

Comprendre la maladie asthmatique

Jean Bousquet
Pascal Demoly
Antonio M. Vignola
Philippe Godard
François B. Michel

L'asthme est l'une des affections chroniques les plus fréquentes et représente un problème de santé publique mondial. L'apport de la recherche épidémiologique, fondamentale et clinique a abouti à une réduction de la sévérité de l'asthme au cours de ces dix dernières années. L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique dans lequel interviennent des facteurs de l'environnement dont les allergènes. L'allergie est la cause la plus fréquente de l'asthme et les premiers travaux de génétique se sont focalisés sur les gènes de la réponse immune à l'allergène. Les cytokines de type Th2, représentées par les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13, sont responsables de l'allergie dans l'asthme. L'inflammation bronchique est complexe mettant en jeu l'ensemble des cellules de l'arbre bronchique et des cellules inflammatoires. Il existe des similitudes entre asthme allergique et non allergique comme le démontrent les études de biopsies bronchiques dans lesquelles les éosinophiles et le récepteur des IgE sont présents. La sévérité de l'asthme est liée à court terme au bronchospasme, à moyen terme à l'inflammation bronchique et, à long terme, au remodelage anormal des voies aériennes. Les très nombreux travaux de recherche qui ont été réalisés depuis 20 ans ont permis d'apprécier l'importance de l'inflammation et du remodelage bronchique et d'orienter la stratégie thérapeutique vers le traitement anti-inflammatoire.

ADRESSES

J. Bousquet: *professeur des universités, praticien hospitalier, directeur de l'U. 454 de l'Inserm.* P. Demoly: *praticien hospitalier et universitaire.* Service des maladies respiratoires, CHU Montpellier et Inserm U. 454, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 34295 Montpellier Cedex 5, France. A.M. Vignola: *Istituto di Fisiopatologia Respiratoria, CNR, Palerme, Italie.* P. Godard: *professeur des universités, praticien hospitalier.* F.B. Michel: *professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service.* Service des maladies respiratoires, CHU Montpellier et Inserm U. 454, Hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

L'«asthme» (du Grec *asthma*: respiration difficile) est défini cliniquement comme une dyspnée (du Grec *dys*, déformation – *pnein*, souffler) siffilante, paroxystique, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. A cette définition clinique vague, il faut ajouter une note physiopathologique et intégrer l'hyperréactivité bronchique non spécifique représentant une caractéristique

quasi constante ainsi que l'importance des phénomènes inflammatoires associés à un degré variable de remaniement des voies aériennes (remodelage bronchique) [1].

L'asthme est un problème de santé publique mondial sur lequel les connaissances ont beaucoup évolué depuis quelques années grâce à une recherche intense qui a porté aussi bien sur les causes et les mécanismes

de l'asthme, que sur sa prévalence ou son traitement. L'asthme est l'une des affections chroniques les plus fréquentes au monde et il y aurait 200 millions d'asthmatiques dans le monde. La fréquence de l'asthme est en constante augmentation depuis 30 ou 40 ans pour des raisons encore mal élucidées en 1999. L'asthme peut être mortel et 180 000 asthmatiques sont décédés en 1997 (statistique OMS). La sévérité de l'asthme avait augmenté de manière alarmante entre 1970 et 1990 mais on note aujourd'hui deux tendances. La mortalité et la morbidité ont diminué dans les pays dans lesquels on a appliqué des recommandations thérapeutiques établies à partir de consensus d'experts [1] alors qu'elles augmentent encore dans les pays (ou les minorités de certains pays) dans lesquels ces règles ne sont pas mises en œuvre.

Dans cet article, nous tenterons de montrer l'apport de la recherche épidémiologique, fondamentale et clinique ayant abouti à une réduction de la sévérité de l'asthme au cours de ces dix dernières années. Par ailleurs, nous aborderons les hypothèses actuellement testées pour améliorer le contrôle de l'asthme et réduire sa prévalence dans les dix prochaines années.

La recherche épidémiologique dans l'asthme

La recherche épidémiologique a fait des progrès considérables dans l'asthme depuis 1990 avec la mise en place de deux études internationales multicentriques, l'une chez l'adulte (*european community respiratory health survey*) [2, 3] et l'autre chez l'enfant (*international study of allergy and asthma*: ISAAC) [4]. Ces études indiquent une prévalence moyenne de 4 % à 8 %, et ont permis d'identifier des différences importantes de prévalence de l'asthme et de l'allergie entre les différents pays du globe. C'est en Australie et Nouvelle-Zélande que l'asthme est le plus fréquent (20 % à 25 % des adolescentes ont un diagnostic épidémiologique d'asthme). En Europe, il existe un gradient « est-ouest », la Grande-Bretagne ayant la plus forte prévalence, les autres pays d'Europe occidentale étant relativement groupés et les

pays d'Europe centrale ayant la plus faible prévalence. En 1989, l'allergie pollinique de l'enfant était trois fois plus fréquente en Allemagne de l'Ouest que dans la partie orientale du pays [5]. Ces résultats ont été reproduits dans d'autres études comparant les pays scandinaves et baltiques. Depuis 1989 – chute du mur de Berlin – la fréquence de l'allergie a considérablement augmenté dans les pays d'Europe centrale [6]. Dans les pays en voie de développement, l'asthme n'est pas rare et semble lié à l'urbanisation des populations [4]. La prévalence de l'asthme a augmenté depuis deux ou trois décennies d'au moins 50 % par décennie quel que soit le pays [1].

Ces études épidémiologiques sont d'un très grand intérêt car elles ont montré l'importance de facteurs de risque mondiaux comme les acariens de la poussière de maison [7] et d'autres régionaux comme la cuisine au gaz dans les pays occidentaux. On peut ainsi entrevoir les facteurs de l'environnement en cause dans l'augmentation de la fréquence de l'asthme pour proposer des mesures de prévention primaires.

La génétique de l'asthme

L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique dans lequel interviennent des facteurs de l'environnement dont les allergènes. Il existe des sous-types d'asthme témoignant vraisemblablement d'un polymorphisme génétique. L'allergie est souvent en cause dans l'asthme, surtout chez l'enfant, mais il ne faut pas établir une équation asthme = allergie car il existe 20 % à 30 % d'asthmatiques qui ne sont pas allergiques. De nombreux facteurs favorisants comme la pollution atmosphérique sont impliqués dans les crises d'asthme mais leur rôle dans la genèse de l'asthme est encore incertain [8].

Génétique de l'asthme et de l'allergie

Le caractère héréditaire de l'asthme a été démontré dès les premières études familiales et de jumeaux, mais les progrès récents des outils génétiques statistiques et moléculaires ont

permis d'appréhender certains gènes dits de susceptibilité.

• L'allergie

Les premiers travaux de génétique se sont focalisés sur les gènes de la réponse immunitaire – spécifique ou non – à l'allergène. Un déséquilibre de liaison entre un type HLA particulier et la sensibilisation à un allergène a été retrouvé, comme, par exemple, la réponse IgE ou IgG à *AmbaV* (antigène du pollen d'*Ambrosia artemisiifolia*) fortement associée à l'haplotype HLA D2/Dw2 (pour revue, voir [9]).

• Les études de ségrégation

Ces études sont difficiles car elles nécessitent un très grand nombre de sujets. Elles suggèrent un mode de transmission tantôt monogénique autosomique dominant, tantôt polygénique autosomique récessif. Plusieurs études incriminent plusieurs gènes, dont un gène majeur transmis autosomique codominant ou autosomique récessif (pour revue, voir [10]). Les études familiales de ségrégation se poursuivent actuellement dans différents pays du monde (et notamment en France avec l'étude EGEA* [11]) car elles permettent les études de génétique moléculaire, seules capables d'approcher physiquement des gènes de susceptibilité de la maladie.

• Les gènes candidats

L'approche des gènes candidats représente la première méthode importante mise en œuvre. Six régions géniques de susceptibilité ont ainsi été localisées avec certitude ou par plusieurs équipes dans l'asthme et l'allergie (*Tableau I*) [12-14]: en 5q31.1q33.1, 6p21.3, 11q13, 12q15-q24.1 et 14q11.1.

• Criblage du génome

Le criblage du génome [15] a permis d'enregistrer une association entre certains phénotypes et des marqueurs sur les chromosomes 4, 6, 7, 11, 13 et 16 (*Tableau I*). Il existe cependant des différences de population car les mêmes gènes de susceptibilité ne sont pas retrouvés chez les Caucasiens, les Hispaniques ou les Afro-Américains [16] rendant les études encore plus complexes. De telles études sont en cours dans d'autres pays du monde (Angleterre, enquête EGEA en France...).

Tableau I

LES GÈNES LIÉS À L'ASTHME, L'HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE ET L'ATOPIE

Régions chromosomiques	Gènes candidats	Phénotypes associés	Références	Type d'étude
1q		HRB	[51]	PG, CG
2q33		Asthme	[16]	PG, CG
2q		HRB, TC	[51]	PG, CG
3		HRB, IgE, éosino	[51]	PG, CG
4		HRB	[15]	PG, CG
		IgE, éosino	[51]	PG, CG
5p15		Asthme	[16]	PG, CG
		IgE	[51]	PG, CG
5q31.1-q33.1	<i>IL-4</i>	IgE totales	[12]	SP, EL
	<i>IL-9, IL-4</i>	IgE totales	[53]	EL
		Asthme	[54]	SP, EL
		HRB	[13]	SP, EL
		HRB, IgE	[51]	PG, CG
5q23-31		Asthme	[16]	PG, CG
5q	<i>β2-AR^{pol}</i> ,	Asthme nocturne	[52]	OR
6p21.3	<i>HLA-D</i>	IgE spécifiques	[55]	OR
		IgE totales, éosino	[15]	PG, CG
		éosino	[51]	PG, CG
6p21.3-23		Asthme	[16]	PG, CG
7		IgE totales, éosino, HRB	[15]	PG, CG
11p15		Asthme	[16]	PG, CG
11q13	<i>FcεRIβ</i>	IgE totales, HRB	[53]	EL
	<i>FcεRIβ</i>	Atopie	[56]	LS, EL
	<i>FcεRIβ</i>	IgE totales, TC, asthme	[15]	PG, CG
	<i>FcεRIβ</i>	Asthme, HRB	[57]	SP, EL
12q15-24.1	<i>IFNγ</i>	IgE totales, asthme	[58]	
12q14-24.2		Asthme	[16]	PG, CG
		IgE	[51]	PG, CG
13		Atopie	[15]	PG, CG
13q21.3-qter		Asthme	[16]	PG, CG
14q11.1	<i>TCRα/δ</i>	IgE spécifiques	[59]	SP, EL
14q11.2-13		Asthme	[16]	PG, CG
14q11.12	<i>Chymase^{pol}</i>	eczéma	[60]	OR
		éosino	[51]	PG, CG
16p		IgE totales, HRB, asthme	[15]	PG, CG
16p12	<i>IL-4R</i>	IgE totales et spécifiques	[61]	SP, EL
		éosino	[51]	PG, CG
17p11.1-q11.2		Asthme	[16]	PG, CG
		IgE	[51]	PG, CG
17p	<i>CFTRΔF508</i>	Asthme	[62]	OR
19q13		Asthme	[16]	PG, CG
21q21		Asthme	[16]	PG, CG

éosino : éosinophilie ; HRB : hyperréactivité bronchique ; TC : tests cutanés. Pol : polymorphisme génique.

PG : en population générale ; CG : criblage du génome ; OR : odd ratio (études d'association) ; EL : étude de liaison ; SP : sib-pair (études de fratries) ; LS : Lod-score.

IL : interleukine, β2-AR : polymorphisme du récepteur pour les β2-adrénergiques ; FcεR : récepteur pour les IgE ; IFN : interféron ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; IL-4R : récepteur pour l'IL-4 ; CFTRΔF508 : délétion de la phénylalanine en position 508 (ΔF508) du régulateur transmembranaire de la mucoviscidose (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR).

Seules certaines régions chromosomiques ont donc été localisées et la plupart des données actuelles sont fragmentaires, nécessitant d'être reproduites par d'autres équipes et confirmées dans la population générale. Il reste donc beaucoup à faire

dans un domaine où les enjeux sont importants. En raison de la complexité génétique de l'asthme, il est vraisemblable qu'il existe de multiples gènes dont l'expression varie selon le phénotype de l'asthme, expression largement modulée par

les facteurs de l'environnement. En effet, il semble exister des interactions positives comme l'exposition aux allergènes ou à des cofacteurs comme la fumée de diesel qui pourrait potentialiser la réponse aux IgE [17] et des interactions négatives

comme une infection chez le jeune enfant qui pourrait induire une réduction de la réponse IgE [18]. D'autres travaux qui demandent à être confirmés ont recherché des mutations et/ou des polymorphismes dans différents autres gènes candidats comme ceux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le récepteur des glucocorticoïdes, le récepteur β -adrénergique ou le promoteur de l'interleukine-4 (IL-4).

Pharmacogénétique

L'importance de la pharmacogénétique a été récemment montrée car tous les asthmatiques ne répondent pas de manière identique aux médicaments. C'est en particulier le cas pour le salmétérol, β_2 -agoniste de longue action dont la fixation aux récepteurs β_2 -adrénergiques diffère selon sa structure [19] et pour les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase qui ont des effets variables selon la structure du promoteur de la 5-lipoxygénase [20]. Il existe aussi des patients réagissant faiblement aux corticoïdes, mais à ce jour aucune différence génétique n'a été observée. Une meilleure connaissance de la pharmacogénétique dans l'asthme permettra de proposer des traitements plus efficaces chez les sujets répondeurs et d'éviter d'administrer certains médicaments chez les patients non-répondeurs.

L'inflammation bronchique est le mécanisme essentiel de l'asthme

Du bronchospasme à l'inflammation

L'asthme a longtemps été considéré comme une obstruction bronchique réversible marquée par un bronchospasme, une hypersécrétion et un œdème sous-muqueux. Depuis 20 ans, les méthodes d'investigation de l'asthme ont été bouleversées par l'examen direct des bronches au moyen de la fibroscopie bronchique permettant d'étudier les cellules *in situ* [21-23] et la composante inflammatoire de l'asthme a pris une place prépondérante (figure 1).

L'inflammation bronchique est

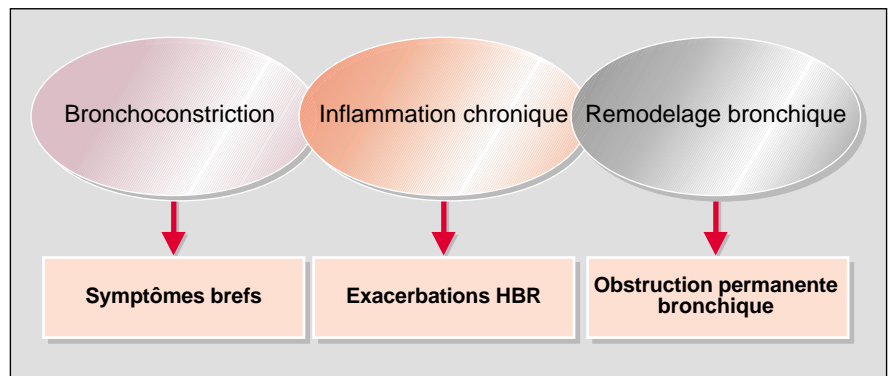


Figure 1. **Les mécanismes de l'asthme.** L'asthme doit être considéré comme une affection dynamique au cours de laquelle il existe des phénomènes de bronchoconstriction, une inflammation chronique (caractéristique de l'asthme) et des mécanismes de remodelage bronchique. La sévérité de l'asthme est liée, à court terme, à l'inflammation bronchique et, à long terme, au remodelage des voies aériennes.

complexe mettant en jeu l'ensemble des cellules de structure de l'arbre bronchique et des cellules inflammatoires (figures 2A et 2B). Parmi ces dernières, il faut mentionner particulièrement les éosinophiles [23], les lymphocytes T [24, 25], les mastocytes et les macrophages qui sont recrutés de la circulation sanguine par des processus séquentiels mettant en jeu cytokines, chimiokines et molécules d'adhérence et sont activés par les cytokines et les chimiokines dont l'éotaxine et le RANTES (figure 3). Ces cellules persistent au foyer inflammatoire par une diminution de l'apoptose [26] et libèrent des cystéinyl leucotriènes, de l'histamine, des produits toxiques dont l'*eosinophil cationic protein* et le TNF α (tumor necrosis factor α) ainsi que des cytokines Th2. Cette inflammation fait le lit de l'hyperréactivité bronchique non spécifique, caractéristique de l'asthme, et aggrave l'obstruction bronchique.

L'épithélium bronchique n'est pas simplement une barrière entre l'air inhalé et la sous-muqueuse bronchique mais il est activé [27-29] et semble particulièrement important dans la régulation de l'inflammation bronchique de l'asthme. L'épithélium est la victime d'attaques par des virus, des produits chimiques inhalés ou des produits endogènes libérés par les éosinophiles, les mastocytes ou les macrophages. Lorsqu'il est stimulé, l'épithélium de l'asthmatique libère des eicosanoïdes [30], des cyto-

kines et des facteurs de croissance [31] entraînant une inflammation de la sous-muqueuse, mais aussi permettant une augmentation du transsudat se traduisant par la formation de bouchons muqueux particulièrement importants dans le déterminisme des crises graves (figures 4A et 4B).

Ces notions expliquent l'importance des traitements anti-inflammatoires dans l'asthme.

Régulation de l'inflammation par les cytokines Th2

Initialement décrites pour différencier les sous-populations lymphocytaires T accessoires, les cytokines Th2 [32] sont aussi synthétisées par d'autres cellules de l'inflammation bronchique de l'asthmatique dont les éosinophiles [33], les mastocytes [34] et les cellules épithéliales activées. Les cytokines de type Th2 sont représentées essentiellement par l'IL-4 [35], l'IL-5 et l'IL-13 [36]. L'IL-4 et l'IL-13 facilitent la synthèse des IgE par les plasmocytes [37] et sont donc responsables de l'allergie dans l'asthme (figure 5). L'IL-5 est la cytokine essentielle pour le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles au sein de l'inflammation bronchique [33]. L'IL-4 intervient aussi dans la maturation des mastocytes. Inversement, les cytokines Th1 dont l'interféron- γ et l'IL-12 réduisent l'inflammation bronchique de l'asthmatique.

Des traitements nouveaux s'opposant à ces cytokines sont à l'étude comme

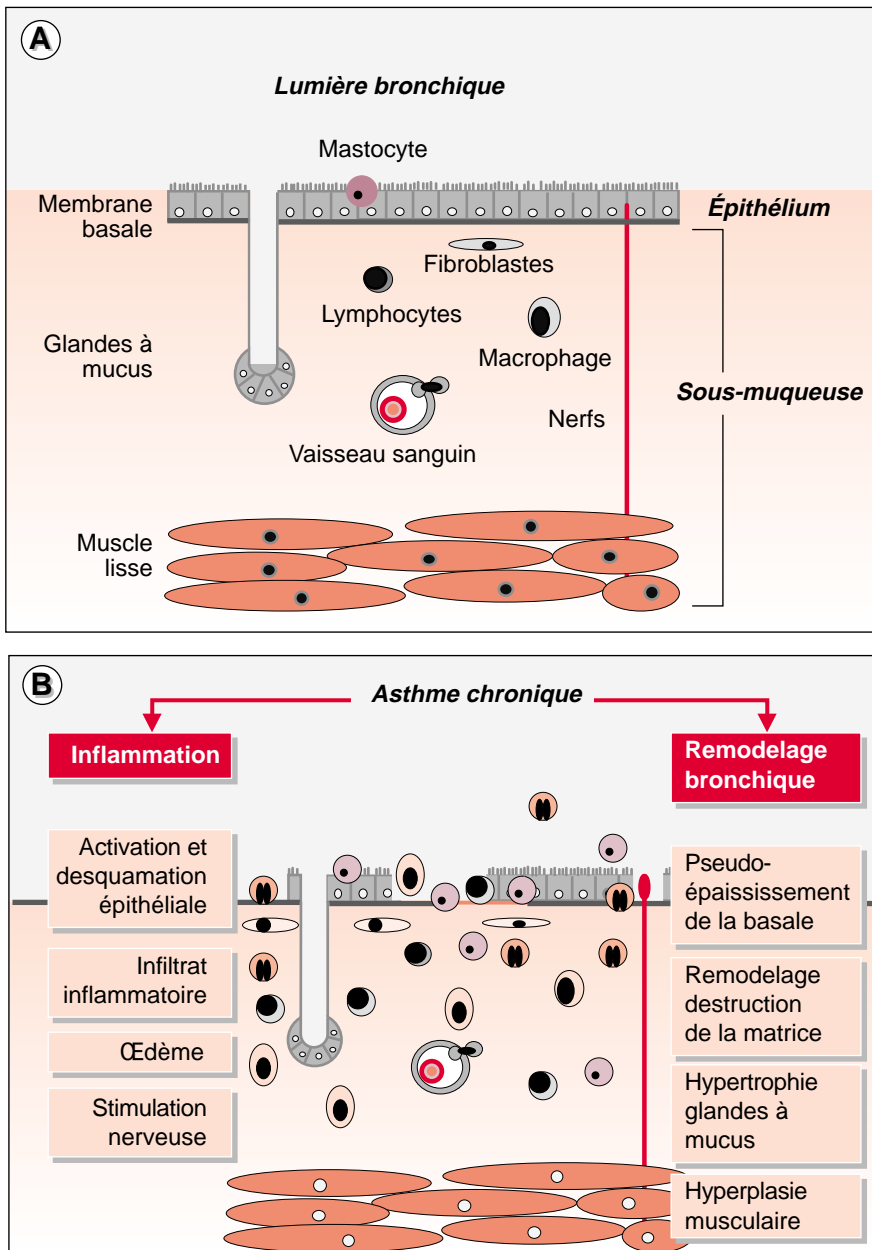


Figure 2. **La bronche de l'asthmatique. A. Bronche normale. B. Asthme chronique associant inflammation et remodelage.**

des anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 ou des thérapeutiques antisens. Ils sont efficaces et bien tolérés, ces traitements ne seront disponibles qu'après l'an 2000. Des anticorps monoclonaux dirigés contre les IgE ont aussi été testés chez l'asthmatique [38] et des études sont en cours pour rechercher leur efficacité dans l'asthme sévère.

La grande majorité des asthmatiques ont développé le syndrome dès l'âge de 3 ans. Les facteurs prénatals et néonataux semblent donc particulièrement

importants à déterminer. Il est surprenant de noter qu'il existe chez le fœtus une réponse immunitaire Th2 plutôt qu'une réponse Th1 quels que soient les facteurs génétiques allergiques. Dès la naissance, chez les enfants qui vont développer une allergie (et un asthme), la croissance des lymphocytes Th2 s'amplifie alors que chez ceux qui ne seront pas allergiques survient une commutation vers les lymphocytes Th1 [39]. Des vaccinations chez le nouveau-né pourraient peut-être être proposées à

l'avenir pour induire une réponse Th1 et éviter la réponse Th2, peut être en induisant une réponse immune envers certains agents infectieux [18].

Asthme allergique et non allergique

Il existe des similitudes entre asthme allergique (ou extrinsèque) et non allergique (ou intrinsèque), comme le démontrent les études de biopsies bronchiques [40] dans lesquelles les éosinophiles, le récepteur pour les IgE, sont présents dans tous les types d'asthme.

Le remodelage bronchique

L'asthme est une affection chronique qui dure de nombreuses années voire plusieurs décennies. Il ne faut donc pas le considérer comme une inflammation chronique en un moment donné, mais bien plus comme l'évolution d'une inflammation sur une longue période de temps, accompagnée d'un remodelage qui peut être normal ou entraîner une cicatrice fibreuse [41]. Le remodelage bronchique de l'asthmatique est associé à une hypertrophie et à une hyperplasie du muscle lisse bronchique et des glandes à mucus, et d'une fibrose sous-épithéliale quasi constante [42]. Le remodelage est lié à la présence de facteurs de croissance fibrogènes [31] qui favorisent la fibrose bronchique, et à la régulation enzymatique de cette fibrose par des protéases [43]. Cependant, on ne sait pas quand il commence et il est même vraisemblable qu'il précède l'apparition de l'asthme, comme l'ont montré des biopsies chez de jeunes enfants qui développeront ultérieurement de l'asthme. On ne sait pas non plus très bien comment le remodelage bronchique évolue. Il est par ailleurs très hétérogène d'un sujet à un autre. Ses conséquences physiologiques sont multiples et associent une altération permanente des débits respiratoires, une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et des crises d'asthme sévères lors d'une agression allergénique ou non spécifique comme l'exposition à des polluants (figure 6). On peut mettre en évidence le remodelage bronchique par tomodynamométrie [44].

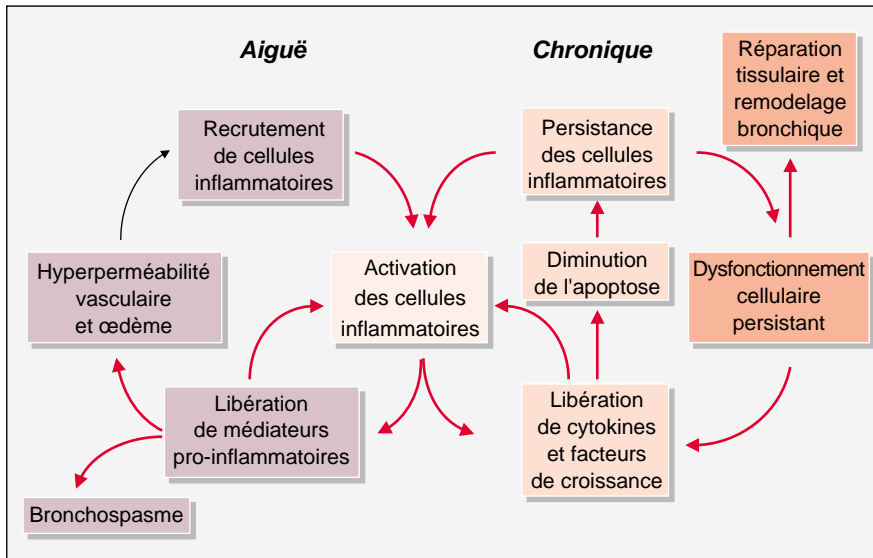


Figure 3. **Phénomènes tissulaires et cellulaires de l'inflammation bronchique dans l'asthme.** L'inflammation aiguë se traduit par le recrutement de cellules inflammatoires dans la muqueuse bronchique. Ces cellules sont activées et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires responsables de l'obstruction bronchique (bronchospasme, augmentation de la perméabilité vasculaire et œdème de la muqueuse bronchique), et de cytokines. Ces dernières réduisent l'apoptose permettant la survie des cellules inflammatoires et ainsi la pérennisation de l'obstruction bronchique. L'inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique, caractéristique de l'asthme. La persistance des cellules inflammatoires se traduit par des phénomènes de réparation bronchique et une fibrose sous-épithéliale responsable du remodelage bronchique.

La recherche clinique dans l'asthme

L'asthme a été pendant longtemps uniquement caractérisé par le bronchospasme et les bronchodilatateurs avaient une place exclusive importante dans son traitement. Cependant, avec la reconnaissance de l'inflammation bronchique chronique, les anti-inflammatoires, dont les corticoïdes inhalés sont les plus efficaces, sont passés au premier plan. Dans le cas de l'asthme allergique, il ne faut pas mésestimer l'importance de l'éviction des allergènes, et, dans un cadre bien précis, de la désensibilisation spécifique [45]. L'éducation des asthmatiques était déjà discutée depuis longtemps, mais c'est dans les dix dernières années qu'on a vraiment compris son importance capitale [1].

Les avancées thérapeutiques des cinq dernières années sont cependant importantes. Les cystéinyl leucotriènes sont des médiateurs de l'asthme et des molécules s'opposant à leurs effets (antileucotriènes) ont été testées et sont maintenant disponibles [46].

Depuis 1994, des essais cliniques contrôlés ont proposé un nouveau paradigme pour le traitement de l'asthme. En effet, on a montré que l'association entre un corticoïde inhalé et un bronchodilatateur de

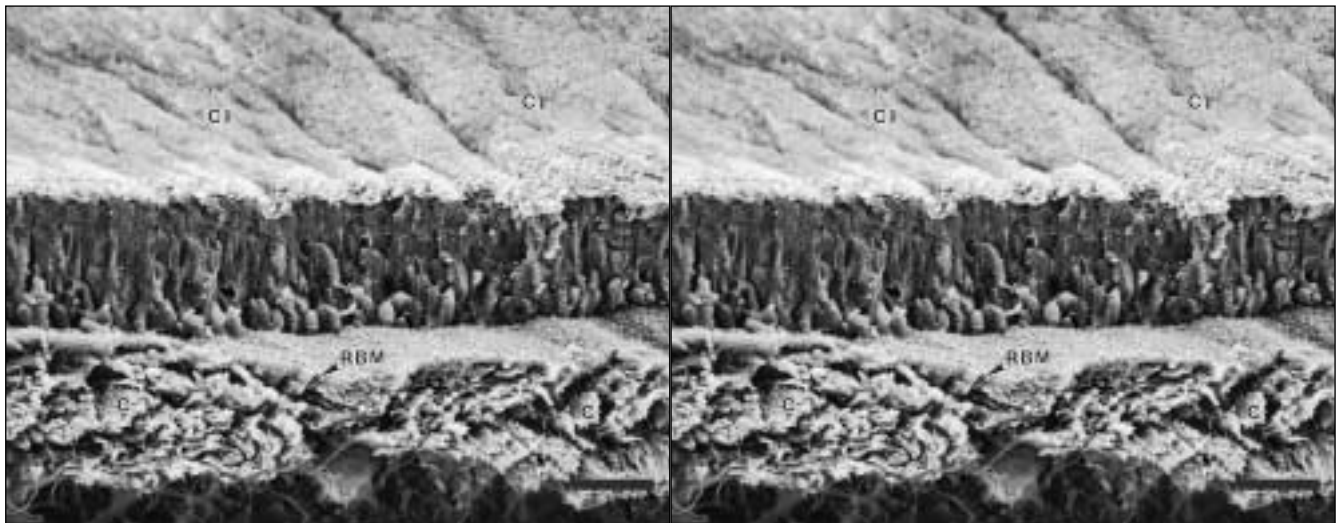


Figure 4. **A. Muqueuse bronchique en microscopie à balayage chez un sujet normal.** Les cellules épithéliales sont intactes et la membrane basale (RBM) est fine (barre : 30 μ m). **B. Muqueuse bronchique en microscopie à balayage chez un asthmatique décédé au décours d'un accident de la route.** Les cellules épithéliales sont altérées et la membrane basale est épaissie en raison de la présence de fibres réticulées. C: collagène. (Noter que, pour cette image, l'échelle est différente, la barre indiquant 10 μ m.) (Photographies Dr P.K. Jeffery.)

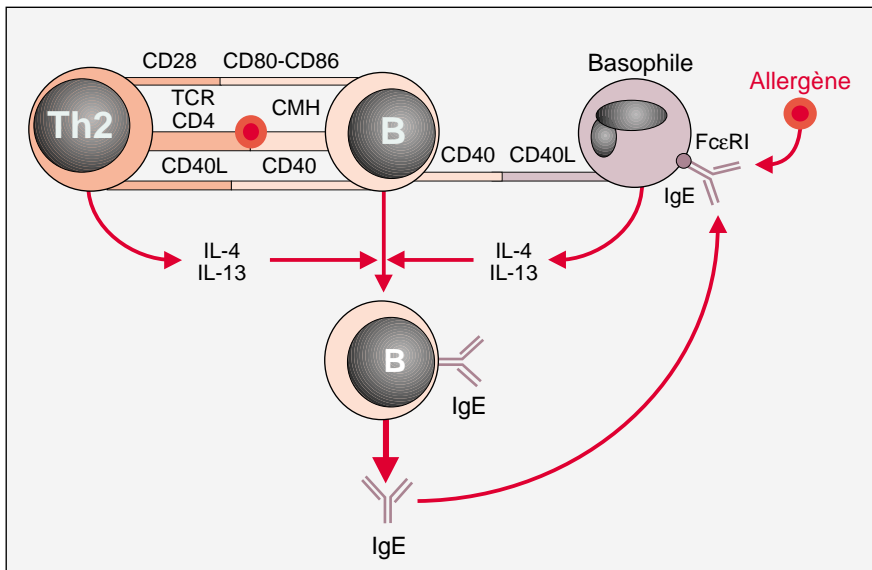


Figure 5. **Régulation de l'inflammation asthmatique par les cytokines Th1 et Th2.** Les IgE sont synthétisées par les plasmocytes dérivés des lymphocytes B. Ces derniers sont activés par les allergènes et la synthèse des IgE dépend de l'action des cytokines de type Th2 (IL-4 et IL-13) synthétisées par les lymphocytes auxiliaires Th2 et les basophiles.

AP-1 et NF- κ B. La présence d'éléments de réponse à AP-1 et NF- κ B au niveau du promoteur des gènes codant pour les IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF α , RANTES, éotaxine, GM-CSF, métalloprotéinases, et ICAM-1 suggère que cette interaction représente l'un des aspects fondamentaux des propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes. Le phénomène de transactivation est consécutif à la liaison du complexe GR/corticoïdes à une séquence spécifique d'ADN appelée *glucocorticoid responsive element* (GRE) et semble responsable de certains bénéfices et effets secondaires des corticoïdes. En effet, des GRE sont présents dans les régions promotrices de gènes codant pour la lipocortine, le récepteur β 2-adrénergique mais également pour des gènes impliqués dans la survenue du glaucome et d'effets secondaires métaboliques (diabète, hypokaliémie, rétention hydrosodée). Enfin, d'autres mécanismes moléculaires pourraient être impliqués : la liaison du GR à un élément de réponse au GRE, l'interaction avec la machinerie transcriptionnelle, la modulation post-transcriptionnelle de la stabilité de l'ARNm. Une meilleure connaissance des interactions moléculaires des corticoïdes permettra d'obtenir des molécules plus puissantes et/ou dont les effets secondaires seront

longue action était plus efficace qu'une corticothérapie inhalée à plus forte dose [47, 48]. On peut donc obtenir un contrôle optimal avec des doses faibles à modérées et donc bien tolérées de corticoïdes inhalés. Devant l'importance de l'asthme comme problème de santé publique mondial, de nombreuses recommandations sous forme de consensus d'experts ont vu le jour. Le premier consensus a été réalisé par les Australiens et les Néo-Zélandais, car c'est dans ces deux pays que l'asthme est le plus fréquent et la mortalité la plus élevée. Un document publié en janvier 1995 par l'OMS et le NIH (*national institute of health*, États-Unis) [1] est actuellement distribué dans plus de 60 pays du monde (figure 7, p. 830). Bien qu'imparfaits, ces consensus permettent une prise en charge selon la sévérité de l'asthme et ont, dans la plupart des pays où ils ont été mis en œuvre, entraîné une réduction de la mortalité et de la morbidité.

Mécanismes moléculaires des traitements anti-inflammatoires

Alors que les études cliniques ont permis de faire des corticoïdes le traitement essentiel, les mécanismes

moléculaires de leur action font toujours l'objet de nombreuses études. Les effets des corticoïdes résultent principalement de leur liaison à leur récepteur (GR) qui inhibe (transrépression) ou augmente (transactivation) la transcription de gènes cibles [49, 50]. La transrépression consiste en l'interaction du GR avec d'autres facteurs de transcription tels que

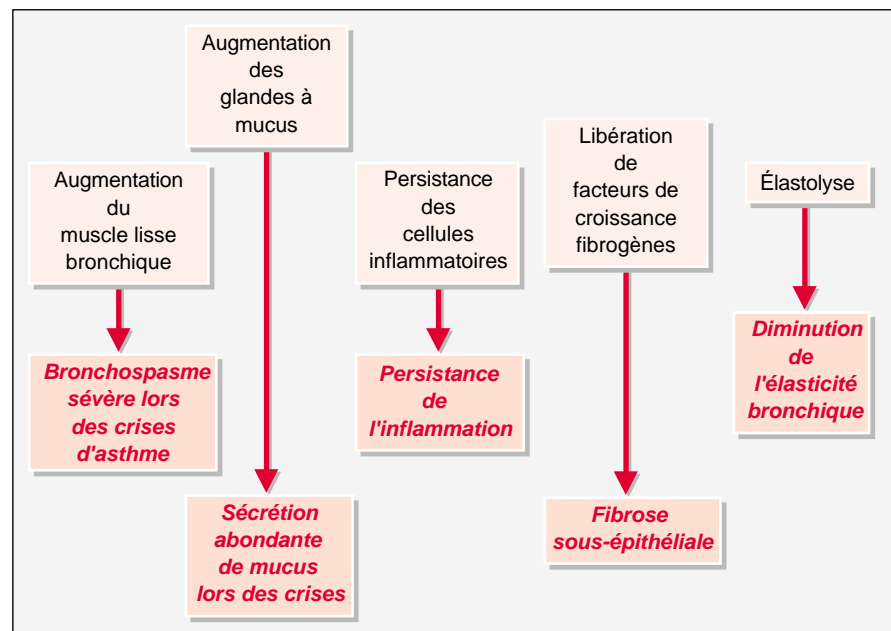


Figure 6. **Conséquences cliniques du remodelage bronchique.**

Traitement de fond	<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflammatoires: DSCG, nédocromil, CSI $\leq 400\mu\text{g/j}$ • éventuellement ajouter un bronchodilatateur LA (surtout si symptômes nocturnes) • anti-leucotriènes si asthme d'effort 			<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflammatoires : CSI à moyenne-forte dose • et bronchodilatateur LA (β_2) • anti-leucotriènes - pour réduire les doses de CSI - si asthme d'effort ou à l'aspirine 	<ul style="list-style-type: none"> • anti-inflammatoires : CSI $\geq 1 \text{ mg/j}$ • et bronchodilatateur LA (β_2) • si nécessaire recourir à la corticothérapie orale
	Intermittent	Persistant léger	Persistant modéré	Chronique sévère	
Traitement des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • bronchodilatateurs à la demande, mais en discontinu • anti-leucotriènes si asthme d'effort • l'importance du traitement dépend de la sévérité des symptômes, une corticothérapie orale peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • β_2-mimétiques à courte durée d'action à la demande, mais pas plus de 3-4 bouffées/j • l'importance du traitement dépend de la sévérité des symptômes, une corticothérapie orale peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • β_2-mimétiques à courte durée d'action à la demande, mais pas plus de 3-4 bouffées/j • l'importance du traitement dépend de la sévérité des symptômes, une corticothérapie orale peut être nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> • β_2-mimétiques à courte durée d'action à la demande • l'importance du traitement dépend de la sévérité des symptômes, une corticothérapie orale peut être nécessaire 	
Contrôle de l'environnement	En cas d'asthme allergique: éviction allergénique dans tous les cas, contrôle de l'environnement non allergénique				
Immunothérapie spécifique (IT)	<ul style="list-style-type: none"> • considérer l'IT en cas d'asthme allergique saisonnier mal contrôlé 	<ul style="list-style-type: none"> • considérer l'IT dans l'asthme chronique selon les recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 		<ul style="list-style-type: none"> • habituellement IT NON indiquée 	
<p>← Aggravation : augmenter le traitement anti-inflammatoire</p> <p>Amélioration : réduire le traitement anti-inflammatoire →</p>					

Figure 7. **Traitement de l'asthme.** DSCG : disodium cromoglycate ; CS : corticostéroïdes ; ICS : corticostéroïdes inhalés. (D'après le document Global initiative for asthma, GINA, décembre 1998.)

réduits. Certaines recherches s'orientent vers la synthèse de corticoïdes « non-stéroïdes » en tentant de réduire l'activité de transactivation et en augmentant l'activité de transrépression.

Conclusions

Les très nombreux travaux de recherche qui ont été réalisés depuis 20 ans ont permis d'apprécier l'importance de l'inflammation et du remodelage bronchique dans l'asthme, ce qui a permis d'orienter la stratégie thérapeutique vers le traitement anti-inflammatoire. C'est ainsi que la sévérité et la mortalité par asthme ont été réduites comme l'ont montré les études épidémiologiques récentes ■

Remerciements

Les auteurs remercient le docteur P.K. Jeffery (Londres) pour les deux photographies en microscope à balayage.

RÉFÉRENCES

1. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 1995 ; 95 : 3659.
2. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 954-60.
3. Neukirch F, Pin I, Knani J, *et al.* Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995 ; 89 : 685-92.
4. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32.
5. Von-Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 358-64.
6. Von-Mutius E, Weiland SK, Fritsch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998 ; 351 : 862-6.
7. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, *et al.* House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 141-6.
8. Aubier M. Urban atmospheric pollution and public health : epidemiologic data. *Bull Acad Natl Med* 1997 ; 181 : 489-97.
9. Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998 ; 19 : 325-32.
10. Demoly P, Mathieu M, Curiel DT, Godard P, Bousquet J, Michel FB. Gene therapy strategies for asthma. *Gene Ther* 1997 ; 4 : 507-16.
11. Kauffmann F, Dizier MH, Pin I, *et al.* Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy : phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : S123-9.
12. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, *et al.* Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994 ; 264 : 1152-6.
13. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, *et al.* Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 894-900.

14. Moffatt MF, Cookson WO. Linkage and candidate gene studies in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S110-2.
15. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383: 247-50.
16. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 4: 389-92.
17. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 539-54.
18. Holt PG, Macaubas C. Development of long-term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 782-7.
19. Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, Johnson M, Liggett SB. Sustained activation of a G protein-coupled receptor via «anchored» agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the 2-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 24029-35.
20. In KH, Asano K, Beier D, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997; 99: 1130-7.
21. Godard P, Chaintreuil J, Damon M, et al. Functional assessment of alveolar macrophages: comparison of cells from asthmatics and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 88-93.
22. Tonnel AB, Joseph M, Gosset P, Fournier E, Capron A. Stimulation of alveolar macrophages in asthmatic patients after local provocation test. *Lancet* 1983; 1: 1406-8.
23. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
24. Kay AB. T cells as orchestrators of the asthmatic response. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 56-67.
25. Zuany-Amorim C, Ruffie C, Haile S, Vargafig BB, Pereira P, Pretolani M. Requirement for gammadelta T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998; 280: 1265-7.
26. Druilhe A, Wallaert B, Tscopoulos A, et al. Apoptosis, proliferation, and expression of Bcl-2, Fas, and Fas-ligand in bronchial biopsies from asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 747-57.
27. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, et al. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 689-94.
28. Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A, et al. Expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic and non-allergic asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 69-77.
29. Campbell AM, Vachier I, Chanez P, et al. Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 92-7.
30. Campbell AM, Chanez P, Vignola AM, et al. Functional characteristics of bronchial epithelium obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 529-34.
31. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 591-9.
32. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-93.
33. Kay AB, Barata L, Meng Q, Durham SR, Ying S. Eosinophils and eosinophil-associated cytokines in allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 196-9.
34. Bradding P, Feather IH, Howarth PH, et al. Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. *J Exp Med* 1992; 176: 1381-6.
35. Pene J, Rousset F, Briere F, et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6880-4.
36. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-4.
37. Yssel H, Fasler S, Lamb J, de-Vries JE. Induction of non-responsiveness in human allergen-specific type 2 T helper cells. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 847-52.
38. Demoly P, Bousquet J. Anti-IgE therapy for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1825-7.
39. Prescott S, Macaubas C, Smallcombe T, Holt B, Sly P, Holt P. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
40. Humbert M. Airways inflammation in asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 735-7.
41. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma: a disease remodeling the airways? *Allergy* 1992; 47: 3-11.
42. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1: 520-4.
43. Mautino G, Oliver N, Chanez P, Bousquet J, Capony F. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in bronchoalveolar lavage fluid and by alveolar macrophages of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 583-91.
44. Paganin F, Seneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-4.
45. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
46. Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the board of asthma severity. *Br Med J* 1998; 316: 1257-8.
47. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen and Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
48. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) international study group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
49. Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 1997; 10: 3-19.
50. Demoly P, Chung KF. Pharmacology of corticosteroids. *Respir Med* 1998; 92: 385-94.
51. Postma DS. Communication personnelle. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Birmingham, 1998.
52. Turki J, Parks J, Green SA, et al. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95: 1635-41.
53. Doull IJM, Lawrence S, Watso M, et al. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1280-4.
54. Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CIM, Amelung PJ, Levitt RC, Bleecckers ER. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994; 23: 464-70.
55. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1551-9.
56. Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 333: 1292-5.
57. Van Herwerden L, Harrap SB, Wong ZYH, et al. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 1995; 346: 1262-5.

RÉFÉRENCES

58. Barnes K, Hizawa N, Neely J, *et al.* Linkage of asthma and total serum IgE concentrations to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. *Genomics* 1996; 37: 41-50.
59. Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F, *et al.* Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994; 343: 1597-600.
60. Mao XQ, Shirakawa T, Yoshikawa T, *et al.* Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet* 1996; 348: 581-3.
61. Deichmann KA, Heinzmann A, Forster J, *et al.* Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 151-5.
62. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Nordestgaard BG. $\Delta F508$ heterozygosity in cystic fibrosis and susceptibility to asthma. *Lancet* 1998; 351: 1911-3.

TIRÉS À PART

J. Bousquet.

Summary

New concepts in asthma

Asthma is a major public health problem which concerns all countries in the world. Extensive basic, epidemiologic and clinical research has been carried out in asthma during the past 15 years to better understand the mechanisms of the disease as well as its prevalence and risk factors in order to reduce the morbidity and mortality of the disease. It has been shown that asthma prevalence is increasing in all countries in the world. Asthma is often linked with allergies and rhinitis. The genetic component of asthma was highlighted. Asthma is a multifactorial and complex disease in which allergic factors and nonallergic triggers are interacting and result in bronchial obstruction and inflammation. Allergic diseases are mediated by the triggering of IgE-bound mast cells by allergens leading to the release of vaso-active mediators and an ongoing inflammatory reaction causing non-specific hyperreactivity that may persist for several days. The repetition of allergen challenges leads to a complex inflammatory state eventually followed in the long term by airways remodelling. Treatment of asthma has benefited from guidelines. In 1995, the Global INitiative for Asthma was published by WHO and NIH and proposed a stepwise approach for asthma treatment.