

Chimiokines et réaction inflammatoire allergique

Ph. GOSSET¹, H. AKOUM¹, A. TSICOPOULOS¹, A.B. TONNEL²

RÉSUMÉ

Jusqu'à présent, une quarantaine de chimiokines ont été identifiées comme agent chimiotactique pour différents types de leucocytes. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs sélectifs. En plus de leur fonction chimio-attractante, certaines chimiokines sont capables d'induire la dégranulation des neutrophiles (IL-8), des éosinophiles (éotaxine, RANTES, MCP-3) et des basophiles (MCP-1, MCP-3, RANTES). L'implication de ces chimiokines dans la réaction allergique, suggérée par leurs propriétés, a été démontrée à la fois par l'augmentation de la production de ces différentes chimiokines chez des patients présentant un asthme ou une rhinite allergique et par la diminution de la réaction inflammatoire allergique après traitement par des inhibiteurs spécifiques dans des modèles expérimentaux chez l'animal. De plus, l'administration de RANTES en instillation nasale chez des patients présentant une rhinite allergique induit le recrutement d'éosinophiles, de lymphocytes et de basophiles et amplifie les symptômes cliniques associés à cette pathologie. La production précoce de chimiokines dans la circulation pourrait en outre induire un phénomène de désensibilisation des cellules effectrices (en particulier des basophiles), les rendant insensibles à une nouvelle stimulation par les chimiokines. Ce mécanisme pourrait être un des éléments expliquant la tolérance induite au cours d'une désensibilisation accélérée. L'ensemble de ces données démontre l'implication des chimiokines dans la réaction allergique, offrant ainsi de nouvelles perspectives en thérapeutique.

MOTS-CLÉS: Chimiokine. – Inflammation allergique. – Asthme. – Rhinite.

La réaction inflammatoire associée à toute réaction allergique se caractérise par un afflux, au sein du tissu cible, de leucocytes parmi lesquels prédominent éosinophiles et lymphocytes T mais

SUMMARY

Chemokines and inflammatory allergic reaction. – To date, about forty chemokines have been identified as chemotactic agents for various types of leukocytes. They act *via* selective receptors. In addition to their chemotactic function, some chemokines are also able to induce degranulation of neutrophils (IL-8), eosinophils (Eotaxin, RANTES, MCP-3) and basophils (MCP-1, MCP-3, RANTES). The role of these chemokines in the allergic reaction, suggested by their properties, has been demonstrated both by the increased production of these chemokines in patients suffering from asthma or allergic rhinitis and by the reduction of the inflammatory allergic reaction after treatment with specific inhibitors in experimental animal models. Administration of RANTES by nasal instillation in patients with allergic rhinitis also induces recruitment of eosinophils, lymphocytes and basophils and amplifies the clinical symptoms associated with this disease. The early production of chemokines in the circulation could also induce an effector cell desensitization phenomenon (particularly affecting basophils), making them unresponsive to a new stimulation by chemokines. This mechanism could be one of the elements explaining the tolerance induced during accelerated desensitization protocols. All these data demonstrate the involvement of chemokines in the allergic reaction, thereby providing new therapeutic perspectives.

KEYWORDS: Chemokines. – Allergic inflammation. – Asthma. – Rhinitis.

aussi macrophages et neutrophiles. La diapédèse des leucocytes résulte d'une part de l'adhérence de ces cellules à l'endothélium *via* les interactions avec les molécules d'adhérence et d'autre part de

1. INSERM U416, Institut Pasteur, BP 425, 59019 LILLE Cedex.

2. Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital A-Calmette, 3, boulevard du Professeur Jules-Leclercq, 59037 LILLE Cedex.

Tirés à part: Pr Ph. Gosset, adresse ci-dessus.

GOSSET Ph., AKOUM H., TSICOPOULOS A., TONNEL A.B. – Chimiokines et réaction inflammatoire allergique. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (10), 947-952.

l'effet de facteurs chimiotactiques qui vont induire et guider la migration des leucocytes. Différents types de facteurs chimiotactiques ont été caractérisés, parmi lesquels les médiateurs lipidiques (PAF-acether, dérivés de l'acide arachidonique), les cytokines (Interleukine (IL)-5) et surtout les chimiokines. En effet, depuis la découverte de l'IL-8 le rôle de cette famille de molécules ne cesse de croître. De plus, en raison de la diversité de ces molécules (une quarantaine) et de la relative spécificité de leur activité chimiotactique, l'étude de l'expression de certaines de ces molécules a permis de mieux comprendre les mécanismes du recrutement cellulaire observé dans différentes pathologies et en particulier dans l'allergie.

GÉNÉRALITÉS SUR LES CHIMIOKINES ET LEURS RÉCEPTEURS

En dépit de leur diversité, les molécules de cette famille ont toutes en commun certaines caractéristiques [1-2]. Ce sont des petites protéines (6-15 KD) dont la séquence comporte quatre résidus de cystéine formant deux ponts disulfures. Deux sous-familles ont été individualisées en fonction de la position des deux premières cystéines : soit adjacentes, les chimiokines CC ; soit séparées par un acide aminé, les chimiokines CXC. Deux exceptions à cette règle : la lymphotactine et la neurotactine qui ne comportent que respectivement, deux (chimiokine C) et trois cystéines (les deux premières étant séparées de trois acides aminés : chimiokine CX3C) dans leur séquence. Ces différences structurelles se traduisent par des différences dans l'activité de ces molécules. Le domaine N-terminal de structure diversifiée joue un rôle très important dans l'activation du récepteur lors de la liaison de la chimiokine à son récepteur. De ce fait des chimiokines modifiées par mutagenèse dirigée dans la séquence codant pour cette partie de la protéine permettent l'obtention d'antagonistes de ces récepteurs.

Environ vingt récepteurs pour les chimiokines ont été identifiés et ils appartiennent à la famille des récepteurs ayant sept domaines transmembranaires et couplés à la protéine G. Selon nos connaissances actuelles (elles risquent d'évoluer), seuls trois de ces récepteurs sont spécifiques d'une seule chimiokine (tableau I). Les autres peuvent donc se lier à plusieurs chimiokines, mais qui appartiennent toujours à la même sous-famille. Trois sous-familles de récepteurs ont été identifiées : les récepteurs CXCR, les CCR et les

Tableau I. – Les récepteurs pour les chimiokines identifiées chez l'homme et les ligands correspondants. Trois familles de récepteurs ont été mises en évidence : les CXCR, les CCR et les CX₃CR. Quelques récepteurs ne se lient qu'à une seule chimiokine, mais en règle générale, ces récepteurs ont plusieurs ligands.

Récepteurs	Chimiokines
CXCR1	IL-8, GCP-2
CXCR2	IL-8, GRO α / β / γ , NAP-2, ENA78, GCP-2
CXCR3	IP10, Mig
CXCR4	SDF-1
CXCR5	BCA-1/BLC
CCR1	RANTES, MIP-1 α , MCP-2, MCP-3
CCR2	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4
CCR3	Eotaxin, eotaxin-2, RANTES, MCP-2, MCP-3, MCP-4
CCR4	TARC, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β
CCR5	RANTES, MIP-1 γ , MIP-1 β
CCR6	LARC/MIP-3 α /exodus
CCR7	ELC/MIP-3 β
CCR8	I-309
CCR9	Non identifié
CX ₃ CR1	Fraktalkine/neurotactin

Tableau II. – Les principaux récepteurs exprimés par les leucocytes. De plus, les récepteurs exprimés par les T lymphocytes sont différents selon le phénotype de ces cellules.

Leucocytes	Récepteurs pour les chimiokines
Neutrophiles	CXCR1, CXCR2, CXCR4
Monocytes	CCR1, CCR2, CCR5, CXCR4
Eosinophiles	CCR1, CCR3
Basophiles	CCR1, CCR2, CCR3
TLc au repos	CXCR4
TH1	CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4
TH2	CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CXCR4

CX₃CR se liant respectivement avec les chimiokines CXC, CC et CX₃C. Le fait que plusieurs chimiokines se lient à un même récepteur (par exemple : l'éotaxine, le RANTES, le MCP-3 et -4 sur le CCR3) font que ces molécules ont en commun certaines propriétés sur le ou les types de cellules portant ce récepteur. De plus l'affinité de ces chimiokines pour leurs différents ligands est variable ce qui se traduit par un niveau d'activité plus ou moins important en fonction de ce degré d'affinité. Les récepteurs exprimés par les différents types de leucocytes sont mentionnés dans le tableau II.

PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DES CHIMIOKINES

Les chimiokines CXC

Les chimiokines CXC comportant un motif d'acides aminés ELR et en premier lieu l'IL-8 sont chimiotactiques pour le neutrophile. Elles induisent l'activation de cette cellule aboutissant à la dégranulation et la production de métabolites de l'oxygène. L'IL-8 et les autres chimiokines CXC-ELR sont angiogéniques ce qui explique leur rôle promoteur de la croissance tumorale ou de remaniement tissulaire associé à une réaction inflammatoire chronique. Dans une moindre mesure, l'IL-8 est également chimiotactique pour les lymphocytes T, les basophiles et les éosinophiles uniquement lorsqu'ils ont été préalablement sensibilisés par l'IL-5 ou le GM-CSF. L'IL-8, le Gro- α et le PF-4 inhibent la croissance des cellules myéloïdes alors que le SDF-1 a un effet opposé. Certaines des chimiokines CXC (β -TG, PF4) peuvent attirer les fibroblastes et stimuler leur croissance (CTAP III).

Les chimiokines CC

Historiquement, les chimiokines CC ont été clonées grâce à leur activité chimiotactique vis à vis des monocytes (MCP-1, RANTES et MIP-1). Ces mêmes chimiokines sont également chimio-attractantes pour les lymphocytes; cependant il existe une grande variété de réponses en fonction du phénotype TH1/TH2 et du stade d'activation, ces différences étant associée à des variations d'expression des récepteurs correspondants (tableau II). Les MCP-2, -3, -4 partagent avec le MCP-1 ces mêmes activités. Le RANTES et le MIP-1 α sont capables d'amplifier la production d'IgE par les lymphocytes B et d'augmenter la prolifération des lymphocytes T. De plus le MCP-2, -3, -4, le RANTES, le MIP-1 α et surtout l'éotaxine sont chimiotactiques et activatrices pour les éosinophiles *via* le récepteur CCR-3. Le MCP-3 et le MIP-3 α et β induisent le recrutement des cellules dendritiques qui ont un rôle très important dans le développement de la réponse IgE. De plus, les chimiokines CC agissent sur les basophiles en provoquant leur recrutement (MCP-3, MCP-4, RANTES, éotaxine) et une libération d'histamine (MCP-1, -3, RANTES, MIP-1 α) ainsi que la production de LTC₄.

Au vu de l'ensemble des propriétés des chimiokines et plus spécialement des CC, il paraît probable que les chimiokines sont impliquées dans le développement de la réaction inflammatoire allergique, ce que nous nous attacherons à démontrer dans les chapitres suivants.

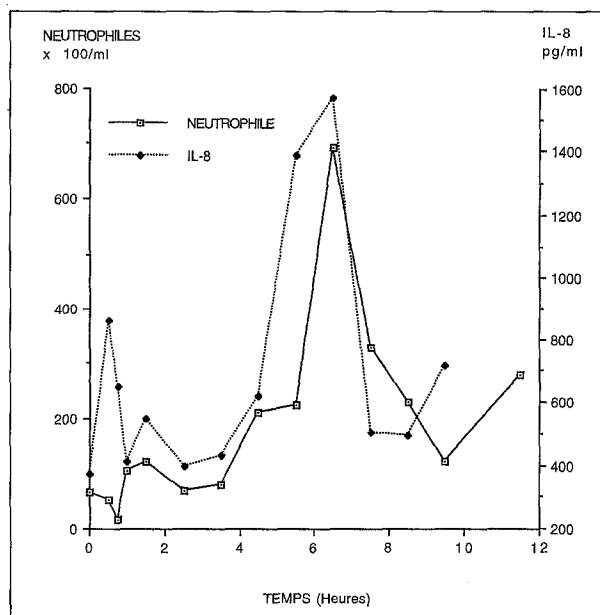


Fig. 1. – Évolution de la neutrophilie et de la concentration d'IL-8 dans les lavages de nez recueillis chez un patient rhinitique après provocation par l'allergène. Ce patient a développé à la fois une réaction immédiate et une réaction retardée (vers la 6^e heure); un pic d'IL-8 est observé au cours de ces deux périodes et l'afflux de neutrophiles est parallèle au pic tardif d'IL-8.

Chimiokines et rhinite allergique

La rhinite allergique présente une particularité par rapport aux autres types de réaction allergique: l'exposition à l'allergène induit un afflux non seulement d'éosinophiles mais aussi de neutrophiles vers les fosses nasales ce qui suggère l'implication de l'IL-8 dans ce processus. Une augmentation de la production d'IL-8 a été observée chez des patients présentant une rhinite allergique après un test de provocation à l'allergène [3]. Dans cette situation, l'IL-8 peut être sécrétée très rapidement au cours de la réaction immédiate ce qui suggère son relargage par des mastocytes contenant de l'IL-8 préformée ou plus tardivement entre 6-8 heures (fig. 1). Pendant la réaction retardée, l'origine cellulaire de l'IL-8 est différente et pourrait impliquer les cellules épithéliales nasales puisque les cellules de ces patients produisent davantage de cette chimiokine que les sujets témoins. Cette libération d'IL-8 est associée à la détection d'une activité chimiotactique pour les neutrophiles, cependant des expériences de neutralisation de l'IL-8 démontrent qu'elle n'est pas seule en cause et que d'autres facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles (qui restent à identifier) ont une part dans cette activité [3]. Une infection virale entraîne fréquemment une exacerbation de la réaction inflammatoire associée à une allergie respiratoire.

Cet épisode se traduit par une augmentation de la sécrétion de l'IL-8 [4] ; cet effet pourrait être dû à une action directe du virus sur les cellules épithéliales comme cela a été montré *in vitro*.

La production de chimiokines CC a également été observée dans la rhinite. Une augmentation des taux de MCP-1 dans les lavages nasaux est observée au cours de la saison pollinique chez des patients sensibles aux pollens [5]. De même après provocation par l'allergène, la sécrétion de MIP-1 α et de RANTES est accrue comparativement au niveau de base ; cette libération peut être inhibée par un prétraitement par un stéroïde (béclométhasone) [6]. La cinétique de production de ces chimiokines est différente : le MIP-1 α est sécrété pendant la phase immédiate et avant la phase retardée alors que le RANTES n'est relargué que juste avant la phase retardée. Dans cette situation le RANTES est principalement produit par les macrophages, les éosinophiles et les lymphocytes T. De même la production d'éotaxine est significativement accrue après exposition à l'allergène chez les patients présentant une rhinite allergique comparativement aux groupes contrôle et elle est corrélée à l'afflux d'éosinophiles [7]. Cette chimiokine est principalement produite par les macrophages et les cellules épithéliales. L'instillation intranasale de RANTES à des patients rhinitiques induit une réaction inflammatoire reproduisant certains aspects de celle obtenue après provocation par l'allergène ainsi qu'une exacerbation des symptômes cliniques [8]. Toutes ces données suggèrent l'implication de ces chimiokines dans le développement de la réaction tardive et en particulier dans le recrutement des éosinophiles et la libération d'histamine par les basophiles.

CHIMIOKINES ET ASTHME ALLERGIQUE

L'implication des neutrophiles dans la physiopathologie de l'asthme allergique n'est pas clairement établie. Après un test de provocation local à l'allergène, un recrutement de neutrophiles associé à une augmentation de la production d'IL-8 est observé à la fois dans le territoire recevant l'allergène et dans celui exposé au diluant seul [9]. De plus, un accroissement des concentrations d'IL-8 dans les liquides de LBA est détecté chez les patients ayant un asthme modéré [10]. Cette augmentation est modeste et l'activité chimiotactique des neutrophiles présente dans les liquides de LBA n'est pas majoritairement due à la présence d'IL-8 mais plutôt à celle de C5a [11].

La situation est différente dans l'asthme grave. Un recrutement important de neutrophiles

conjointement à une augmentation de la production d'IL-8 ont été relatés dans plusieurs études concernant des situations d'asthme sévère indépendamment du caractère allergique de l'asthme. Chez des patients présentant un état de mal asthmatique, les neutrophiles représentent plus de 80 % des cellules du LBA et les taux d'IL-8 sont significativement plus élevés chez ces patients que chez des sujets sains ou présentant un asthme modéré [12]. Si l'on comprend aisément le rôle de l'IL-8 dans la migration des neutrophiles observée au cours de ces épisodes aigus sévères, sa fonction en dehors de ces crises reste à déterminer. La production de l'IL-8 pourrait être le reflet d'une activation des cellules de structure, dont les cellules épithéliales, par des cytokines telles que le TNF et l'IL-1 β .

L'implication des chimiokines CC dans l'asthme a fait l'objet de nombreuses publications en raison de leur rôle potentiel dans le recrutement et l'activation des éosinophiles et des basophiles. Des résultats divergents ont été obtenus concernant l'évaluation du MCP-1, du MIP-1 α , du RANTES dans les liquides de LBA de patients présentant un asthme modéré : une augmentation significative est observée dans certains groupes de patients asthmatiques comparativement à des sujets sains [13] alors que dans d'autres études, aucune différence n'est décelée. Cette divergence pourrait s'expliquer soit par des problèmes de sensibilité des dosages utilisés, soit par des variations dans le degré de sévérité de la maladie chez les patients étudiés. En effet, nous avons montré que les taux de MCP-1, MIP-1 α et de RANTES sont significativement plus importants chez des patients présentant un état de mal asthmatique que dans les asthmes modérés ou chez les sujets sains (soumis pour publication). Après un test de provocation par l'allergène chez des patients asthmatiques, un pic de sécrétion de MCP-1, MIP-1 α et RANTES est détecté dans le LBA 4 heures après exposition puis retour à la normale à 24 heures [14]. La production de ces chimiokines après exposition à l'allergène pourrait faire intervenir les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires (MA) : en effet, l'activation dépendante de l'IgE (par un allergène ou un anticorps anti-IgE) des MA induit une augmentation importante de la production de MCP-1 et de MIP-1 α (fig. 2) [15]. La cinétique de production de ces chimiokines après allergène suggèrent qu'elles sont potentiellement impliquées dans la libération d'histamine induite au cours de la réaction retardée ainsi que dans le recrutement des cellules mononucléées. Dans ce cadre, le MIP-1 α partici-

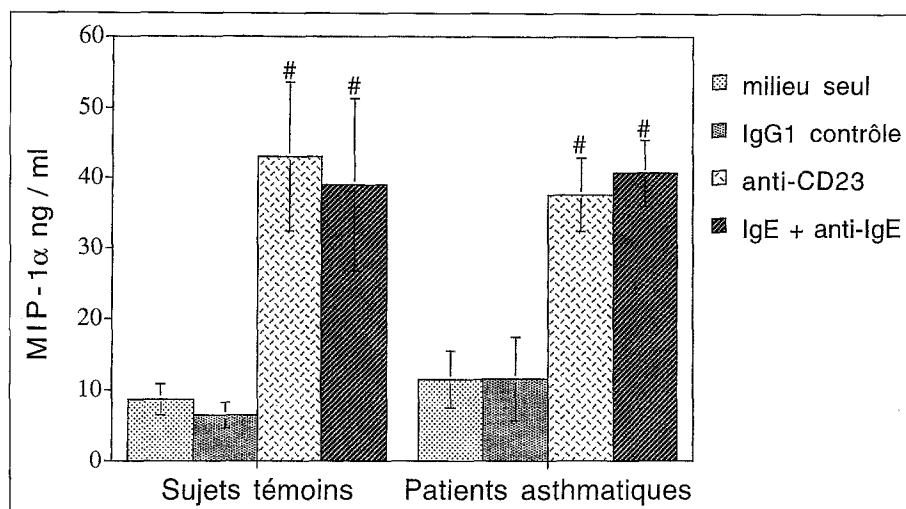


Fig. 2. – L'activation dépendant des récepteurs pour les IgE (par des anticorps anti-IgE ou dirigés contre le récepteur de faible affinité pour les IgE [FcεRII ou CD23]) entraîne une augmentation de la production de MIP-1α par les macrophages alvéolaires de sujets témoins ou de patients asthmatiques. # : $p < 0,05$ versus macrophages en milieu seul.

pe de manière prépondérante à l'activité chimiotactique vis-à-vis des lymphocytes décelés dans les liquides de LBA de patients asthmatiques [16].

Concernant l'éotaxine, la concentration de cette chimiokine est significativement plus élevée chez les patients asthmatiques que chez les sujets sains ainsi que l'expression de son récepteur, le CCR3 [17]. Les cellules produisant l'éotaxine dans cette situation ont été identifiées : elles comprennent principalement les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les macrophages et les lymphocytes. Leur implication dans le recrutement des éosinophiles vers les bronches est suggérée d'une part par la corrélation existant entre le nombre d'éosinophiles et les taux d'éotaxine et d'autre part par la neutralisation partielle de l'activité chimiotactique pour les éosinophiles des liquides de LBA par des anticorps spécifiques [18]. D'autres auteurs ont montré que le MCP-3 et le RANTES participent également à cette activité chimio-attractante pour les éosinophiles [13].

CHIMIOKINES ET IMMUNOTHÉRAPIE

Les mécanismes de désensibilisation en particulier pour les protocoles accélérés (rush-désensibilisation) n'ont pas été élucidés. La réorientation de la réponse lymphocytaire T d'un type TH2 vers le type TH1 ainsi que la production d'anticorps bloquants sont beaucoup trop tardives pour expliquer une désensibilisation en moins de 24 heures. Ceci suggère une inactivation directe et rapide des cellules effectrices. Bien que la réactivité des

basophiles à un stimulus dépendant de l'IgE ne soit pas affecté par la désensibilisation, une déplétion en histamine est observée dans ces cellules. Une première approche *in vitro* a permis de montrer que l'on pouvait désensibiliser un récepteur des chimiokines en activant une première fois les cellules par un des ligands du récepteur concerné. Nous avons constaté que le RANTES et le MCP-3 ne sont plus capables d'induire *in vitro* une libération d'histamine par les basophiles recueillis 4 heures après le début de la rush-désensibilisation chez des patients sensibles, au départ, aux venins d'hyménoptères [19]. Cette inhibition semble liée à une inactivation des récepteurs pour ces chimiokines par du RANTES sécrété au tout début du rush par les plaquettes de ces patients. La désensibilisation induit donc une libération rapide de RANTES par les plaquettes, ce qui désensibilise les basophiles vis-à-vis de RANTES ou de MCP-3 et bloque l'activation ultérieure (à 24 heures) des basophiles par ces chimiokines. Ce mécanisme pourrait être un des éléments expliquant en partie la tolérance clinique observée dans les désensibilisations accélérées.

INTÉRÊT DES MODÈLES ANIMAUX EXPÉRIMENTAUX

Bien qu'il n'y ait pas de communauté stricte entre espèces concernant les chimiokines, les modèles animaux présentent un intérêt certain pour évaluer leur rôle respectif et tester de nou-

velles approches thérapeutiques. Ainsi, dans un modèle d'allergie cutanée chez le rat, un afflux de neutrophiles ainsi que la production de chimiokines CXCL (le CINC-1, analogue rat de l'IL-8) sont observés après exposition à l'allergène et des anticorps neutralisants spécifiques de CINC-1 inhibent ce recrutement [20]. Dans un modèle d'allergie pulmonaire chez le cobaye, Humbles A.A. *et al.* ont montré que le recrutement des éosinophiles était dépendant à la fois de l'IL-5 et de l'éotaxine [21]. L'IL-5 intervient dans la maturation, la mobilisation et la sensibilisation des éosinophiles alors que l'éotaxine induit leur recrutement tissulaire et leur activation. Dans un modèle murin cette fois, Gonzalo *et al.* ont démontré que le développement de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchique nécessite la participation de plusieurs chimiokines CC (MCP-1, MCP-5, RANTES, éotaxine) qui agissent sur des cibles distinctes et par des mécanismes différents [22]. Enfin la découverte d'antagonistes de récepteurs pour les chimiokines comme par exemple, le met-RANTES (agoniste modifié du

CCR3) qui est capable d'inhiber le recrutement d'éosinophiles vers le site d'une réaction allergique, et pourrait permettre le développement de nouvelles armes thérapeutiques efficaces dans le contrôle de la réaction inflammatoire allergique.

CONCLUSION

En résumé, les chimiokines jouent un rôle déterminant dans le développement de la réaction inflammatoire allergique. L'IL-8 mais aussi les chimiokines CC dont le MCP-1, le MCP-1 α , le RANTES et l'éotaxine interviennent en s'intégrant dans le réseau déjà fort complexe d'interaction entre cytokines. Ces chimiokines sont essentiellement impliquées dans les mécanismes de recrutement des leucocytes et dans leur activation en particulier pour la libération de protéines cationiques de l'éosinophile et la dégranulation des basophiles. De ce fait, l'identification d'antagonistes spécifiques de récepteurs pour les chimiokines devrait offrir dans un futur proche de nouvelles perspectives thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Proudfoot A.E.I. – The chemokine family. Potential therapeutic target from allergy to HIV infection. *Eur. J. Dermatol.*, 1998, 8, 147-157.
2. Baggiolini M. – Chemokines and leucocyte traffic. *Nature*, 1998, 392, 565-568.
3. Gosset P., Tillie-Leblond I., Malaquin F., Durieu J., Wallaert B., Tonnel A.B. – Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: Interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 379-388.
4. Grunberg K., Timmers M.C., Smits H.H., de Klerk E.P., Dick E.C., Spaan W.J., Hiemstra P.S., Sterk P.J. – Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and IL-8 in nasal lavage in asthmatic subjects *in vivo*. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 36-45.
5. Kuna P., Lazarovich M., Kaplan A.P. – Chemokines in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 104-112.
6. Sim T.C., Reece L.M., Hismeier K.A., Grant J.A., Alam R. – Secretion of chemokines and other cytokines in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical steroid treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 927-933.
7. Minshall E.M., Cameron L., Lavigne F. *et al.* – Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1997, 17, 683-690.
8. Kuna P., Alam R., Ruta U., Gorski P. – RANTES induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils and lymphocytes *in vivo*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 873-879.
9. Teran L.M., Carroll M.P., Frew A.J. *et al.* – Leukocyte recruitment after local endobronchial allergen challenge in asthma. Relationship to procedure and to airway IL-8 release. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 469-476.
10. Chanez P., Enander L., Jones I., Godard P., Bousquet J. – IL-8 in bronchoalveolar lavage of asthmatic and chronic bronchitis patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1996, 111, 83-88.
11. Teran L.M., Campos M.G., Begishvili B.T. *et al.* – Identification of neutrophil chemotactic factor in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 396-405.
12. Lamblin C., Gosset P., Tillie-Leblond I., Saulnier F., Marquette C.H., Wallaert B., Tonnel A.B. – Bronchial neutrophilia in patients with non infectious status asthmaticus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 394-402.
13. Alam R., York J., Boyars M. *et al.* – Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1 α in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 1398-1404.
14. Holgate S.T., Bodey K.S., Janezic A., Frew A.J., Kaplan A.P., Teran L.M. – Release of RANTES, MIP-1 α and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377-1383.
15. Gosset P., Parmentier O., Tillie-Leblond I., Wallaert B., Joseph M., Tonnel A.B. – Production of chemokines, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines by human alveolar macrophages activated via IgE receptors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998 (sous presse).
16. Cruikshank W.W., Long A., Tharpy R.E., Kornfeld H., Carroll M.P., Teran L., Holgate S.T., Center D.M. – Early identification of IL-16 and macrophage inflammatory protein 1 alpha in bronchoalveolar lavage fluid of antigen-challenged asthmatics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1995, 13, 738-747.
17. Ying S., Robinson D.S., Meng Q. *et al.* – Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant colocalization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 3507-3516.
18. Lamkhioued B., Renzi P.M., Abi-Younes S. *et al.* – Increased expression of eotaxin in bronchoalveolar lavage and airways of asthmatics contributes to the chemotaxis of eosinophils to the site of inflammation. *J. Immunol.*, 1997, 159, 4593-4601.
19. Akoum H., Duez C., Vorng H., Wallaert B., Tonnel A.B., Tsicopoulos A. – Early modifications of chemokine production and mRNA expression during rush venom immunotherapy. *Cytokine*, 1998 (sous presse).
20. Nakagawa H., Ando Y., Takano K., Sunada Y. – Differential production of chemokines and their role in neutrophil infiltration in rat allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1998, 115, 137-143.
21. Humbles A.A., Conroy D.M., Marleau S. *et al.* – Kinetics of eotaxin and its relationship to eosinophil accumulation in allergic airway disease: Analysis in a guinea pig model *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 601-612.
22. Gonzalo J.A., Lloyd C.M., Wen D. *et al.* – The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157-167.