

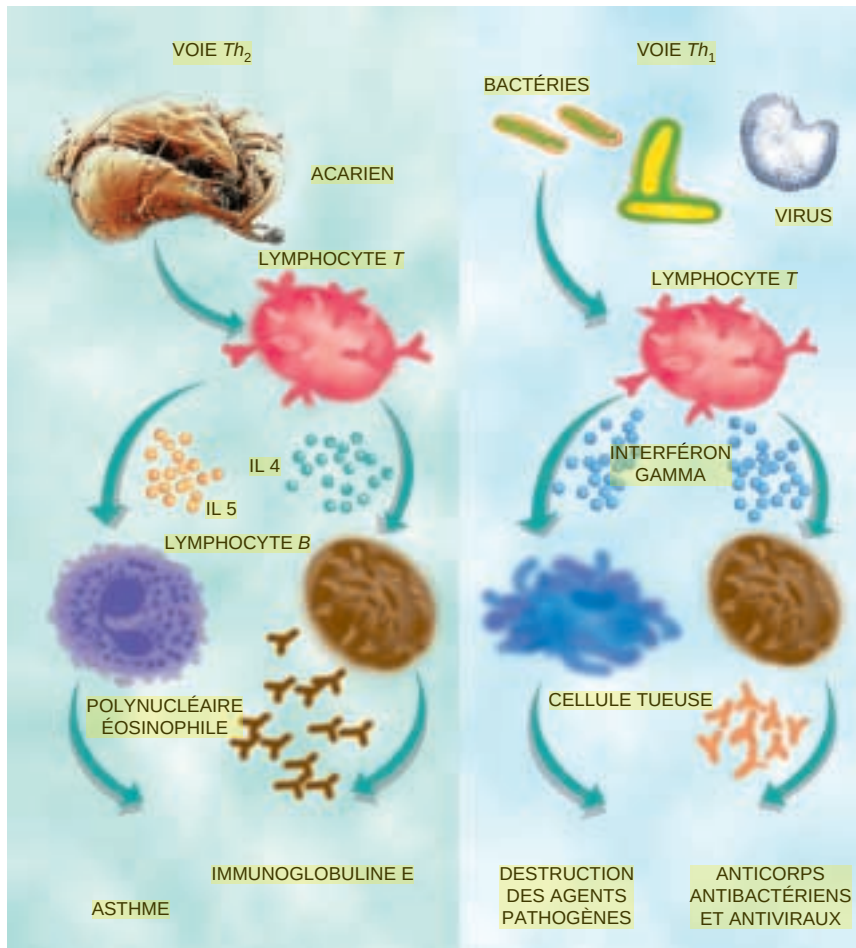
des voies aériennes cibles, sans effets secondaires notables.

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 T CD₄ 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