



médicine/sciences 1987 ; 3 : 506-7

ASTHME, HYPER-RÉACTIVITÉ BRONCHIQUE ET INFLAMMATION

Jacques Benveniste

Directeur de recherche à l'Inserm

Jean Marsac

Professeur des universités.
Chef du service de pneumologie et asthmologie de l'hôpital Cochin

Il y a quelques années, la physiopathogénie de l'asthme allergique dit extrinsèque pouvait apparaître comme relativement simple. Une cellule pivot, le mastocyte [1], sensibilisé par des immunoglobulines IgE, libérait en présence de l'antigène des médiateurs dont les principaux étaient l'histamine et les leucotriènes. L'histamine a une activité bronchoconstrictrice bien connue mais l'échec des anti-histaminiques dans la thérapeutique de l'asthme lui donnait au mieux un rôle secondaire. La découverte de la *slow-reacting substance* (SRS) puis l'identification des composés lipoxycgénés dérivés de l'acide arachidonique comme étant la base moléculaire de cette activité a, au début des années 80, soulevé un grand espoir. Les sulfidopeptides-leucotriènes, LTC₄ et LTD₄, essentiellement, sont capables de contracter puissamment les bronches des animaux de laboratoire et de l'homme, in vitro et in vivo [2]. Les dérivés dihydroxylés, essentiellement le LTB₄, sont de puissants agents chimiotactiques pour les neutrophiles et, pensait-on, pour les éosinophiles, reléguant ainsi le térapeptide *eosinophil-chemotaxis factor of anaphylaxis*, d'origine mastocytaire, dans les oubliettes de l'histoire des sciences. L'attribution du prix Nobel en 1982, en partie pour ces découvertes, avait notablement augmenté l'enthousiasme et le déchaînement médiatique. De très nombreuses firmes pharmaceutiques se sont lancées dans la mise au point d'inhibiteurs de la synthèse ou des effets des leucotriènes.

Or, la situation a changé depuis deux à trois ans. Les inhibiteurs de la lipoxycgénase n'ont pas jusqu'ici démontré chez l'animal et, après quelques essais, chez l'homme, d'activité nette dans le traitement de l'asthme bronchique. En fait, une somme de travaux démontre qu'il existe probablement deux classes de mastocytes, séreux et muqueux, de propriétés différentes [3]. D'autre part, de nouveaux partenaires cellulaires ont fait leur apparition sur la scène. Le macrophage alvéolaire est en effet capable de libérer des

RÉFÉRENCES

- Holgate ST, Benyon RC, Howarth PH, *et al.* Relationship between mediator release from human lung mast cells in vitro and in vivo. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985 ; 22 : 47-56.
- Ford-Hutchinson AW. Leukotrienes : their formation and role as inflammatory mediators. *Fed Proc* 1985 ; 44 : 25-9.
- Pearce F, Ali H, Barrett KE, *et al.* Mast cell heterogeneity. Differential responsivity to histamine liberators and anti-allergic drugs. *Adv Biosciences* 1985 ; 51 : 411-21.
- Kay AB. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders. *Clin Exp Immunol* 1985 ; 62 : 1-12.
- Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG. Leukocyte dependent histamine release from rabbit platelets : the role of IgE, basophils and a platelet-activating-factor. *J Exp Med* 1972 ; 136 : 1356-77.
- Barnes PJ, Grandordy BM, Page CP, Rhoden KJ, Robertson DN. The effect of platelet-activating-factor on pulmonary beta-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1987 ; 90 : 709-15.
- Morley J, Page CP, Sanjar S. The platelet in asthma. *Lancet* 1984 ; ii : 1142-44.
- Wardlaw AJ, Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. Platelet-activating-factor. A potent chemotactic and chemokinetic factor for human eosinophils. *J Clin Invest* 1986 ; 78 : 1701-6.
- Joseph M, Tonnel AB, Torpier G, Capron A, Arnoux A, Benveniste J. Involvement of immunoglobulin E in the secretory processes of alveolar macrophages from asthmatic patients. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 231-40.

ADRESSES

J. Benveniste : Inserm U.200, université Paris-Sud, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart.

J. Marsac : hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris.

médiateurs pro-inflammatoires en présence de l'allergène spécifique. L'activation plaquettaire peut induire une bronchoconstriction et surtout l'éosinophile synthétise de nombreuses substances, dont les protéines cationiques, capables d'induire de puissantes réactions inflammatoires [4]. Enfin, un médiateur est venu s'ajouter à la liste, le PAF-acéther (*platelet-activating factor*) qui possède certaines propriétés qui pourraient en faire une molécule pivot. Décrit en 1972 [5] comme un médiateur libéré par les basophiles de lapin, capable d'agréger les plaquettes, il est libéré par la plupart des cellules pro-inflammatoires sous l'influence de stimuli, spécifiques ou non. Outre son effet sur l'agrégation plaquettaire, c'est un activateur des neutrophiles et il a été décrit récemment comme étant probablement l'agent principal d'activation des éosinophiles in vitro et in vivo. Fait particulièrement remarquable, cet effet chimiotactique pour les éosinophiles est plus prononcé chez les malades asthmatiques.

Le PAF-acéther augmente la perméabilité vasculaire (production d'œdème et augmentation des sécrétions), il relâche à faibles doses et contracte à fortes doses le lit vasculaire pulmonaire. De plus, dans de nombreux systèmes, dont des modèles de perfusion pulmonaire in vitro, le PAF-acéther induit la libération secondaire de leucotriènes. Seul parmi les médiateurs précédemment cités, il est capable de créer chez l'homme une hyper-réactivité bronchique très persistante puisqu'on la retrouve plusieurs jours, voire plusieurs semaines, après administration unique d'un aérosol de PAF-acéther* [6].

Ainsi, la physiopathogénie de l'asthme est actuellement envisagée d'une manière très différente de celle prévalant il y a quelques années. Le macrophage alvéolaire, et peut-être le mastocyte muqueux sensibilisé par des immunoglobu-

lines IgE, libèrent en présence de l'allergène de nombreux médiateurs dont les leucotriènes et le PAF-acéther. Les leucotriènes sont capables d'induire une bronchoconstriction immédiate mais c'est le PAF-acéther qui activerait localement les plaquettes [7] (leur rôle précis dans l'asthme bronchique est encore controversé), attirerait les éosinophiles, lesquels seraient les responsables de l'hyper-réactivité bronchique par lésion (de l'épithélium ?) due à la libération de protéines cationiques [8] et, peut-être, déclencherait la libération secondaire de leucotriènes. Insistons sur deux points qui pourraient être importants : (a) le PAF-acéther est libéré par la plupart des cellules sur lesquelles il agit. Ceci implique sa capacité de déclencher des interactions d'une espèce cellulaire à l'autre (exemple : les macrophages alvéolaires stimulés attireraient les plaquettes et les éosinophiles) mais également à l'intérieur d'une même espèce cellulaire (éosinophiles-éosinophiles, neutrophiles-neutrophiles, etc.). Le PAF-acéther est au centre de boucles d'amplification internes et externes. Il est donc capable de créer des lésions très polymorphes sur le plan cellulaire. Reste cependant à expliquer la spécificité des aspects histologiques et cliniques dans certaines affections dont l'asthme bronchique ; (b) des travaux récents ont mis en évidence un deuxième type de récepteur IgE, dit à basse affinité, sur la membrane plasmique de nombreuses cellules dont les macrophages alvéolaires, les plaquettes et les éosinophiles [9]. La stimulation spécifique par l'allergène pourrait ainsi déclencher

* En plus de ses effets pro-allergiques et pro-inflammatoires, le PAF-acéther crée par ailleurs des changements hémodynamiques profonds sur le cœur isolé de cobaye et chez l'homme : diminution de la force de contraction, vasoconstriction coronaire puissante et durable. Il est considéré comme un médiateur important du choc endotoxinique.

directement l'activité des cellules responsables des effets bronchomoteur et pro-inflammatoire.

Cependant, tout est loin d'être résolu par cette nouvelle approche pathogénique. Par exemple, il n'y a pas de preuve convaincante de la présence de PAF-acéther dans le poumon des asthmatiques. En revanche, on en trouve dans certaines entités pathologiques sans rapport avec l'asthme. En fait, seule l'utilisation des antagonistes des médiateurs suspectés permettra, dans un avenir qui pourrait être relativement proche, de tester la validité de ces hypothèses. Les premiers essais thérapeutiques chez l'homme, dont certains sont actuellement en phase II, indiquent qu'ils sont capables de s'opposer aux effets d'une stimulation allergénique cutanée.

Ces hypothèses pathogéniques ne rendent pas compte des asthmes dits intrinsèques. Est-ce ici que les neuromédiateurs interviennent plus particulièrement ? Y a-t-il des points de convergence entre les mécanismes précédemment décrits et ceux intervenant dans l'asthme intrinsèque ?

Les mécanismes de la maladie asthmatique sont, c'est le moins qu'on puisse dire, complexes. Les articles de synthèse présentés dans ce numéro ont l'ambition de les éclairer quelque peu. Sachons cependant les considérer avec distance. Le PAF-acéther, les neuromédiateurs et les éosinophiles sont à la mode. Il y a quelques années, c'étaient le mastocyte et les leucotriènes. Dans quelques années, ce sera... Gardons-nous d'une acceptation non critique des résultats de la recherche fondamentale et ne cédon pas à notre fascination irraisonnée pour tout ce qui est proposé par les chercheurs anglo-saxons. Ils se sont, comme nous, parfois lourdement trompés dans le passé et nos erreurs parsèment avec nos succès les traités de médecine. Seuls l'épreuve thérapeutique et le temps trancheront ■