

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

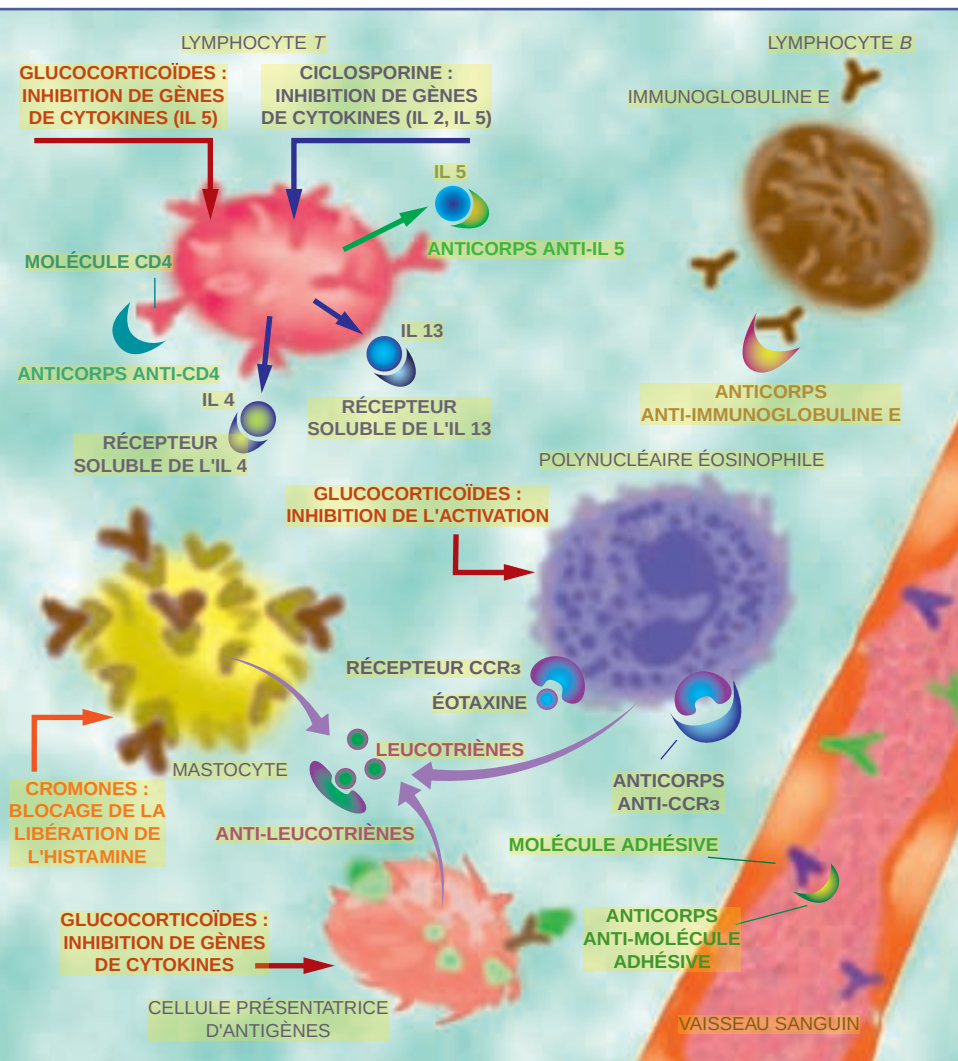
médicaments (tels le salbutamol ou la terbutaline) sont surtout administrés par voie inhalée, à l'aide de sprays doseurs. Ces traitements apportent un soulagement immédiat, mais le recours trop fréquent au traitement de crise représente un échec de la prise en charge et impose un traitement de fond par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



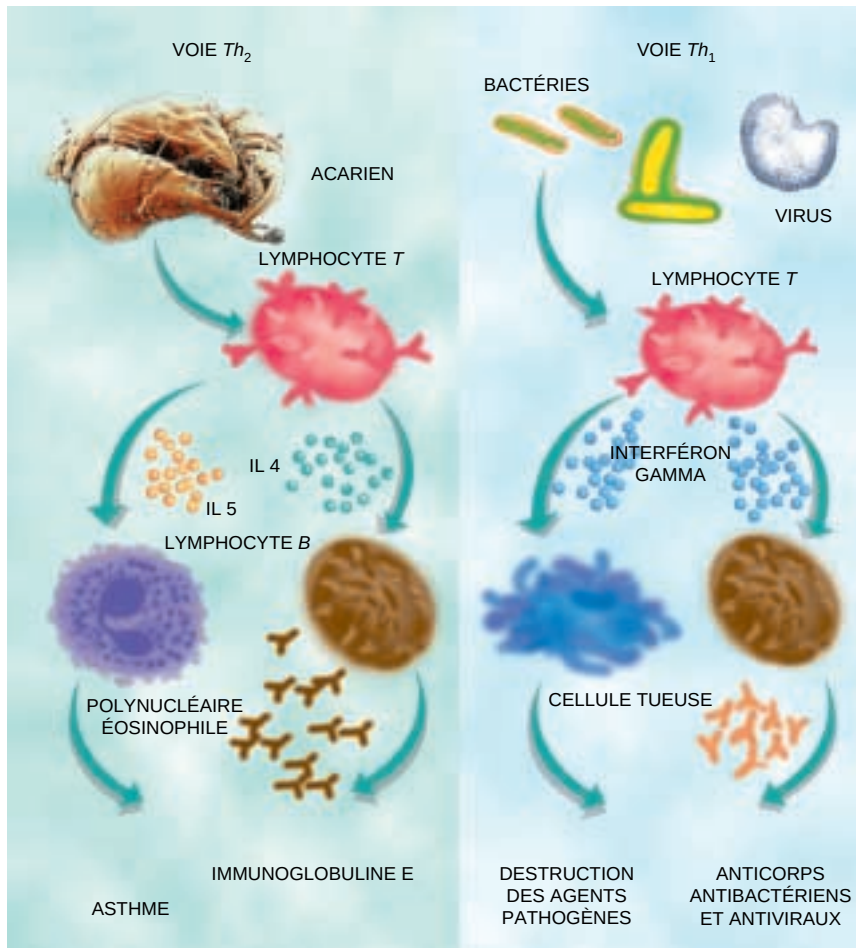
des voies aériennes cibles, sans effets secondaires notables.

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