

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.

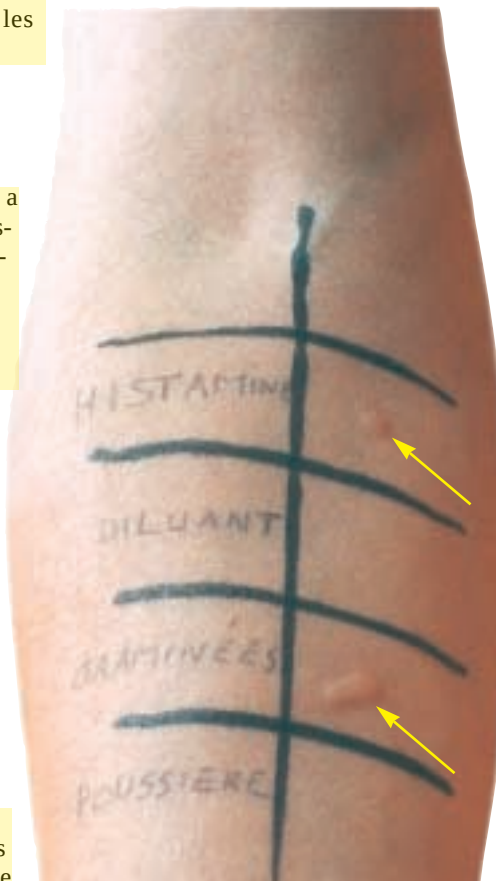
Outre les cytokines déjà mentionnées, les lymphocytes *T* libèrent de l'interleukine 5, de l'interleukine 3 et un facteur nommé GM-CSF, qui favorisent la prolifération des polynucléaires éosinophiles. Ces derniers sont produits dans la moelle osseuse et, sous l'effet de ces cytokines, ils prolifèrent. 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.