

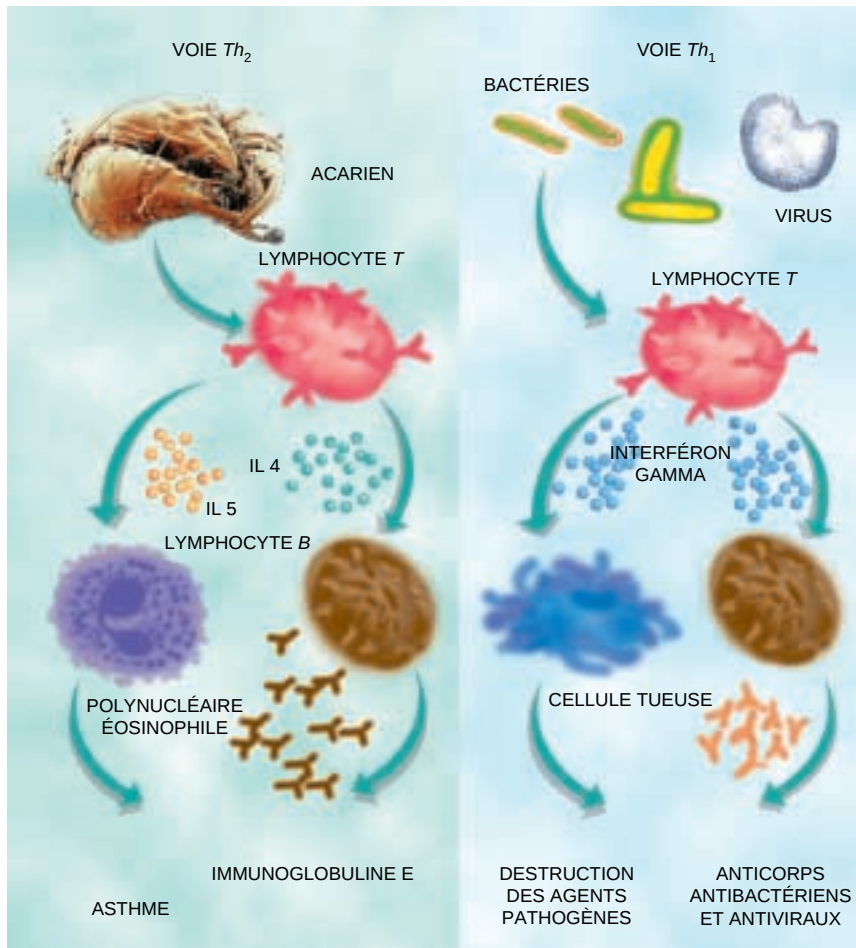
des voies aériennes cibles, sans effets secondaires notables.

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

molécules d'adhésion ont été testés chez le singe. Les résultats ayant été intéressants, ces molécules vont être expérimentées chez l'homme.

Chez l'homme, des essais cliniques sont en cours avec des molécules anti-interleukine 5. Les résultats obtenus avec ces anticorps semblent prometteurs chez les personnes atteintes d'asthme chronique. Au cours des prochaines années, des antagonistes de l'éotaxine et de son récepteur CCR₃ devraient être testés.

Museler les agents de l'asthme

Certaines techniques de désensibilisation, déjà utilisées chez l'homme, modifieraient le profil de production des cytokines par les lymphocytes T auxiliaires : elles «rééduqueraient» le système immunitaire, abolissant les réactions allergiques chez ces personnes, comme l'ont montré Jean Bousquet, Philippe Godard et François-Bernard Michel, de l'Université de Montpellier. La désensibilisation, ou immunothérapie spécifique, doit être effectuée par des équipes entraînées et équipées d'un matériel de réanimation. La désensibilisation n'est pas recommandée chez les personnes ayant un asthme grave, car elle risque de déclencher des crises aiguës.

Certaines équipes espèrent réorienter les réactions immunitaires de personnes sensibles en limitant la «voie allergique» Th₂ de la réponse immunitaire. L'interleukine 12, l'interféron gamma ou des antagonistes sélectifs de l'interleukine 4, principale cytokine d'entretien de la polarisation de la voie allergique, auraient cet effet. Enfin, des «vaccins peptidiques», petits fragments d'allergènes, sont en cours d'évaluation. Contrairement aux allergènes entiers, ces petites molécules n'activent pas les mastocytes, mais elles seraient présentées aux lymphocytes T auxiliaires qui seraient réorientés vers la voie Th₁.

On cherche à agir sur les cytokines, mais aussi sur les autres molécules de l'allergie, notamment les leucotriènes et les immunoglobulines E. Des anticorps anti-immunoglobulines E ont été testés avec succès dans divers modèles animaux et dans l'asthme allergique humain. Avec l'équipe de J. Bousquet, nous menons des essais cliniques sur ces anticorps, administrés par voie sous cutanée : ils rédui-

Quand l'asthme n'est pas allergique

Entre 10 et 40 pour cent des asthmes ne semblent pas d'origine allergique. Comme dans l'asthme allergique, les personnes atteintes semblent être génétiquement prédisposées.

Les malades sont souvent des femmes et sont plus âgés, lorsque la maladie se déclare, que les personnes atteintes d'asthme allergique. Les malades sont moins sensibles aux glucocorticoïdes administrés comme traitement de fond. Les tests cutanés réalisés avec les allergènes usuels sont négatifs et les concentrations sanguines en immunoglobulines e sont basses.

Pourtant, on retrouve les signes biologiques et cliniques de l'asthme allergique : les polynucléaires éosinophiles associés à l'inflammation allergique sont abondants

dans les bronches de ces malades. Un puissant réseau de cytokines recrute et active ces éosinophiles, qui libèrent des protéines basiques responsables de lésions de l'épithélium bronchique et de l'hypersensibilité des bronches.

Pour certains, la maladie aurait une origine virale, car on a retrouvé des immunoglobulines E dirigées contre des virus respiratoires communs, tel le virus respiratoire syncytial, responsable des bronchiolites du nourrisson. D'autres biologistes pensent que l'asthme non allergique serait une maladie auto-immune.

Les nouveaux traitements envisagés pour l'asthme allergique seraient applicables à l'asthme non allergique : ciclosporine, anticorps anti-CD4, anticorps anti-IL5, agents bloquant le récepteur CCR3, par exemple.

sent notablement les concentrations sanguines d'immunoglobulines E ; chez l'homme, les symptômes de l'asthme sont réduits.

On a testé l'intérêt des traitements antiallergiques dirigés contre l'histamine, contre les leucotriènes, ou encore contre les prostaglandines, qui toutes participent au spasme bronchique. La plupart de ces traitements sont moins efficaces que les glucocorticoïdes. Seuls les antileucotriènes, et les cromones, qui empêchent les granules des mastocytes de libérer l'histamine qu'ils contiennent, sont utilisés dans le traitement de l'asthme léger à modéré.

Ainsi, les glucocorticoïdes restent le meilleur traitement de fond de l'asthme. Les nouveaux traitements, issus des connaissances des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'asthme sont certes plus spécifiques, mais, étant donné le nombre de cytokines et de molécules de l'inflammation qui agissent en synergie dans la

maladie asthmatique, on ne soulagera vraisemblablement pas l'asthme par un seul antagoniste sélectif.

Parmi toutes les voies qui sont aujourd'hui explorées, citons pour terminer celle de la sensibilité génétique à la maladie. L'asthme est une maladie multifactorielle favorisée par certains terrains génétiques. On a confirmé le caractère génétique de l'asthme en étudiant des familles, notamment des jumeaux. Plusieurs gènes de susceptibilité à la maladie asthmatique ont été localisés, notamment sur le bras long du chromosome 5, dans une région qui contient aussi... de nombreux gènes codant des médiateurs puissants de l'allergie, les interleukines 4, 5 et 13!

Enfin, insistons sur le fait que l'asthme de l'enfant (comme celui de l'adulte) est notablement soulagé par de simples mesures d'hygiène, c'est-à-dire par l'éviction de l'allergène et par la lutte contre le tabagisme passif.

Marc HUMBERT est professeur de pneumologie à l'Université Paris-Sud. Il mène ses recherches dans le cadre de l'Institut Paris-Sud sur les cytokines et exerce à l'Hôpital Antoine-Béclère, à Clamart.

Manual of Asthma Management, sous la direction de Paul O'Byrne et Neil Thomson, WB Saunders, 1995.

Vaincre l'asthme. Stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. Rapport du groupe de travail NHLBI/OMS, in *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, vol. 36, pp. 545-740, 1996.

A.D. LUSTER, *Chemokines – Chemotactic Cytokines that Mediate Inflammation*, in *New Engl. J. Med.*, vol. 338, pp. 436-45, 1998.

M. ROTHENBERG, *Eosinophilia*, in *New Engl. J. Med.*, vol. 338, pp. 1592-600, 1998.

J. BOUSQUET et al., *Comprendre la maladie asthmatique*, in *Médecine/Sciences*, vol. 15, pp. 823-32, 1999.

M. HUMBERT et al., *Extrinsic (Atopic) and Intrinsic (Non-Atopic) Asthma: more Similarities than Differences*, in *Immunol. Today*, sous presse, novembre 1999.