

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.