

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.

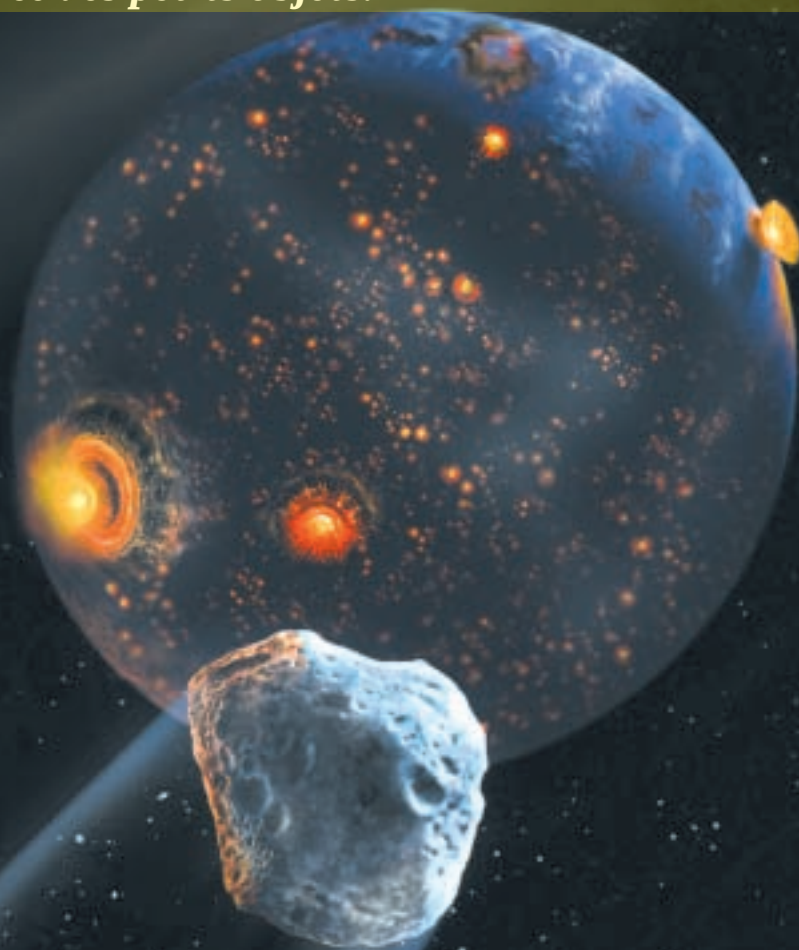
J. BOUSQUET et al., *Comprendre la maladie asthmatique*, in *Médecine/Sciences*, vol. 15, pp. 823-32, 1999.

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

La migration des planètes

RENU MALHOTRA

Le Système solaire a-t-il toujours eu sa conformation actuelle? De nouvelles observations laissent penser que la position des planètes externes a changé en raison d'interactions avec des petits objets.



1. À PEINE FORMÉE, NEPTUNE aurait voyagé dans un essaim de petits corps célestes de roches et de glaces nommés planétésimaux. Certains d'entre eux ont heurté la planète, mais la plupart ont été diffusés par la gravité de Neptune vers Jupiter, qui les a alors expulsés hors du Système solaire (page ci-contre). Lors de chaque diffusion, l'énergie de Neptune a augmenté, et le rayon de son orbite a légèrement crû. Des milliards de rencontres de ce type auraient progressivement amené Neptune vers son orbite actuelle.

Dans la représentation classique du Système solaire, chaque planète se déplace autour du Soleil sur une orbite bien définie, à une distance respectueuse de ses voisines. Ce manège céleste est immuable depuis que des astronomes enregistrent les mouvements planétaires, et les modèles mathématiques montrent que cette configuration orbitale stable est restée inchangée pendant la majeure partie des quatre milliards et demi d'années du Système solaire. On est tenté de supposer que les planètes sont nées sur leurs orbites actuelles.

Plus précisément, les astronomes des dernières décennies ont souvent admis que la position des orbites planétaires correspondait à leur lieu de naissance dans la nébuleuse solaire,

le disque de gaz et de poussières à partir duquel s'est formé le Système solaire. Partant de cette hypothèse, on a utilisé les rayons orbitaux des planètes pour estimer la répartition de masse à l'intérieur de la nébuleuse solaire, pour étudier la formation du Système solaire et pour estimer les durées de formation des planètes.

Toutefois, les astronomes admettent aussi que de nombreux corps mineurs du Système solaire, tels les astéroïdes, les comètes ou les satellites des planètes, ont changé d'orbite au cours des derniers quatre milliards et demi d'années. Parfois, ces changements sont considérables : la chute de la comète Shoemaker-Levy 9 sur Jupiter, en 1994, montra que le Système solaire n'est pas figé. D'autres

événements passent inaperçus : des objets plus petits, telles les poussières ou du millimètre, échappées des comètes et des astéroïdes, ont une trajectoire qui les font tomber en spirale sur le Soleil, arrosant d'une pluie de micrométéorites les planètes qui sont sur leur passage.

Dans le passé, l'orbite de nombreux satellites a considérablement varié. Par exemple, on pense que la Lune, qui gravite aujourd'hui à 384 000 kilomètres de la Terre, s'est formée à moins de 30 000 kilomètres. Au cours du dernier milliard d'années, la Lune s'est éloignée de près de 100 000 kilomètres, en raison de la dissipation des forces de marées exercées par le satellite sur notre planète (sous

