

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 «réduqueraient» 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.