cutanée : ils rédui-

Quand l'asthme n'est pas allergique

Entre 10 et 40 pour cent des asthmes ne semblent pas d'origine allergique. Comme dans l'asthme allergique, les personnes atteintes semblent être génétiquement prédisposées.

Les malades sont souvent des femmes et sont plus âgés, lorsque la maladie se déclare, que les personnes atteintes d'asthme allergique. Les malades sont moins sensibles aux glucocorticoïdes administrés comme traitement de fond. Les tests cutanés réalisés avec les allergènes usuels sont négatifs et les concentrations sanguines en immunoglobulines e sont basses.

Pourtant, on retrouve les signes biologiques et cliniques de l'asthme allergique : les polynucléaires éosinophiles associés à l'inflammation allergique sont abondants

dans les bronches de ces malades. Un puissant réseau de cytokines recrute et active ces éosinophiles, qui libèrent des protéines basiques responsables de lésions de l'épithélium bronchique et de l'hypersensibilité des bronches.

Pour certains, la maladie aurait une origine virale, car on a retrouvé des immunoglobulines E dirigées contre des virus respiratoires communs, tel le virus respiratoire syncytial, responsable des bronchiolites du nourrisson. D'autres biologistes pensent que l'asthme non allergique serait une maladie auto-immune.

Les nouveaux traitements envisagés pour l'asthme allergique seraient applicables à l'asthme non allergique : ciclosporine, anticorps anti-CD4, anticorps anti-IL5, agents bloquant le récepteur CCR3, par exemple.

sent notablement les concentrations sanguines d'immunoglobulines E ; chez l'homme, les symptômes de l'asthme sont réduits.

On a testé l'intérêt des traitements antiallergiques dirigés contre l'histamine, contre les leucotriènes, ou encore contre les prostaglandines, qui toutes participent au spasme bronchique. La plupart de ces traitements sont moins efficaces que les glucocorticoïdes. Seuls les antileucotriènes, et les cromones, qui empêchent les granules des mastocytes de libérer l'histamine qu'ils contiennent, sont utilisés dans le traitement de l'asthme léger à modéré.

Ainsi, les glucocorticoïdes restent le meilleur traitement de fond de l'asthme. Les nouveaux traitements, issus des connaissances des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'asthme sont certes plus spécifiques, mais, étant donné le nombre de cytokines et de molécules de l'inflammation qui agissent en synergie dans la

maladie asthmatique, on ne soulagera vraisemblablement pas l'asthme par un seul antagoniste sélectif.

Parmi toutes les voies qui sont aujourd'hui explorées, citons pour terminer celle de la sensibilité génétique à la maladie. L'asthme est une maladie multifactorielle favorisée par certains terrains génétiques. On a confirmé le caractère génétique de l'asthme en étudiant des familles, notamment des jumeaux. Plusieurs gènes de susceptibilité à la maladie asthmatique ont été localisés, notamment sur le bras long du chromosome 5, dans une région qui contient aussi... de nombreux gènes codant des médiateurs puissants de l'allergie, les interleukines 4, 5 et 13!

Enfin, insistons sur le fait que l'asthme de l'enfant (comme celui de l'adulte) est notablement soulagé par de simples mesures d'hygiène, c'est-à-dire par l'éviction de l'allergène et par la lutte contre le tabagisme passif.

Marc HUMBERT est professeur de pneumologie à l'Université Paris-Sud. Il mène ses recherches dans le cadre de l'Institut Paris-Sud sur les cytokines et exerce à l'Hôpital Antoine-Béclère, à Clamart.

Manual of Asthma Management, sous la direction de Paul O'Byrne et Neil Thomson, WB Saunders, 1995.

Vaincre l'asthme. Stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. Rapport du groupe de travail NHLBI/OMS, in *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, vol. 36, pp. 545-740, 1996.

A.D. LUSTER, *Chemokines – Chemotactic Cytokines that Mediate Inflammation*, in *New Engl. J. Med.*, vol. 338, pp. 436-45, 1998.

M. ROTHENBERG, *Eosinophilia*, in *New Engl. J. Med.*, vol. 338, pp. 1592-600, 1998.

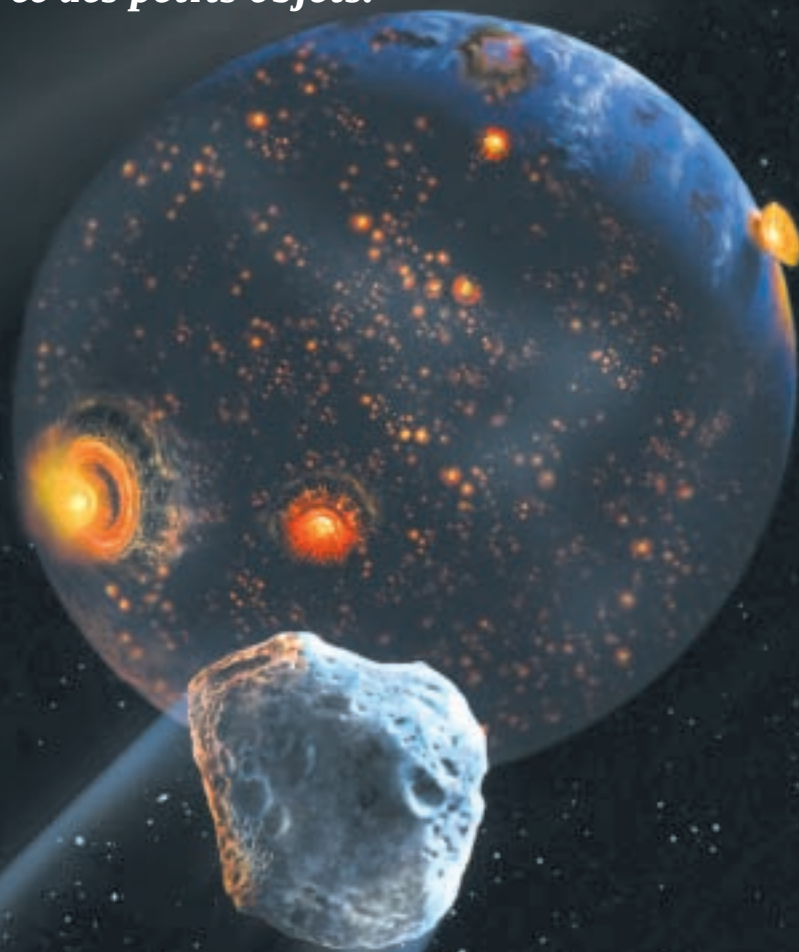
J. BOUSQUET et al., *Comprendre la maladie asthmatique*, in *Médecine/Sciences*, vol. 15, pp. 823-32, 1999.

M. HUMBERT et al., *Extrinsic (Atopic) and Intrinsic (Non-Atopic) Asthma: more Similarities than Differences*, in *Immunol. Today*, sous presse, novembre 1999.

La migration des planètes

RENU MALHOTRA

Le Système solaire a-t-il toujours eu sa conformation actuelle? De nouvelles observations laissent penser que la position des planètes externes a changé en raison d'interactions avec des petits objets.



1. À PEINE FORMÉE, NEPTUNE aurait voyagé dans un essaim de petits corps célestes de roches et de glaces nommés planétésimaux. Certains d'entre eux ont heurté la planète, mais la plupart ont été diffusés par la gravité de Neptune vers Jupiter, qui les a alors expulsés hors du Système solaire (page ci-contre). Lors de chaque diffusion, l'énergie de Neptune a augmenté, et le rayon de son orbite a légèrement crû. Des milliards de rencontres de ce type auraient progressivement amené Neptune vers son orbite actuelle.