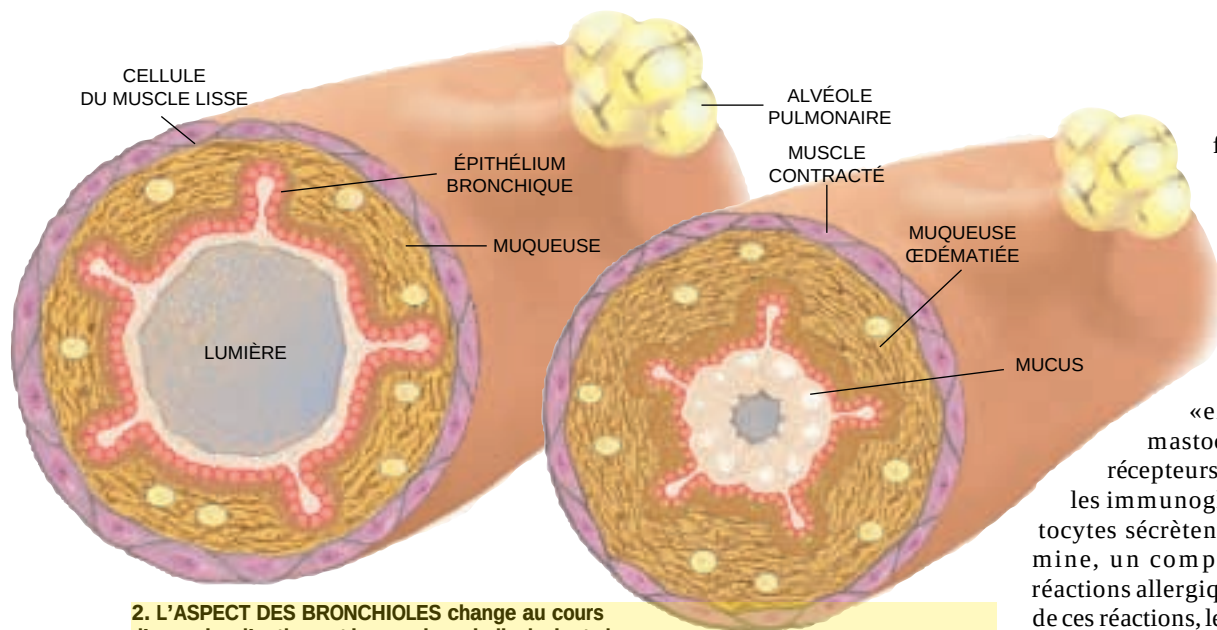




2. L'ASPECT DES BRONCHIOLES change au cours d'une crise d'asthme et lorsque la maladie devient chronique. Les cellules de muscle lisse et la muqueuse entourent la « lumière » bronchique, la cavité centrale de la bronchiole où circule l'air (à gauche). Les échanges gazeux ont lieu dans les alvéoles pulmonaires. 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.

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 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.

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.

