

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

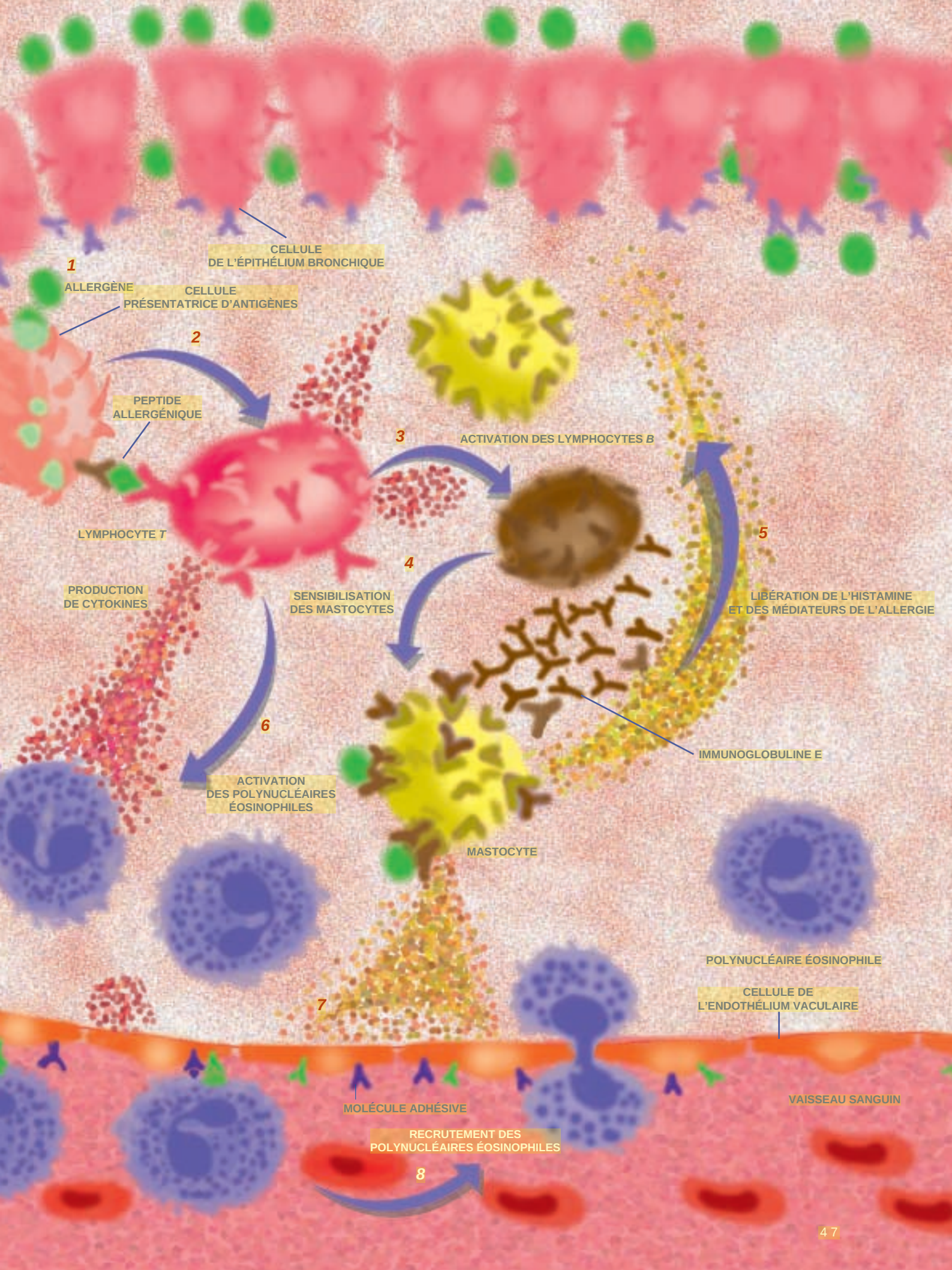
le plus souvent une maladie cardiaque et un œdème pulmonaire. Au contraire, sous-estimée chez l'enfant, on l'assimile encore souvent à une infection, telle une bronchiolite. Ces erreurs diagnostiques aboutissent à des erreurs thérapeutiques : l'insuffisance cardiaque n'est pas reconnue chez le vieillard,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

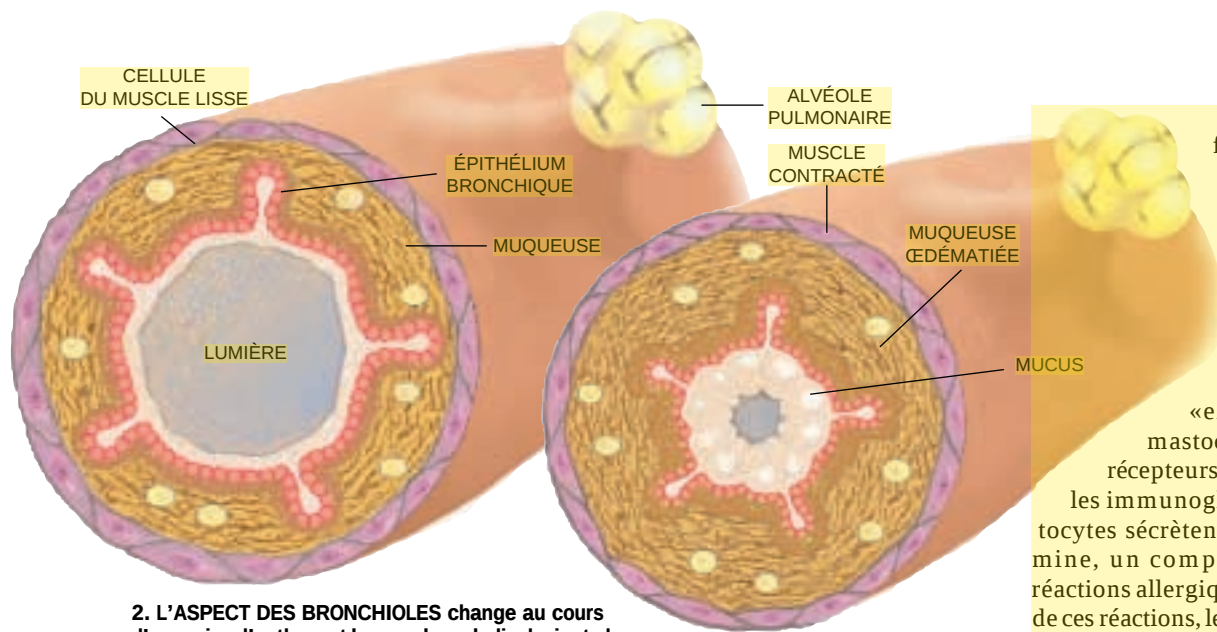
L'asthme est un état inflammatoire chronique des voies respiratoires où interviennent de nombreuses cellules du système immunitaire. Chez les personnes prédisposées, cette inflammation déclenche des épisodes récurrents de sifflements, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, surtout durant 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.