

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Pharmacie

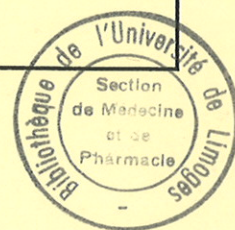
Année 1998



Thèse N° 324/1

**UNE NOUVELLE PERSPECTIVE THERAPEUTIQUE
DE L'ASTHME :**

LES ANTILEUCOTRIENES



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Octobre 1998

par

Catherine CONSTANT

née le 9 Juin 1973 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean-Louis BENEYTOUT
Madame Jeanne MOREAU, Maître de Conférence
Monsieur le Professeur Boris MELLONI
Monsieur Jean-Christophe COUTURIER, Docteur en Pharmacie
Madame Aline LAGARDE, Pharmacien hospitalier

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS:Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences**PROFESSEURS:**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean Louis BENEYTOU
Professeur en Biochimie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la
présidence de ce jury de soutenance de thèse.

A Madame Jeanne MOREAU
Maître de Conférences en Immunologie

Pour vos conseils et votre aide dans la direction
de cette thèse ainsi que pour la confiance que
vous m'avez témoignée et du temps précieux que
vous avez accordé à l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Professeur Boris MELLONI
Professeur en Pneumologie
Praticien Hospitalier

Qui m'a proposé le sujet de cette thèse et qui a
accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur Jean Christophe COUTURIER
Docteur en Pharmacie

Pour son accueil très chaleureux au sein de son
officine et pour ses conseils lors de mon stage
officinal.

A Madame Aline LAGARDE
Pharmacien hospitalier au CHRU de Limoges

Qui a examiné l'ensemble de mes travaux et qui
me fait le plaisir de juger cette thèse.

Qu'ils veuillent bien trouver ici le témoignage de ma
profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A mes parents

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection et le témoignage du soutien sans faille qu'ils ont toujours su m'apporter.

A Caroline

Merci pour ton aide et ta patience qui ont permis l'élaboration de ce travail

A mes grands-parents**A ma famille****A mes amis**

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : L'ASTHME

I - EPIDEMIOLOGIE

- 1 - Prévalence et incidence
- 2 - Mortalité
- 3 - Retentissement socio-professionnel et scolaire
- 4 - Le coût de l'asthme

II - PHYSIOPATHOLOGIE

- 1 - **Obstruction bronchique**
 - a - Nature de l'obstruction bronchique
 - b - Sièges de l'obstruction bronchique
 - c - Variabilité, instabilité et réversibilité
- 2 - **Inflammation des voies aériennes**
 - a - Les cellules de l'inflammation
 - b - Les médiateurs de l'inflammation
 - . histamine
 - . prostaglandines et thromboxanes
 - . leucotriènes et dérivés de l'AA par la voie des lipoxigénases
 - les leucotriènes
 - les autres dérivés lipoxigénés
 - PAF acéther
 - les lipocortines
 - les interleukines et le complément

- c - Conséquences de l'inflammation
 - . la desquamation épithéliale
 - . la fibrose sous épithéliale
 - . l'hypercrinie

3 - Le système nerveux autonome

- a - Le système cholinergique
- b - Le système adrénargique
 - . les récepteurs $\alpha = R\alpha$
 - . les récepteurs $\beta = R\beta$

4 - L'hyperréactivité bronchique

- a - Réduction du calibre bronchique
- b - Anomalies du muscle lisse bronchique
- c - Rôle de l'innervation des bronches
- d - Rôle de l'inflammation

III - IMMUNOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

1 - Antigènes et allergènes : la sensibilisation

- a - Rôle du macrophage
- b - La réponse immune

2 - Régulation de la synthèse des IgE, atopie et asthme

- a - Mécanismes physiologiques
- b - Hypothèses
- c - Relations IgE et éosinophiles

3 - Réaction d'hypersensibilité immédiate et phase tardive

- a - Hypersensibilité immédiate, phase précoce
- b - Phase tardive

IV - ETIOLOGIE

1 - Facteurs prédisposants

2 - Facteurs favorisants

- a - Facteurs immuno-allergiques
 - . les pneumallergènes
 - les allergènes polléniques
 - les acariens
 - les protéines animales
 - les moisissures et les levures atmosphériques
 - les trophallergènes des aliments et des boissons
 - les allergènes médicamenteux
 - les allergènes professionnels

- b - Les infections
 - . les virus
 - . les germes banals
- c - Environnement et pollution atmosphérique
- d - Asthme avec intolérance à l'aspirine
- e - Asthme et sulfites
- f - Le reflux gastro-oesophagien
- g - Facteurs psychologiques
- h - Facteurs hormonaux
- i - L'asthme d'effort et l'asthme à l'air froid
- j - Le tabagisme
- k - L'asthme intrinsèque

V - MANIFESTATIONS CLINIQUES

1 - Formes cliniques classiques

- a - La crise d'asthme
- b - L'attaque d'asthme
- c - L'asthme à dyspnée continue
- d - L'asthme aigu grave

2 - Quelques formes cliniques particulières

- a - L'asthme instable
- b - L'asthme nocturne
- c - L'asthme asymptomatique
- d - L'asthme cardiaque
- e - La toux monosymptomatique

3 - Les Complications

- a - Les complications aiguës
- b - Les complications chroniques

VI - DIAGNOSTIC ET BILAN DE L'ASTHME

1 - Le bilan indispensable

- a - Interrogatoire et examen clinique
- b - L'exploration fonctionnelle respiratoire
- c - Le bilan étiologique
- d - La radiographie du thorax

2 - Autres examens paracliniques

- a - Mesure régulière du débit de pointe
- b - Recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique
- c - Gazométrie sanguine

3 - Autres examens

- a - La tomодensitométrie pulmonaire
- b - L'examen radiographique des sinus
- c - L'évaluation de l'inflammation bronchique
- d - L'électrocardiogramme

4 - Au terme du bilan

- a - Le diagnostic positif
- b - Le diagnostic différentiel
- c - L'appréciation de la sévérité de l'asthme

DEUXIEME PARTIE :
LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

I – METABOLISME GENERAL

- 1 - La voie des cyclooxygénases
- 2 - La voie des monooxygénases
- 3 - La voie des lipoxygénases

II – LES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2

- 1 - Définition
- 2 - Synthèse des thromboxanes
- 3 - Synthèse des prostacyclines
- 4 - Synthèse des prostaglandines
 - a – La PGD₂
 - b – La PGE₂
 - c – La PGF_{2α}

III – LES MONOOXYGENASES

IV – LES LIPOXYGENASES

1 – Définition

2 - La 12-lipoxygénase

3 - La 15-lipoxygénase

4 - La 5-lipoxygénase

a - Introduction

b - Purification, séquençage et clonage de la 5-LO

c - Activation de la 5-lipoxygénase

α - les facteurs d'activation

* l'ATP

* le calcium

* les facteurs leucocytaires

* la phosphatidylcholine

β - la FLAP : Five- Lipoxgénase -Activating - Protein

* découverte de la FLAP

* rôle de la FLAP au cours de la synthèse des leucotriènes

d - Les produits de la 5-LO : les leucotriènes

α - biosynthèse des leucotriènes

β - rôle des leucotriènes

* site de synthèse des leucotriènes

* les récepteurs des leucotriènes

* les effets physiologiques des leucotriènes

* les répercussions physiopathologiques

TROISIEME PARTIE : LE TRAITEMENT

I – LE BILAN DE L'ASTHMATIQUE

II – ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

1 – Les bronchodilatateurs

- a – Les β_2 -mimétiques
 - α - pharmacologie
 - β - voies d'administration
 - γ - effets secondaires
 - δ - indications
 - ε - posologies
 - ϕ - interactions médicamenteuses
- b – Les méthylxanthines
 - α - pharmacologie
 - β - effets de la théophylline
 - γ - pharmacocinétique
 - δ - voies d'administration
 - ε - les effets secondaires et les précautions d'emploi
 - ϕ - interactions médicamenteuses
- c – Les atropiniques de synthèse

2 – Les anti-inflammatoires

- a – Les corticoïdes
 - α - pharmacologie
 - β - voies d'administration
 - γ - interactions médicamenteuses
 - δ - effets secondaires et précautions d'emploi
- b – Le nédocromil de sodium
- c – Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

3 – Les traitements antiallergiques

- a – L'éviction des allergènes
- b – La désensibilisation
 - α - le mécanisme
 - β - les indications
 - γ - les incidents du traitement
 - δ - le résultat
- c – Le cromoglycate de sodium
- d – Le kétotifène

4 – Les autres traitements

- a – Les antihistaminiques anti- H_1
- b – Le contrôle de l'environnement
- c – L'antibiothérapie
- d – La rééducation respiratoire
- e – La psychothérapie
- f – Les séjours en altitude

III – LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1 – L'objectif

2 – Sévérité de l'asthme

3 – Mise en œuvre du traitement

- a – Education du malade
- b – Traitement de fond
- c – Surveillance
- d – Traitement de la crise

4 – Facteurs de non observance thérapeutiques

- a – La relation malade-maladie
- b – Un traitement de fond pour une maladie évoluant par crises
- c – Des difficultés techniques pour réaliser une inhalation efficace

QUATRIEME PARTIE :LES ANTILEUCOTRIENES

I – INTRODUCTION

II – LE CONCEPT D'ANTIMEDIATEUR DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

III – LES ANTILEUCOTRIENES

1 – Les différentes classes d'antileucotriènes

2 – Les inhibiteurs des peptidoleucotriènes

- a – Généralités
- b – Effets sur la bronchoconstriction induite par les agonistes physiologiques
- c – Effets au cours des essais de provocation aiguë
 - α - l'effort
 - β - l'air froid
 - γ - le facteur d'activation plaquettaire (PAF)
 - δ - l'exposition à un allergène
 - ϵ - l'asthme induit par l'aspirine

- d – Effets sur l'asthme en situation clinique
- e – La tolérance

3 – Les inhibiteurs du récepteur du LTB₄

4 – Les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes

- a – Les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase
- b – Les inhibiteurs de la protéine activatrice de la 5-LO (FLAP)
 - α - le MK-886
 - β - le MK-0591
 - γ - le BAY x1005

5 – Comparaison entre les antagonistes des récepteurs et les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes

IV - CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'asthme a longtemps été considéré comme un syndrome dans lequel seuls le système nerveux autonome et le muscle lisse bronchique étaient au devant de la scène ; ces notions étaient illustrées par le bronchospasme. Ce n'est que tardivement que la persistance d'un état inflammatoire bronchique chez l'asthmatique a été constatée. Cette inflammation bronchique est reliée à l'hyperréactivité bronchique non spécifique et à la sévérité de l'asthme.

A plus long terme elle est aussi vraisemblablement impliquée dans le processus de destruction bronchique irréversible et donc participe à la genèse d'un potentiel handicap respiratoire. Aux lésions épithéliales s'associent des infiltrations multiples de cellules immunitaires et inflammatoires au niveau de la muqueuse, ainsi que des altérations de la structure bronchique. Les cellules infiltrées ou de la structure bronchique sont capables de libérer de nombreux médiateurs pro-inflammatoires qui interagissent entre eux et contribuent ainsi à la persistance de l'inflammation bronchique. Les corticostéroïdes inhalés sont efficaces et largement utilisés de nos jours. Ils rendent ainsi compte de la réalité clinique de l'inflammation bronchique.

Cependant, les statistiques concernant l'asthme (fréquence, sévérité et mortalité) sont pessimistes malgré une augmentation de la pression thérapeutique. En fait, plusieurs facteurs expliquent ce phénomène. Tout d'abord, l'observance thérapeutique est un problème majeur dans les maladies chroniques et l'éducation des patients doit avoir pour but d'optimiser cette prise en charge thérapeutique. L'utilisation de la voie inhalée représente aussi un problème de mauvaise observance et d'échecs thérapeutiques. Enfin, l'innocuité absolue des traitements au long cours par les corticoïdes inhalés, surtout en ce qui concerne les enfants, n'est pas complètement démontrée.

Il y a donc une place dans le traitement de l'asthme pour de nouvelles voies thérapeutiques et, dans l'absolu, il faudrait qu'elles soient efficaces, parfaitement tolérées, simples d'utilisation et si possible en une seule prise orale quotidienne.

Parmi les nombreux médiateurs de l'inflammation, les leucotriènes occupent une place privilégiée par la puissance de leurs effets inflammatoires et constricteurs du muscle lisse bronchique. Ces propriétés ont justifié le développement clinique d'inhibiteurs de leur synthèse et d'antagonistes spécifiques de leurs récepteurs. La mise sur le marché de ces produits représente un événement majeur puisqu'il correspond à l'avènement d'une nouvelle classe thérapeutique. Leur administration aisée par voie orale, leur efficacité démontrée et leur profil de tolérance favorable sont autant d'éléments qui font envisager un potentiel succès en tant que nouveau traitement de l'asthme.

Première Partie

L'ASTHME

L'ASTHME

Définition

Sur un plan symptomatique, l'asthme peut être défini comme une dyspnée sifflante, paroxystique, volontiers nocturne, réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement.

Sur un plan physiopathologique, la maladie asthmatique associe plusieurs types d'anomalies contribuant simultanément et/ou successivement à l'obstruction bronchique définie par le spasme du muscle lisse bronchique, l'inflammation et l'hypersécrétion bronchique. Ces anomalies sont dues à la libération et au recrutement de médiateurs associant localement des propriétés contracturantes sur la musculature lisse et pro-inflammatoires (1).

I - EPIDEMIOLOGIE

1 - PREVALENCE ET INCIDENCE

La mesure de la prévalence de l'asthme est basée sur des enquêtes par questionnaire qui montrent que l'asthme est une maladie commune, et certainement la maladie chronique la plus courante parmi les enfants d'âge scolaire (7).

Les enquêtes épidémiologiques réalisées en France et dans les pays occidentaux situent la prévalence cumulée (pourcentage de sujets qui ont ou ont eu de l'asthme) entre 6 et 12 % chez l'enfant et 6 et 8 % chez l'adulte. Ces chiffres varient en fonction de la définition adoptée lors des enquêtes et des caractéristiques de la population considérée (sexe, âge, ethnie, nationalité, niveau social, environnement).

Il s'agit néanmoins de la maladie chronique la plus courante chez les enfants d'âge scolaire. A cet âge, le sex-ratio garçon/fille varie de 1,5 à 3,3 et est de 1 à l'âge adulte. Trois quarts des sujets ont eu leur première crise d'asthme avant l'âge de 20 ans (avec des variations d'une population à l'autre). Un second pic d'apparition de la maladie se situe aux environs de la cinquantaine : ce sont des asthmes dits tardifs, en général non allergiques.

La prévalence et la sévérité de l'asthme sont en constante augmentation depuis 1960. En France, cette augmentation concerne les élèves du secondaire et les étudiants d'université. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'asthme a augmenté d'environ 50 % en 10 ans, essentiellement dans les populations socialement défavorisées, noires et hispaniques (5).

La fréquence des hospitalisations pour asthme a augmenté dans pratiquement tous les pays occidentaux ; cette augmentation n'est pas uniquement due à l'augmentation de l'offre mais aussi à une réelle aggravation de la morbidité. Les causes de la croissance de cette prévalence ne sont pas élucidées, mais la pollution pourrait y participer, qu'elle soit atmosphérique, professionnelle, domestique, allergique ou non allergique.

2 - MORTALITE

La mortalité liée à l'asthme est également en augmentation.

Aux Etats-Unis, elle est passée de 0,8/100 000 habitants en 1977, soit 1 674 décès, à 1,6/100 000, soit 3 955 décès en 1988. Elle atteint principalement les noirs et les sujets de plus de 65 ans. La mortalité par asthme aux Etats-Unis et au Canada reste cependant faible par rapport aux autres pays industrialisés (5).

En France, elle est de l'ordre de 1 900 morts en 1990, soit environ 4/100 000 habitants (toutes branches d'âge confondues), alors qu'elle était de 1 480 morts en 1980. Elle atteint principalement les sujets de plus de 65 ans, mais l'augmentation concerne surtout les moins de 15 ans (5).

L'augmentation de la prévalence de l'asthme ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de la mortalité et les causes de cette évolution ne sont pas toujours connues. La majorité de ces morts par asthme sont cependant évitables.

Les facteurs de risque sont, les antécédents d'asthme aigu grave, une mauvaise estimation de la maladie (degré d'obstruction, sévérité, retard au diagnostic), la sous-médication (telle que l'utilisation insuffisante des corticostéroïdes, l'inobservance du traitement et une mauvaise éducation), et enfin, les désordres psychosociaux incluant l'alcoolisme, la dépression, les troubles de la personnalité et le chômage récent.

3 - RETENTISSEMENT SOCIOPROFESSIONNEL ET SCOLAIRE

Le retentissement socioprofessionnel et scolaire de l'asthme est lui aussi important ; il représente 5 millions de journées de travail perdues par an en France ainsi que 25 % des causes de l'absentéisme scolaire.

L'asthme est également une grande cause de réduction de l'activité physique et sportive de l'enfant.

4 - LE COUT

Il faut enfin souligner l'importance des dépenses de santé. L'asthme représente ainsi 1% des coûts médicaux totaux des pays développés soit 6,2 milliards de dollars aux Etats-Unis (contre 1 milliard de dollars en 1975) et 8 milliards de francs en France en 1990 (5).

II - PHYSIOPATHOLOGIE

1 - L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE

D'un point de vue clinique, l'asthme est caractérisé par la chronicité, la variabilité et la réversibilité des symptômes, essentiellement la dyspnée.

D'un point de vue physiopathologique, le trouble ventilatoire obstructif est lui aussi variable et réversible.

a - Nature de l'obstruction bronchique

Le spasme : La contraction du muscle lisse bronchique est responsable d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO), réversible sous l'effet d'un β_2 -mimétique (ou à un degré moindre d'un dérivé de la théophylline ou d'un vagolytique). Il existe également une hypertrophie des muscles lisses bronchiques responsable d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique et d'une diminution du calibre bronchique.

L'inflammation : L'inflammation bronchique est quasi-constante, elle se manifeste par un oedème qui intéresse l'ensemble des voies aériennes, une hypersécrétion riche en éosinophiles, qui peut favoriser une surinfection, et un infiltrat inflammatoire polymorphe principalement composé d'éosinophiles, de mastocytes et de lymphocytes.

b - Siège de l'obstruction bronchique

De manière très schématique on peut considérer que l'obstruction bronchique est diffuse à prédominance centrale (grosses voies aériennes) dans l'asthme aigu et qu'elle est, en général, rapidement réversible. Par contre elle sera périphérique (voies aériennes de petit calibre) et elle guidera le pronostic dans l'asthme chronique.

c - Variabilité, instabilité et réversibilité

L'obstruction bronchique est mise en évidence par la mesure du VEMS (volume expiratoire moyen par seconde), plus précisément par le rapport de Tiffeneau (rapport du VEMS sur la capacité vitale), et celle du DEP (débit expiratoire de pointe). La variabilité et l'instabilité sont synonymes et indiquent des variations supérieures ou égales à 20% du DEP dans la journée ou d'un jour à l'autre. La réversibilité indique l'amélioration supérieure ou égale à 15% du VEMS après traitement.

Il y a une bonne corrélation entre l'instabilité et l'hyperréactivité bronchique (2).

2 – L'INFLAMMATION DES VOIES AERIENNES

a - Les cellules de l'inflammation

L'éosinophile est une des cellules-clés de l'inflammation de l'asthmatique. Sa présence quasi constante et son riche équipement en médiateurs sont tenus pour responsable de la majorité des lésions observées.

L'action cytotoxique des protéines basiques envers l'épithélium et les effets bronchoconstricteurs de ses médiateurs contribuent à l'activité pro-inflammatoire de cette cellule.

L'éosinophilie sanguine et alvéolaire est corrélée à la sévérité de l'asthme.

Il existe aussi un infiltrat lymphocytaire de la muqueuse bronchique à prédominance de lymphocytes T CD4. Les lymphocytes B sont par contre assez rares, ils sécrètent, comme les lymphocytes B, des cytokines telles que les IL3, IL4, IL5 (interleukines) et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) qui contrôlent la maturation et le chimiotactisme des éosinophiles et des mastocytes.

A l'état normal, les macrophages tapissent la surface épithéliale et alvéolaire. Chez l'asthmatique, recrutés à partir de monocytes sanguins, ils sont présents dans la muqueuse bronchique. Ils interviennent dans la réponse immunitaire par la sécrétion de cytokines et de médiateurs inflammatoires. Ils possèdent des récepteurs de basse affinité pour les IgE et ils pourraient intervenir également comme cellules présentatrices de l'antigène.

Les mastocytes sont quantitativement peu nombreux dans la muqueuse bronchique, mais ils sont présents en plus grande quantité chez les asthmatiques, allergiques ou non. Ils semblent être les cellules " starter " de la réaction immédiate et pourraient jouer un rôle dans l'asthme chronique.

Le rôle des polynucléaires neutrophiles demeure controversé chez l'homme malgré le fait que l'on puisse constater une augmentation de leur nombre dans l'épithélium d'asthmatiques sévères évoluant depuis de nombreuses années. (2)

b - Les médiateurs de l'inflammation

La libération de médiateurs chimiques est due à la réaction allergique ou à des facteurs non spécifiques lorsqu'il s'agit d'asthmes non allergiques.

On distingue :

- les médiateurs préformés, le plus anciennement connu étant l'histamine
- les médiateurs formés secondairement, tels que les prostaglandines, les thromboxanes, les leucotriènes et le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF).
Ils sont tous lipidiques (3).

* Histamine

Elle est contenue dans les granules cytoplasmiques des mastocytes et des basophiles. Elle sera libérée très rapidement après l'activation mastocytaire et pourra ainsi exercer de nombreux effets pro-inflammatoires en activant des récepteurs H_1 . Son effet principal est vasculaire, il se traduit par une vasodilatation et une extravasation des protéines plasmatiques. Elle provoque aussi une contraction directe des muscles lisses bronchiques en activant également le récepteur H_1 .

Il faut noter que les asthmatiques sont 100 fois plus sensibles aux effets constricteurs de l'histamine que les sujets sains.

La bronchoconstriction est provoquée par inhalation d'histamine et, en partie, bloquée par l'atropine, suggérant la mise en jeu d'un réflexe cholinergique.

Dans l'asthme, les antihistaminiques H_1 sélectifs et dénués d'effet sédatif, exercent un effet protecteur partiel dans les premières minutes de la réponse bronchoconstrictrice. Par la suite la protection conférée diminue pour ne plus être significative, par rapport à un placebo, dès la 20ème minute. Ce phénomène s'explique par la cinétique plus rapide de la libération de l'histamine par rapport à celle des médiateurs mastocytaires néoformés (prostaglandines, leucotriènes). La phase initiale de la bronchoconstriction serait donc relativement histamino-dépendante et serait progressivement relayée par une bronchoconstriction dépendante des médiateurs néoformés. (1).

D'autre part l'histamine a une action de stimulation des glandes muqueuses, en agissant au niveau des récepteurs H_2 , et par conséquent, elle est à l'origine de l'hypersécrétion observée au cours de l'asthme (3).

* Prostaglandines et thromboxanes

Les PGD₂ et F_{2α} sont retrouvées dans les liquides de lavages alvéolaires d'asthmatiques après exposition à un allergène sensibilisant. C'est la PGD₂ qui est libérée majoritairement par les mastocytes pulmonaires humains (1).

L'action contracturante in vitro des PGF_{2α}, D₂ et de son métabolite 9α,11βPGF_{2α} a été confirmée in vivo par l'observation d'une bronchoconstriction et d'une toux après inhalation (1). D'autre part l'administration d'un antagoniste spécifique du thromboxane (GR32191) inhibe la réponse bronchique à un aérosol de PGD₂ et induit une protection partielle vis à vis d'une provocation allergique. L'effet protecteur maximum s'exerce sur la bronchoconstriction observée 10 à 30 minutes après l'inhalation de l'allergène confirmant l'action retardée des médiateurs néoformés par rapport à celle de l'histamine (1). On a pu constater que la PGE₂ exerçait une activité bronchodilatatrice chez l'asthmatique et pouvait inhiber la bronchoconstriction induite par la PGF_{2α} (1). Enfin, les PGD₂ et F_{2α} stimulent la sécrétion de mucus alors que les PGI₂ et E₂ seraient inhibitrices.(Figure1)

Par contre, les effets pro-inflammatoires des prostaglandines sont faibles mais potentialisent ceux d'autres médiateurs tels que l'histamine, le PAF-acéther et les kinines. L'absence d'effet protecteur des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), inhibiteurs de la cyclooxygénase, et les crises d'asthme parfois déclenchées par ces médicaments, suggèrent que les prostanoïdes ont un rôle limité dans l'expression de la maladie asthmatique (1).

* Leucotriènes et dérivés de l'acide arachidonique par la voie des lipoxygénases

► **Les leucotriènes (LT_s)**

Les leucotriènes C₄, D₄ et E₄, encore appelés sulfidopeptidoleucotriènes ou peptidoleucotriènes, sont synthétisés par des cellules résidentes du poumon (mastocytes, macrophages alvéolaires) et par des cellules recrutées au cours d'une réaction inflammatoire (neutrophiles et éosinophiles) (1). Ils sont doués de propriétés physiologiques importantes qui, à elles seules, expliquent la maladie asthmatique : bronchoconstriction, vasoperméabilité, hypersécrétion de mucus entre autres, et, ceci de façon beaucoup plus importante et prolongée que la seule histamine. (3)

Les LTC₄ et D₄ sont les plus puissants bronchoconstricteurs alors que le LTE₄ est le seul capable d'induire une hyperréactivité bronchique. On a pu constater que les asthmatiques sont environ 10 à 100 fois plus réactifs aux LT_s que les sujets sains. Ceci impliquerait que l'expression des récepteurs des LT_s serait différente chez l'asthmatique et chez le sujet sain. Enfin, ces leucotriènes sulfidopeptidiques sont aussi de puissants stimulants de la sécrétion de mucus et de la perméabilité vasculaire en agissant directement sur les cellules endothéliales post-capillaires.

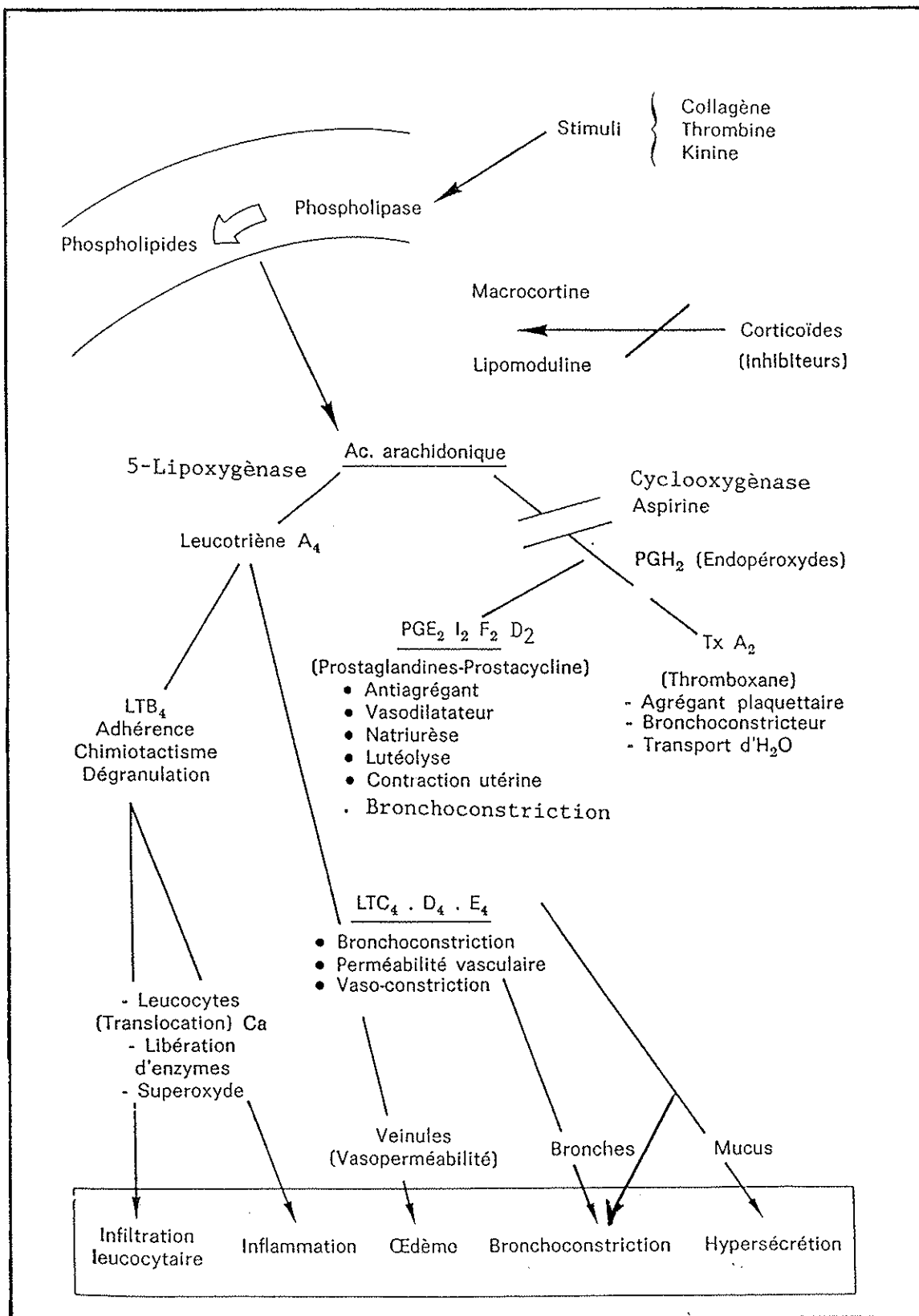


Figure 1 – Les médiateurs de l'inflammation dérivés de l'acide arachidonique d'après MOLINA C. (3)

Le LTB₄ augmenterait la perméabilité vasculaire par un mécanisme différent lié à son effet chimio-attractant sur les polynucléaires neutrophiles et à leur diapédèse à travers l'endothélium vasculaire. C'est l'un des plus puissants agents chimiotactiques connus sur les polynucléaires neutrophiles et sur les polynucléaires éosinophiles, à un degré moindre. (Figure 1)

Au vue de toutes ces propriétés, de nombreuses molécules antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ou inhibiteurs de la 5-lipoxygénase sont en cours de développement clinique dans l'asthme.

▣▣▣ *Autres dérivés lipoxygénés*

D'autres dérivés de l'acide arachidonique par les voies des lipoxygénases ont des activités importantes à considérer. Parmi ceux-ci, le 8S-15S - diHETE, métabolite de la 15-lipoxygénase, produit en grande quantité par les cellules épithéliales, est un puissant agent chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles humains. Il est comparable à l'activité du LTB₄ (1).

* PAF-Acéter

Ce facteur, en agrégant les plaquettes, libère leur contenu constitué d'amines vasoactives. Il est libéré par un grand nombre de cellules et il exerce des effets inflammatoires en recrutant et activant les cellules de l'inflammation telles que les polynucléaires éosinophiles. Administré par aérosol chez des volontaires sains ou asthmatiques, il provoque le plus souvent une bronchoconstriction modérée et transitoire. Cet effet est partiellement prévenu par un traitement antihistaminique H₁, suggérant que le PAF-acéter agirait, en partie, en provoquant la libération d'histamine.

Fait important, une hyperréactivité bronchique non spécifique apparaît après un aérosol de PAF-acéter et persiste une à quatre semaines, ce qui supposerait un rôle potentiel de ce médiateur dans la genèse de l'hyperréactivité bronchique. (1)

* Les lipocortines

Les lipocortines sont des protéines sécrétées par les leucocytes qui agissent comme de véritables hormones anti-inflammatoires. Elles sont exprimées sous l'action génomique des glucocorticostéroïdes et vont, en agissant sur la phospholipase A₂, inhiber la synthèse des médiateurs dérivés de l'acide arachidonique et du PAF-acéter, interrompant ainsi la réaction inflammatoire (1).

** Les interleukines et le complément*

Parmi les médiateurs cellulaires, les activités multiples de l'interleukine 1 ou du "tumor necrosis factor" (TNF) en font des médiateurs de l'inflammation très puissants impliqués entre autre dans la physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces deux cytokines libérées par les macrophages et les monocytes, entre autres, pourraient jouer un rôle dans l'asthme.

En outre, IL₄ et interféron, jouent un rôle important dans la régulation de la synthèse des IgE et, plus récemment l'IL₄ a été impliquée dans le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

Concernant les médiateurs humoraux, les composants du complément, générés lors de l'activation de ce système, ont une action histamino-libératrice et bronchoconstrictive directe des anaphylatoxines (C_{3a} et C_{5a}). D'autre part, l'activation du récepteur du C_{3b} (CR₁) sur les monocytes, induit la libération d'IL₁. Il ne faut pas oublier que le système du complément est fonctionnellement intriqué au système des kinines ainsi qu'à celui de la coagulation, eux mêmes générateurs de nombreux médiateurs (1).

c - Conséquences de l'inflammation

** la desquamation épithéliale*

L'atteinte épithéliale est quasi-constante. Elle est marquée par une fragilité des cellules ciliées et caliciformes qui se détachent en lambeaux, dénudant la membrane basale. Une corrélation entre la desquamation épithéliale et l'importance de l'hyperréactivité bronchique a été mise en évidence. Ces lésions sont présentes en dehors des crises, même chez les asthmatiques peu symptomatiques.

** La fibrose sous épithéliale*

Il existe un pseudo-épaississement de la membrane basale de la muqueuse bronchique pratiquement constant chez l'asthmatique mais non spécifique. Il est dû à l'accumulation de protéines, de fibres de collagène et de myofibroblastes.

* L'hypercrinie

Le nombre de cellules caliciformes est augmenté, ceci étant probablement dû à la réparation épithéliale qui ne manque pas d'intervenir après la desquamation. Ce phénomène est responsable, en partie, de l'hypersécrétion (2).

3 – LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

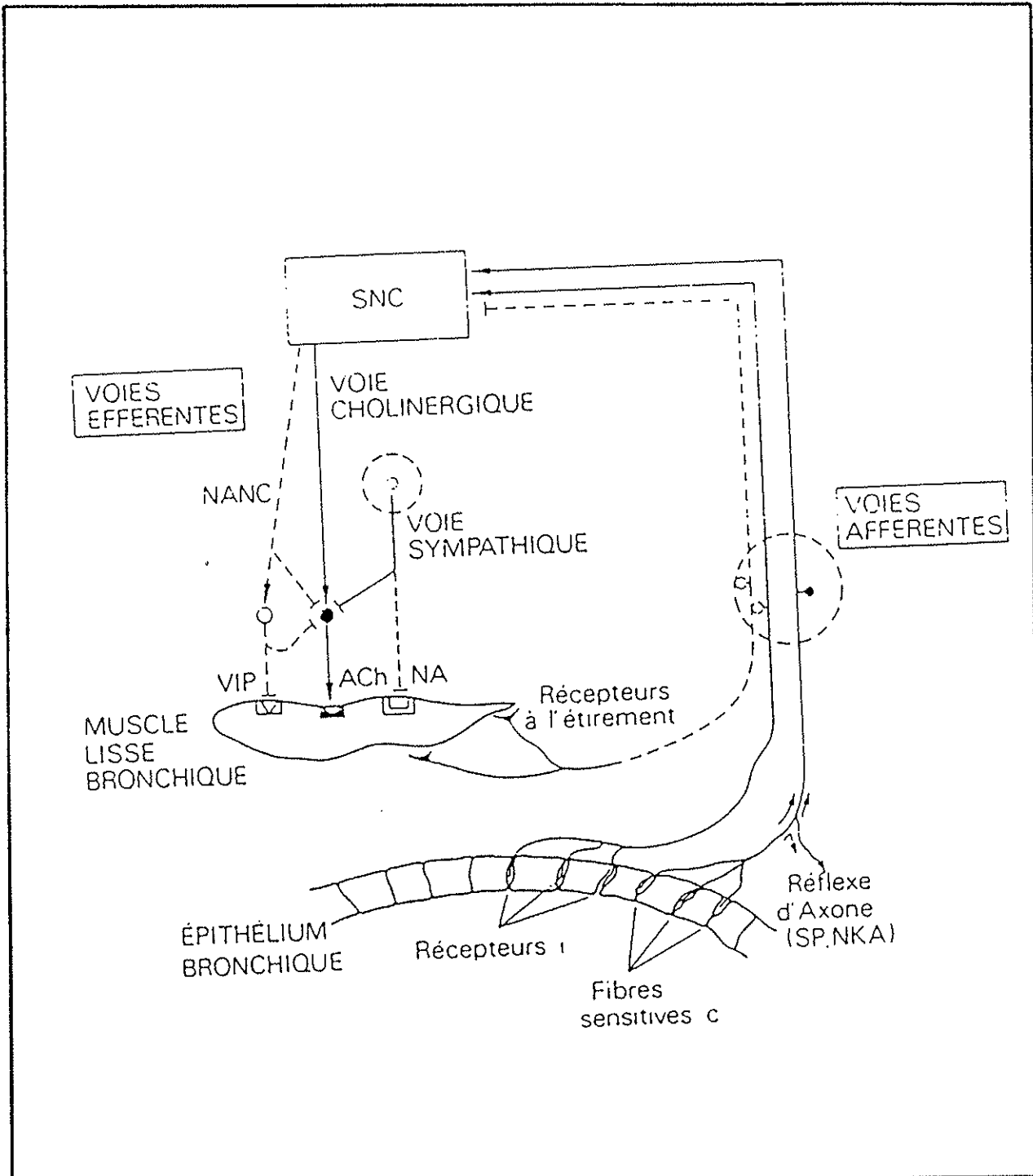
L'innervation des voies aériennes est relativement complexe, elle fait intervenir des mécanismes cholinergiques et adrénergiques connus depuis de nombreuses années, mais un contrôle non cholinergique et non adrénergique a été mis en évidence récemment chez l'homme. Les neuromédiateurs des systèmes cholinergiques et adrénergiques sont bien connus (acétylcholine, adrénaline, noradrénaline). En ce qui concerne le contrôle non cholinergique non adrénergique, un grand nombre de peptides semblent entrer en ligne de compte, car ils ont été retrouvés au niveau des terminaisons nerveuses pulmonaires : vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P (SP), calcitonin gene related peptide (CGRP), neuropeptide Y (NY). (2)

Les principales voies nerveuses innervant les bronches sont représentées sur la figure 2. Les voies afférentes partent des récepteurs à l'irritation ou des terminaisons des fibres amyéliniques C situés au niveau de l'épithélium des voies aériennes. Les voies afférentes comprennent des fibres cholinergiques, adrénergiques et peptidergiques (1).

a - Le système cholinergique

C'est le plus important système de contrôle neurologique du tonus et des sécrétions bronchiques. Les voies afférentes empruntent le nerf vague (X) jusqu'aux relais ganglionnaires situés dans la paroi bronchique. Des fibres postganglionnaires courtes rejoignent les cellules musculaires lisses ou les glandes à innover.

L'exagération des réflexes cholinergiques pourrait être responsable d'une réponse anormale de l'asthmatique correspondant à une bronchoconstriction. Il peut exister une augmentation de l'activation des récepteurs, soit du fait de la libération locale de médiateurs de l'inflammation, soit du fait de la desquamation de l'épithélium. Il peut s'agir d'une augmentation de la susceptibilité des cellules cibles à l'acétylcholine ou d'une augmentation du nombre ou de l'affinité des récepteurs muscariniques (2).



NANC : système non adrénérique, non cholinergique VIP : vasoactive intestinal peptide SNC : système nerveux central SP : substance P ACh : acétylcholine NKA : neurokinine A Na : noradrénaline

Figure 2 – Principales voies nerveuses impliquées dans la régulation de la bronchomotricité
d'après ADVENIER C. (1)

b - Le système adrénérurgique

Les fibres nerveuses du système sympathique sont issues des six premiers segments de la moelle épinière thoracique, elles font relais dans le ganglion stellaire avant de pénétrer dans le poumon par le hile pour se mêler aux rameaux parasympathiques. L'innervation sympathique est peu dense par rapport à la richesse de l'innervation parasympathique. Elle existe essentiellement au niveau des glandes sous-muqueuses et des vaisseaux artériels bronchiques (2).

Ce système adrénérurgique présente 2 variétés de récepteurs différenciés :

* Les récepteurs alpha : $R\alpha$

Ils sont responsables des réactions sympathomimétiques les plus classiques telles que l'inhibition de la motricité digestive et la vasoconstriction. Ils seraient peu nombreux au niveau de la paroi bronchique et responsables d'une bronchoconstriction en général masquée, ainsi que d'une vasoconstriction pulmonaire due à leur présence en petit nombre au niveau des vaisseaux pulmonaires. Il faut néanmoins constater, chez un certain nombre d'asthmatiques allergiques une réponse accrue à une stimulation α adrénérurgique attestée par la mesure d'une vasoconstriction cutanée et d'une dilatation de la pupille (2).

* Les récepteurs bêta = $R\beta$

Ils sont responsables de la bronchodilatation, ils sont aussi vasodilatateurs et permettent la stimulation de la sécrétion de mucus ainsi qu'une augmentation du débit cardiaque. Le stimulant spécifique des $R\beta$ est l'isopropyl-noradrénaline et les agents inhibiteurs sont représentés par les betabloquants.

En fait, on distingue les $R\beta_2$ qui sont présents au niveau bronchique et responsables de la bronchodilatation, des $R\beta_1$ qui sont essentiellement cardiaques (3).

La possibilité d'une anomalie du système adrénérurgique dans l'asthme a été étayée par de nombreuses expériences montrant une diminution de l'activité de ce système bronchodilatateur par une hyporéactivité des systèmes β -adrénérurgiques chez des asthmatiques atopiques et, à l'inverse, une hyperactivité α -adrénérurgique et cholinergique. La résistance aux β -agonistes dans le traitement de l'asthme aigu est expliquée par la présence de bouchons muqueux associés à un oedème de la paroi bronchique contribuant à entretenir l'obstruction (2).

4 – L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

L'hyperréactivité bronchique peut être définie comme l'aptitude qu'ont les bronches à réagir anormalement, par une obstruction, à des stimuli physiques, chimiques ou pharmacologiques, tels que l'acétylcholine, le carbachol, l'histamine, les prostaglandines $F_2\alpha$. Cet état n'est pas spécifique de l'asthme, mais on le retrouve chez la quasi-totalité des asthmatiques. Plusieurs mécanismes expliquent ce phénomène.

a - Réduction du calibre bronchique

Les résistances bronchiques sont inversement proportionnelles à la puissance quatrième du rayon, donc du calibre bronchique :

$$RB = \frac{1}{r^4}$$

La réponse au stimulus sera donc d'autant plus grande si le sujet a une obstruction bronchique initiale. La réponse bronchique est d'autant plus importante que l'épaisseur de la paroi bronchique est importante.

b - Anomalies du muscle lisse bronchique

Une anomalie intrinsèque du muscle lisse bronchique n'a jamais pu être démontrée de façon fiable et définitive. Par contre une hypertrophie musculaire lisse est relativement commune et pourrait expliquer une partie de la réponse exagérée.

c - Rôle de l'innervation des bronches

L'homéostasie bronchique est bien évidemment sous le contrôle direct du système nerveux autonome comme cela a été décrit précédemment.

d - Rôle de l'inflammation

Il semble exister 2 composantes dans le déterminisme de l'hyperréactivité bronchique. La première est innée mais de mécanisme inconnu et actuellement inaccessible au traitement. L'autre est soumise à l'influence des phénomènes inflammatoires (2).

III - IMMUNOPATHOLOGIE DE L'ASTHME

L'asthme à composante allergique fait partie des pathologies d'organe qui rentrent dans le cadre de l'atopie avec la rhinite saisonnière, la conjonctivite allergique ou la dermite atopique. L'allergie n'est pas la cause de l'asthme mais seulement un facteur favorisant ou déclenchant. La cause, ou plus probablement les causes mêmes de la maladie asthmatique restent aujourd'hui encore inconnues.

1 - ANTIGENES ET ALLERGENES : LA SENSIBILISATION

Un **antigène** est en général une protéine qui a la capacité d'induire une réponse immunitaire chez tous les individus qui y sont exposés.

Un **allergène** est également une protéine ou éventuellement un haptène, qui ne va induire une réponse immune que chez un certain nombre d'individus porteurs d'une prédisposition, d'origine génétique, à développer une réponse de type IgE.

a - Rôle du macrophage

Lors de la première exposition à un antigène ou à un allergène, celui-ci, afin d'induire une réponse immune c'est-à-dire une reconnaissance par le lymphocyte T, doit être, tout d'abord, capté par une cellule dite "présentatrice de l'antigène". Puisque le lymphocyte T ne reconnaît en général pas l'antigène entier, mais un ou plusieurs petits fragments de ce dernier, appelés peptides immunogéniques, la cellule « présentatrice de l'antigène » doit avoir la capacité, après le captage de l'antigène, de fragmenter celui-ci. Ce processus est défini par le terme d'apprêtage.

D'autre part le récepteur du lymphocyte TCD₄ ne peut reconnaître l'antigène que si celui-ci lui est présenté dans le contexte des molécules dites de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. La cellule présentatrice de l'antigène doit donc, d'une part exprimer à sa surface les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (ce que font naturellement les monocytes-macrophages et les lymphocytes B) et d'autre part avoir la capacité d'apprêter les antigènes (ce pour quoi le monocyte-macrophage est particulièrement bien équipé). Dans le système des voies aériennes supérieures, il est considéré, pour simplifier, que le macrophage alvéolaire, mais aussi bronchique est, au départ, la principale cellule présentatrice de l'antigène. Ces phénomènes initiaux de la réponse immune sont illustrés dans la figure 3.

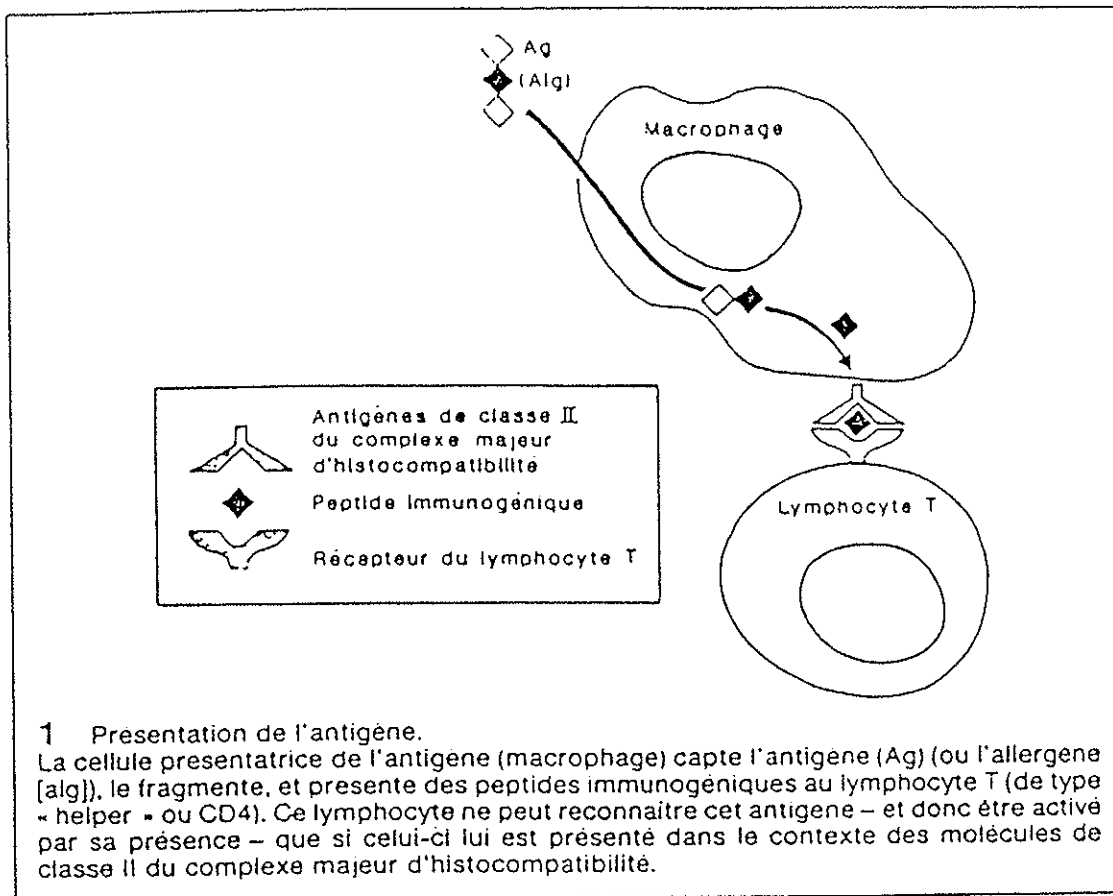


Figure 3 – Présentation de l'antigène
d'après POLLA B.S. et CLAEYS M. (4)

b - Réponse immune

La figure 4 illustre les étapes ultérieures de la réponse immune après sensibilisation à un allergène initial. Le lymphocyte T dont le récepteur a reconnu l'allergène va être activé et va proliférer, d'autre part il va produire des cytokines (IL4, IL5, IL6) qui vont aider les lymphocytes B à synthétiser et sécréter des immunoglobulines. En général ce sont les lymphocytes T de type "hyper" exprimant les récepteurs de type CD₄ qui reconnaissent les antigènes dans le contexte des molécules d'histocompatibilité de classe II.

A partir du moment où les récepteurs des lymphocytes T d'un sujet ont reconnu un allergène donné et répondu à ce dernier, et que les lymphocytes B ont produit des immunoglobulines de type E spécifiques contre cet allergène, on peut admettre que le sujet est sensibilisé. La réaction d'hypersensibilité immédiate peut donc se produire lors d'une exposition ultérieure au même allergène.

2 - REGULATION DE LA SYNTHÈSE DES IgE, ATOPIE ET ASTHME

a - Mécanismes physiologiques

L'atopie est caractérisée par une augmentation de la synthèse des IgE spécifiques pour des allergènes donnés, qui résulte parfois, mais pas toujours, d'une élévation des IgE totales (4).

Cette stimulation de la synthèse des IgE semble être le fait d'anomalies de la régulation de la synthèse de ces immunoglobulines, anomalies touchant en particulier les lymphocytes T (4). Ce sont ces derniers qui produisent les cytokines impliquées dans la régulation des IgE, à savoir en premier lieu, l'interleukine 4, l'interleukine 13 et l'interféron γ . Il existe des sous classes de lymphocytes, tels que les lymphocytes dits T "helper de type 1" (TH₁) et ceux dits TH₂. Les lymphocytes TH₁ produisent essentiellement l'interleukine 2 et l'interféron γ , alors que les lymphocytes TH₂ produisent avant tout l'interleukine 4, l'interleukine 5, l'interleukine 6, l'interleukine 10 et l'interleukine 13.

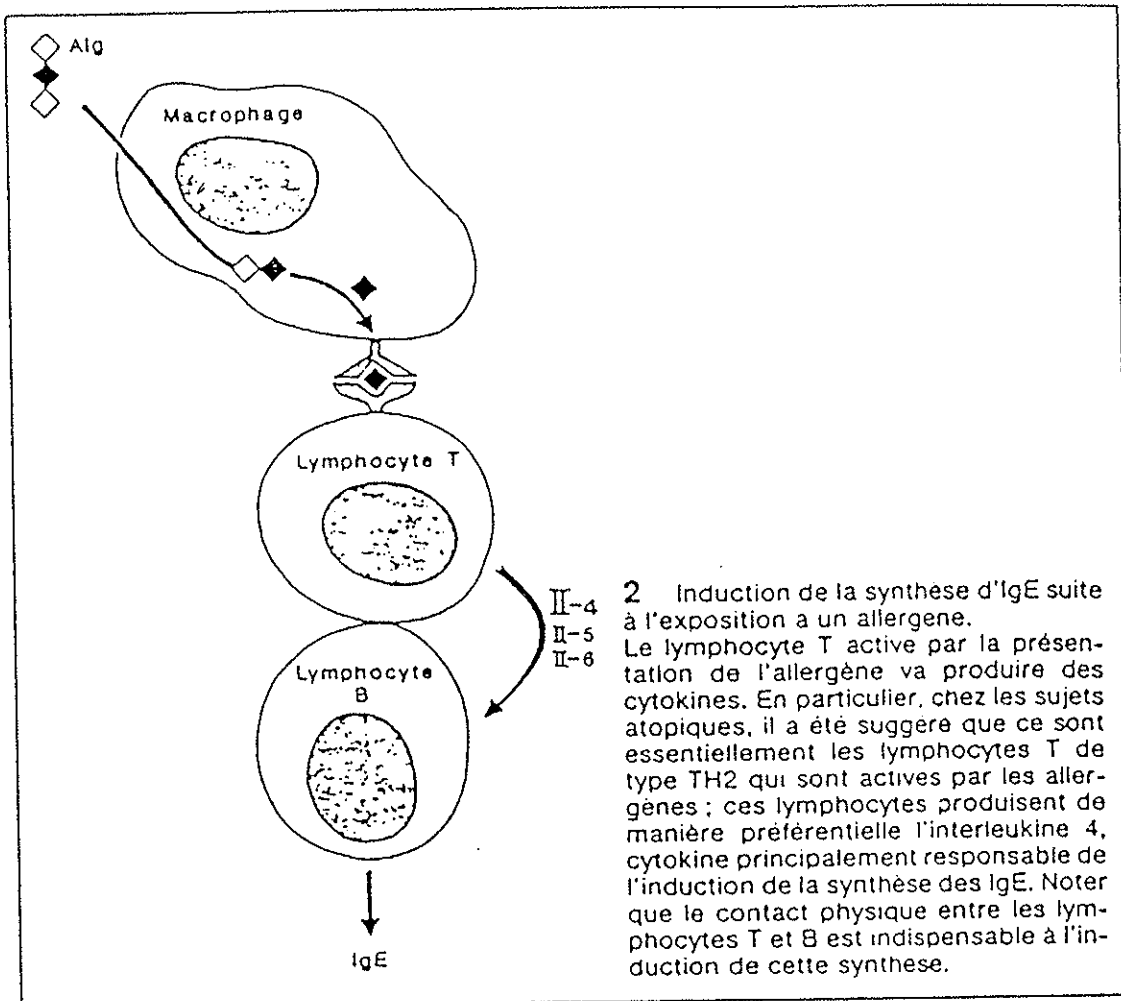


Figure 4 – Induction de la production d'IgE suite à l'exposition d'un allergène
 d'après POLLA B.S. et CLAEYS M. (4)

b - Hypothèses

Une des explications avancée pour rendre compte de l'atopie est la possibilité que, chez les atopiques, les lymphocytes CD₄ seraient surtout de type TH₂ produisant l'interleukine 4 ; la cytokine primordiale dans l'induction de la synthèse des IgE. Elle joue un rôle important dans la commutation des chaînes de classe μ en classe ϵ . Les travaux de Romagnani et Coll, qui ont montré une augmentation du pourcentage des clones de lymphocytes T produisant de l'interleukine 4 chez les sujets atopiques, soutiennent cette hypothèse (4).

Une hypothèse alternative (qui semble être démontrée aujourd'hui dans la dermatite atopique) suggère que l'augmentation de la synthèse des IgE dans cette dernière situation clinique serait davantage le fait d'une diminution des lymphocytes de type TH₁ produisant l'interleukine 2 et surtout de l'interféron γ qui joue un rôle prédominant dans le contrôle négatif de la synthèse des IgE (Figure 5).

c - Relation IgE et éosinophiles

Par ailleurs, il est également indiqué sur la figure 5, une première relation entre IgE et éosinophiles. En effet, les lymphocytes TH₂ qui produisent l'interleukine 4, produisent aussi l'interleukine 5, une cytokine essentielle à la maturation, la différenciation et l'activation des éosinophiles. L'interleukine 5 est également chimotactique pour les éosinophiles, elle stimule leur adhérence aux cellules endothéliales et prolonge leur survie (44).

Ces observations ont d'importantes implications cliniques chez les patients asthmatiques, puisque ceux-ci présentent une infiltration éosinophilique de leur muqueuse bronchique dont le degré corrèle avec la sévérité de l'asthme. Les réactions cellulaires et humorales mises en cause dans la réaction d'hypersensibilité immédiate et dans la phase tardive représentent un autre lien, plus indirect, entre IgE et éosinophiles. Il est important de signaler que les liens entre IgE et asthme ne semblent pas passer strictement par l'atopie. En effet, sur la base d'une très large étude, il a été proposé que l'asthme est toujours associé à une élévation des IgE, et ceci qu'il y ait ou non atopie (45).

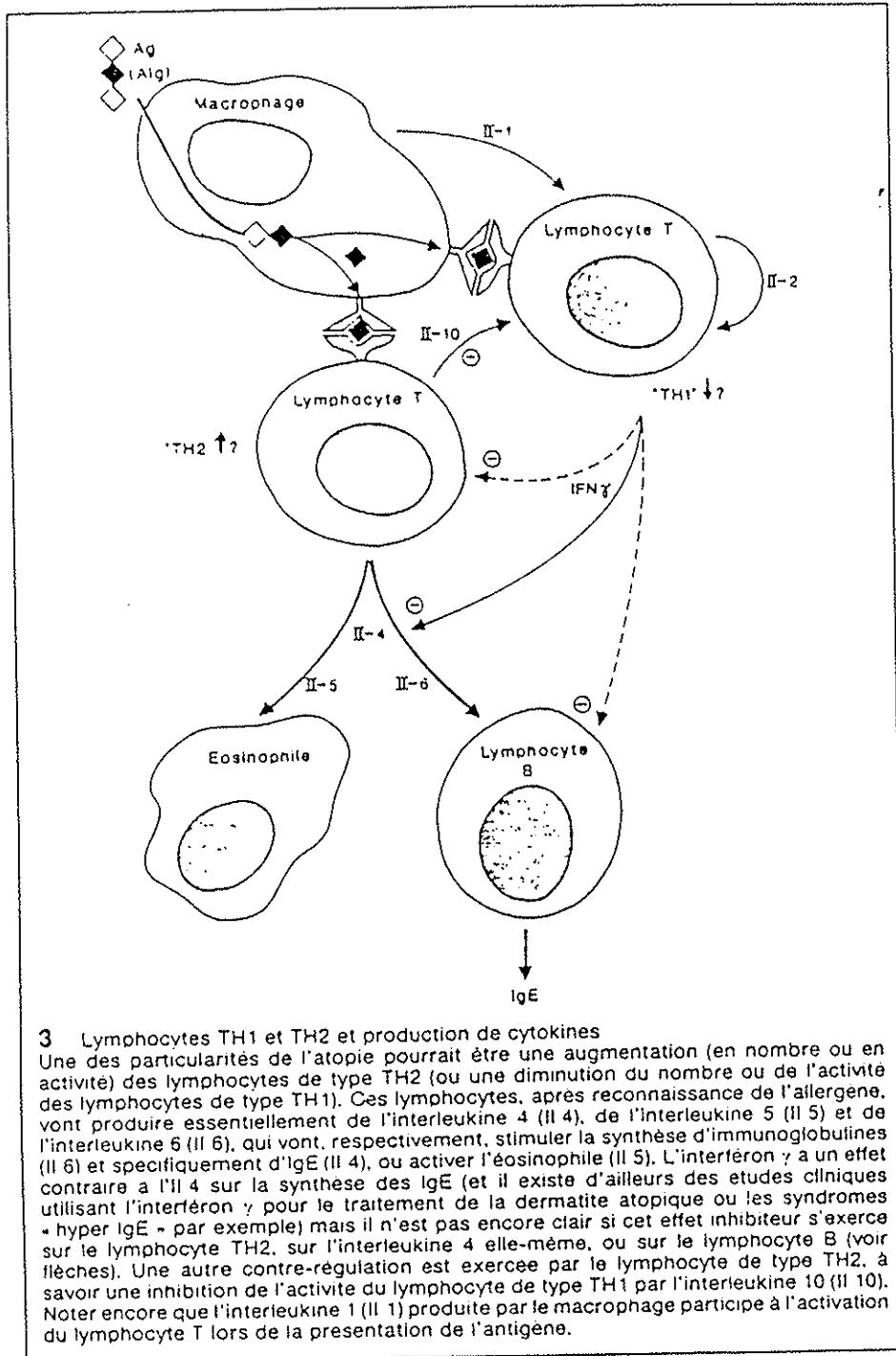


Figure 5 – Lymphocytes TH1 et TH2 et production de cytokines
 d'après POLLA B.S. et CLAEYS M. (4)

3 - REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE ET PHASE TARDIVE

a - Hypersensibilité immédiate, phase précoce

Une fois que des IgE spécifiques contre un allergène donné ont été produites et sécrétées par les lymphocytes B, elles se fixent sur leurs récepteurs à la surface d'autres cellules.

Il existe deux types principaux de récepteurs pour les IgE :

- un récepteur de haute affinité retrouvé sur :
 les basophiles
 les mastocytes

- un récepteur de faible affinité retrouvé sur :
 les monocytes-macrophages
 les cellules de Langerhans dans la peau
 les éosinophiles
 les lymphocytes B

Ainsi, lors de la deuxième exposition à l'allergène, celui-ci va interagir avec 2 molécules d'IgE fixées par exemple à la surface du mastocyte localisé dans la muqueuse bronchique. De cette façon il va coupler ces 2 molécules d'IgE et activer le mastocyte. Ce phénomène porte le nom de "pontage" (Figure 6). Celui-ci va alors relâcher un certain nombre de médiateurs préformés et stockés dans les granules mastocytaires, à savoir en premier lieu l'histamine, mais aussi des protéases, de l'héparine et des facteurs chimiotactiques vis-à-vis d'autres cellules inflammatoires. Les cellules épithéliales et les mastocytes pourraient également produire localement des facteurs (cytokines, en particulier l'interleukine 5) attirant localement et activant davantage d'éosinophiles.

L'activation du mastocyte va aussi déclencher l'activation du métabolisme de l'acide arachidonique et la génération des médiateurs lipidiques de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, PAF). L'ensemble de ces médiateurs sera responsable de la bronchoconstriction immédiate après inhalation allergénique (Figure 7).

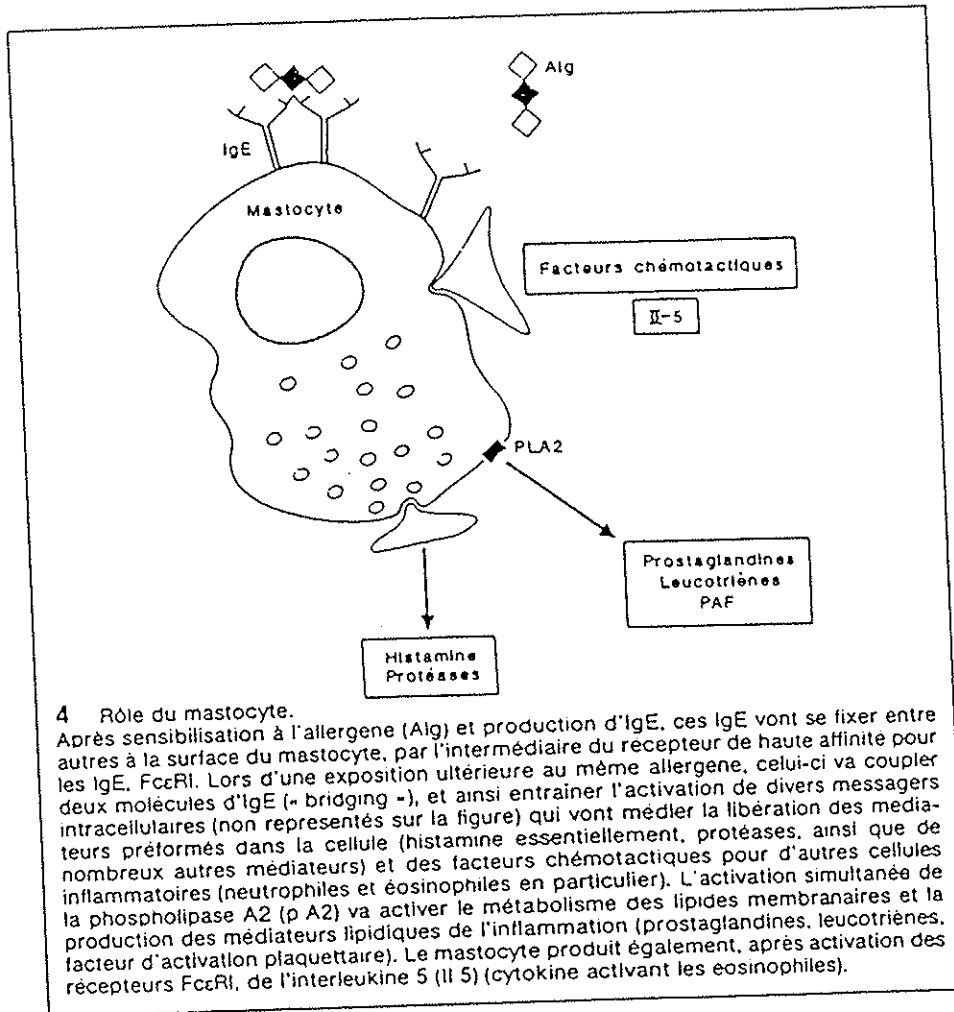


Figure 6 – Rôle du Mastocyte
d'après POLLA B.S. et CLAEYS M. (4)

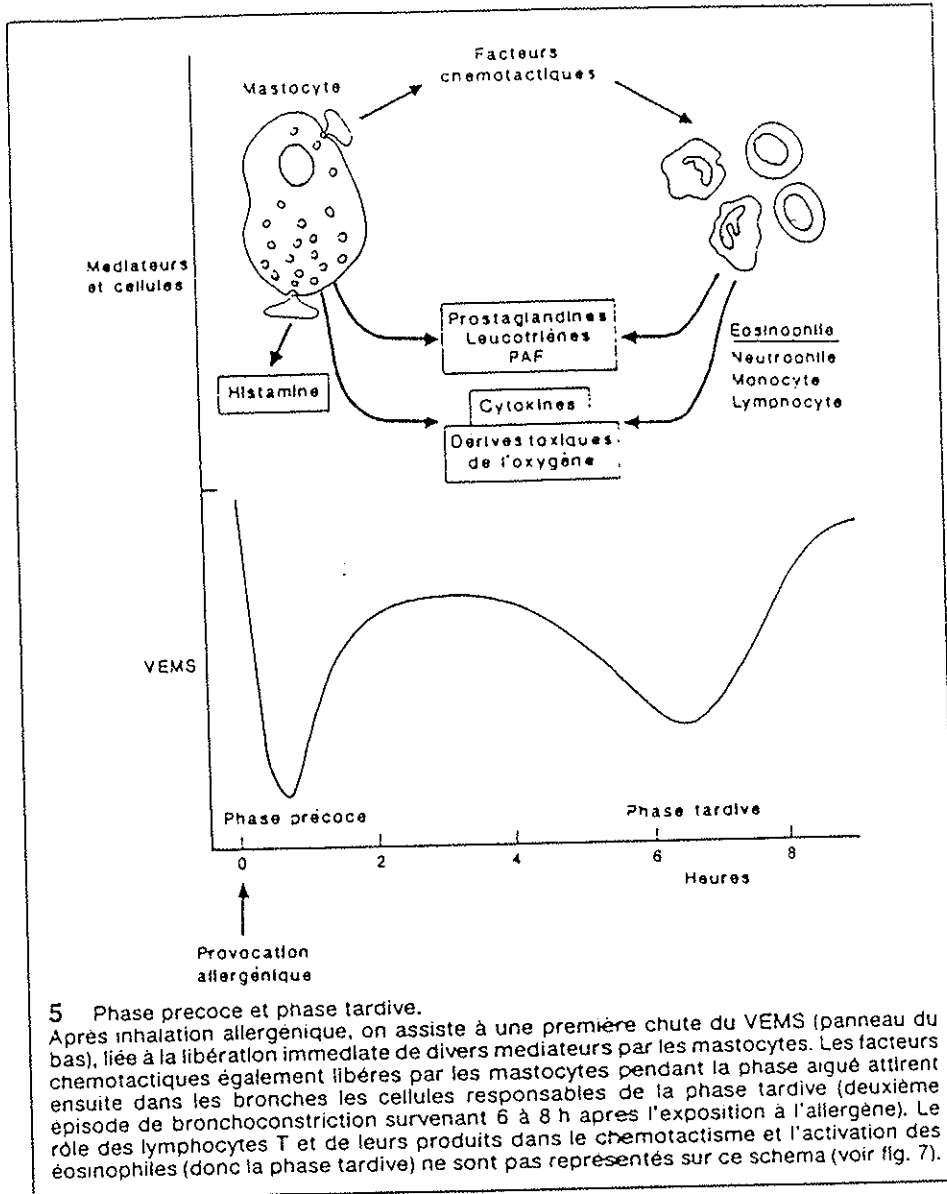


Figure 7 – Phase précoce et phase tardive
 d'après POLLA B.S. et CLAEYS M. (4)

b - Phase tardive

Dans un deuxième temps, les cellules inflammatoires (éosinophiles surtout, mais aussi neutrophiles, lymphocytes, monocytes-macrophages) attirées localement par les facteurs chémotactiques libérés lors de la phase immédiate, vont à leur tour libérer nombre de médiateurs de l'inflammation : cytokines, médiateurs lipidiques et radicaux libres de l'oxygène. Ce sont ces cellules qui sont responsables de la phase dite tardive c'est à dire de la phase de bronchoconstriction survenant dans les 6 à 8 h après l'inhalation de l'allergène. Cette phase tardive est associée à l'hyperréactivité bronchique et à la réponse au traitement corticostéroïdien. Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont donc impliqués à la fois dans la phase immédiate et dans la phase tardive (Figure 7).

IV - ETIOLOGIE

L'asthme est un syndrome multifactoriel. Chaque facteur étiologique est important mais non indispensable. Il est préférable de parler de facteurs déclenchants. La démarche diagnostique devra se faire en deux étapes, d'une part rechercher la présence de tel ou tel facteur chez tel malade, d'autre part évaluer son poids de responsabilité dans l'évaluation globale de l'asthme, éventuellement dans le déclenchement de crises récentes.

1 - FACTEURS PREDISPOSANTS

La composante génétique est indiscutable dans l'asthme, il est bien connu qu'il existe des familles d'asthmatiques. Classiquement cette composante héréditaire paraissait liée à l'atopie, cependant des travaux récents ont démontré que même les asthmatiques chez qui aucun facteur allergique ne pouvait être mis en évidence avaient des asthmatiques dans leur famille (2). L'asthme est fort probablement d'origine polygénique. Certains travaux ont mis l'accent sur le chromosome 11_q ; la transmission héréditaire de l'atopie serait autosomique dominante et, se ferait surtout par les femmes (2). De nombreuses études se sont attachées à trouver les " gènes " de l'allergie et ont montré un déséquilibre de liaison entre un type HLA particulier et la sensibilisation à un allergène (2). Ainsi, si aujourd'hui l'origine génétique de l'asthme ne fait plus de doute, les " gènes " de l'asthme ne sont pas déterminés avec précision (6).

2 - FACTEURS FAVORISANTS

Les facteurs prédisposants sont essentiels à la genèse de l'asthme mais insuffisants. L'asthme n'apparaît pas sans l'intervention d'un ou de plusieurs facteurs favorisants spécifiques (l'allergie ou l'aspirine) associés à un ou plusieurs facteurs favorisants non spécifiques (la pollution ou le tabac), modulant ainsi l'hyperréactivité bronchique non spécifique.

a - Facteurs immunoallergiques

L'allergie, au sens littéral du terme, est la capacité de l'organisme à réagir d'une façon différente.

L'atopie est définie comme "la réactivité immunologique héréditaire et particulière de certains sujets qui se sensibilisent par voie muqueuse vis à vis d'allergènes communs de l'environnement et présentant une hyperproduction d'IgE "

C'est l'allergie immédiate associée à la production d'IgE dirigés contre les allergènes qui est en cause dans l'asthme.

Les Pneumallergènes

Il s'agit d'allergènes présents dans l'air ambiant, et qui, inhalés en quantité minime, sont capables de sensibiliser les sujets et de déclencher des symptômes en arrivant au niveau des muqueuses respiratoires.

⇒ les allergènes polliniques

Ils sont responsables de la forme clinique typique de l'asthme. Les pollens les plus allergisants sont les pollens de graminées. L'allergie pollinique est typiquement saisonnière ; par contre un malade polysensibilisé aux pollens peut présenter des symptômes tout le long de l'année.

⇒ les acariens

Ils constituent un des allergènes majeurs de la poussière de maison. Ils se développent dans une atmosphère humide, chaude et sont absents au-delà de 1500 à 2000 mètres d'altitude. C'est à l'automne et au printemps qu'ils abondent. Pour cette raison l'asthme aux acariens évolue typiquement de manière perannuelle avec un renforcement saisonnier à l'automne et au printemps. De plus, on a pu constater qu'il s'améliorait en altitude. Il sera fonction de la charge allergénique au domicile.

⇒ *les protéines animales*

Ces protéines provenant d'animaux domestiques sont des causes majeures de l'allergie. Elles sont dérivées de la peau, des phanères, de la salive ou de l'urine. Les animaux le plus souvent incriminés sont le chat, le chien, le cheval et les animaux de laboratoires.

⇒ *les moisissures et les levures atmosphériques*

Elles représentent également une importante source d'allergènes. Leur concentration est augmentée par temps humide et chaud. Les moisissures principales sont *Alternaria*, *Stemphylium*, *Aspergillus* (2).

L'asthme allergique aux pneumallergènes débute parfois très tôt dans la vie, mais rarement avant la première année (6).

Les trophallergènes des aliments et des boissons

Ils peuvent être responsables de manifestations respiratoires par le biais de sensibilisation allergique ; mais il peut exister aussi des réactions de type non allergique, soit toniques, soit par histamino-libération non spécifique. (2) Ils sont donc parfois en cause dans les sibilances du nourrisson, mais rarement dans l'asthme isolé de l'enfant et de façon exceptionnelle chez l'adulte. (6)

Les allergènes médicamenteux

Ils se comportent comme des haptènes. Les sujets atopiques et les asthmatiques n'ont pas une prédisposition pour réaliser des réactions allergiques médicamenteuses mais, si elles surviennent, elles peuvent être plus violentes. (2)

Les allergènes professionnels

Ces allergènes sont non seulement immunogènes mais ils peuvent aussi intervenir par des mécanismes toniques, irritatifs ou pharmacologiques. Leur importance ne cesse de s'accroître en raison de l'augmentation du nombre de substances manipulées. (6)

La plus classique des allergies professionnelles est représentée par les isocyanates rencontrés par exemple dans les peintures polyuréthanes (46). Bien entendu l'asthme professionnel survient typiquement sur le lieu de travail.

L'asthme allergique est tellement fréquent que l'on confond souvent allergie et asthme ou inversement, cependant tout asthme n'est pas allergique et l'allergie est plus particulièrement importante chez l'enfant. (6)

b - Les infections

Les virus

L'importance des virus dans le déclenchement des crises d'asthme est variable en fonction de l'âge.

Chez le nourrisson, bien des bronchites sibilantes reconnaissent une telle étiologie.

Chez l'enfant les virus asthmogènes impliqués sont : rhinovirus, parainfluenzae, coronavirus ; alors qu'avant l'âge de 2 ans le virus syncytiale est le plus souvent mis en cause (40-70% des cas). (2)

Les études épidémiologiques montrent que 10% des crises d'asthme de *l'adolescent et de l'adulte jeune* sont liées à une virose respiratoire. (2)

Les germes banals

Ces infections sont rarement impliquées en tant que facteurs déclencheurs de crises ou d'attaques, malgré la pseudo-purulence de l'expectoration liée à la lyse des éosinophiles. Par contre, l'existence d'une sinusite chronique chez un asthmatique est un facteur péjoratif. (6)

c - Environnement et pollution atmosphérique

Des études épidémiologiques sont en cours de réalisation pour évaluer l'effet de la pollution atmosphérique sur l'asthme ; cependant d'ores et déjà, grâce aux tests de provocation en laboratoire, on a pu constater que le SO₂ (dioxyde de soufre) et les sulfates sont bronchoconstricteurs chez l'asthmatique, que le NO₂ (dioxyde d'azote) aggrave l'hyperréactivité bronchique et que l'ozone (O₃) entraîne une inflammation bronchique et aggrave l'hyperréactivité bronchique.

Les principales sources de pollution sont les foyers fixes de combustion utilisant le fioul et le charbon, les usines d'incinération des déchets ménagers et industriels ainsi que le trafic automobile avec les moteurs diesels notamment.(2)

d - Asthme avec intolérance à l'aspirine

La triade associant polypose nasale récidivante, asthme sévère et intolérance à l'aspirine a été décrite par Fernand Widal en 1922 (5). Le mécanisme n'est pas de nature immunoallergique, mais l'aspirine peut révéler ou aggraver un déséquilibre du métabolisme de l'acide arachidonique puisque, d'une manière générale, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent la cyclooxygénase par un mécanisme compétitif. Faire un tel diagnostic est important, non pas tant pour bloquer le cours évolutif de l'asthme, mais surtout pour éviter des accidents graves.

Il faut préciser que d'autres médicaments peuvent être responsables d'asthme, il s'agit en particulier des β -bloquants .

e - Asthme et sulfites

Les sulfites, agents antioxydants, fréquents conservateurs alimentaires ou médicamenteux, sont très asthmogènes. Il semble que 4 à 8 % des asthmatiques soient sensibles à ces derniers, ce sont en général des malades ayant besoin d'une corticothérapie au long cours. L'ingestion ou l'inhalation de ces produits peut causer des crises sévères, voire mortelles. (6)

f - Le reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien est relativement fréquent chez tous les sujets, mais il semble qu'il soit plus couramment rencontré chez l'asthmatique que dans une population normale. Il peut s'agir de la conséquence d'une modification des régimes de pressions transdiaphragmiques ou de traitements à base de théophylline, par exemple, qui diminue l'activité du sphincter inférieur de l'oesophage. Quoiqu'il en soit, il paraît capable d'aggraver certains asthmes mais sa correction règle rarement tous les problèmes. (6)

g - Facteurs psychologiques

L'asthme bronchique pourrait être l'expression non langagière d'une souffrance profonde et inconsciente qui, incapable de se formuler en paroles, à défaut de mots pour le dire, s'extérioriserait par le signe rudimentaire d'une dyspnée sifflante qui s'exprimerait par un refus de l'air. (2)

Les troubles psychologiques sont relativement fréquents dans l'asthme de l'adulte ou de l'enfant, et tout particulièrement lorsque le syndrome est sévère. Leur fréquence n'est pas majorée par rapport aux autres affections chroniques, mais ils modulent souvent le cours de l'asthme. (6)

h - Facteurs hormonaux

Si l'influence des facteurs endocriniens ne fait aucun doute, il est encore difficile d'en préciser les mécanismes et les modalités. (2) Il est habituel d'invoquer en priorité le rôle des hormones sexuelles (influence de la puberté, asthme prémenstruel, de la grossesse et peut être aussi asthme périménopausique) (6). Il est intéressant d'observer que pendant l'enfance la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les garçons, qu'elle est identique à la puberté et plus élevée chez la femme à l'âge adulte. (2). On a pu constater également que l'hypothyroïdie ou inversement l'hyperthyroïdie ainsi que l'insuffisance surrénale lente modulent l'asthme.

i - L'asthme d'effort et l'asthme à l'air froid

L'asthme d'effort se caractérise par la survenue d'une obstruction bronchique à l'arrêt de l'effort, typiquement 5 à 15 minutes après. Dans certains cas l'asthme survient pendant l'effort, mais il est alors possible de "courir à travers son asthme" si l'effort est poursuivi. La fréquence de l'asthme induit par l'exercice est difficile à établir, elle est d'environ 75% chez l'enfant asthmatique alors qu'un pourcentage précis est impossible à déterminer chez l'adulte. (2)

De plus *l'inhalation d'air froid* est asthmogène chez le sujet ayant une hyperréactivité bronchique non spécifique et cet asthme aurait des caractéristiques proches de l'asthme d'effort. (6)

j - Le tabagisme

L'intoxication tabagique exerce bien sûr des effets néfastes sur les bronches, chez l'asthmatique le tabac est un cofacteur indiscutable (20% des asthmatiques sont des fumeurs) (2).

Par lui-même l'aérosol tabagique provoque une inflammation des voies aériennes avec hypersécrétion, paralysie, destruction ciliaire et recrutement de polynucléaires neutrophiles. Il peut exister une hyperréactivité bronchique non spécifique. Le tabagisme actif est également la cause d'une augmentation des IgE sériques (2).

k - L'asthme intrinsèque

Dans un certain nombre de cas, il est impossible de trouver une étiologie ou des facteurs favorisants de l'asthme. C'est l'asthme dit "intrinsèque". Il s'agit en général d'un asthme ayant débuté à l'âge adulte, d'emblée grave et souvent corticodépendant.

V - MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il n'y a pas de forme clinique typique dans l'asthme ; la crise en est l'élément constant (ou quasi-constant) et doit être recherchée attentivement.

1 - FORMES CLINIQUES CLASSIQUES

a - La crise d'asthme

Elle est l'élément de base du syndrome asthmatique. Elle s'installe la nuit, la dyspnée réveille le malade, elle est sifflante et impose la position assise. Spontanément, elle dure plusieurs minutes à plusieurs heures ; elle est en général bien calmée par l'inhalation (voire l'injection sous-cutanée) d'un β_2 -mimétique. La toux survient secondairement, provoque l'émission de crachats dits perlés, et annonce la fin de la crise.

b - L'attaque d'asthme

Elle se caractérise par une succession de crises durant plusieurs jours. Entre les crises la dyspnée peut-être absente, ou présente mais alors sur un mode mineur. Il peut exister une obstruction bronchique intercritique qu'il est intéressant d'apprécier par la mesure biquotidienne du débit expiratoire de pointe (DEP) et du VEMS si cela est possible.

c - L'asthme à dyspnée continue

Il combine les 2 modes de présentation précédente. Il y a des crises qui peuvent se répéter plus ou moins régulièrement, mais entre les crises il y a toujours un état dyspnéique. Bien sûr la dyspnée dépend de la perception qu'en a le malade. Ce seuil est variable d'un asthmatique à l'autre. Cette constatation souligne l'importance de la mesure du TVO.

d - L'asthme aigu

Anciennement appelé état de mal asthmatique, il met en jeu le pronostic vital immédiat en jeu. Les crises se répètent, en s'intensifiant progressivement, elles résistent aux différents traitements, et, en quelques jours, classiquement 1 à 3, voire en quelques heures, un état asphyxique s'installe. Ceci impose un séjour hospitalier, éventuellement en réanimation. L'asthme aigu grave constitue une urgence médicale.

2 - QUELQUES FORMES CLINIQUES PARTICULIERES

En fait il ne s'agit pas de formes cliniques au sens strict du terme. Les adjectifs tels que instable, nocturne ou hypersécrétant soulignent simplement un aspect particulier de l'asthme.

a - L'asthme instable

Il est typiquement défini par la variabilité du DEP qui doit être égale ou supérieure à 20 % entre le matin et le soir.

b - L'asthme nocturne

C'est a priori un pléonasme dans la mesure où la survenue des crises est, par définition préférentiellement nocturne.

c - L'asthme asymptomatique

Cette forme clinique souligne d'une part le fait que le seuil de perception du trouble ventilatoire obstructif peut être élevé, et d'autre part que l'exploration fonctionnelle respiratoire est indispensable.

d - L'asthme cardiaque

C'est un asthme typique qui survient sur une cardiopathie gauche. En principe le traitement à visée cardiaque améliore les symptômes sans qu'il soit nécessaire de recourir aux traitements spécifiques de l'asthme.

e - Toux monosymptomatique

C'est un motif fréquent de consultation, elle peut être un véritable équivalent d'asthme, surtout chez les enfants. Dans ces cas là, elle est chronique, récidivante, le plus souvent sèche, volontiers nocturne. Des sifflements intrathoraciques peuvent être perçus par le malade ou son entourage ; il peut exister une rhinite associée. Elle est calmée par la prise de β_2 -mimétiques (2).

3 - LES COMPLICATIONS

Les complications ne sont pas fréquentes dans l'asthme. Cependant toute crise impose d'évoquer la possibilité d'une complication aiguë, surtout si elle est sévère ou que la réponse au traitement est longue ou incomplète. L'asthme aiguë grave doit être considéré comme la principale des complications.

a - Les complications aiguës

Les infiltrats pulmonaires souvent associés à une éosinophilie sanguine ont pour causes principales l'aspergillose bronchopulmonaire et le syndrome de Chug et Strauss (= vascularite proche de la périartérite noueuse associant au premier plan une atteinte pulmonaire et une hyperéosinophilie).

Les infections bactériennes sont aussi classiques que rares. En règle générale les antibiotiques sont inutiles chez les asthmatiques en crise sauf s'il y a une sinusite associée. En revanche les infections virales semblent plus fréquentes, notamment chez l'enfant.

Les troubles de ventilation sont en général dus à des bouchons muqueux, il faut alors évoquer le diagnostic d'impaction mucoïde, ou éventuellement celui d'un parasitisme bronchique à spore fongique.

Le pneumothorax ou le pneumomédiastin sont des éventualités assez rares. Le pneumothorax survient essentiellement en cas de complications emphysémateuses ou bulleuses alors que le pneumomédiastin serait plus fréquent chez l'enfant et se traduit par des douleurs thoraciques ou de la base du cou.

b - Les complications chroniques

Un retard de croissance est possible chez l'adolescent asthmatique, il est en général minime. Les deux principaux facteurs de risques sont la sévérité de l'asthme pendant l'enfance et un traitement au long cours par corticostéroïdes per os. Les corticoïdes inhalés, jusqu'à des posologies de l'ordre de 800 µg/jour, sont considérés comme n'entraînant pas de retard de croissance.

Les déformations thoraciques en carène ou en bréchet avec cyphose chez l'enfant ne devraient plus se voir grâce à un traitement efficace.

Les complications iatrogènes sont en fait les plus fréquentes et parmi elles les effets des corticoïdes doivent être situés au premier rang. C'est la raison pour laquelle il faut toujours rechercher la posologie minimale efficace, y compris avec les corticoïdes inhalés. (5)

VI - DIAGNOSTIC ET BILAN DE L'ASTHME

Devant un patient suspecté d'asthme, le diagnostic passe par quatre étapes :

- faire la preuve qu'il s'agit d'un asthme,
- éliminer ce qui n'est pas un asthme,
- rechercher la cause de l'asthme et les facteurs favorisants,
- évaluer la sévérité de cet asthme.

1 - LE BILAN INDISPENSABLE

a - Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire est particulièrement important car non seulement il permet de se faire une idée assez précise du handicap, mais il peut également appréhender les facteurs déclenchant.

L'examen clinique a plusieurs intérêts :

- mettre en évidence des sifflements,
- vérifier la respiration nasale,
- rechercher des complications,
- être sûr qu'il n'y a pas une autre maladie qui pourrait donner de l'asthme.

b - L'exploration fonctionnelle respiratoire

La mesure du souffle doit être entreprise chez tout asthmatique, quelle que soit la sévérité. Elle est indispensable pour au moins 3 raisons :

- * diagnostique, car il est nécessaire d'affirmer la réalité du trouble ventilatoire obstructif réversible et/ou variable dans le temps.
- * thérapeutique car elle guide la prescription.
- * pronostique, car beaucoup de malades perçoivent mal leur obstruction bronchique et la stratégie thérapeutique ne peut se fonder uniquement sur les éléments cliniques.

Lors d'une crise d'asthme, tous les paramètres mesurant les débits bronchiques sont franchement diminués (le VEMS, explorant les grosses voies aériennes, de 15 à 20%, le DME de 25 à 75 % et le Vmax explorant les petites bronches de 50%). On note aussi une diminution de la capacité vitale car certaines voies aériennes se ferment prématurément lors de l'expiration. Quant au coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) il est aussi diminué confirmant ainsi l'obstruction bronchique. Par contre, en dehors des crises, la fonction respiratoire peut être normale. Le moment essentiel de l'exploration fonctionnelle respiratoire est la recherche de la réversibilité de l'obstruction bronchique après inhalation de β_2 -mimétiques ou d'atropiniques de synthèse. On considère alors qu'une amélioration de 12% du VEMS par rapport aux valeurs de base, ou de 200 ml en valeur absolue, confirme le diagnostic d'obstruction bronchique réversible.

c - Le bilan étiologique

Le bilan immunoallergologique est une étape importante du premier bilan, surtout chez l'asthmatique jeune, car il peut permettre de mettre en place des mesures d'éviction.

Des tests cutanés peuvent être réalisés par la méthode de la piqûre ("pick test") sur les avant-bras, en utilisant les pneumallergènes de l'environnement du malade. Par contre la mesure des IgE spécifiques sériques n'est pas systématique.

d - La radiographie du thorax

Le cliché thoracique est obligatoirement pratiqué lors de la première consultation alors que le diagnostic n'est pas encore certain. Ceci pour ne pas méconnaître un obstacle bronchique ou trachéal responsable d'une symptomatologie asthmatique.

2 - AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES

a - Mesure régulière du débit de pointe

Le débit de pointe peut être mesuré 2 fois par jour grâce à des spiromètres portatifs également appelés " peak flow ". Cette mesure est particulièrement importante lorsqu'elle montre une variabilité de plus de 15 à 20 % entre le matin et le soir, résultant d'une obstruction bronchique. La mesure du " peak flow " est donc utilisée pour la surveillance des asthmes instables.

b - Recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique

La mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique par des examens pharmacologiques ou des épreuves d'effort est capitale chez un patient :

- asymptomatique
- ou présentant une toux nue si l'exploration respiratoire fonctionnelle est normale

c - La gazométrie sanguine

Elle devient indispensable dans toute crise d'asthme sévère pour évaluer la décompensation respiratoire vers l'état de mal.

3 - AUTRES EXAMENS

a - La tomodensitométrie pulmonaire

Elle est utile pour rechercher des dilatations bronchiques compliquant une mycose broncho-pulmonaire allergique.

b - L'examen radiographique des sinus

Cet examen est indispensable chez tout patient atteint d'asthme chronique. Il est parfois complété par une tomodensitométrie.

c - L'évaluation de l'inflammation bronchique

Ceci est intéressant face à un asthme chronique. Elle peut être mesurée indirectement par l'éosinophilie des sécrétions bronchiques et, beaucoup mieux, par une endoscopie. Si cet examen ne doit pas être fait systématiquement, il peut être important dans nombre de cas et devient en particulier indispensable si l'on suspecte une aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

d - L'électrocardiogramme

Il est systématique lors d'une crise d'asthme sévère pour évaluer la décompensation. Il peut objectiver des troubles du rythme liés :

- à l'hypoxie
- ou à l'hypokaliémie iatrogène (β -mimétiques, théophylline, corticoïdes)

4 - AU TERME DU BILAN

a - Le diagnostic positif

Lors d'une crise d'asthme, il est habituellement facile de faire le diagnostic. Cependant, l'asthme étant caractérisé par une grande variabilité de l'obstruction bronchique, les patients peuvent être asymptomatiques lors de l'examen.

Il faut alors s'attacher à démontrer que l'épisode est bien un asthme, par l'interrogatoire, l'examen clinique et celui de la fonction respiratoire pulmonaire. Si tous ces examens sont normaux, on s'aidera de la recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique.

b - Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose différemment selon l'âge du patient :

Chez le nourrisson

Il faut d'abord éliminer une virose respiratoire. En fait, il faut surtout confirmer le diagnostic d'asthme en présence d'épisodes de râles sibilants récidivants.

Chez l'enfant

Il faut penser à l'asthme devant des épisodes de sibilances respiratoires récidivantes mais on éliminera :

- la mucoviscidose
- les dilatations bronchiques
- l'inhalation de corps étrangers intra-bronchiques
- certaines affections congénitales
- la bronchiolite

Chez l'adulte

Il faut différencier l'asthme :

- du cancer trachéal ou bronchique
- de la bronchite chronique
- de l'emphysème
- d'une cardiopathie

c - L'appréciation de la sévérité de l'asthme

La sévérité de l'asthme doit être déterminée dès que le diagnostic est porté. Tout patient présentant un asthme chronique doit bénéficier d'une consultation spécialisée.

Pour apprécier l'asthme on recherchera :

- l'absentéisme scolaire ou professionnel
- la capacité de faire de l'exercice ou du sport
- la présence de crises nocturnes
- le nombre de crises par jour, par semaine et par mois
- les effets des traitements aussi bien que leur action iatrogène.

La fonction respiratoire

Elle sera obligatoirement étudiée de façon répétitive à intervalles réguliers si besoin. Au terme de cette évaluation, on peut classer l'asthme selon sa gravité (6).

Deuxième Partie

LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

LE METABOLISME DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE

I – METABOLISME GENERAL

L'acide arachidonique contenu dans les cellules subit un certain nombre de transformations biochimiques complexes aboutissant à des composés collectivement définis sous le terme d'eicosanoïdes et présentant des fonctions biologiques importantes (Figure 8).

Le métabolisme de l'acide arachidonique (AA) débute par sa mobilisation à partir de membranes phospholipidiques cellulaires grâce à l'intervention des phospholipases et plus particulièrement de la phospholipase A₂ (PLA₂).

L'excès d'acide arachidonique libre est rapidement réestérifié et ainsi réincorporé au sein des phospholipides membranaires grâce à la régulation exercée par ces phospholipases, sauf si sa métabolisation se poursuit plus avant (10).

A ce stade l'AA peut être transformé par trois grandes classes enzymatiques distinctes regroupées sous la dénomination d'oxygénases :

- prostaglandines H synthétases ou cyclooxygénases
- cytochrome P450 ou époxygénase ou monooxygénase
- les lipoxygénases

1 – LA VOIE DES CYCLOOXYGENASES

Elle catalyse la première étape de la conversion de l'AA en prostanoïdes. Cette réaction consiste en l'oxygénation et la fermeture d'un cycle de l'AA pour conduire à la formation de la prostaglandine H₂ (PGH₂).

Les prostanoïdes désignent à la fois les prostaglandines (PGE₂, PGF_{2α} et PGD₂), les prostacyclines et le thromboxane A₂.

Tous ces prostanoïdes découlent de réactions métaboliques plus poussées.

2 – LA VOIE DES MONOOXYGENASES

Cette enzyme catalyse la monooxygénation de l'AA pour former une famille constituée d'isomères de l'acide époxyeicosatriénoïque (EET₃), eux-mêmes métabolisés en acide dihydroxyeicosatriénoïque. De plus, le cytochrome P450 peut aussi convertir l'AA en une famille d'acides hydroeicosatétraénoïques (HETE₃) non chirale (8).

3 – LA VOIE DES LIPOXYGENASES

La première réaction catalysée par les lipoxigénases est l'addition d'un groupement hydroperoxyde sur un atome de carbone spécifique de l'AA formant ainsi une molécule chirale : un acide hydroperoxyeicosatétraénoïque (HPETE). Ainsi, le premier produit obtenu grâce à la 5-lipoxigénase de mammifère est le 5 (S) HPETE alors que la 12-lipoxigénase d'oursin permet la conversion de l'AA en 12 (R) HPETE etc ...

A la suite de cette étape, les voies métaboliques empruntées par chaque HPETE sont largement divergentes.

* Le 5 (S) HPETE

Il est transformé en leucotriènes (LT) parmi lesquels on compte le leucotriène A₄ qui est un intermédiaire de courte durée de vie, ainsi que des produits plus stables tels que le LTB₄, le LTC₄, le LTD₄ et le LTE₄.

* Le 12 (S) HPETE

Il va donner naissance à un groupe de métabolites composé de :

- l'acide 12-hydroxyeicosatétraénoïque (12(S) HETE),
- des hépoxilines (HxA₃ et HxB₃)
- ainsi que des trioxilines (TxA₃ et TxB₃) .

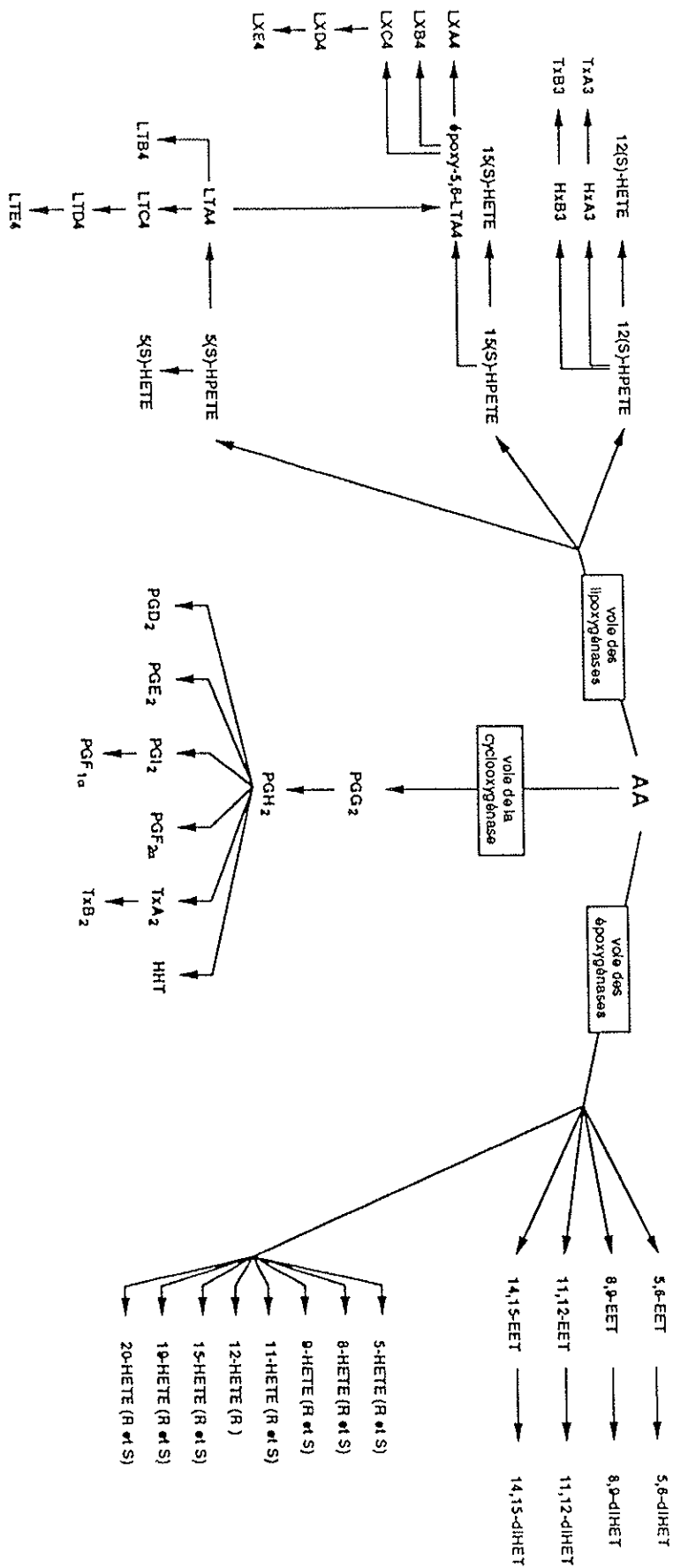
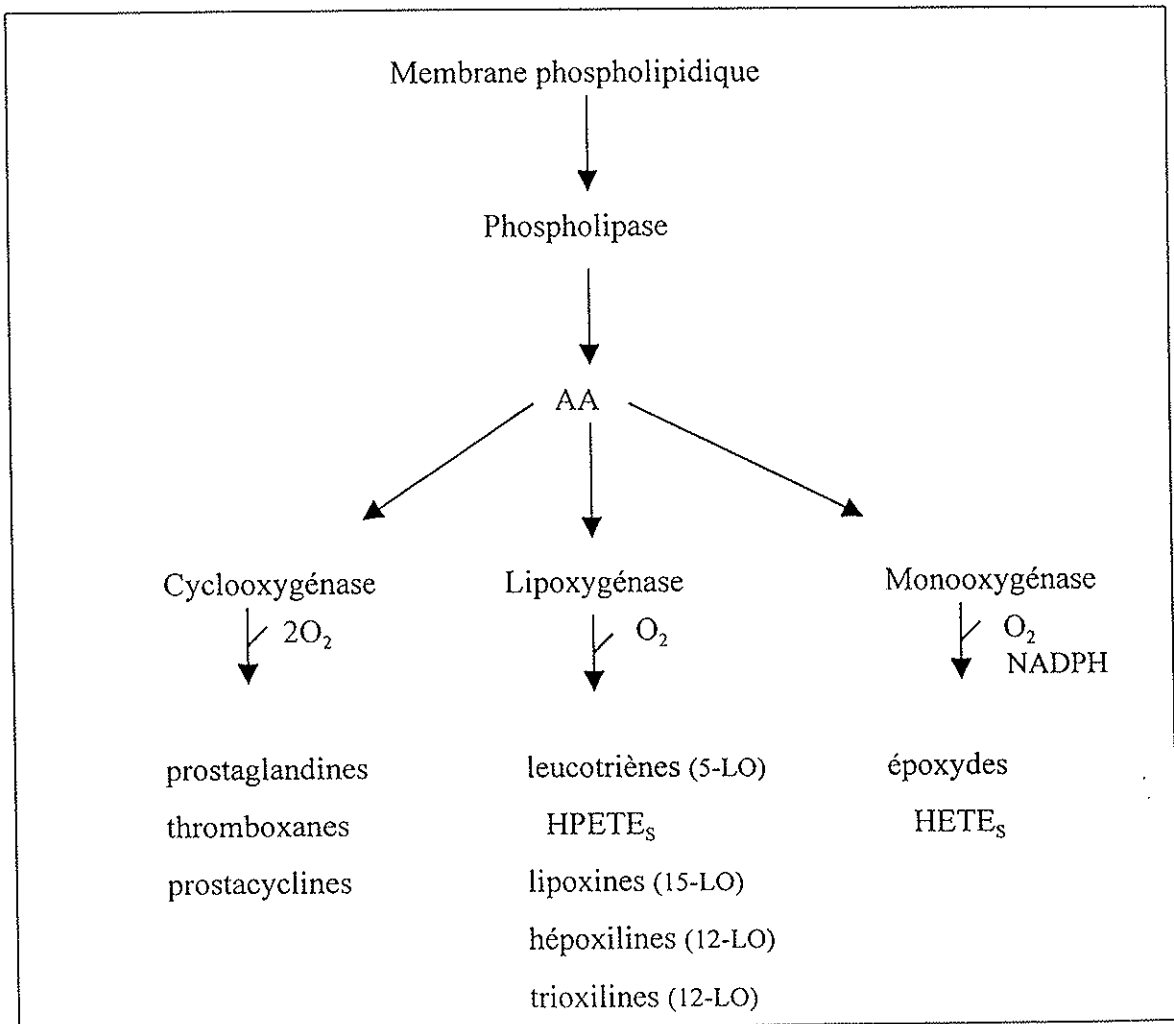


Figure 8 – Métabolisme général de l'acide arachidonique

* Le 15 (S) HPETE

Obtenu à la suite de l'action de la 15-lipoxygénase il sera métabolisé à son tour en acide 15-hydroxyeicosatétraénoïque (15(S)HETE) et en lipoxines (LxA₄, LxB₄, LxC₄, LxD₄ et LxE₄).

En résumé :



II – LES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2

1 – DEFINITION

Les cyclooxygénases, également appelées prostaglandines endoperoxydes (PGH) synthétases, sont à l'origine d'une voie de métabolisation de l'AA. En effet, elles catalysent la conversion de l'AA en PGH₂ (Prostaglandine H₂) qui est un composé intermédiaire instable immédiatement transformé en prostanoïdes. (Figure 9).

Ce terme de prostanoïdes désigne l'ensemble des produits issus de la voie des cyclooxygénases :

- les prostaglandines classiques : PGH₂, PGG₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂α
- les prostacyclines : PGI₂, 6-céto-PGF₁α
- les thromboxanes : TXA₂ et TXB₂

Dans le règne animal, deux types de cyclooxygénases présentant des propriétés cinétiques identiques ont pu être mises en évidence. Elles sont codées par des gènes distincts et diffèrent par leur distribution tissulaire et par leur mode de régulation.

La cyclooxygénase 1 (COX1) a été localisée au niveau du réticulum endoplasmique et de la membrane nucléaire. Elle est exprimée de manière constitutive dans de nombreuses cellules alors que la cyclooxygénase 2 (COX2) est une enzyme habituellement absente dans la plupart des cellules car son expression est déclenchée par des stimuli inflammatoires. Ceci sous-entend que son activité serait responsable de la formation des prostanoïdes impliqués dans les phénomènes inflammatoires. (8)

Quoiqu'il en soit, ces cyclooxygénases catalysent l'insertion de deux molécules d'oxygène au niveau des C₁₁ et C₁₅ de l'AA qui est ainsi transformé en PGG₂ (15-hydroxy-9α,11α-peroxydo-prostaenoic acid). Mais cette enzyme possède aussi des propriétés peroxydasiques à la base de la réduction de la PGG₂ en son 15-hydroxy analogue : la PGH₂. (9) Cette dernière est le précurseur de tous les autres prostanoïdes.

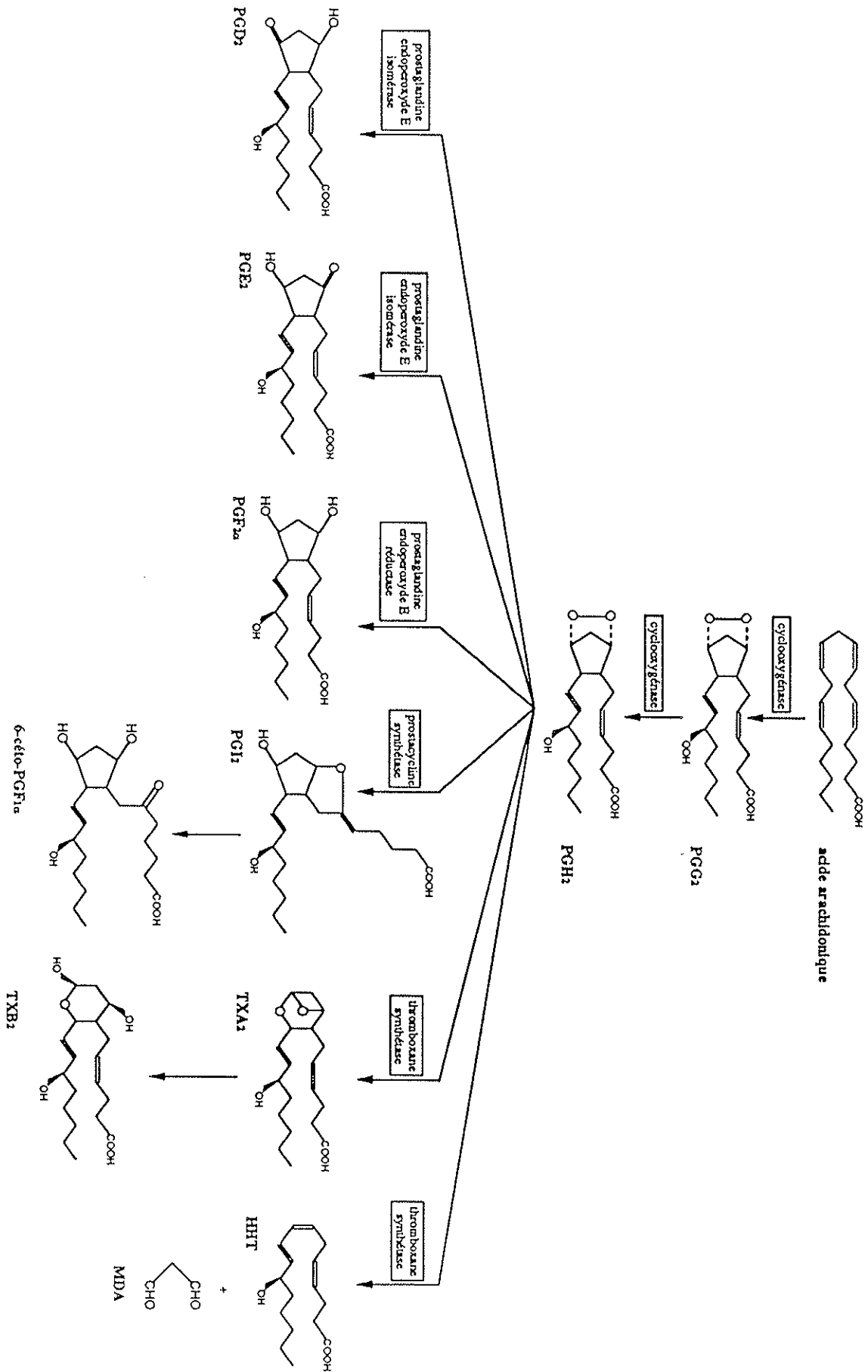


Figure 9 – Voie de la cyclooxygénase d'après SAMUELSSON et al, 1978 (134)

2 – SYNTHÈSE DES THROMBOXANES

La PGH_2 est préférentiellement convertie en thromboxane A_2 (TXA_2) par une thromboxane synthétase localisée majoritairement dans les plaquettes.

Le TXA_2 est un puissant vasoconstricteur et bronchoconstricteur mais il possède aussi un pouvoir thrombogène notable. (8-9)

Ce prostanoloïde subit une rapide hydrolyse spontanée qui conduit à la formation du thromboxane B_2 (TXB_2) qui à l'inverse du TXA_2 est inactif et sera éliminé sous forme catabolisée dans les urines. (34)

3 – SYNTHÈSE DES PROSTACYCLINES

La prostacycline synthétase ou PGI_2 synthétase transforme la PGH_2 en prostacycline (PGI_2) qui est spontanément hydrolysée en 6-céto- $PGF_{1\alpha}$ selon un processus non enzymatique. (35)

La PGI_2 exerce une activité inhibitrice sur l'agrégation plaquettaire ainsi qu'une vasodilatation par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique situé à la surface des plaquettes ainsi qu'au niveau des muscles lisses vasculaires. (36)

Les prostacyclines sont éliminées dans les urines après catabolisme.

4 – SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

a – La PGD_2

C'est la prostaglandine D isomérase ou PGD synthétase qui est à l'origine de la transformation de la PGH_2 en PGD_2 . Cette réaction peut aussi avoir lieu selon un mécanisme non enzymatique faisant intervenir l'albumine sérique. (8)

Ce nouveau prostanoloïde est un vasodilatateur périphérique mais un vasoconstricteur artériel pulmonaire. Il possède une activité anti-thrombotique. (37)

b – La PGE₂

L'isomérisation de la PGH₂ en PGE₂ est catalysée par une enzyme microsomale : la prostaglandine E synthétase. C'est le prostanoïde produit en majorité et ceci au niveau de nombreuses cellules (8).

La PGE₂, comme la PGD₂, potentialise les effets de l'histamine et des bradykinines concernant la perméabilité vasculaire et elle peut être à l'origine d'hyperalgies (38). D'autre part, la PGE₂ est en mesure d'agir au niveau des voies respiratoires en diminuant la sécrétion de mucus mais aussi en induisant une relaxation des muscles lisses par un effet direct sur les muscles et par un effet inhibiteur sur la libération d'acétylcholine. (39)

Au niveau de l'appareil digestif on a pu constater qu'elle jouait un rôle dans l'inhibition des sécrétions d'acides gastriques, qu'elle se comportait comme un cytoprotecteur grâce à la sécrétion de mucus gastrique et intestinal et qu'elle permettait de favoriser la guérison voire d'éviter les ulcères. (40) Elle est également considérée comme immunosuppressive.

c – La PGF_{2α}

Alors que l'on a une idée assez précise du mécanisme de synthèse des PGE₂ et PGD₂, celui de la PGF_{2α} reste encore incertain. Plusieurs hypothèses ont été avancées et elles proposent des phénomènes de réductions enzymatiques ou non de la PGE₂ ou de la PGD₂. (9)

La PGF_{2α}, comme la PGE₂, est un puissant bronchoconstricteur et son taux plasmatique est élevé lors d'asthme aigu. (41)

III – LES MONOOXYGENASES

L'AA peut être métabolisé par les monooxygénases à cytochrome P450 localisées essentiellement au niveau du foie mais aussi au niveau du rein, de l'œil, des poumons et des leucocytes. (42)

Cette métabolisation de l'AA conduit à des produits ω et $\omega-1$ oxygénés. Le cytochrome P450 peut aussi générer des métabolites par époxydation de la double liaison de l'AA aboutissant à la synthèse de quatre acides cis-époxyeicosatriénoïques (EET), mais il peut aussi conduire, comme les lipoxygénases, à la production de HETE. (Figure 10) (9)

Les EETs stimulent la libération d'hormones comme l'insuline, le glucagon et sont capables de mobiliser le calcium microsomal. (9) D'autre part comme les HETE_s, les EET_s participent avec les autres eicosanoïdes, à la régulation de la fonction rénale par leur action sur les vaisseaux sanguins et le transport des ions, sachant qu'ils inhibent la Na⁺/K⁺ ATPase (43).

IV – LES LIPOXYGENASES

1 - DEFINITION

Le premier rapport révélant l'existence d'une activité lipoxydase végétale, se traduisant par l'oxydation des acides gras (AG) polyinsaturés, fut publié en 1932 par ANDRE et HOU. Ces enzymes furent alors dénommées lipoxygénases.

Ces lipoxygénases végétales sont très répandues, plus stables, plus faciles à isoler et à purifier que les lipoxygénases animales (13). Pour ces raisons, elles servent de modèle pour l'étude des mécanismes réactionnels des lipoxygénases et des effets de leurs métabolites. Ceci est particulièrement le cas avec la lipoxygénase 1 du soja (SLO-1) qui est la première enzyme dont on ait cloné l'ADNc et déterminé les structures primaires et tertiaires après cristallisation.

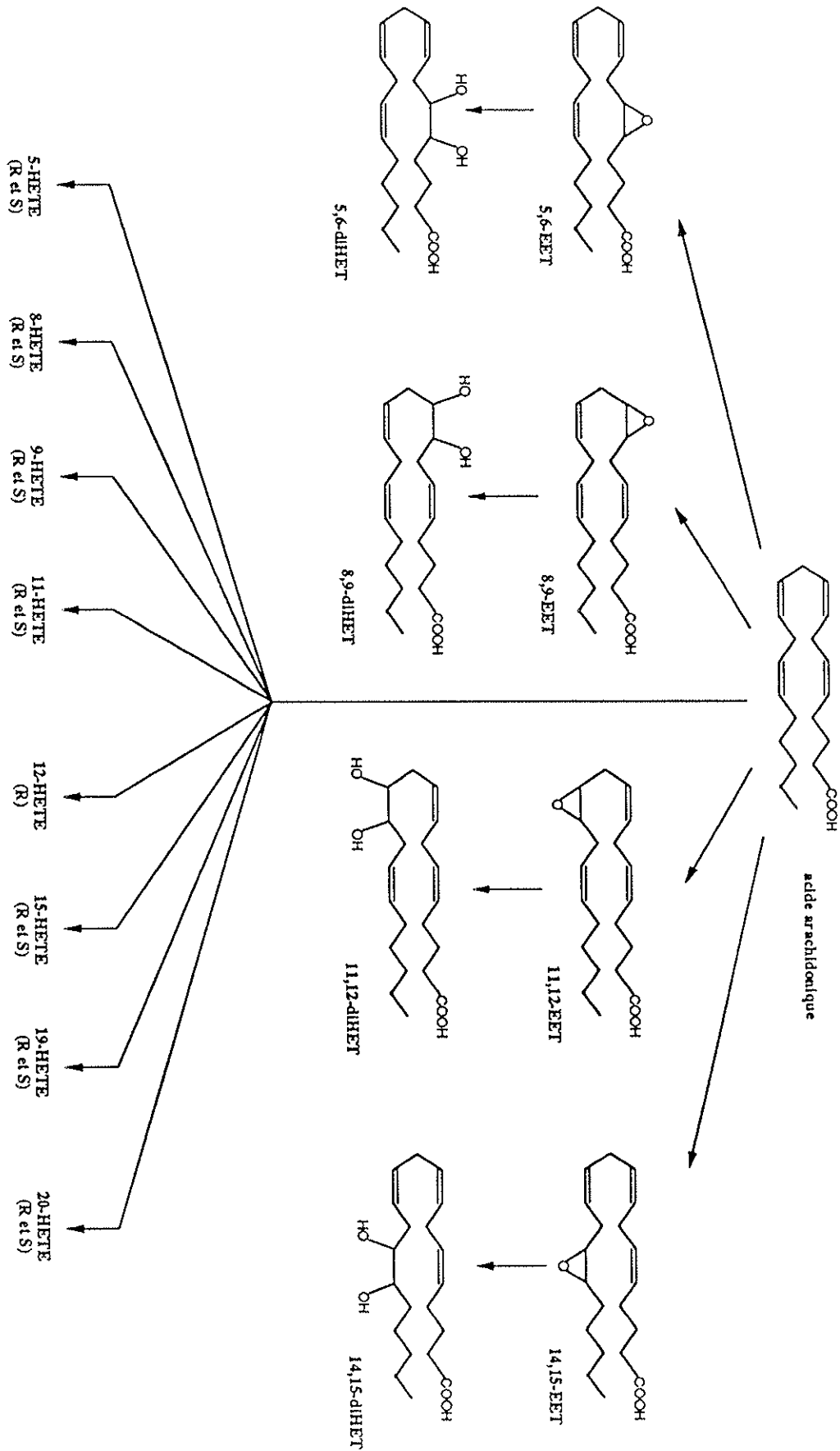


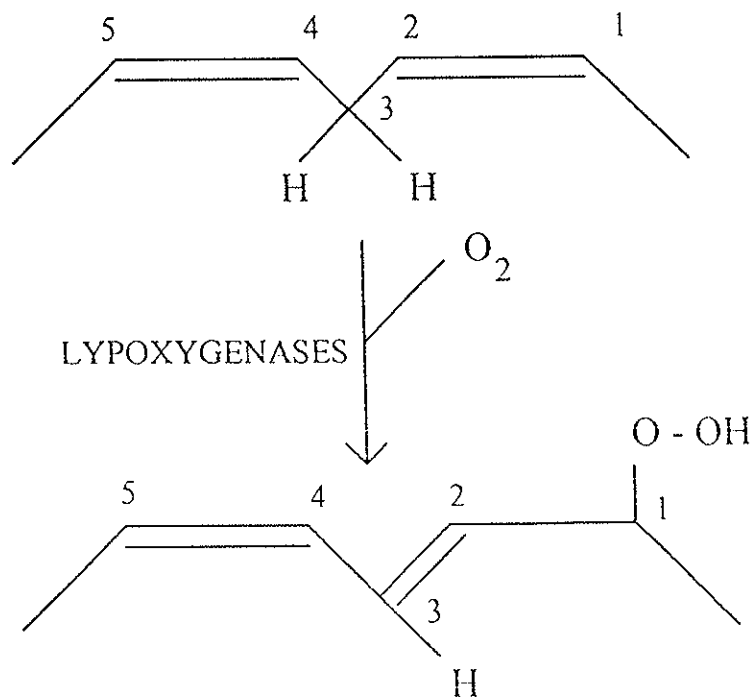
Figure 10 – Voie des monoxygénases
d'après FITZPATRICK et MURPHY (42)

Le rôle physiopathologique de ces lipoxygénases végétales reste néanmoins incertain et complexe mais elles seraient impliquées dans les phénomènes de croissance, de développement de la réponse aux agents infectieux et dans la réparation des blessures.

Par contre les lipoxygénases animales découvertes plus récemment par HAMBERG et SAMUELSSON (29), ont une implication connue et essentielle dans les mécanismes inflammatoires et immunitaires. Ces enzymes ont été localisées dans de nombreuses cellules telles que les plaquettes, les leucocytes polynucléaires et les phagocytes mononucléaires. D'autre part ces cellules sont responsables de la production de leucotriènes au niveau de tissus comme par exemple les poumons et le cœur. (14).

Quelque soit l'origine des lipoxygénases, ces protéines présentent toutes la même caractéristique, elles sont constituées d'un atome de fer non hémique et ont une activité lipoxygénasique définie comme étant une dioxygénation stéréospécifique par incorporation d'une molécule d'oxygène au niveau d'une structure cis-cis-1,4-pentadiène, rencontrée dans les AG insaturés constituant le substrat des lipoxygénases.

Cette insertion antarafaciale oxygénée fait suite à l'élimination stéréospécifique d'un atome d'hydrogène porté par le méthylène central du système pentadiénique et conduit à la formation d'un produit hydroperoxyde comme le montre le schéma suivant :



Les lipoxygénases animales diffèrent des végétales par l'existence d'un site spécifique d'insertion de la molécule d'oxygène. (9) Ainsi on pourra distinguer trois grands types d'enzymes animales qui sont la 5-lipoxygénase (5-LO), la 12-lipoxygénase (12-LO) et la 15-lipoxygénase (15-LO) qui vont respectivement induire la fixation de la molécule d'oxygène au niveau du carbone 5, 12 et 15 de l'AA conduisant à la formation de 5, 12 ou 15 HPETE (11).

2 – LA 12-LIPOXYGENASE

Cette enzyme fut la première lipoxygénase animale découverte en 1974. C'est dans les plaquettes qu'elle a été initialement localisée par HAMBERG et SAMUELSSON (29) puis elle a été également décrite au niveau des leucocytes. (30)

Il s'agit d'une enzyme cytosolique qui catalyse l'incorporation d'une molécule d'oxygène de manière stéréospécifique au niveau du carbone C₁₂ de l'AA qui sera ainsi métabolisé en acide 12 (S) hydroperoxyeicosatétraénoïque (12(S)HPETE). Cet acide sera ensuite réduit par une glutathion peroxydase cellulaire en acide 12 (S) hydroeicosatétraénoïque (12(S)HETE) (11) qui est impliqué dans la prolifération et l'adhésion cellulaire. (8) Parallèlement la 12(S)HPETE subit un mécanisme de réarrangement intramoléculaire conduisant à deux hydroxyépoxydes distincts qui sont l'hépoixiline A₃ (8-hydroxy-11,12-époxy-5,9,14-eicosatriénoïque acid) et l'hépoixiline B₃ (10-hydroxy-11,12-époxy-5,8,14- eicosatriénoïque acid). (figure11)

L'hépoixiline A₃ peut se comporter comme un second messenger au niveau des cellules neurologiques et des plaquettes dans lesquelles sa biosynthèse semble avoir lieu grâce à un mécanisme enzymatique stimulus-dépendant. A l'inverse l'hépoixiline B₃ ne résulte pas d'un processus enzymatique par contre son rôle reste encore inconnu. (8). Quoiqu'il en soit, ces hépoixilines sont caractérisées par une durée de vie courte, elles sont rapidement hydrolysées par une époxyde hydrolase en acides trihydroxy respectivement appelés trioxiline A₃ et trioxiline B₃. (31)

Il faut également noter que dans certaines conditions, et beaucoup plus rarement la 12-LO est capable d'induire la production de 15(S)HPETE à partir de l'AA. (8)

3 – LA 15-LIPOXYGENASE

Cette enzyme fut la première lipoxygénase à être purifiée et caractérisée à partir de réticulocytes de lapin. (32) La 15-LO a été localisée au niveau des plaquettes, des polymorphonucléaires (PMN), des kératinocytes et des cellules endothéliales. (33)

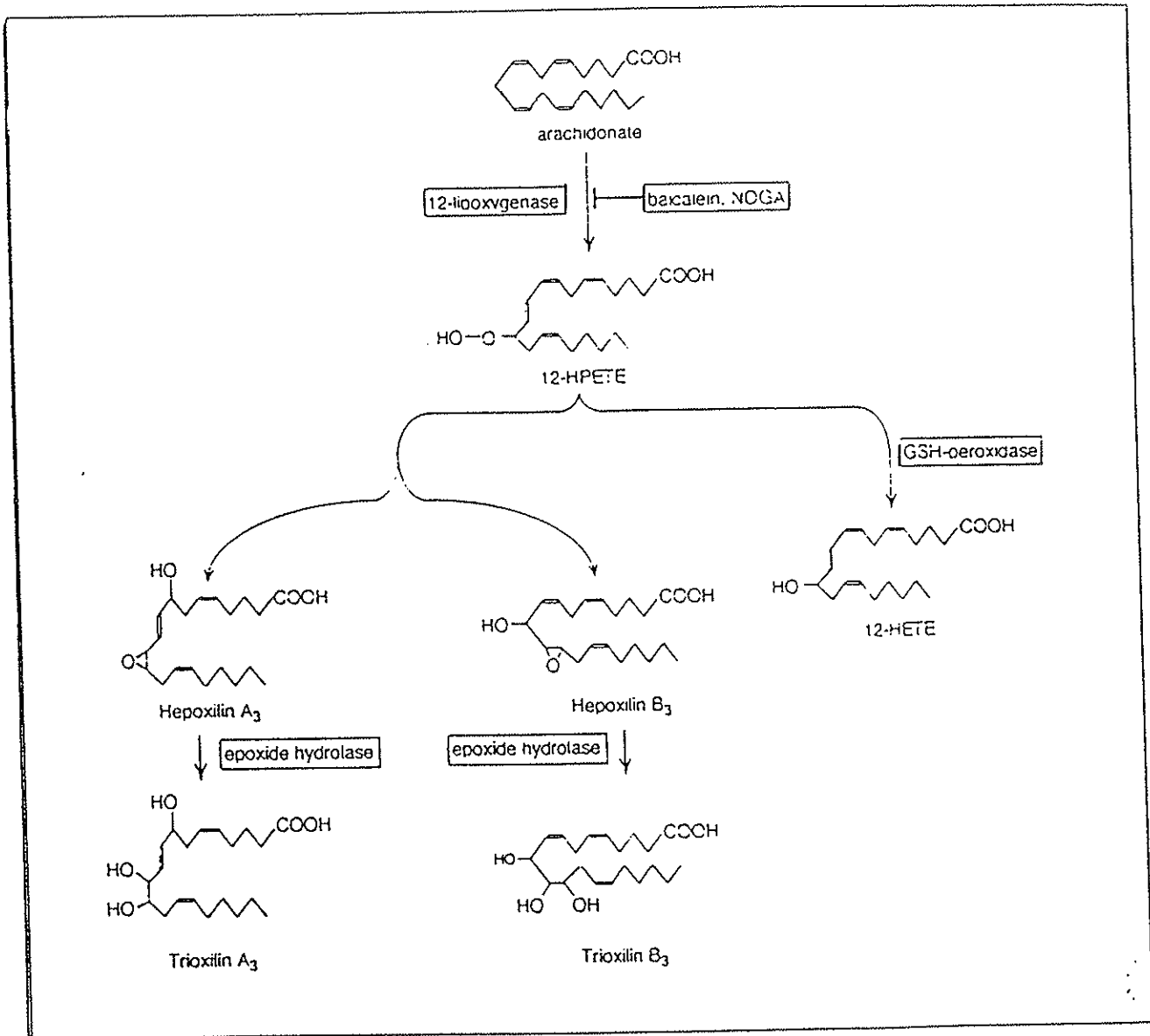


Figure 11 – Voie de la 12-lipoxygénase
d'après PIOMELLI D. (8)

Elle est capable de transformer de manière prédominante l'AA en 15-HPETE qui subira différentes modifications qu'elles soient d'ordre enzymatique (glutathion peroxydase) ou pas, pour aboutir à trois types de produits distincts : (8) (Figure 12)

- 15(S)HETE
- hydroxy-époxydes
- acides dihydroxy

D'autre part la 15-LO participe à la production des lipoxines. Ces eicosanoïdes sont uniques dans le fait qu'ils résultent d'une série d'étapes enzymatiques faisant intervenir successivement les différentes lipoxygénases. En effet, deux voies permettent de conduire à ces lipoxines. La première consiste en la transformation de l'AA en 15-HPETE, par la 15-LO, qui servira de substrat à la 5-LO qui le métabolisera en un composé instable : le 5-6-époxytétraène. Ce dernier sera converti par une époxyde hydrolase en trois produits distincts qui sont la lipoxine A₄, la lipoxine B₄ et la 7-cis,11-trans-lipoxine A₄.

Il existe une deuxième voie faisant intervenir dans un premier temps la 5-LO puis la 15 et la 12-LO. Le produit de cette double transformation enzymatique est le 5-6-époxytétraène qui est le composé commun aux deux voies et qui connaîtra le même sort que celui décrit précédemment. (Figure 13)

Par contre ce genre de processus nécessite des interactions transcellulaires telles que celles rencontrées entre les leucocytes et les cellules endothéliales ou entre les leucocytes et les plaquettes. (8)

Ces métabolites présentent des effets pharmacologiques variés surtout au niveau vasculaire et au niveau du système immunitaire. Il est encore difficile de leur attribuer un rôle physiologique spécifique (8) même si le 15-HETE semble être impliqué dans la formation de la plaque athérosclérotique (SIGAL). (76)

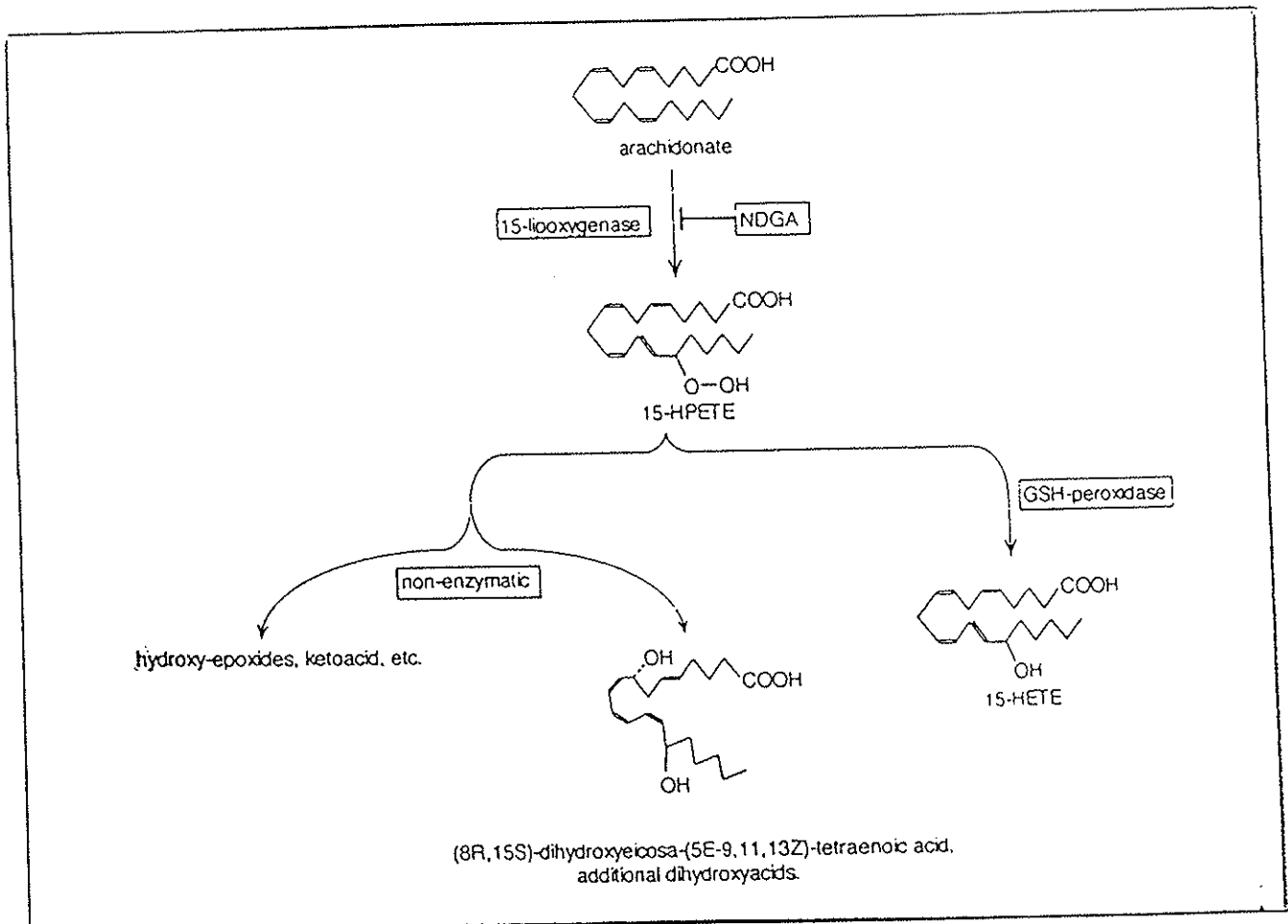


Figure 12 – Voie de métabolisation de la 15-lipoxygénase
d'après Piomelli D. (8)

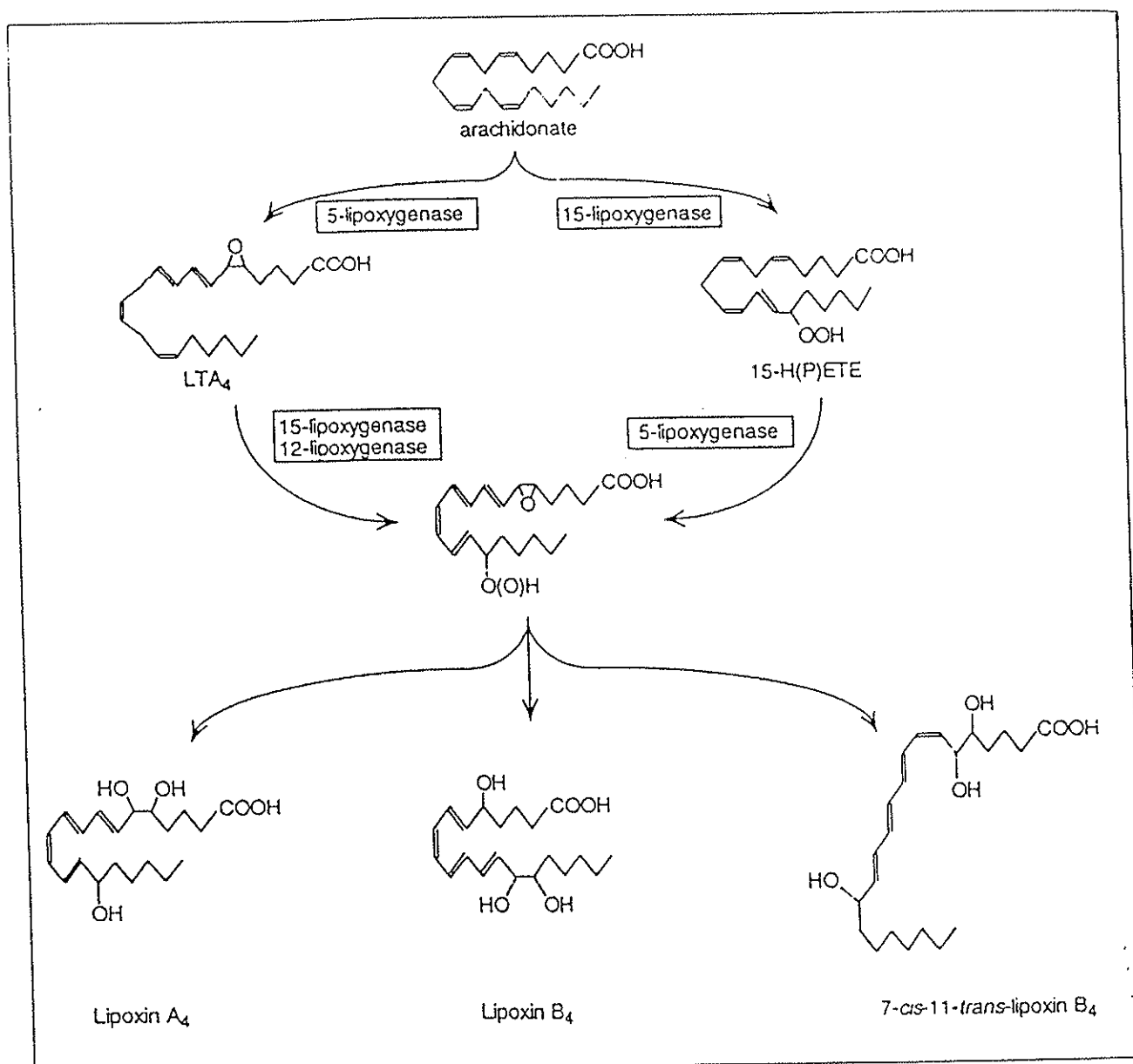


Figure 13 – Biosynthèse des lipoxines
d'après Piomelli D. (8)

4 – LA 5-LIPOXYGENASE

a – Introduction

C'est en 1976 que la 5-LO fit sa première apparition dans la littérature (BORGEAT et al. 1976) à la suite de sa découverte au niveau des neutrophiles de lapin. Depuis il a été démontré qu'elle était à l'origine des deux premières étapes de la biosynthèse des leucotriènes ce qui lui a conféré un intérêt croissant. (14)

Toutes ces lipoxgénases catalysent l'addition d'une molécule d'oxygène à un système 1,4-cis,cis-pentadiène pour former un hydroxy-2,4-trans,cis-pentadiène. La 5-LO provoque le départ d'un atome d'hydrogène (proS) du carbone C₇ de l'AA par un mécanisme d'oxydo-réduction qui induit la réduction de l'atome de fer au niveau du site actif de l'enzyme, la réoxydation du fer et la synthèse d'un hydroperoxyde. Elle catalyse également une autre réaction enzymatique, LTA₄ synthétase, transformant le 5-HPETE en leucotriène A₄ (LTA₄) à la suite du départ d'un hydrogène (proR) sur le carbone C₁₀. (15)

b – Purification, séquençage et clonage de la 5-LO

L'étude de la 5-LO de leucocytes humains était très compliquée car cette enzyme était peu abondante, difficile à purifier et très instable (74). Mais l'utilisation de baculovirus ou de plasmides recombinants a permis l'obtention de plusieurs milligrammes d'enzymes pures identiques à l'enzyme isolée à partir de leucocytes humains en activité catalytique, en immunoréactivité et en sensibilité aux inhibiteurs (15).

La 5-LO a été caractérisée chez l'homme, le rat, le porc et le cobaye. Cette enzyme est une protéine de 78 000 daltons composée de 674 acides aminés et nécessitant pour son activation des ions calcium et des molécules d'ATP. L'étude des séquences génomiques des 5-LO a révélée que le gène de cette enzyme humaine est inférieur à 82 kbases, qu'il est constitué de 14 exons séparés par 13 introns (11). Le principal site d'initiation de la transcription dans les leucocytes se trouvent sur une thymidine située à environ 65 paires de bases en amont du codon initiateur ATG. Le gène de la 15-LO de cobaye a été cloné et la séquence de son promoteur déterminée.

L'analyse de cette séquence a permis de montrer que l'expression du gène de la 5-LO de cobaye est régulée par des séquences nucléotidiques cis qui peuvent se lier à des facteurs trans.

Une similitude d'environ 60% est constatée entre les 5-LO, 12-LO et les 15-LO humaines, chacune d'entre elles ayant à peu près 25% d'homologie avec les lipoxigénases végétales. Par contre, il n'a pas été retrouvé de ressemblance significative avec d'autres protéines connues à l'exception d'un fragment court retrouvé chez les lipoprotéines et les lipases hépatiques (14-76). En effet, deux régions sont bien conservées à l'intérieur de la famille des lipoxigénases. La première se trouve entre les résidus 350 et 421 de la 5-LO et il existe une très grande similitude avec les séquences correspondantes de la 12-LO et de la 15-LO. Cette partie contient le centre hydrophobe des lipoxigénases humaines et elle présente des points communs avec les lipases ce qui pourrait indiquer que cette région est soit le site de fixation du substrat, soit le site d'association de l'enzyme avec les membranes cellulaires. Ce domaine est en partie formé par 5 histidines dont la séquence se répète de façon identique chez toutes les lipoxigénases selon le motif suivant :

His-X₄-His-X₄-His-X₁₇-His-X₈-His

Trois d'entre elles sont des sites de coordination pour le fer au niveau du site actif de l'enzyme. (15)

Il existe une deuxième région, située entre les acides aminés 545 et 579, dans laquelle on trouve une autre histidine bien conservée ainsi qu'un résidu glutamine retrouvés chez toutes les lipoxigénases. Leur activité n'est pas, actuellement, encore établie.

- Une troisième région présentant aussi une histidine a été mise en évidence mais elle n'est présente qu'au niveau des lipoxigénases animales (11).

c – Activation de la 5-LO

α - Les facteurs d'activation

La 5-LO est une enzyme cytosolique, contenant un atome de fer non hémique, majoritairement exprimée au niveau des cellules de la lignée myéloïde telles que les PMN, les macrophages, ...

Le mécanisme d'activation de la 5-LO est différent de celui des autres lipoxigénases. En effet, contrairement aux autres, elle a besoin à la fois de calcium et d'ATP pour être activée. Par contre, elle ne semble pas posséder les séquences peptidiques classiques capables de fixer le calcium ou l'ATP.

D'autre part, on a remarqué que le seuil maximum d'activité de la 5-LO ne pouvait être réellement atteint sans l'intervention d'une protéine membranaire de 18 kDa : la 5-Lipoxygénase Activating Protein (FLAP) découverte par DIXON (77).

*** L'ATP**

La stimulation spécifique de l'activité de la 5-LO par l'ATP a révélée une multiplication par 2 de l'activité enzymatique pour des concentrations micromolaires en ATP. Le site de fixation de l'ATP n'ayant pas pu être mis en évidence lors de l'étude de la structure primaire de la 5-LO, on compte beaucoup sur l'analyse de la structure tertiaire enzymatique qui pourra éventuellement apporter des précisions concernant son existence. (16) Cette activation par l'ATP n'est nécessaire que pour la 5-LO et elle est dépendante du calcium.

*** Le calcium**

Comme pour l'ATP, seule la 5-LO semble avoir une activité calcium-dépendante et, toujours comme l'ATP, l'existence d'un site de fixation du calcium n'est pas encore déterminée même si l'on note la présence de similitudes avec certaines protéines calcium-dépendantes telle que la lipocortine.

Le calcium en concentration millimolaire, active la 5-LO en permettant sa fixation aux phospholipides membranaires comme cela se produit pour la phospholipase A₂ et pour d'autres enzymes calcium-dépendantes présentes au niveau des membranes.

Le calcium joue aussi un rôle essentiel au moment de la translocation de l'enzyme, du cytoplasme vers la membrane nucléaire, où elle se fixe. Cette liaison membranaire nécessaire au processus d'activation de la 5-LO, semble dépendante de la présence d'une protéine membranaire spécifique activatrice de la 5-LO : la FLAP. (16)

*** La phosphatidylcholine**

La présence de phosphatidylcholine, forme préférentielle de stockage de l'AA cellulaire, de calcium et d'ATP est nécessaire à l'activation de l'enzyme purifiée, celle-ci n'agissant correctement sur son substrat qu'au niveau d'une interface phospholipidique. (16)

* Les facteurs leucocytaires

Ces facteurs ne sont pas encore précisément identifiés et leur mécanisme d'action reste inconnu. Purifiés à partir de leucocytes humains, ils sont capables d'augmenter l'activité de la 5-LO qui est très faible en leur absence. Ces facteurs auraient un rôle protecteur contre l'auto-inactivation de l'enzyme. (15, 78)

β - La FLAP : Five Lipoxygenase Activating Protein

* Découverte de la FLAP

Cette protéine a pu être découverte grâce à un inhibiteur de la synthèse des leucotriènes, le MK886. (79) En effet, on a pu constater que si des cellules de type ostéosarcome (77) sont transfectées avec le gène de la 5-LO seul ou avec le gène de la FLAP seul, et si elles sont ensuite traitées par l'ionophore calcique A23187, on n'observe pas de synthèse de leucotriènes. Mais si ces deux protéines sont coexprimées dans la même cellule le traitement par l'ionophore A23187 induit la synthèse de LT sachant que cette dernière peut être inhibée par la présence de MK886.(15)

* Rôle de la FLAP au cours de la synthèse des leucotriènes

Des recherches récentes ont permis de localiser la FLAP au niveau de la membrane nucléaire avec la 5-LO et la phospholipase A₂, après activation par l'ionophore A23187. Une augmentation du taux de calcium cellulaire produit une translocation de la 5-LO vers la membrane nucléaire ainsi que la fixation de celle-ci sur la FLAP pour former un complexe multi-enzymatique (5-LO, FLAP, Phospholipase A₂ et LTA₄ hydrolase) accolé à la membrane.

La FLAP est nécessaire à l'activation de la 5-LO par un contact direct probable mais la translocation n'est pas dépendante de la FLAP et n'est pas bloquée par le MK886 qui se lie à la FLAP. (17)

Le mécanisme d'action de la FLAP postulé est le suivant : la fixation de calcium et d'ATP au niveau de la 5-LO entraînerait la translocation de celle-ci vers la membrane nucléaire où elle se fixerait à la FLAP. Cette dernière se lie à l'AA libre résultant de l'action phospholipasique et le présente à la 5-LO qui le transforme alors en LTA₄ (Figure 14) Finalement la 5-LO interrompt son action grâce à un processus d'auto-inactivation encore incertain qui serait dû à une augmentation de la concentration en hydroxydes dans le milieu. (8)

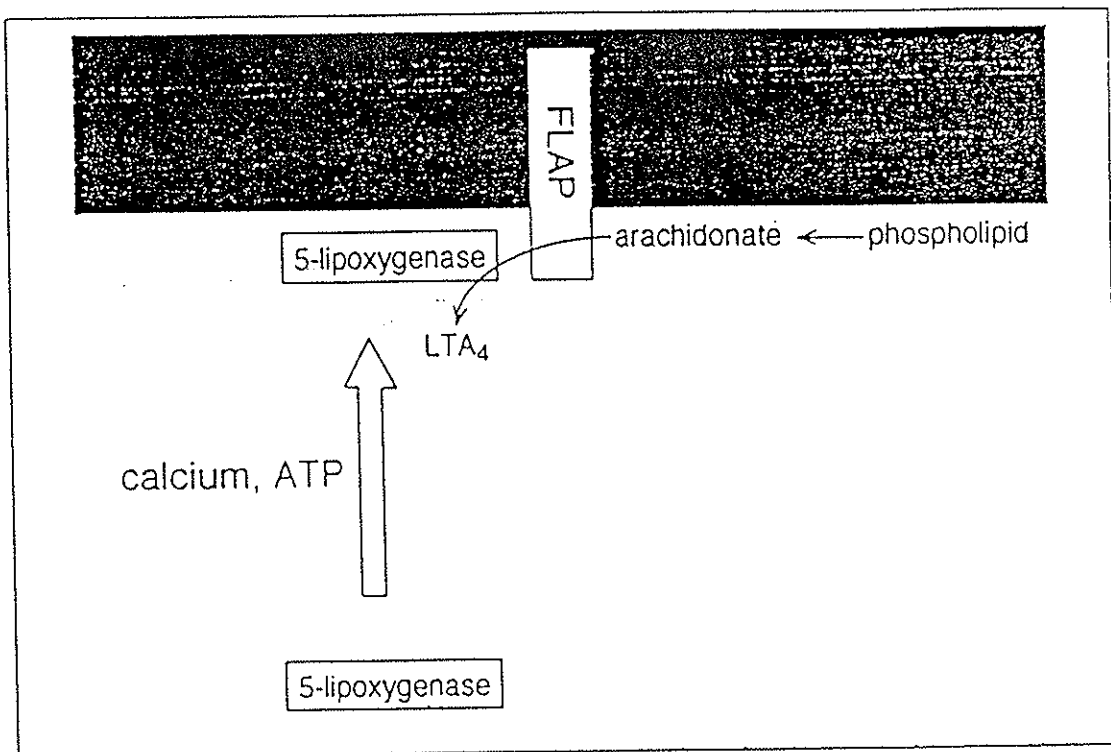


Figure 14 – Mécanisme d'action de la FLAP
d'après Piomelli D. (8)

d – Les produits de la 5-LO : les leucotriènes

α - Biosynthèse des leucotriènes

La biosynthèse des leucotriènes est déclenchée dans certaines conditions physiopathologiques par des stimuli de nature immunologique ou non, tels qu'un traumatisme, une infection ou une inflammation.

L'influx calcique provoqué par l'activation cellulaire, elle même engendrée par le stimulus, permet la translocation de la 5-LO cytoplasmique vers la membrane nucléaire où elle se fixe en présence de Ca^{2+} et d'ATP.

La 5-LO ainsi activée va être en mesure, grâce à l'intervention de la FLAP, de convertir l'AA, libéré des phospholipides membranaires par la phospholipase A_2 .

Tous les leucotriènes issus de la métabolisation de l'AA dérivent d'un précurseur commun nommé LTA_4 . Ce dernier, néanmoins, n'apparaît qu'à la suite d'une étape au cours de laquelle la 5-lipoxygénase transforme l'acide arachidonique en acide 5-hydroperoxyeicosatétraénoïque (5 HPETE) résultant de la réaction de dioxygénation. (18) Ce produit est à son tour métabolisé par la 5-lipoxygénase en acide 5-6-époxyeicosatétraénoïque qui est un époxyde instable précédemment désigné sous le nom de leucotriène A_4 . (Figure 15)

Ce leucotriène A_4 se trouve au centre de la synthèse des autres leucotriènes selon deux voies de métabolisation possibles. D'une part, on obtiendra la synthèse du leucotriène B_4 et, d'autre part, on aboutira à une cascade de réactions donnant successivement naissance aux leucotriènes C_4 , D_4 et E_4 regroupés sous la dénomination de peptidoleucotriènes.

Le leucotriène B_4 est un dihydroxy acide résultant de l'hydrolyse enzymatique du LTA_4 par une LTA_4 hydrolase, qui est une protéine cytoplasmique (Figure 16). Comme le montre la figure 11, le LTA_4 va ensuite subir de nombreuses oxydations de type β ou ω , au niveau du carbone 20, qui vont conduire à la formation d'un eicosanoïde bien moins actif. (18)

La synthèse des peptidoleucotriènes quant à elle débute par l'intervention d'une LTC_4 synthétase qui est une glutathion S transférase capable de catalyser la conversion du LTA_4 en acide 5-hydroxy-6-gluthation-eicosatétraénoïque ou LTC_4 , par incorporation d'un groupement glutathion. (18)

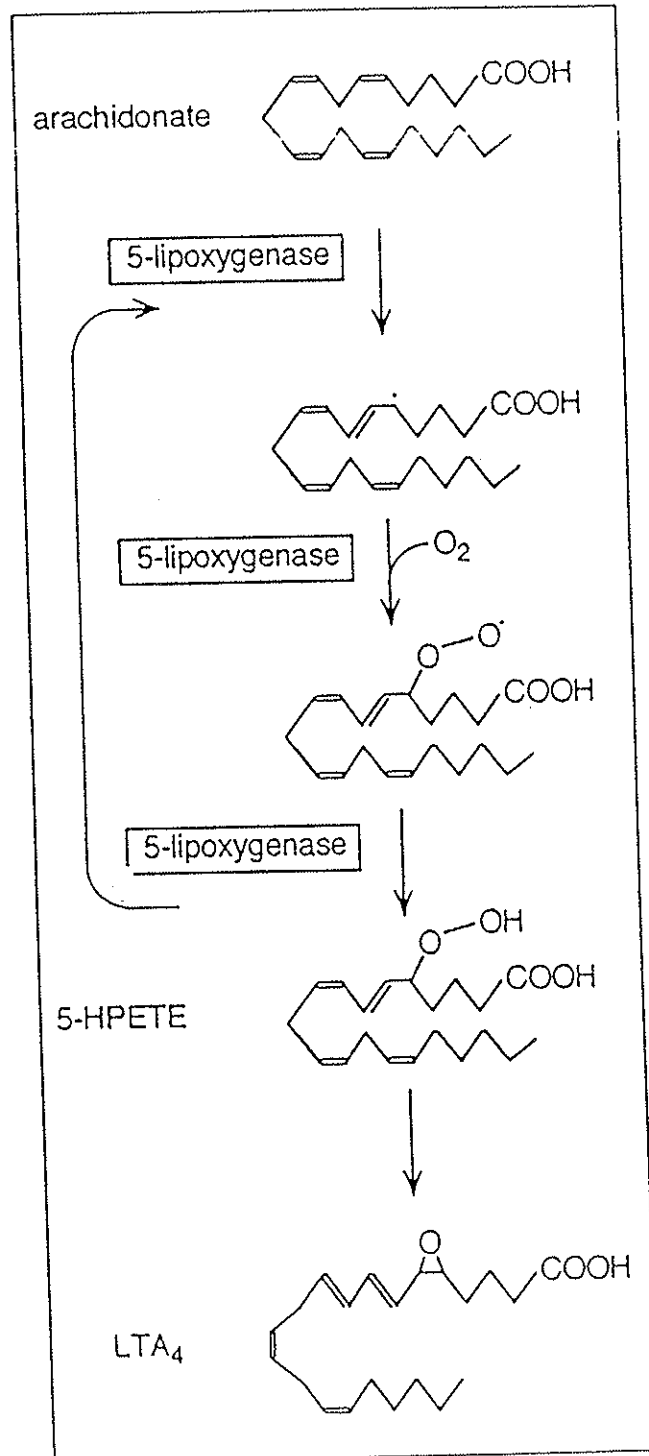


Figure 15 – Synthèse du LTA₄
d'après Piomelli D. (8)

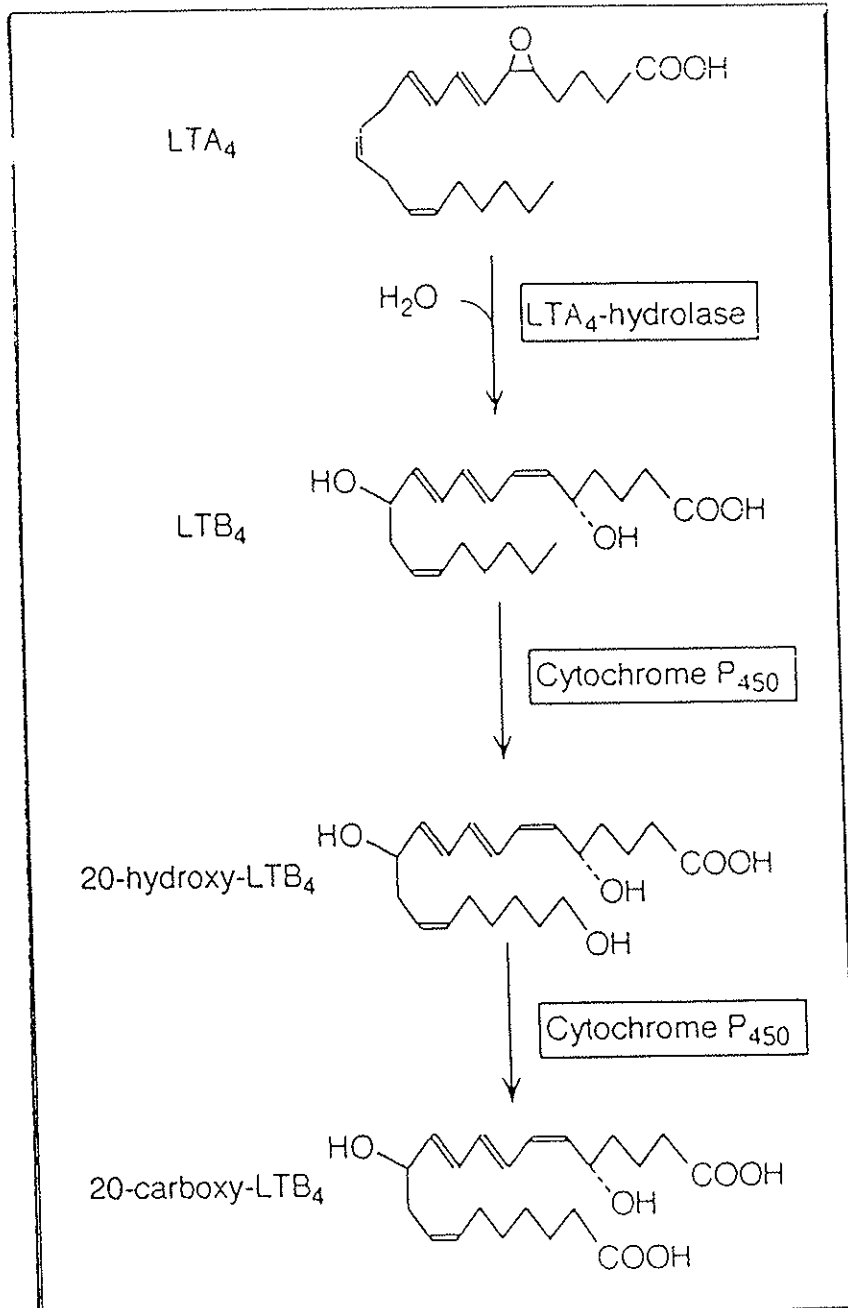


Figure 16 – Synthèse et métabolisme du LTB₄
d'après Piomelli D. (8)

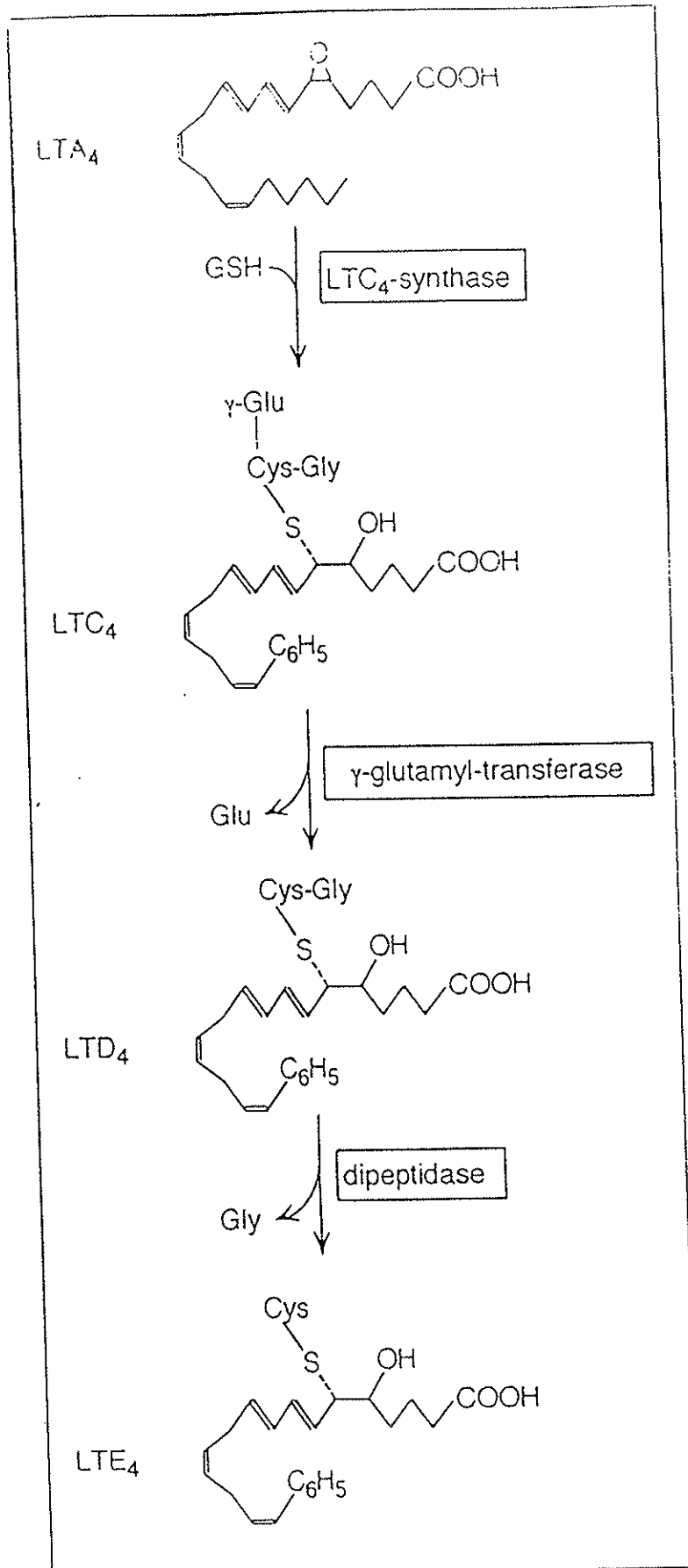


Figure 17 – Synthèse et métabolisme des peptidoleucotriènes d'après Piomelli D. (8)

Par la suite l'élimination d'un acide glutamique contenu au niveau du LTC₄ par une γ -glutamyl transférase génère le LTD₄ qui sera lui-même amputé d'une partie glycine sous l'action d'une dipeptidase (9). Cette cascade de réactions aboutit ainsi au dernier des peptidoleucotriènes, le LTE₄ (Figure 17).

Ces deux derniers leucotriènes possèdent des propriétés biologiques importantes et ils subiront, comme le LTB₄, une dégradation oxydative les réduisant à des sulfoxides inactifs (8).

β - Rôle des leucotriènes

*** Site de synthèse des leucotriènes**

Deux sortes de sites ont été décrits : les primaires et les secondaires. Les sites primaires correspondent aux sites de la 5-LO et de la synthèse du LTA₄ alors que les secondaires sont les sites où se produisent les transformations du LTA₄ par la LTA₄ hydrolase ou la LTC₄ synthétase.

La distribution de la 5-LO est limitée en grande partie aux cellules myéloïdes telles que les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes, les macrophages, les mastocytes et les basophiles. La plupart de ces cellules produisent en quantité relativement importante, ou bien le LTB₄, ou bien le LTC₄ mais rarement ces deux types de leucotriènes à la fois, à l'exception des monocytes et des macrophages. En effet, le leucotriène C₄ est préférentiellement libéré à la suite d'une activation des éosinophiles alors que les neutrophiles constituent la source principale des LTB₄. (18)

*** Les récepteurs des leucotriènes**

Dans le cas du LTB₄ on a pu mettre en évidence deux sites de liaison distincts à la surface des neutrophiles. Ces récepteurs spécifiques de haute et de faible affinité sont couplés aux protéines G et appartiennent à la super famille des récepteurs de la rhodopsine (19-20).

Par contre, il existe une controverse concernant le nombre et la spécificité des récepteurs des peptidoleucotriènes, les modèles humains et animaux étant différents. Des récepteurs de haute et de faible affinité de la super famille des récepteurs de la rhodopsine ont tout de même pu être identifiés au niveau du parenchyme pulmonaire humain. Ils seraient spécifiques du LTD₄ (21).

La connaissance de ces récepteurs est particulièrement importante car elle a permis de concevoir des antagonistes spécifiques qui pourraient avoir un intérêt thérapeutique notamment dans l'asthme.

* Les effets physiologiques des leucotriènes

Ces leucotriènes sont des agents contracturants des muscles lisses qui constituent la "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A : LTC₄, D₄ et E₄) à l'exception du LTB₄. D'autre part, en plus de participer, en tant que médiateurs de l'inflammation, à un grand nombre de phénomènes pathologiques dont l'asthme, ils semblent impliqués dans la régulation physiologique de multiples fonctions cellulaires. (23)

De façon générale, l'activité des leucotriènes est définie comme étant dose-dépendante, comme nécessitant une spécificité stéréochimique et finalement comme pouvant être inhibée par des antagonistes spécifiques de leurs récepteurs. (22)

- *Les conséquences de la libération de LTB₄*

Les principaux effets observés sont de types inflammatoires et se manifestent par :

- une stimulation de l'agrégation, du chimiotactisme et de l'adhésion des neutrophiles au niveau des cellules endothéliales.
- l'induction de la dégranulation des neutrophiles, et par la même occasion, la libération d'enzymes lysosomiales.
- la modulation de la sécrétion et de l'activité des cytokines.
- la modulation de l'activité lymphocytaire
- la production de radicaux oxygénés. (23)

- *Les conséquences de la libération des peptidoleucotriènes*

Les principaux effets décrits dus aux peptidoleucotriènes sont les suivants :

- une bronchoconstriction. (18)
- une augmentation de la sécrétion de mucus et une hyperréactivité bronchique. (9)
- une vasoconstriction. (18)
- une augmentation de la perméabilité vasculaire associée à l'extravasation des cellules inflammatoires ainsi qu'à une facilitation de la fuite des composants plasmatiques vers les compartiments extravasculaires induisant ainsi des œdèmes. (24)

* Les répercussions physiopathologiques

Il a été prouvé que les leucotriènes libérés et mis en évidence dans les fluides biologiques (sang, crachats, urines, LCR, sécrétions nasopharyngées, liquide synovial, liquide bronchique, etc...) sont en partie responsables des manifestations cliniques observées lors de maladies à composante inflammatoire comme l'asthme.

- *Les leucotriènes et l'asthme*

L'asthme est la maladie humaine dans laquelle la participation des leucotriènes est la plus évidente. C'est dans le liquide bronchique que le taux de LTC₄ est le plus important chez un patient asthmatique traité hors crise. Par contre, on observera une élévation du taux de LTE₄ au niveau urinaire deux heures après le début d'une crise d'asthme déclenchée par un allergène. (18)

Ces leucotriènes induisent de nombreuses manifestations cliniques dans l'asthme. En effet, le LTB₄ semble jouer d'un rôle important dans le recrutement des neutrophiles et des éosinophiles responsables de la composante inflammatoire de la pathologie, alors que les peptidoleucotriènes sont à l'origine des signes cliniques caractéristiques de l'asthme tels que :

- une bronchoconstriction importante,
- une augmentation de la vasoperméabilité conduisant à un œdème des voies respiratoires,
- une augmentation de la sécrétion de mucus bronchique enrichi de glycoprotéines le rendant plus épais et visqueux,
- une hyperréactivité bronchique marquée. (29)

Le rôle des leucotriènes dans l'asthme a pu être confirmé par l'obtention d'une amélioration de la maladie grâce à l'utilisation, ou bien d'inhibiteurs de la 5-LO (autrement dit inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes) tels que le zileuton, ou bien d'inhibiteurs des récepteurs des leucotriènes C₄, D₄ et E₄ tels que le zafirlukast, le montelukast ou le pranlukast. (29)

- *Les autres atteintes physiopathologiques*

Mis à part l'asthme, l'intervention des leucotriènes a été démontrée dans le cadre de nombreuses maladies à tendance inflammatoire : (18, 27, 28)

Pathologies respiratoires

- asthme
- rhinite allergique
- fibrose kystique
- syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
- bronchite chronique
- hypoxie néonatale

Pathologies articulaires

- arthrite rhumatoïde
- spondylarthrite
- lupus érythromateux
- goutte

Pathologies cutanées

- psoriasis
- urticaire
- syndrome de Kawasaki

Atteintes rénales

- glomérulonéphrites

Pathologies gastroduodénales

- rectocolite hémorragique
- maladie de Crohn
- pancréatite aiguë
- cirrhose hépatique
- cholestase

Atteintes cardiaques

- ischémie myocardique

Troisième Partie

LE TRAITEMENT

LE TRAITEMENT

I – LE BILAN DE L'ASTHMATIQUE

La prise en charge de toute maladie chronique impose un bilan initial rigoureux. L'asthme est un syndrome multifactoriel dont toutes les facettes doivent être prises en compte lors de la première consultation. Cependant, c'est au cours de l'évolution que celles-ci seront précisées donc mieux traitées, par la simple évaluation clinique, fonctionnelle le plus souvent, et éventuellement par des examens complémentaires.

Il est donc nécessaire qu'un interrogatoire, associé à un examen clinique, soit effectué avant l'élaboration de toute stratégie thérapeutique. L'interrogatoire permet d'avoir une idée précise du handicap et d'appréhender la plupart des facteurs déclenchants alors que l'examen clinique met en évidence les sifflements, vérifie la respiration nasale, recherche les complications et écarte toute autre maladie susceptible de donner de l'asthme.

Le patient doit également être soumis à une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Si les résultats de celle-ci montrent un TVO, elle sera associée à la recherche de la réversibilité de ce trouble après inhalation de bronchodilatateurs, en général de type β_2 -mimétiques.

Un bilan immunoallergologique est un élément important surtout chez l'asthmatique jeune, car il peut permettre la mise en place de mesures d'éviction concernant les sources d'allergènes incriminés (éviction des animaux domestiques par exemple). Finalement la radiographie du thorax permet de confirmer le diagnostic en écartant d'autres causes possibles telles qu'une tumeur, un corps étranger ...

Bien entendu, l'asthmatique pourra être soumis à d'autres examens plus facultatifs comme les gaz du sang, la numération des éosinophiles sanguins, la tomодensitométrie thoracique, la tomодensitométrie des sinus, la bronchoscopie ou encore le Phadiatop (test sanguin de diagnostic rapide de l'allergie aux pneumallergènes du type "oui" ou "non").

II – ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

L'asthme fut pendant longtemps uniquement caractérisé par le bronchospasme et donc les bronchodilatateurs avaient une place importante dans son traitement. Cependant, depuis quelques années on a mis l'accent sur l'inflammation bronchique chronique, donc les anti-inflammatoires sont passés au premier plan. Enfin, 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.

I – LES BRONCHODILATATEURS

Les bronchodilatateurs sont définis par leur aptitude à corriger rapidement l'obstruction bronchique. D'une façon générale ils sont capables de soulager la dyspnée, voire la toux du malade en crise. Ils ont pour propriété commune l'amélioration du TVO, sachant que la réversibilité du VEMS est le critère le plus communément admis pour comparer leur efficacité. Le muscle lisse bronchique est le site d'action préférentiel de cette classe médicamenteuse. Néanmoins le mécanisme de la relaxation n'est pas univoque. Il faut également savoir que ces médicaments peuvent avoir d'autres effets.

a – Les β_2 -mimétiques

Les β_2 -mimétiques sont les bronchodilatateurs les plus puissants de la Pharmacopée. Ils représentent, en volume d'utilisation, la première classe thérapeutique anti-asthmatique. Ils ont succédé, dans cette indication, aux sympathomimétiques non sélectifs (adrénaline et isoprotérénol), du fait de leur plus grande durée d'action et de leur meilleure tolérance cardiovasculaire. (47)

α - Pharmacologie

Les récepteurs β_2 sont présents sur les muscles lisses bronchiques, des grosses bronches jusqu'au bronchioles, ce qui contraste avec une innervation sympathique très peu dense des muscles lisses bronchiques, démontrée chez l'homme. (48)

La stimulation de ces β_2 -récepteurs active la protéine kinase A via le métabolisme de l'AMP-cyclique. (5) Parallèlement on pourra observer l'activation de la protéine kinase G.

*Traitement
de la crise*

VENTOLINE™
salbutamol

**Soulager rapidement^(10,11)
en cas de crise
ou d'exacerbations**



VENTOLINE™
salbutamol 100 µg

**1 à 2
bouffées**

VENTODISKS™*
salbutamol

**1 à 2
inhalations**



dès les premiers symptômes

*En cas de persistance des symptômes,
cette dose peut être renouvelée
quelques minutes plus tard*

* Spécialité particulièrement adaptée aux sujets inaptes à utiliser un aérosol-doseur.

Ces deux protéines vont favoriser trois principaux types de réponses qui concourent à la relaxation des muscles lisses (Figure 18) :

- Diminution des concentrations en calcium cytosolique,
- Inhibition des interactions actine-myosine,
- Ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants conduisant à une hyperpolarisation, donc à une mise au repos de la cellule. (48)

Les résultats de ce mécanisme d'action se traduisent par :

- une relaxation du muscle lisse,
- une inhibition de la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses,
- une diminution probable de l'œdème bronchique par action sur les veinules post-capillaires,
- une augmentation des sécrétions bronchiques,
- une amélioration de la clairance mucociliaire
- une diminution de la libération des médiateurs mastocytaires.

β - Voies d'administration

La voie veineuse :

Elle est, en principe, utilisée en réanimation mais les nébulisations ont tendance à la remplacer. L'efficacité de ces deux méthodes a fait l'objet de nombreuses études comparatives.

La voie veineuse est actuellement la plus fréquemment utilisée en Europe. On préconise l'administration continue à la seringue automatique de 1 à 2 µg/kg/min de salbutamol, sous surveillance électrocardiographique. La posologie peut être adaptée par palliers de 10 minutes en fonction de l'efficacité clinique et spirométrique. Il est licite d'augmenter les posologies afin d'avoir une efficacité maximale jusqu'à une dose de 5 à 10 mg/h de salbutamol. La survenue d'effets secondaires majeurs cardiovasculaires est rare et impose une réduction des posologies.

La voie nébulisée :

C'est la voie d'administration de référence des β₂-mimétiques dans les pays anglo-saxons. On administre 5 mg de salbutamol, dilués dans 3 ml de sérum physiologique, au moyen d'un masque délivrant un débit de 6 à 8 litres d'oxygène. Son intérêt réside dans sa simplicité d'utilisation et son efficacité est quasi immédiate, même à faible dose. Ainsi 80% de l'effet est obtenu dès les 5 premières minutes. (49) Actuellement on insiste sur la qualité des nébulisateurs qui doivent produire des particules de taille constante et inférieure à 7µm. Les nébulisateurs classiques, conçus spécifiquement pour le traitement de l'asthme, répondent à ce cahier des charges (Fisoneb). Plus récemment, une nouvelle génération de nébulisateurs est apparue, délivrant une dose médicamenteuse standardisée asservie à l'inspiration (Optineb). (5)

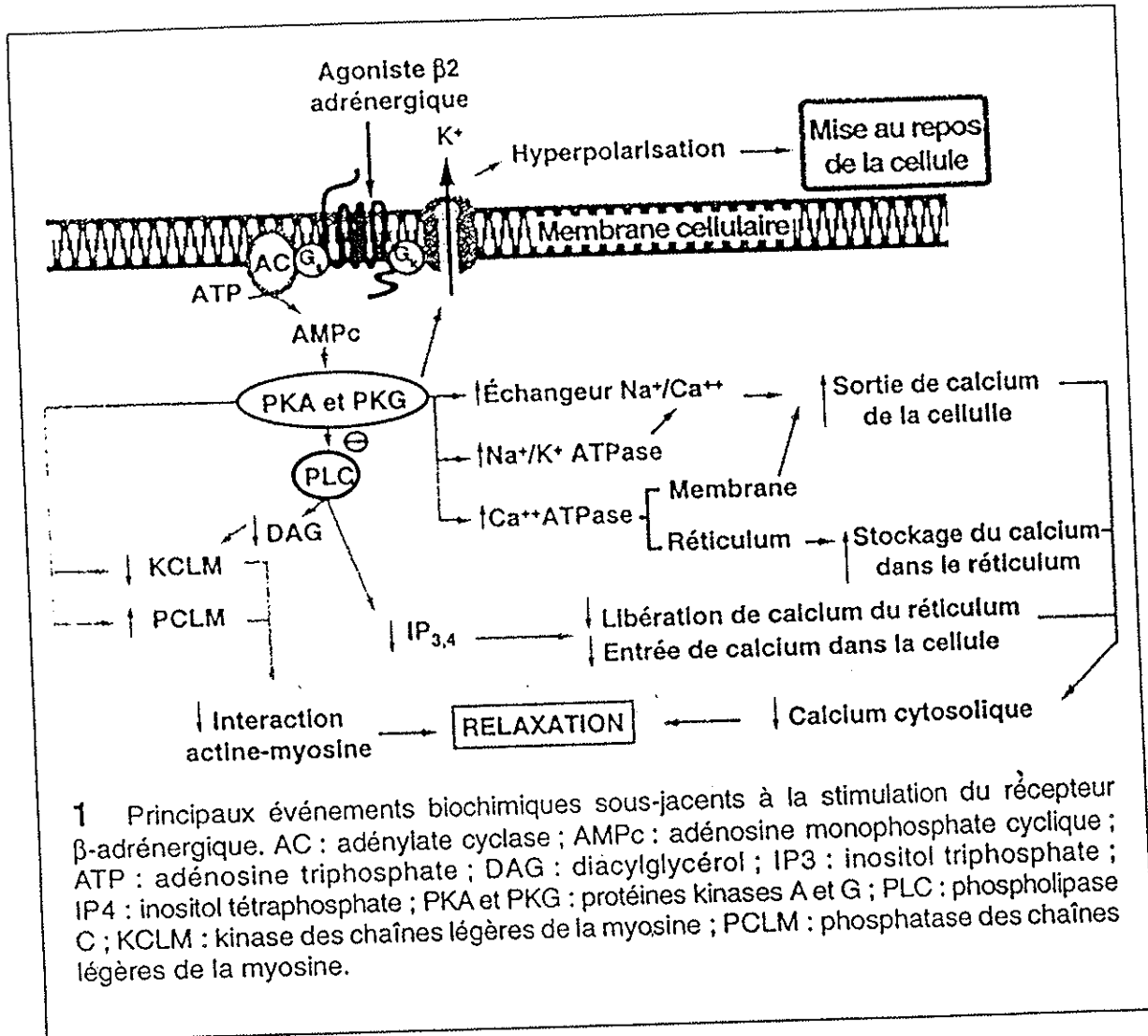


Figure 18 – Mécanisme d'action des β_2 -mimétiques d'après Advenier C. et al (48)

La voie sous-cutanée :

Ce type d'administration peut être faite par le malade lui-même ou par un de ses proches. Elle peut aussi être recommandée en urgence, dans l'attente de l'arrivée du médecin.

Les β_2 -mimétiques per os :

Ils sont disponibles depuis de nombreuses années, mais leur efficacité était très modérée. Il existe désormais des formes à libération prolongée (BRICANYL LP^{*}, OXEOL^{*}). Leur longue durée d'action est intéressante pour le traitement des crises nocturnes.

Les β_2 -mimétiques administrés par aérosols-doseurs :

Ils sont la pierre angulaire du traitement symptomatique. Ils peuvent être inhalés à la demande (ce qui permet de quantifier la gravité de l'asthme par le nombre de prises journalières) ou de manière régulière pour offrir une efficacité bronchodilatatrice aussi stable que possible (51). La technique d'inhalation doit être contrôlée, enseignée, éventuellement aidée par une chambre d'inhalation qui permet une meilleure pénétration du principe actif dans l'ensemble des voies aériennes. (49)

L'autohaler (MAXAIR^{*}) est déclenché par le malade lui-même lors de l'inspiration, ce qui favorise la coordination main-bouche. La tendance, actuellement, est de développer les poudres en raison de la nouvelle législation sur l'utilisation des fréons (qui ont des effets délétères sur la couche d'ozone) et de la difficulté pour certains malades à effectuer correctement les manœuvres d'inhalation. Quoiqu'il en soit l'efficacité est la même.

Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action :

Ils sont maintenant disponibles en aérosols-doseurs autorisant 2 prises par jour (salmétérol SEREVENT^{*}, formotérol FORADIL^{*}). La durée d'action est de 12 heures, par contre le délai entre l'inhalation et l'effet bronchodilatateur est plus long (15 minutes) qu'avec les β_2 -mimétiques classiques qui agissent au bout de 5 à 7 minutes (47). Ces médicaments ne constituent pas des traitements de crises, donc ils seront utilisés au long cours et leur efficacité sur le contrôle des symptômes de l'asthme est continue. On n'observe pas de tachyphylaxie (échappement thérapeutique ou accoutumance) et ils améliorent l'hyperréactivité bronchique. (50-52)

 γ - Effets secondaires

Les effets secondaires sont mineurs :

- tremblements des extrémités disparaissant d'eux-mêmes au cours du traitement,
- tachycardies et palpitations, en général sans gravité,
- nausées et vomissements,
- risques d'hypokaliémie qu'il faudra surveiller.

Les contre-indications absolues sont rarissimes et le plus souvent d'ordre cardio-vasculaire :

- troubles du rythme non contrôlés,
- insuffisance cardiaque décompensée.

La précipitation d'un état de mal asthmatique ou l'augmentation de la mortalité liée à l'asthme sont les problèmes soulevés à la suite de différentes études conduites au Canada et en Nouvelle-Zélande (53-54) . Ces études cas-témoin ont mis en évidence que la prise de β -stimulants est associée à une augmentation du risque d'accident mettant en jeu le pronostic vital, avec une hypercapnie supérieure à 45 mm de Hg, ou a une augmentation du risque mortel.

Ces études montrent surtout que les patients les plus gravement atteints sont aussi les plus traités et donc, l'utilisation des β -stimulants à forte dose représente un marqueur de gravité de l'asthme et du non contrôle de l'inflammation. On insiste aujourd'hui sur le rôle majeur de l'inflammation et sur une inefficacité de ces substances sur la composante inflammatoire. L'utilisation régulière des β -stimulants à courte ou longue durée d'action impose donc d'associer un traitement anti-inflammatoire. (48)

δ - Indications

Les recommandations thérapeutiques suggèrent d'utiliser les β -stimulants en suivant des modalités différentes selon le degré de gravité de l'asthme.

De part leurs effets pharmacologiques et leur faible nombre d'effets secondaires, les β_2 -mimétiques sélectifs de courte durée d'action constituent le traitement de première intention de la crise d'asthme.

Les β_2 -stimulants à longue durée d'action doivent être réservés au traitement au long cours des asthmes nécessitant, malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés, un recours pluri-quotidien aux β_2 -stimulants sélectifs de courte durée d'action et/ou aux asthmes nocturnes.

La prescription des β_2 -mimétiques au long cours dans l'asthme ne peut se concevoir sans la prescription simultanée de corticoïdes inhalés afin de traiter la composante inflammatoire de la maladie, de prévenir les phénomènes d'antagonismes fonctionnels et éventuellement de tolérance liés à la diminution du nombre de récepteurs β_2 fonctionnels. (48)

	Thérapeutiques inhalées	Voie injectable	Voie orale
Administration	<p>Aérosol doseur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bérotec - Bricanyl - Ventoline - Maxair - Spreor <p>Longue action (LA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérévent - Foradil <p>Poudres pour inhalation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bricanyl Turbuhaler - Serevent Diskus - Ventodisks <p>Solutions pour aérosols</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventoline - Bricanyl 	<p>Sous-cutanée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bricanyl (terbutaline) - Salbumol - Ventoline <p>Intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbumol fort (seringue automatique ou perfusion) 	<p>Comprimés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbumol <p>Longue action</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxéol - Bricanyl LP <p>Solution buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventoline
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de crise - Traitement de fond 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de crises d'intensité moyenne à sévère - Traitement d'urgence 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la crise - Traitement de fond
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'infection bronchique ou de bronchorée, un traitement préalable ou concomitant est nécessaire. - Eviter son association aux IMAO 	<p>Administrer avec prudence chez les sujets atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabètes sucrés - insuffisance coronarienne - HTA - hyperthyroïdie - toute cardiopathie congénitale ou acquise 	
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Tremblement des extrémités - Palpitations - Tachycardie sinusale 	<ul style="list-style-type: none"> - Agitation - Sueurs - Tremblement - Palpitations 	
Posologie usuelle	<ul style="list-style-type: none"> - 2 bouffées 4 à 6 fois par jour - Durée d'action 4 à 6 h en moyenne 12h pour les LA 		<ul style="list-style-type: none"> - 3 à 4 prises par jour - LP et oxéol 1 ou 2 prises par jour
Surveillance	<ul style="list-style-type: none"> - Eduquer le patient - Vérifier l'observance 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas mélanger avec d'autres spécialités dans la même seringue ou perfusion - Prise des pulsations - Surveiller le comportement état clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre pulsations - Surveiller état clinique

Tableau 1 - Bronchodilatateurs sympathomimétiques β_2 -stimulants
d'après GODARD P et al. (5)

ε - Posologies

Les posologies des β_2 -mimétiques sont répertoriées dans le tableau suivant :

Voie veineuse et SC	Dose unitaire	Posologie
Salbutamol IV Bricanyl SC Salbutamol SC	ampoule = 1 mg/ml: ampoule = 500 μ g ampoule = 500 μ g	1 à 2 μ g/mn 1 ampoule 1 ampoule
Per Os	Dose unitaire	Posologie
Bricanyl LP Oxéol	5 mg/comprimé 10 mg/comprimé	1 à 2 cp/j 1 cp le soir
Inhalé : aérosol doseur	Dose unitaire	Posologie
Ventoline Bricanyl Bérotec Maxair Spreor	100 μ g/bouffée 250 μ g/bouffée 200 μ g/bouffée 200 μ g/bouffée 100 μ g/bouffée	2 bouffées à la demande 2 bouffées à la demande 2 bouffées à la demande 2 bouffées à la demande 2 bouffées à la demande
Inhalé : aérosol doseur	Dose unitaire	Posologie
Sérévent Foradil	50 μ g/bouffée 12 μ g/bouffée	2 bouffées x 2/j 2 bouffées x 2/j
Inhalé : poudre	Dose unitaire	Posologie
Ventodisk Bricanyl Turbuhaler	100 μ g/dose 500 μ g/dose	2 bouffées à la demande 2 bouffées à la demande
Nébulisation	Dose unitaire	Posologie
Salbutamol Bricanyl	5 mg/ml 5 mg/2 ml	2,5 à 5 mg 5 mg

* Longue durée d'action

Tableau 2 – Posologies des β_2 -mimétiques
d'après GODARD P et al. (5)

φ - Interactions médicamenteuses

Elles sont minimales dans la mesure où les β_2 -mimétiques ne modifient pratiquement pas l'action des autres médicaments. Cependant, il faut savoir que leur efficacité peut être modifiée par un pH acide. (5)

Traitement quotidien
*Adulte et enfant de plus de 4 ans**

Serevent™

salmétérol

1^{er} Bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action**

**Traiter en continu pour
protéger des symptômes
avec 2 prises/jour**

Serevent™ 25 µg
salmétérol



**2 bouffées
le matin + 2 bouffées
le soir******

Serevent™ DISKUS™ 50 µg ***
salmétérol Forme pour inhalation



**1 inhalation
le matin + 1 inhalation
le soir******

*En association avec un traitement anti-inflammatoire
continu comme les corticoïdes inhalés*

Un souffle de liberté

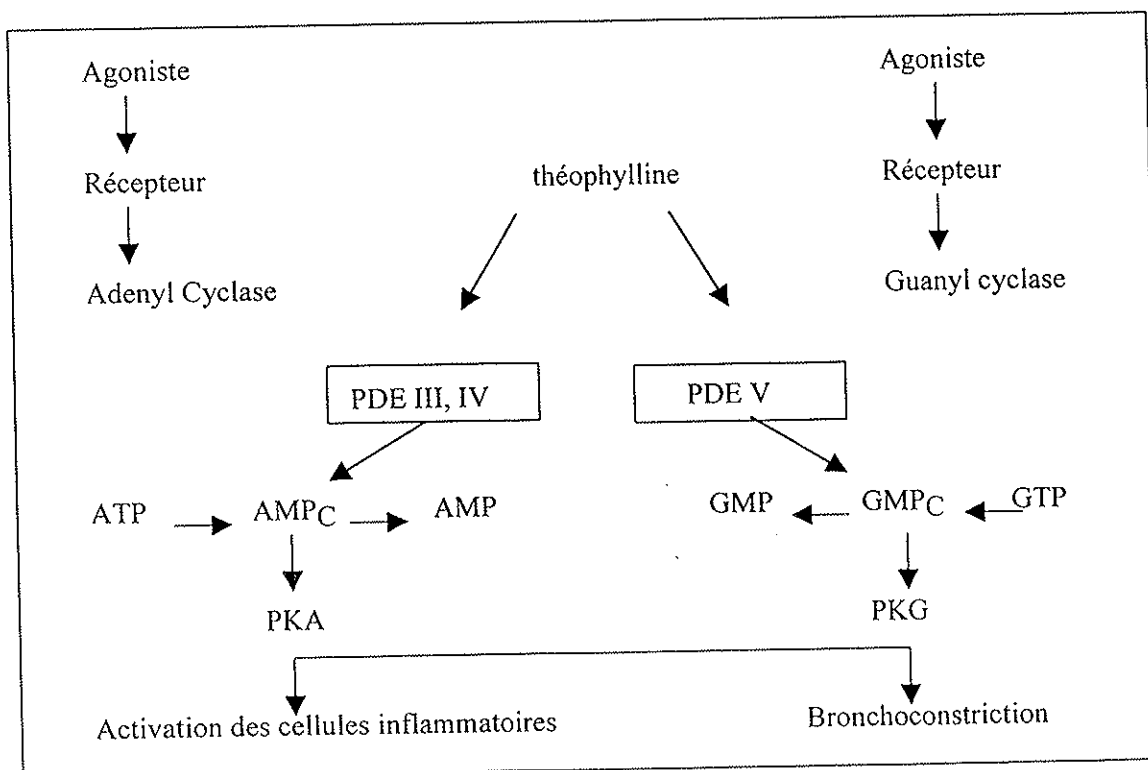
* Chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de B2-agonistes à action rapide et de courte durée et/ou en cas de symptômes nocturnes. En association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés
** Commercialisé en France. *** Spécialité particulièrement adaptée aux sujets inaptes à utiliser un aérosol-doseur **** Chez l'adulte dose maximale, si nécessaire, 100 µg matin et soir

b – Les méthylxanthines

La théophylline est la principale méthylxanthine utilisée dans le traitement de l'asthme. Il s'agit du plus ancien médicament de l'asthme qui fut introduit dans la Pharmacopée Française en 1937. (5) La connaissance de ses caractéristiques pharmacocinétiques et l'apparition de formes à libération prolongée en ont facilité le maniement. En effet, elles permettent de diminuer le nombre de prises à 2 par jour (voire même une seule prise par jour pour le xanthium), ce qui améliore la stabilité des taux sériques, et probablement l'observance thérapeutique. Cependant elles n'apparaissent plus aujourd'hui comme les molécules de référence, ayant été largement supplantées par les β_2 -mimétiques dont l'effet bronchodilatateur est beaucoup plus puissant. Leur utilisation est également limitée par l'importance et la fréquence des effets secondaires. (47)

 α - Pharmacologie

La théophylline est un inhibiteur non spécifique des différentes phosphodiésterases (dont il existe 5 iso-enzymes : PDE I à V) ; l'inhibition des PDE III et IV est responsable d'une augmentation de l'AMPC et donc d'une augmentation de la protéine kinase A ; l'inhibition de la PDE V entraîne quant à elle une activation de la protéine kinase G. (55)

**Inhibition des phosphodiésterases**

d'après P. BARNES (65)

L'action bronchodilatatrice de la théophylline, bien que certaine, est cependant moins importante que celle des agonistes β_2 , dans la mesure où l'on ne peut pas augmenter suffisamment les doses en raison de l'apparition d'effets toxiques (48).

Elle a aussi d'autres actions : augmentation de la clairance mucociliaire, amélioration de la contraction musculaire striée (diaphragme), stimulation de la respiration. la théophylline a également des effets anti-inflammatoires ; les preuves expérimentales in vitro sont nombreuses. (56-57)

Toutes les cellules impliquées dans l'inflammation bronchique de l'asthmatique (macrophages, polynucléaires, éosinophiles, neutrophiles) sont plus ou moins favorablement influencées. Les études in vivo confirment ces données récentes, la théophylline a un effet inhibiteur sur la réponse bronchique retardée après challenge allergénique et elle peut avoir des effets protecteurs sur l'hyperréactivité bronchique (5).

β - Effets de la théophylline

La théophylline sera responsable des effets suivants :

- bronchodilatation (pour un taux sérique compris entre 8 et 20 mg/l),
- réduction de la bronchoconstriction (histamine, métacholine),
- suppression de la réaction non immédiate induite par l'inhalation d'allergène,
- effets anti-inflammatoires,
 - . inhibition de l'exsudation plasmatique,
 - . inhibition de l'activité des cellules inflammatoires,
 - . immunomodulation,
- amélioration de la contraction diaphragmatique.

γ - Pharmacocinétique

Ces effets sont dépendants de la concentration sérique qui doit être maintenue dans une fourchette assez étroite. En effet, la dose thérapeutique de la théophylline est très étroite car en dessous de 5 mg/l de sérum l'effet bronchodilatateur est faible ; il augmente progressivement mais au-delà de 15 à 20 mg/l on observe des effets secondaires parfois sévères. (6) La marge thérapeutique est donc limitée (entre 8 et 20 mg/l) ; mais les mesures de la théophyllinémie sont relativement faciles à réaliser et permettent d'ajuster la posologie qui doit être d'environ 10 mg/kg/jour chez l'adulte. Par contre, la clairance de la théophylline est variable, elle peut être augmentée chez les enfants (posologie de 15 à 20 voire 30 mg/kg/jour) et les fumeurs. (5) (Tableau 3)

Augmentée par :

- activation enzymatique : rifampycine, phénobarbital, alcool
- tabagisme
- alimentation (riche en protéines, pauvre en sucres)
- cuisson au barbecue
- jeune âge

Diminuée par :

- inhibition enzymatique : cimétidine, érythromycine, ciprofloxacine
- allopurinol
- insuffisance cardiaque congestive
- maladies hépatiques
- pneumonie
- infections virales, vaccination
- alimentation riche en sucres
- grand âge

Tableau 3 – Clairance de la théophylline***δ - Voies d'administration***

La voie d'administration de la théophylline est fonction de l'indication.

Dans le traitement de l'urgence, la théophylline ne doit pas être administrée en IV flash, mais en perfusion lente sur 20 minutes, à la posologie de 6 mg/kg si le malade n'a pas de théophylline en traitement régulier. De plus en plus, les β_2 -mimétiques remplacent ce traitement malgré quelques rares travaux discordants. Il est généralement admis que la théophylline n'est pas indiquée dans le traitement de l'asthme aigu grave.

Les suppositoires étaient très prisés par les patients, or un suppositoire à 350 mg donne des théophyllinémies faibles de l'ordre de 3 à 5 mg/l, ce qui est nettement insuffisant. Par conséquent, le suppositoire ne peut constituer un mode d'administration régulier de la théophylline.

Les formes à libération prolongée per os ont en fait permis de rationaliser le traitement au long cours et d'améliorer son efficacité. La voie orale résume donc en pratique le mode d'administration de cette classe thérapeutique. (5)

ε - Les effets secondaires et les précautions d'emploi

Les effets indésirables sont variables d'un sujet à l'autre du fait de l'extrême variabilité du métabolisme individuel de la théophylline. Ces effets indésirables sont doses-dépendants et on pourra observer successivement : (6)

- Une irritabilité, une insomnie, une modification de comportement pouvant créer des difficultés scolaires chez des enfants traités au long cours. Tout ceci résulte d'une stimulation du système nerveux central.
- Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements).
- Une augmentation de la diurèse nécessitant une surveillance de la kaliémie.

Pour des doses supérieures à 20 mg/l, les effets toxiques peuvent être graves (convulsions, troubles du rythme cardiaque). Ils doivent être prévenus par une bonne éducation du patient et une surveillance régulière de la théophyllinémie. (60)

Lorsqu'un sujet asthmatique est traité par des méthylxanthines, il doit se conformer à un certain nombre de précautions : (Tableau 4)

- Respecter l'intervalle indiqué entre les prises (selon les produits), calculer la posologie selon le poids idéal chez l'obèse et adapter la posologie en fonction des effets indésirables et/ou des dosages plasmatiques.
- Diminuer la posologie de 50 % en cas d'insuffisance hépatique, cardiaque ou de fièvre, et de 25 % chez le sujet âgé ou en cas d'arrêt du tabac.
- A utiliser avec prudence en cas d'angor, d'hypertension artérielle, d'hyperthyroïdie, d'ulcère gastro-duodéal, d'épilepsie, d'antécédents convulsifs, en fin de grossesse et chez l'enfant de moins de 5 ans.
- Pour les formes injectables, éviter l'injection IM (douloureuse) et l'injection IV directe (risque de choc). Il est préférable de toujours les utiliser en perfusion IV lente. (61)

VOIE ORALE	
Administration	<ul style="list-style-type: none"> - Forme orale simple <ul style="list-style-type: none"> - Théophylline cp - Théolair cp - Forme à libération prolongée <ul style="list-style-type: none"> - Panphylline gel - Dilatrane gel - Euphylline gel - Théostat - Xanthium - Trentadil
Indications	Crise d'asthme et traitement de fond de l'asthme
Précautions	<p>Le métabolisme est hépatique. L'élimination est rénale et passe le placenta, d'où à administrer avec prudence en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - grossesse, - insuffisance hépatique, rénale, cardiaque ; <p>et aussi chez les personnes atteintes de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ulcère gastro-duodéal, - épilepsie, - hyperthyroïdie. <p>Associations déconseillées avec certaines thérapeutiques.</p>
Rythme d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - Formes simples en 3 prises espacées de 6 heures - Formes LP en 2 prises espacées de 12 heures, - ou une prise vespérale
Effets Indésirables	<p>En fonction de la sensibilité du malade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - excitabilité, nervosité, insomnie - tremblements des extrémités - céphalées, tachycardie - nausées, vomissements <p>Signes de surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - agitation, confusion mentale, convulsions - hypotension artérielle, tachycardie, hyperthermie, dépression respiratoire, impliquant réanimation d'urgence et lavage gastrique.
Posologie Usuelle	<p>Adulte : environ 10 mg/kg/j Enfant : de 15 à 30 mg/kg/j</p>

**Tableau 4 : Les méthylxanthines
d'après GODARD Ph et al. (5)**

φ - Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions ont été décrites, elles peuvent soit augmenter les taux sériques de théophylline avec un risque de surdosage (érythromycine, viloxazine, cimétidine, antifongique et énoxacine principalement) soit entraîner une diminution des taux plasmatiques en général par induction enzymatique (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) (48).

En fait, la théophylline a perdu l'indication de traitement de première intention de la crise d'asthme. Eventuellement, elle peut être associée sous forme intraveineuse dans le traitement de l'asthme aigu grave.

En traitement de fond et sous forme à libération prolongée, la théophylline est indiquée dans les asthmes non contrôlés par des doses correctes d'anti-inflammatoires et de β_2 -mimétiques.

c – Les atropiniques de synthèse

Les anticholinergiques ont été utilisés depuis des siècles dans le traitement de l'asthme sous forme de préparation de plantes à base de belladone (*Atropa belladonna*) ou de datura (*Datura stramonium*) contenant des anticholinergiques de référence comme l'atropine et la scopolamine. Des dérivés ammonium quaternaire de l'atropine, faiblement absorbés par les muqueuses en raison de leur charge positive, ont été développés afin de supprimer les effets secondaires cholinergiques systémiques de l'atropine lorsqu'elle est administrée en aérosol (48).

Les atropiniques de synthèse (ipratropium bromide = ATROVENT^{*}, bromure d'oxitropium = TERGISAT^{*}) sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. Ce sont des bronchodilatateurs moins puissants et plus lents que les β_2 -mimétiques. Ils ont aussi, théoriquement, un effet d'inhibition sur la clairance mucociliaire ; mais ceci n'a pas été retrouvé de manière formelle lors de l'administration par inhalation. (62)

Les anticholinergiques ne doivent pas être utilisés en première intention ou seuls dans l'asthme. Cependant, l'association des anticholinergiques et des β_2 -mimétiques (ipratropium + salbutamol = COMBIVENT^{*}, ipratropium + fénotérol = BRONCHODUAL^{*}) est synergique et peut être utile dans les asthmes sévères. Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en revanche, les anticholinergiques peuvent être utilisés comme traitement bronchodilatateur de première intention en fonction des tests de réversibilité de l'obstruction bronchique réalisés lors des épreuves fonctionnelles respiratoires. (48) (Tableau 5).

L'ATROVENT* est également disponible sous forme de solution et peut être administré en nébulisation (ampoule à usage unique dosée à 0,5 mg pour l'adulte ; à 0,25 mg pour l'enfant). L'indication préférentielle en est l'asthme aigu grave, en association avec les β_2 -mimétiques, et, bien sûr, les corticoïdes. Cependant, il est raisonnable de le prescrire à domicile, au long cours dans le cas d'asthme sévère, instable, cortico-dépendant. (63-64)

Globalement, les anticholinergiques sont bien tolérés, il faut seulement signaler la possibilité de glaucome aigu, avec la seule forme nébulisée, par contact direct avec l'œil.

	Thérapeutiques inhalées
Administration	Aérosol doseur - Tersigat - Atrovent - solution pour nébulisation (Atrovent)
Indications	- Traitement de fond de l'asthme sévère - Traitement des BPCO avec broncho-spasme réversible - Ils agissent surtout sur les bronches proximales
Précautions	- En cas d'infection bronchique ou bronchorrhée, un traitement préalable ou concomitant est nécessaire. - Déconseillés le premier trimestre de la grossesse
Effets indésirables	- Bouche sèche - Irritation pharyngée
Posologie usuelle	- Tersigat : 2 bouffées, 2 à 3 fois par jour - Atrovent : 2 à 4 bouffées, 3 à 4 fois par jour - Nébulisation : 0,5 mg, 2 à 4 fois par jour

***Tableau 5 : Les Anticholinergiques
d'après GODARD Ph et al. (5)***

Traitement quotidien
Enfant

BÉCOTIDE™ 250 µg*
béclométasone

**Traiter l'inflammation
pour préserver
le capital respiratoire⁽⁹⁾**

Asthme persistant
léger* à modéré
250 à 500 µg/j

1 à 2 bouffées/j



Asthme persistant
sévère jusqu'à
1000 µg/j

jusqu'à 4 bouffées/j

*Après inhalation, conseillez
au patient de se rincer la bouche*

* Dans l'asthme persistant léger de l'enfant,
après échec des cromones



2 – LES ANTI-INFLAMMATOIRES

L'asthme est caractérisé par une inflammation bronchique particulière et complexe se traduisant, entre autres, par un infiltrat cellulaire polymorphe. Les agents anti-inflammatoires interrompent le développement de l'inflammation bronchique observée dans cette maladie asthmatique (65) (même dans les asthmes modérés) et ont une action prophylactique et préventive. Ils peuvent aussi diminuer ou interrompre la cascade de réactions inflammatoires, dans les voies aériennes, qui sont initiées lors de la crise d'asthme (47).

Ce sont les corticoïdes qui en représentent l'archétype et les autres médicaments, tels que les cromones, et plus récemment les anti-leucotriènes (qui seront traités ultérieurement), se positionnent par rapport à eux. Les corticoïdes ont été utilisés pour la première fois au début des années 1950, la dexaméthasone a été introduite en 1963 et la bécloéthasone en 1970.

a – Les corticoïdes

Compte tenu de leurs nombreux effets secondaires par voie systémique, il a fallu attendre qu'apparaissent des produits efficaces par voie locale pour que ce traitement prenne la place majeure qu'il occupe actuellement chez l'asthmatique. Ils sont donc largement utilisés de nos jours car très efficaces mais il faut respecter quelques règles importantes :

- le choix du corticoïde doit tenir compte d'un compromis entre l'effet anti-inflammatoire et les effets secondaires ;
- Il faut apprécier leur efficacité le plus précisément possible : lors d'un traitement au long cours, il convient toujours de rechercher une posologie minimale efficace ;
- En cas de traitement par les β_2 -mimétiques longue durée d'action, ils doivent être prescrits en association (5).

α - Pharmacologie

Les corticoïdes ont une puissante action anti-inflammatoire. Au niveau cellulaire, ils agissent par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique (GRE = Glucocorticoid Response Element). Les glucocorticoïdes (GC) traversent librement la membrane cellulaire et se combinent à leur récepteur (GRE) cytoplasmique. Le complexe GRE-GC pénètre dans le noyau de la cellule et agit au niveau de l'ADN nucléaire pour moduler la synthèse de nombreuses protéines et cytokines. (figure 19). Il en résulte une augmentation de la synthèse de certaines protéines à activité anti-inflammatoire et une répression de la synthèse de protéines pro-inflammatoires (66).

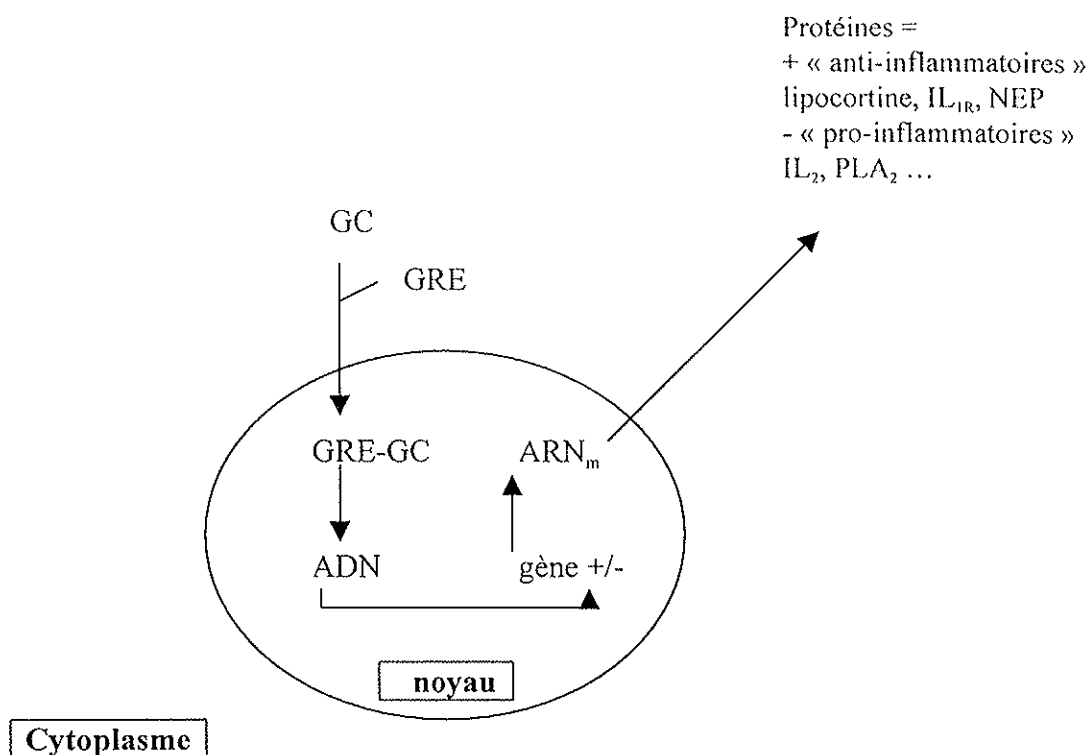


Figure 19 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes d'après GODARD Ph et al. (5)

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire très large. Par contre, ils n'ont aucun effet direct sur le muscle lisse bronchique et ne peuvent donc pas être considérés comme bronchodilatateurs. Les premiers effets sur la dyspnée et l'obstruction des bronches n'apparaissent que 30 minutes après l'administration ; ils restent faibles avant 2 heures et atteignent leur maximum entre 4 et 8 heures.

Leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement élucidés mais on retient : l'inhibition de la production des cytokines, la diminution de la perméabilité vasculaire, la réduction de la migration et de l'activation des cellules inflammatoires et l'augmentation de la réponse des β_2 -récepteurs du muscle lisse bronchique. (67)

β - Voies d'administration

Les voies d'administration sont extrêmement variées :

- La voie IV (2 à 4 mg/kg/jour) est réservée au traitement d'urgence de l'asthme aigu grave.
- La voie IM peut être utilisée pour un test aux corticoïdes à la posologie de 1,5 à 2 mg/kg/jour pendant 10 jours, pour apprécier la réversibilité maximale du TVO et ainsi permettre une meilleure efficacité du traitement d'entretien.

- Les corticoïdes dits " retard " (KENAKORT^{*}, DIPROSTENE^{*}, CELESTENE^{*} chronodose) n'ont pas d'indication chez l'asthmatique, pour au moins deux raisons : il est impossible d'adapter la posologie (pour traiter un syndrome dont la variabilité est une des caractéristiques majeures) et les effets secondaires sont beaucoup trop importants.
- La Voie per os est largement utilisée soit pour des cures courtes (5 à 10 jours), soit pour un traitement au long cours. Ce type de voie doit privilégier, les médicaments à demi-vie courte, la prise unique matinale et, dès que possible, la chronothérapie à jours alternés. Cependant, cette attitude n'est pas toujours possible ; il est parfois indispensable de maintenir un traitement en deux prises, à 8 heures et 16 heures. Cette éventualité doit rester exceptionnelle. Les spécialités par voie orale sont SOLUPRED^{*} (prednisolone), CORTANCYL^{*} (prednisone) ou MEDROL^{*} (methylprednisolone). (5)
- La corticothérapie inhalée représente un progrès majeur. La dexaméthasone n'est plus utilisée actuellement, elle est remplacée par deux grandes familles de corticostéroïdes inhalés (CSI) :

* les CSI halogénés

- . le dipropionate de béclométhasone (BECOTIDE^{*}, PROLAIR autohaler*, SPYR^{*}, BECLOJET^{*})
- . le flunisolide (BRONILIDE^{*})

* les CSI non halogénés

- . le budésonide (PULMICORT^{*})
- . le fluticasone (FLIXOTIDE^{*})

Ce sont des anti-inflammatoires puissants dont les effets secondaires sont minimes et se résument à une candidose oropharyngée et une raucité de la voix. La fréquence de ces effets indésirables est diminuée par l'utilisation d'une chambre d'inhalation et le rinçage de la bouche. Le passage systémique est très faible en particulier pour des doses inférieures à 1 mg/jour et n'expose donc pas à des effets secondaires graves. (67)

γ - Interactions médicamenteuses

Les corticoïdes sont inactivés au niveau du foie par le cytochrome P450, les maladies hépatiques sont donc susceptibles d'interférer. Il a été montré que celles qui entraîneraient un shunt pouvaient diminuer la clairance du budésonide.

δ - Effets secondaires et précautions d'emploi

Les effets secondaires des corticoïdes sont fonction du type, de la posologie et de la durée du traitement. Ils sont extrêmement nombreux. Par contre, il est important de différencier les traitements par voie générale et ceux par voie inhalée.

* Effets secondaires des corticoïdes par voie générale

Des posologies élevées peuvent entraîner en aigu des effets secondaires. Mais ils surviennent en général après plusieurs années pour des posologies élevées. On considère une dose totale annuelle supérieure à 2 ou 3 grammes comme pouvant donner les effets secondaires suivants : (tableau 6)

Au long cours	Dès les courtes périodes
ostéoporose nécrose aseptique retard de croissance freination surrénalienne atrophie sous-cutanée cicatrisation difficile immunodépression obésité cataracte aménorrhée	alcalose hypokaliémique diabète sucré hypertension artérielle rétention hydrosodée hémorragie digestive myopathie proximale glaucome modification de la thymie

Tableau 6 – effets secondaires des corticoïdes (67)

La corticothérapie est la pierre angulaire du traitement de l'asthme ; elle doit être utilisée largement, mais des précautions sont indispensables pour que l'efficacité soit nettement supérieure aux effets secondaires.

-- un régime sans sel est indispensable, surtout s'il existe une hypertension artérielle ou une prise de poids rapide.

-- en cas de douleurs gastriques, prescrire des antiacides ; si les douleurs persistent, une fibroscopie digestive est indiquée, de même qu'en cas d'antécédents d'ulcère.

Traitement quotidien
Adulte

FlixotideTM
FLUTICASONE

Un corticoïde inhalé
de nouvelle génération⁽⁸⁾

FlixotideTM 250 µg
FLUTICASONE



120 doses

FlixotideTM
FLUTICASONE

DISKUSTM 500 µg*
Poudre pour inhalation



60 doses

Asthme persistant modéré

**250 à 500 µg
2 fois par jour**

Asthme persistant sévère

**500 à 1000 µg
2 fois par jour**

*Pour un patient traité par béclométasone,
la dose de FLIXOTIDETM à préconiser est habituellement
la moitié de la dose de béclométasone utilisée.*

*Après inhalation, conseillez au patient
de se rincer la bouche*

* Spécialité particulièrement adaptée aux sujets inaptes à utiliser un aérosol-doseur

-- Un diabète latent ou des antécédents de diabète familial imposent un régime simple ; si le malade est sous chimiothérapie, un traitement par insuline est possible en cas de déséquilibre ; si le diabète est insulino-dépendant, il sera peut être nécessaire de modifier le traitement

-- L'ostéoporose cortisonique est trop souvent sous-estimée. L'absorptiométrie biphotonique est un examen facile pour guider le diagnostic, alors que le scanner osseux est moins sensible, plus coûteux et la biopsie osseuse n'est utile que pour le diagnostic différentiel. Les malades à risque (âge élevé, postménopause, immobilité) doivent être surveillés plus particulièrement. Un traitement par calcium doit être proposé chez ces malades à risque, mais aussi quand la masse osseuse est basse ou diminuée. Le traitement de l'ostéoporose avec tassements associés repose sur trois éléments: calcium, vitamine D et fluor (68).

* Les effets secondaires des corticoïdes inhalés

Ils sont l'objet de nombreux travaux. La candidose oropharyngée est le plus fréquent des effets secondaires et touche 4 à 13 % des malades, seulement 1/3 d'entre eux ont des symptômes. Cette fréquence est diminuée par l'utilisation d'une chambre d'inhalation et si le malade se rince la bouche après chaque utilisation. Une dysphonie peut également être observée ; elle est due à une dyskinésie des cordes vocales, éventuellement à une myopathie des muscles laryngés. Il est quelquefois nécessaire d'interrompre temporairement le traitement. Ces corticoïdes peuvent aussi être responsables de toux et de crises d'asthme mais cette éventualité est rare ; il convient soit d'utiliser des β_2 -mimétiques, soit de changer de corticoïdes. Il faut noter la possibilité d'observer des effets systémiques mais à un degré moindre que ceux décrits auparavant. (69)

b – Le nédocromil de sodium

Le nédocromil de sodium (TILADE^{*}) a des propriétés antiasthmatiques et anti-inflammatoires non négligeables. Il prévient la dégranulation des mastocytes et la libération des substances histaminiques (70).

Il est donc efficace dans le cadre de la prévention de l'obstruction bronchique induite par différents agents pharmacologiques et il faut noter qu'il est 4 à 10 fois plus actif que le LOMUDAL^{*} (cromoglycate de sodium), une autre cromone. (5)

Le nédocromil de sodium est uniquement administré en aérosol-doseur et il constitue un traitement au long cours dans les asthmes non sévères de l'enfant dès l'âge de 2 ans. Il a une action préventive et non pas curative. Il est également prescrit pour des asthmes d'origine allergique. (67).

Hormis son mauvais goût signalé par environ 15 % des malades, il ne présente pas d'effet secondaire. (2)

c – Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Ils n'ont aucune indication dans le traitement de l'asthme.

3 – LES TRAITEMENTS ANTI-ALLERGIQUES

L'allergie est un des grands facteurs étiologiques de l'asthme parmi et l'un des plus fréquents chez l'enfant d'âge scolaire et préscolaire. L'inhalation d'un allergène par un sujet sensibilisé entraîne une obstruction bronchique réversible ; celle-ci est due à une bronchoconstriction et à une inflammation bronchique. Les traitements anti-allergiques sont nombreux, mais ne relèvent pas tous du même mécanisme.

a – L'éviction des allergènes

L'éviction des allergènes est la première mesure à envisager. Lorsque l'allergène est reconnu et sa responsabilité affirmée, il faut que le malade en évite le contact. Cette mesure est particulièrement évidente pour les animaux domestiques, mais cela ne va pas toujours sans drame psychologique ; dans cette hypothèse il peut être proposé de laver l'animal régulièrement.

Elle est également possible pour les acariens de la poussière de maison : nettoyage de la literie, aération de la maison (ventilation, diminution de l'humidité relative), utilisation des acaricides (tous ne sont pas équivalents, il faut les utiliser régulièrement), séjour prolongé en altitude dans les cas les plus sévères (Briançon, Font-Romeu, Davos). (71) Il convient de signaler que les housses sur les matelas sont très efficaces mais les sommiers tapissiers ne doivent pas être négligés. Par contre cette éviction est souvent irréalisable dans le cadre des allergies respiratoires à des pneumallergènes externes (pollens) et parfois même internes (poussière, moisissure) en raison de certaines conditions sociales liées à un manque d'hygiène (humidité).

Cette mesure d'éviction pose aussi le problème des réorientations professionnelles chez certains sujets allergiques, aux poussières végétales (céréales, farine ...) ou à certains haptènes (en milieu industriel), lorsqu'il est impossible d'envisager un traitement désensibilisant spécifique.

Enfin, peut se poser, dans quelques cas privilégiés, le problème de la filtration d'air et de l'utilisation, pour certains asthmatiques, de "chambres sans allergène". Des résultats très intéressants ont été observés mais il s'agit d'installations coûteuses et dont la rentabilité, le caractère pratique et même l'efficacité restent discutables dans une affection aussi changeante que l'asthme. (71)

Il est rare toutefois que ces méthodes d'éviction soient suffisantes, elles sont mêmes parfois impossibles. Il faut alors faire appel à la désensibilisation, qui, elle, tend à créer une immunité spécifique contre l'allergène en cause. On parle alors d'immunothérapie.

b – La désensibilisation

C'est à Noon et Freeman, puis à Cooke (75-72) que l'on doit les premiers essais de ce traitement empirique dont l'efficacité longtemps discutée a été reconnue et dont la valeur est étayée maintenant par des notions biologiques extrêmement précises. Le principe de la désensibilisation est de diminuer la réactivité de l'organisme par des injections répétées de l'allergène à faibles doses puis à doses progressivement croissantes.

On essaye d'accoutumer le malade à l'allergène. C'est pourquoi Pasteur Vallery-Radot préférerait le terme d'accoutumance. Les allergènes les plus souvent utilisés sont les pneumallergènes tels que les pollens, la poussière de maison, accessoirement les moisissures et les poils d'animaux. (71)

α - Le mécanisme

Plusieurs théories essaient d'expliquer actuellement le mécanisme de cette désensibilisation. On admet le plus communément qu'elle entraîne l'apparition d'anticorps bloquants. (72) Ce sont des anticorps de type IgG qui, eux, sont protecteurs et bloquent la réaction d'hypersensibilité immédiate. (80) Ils ne se fixent pas sur les tissus, sont dépourvus de propriétés désensibilisantes, mais neutralisent in vitro l'antigène.

Les anticorps bloquants se combinent donc avec l'antigène et en neutralisent les propriétés immunologiques. Ces IgG sont retrouvés augmentés dans les sécrétions en même temps que les IgA. Toutefois, on ne constate pas toujours de rapport entre l'amélioration clinique et le taux des anticorps bloquants. (71)

Ce type de traitement bloque généralement l'élévation habituelle des IgE au cours de la saison (pollinique ou de la poussière) et diminue la réactivité lymphocytaire, in vitro, à l'allergène (NORMAN) (81).

Une autre théorie plus récente ferait intervenir l'induction d'une tolérance à l'antigène ou d'une stimulation des cellules T-suppressives inhibant la synthèse des IgE. (71)

Finalement il semble que la désensibilisation peut diminuer la capacité des basophiles à dégranuler et à libérer de l'histamine. (71)

β - Les indications

L'indication est essentiellement l'asthme de type allergique par hypersensibilité immédiate. Ce type de traitement ne sera entrepris qu'après une enquête allergologique précise qui déterminera avec certitude la responsabilité de l'allergène auquel le sujet n'a pu être soustrait. La désensibilisation sera donc entreprise dans le cas où les mesures d'éviction sont impossibles ou insuffisantes (poussière, pollen) et si un traitement médicamenteux d'essai (cromoglycate disodique) s'est révélé insuffisamment efficace. (71)

La désensibilisation est efficace chez l'asthmatique allergique à condition que les règles suivantes soient respectées : (5)

- l'allergène responsable des symptômes doit être identifié et unique ; une polysensibilisation est un facteur d'échec ;
- l'éviction de l'allergène s'impose dans toute la mesure du possible ;
- l'allergène doit exister sous forme purifiée, standardisée et lyophilisée ;
- le malade doit avoir des symptômes pendant suffisamment de temps pour justifier un traitement long, fastidieux et potentiellement, mais rarement dangereux (si il est mal fait) ;
- la désensibilisation n'a pas de vertu bronchodilatatrice.

γ - Les incidents du traitement

Ils sont très rares (urticaire généralisé, œdème de Quincke, malaise général, syncope vagale, choc anaphylactique ...) et sont assez souvent dus à une erreur de dosage, d'où la nécessité de faire pratiquer ces traitements par un personnel médical, familiarisé avec ces techniques. Quant aux risques de développement d'une périarthrite noueuse ou de manifestations auto-immunes évoquées sur la constatation de-complexes immuns circulants chez le sujet traité, ils n'ont jamais été confirmés sérieusement. (71)

δ - Le résultat

Il faut savoir que l'état allergique n'a pas été supprimé mais seulement masqué. On ne peut donc pas véritablement parler de guérison. Mais le traitement désensibilisant apporte un certain soulagement extrêmement important à de très nombreux sujets et c'est encore actuellement dans de nombreux cas d'asthme allergique le seul traitement actif. En principe les bons résultats obtenus sont spécifiques de l'allergène (graminées, ragweed ou autres) ; les petites doses sont inefficaces et il est difficile de fixer pour chaque malade la dose optimale qui entraîne le meilleur résultat avec le moins d'effets secondaires.

Il faut distinguer les résultats observés chez l'enfant de ceux observés chez l'adulte et la nature de l'allergène. Chez l'adulte, dans l'ensemble, ces traitements n'ont pas toujours une grande efficacité et sont difficilement appréciables dans une maladie au long cours comme l'asthme. Néanmoins, il faut noter à l'actif de la désensibilisation, son action à long terme : JOHNSTONE a montré que 50% des enfants atteints de pollinose faisaient de l'asthme dans les 4 années qui suivaient, tandis qu'aucun ne devenait asthmatique parmi les sujets traités. (71)

La désensibilisation est en cours d'évolution et de nouveaux types de traitements sont en cours d'évaluation : par voie orale, nouveaux allergènes, utilisation de peptides. (5)

c - le cromoglycate de sodium

Le cromoglycate de sodium (LOMUDAL^{*}) a été introduit dans la Pharmacopée en 1970 ; il est toujours aussi utilisé ce qui souligne son grand intérêt. Classiquement décrit comme un " stabilisateur " de membrane au niveau des mastocytes et des basophiles, il inhibe en fait la libération des médiateurs chimiques par un grand nombre de cellules inflammatoires. C'est donc également un anti-inflammatoire comme les corticoïdes ou le nédocromil.

Il est administré à la posologie de 2 inhalations 2 à 4 fois par jour et il n'entraîne aucun effet secondaire. Il n'est actif que dans le cadre d'un traitement préventif, c'est à dire sur un "terrain bien préparé". C'est en ce sens qu'il est plus qualifié d'antiallergique que d'anti-inflammatoire. (5)

d - Le Kétotifène

Le kétotifène (ZADITEN^{*}) est une molécule originale, active per os, à la posologie de 1 ou 2 prises par jour pendant au moins 3 mois. Il a un certain pouvoir anti-inflammatoire et permet une réduction au moins partielle de l'hyperréactivité bronchique. Par ailleurs, il exerce une action inhibitrice prolongée sur les réactions histaminiques par blocage des récepteurs H₁ sans avoir d'effet antagoniste vis à vis de la sérotonine ou de l'acétylcholine. Il est bien supporté, hormis un certain degré de somnolence ou d'augmentation de l'appétit qui peut apparaître temporairement dans les premiers jours du traitement. Il s'avère intéressant dans le cadre d'une prévention. (5)

Une forme à libération prolongée est disponible depuis peu et mérite d'être évaluée, notamment chez l'adulte.

4 - LES AUTRES TRAITEMENTS

a - Les antihistaminiques anti-H₁

Ce sont des analogues structuraux de la chaîne latérale de l'histamine, ils inhibent la fixation de celle-ci sur son récepteur H₁. Certains d'entre eux ont également des effets antiallergiques, autrement dit, ils diminuent la sécrétion de médiateurs chimiques lors du conflit allergénique. La somnolence est un des effets secondaires parmi les plus fréquents et les plus redoutables, qui ont limité leur utilisation. Les antihistaminiques modernes n'ont plus ce désagrément et peuvent être prescrits plus largement. (tableau 7)

DCI	Nom	Posologie	Durée d'action
Cétirizine	VIRLIX [*] ZYRTEC [*]	1 cp (10 mg)/j	12 à 24 h
Méquitazine	PRIMALAN [*]	10 mg/j	12 à 24 h
Loratadine	CLARITINE [*]	1 cp (10 mg)/j	24 h
Astémizole	HISMANAL [*]	1 cp (10 mg)/j	12 à 24 h

Tableau 7 – Principaux antihistaminiques non sédatifs

Ces médicaments sont actifs surtout sur la rhinite et la conjonctivite. Parmi toutes les études réalisées sur l'asthme, rares sont celles qui ont montré une efficacité clinique. (82) Cependant, l'asthme est souvent associé à une rhinite ; celle-ci doit être prise en compte de manière précise.

b – Le contrôle de l'environnement

Il s'agit souvent d'une étape négligée. L'éviction des allergènes a été envisagée, le tabagisme passif (notamment des enfants) doit être combattu, un asthme professionnel peut imposer un changement de poste de travail. Il est plus difficile de faire adopter des mesures antipollution, elles concernent plus les pouvoirs publics. (2)

c – L'antibiothérapie

Elle n'est que rarement indiquée, hormis en cas de sinusite bactérienne évidente avec fièvre associée. En fait, une bronchorrhée d'allure purulente est en fait bien souvent signe d'asthme hypersécrétant, riche en éosinophiles. (2)

d – La rééducation respiratoire

Elle est indiquée dans les cas les plus sévères. En effet, le contrôle de la crise est possible par une bonne éducation de la respiration passant par le contrôle des muscles expiratoires et du diaphragme.

e – La psychothérapie

Il est rare qu'un asthme soit exclusivement déclenché ou entretenu par un conflit de nature psychologique. A l'inverse il n'est pas rare que l'asthme retentisse sur l'équilibre du malade. Une prise en charge du malade et de sa maladie s'impose mais elle est difficile à codifier tant les situations sont variées et variables.

- Les techniques de relaxation peuvent être enseignées pour un meilleur contrôle de la crise.
- Les dérivés tricycliques non seulement ne sont pas contre-indiqués chez un asthmatique, mais peuvent améliorer l'hyperréactivité bronchique.
- Une prise en charge de l'entourage est parfois nécessaire ; il a été montré qu'un syndrome dépressif était fréquent chez les mères d'enfants asthmatiques. (5)

f – Les séjours en altitude

Ils sont parfois indiqués car ils permettent une éviction totale des acariens, une séparation avec le milieu familial et une éducation du malade.

III – LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1 – L'OBJECTIF

L'objectif est de contrôler les symptômes, de maintenir une activité normale, y compris pour le sport, de maintenir une fonction pulmonaire aussi proche que possible de la normale, de prévenir les crises et de prévenir le TVO irréversible ainsi que d'éviter les effets secondaires des médicaments. (2)

Pour atteindre ces objectifs, il convient d'une part, d'apprécier la sévérité de l'asthme, d'éduquer les malades, d'obtenir la suppression des facteurs aggravants, d'élaborer des stratégies thérapeutiques au long cours, tenant compte du fait que l'asthme est une affection chronique mais aussi variable au cours du temps. Il convient d'autre part, de traiter les poussées de la maladie en fonction de leur sévérité et bien entendu d'établir une surveillance régulière des malades. (67)

2 – SEVERITE DE L'ASTHME

La sévérité de l'asthme doit être déterminée dès que le diagnostic est porté. Elle sera analysée en se fondant sur :

- la fréquence et l'intensité des crises,
- l'importance et la réversibilité de l'obstruction bronchique,
- le retentissement sur la vie familiale et professionnelle,
- la surveillance du débit de pointe (DEP) à domicile matin et soir, pour dépister les obstructions bronchiques non ressenties par le malade et en apprécier la gravité,
- le traitement en cours.

Il est ainsi possible de distinguer trois degrés de sévérité (tableau 8) :

- **l'asthme léger**, caractérisé par la rareté des crises et une fonction pulmonaire normale en dehors des poussées.
- **L'asthme modéré** (qui perturbe l'activité et/ou le sommeil des malades) est caractérisé par la présence de 2 à 5 crises modérées par semaine. La fonction respiratoire est légèrement perturbée avec un DEP entre 60 et 80 % des valeurs théoriques mais il se normalise après inhalation de β_2 -adrénergiques.
- **l'asthme sévère** est caractérisé par de nombreuses crises sévères associées à une limitation des activités diurnes et à une symptomatologie nocturne quasi constante. L'obstruction bronchique est permanente. On retrouve souvent une hospitalisation dans l'année précédente.

Sévérité	Légère	Modérée	Sévère
Clinique			
Fréquence des crises (par semaine)	0 ou 1	2 à 5	tous les jours
Réveil nocturne (par mois)	0 ou 1	> 2	tous les jours
Activité	Normale	nécessite la prise de bronchodilatateurs	limitée
Débit expiratoire de pointe			
Valeur de base après bronchodilatateur	> 80 % normale	60 à 80 % normale	< 60 % diminuée
Variation nyctémérale	< 20 %	20 à 30 %	> 30 %

Tableau 8 – Sévérité de l'asthme d'après la classification internationale de l'asthme, conférence de consensus 1992

3 – MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

a – Education du malade

L'éducation du malade asthmatique est indispensable et doit être régulièrement répétée. Les informations à fournir au malade sont variables et dépendent de la sévérité de sa maladie mais aussi de son niveau socio-économique.

Lors d'une première consultation, il est important de fournir au malade des informations sur sa maladie et les différents traitements requis (en particulier, les effets respectifs des traitements anti-inflammatoires et bronchodilatateurs). L'éducation doit permettre une prise correcte des aérosols-doseurs et ainsi une meilleure efficacité thérapeutique. Il est de plus nécessaire d'expliquer les différentes mesures permettant de limiter la symptomatologie (éviction du tabac, des irritants, des allergènes).

De nombreux asthmatiques perçoivent mal la gravité de leurs symptômes et la dégradation de leur état, en particulier lorsque celle-ci est progressive. L'utilisation d'un débitmètre de pointe, 1 à 2 fois par jour, permet d'obtenir une mesure objective de l'obstruction bronchique et de ses variations nyctémérales. L'éducation des malades permet de leur expliquer l'intérêt de la surveillance du DEP et l'utilisation correcte de celui-ci. On pourra ainsi déterminer la valeur maximale de chacun des malades lors de mesures en période stable.

Par la suite, le contrôle régulier à chaque consultation de l'observance thérapeutique, mais aussi de la bonne utilisation des aérosols-doseurs est indispensable. En effet, de nombreux facteurs contribuent à une mauvaise observance : utilisation inadéquate des aérosols-doseurs, effets secondaires, coût du traitement, complexité du traitement, sous-estimation de la sévérité de la maladie asthmatique, problèmes psychologiques. (67)

b – Traitement de fond

Son principe est de prescrire un traitement d'attaque pour soulager rapidement les symptômes et corriger le plus possible l'obstruction bronchique. Il est préférable de trop traiter que de sous traiter et ainsi d'être condamné à courir après les symptômes. La diminution de la pression thérapeutique ne peut être envisagée que dans un deuxième temps, si l'évolution est favorable et, si la stabilité est observée pendant un temps suffisamment long. (5)

Afin d'adapter le traitement de fond à chaque cas, une classification en quatre stades de gravité croissante, reposant sur des critères objectifs, a été retenue. (Tableau 9)

-- STADE I

L'asthme est intermittent, les crises sont rares, au maximum 1 à 2 fois par mois, il n'y a pas de réveil nocturne ; le VEMS est normal, ou très proche de la normale ; le débit de pointe est stable. Il n'y a pas eu d'hospitalisation au cours de la dernière année.

Le traitement fait alors appel aux β_2 -mimétiques à la demande (moins de 3 fois/semaine). Avant effort ou exposition à un allergène, l'inhalation de β_2 -mimétiques et/ou de cromoglycate de sodium peut prévenir une crise. (67)

-- STADE II

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître une prise de β_2 -mimétiques supérieures à 2 ou 3 fois/semaine comme le signal d'une sévérité nette de l'asthme qui impose un traitement quotidien avec des anti-inflammatoires.

Donc, en plus des β_2 -mimétiques, les corticoïdes inhalés vont être prescrits. Il est également recommandé, en particulier chez l'enfant, de n'utiliser que les cromones dans un premier temps. (5, 67)

-- STADE III

Les symptômes sont quasi journaliers, réveillent le malade plusieurs fois par semaine, le DEP enregistre une instabilité nette, le VEMS est altéré mais se corrige presque complètement après inhalation de β_2 -mimétiques. Il y a eu des crises graves imposant une hospitalisation.

Le traitement fait appel à des β_2 -mimétiques inhalés à la demande (moins de 3 à 4 fois par jour) associés à une théophylline (en continu). Les β_2 -mimétiques longue action, en inhalation ou per os, sont particulièrement indiqués en cas d'asthme nocturne persistant. Finalement, les corticoïdes inhalés sont prescrits à forte posologie [$\geq 1000 \mu\text{g/j}$] avec l'autohaler, sous forme de poudre ou avec une chambre d'inhalation. (5, 6, 67)

-- STADE IV

C'est le stade de la gêne permanente associée à des accès dyspnéiques fréquents. Le TVO est important, la qualité de vie est altérée et dans certains cas le malade a été hospitalisé auparavant pour crise grave.

La corticothérapie inhalée doit être utilisée à fortes doses [$\geq 800 \mu\text{g/j}$] de façon à éviter, ou si cela n'est pas possible, à limiter la corticothérapie par voie générale. La place des β_2 -mimétiques à longue durée d'action reste discutée même s'ils apportent le plus souvent une nette amélioration symptomatique. Si une corticothérapie par voie générale est indispensable, elle sera minimale et si possible prescrite de façon discontinue. Tout ceci s'ajoute au traitement de base proposé pour un asthme de stade III. (5, 6, 67)

ETAT CLINIQUE AVANT TRAITEMENT				
Stades	I	II	III	IV
Accès diurne	< 2/semaine	> 2/semaine		Fréquents
Accès nocturne	<2/semaine	> 2/semaine		Fréquents
Etat inter-critique	Vie normale	Traitement quotidien		dyspnée continue
DEP % normal	> 80 %	de 70 à 80 %	de 60 à 70 %	< 60 %
Variation du DEP	< 20 %	de 20 à 30 %		> 30 %
Objectifs du Traitement	Contrôle de l'asthme . Crises rares . Pas de limitation d'activité . Variation du DEP < 20% . DEP quasi normal . Iatrogénie nulle . Pas de besoin de consultation en urgence			Symptomatologie minimale . Activité la moins réduite possible . variations minimales du DEP . DEP optimum . Iatrogénie minimale
TRAITEMENTS				
Stades	I	II	III	IV
Corticostéroïde inhalé (en bouffées/j)	0	2 à 4	4 à 8	8
β_2 -mimétiques inhalés à la demande (nbre d'administrations)	< 3 fois/semaine	jusqu'à 4 x 2 bouffées par jour		
A discuter		Cromones chez l'enfant	β_2 -mimétiques "retard" théophylline, anticholinergique	
Progression vers le pallier thérapeutique supérieur si l'asthme est insuffisamment contrôlé. Envisager une cure de corticothérapie, si DEP < 60% de la valeur escomptée. Réduire le traitement au pallier inférieur si l'objectif fixé a été atteint pendant une période prolongée.				

DEP = Débit expiratoire de pointe

Tableau 9 – Traitement de fond de l'asthme selon la gravité

d'après la classification internationale de l'asthme, conférence de consensus - 1992

c – Surveillance

La surveillance régulière des malades est indispensable. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un élément fondamental dans le diagnostic et l'évaluation de la sévérité d'un asthme, mais elles sont aussi indispensables à la surveillance. La mesure du VEMS d'un asthmatique devrait être faite au moins une fois par an.

D'autre part, l'asthme évoluant par crise, le patient doit pouvoir s'autotrainer conformément aux recommandations que son médecin lui a données, et connaître les symptômes justifiant une consultation rapide.

Cette autogestion peut s'appuyer sur la reconnaissance des signes cliniques ou, lorsque le profil du patient le permet, sur la mesure au domicile du DEP grâce à un débitmètre de pointe ou « peak flow ». Dans ce cas l'autogestion utilise une échelle « tricolore » pour les différentes valeurs du DEP que le patient peut mesurer pour évaluer son état respiratoire. (67) (figure 20)

- **Zone verte = asthme contrôlé**

Tout va bien. Pas ou peu de symptômes, le DEP est stable entre 80 et 100 % de la valeur théorique. Le traitement est efficace et donc il convient de déterminer le traitement adéquat minimal pour maintenir le malade dans cette zone.

- **Zone jaune = vigilance**

Les symptômes réapparaissent (toux, sifflements diurnes et/ou nocturnes) et le DEP chute entre 50 et 80 % de la valeur théorique, on devient instable (variations nyctémérales de 20 à 30 %). Ceci signifie qu'il existe une aggravation temporaire nécessitant une augmentation du traitement par β_2 -mimétiques et corticoïdes (augmentation des doses inhalées ou courte cure par voie générale). Si le malade est fréquemment dans la zone jaune, cela signifie que le traitement de fond est insuffisant et qu'il doit être renforcé.

- **Zone rouge = urgence**

La symptomatologie est alors invalidante, le DEP est inférieur à la moitié des valeurs optimales du malade. Si le DEP ne s'améliore pas après la prise de β_2 -mimétiques, il convient de contacter un médecin pour mettre en route un traitement d'urgence.

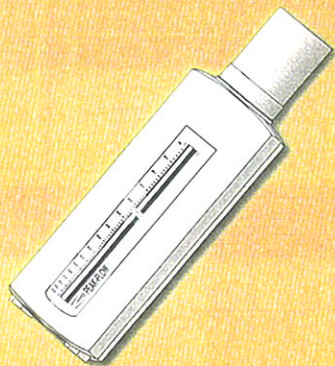
En cas d'amélioration, les mesures à prendre sont celles de la zone jaune et un contact médical doit être rapidement pris pour réadapter un traitement de fond insuffisant.

LE DÉBITMÈTRE DE POINTE (OU PEAK-FLOW)

Le débitmètre de pointe permet la mesure instantanée du degré d'obstruction des bronches. C'est un instrument efficace de détection et de suivi de l'asthme. Il peut aider notamment à prévenir les crises.

Il s'utilise comme suit :

- 1 Placer le curseur en bas de l'échelle graduée.
- 2 Inspirer À FOND, menton levé.
- 3 En mordant légèrement l'embout, souffler aussi FORT et VITE que possible.
- 4 Répéter deux fois les précédentes étapes en se reposant entre chaque mesure.
- 5 Noter la meilleure valeur obtenue sur l'embout jetable.
- 6 En fonction du sexe, de l'âge et de la taille du patient, déterminer à l'aide du tableau correspondant la zone (verte, orange, rouge) dans laquelle il se situe.



Lecture des tableaux

Taille (en cm) : indique la taille de l'individu effectuant le test.

Taille	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195
DEP	338	355	371	388	404	421	437	454	470	487
50 ans	338/270	355/284	371/297	388/310	404/323	421/337	437/350	454/363	470/376	487/390
	270/169	284/178	297/186	310/194	323/202	337/211	350/219	363/227	376/235	390/244
	<169	<178	<186	<194	<202	<211	<219	<227	<235	<244

DEP (en litre/mn) : Débit expiratoire de pointe (valeur théorique).

Âge : indique l'âge de l'individu effectuant le test. Chez l'enfant, l'âge ne constitue pas une variable significative.

Vert : 100 à 80 % du DEP théorique. Tout va bien !

Orange : 80 à 50 % du DEP théorique. Une consultation est nécessaire.

Rouge : inférieur à 50 % du DEP théorique. Attention, la consultation d'un médecin est indispensable.

Figure 20 : Mesure du DEP par le débitmètre de pointe

d - Traitement de la crise

La crise d'asthme est caractérisée par l'aggravation de la toux, de la dyspnée, de la sensation d'oppression thoracique et des sifflements. L'examen du thorax révèle une distension du thorax et la présence de sibilances. L'obstruction bronchique est majorée (chute du VEMS et du DEP).

Les crises peuvent être parfois soudaines, développées en moins d'une heure. Le plus souvent il s'agit d'une aggravation banale qui se prolonge et résiste au traitement, voire s'aggrave peu à peu.

La gravité de la crise doit être appréciée rapidement de façon à mettre en route un traitement adapté éventuellement en milieu hospitalier (tableau 10). Plusieurs éléments font craindre une crise très sévère avec un risque vital : une utilisation chronique ou récente d'une corticothérapie systémique, une hospitalisation pour asthme dans l'année passée, une ventilation assistée pour asthme et bien sûr une mauvaise observance thérapeutique.

Sévérité	Légère	Modérée	Sévère	Risque mortel
Dyspnée	à l'exercice	à la parole	au repos	confusion
Agitation	+/-	++	++	
FR(/min)	augmentée	augmentée	> 30	
Tirage	non	oui	oui	
Sibilants	fin expiration	++	++	Respiration paradoxale silence bradycardie
FC (/min)	< 100	100 à 120	> 120	
Pouls paradoxal	non	+/-	+	
Débit de pointe (% maximal)	70 à 80	50 à 70	< 50	
PaO ₂ (mmHg)	normale	> 60	< 60	
PaCO ₂ (mmHg)	< 45	< 45	>45	
SaO ₂ (mmHg)	> 95	91 à 95	< 90	

FR = Fréquence respiratoire – FC = Fréquence cardiaque

Tableau 10 – Sévérité d'une crise d'asthme
d'après la classification internationale de l'asthme, conférence de consensus 1992

Lors d'une crise, le premier traitement est la prise de β_2 -mimétiques inhalés (2 à 4 bouffées toutes les 20 minutes pendant 1 heure). Si le DEP ne redevient pas supérieur à 80 % des valeurs normales, il convient d'adjoindre une corticothérapie comme décrit précédemment.

Cependant, toute crise, sévère d'emblée, ou chez un sujet à risque, ou qui ne répond pas au traitement ambulatoire habituel nécessite une hospitalisation et la mise en route du traitement suivant : (tableau 11)

-- l'oxygénothérapie

Elle permet de rétablir une saturation artérielle supérieure à 90 %

-- les β_2 -mimétiques

Ils sont utilisés soit en nébulisation (3 fois la première heure puis toutes les 1 à 3 heures avec un débit de 6 à 8 l/min d'oxygène pendant 15 minutes) soit en perfusion continue.

---le bromure d'ipratropium

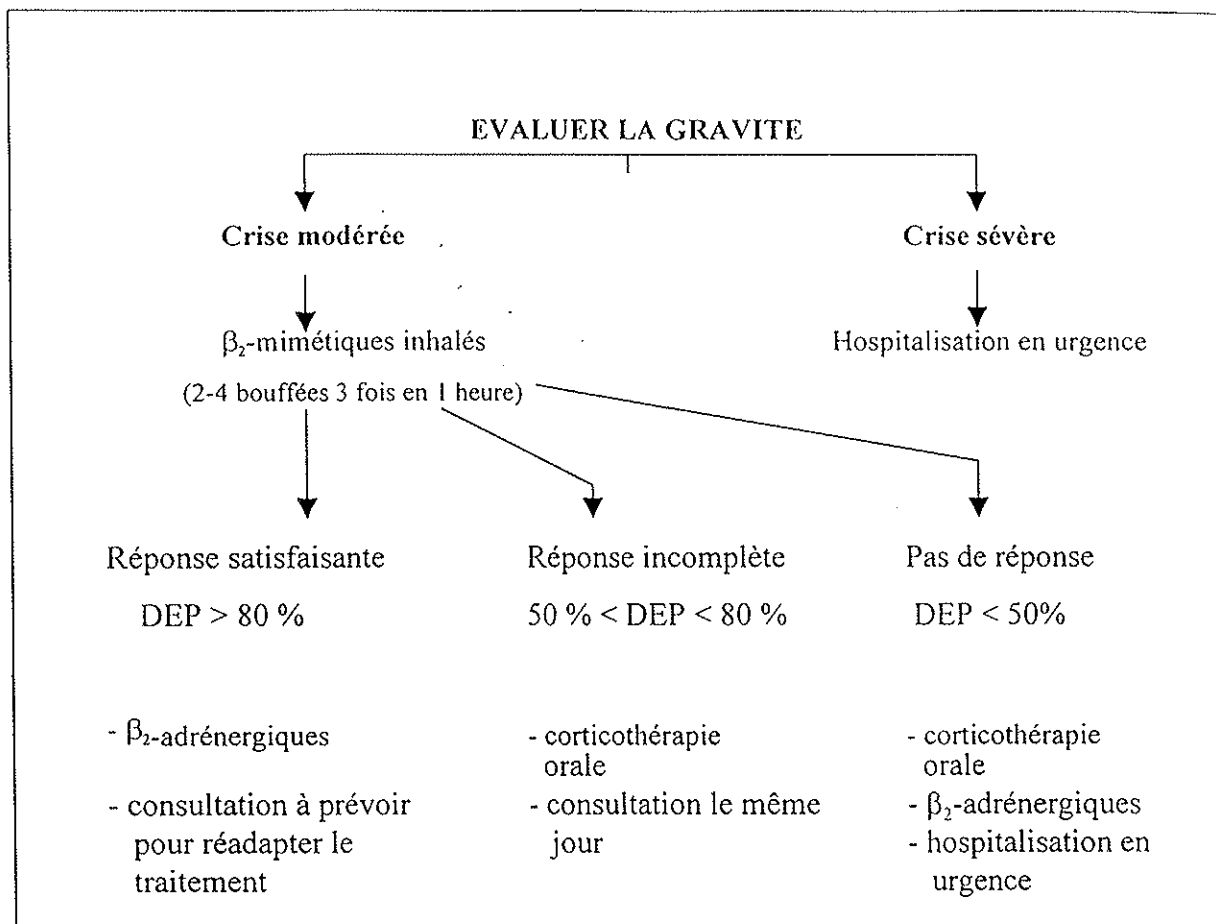
Il peut être nébulisé en association avec les β_2 -mimétiques (salbutamol, terbutaline, fénotérol).

-- la corticothérapie systémique

Elle est systématique per os ou en intraveineuse.

-- l'antibiothérapie est indiquée seulement en cas d'infection bactérienne bronchique et/ou sinusienne.

Le traitement devra permettre une amélioration de l'état clinique, des épreuves fonctionnelles respiratoires, de la PaO₂ et du DEP. Une réadaptation du traitement de fond est le plus souvent à envisager à l'issue de cette crise sans oublier l'éducation et le suivi régulier du malade.



**Tableau 11 – Conduite à tenir lors d’une crise d’asthme
d’après la conférence de consensus 1992**

4 – FACTEURS DE NON OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

L’observance thérapeutique de l’asthmatique est faible. On estime que 30 à 50 % des patients prennent l’intégralité de leur traitement. Les facteurs de non observance sont multiples.

a – La relation malade-maladie

Les asthmatiques peuvent “ s’accoutumer ” à leur dyspnée, surtout lorsqu’elle est chronique, et les patients les plus à risque n’appelleraient le médecin qu’à un stade évolué de leur maladie. C’est l’une des raisons qui plaide en faveur de la surveillance régulière du DEP. Cet élément ne doit pas être le seul critère de surveillance car sa sensibilité est bonne mais l’utilisation de l’appareil de mesure n’est pas toujours correcte.

D'autre part, certains patients acceptent mal leur maladie . Il est probable que des facteurs psychiques aggravent la maladie, mais comme toute maladie chronique handicapante, l'asthme peut induire une réaction de refus des contraintes thérapeutiques qu'il impose. Ce comportement est particulièrement marqué au cours de certaines périodes de l'existence (adolescence).

b – Un traitement de fond pour une maladie évoluant par crise

Ce contraste et la variation spontanée importante des symptômes au cours de l'asthme, expliquent que de nombreux patients ne voient pas l'intérêt de poursuivre un traitement quotidien aux bénéfices immédiats imperceptibles.

Ceci est encore plus net si le traitement a des effets secondaires gênants. Les traitements inhalés entraînent beaucoup moins d'effets indésirables généraux, mais déclenchent parfois une toux irritative, plus due au gaz vecteur qu'au principe actif. Certains produits ont un goût désagréable qui en décourage la prise. Les effets secondaires locaux diminuent l'observance et doivent être prévenus, ceci s'observent essentiellement avec les corticoïdes.

c – Des difficultés techniques pour réaliser une inhalation efficace

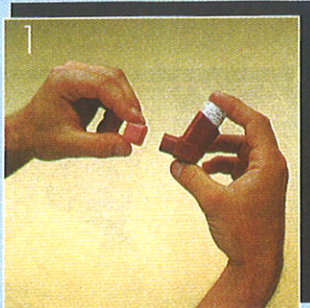
L'utilisation des traitements inhalés n'est pas toujours bien assimilée par les patients, c'est dans ce cas que le rôle du pharmacien est fondamental quelque soient les appareils utilisés. Les mouvements respiratoires sont identiques, mais les dispositifs les plus anciens (aérosols-doseurs) et les plus répandus nécessitent une bonne coordination entre le doigt qui déclenche l'inhalateur et le début de l'inspiration (figure 21).

Les nouveaux dispositifs ne nécessitent pas la coordination des gestes, le transport étant assuré par l'inspiration après que la dose ait été rendue disponible par armement du système :

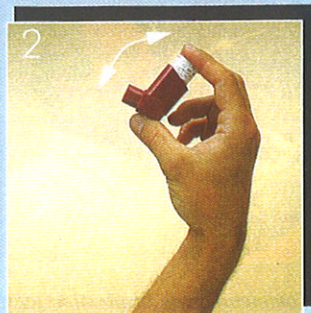
- armement préalable avec un levier : DISKUS^{*} et AUTOHALER^{*} (Figure 22-23)
- armement par rotation : TURBUHALER^{*}
- armement par perforation d'une dose : DISKHALER^{*} (Figure 24)
- système de dose en gélules : FORADIL^{*}

Une bonne inspiration reste indispensable dans tous les cas.

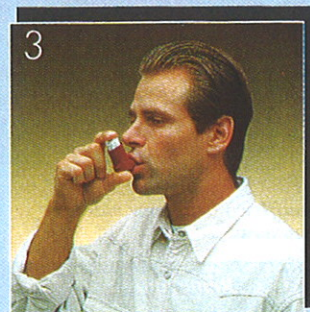
L'AÉROSOL-DOSEUR



1
Retirer le capuchon protecteur



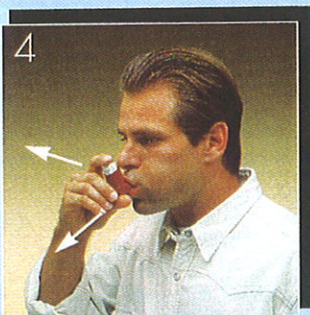
2
Agiter l'aérosol



3
Introduire l'embout dans la bouche, le coincer entre les dents et serrer les lèvres autour

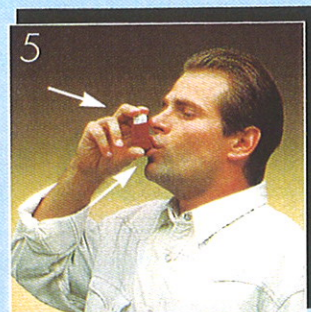
PB 5044-9803

Avant d'utiliser un aérosol-doseur, lisez attentivement ces conseils (cf recto)

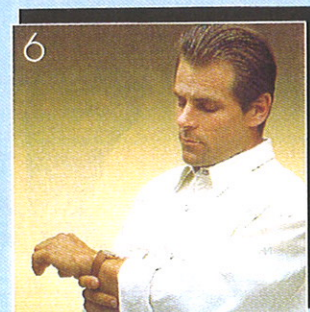


4
Souffler à fond pour vider les poumons

Remarques :
Revoir votre technique d'inhalation lors de chaque visite chez votre médecin. Demander à votre pharmacien de vous conseiller.



5
Commencer une inspiration lente et profonde par la bouche et appuyer sur l'aérosol, tout en continuant d'inspirer

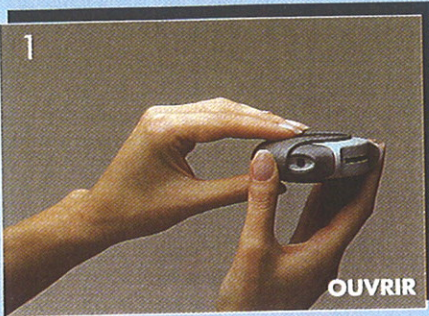


6
Retenir votre inspiration pendant 10 secondes et expirer normalement

Figure 21 - Mode d'emploi d'un aérosol doseur classique

DISKUS™
Inhalateur de poudre

Avant d'utiliser un diskus,
lisez attentivement ces conseils :



OUVRIR

Faire pivoter le couvercle en mettant le pouce dans l'encoche. Le pousser aussi loin que possible.



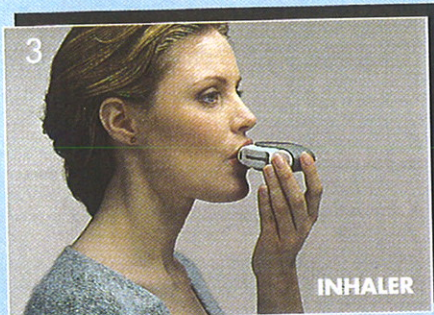
PRÉPARER LA DOSE

Actionner le levier vers l'extérieur, en le poussant le plus loin possible jusqu'à entendre le déclic. La dose est prête à être inhalée.

PB 5045-9803

Avant d'utiliser un diskus, lisez attentivement ces conseils (cf recto)

Répéter les 4 étapes si vous devez
prendre 2 inhalations.

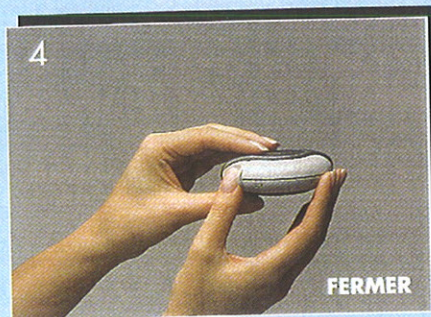


INHALER

Souffler à fond hors du DISKUS™, puis inspirer profondément par l'embout buccal. Retenir votre respiration environ 10 secondes. Puis respirer lentement.

Remarques :

Diskus™ ne se recharge pas.
Revoir votre technique d'inhalation lors de chaque visite chez votre médecin
Demander à votre pharmacien de vous conseiller.



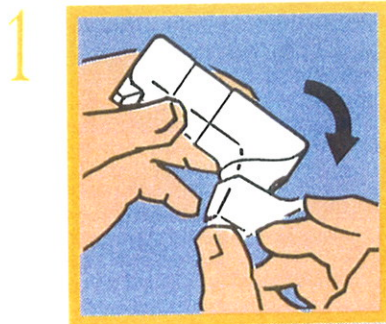
FERMER

Refermer le couvercle. Lorsque le DISKUS™ se ferme, un déclic se produit. DISKUS™ est de nouveau prêt à être utilisé. Le compteur de doses indique le nombre de doses restantes.

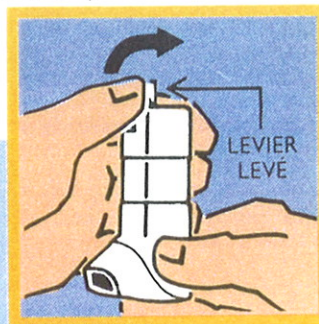
Figure 22 - Mode d'emploi d'un dispositif de type DISKUS

UNE TECHNIQUE SIMPLE ET FIABLE.

Ôtez le capuchon qui recouvre l'embout buccal.



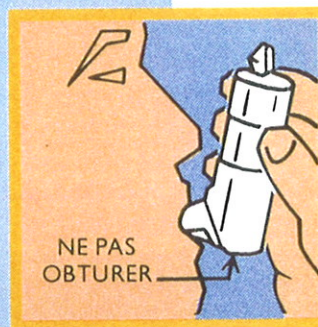
L'appareil en position verticale, soulevez le levier, il est armé, prêt à l'emploi.



Agitez l'aérosol Autohaler.



Expirez normalement puis placez l'embout entre vos lèvres et inspirez profondément par la bouche, la bouffée est libérée.



Terminez votre inspiration et essayez de retenir votre respiration pendant 10 secondes. Expirez normalement.



Après chaque bouffée, rabaisser le levier.

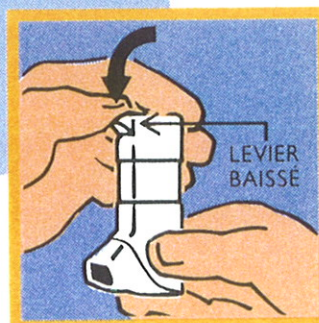
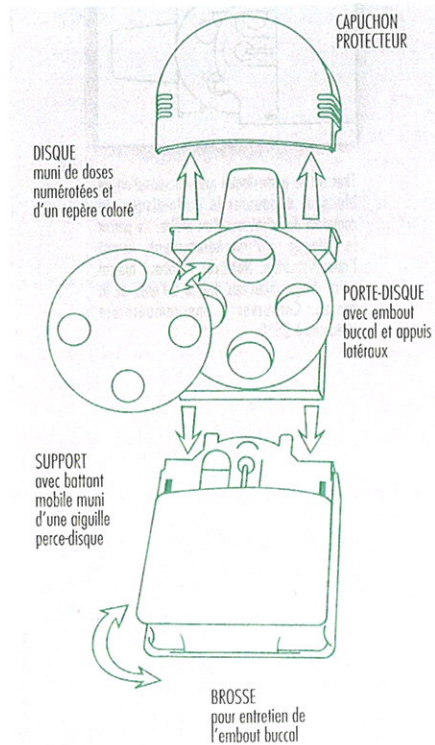


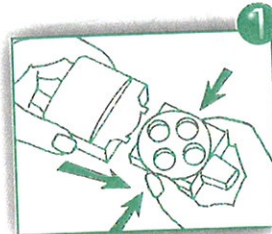
Figure 23 - Mode d'emploi d'un autohaler

DISKHALER

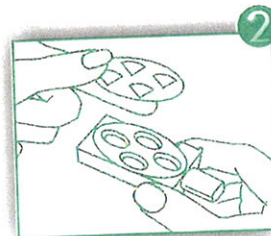
MODE D'EMPLOI



CHARGER UN DISQUE

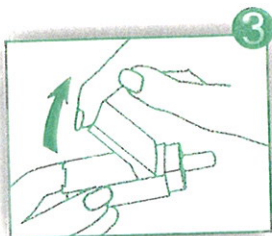


Retirer le capuchon. Tirer sur le porte-disque jusqu'à sensation de blocage. Extraire le porte-disque du support en pinçant les appuis latéraux.



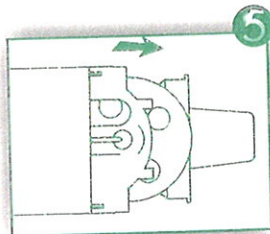
Poser le disque comportant 4 doses sur le porte-disque, placer le repère coloré en face de l'embout. Réintroduire le porte-disque en enfonçant au maximum. Le chiffre 4 du disque doit disparaître, c'est le compteur de doses restantes.

PERFORER



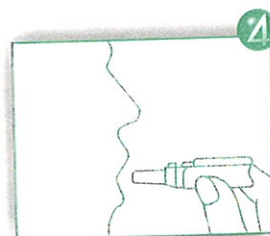
Soulever le couvercle du support à fond pour que l'aiguille perce le disque. Refermer le couvercle.

RECHARGER



Tirer sur le porte-disque jusqu'à sensation de blocage. Repousser le porte-disque, le compteur doit diminuer d'un chiffre. Ne percer le disque qu'immédiatement avant l'administration. Nettoyer l'embout buccal entre chaque nouveau disque à l'aide de la brosse. Conserver à une température inférieure à 25°C.

INHALER



Après avoir soufflé à fond pour vider les poumons, placer les lèvres sur l'embout puis inspirer profondément et fortement par la bouche, puis retenir sa respiration quelques secondes. Vous venez d'absorber votre médicament. Enfin, rincer votre bouche avec un verre d'eau.

POUDRE POUR INHALATION BUCCALE EN DISQUE MULTI-DOSE

Figure 24 - Mode d'emploi d'un DISKHALER

Quatrième Partie

LES ANTILEUCOTRIENES

LES ANTILEUCOTRIENES

I - INTRODUCTION

Le schéma physiopathologique de la maladie asthmatique reposait antérieurement sur la notion d'une atteinte de la musculature lisse des voies aériennes, justifiant un traitement par des bronchodilatateurs par voie orale ou par inhalation. Les résultats des travaux de recherche au cours de la dernière décennie ont cependant montré que l'asthme est une maladie inflammatoire chronique qui se complique de façon périodique par des bouffées inflammatoires aiguës . (83) En effet, il est maintenant établi que même les maladies marquées par une symptomatologie mineure de l'asthme présentent des anomalies inflammatoires évidentes au niveau des voies aériennes, caractérisées par une infiltration de la muqueuse et de l'épithélium par des lymphocytes T activés, des mastocytes et des éosinophiles. (84) Les cellules infiltrées sont capables de libérer de nombreux médiateurs pro-inflammatoires responsables des différentes caractéristiques de l'asthme : le bronchospasme, l'œdème par augmentation de la vasoperméabilité capillaire, l'hypersécrétion et l'infiltration de cellules inflammatoires, en particulier d'éosinophiles.

Etant donné le rôle fondamental de l'inflammation dans les anomalies des voies aériennes au cours de la maladie asthmatique, les directives nationales et internationales relatives à la prise en charge de l'asthme ont logiquement retenu cet aspect comme cible thérapeutique spécifique. Les corticoïdes sont actuellement les anti-inflammatoires les plus efficaces dans le traitement de l'asthme et, dans plusieurs pays, les corticoïdes en inhalation constituent le traitement de première intention, associés à l'inhalation des β_2 -mimétiques pris à la demande. Les mises à jour récentes des directives nationales et internationales concernant la prise en charge de la maladie asthmatique recommandent la prescription plus précoce et plus généralisée des corticoïdes inhalés.

Malgré l'efficacité et la tolérance bien établies de la corticothérapie par inhalation, le contrôle de l'asthme reste médiocre chez de nombreux malades, ce qui retentit défavorablement sur la qualité de vie. En outre, il existe une tendance vers l'augmentation de la prévalence, de la morbidité et de la sévérité de la maladie asthmatique, et il en est de même des taux de mortalité liés à celle-ci. (85) Par ailleurs, la tolérance à long terme de la corticothérapie inhalée n'est pas établie, notamment aux posologies élevées et dans les tranches d'âges extrêmes. De nombreuses études ont fait état d'une mauvaise observance du traitement par les malades, surtout dans le cas de formulations en aérosol pour lesquelles l'observance se heurte à une mauvaise maîtrise de la technique d'administration chez de nombreux malades.

Ces préoccupations ont incité à rechercher d'autres substances pharmacologiques efficaces et bien tolérées, dirigées contre les phénomènes inflammatoires des voies aériennes.

II – LE CONCEPT D'ANTIMÉDIATEUR DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

A partir de l'expérience de l'utilisation des corticoïdes dans l'asthme et de la physiopathologie de cette affection, il semble important de développer une stratégie thérapeutique plus spécifique. Cette approche sélective est séduisante car elle repose sur une action précise et orientée concernant un type cellulaire ou un médiateur. Le développement d'antagonistes spécifiques efficaces et bien tolérés permettra d'adapter de façon plus précise le traitement de chaque asthmatique. La première étape d'une démarche de ce type doit préciser le rôle du médiateur et sa participation effective au développement et à la persistance de la maladie, comme ceci a été fait précédemment. La multitude de médiateurs dans l'asthme explique que les hypothèses reposant sur l'action d'un seul facteur sont ténues et rarement confirmées. La notion de cascade inflammatoire et de passages obligés lors des réactions inflammatoires est plus intéressante.

En développant un antagoniste puissant et spécifique, on pourra aussi agir sur l'ensemble des réactions secondaires à son action. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de l'asthme ont envisagé de nombreux antimédiateurs à partir des antihistaminiques, des anti-PAF, des inhibiteurs de la 5-LO, des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, des antiprotéases et plus récemment des anticytokines. (87)

Certains de ces produits sont déjà obsolètes, d'autres comme les anti-PAF sont inefficaces *in vivo* chez l'asthmatique. (88)

Il existe actuellement de solides arguments cliniques et expérimentaux en faveur du rôle des leucotriènes (Figure 25). Les stratégies pharmacologiques d'inhibition des leucotriènes consistent en l'utilisation d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou d'agents bloquant la 5-LO, enzyme clé de leur synthèse. Les études cliniques, utilisant des antagonistes des récepteurs ou des inhibiteurs de synthèse de la 5-LO, ont révélé une efficacité dans l'asthme avec des effets cliniques bénéfiques (amélioration des symptômes), une amélioration de la fonction respiratoires (VEMS) et une diminution de l'utilisation des β_2 -agonistes de courte durée d'action. Le rapport tolérance/efficacité de ces produits est satisfaisant et permet de penser qu'ils pourront constituer une nouvelle façon de traiter l'asthme dans un futur proche. (86)

III – LES ANTILEUCOTRIENES

1 – LES DIFFERENTES CLASSES D'ANTILEUCOTRIENES

Quatre classes de médicaments modifiant la synthèse ou l'activité des leucotriènes font actuellement l'objet de travaux en vue du traitement de l'asthme ou des pathologies inflammatoires (Figure 26 – Tableau 12)

Les inhibiteurs de la 5-LO exercent une inhibition directe de l'activité catalytique de cette enzyme. La deuxième classe de produits est représentée par les inhibiteurs de la protéine activatrice de la 5-LO (FLAP) qui déplacent l'AA de son site de liaison au niveau de la molécule de FLAP de sorte que la 5-LO est privée du substrat indispensable à la synthèse des leucotriènes. Ces deux classes de médicaments inhibent à la fois la synthèse du leucotriène B₄ et des peptidoleucotriènes.

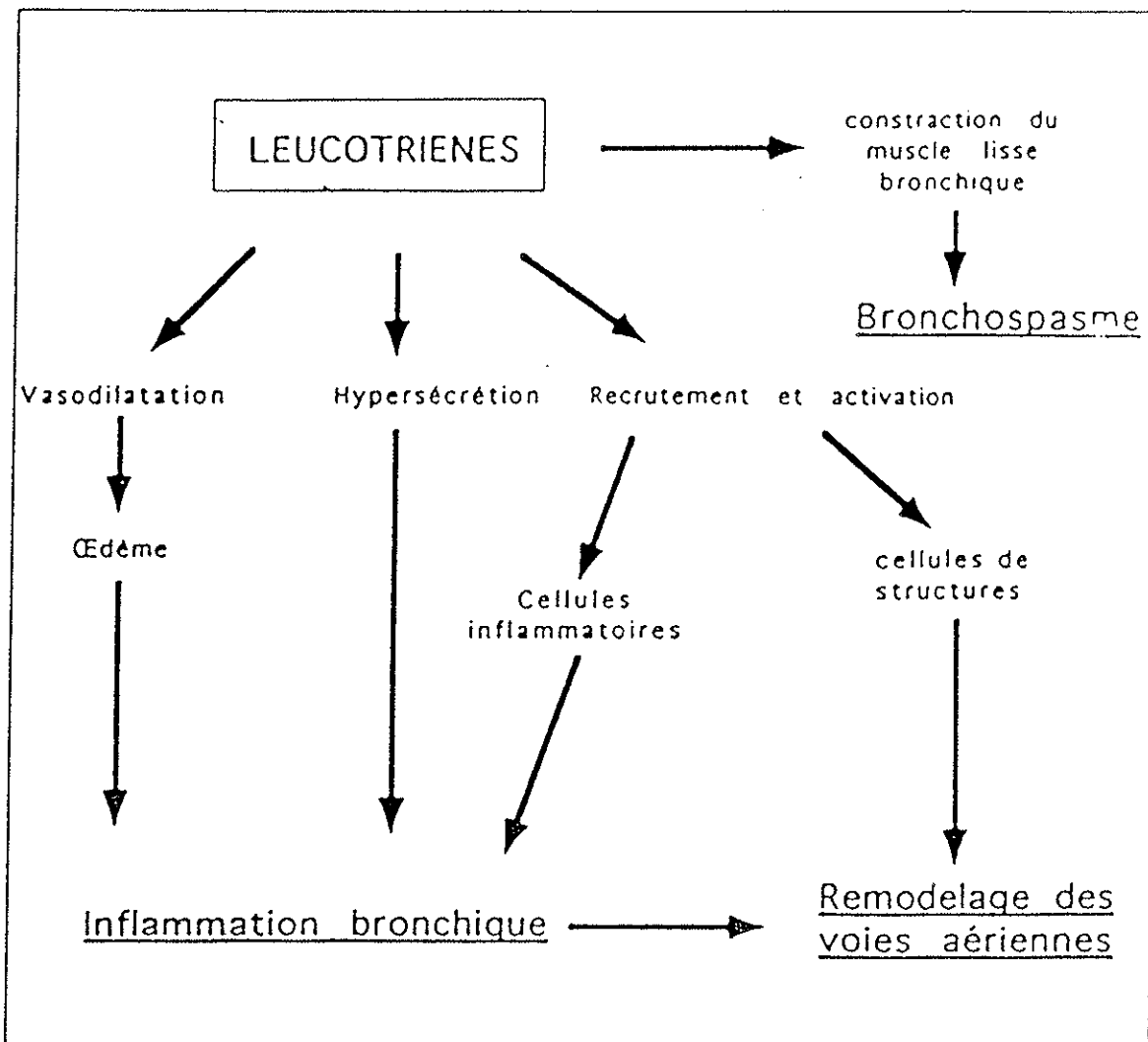


Figure 25 - Implication des leucotriènes dans l'asthme
d'après CHANEZ P. et al. (87)

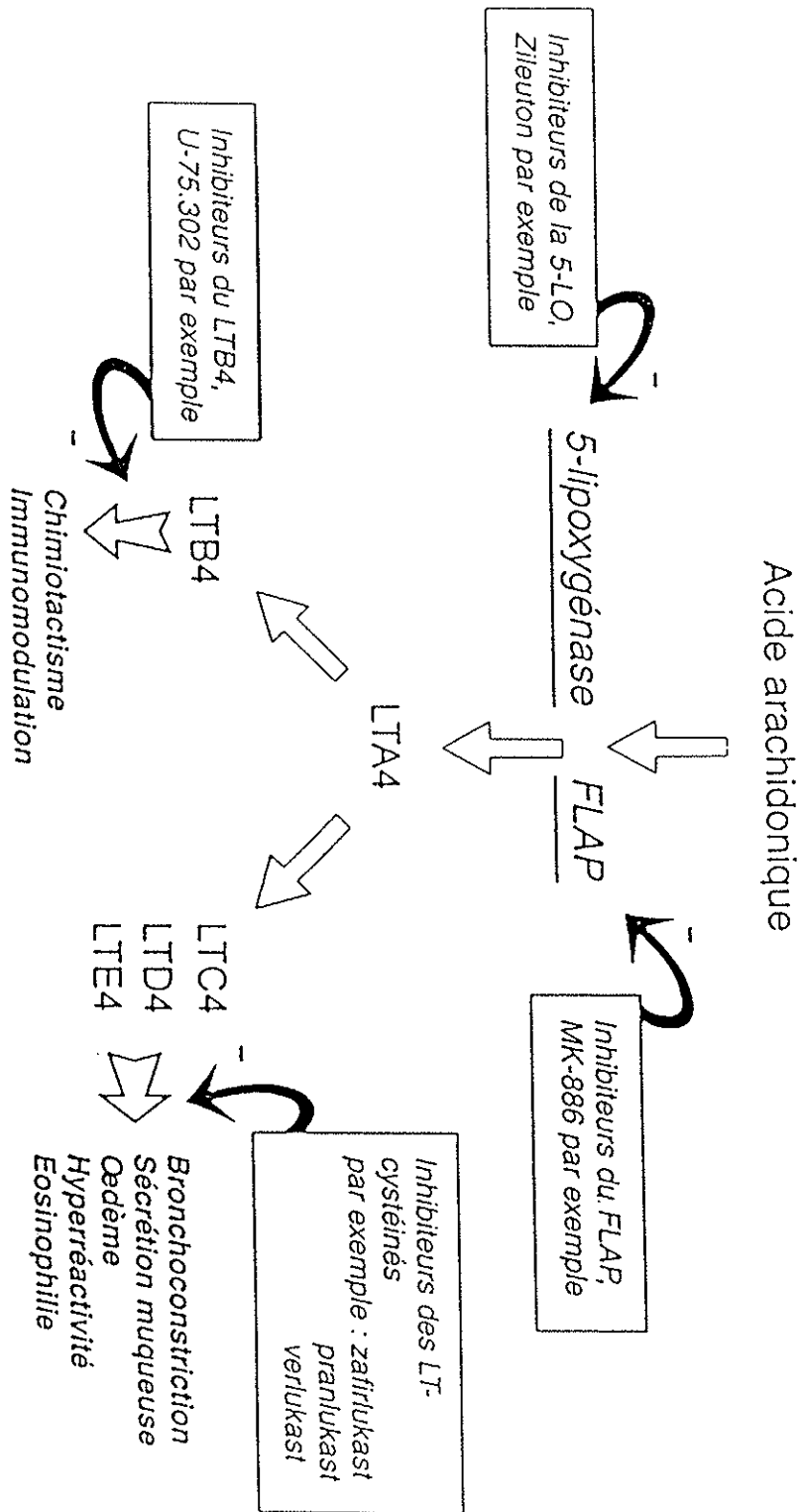


Figure 26 – Les quatre classes de médicaments anti-asthmatiques et anti-inflammatoires inhibant l'activité des leucotriènes d'après HOLGATE S.T. et al. (89)

Une troisième catégorie de substances inhibe l'activité des peptidoleucotriènes (LTC_4 , LTD_4 et LTE_4) de façon compétitive au niveau du récepteur du LTD_4 appelé récepteur Cys- LT_1 . Enfin, l'activité du LTB_4 peut être neutralisée par les inhibiteurs compétitifs du récepteur du LTB_4 .

Les peptidoleucotriènes ont été particulièrement incriminés à titre de médiateurs majeurs dans la physiopathologie de la maladie asthmatique et ils ont été retenus comme cibles principales des nouveaux traitements proposés. De nombreux inhibiteurs compétitifs des récepteurs des peptidoleucotriènes ont été mis au point, parmi lesquels on peut citer le zafirlukast (ICI-204, 219) et le pranlukast (ONO-1078). Ces inhibiteurs sont actifs après une administration orale et représentent vraisemblablement le stade le plus avancé du développement des médicaments "antileucotriènes" en cours de mise au point.

Les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes tels que le zileuton (A-64077), un inhibiteur de la 5-LO, ou le MK-0591, un inhibiteur du FLAP, sont également à un stade avancé de développement. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si ces molécules apporteront un bénéfice thérapeutique supplémentaire lié à l'inhibition simultanée de la synthèse du LTB_4 et des peptidoleucotriènes (89).

C'est en 1995, au Japon, que la première délivrance d'autorisation de mise sur le marché, pour le pranlukast (ONO-1078; ONON*) a eu lieu. Il en fut de même en 1996, aux Etats-Unis, Finlande et Irlande pour le zafirlukast (ICI-204,219; ACCOLATE*), et en 1998 en France pour le montelukast (MK-0476; SINGULAIR*). Ces trois médicaments agissent comme antagonistes du récepteur Cys- LT_1 . Un inhibiteur direct de la 5-LO a lui aussi obtenu cette autorisation de mise sur le marché en 1997 aux Etats-Unis : le zileuton (A-64077 ; ZYFLO*). (90)

Dénomination commune	Substance	Laboratoire	Administration	Nom de Spécialité	
- <i>Inhibiteurs du LTD₄</i>	zafirlukast	ICI-204,219		ACCOLATE*	
	iralukast	CGP-45715A	orale		
	pobilukast	SK&F-104353	inhalée inhalée		
	pranlukast	ONO-1078	Ono	orale	SINGULAIR*
	tomelukast	LY-171883	Lilly	orale	
	verlukast	MK-679	Merck	orale	
	montelukast	MK-0476	Merck	orale	
		MK-571	Merck	IV	
		RG-12525	Rhone Poulenc		
	- <i>Inhibiteurs de la 5-LO</i>	Zileuton	A-64077		LEUTROL*
		ABT-761	Abbott	orale	
		ZD-2128	Abbott Zeneca	orale orale	
- <i>Inhibiteurs du FLAP</i>		MK-886		orale orale orale	
		MK-0591	Merck		
		BAY x 1005	Merck Bayer		
- <i>Inhibiteurs du LTB₄</i>		U-75302		Pharmacia Pfizer	
		CP-105696			

Tableau 12 – Les principales substances antileucotriènes

2 – LES INHIBITEURS DES PEPTIDOLEUCOTRIENES

a – Généralités

Les inhibiteurs des peptidoleucotriènes bloquent leur activité au niveau du récepteur Cys-LT₁ de manière compétitive. (Figure 27)

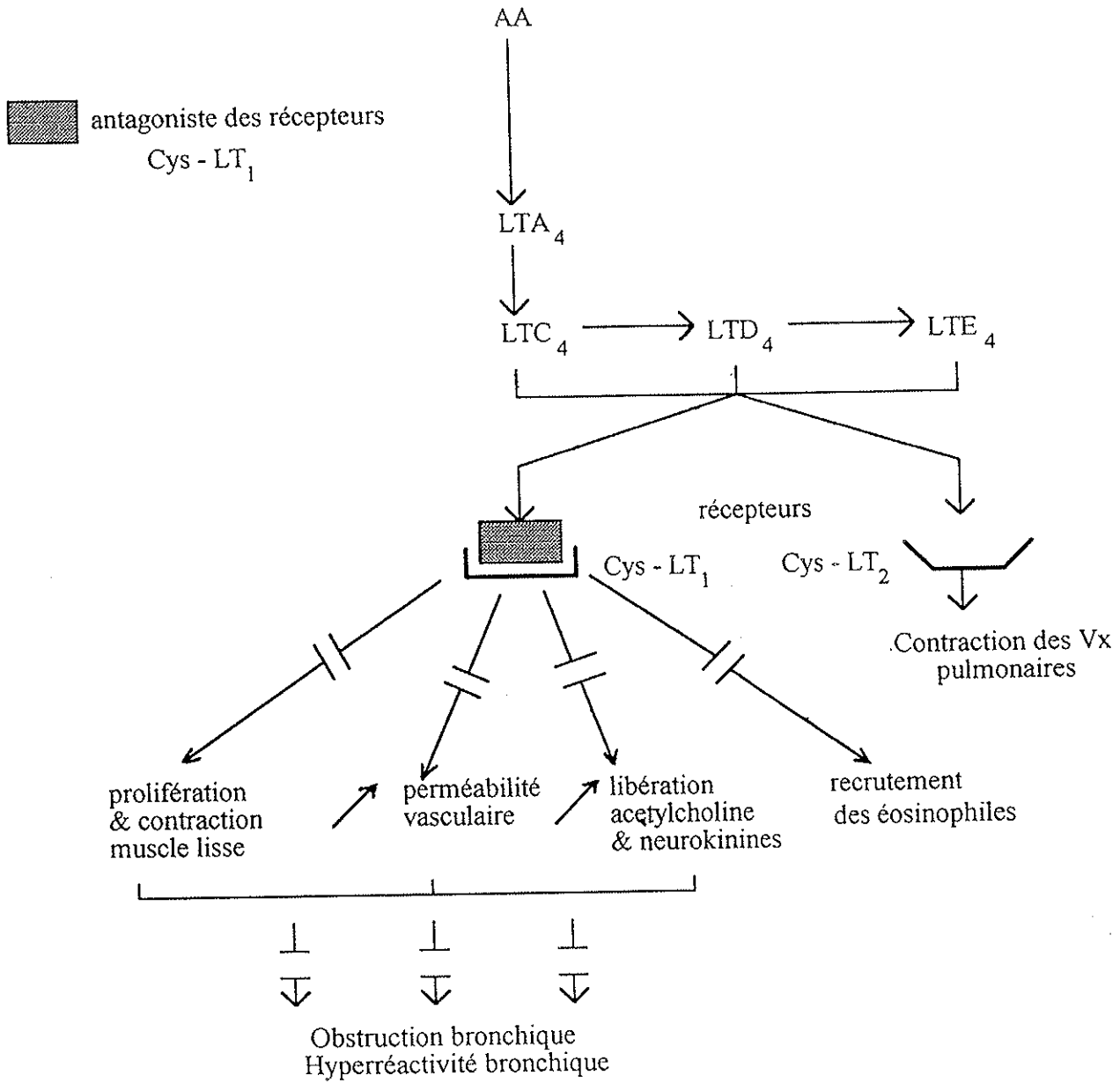


Figure 27 - Mode d'action des inhibiteurs des peptidoleucotriènes

Les premiers antagonistes des récepteurs Cys-LT₁ évalués dans l'asthme incluait le FPL-55712, le L-648051, le L-649923, le LY-171883 (tomelukast), le LY-170680 (sulukast). Cette première génération de produits souffrait d'une activité inhibitrice relativement faible in vitro. De plus, l'administration chez l'homme de L-64 9923 ou de tomelukast a fait la preuve d'une tolérance et d'une efficacité médiocres car les doses de LTD₄ nécessaires pour reproduire une bronchoconstriction similaire à celle obtenue sous placebo n'étaient que 3 à 6 fois supérieures. (91) Rétrospectivement, on estime que ces résultats peu satisfaisants sont imputables à une insuffisance d'efficacité et de spécificité.

La constatation formelle d'une possibilité de développement d'inhibiteurs des récepteurs aux peptidoleucotriènes a cependant stimulé les efforts de recherche qui ont abouti à la mise au point d'une nouvelle génération de médicaments. Les produits actuels sont de très puissants et très spécifiques inhibiteurs des récepteurs Cys-LT₁ et ils sont efficaces chez l'homme par voie orale. Parmi ces produits, il faut citer le zafirlukast (ICI-204,219) qui fait figure de chef de file, le pobilukast (SK & F 104-353-Q), le MK-571 qui a été abandonné et remplacé par le verlukast (MK-679) en raison d'effets secondaires inacceptables et le pranlukast (ONO-1078) qui fut le premier à être utilisé en pratique clinique au Japon. D'autres inhibiteurs des leucotriènes sont à des stades différents de développement en vue de l'utilisation pratique clinique : le RG-12525, le Ro-245913, l'iralukast (CGP-45715-A), le BAY x7195 et le montelukast (MK-0476).

Les études en laboratoire de la liaison du LTD₄ tritié ont montré que le zafirlukast et le pobilukast présentaient une activité au moins 200 fois plus importante que celle des premiers inhibiteurs du LTD₄. (92) Cette plus grande activité a été confirmée lors d'études cliniques, puisque les doses de LTD₄ nécessaires pour reproduire une bronchoconstriction similaire à celle obtenue sous placebo étaient, sous traitement avec ces produits, au moins 10 fois supérieures, et pour certains composés, zafirlukast et MK-571, 80 à 100 fois supérieures. (91-93)

Des études antérieures avaient montré que ces substances étaient efficaces et présentaient une tolérance satisfaisante en cas d'administration par voie orale, intraveineuse ou en aérosol. (91) L'efficacité de chacune de ces substances a été démontrée sans ambiguïté par la prévention et la diminution de la bronchoconstriction induite par le LTD₄, et par l'atténuation des réponses précoce et tardive à une provocation bronchique par un allergène ou par l'effort.

b – Effets sur la bronchoconstriction induite par les agonistes physiologiques

SMITH et al. ont testé la tolérance, l'efficacité et la durée d'action du zafirlukast sur une bronchoconstriction induite par le LTD₄. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée contre placebo chez 18 sujets masculins présentant un VEMS d'au moins 80% et n'ayant pas d'antécédents d'asthme. Il est alors administré à chaque sujet un placebo ou 40 mg de zafirlukast. La capacité de ce dernier à inhiber la bronchoconstriction induite par le LTD₄ est estimée par la détermination de la concentration nécessaire en leucotriène pour diminuer la conductance spécifique (SG_{aw}) de 35%. Cette conductance spécifique correspond à l'inverse de la résistance divisé par la capacité résiduelle fonctionnelle; elle diminue en cas de TVO mais augmente à la suite d'un traitement par bronchodilatateurs. Les sujets sont séparés en 3 groupes qui recevront respectivement 2, 12 ou 24 heures après l'administration d'une dose unique de zafirlukast par voie orale, des doses croissantes de LTD₄. Les résultats concernant l'action inhibitrice de la bronchodilatation du zafirlukast sont significatifs mais on constate une variabilité de l'intensité de cette activité au cours du temps. Elle est maximale 2 heures après l'administration de la dose de zafirlukast puis elle diminue tout en restant encore légèrement significative au bout de la 24^{ème} heure.

En effet, l'administration d'une dose unique de 40 mg par voie orale de zafirlukast a entraîné une multiplication par un facteur 100, 2 heures après l'administration, du déplacement de la courbe dose-réponse de bronchoconstriction induite par le LTD₄ et une inhibition importante (5 fois plus élevée par rapport au placebo) a persisté jusqu'à la 24^{ème} heure. Il a aussi été remarqué une corrélation entre la bronchoconstriction induite et la concentration sanguine en zafirlukast puisque les sujets du premier groupe ont un taux élevé de zafirlukast et sont fortement protégés des effets des leucotriènes alors que les deux autres groupes présentent une concentration moins élevée de substance active et un effet protecteur plus réduit. (92)

Le MK-0476 (montelukast) a également entraîné une multiplication par un facteur 100 du déplacement de la courbe dose-réponse de bronchoconstriction induite par le LTD₄. (94) A titre comparatif, on peut relever que le tomelukast et le pobelukast n'ont entraîné qu'une multiplication par 3 ou 4 du déplacement de la courbe dose-réponse au LTD₄, tandis que le MK-571 a entraîné une multiplication par 30 ou 40 du déplacement de cette même courbe. (95)

A la suite de ces résultats chez le sujet sain, le zafirlukast a été testé chez des sujets présentant un tableau asthmatique mineur. L'inhibition de la bronchoconstriction par une dose unique (40 ou 80 mg) de zafirlukast a été estimée au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et en groupes parallèles. Ces patients doivent être non fumeurs, ne doivent pas présenter de symptômes d'obstruction bronchique, ne doivent pas suivre de traitements antiasthmatiques chroniques au cours de l'étude et doivent présenter un VEMS d'au moins 65 %. Ces derniers vont donc recevoir ou bien une dose de zafirlukast (40 ou 80 mg) ou bien un placebo. L'induction d'une bronchoconstriction par des doses croissantes de LTD₄ se fait 24 heures après, jusqu'à ce que l'on observe une diminution de 20 % du VEMS par rapport au départ ou, jusqu'à ce que la dose maximale de LTD₄ nébulisée soit atteinte. On peut ainsi constater que les concentrations en LTD₄ nécessaires à la réduction de 20 % du VEMS restent encore élevées 24 heures après un traitement par 40 ou 80 mg de zafirlukast par rapport au placebo. (Figure 28)

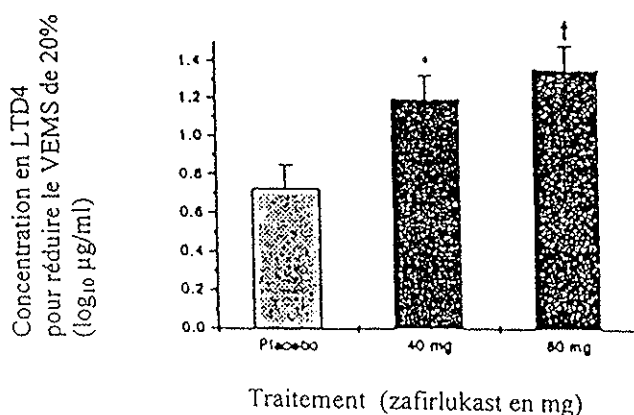


Figure 28 – Réduction de la bronchoconstriction induite par le LTD₄ grâce à un pré-traitement 24 h avant par zafirlukast (40 et 80 mg) comparé à un placebo. D'après SMITH et al. (96)

Cette étude confirme que cet antagoniste du récepteur du LTD₄ peut être efficace dans le traitement de l'asthme à raison d'une prise unique journalière per os. (96)

Une autre étude réalisée à peu près dans les mêmes conditions s'est penchée sur la notion de dose-dépendance des effets. Plusieurs groupes ont reçu des doses de zafirlukast allant de 5 mg à 100 mg. Et il s'est révélé qu'effectivement plus la dose était élevée, plus la protection contre la bronchoconstriction était importante. (97)

Il apparaît donc que ces substances présentent une efficacité égale en ce qui concerne l'inhibition du récepteur des peptidoleucotriènes au niveau des voies aériennes des sujets sains et des malades asthmatiques, que l'administration par voie orale est efficace et que la tolérance est bonne puisqu'au cours de ces différentes expériences aucun effet indésirable n'a nécessité de soins particuliers.

c – Effets au cours des essais de provocation aiguë

Les inhibiteurs des peptidoleucotriènes limitent la bronchoconstriction provoquée par de nombreux inducteurs de l'asthme tels que l'effort physique, l'air froid, les allergènes et l'aspirine.

α - L'effort

La bronchoconstriction induite par l'effort au cours de la maladie asthmatique est, pour une grande part, liée à la libération de substances bronchoconstrictives à partir de cellules inflammatoires situées dans la paroi bronchique. Il apparaît que les leucotriènes jouent un rôle majeur dans le déroulement de cette réaction. Deux études ont permis de mettre en évidence la capacité du zafirlukast à atténuer l'asthme induit par l'effort.

La première expérience consiste à administrer un placebo ou 20 mg de zafirlukast per os à 8 patients asthmatiques, 2 heures avant un exercice de 6 minutes sur un tapis roulant de jogging. L'effort est effectué à température ambiante et en atmosphère sèche.

Le VEMS des patients est ensuite mesuré pendant les 30 minutes qui suivent l'effort. Ces mesures relèvent une diminution maximum du VEMS de l'ordre de 21,6 % chez les patients traités par zafirlukast, alors que le VEMS des patients ayant reçu le placebo subit une réduction maximum de 30 %. (Figure 29) Cette différence est statistiquement significative. (98)

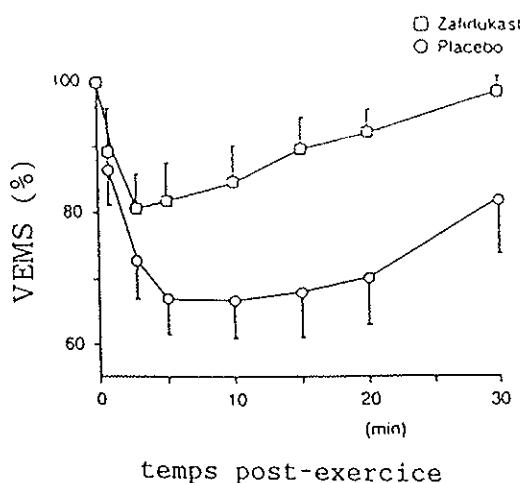


Figure 29 – mesure du VEMS durant les 30 minutes qui suivent l'effort
D'après FINNERTY JP.(98)

La deuxième expérience, se fait à peu près dans les mêmes conditions sauf que les 8 patients asthmatiques reçoivent une dose de 400 µg de zafirlukast par voie inhalée 30 minutes avant l'effort. Cette fois la chute maximum du VEMS chez les patients traités par le zafirlukast est de 14,5 % alors que chez les patients ayant reçu le placebo elle est de 30,2 %. L'administration par voie inhalée de zafirlukast permet d'obtenir le même degré de protection, vis à vis de la bronchoconstriction, que l'administration par voie orale. Par contre dans cette deuxième étude, les résultats observés ont été variables d'un sujet à l'autre. (99)

De plus, on a pu mettre en évidence que le traitement par zafirlukast réduisait considérablement le temps moyen de récupération après l'effort, par rapport au placebo. (99)

Par comparaison avec un placebo, l'administration intraveineuse de MK-571 a également diminué la bronchoconstriction induite par l'effort, se traduisant par une diminution de 68 % de la chute maximale du VEMS et un raccourcissement du délai de récupération. D'autre part, l'administration orale quotidienne de montelukast (MK-0476) en prise unique a permis d'obtenir une limitation du même ordre de la chute du VEMS et de raccourcir le délai de récupération après l'effort de 62 à 7 minutes. Le pobilukast a présenté une efficacité au moins équivalente à celle du cromoglycate de sodium dans la prévention de la bronchoconstriction induite par l'effort. (89)

β - L'air froid

L'inhalation d'air froid peut provoquer chez certains malades asthmatiques une bronchoconstriction. On ne dispose que d'une seule étude concernant les effets des inhibiteurs des peptidoleucotriènes sur l'asthme induit par l'air froid.

GLASS et Col. ont montré que l'administration de 0,8 mg de zafirlukast en inhalation, 30 minutes avant le test de provocation, a diminué la bronchoconstriction chez les malades présentant un tableau asthmatique d'intensité mineure ou modérée. (100)

γ - Le facteur d'activation plaquettaire (PAF)

L'inhalation de PAF responsable d'une bronchoconstriction aiguë se mesure facilement par la diminution de la conductance spécifique. Cette inhalation est également associée à une élévation du taux de LTE₄ urinaire.

Une étude en double aveugle, a été réalisée chez des volontaires sains, pour tester l'efficacité du zafirlukast sur la bronchoconstriction induite par le PAF par rapport à l'administration d'un placebo. L'inhalation de PAF est programmée 2 heures après l'administration par voie orale de 40 mg de zafirlukast, autrement dit, au moment où la concentration sanguine du zafirlukast est maximum. Donc deux inhalations de solution de PAF sont administrées, ce qui représente une dose de 45 μ g de PAF, puis la conductance spécifique est régulièrement mesurée 3, 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes plus tard.

Ceci a permis de constater que la réduction de la conductance spécifique était significativement atténuée dès la 3^{ème} minute chez les patients ayant été traités par le zafirlukast, contrairement à ceux ayant reçu le placebo. De plus, le traitement par le zafirlukast a permis d'obtenir une inhibition de 77 % de la bronchoconstriction induite par le PAF. (Figure 30) (101)

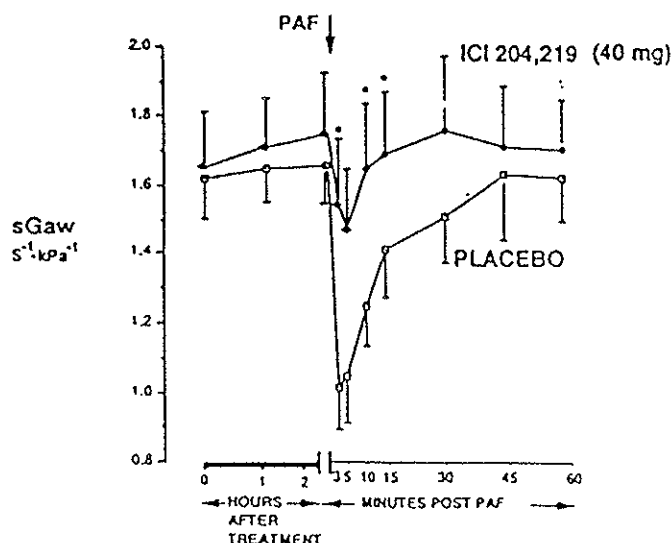


Figure 30

Effet du zafirlukast sur la bronchoconstriction induite par le PAF chez des sujets sains. Conductance spécifique (SG_{aw}) après traitement par zafirlukast (40 mg) ou placebo. D'après KIDNEY JC et al.(101)

δ - L'exposition à un allergène

Un test de provocation au niveau des voies aériennes sensibilisées de malades asthmatiques entraîne une réponse asthmatique précoce, dépendante des mastocytes et atteignant son pic 15 minutes plus tard pour régresser dans l'heure qui suit. Chez près de 50 % des malades, on observe ultérieurement une réponse asthmatique tardive qui apparaît 6 à 8 heures après l'exposition. Cette dernière peut persister pendant 24 heures et s'accompagne d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique à des substances telles que l'histamine ou la methacholine.

Cette réaction tardive s'accompagne d'un œdème de la paroi bronchique et d'une infiltration de celle-ci par des leucocytes impliqués dans la réaction inflammatoire, essentiellement représentés par les neutrophiles, les éosinophiles et les lymphocytes T. (89)

La première génération des inhibiteurs des peptidoleucotriènes, tels que le tomelukast et le L-641,923 et, exerçait une inhibition limitée de la réponse précoce et tardive à un allergène inhalé, tandis qu'après une semaine de traitement, la pranlukast a inhibé considérablement la réponse précoce à l'exposition à un allergène. L'amplitude maximale de cet effet sur la réponse précoce a été observée entre la 20^{ème} et la 60^{ème} minute suivant l'exposition. Ceci est compatible avec une synthèse de novo de peptidoleucotriènes, la bronchoconstriction observée au cours des 20 premières minutes étant vraisemblablement imputable à la libération d'histamine par dégranulation des mastocytes. (89)

L'administration orale de 40 mg de zafirlukast 2 heures avant une exposition à l'allergène a diminué de 80 % et de 55 % respectivement la réponse précoce et la réponse tardive, mesurées en termes de chute maximale du VEMS. (102) La corrélation étroite entre ces résultats démontre que les peptidoleucotriènes sont responsables de la majeure partie de l'obstruction bronchique observée au cours de la réponse précoce et qu'au moins la moitié de la réponse tardive leur est imputable.

Administré par inhalation à raison de 200 µg, le zafirlukast a aboli la phase précoce de la réponse bronchique induite par un allergène (103), mais cet effet a été moins marqué sur la réponse tardive. Une autre étude a montré que l'inhalation d'une dose plus élevée de zafirlukast, à savoir 1 600 µg, a également inhibée la phase précoce de la réponse et n'a pas non plus exercé d'incidence sur la réponse tardive. (104) Ces résultats amènent à évoquer un rôle systémique des peptidoleucotriènes libérés au niveau pulmonaire au cours de la phase précoce de la réponse. Ils favorisent vraisemblablement le chimiotactisme positif des leucocytes au cours de la phase tardive, ce qui se traduit par une nouvelle poussée de phénomènes obstructifs.

Cette notion est confortée par les données d'une étude récente au cours de laquelle le zafirlukast a été administré par voie orale à 11 malades présentant un asthme léger à modéré. Ils ont fait l'objet d'un test de provocation à un allergène après 5 jours de traitement et un lavage bronchique alvéolaire a été effectué 2 jours après cette exposition. (105) Par rapport au placebo, le zafirlukast a entraîné une diminution spectaculaire du nombre de basophiles dans le liquide de lavage bronchique alvéolaire, ainsi qu'une baisse importante du nombre de lymphocytes et du taux d'histamine. Parallèlement, une diminution du nombre des éosinophiles et une diminution de la synthèse de radicaux libres oxygénés par les macrophages alvéolaires ex-vivo ont été constatées. Il s'agit de la première publication faisant état d'une modification de l'infiltration et de l'activation cellulaire par un inhibiteur des peptidoleucotriènes à la suite d'une exposition de malades asthmatiques à un allergène.

L'administration par voie orale de ces médicaments entraîne donc une inhibition des phases précoce et tardive de la réponse à un allergène et, une atténuation de l'hyperréactivité acquise après l'exposition à un allergène. Ces constatations constituent des preuves supplémentaires de la valeur potentielle en pratique clinique de cette classe de substances dans le traitement de la maladie asthmatique.

ε - L'asthme induit par l'aspirine

On sait depuis plusieurs années que chez 5 à 10 % des malades asthmatiques, les inhibiteurs de la cyclooxygénase, dont l'aspirine, provoquent une bronchoconstriction majeure, notamment chez les malades présentant un asthme intrinsèque de révélation tardive.

Des études récentes ont montré que chez les malades présentant un asthme inductible par l'aspirine, l'exposition aux inhibiteurs de la cyclooxygénase entraîne une augmentation de la synthèse des peptidoleucotriènes et une majoration de la réactivité des voies aériennes. (106) Les inhibiteurs des récepteurs des peptidoleucotriènes, tels que le pobilukast et le verlukast, améliorent la fonction respiratoire et inhibent la bronchoconstriction induite par l'aspirine. (106). Ceci plaide en faveur du rôle important que joue, dans ce type d'asthme, l'activation de la 5-lipoxygénase aboutissant à une synthèse accrue de peptidoleucotriènes.

d – Effets sur l'asthme en situation clinique

Les études préliminaires menées auprès de malades présentant un asthme léger à modéré ont fait la preuve de la valeur thérapeutique des inhibiteurs des peptidoleucotriènes.

L'administration par voie orale de RG-12525 à raison de 200 mg/jour pendant dix jours a entraînée une augmentation discrète mais significative (8 %) de la valeur du VEMS et un accroissement du même ordre du débit expiratoire de pointe. (107) Le traitement par voie orale de MK-571 (dont le développement a été arrêté) pendant six semaines a permis d'obtenir une augmentation de 8 à 14 % de la valeur basale du VEMS, une diminution de 30 % des scores de symptômes quotidiens, ainsi qu'une diminution de 30 % des prises des β_2 -mimétiques et de la fluctuation diurne du DEP (108). Le MK-0476, qui a été retenu pour succéder au MK-571, a entraîné des améliorations du même ordre chez 29 malades asthmatiques au bout de dix jours de traitement. (109)

Par ailleurs, dans une étude dose-effet, 276 asthmatiques randomisés en quatre groupes, ont été traités pendant six semaines par voie orale avec un placebo ou le zafirlukast aux doses de 5, 10 ou 20 mg, administrées 2 fois par jour. C'est dans le groupe traité à la dose de 40 mg par jour, que les améliorations les plus importantes ont été observées. L'amélioration du VEMS était de 11 % contre 1 % dans le groupe placebo; de plus, le nombre hebdomadaire des réveils nocturnes (diminution de 46 %), les scores cliniques et le nombre des prises de β_2 -agonistes (réduction de 30%) étaient significativement plus faibles par rapport au groupe placebo. (110)

Le zafirlukast a également été administré à des posologies allant jusqu'à 80 mg, en deux prises par jour, à 285 malades asthmatiques pendant treize semaines. Les bénéfices thérapeutiques se sont majorés sous les posologies plus fortes. (111)

Enfin, des résultats du même ordre ont été récemment présentés à propos d'une étude avec le pranlukast (ONO-1071) administré pendant quatre semaines. (112)

e - La tolérance

Les anti-peptidoleucotriènes de première génération ont été abandonnés, pour certains, en raison d'effets indésirables d'ordre hépatiques ou digestifs. Concernant le zafirlukast et le pranlukast, le profil de tolérance apparaît favorable jusqu'à présent puisque céphalées, troubles digestifs, augmentation des transaminases, sécheresse buccale et somnolence semblent être les effets secondaires les plus fréquents.

Néanmoins, des études portant sur des effectifs plus grands et une durée de traitement plus longue sont indispensables.

Par contre, le zafirlukast inhibe les cytochromes P450, ce qui doit conduire à une certaine prudence en cas d'association avec des médicaments métabolisés par ces isoenzymes (warfarine, astémizole, théophylline ...). (89-90)

Finalement, les données actuellement disponibles, provenant de différents modèles de provocation et d'études cliniques, plaident en faveur de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des inhibiteurs des récepteurs des peptidoleucotriènes dans le traitement de la maladie asthmatique.

3 – LES INHIBITEURS DU RECEPTEUR DU LTB₄

Pour ce qui concerne les propriétés biologiques du LTB₄, il agit principalement sur les leucocytes participant à la réaction inflammatoire. Il représente l'un des plus puissants agents chimiotactiques. C'est un sécrétagogue complet vis à vis des polynucléaires neutrophiles et il peut induire ou favoriser la sécrétion lymphocytaire de diverses cytokines impliquées dans l'inflammation telles que l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-8.

Le LTB₄ agit en stimulant un récepteur qui lui est spécifique (LTB₄r) pour lequel des antagonistes sélectifs sont aujourd'hui disponibles. Ces antagonistes ont fait preuve de leur efficacité anti-inflammatoire dans des modèles pré-cliniques de colites ulcéreuses, mais leur efficacité dans les modèles d'asthme est loin d'être aussi convaincante que celle des antagonistes des Cys-LT₁. (90)

Cependant, dans les modèles de la maladie asthmatique chez le cobaye et le rat, un inhibiteur spécifique du récepteur du LTB₄, le U-75,302, a diminuée la majoration de la réactivité bronchique induite par un allergène (113) ainsi que l'afflux d'éosinophiles dans le tissu pulmonaire. (114) Des inhibiteurs plus puissants et plus sélectifs du LTB₄ tels que le CP-105,696 sont en cours de développement. Ces substances feront vraisemblablement l'objet d'essais cliniques dans le cas de pathologies inflammatoires au cours desquelles la participation du LTB₄ est plus largement reconnue, telles que la rectocolite hémorragique, le psoriasis et le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte. (89)

Chez l'asthmatique les rares études publiées n'ont pas montré d'effet protecteur des antagonistes des récepteurs du LTB₄ sur la bronchoconstriction induite par une provocation bronchique spécifique. (90)

4 – LES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES LEUCOTRIÈNES

Si le LTB₄ contribue aussi à la physiopathologie de l'asthme alors les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes devraient être plus efficaces que les inhibiteurs des récepteurs Cys-LT₁ au cours de la prévention de la bronchoconstriction chez l'asthmatique. Le mode d'action de ces inhibiteurs consiste à bloquer, au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique, la voie de la 5-LO. Ce mécanisme empêchera ainsi la formation des peptidoleucotriènes mais aussi du LTB₄.

Ceci peut être obtenu par une inhibition directe de la 5-LO à la suite d'une chélation ou d'une réduction du fer non-héminique contenu à l'intérieur de l'enzyme (les inhibiteurs redox) ou grâce à une activité anti-oxydante sur les radicaux libres intermédiaires de l'enzyme (les inhibiteurs non redox). L'inhibition de la 5-LO peut aussi être obtenue indirectement par liaison d'un inhibiteur du FLAP, qui est un facteur obligatoire de l'activation de la 5-LO. (93)

Plusieurs de ces inhibiteurs ont été évalués au cours d'études effectuées chez l'homme à la fois in vitro et in vivo. Le tableau suivant répertorie les différents inhibiteurs actuellement utilisés (Tableau 13) :

Inhibiteurs redox de la 5-LO	Inhibiteurs non redox de la 5-LO	Inhibiteurs du FLAP
nafazatrom piriprost (U-60257) zileuton (A-64077) A-78773 docébénone (AA-861)	ZD-2138 ABT-761	MK-886 MK-0591 BAY x1005 ICI-211,965

Tableau 13 – Les principaux inhibiteurs de synthèse des LTs

a - Les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase

Les lipoxygénases et les cyclooxygénases renferment un atome de fer, indispensable à leur activité catalytique, qui peut être inhibée par des substances présentant un faible potentiel d'oxydoréduction. (Figure 31)

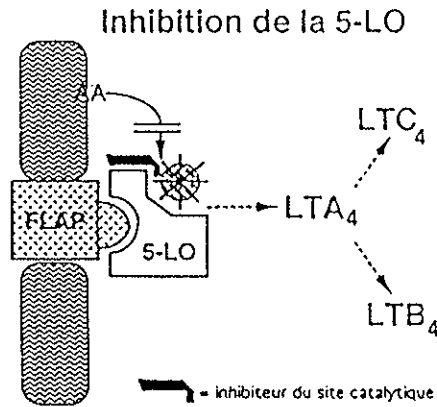


Figure 31: mécanisme d'action des inhibiteurs de la 5-LO d'après DEVILLIER Ph, BESSARD G., ADVENIER Ch. (90)

Les résultats ont montré que la première génération d'inhibiteurs sélectifs de la 5-LO, à savoir le nafazatrom, le piriprost (U-60257) et la docébénone (AA-861), était dépourvue d'efficacité en ce qui concerne la réduction de l'hyperréactivité bronchique et la bronchoconstriction induite par un allergène chez l'homme (115-116), vraisemblablement en raison d'une faible activité intrinsèque ou d'une biodisponibilité limitée par une courte demi-vie in vivo.

Le AA-861 a été le prototype d'une classe importante de dérivés de l'acide hydroxamique qui présentent tous une activité anti-oxydante. Ils se distinguent par une sélectivité et une activité pharmacodynamique plus élevées vis à vis de la 5-LO par rapport aux autres lipoxygénases et aux cyclooxygénases. Au sein de cette classe, c'est le zileuton qui a fait l'objet des études les plus approfondies. (89)

Dans le cadre d'une étude contrôlée contre placebo chez 9 malades asthmatiques, l'administration du zileuton par voie orale à raison de 800 mg a inhibé la phase précoce de la réponse à l'exposition à un allergène ainsi que la synthèse in vivo des leucotriènes (mesurée par les taux urinaires de LTE_4) de 50 % et de 80 % ex-vivo (mesurée par la synthèse de LTB_4 dans le sang après stimulation par un ionophore). (117) Le zileuton est aussi capable d'améliorer la réponse à une exposition à l'air froid (118) et à l'aspirine. (119)

Un essai clinique reposant sur l'administration de 1,6 à 2,4 g par jour de zileuton chez 139 malades présentant un asthme léger à modéré, a démontré que ce traitement augmentait de 15 % le VEMS dans l'heure suivant l'administration. Cette amélioration du VEMS a persisté jusqu'au terme de quatre semaines de traitement. (120) Le zileuton présente une efficacité superposable à celle de la théophylline dans le traitement de l'asthme modéré : une posologie de 600 mg 4 fois par jour a permis d'obtenir un accroissement stable du VEMS de l'ordre de 20 % pendant treize semaines sans avoir à effectuer des dosages du taux sanguin de principe actif. (121) Le zileuton a également été administré pendant six mois à des malades atteints d'un asthme modéré (VEMS à 63 % en moyenne). Par rapport au placebo, le VEMS s'est amélioré au bout de huit jours de traitement, et cette amélioration s'est poursuivie pour atteindre un maximum de 19 % au terme de 120 jours de traitement. (122) La symptomatologie asthmatique a diminué de 31 à 38 % et les prises de β_2 -mimétiques et de corticoïdes en inhalation ont respectivement diminué de 30 % et de 22 %. Le nombre de crises d'asthme s'est élevé à seulement 76 dans le groupe sous zileuton contre 134 dans le groupe sous placebo.

Il a été montré récemment que le zileuton permettait d'obtenir un allègement très important de la corticothérapie chez les malades présentant un asthme sévère (VEMS inférieur à 50 % de la théorie). En effet, la posologie de corticoïdes a pu être diminuée de 80 % au terme d'un traitement par zileuton, à raison de 600 mg 4 fois par jour pendant treize semaines. (123)

Ces résultats plaident en faveur d'une participation des leucotriènes dans tous les types de tableau asthmatique et indiquent que les bénéfices thérapeutiques apportés par les inhibiteurs des leucotriènes sont plus élevés lorsque le tableau est plus sévère.

Si jusqu'à présent, le zileuton est cliniquement bien toléré, du point de vue biologique des augmentations des transaminases supérieures à 3 fois la normale sont observées chez 3 % des patients traités et, des accroissements à plus de 8 fois la normale sont observés chez un quart de ces patients. (124) D'autre part, les substances appartenant à cette classe pharmacologique peuvent susciter des réserves d'ordre théorique en raison de leur activité anti-oxydante. Elles sont alors susceptibles d'exercer une incidence sur les réactions d'oxydoréduction au niveau d'autres métalloenzymes et l'utilisation de certaines molécules de première génération a été arrêtée en raison de la survenue de cas de méthémoglobinémie. Le zileuton interagit avec le cytochrome P450 3A4 et il réduit la clairance de la théophylline de 50 % conduisant à une certaine prudence en cas d'association. (90) Le zileuton a cependant permis d'obtenir une amélioration durable de la fonction respiratoire et, la constatation d'une baisse de la corticothérapie sous ce traitement en fait l'un des meilleurs anti-inflammatoires au sein de sa classe pharmacologique.

D'autres études sont néanmoins nécessaires afin d'évaluer le rôle de cette classe concernant le recrutement cellulaire et les marqueurs de l'inflammation à la suite d'une provocation par un allergène.

L'activité pharmacodynamique relativement faible du zileuton et sa courte demi-vie *in vivo* (2,5 heures) imposent un rythme d'administration de 4 prises quotidiennes. Des inhibiteurs plus puissants et plus sélectifs de la 5-LO ont été mis au point. Parmi ceux-ci, l'ABT-761 et le ZD-2138 caractérisés par des demi-vies beaucoup plus longues *in vivo* (12 heures), autorisent une seule prise quotidienne. Il a été prouvé que l'ABT-761 confère une protection contre les conséquences d'une exposition à un allergène chez les malades asthmatiques (125) et que le ZD-2138 diminue la réponse à une exposition à l'air froid. (126)

b – Les inhibiteurs de la protéine activatrice de la 5-LO (FLAP)

La synthèse des leucotriènes est conditionnée par l'interactivité entre la 5-LO et la FLAP. A la différence de la 5-LO, la FLAP ne représente pas d'analogie structurelle avec les autres enzymes sauf, de façon inattendue, avec la LTC₄ synthétase.(89) Les inhibiteurs de la FLAP sont donc intrinsèquement moins susceptibles, que les inhibiteurs directs de la 5-LO, d'exercer une incidence sur les autres voies métaboliques et d'entraîner des effets secondaires. Ces inhibiteurs agissent par blocage du site d'ancrage de l'enzyme sur la FLAP. (Figure 32)

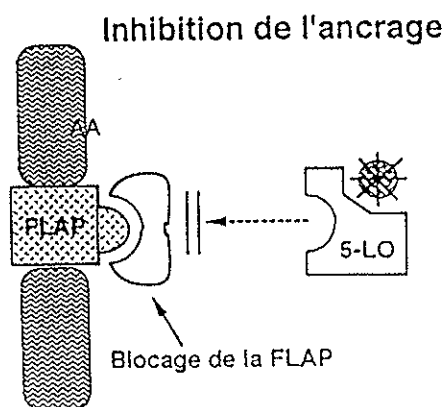


Figure 32: mécanisme d'action des inhibiteurs de la FLAP
d'après DEVILLIER Ph, BESSARD G, ADVENIER Ch (90)

α - Le MK-886

Le MK-886 est la substance la plus représentative de cette classe pharmacologique. Elle inhibe à la fois la LTC₄ synthétase des leucotriènes et le FLAP. (127)

Le MK-886 apparaît comme l'inhibiteur de la synthèse des leucotriènes le plus efficace concernant son effet protecteur vis à vis d'une bronchoconstriction induite par un allergène. Une étude a montré que l'administration par voie orale de 2 doses de MK-886 (500 mg 1 heure avant et 250 mg 2 heures après l'inhalation d'un allergène) a permis de faire chuter de 54 % la biosynthèse ex-vivo de LTB₄.

Parallèlement, il a été observé une réduction du taux urinaire de LTE₄ de l'ordre de 52 % concernant la période s'étendant de 0 à 3 heures après le test de provocation par l'allergène et de 80 % sur la période de 3 à 9 heures à la suite de cette même provocation. Ceci correspond respectivement à une inhibition de 58 % de la phase précoce et de 44 % de la phase tardive. (128) L'utilisation du MK-886 dans les essais cliniques a été arrêtée mais deux nouveaux inhibiteurs du FLAP, le MK-0591 et le BAY x1005, se sont imposés à la tête de cette classe thérapeutique. (89)

β - Le MK-0591

Récemment, des études similaires ont permis de mettre en évidence un inhibiteur de la FLAP encore plus puissant : le MK-0591. Il a été administré à raison de 250 mg par jour chez 8 malades asthmatiques masculins pendant 24 heures avant l'exposition à un allergène. Ce principe actif a exercé une inhibition extrêmement efficace de la synthèse des leucotriènes se traduisant par une inhibition pratiquement complète (98 %) de la synthèse ex-vivo du LTB₄ après stimulation par un ionophore et une inhibition de 87 % de l'augmentation du taux de LTE₄ urinaire. En outre, le MK-0591 a entraîné une inhibition de la phase précoce de 79 % alors qu'une inhibition de 39 % de la phase tardive est observée au cours de la réaction à l'allergène. (129)

Dans le cas de l'asthme en situation clinique, une étude récente comportant un traitement par le MK-0591 pendant six semaines a montré des améliorations de la fonction respiratoire, une diminution de la prise des β_2 -mimétiques, une diminution des symptômes d'asthme et l'absence d'effet indésirable. (130)

γ - Le BAY x1005

Ce composé est aussi puissant *in vitro* que le MK-0591. Il est capable de diminuer une bronchoconstriction induite par un allergène (72%) au niveau des bronches humaines.

Une dose unique par voie orale de BAY x1005 (750 mg), administrée 4 heures avant l'inhalation d'un allergène, assure 68 % d'inhibition de la phase précoce. Ceci est associé à une réduction de 87 % du taux urinaire de LTE₄ durant les deux premières heures suivant le test de provocation. (131)

Une étude récente de stimulation par un allergène, chez des asthmatiques ayant reçu du BAY x1005, à raison de 500 mg 2 fois par jour, trois jours avant et le jour même de la stimulation, a révélé une inhibition de 60 % pour la phase précoce et de 52,7 % pour la phase tardive.

**5 – COMPARAISON ENTRE LES ANTAGONISTES DES
RECEPTEURS ET LES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE
DES LEUCOTRIENES**

En résumé, les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes ont des effets bénéfiques concernant la bronchoconstriction induite par un allergène mais aussi dans le cas où elle est induite par l'air froid et sec (118) ainsi que dans le cadre de l'asthme induit par l'aspirine. (119) Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec les antagonistes des récepteurs au leucotriène D₄ et, par conséquent, il semble qu'ils puissent être impliqués dans les futurs traitements de l'asthme. Les effets de ces deux grandes classes d'antileucotriènes sont résumés dans le tableau suivant : (Tableau 14)

	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	inhibiteurs de la synthèse des LT
inhibition de la stimulation par les LT	oui	non
inhibition de la stimulation par l'air froid, l'exercice et l'antigène	oui	oui
inhibition de la stimulation par l'aspirine	oui	oui
inhibition de la synthèse du LTB ₄	non	oui
efficacité clinique	oui	oui

Tableau 14 – comparaison entre les antagonistes des récepteurs et les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes d'après SMITH L.J. (133)

IV - CONCLUSION

L'ensemble de toutes ces études confirme le rôle majeur des peptidoleucotriènes en tant que médiateurs de l'inflammation dans la pathogénie de la maladie asthmatique. A côté des corticoïdes, les autres traitements anti-inflammatoires utilisés dans l'asthme sont les antihistaminiques et les cromones. Pour ce qui concerne les antihistaminiques, leur efficacité dans l'asthme est tout au plus modeste alors que les cromones ont une certaine efficacité dans les asthmes légers à modérés et peuvent permettre d'éviter le recours aux corticoïdes. L'ensemble de ces éléments de réflexion démontre le besoin évident de traitements anti-inflammatoires nouveaux, d'administration aisée et bien tolérés.

Le développement et la mise sur le marché des antagonistes des récepteurs et des inhibiteurs de synthèse des leucotriènes représentent un événement majeur, puisqu'ils correspondent à l'avènement d'une nouvelle classe thérapeutique. Ils permettent d'envisager une approche totalement nouvelle du traitement de l'inflammation par l'inhibition sélective des effets des leucotriènes. Ces antileucotriènes diminuent les symptômes de la maladie asthmatique déclenchés par des stimuli physiologiques, allergéniques ou environnementaux. Il a été montré que l'inhibiteur qui a fait l'objet des études les plus approfondies, le zafirlukast, apporte une protection contre la bronchoconstriction provoquée par le LTD₄ inhalé, l'effort, l'exposition à l'air froid, au PAF et aux allergènes.

En outre, les antagonistes des peptidoleucotriènes inhibent la phase précoce de la réponse asthmatique aux allergènes inhalés ainsi que la majoration ultérieure de la réactivité bronchique, ce qui implique qu'ils sont actifs sur la cascade des phénomènes inflammatoires. Les résultats des différentes études ont permis de montrer que les antagonistes des récepteurs et les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes présentent une activité thérapeutique similaire et que l'amélioration de la fonction respiratoire s'ajoute à celle apportée par les β_2 -mimétiques, indiquant que le champ d'action des leucotriènes endogènes ne se limite pas à la constriction de la musculature lisse bronchique.

Ces constatations permettent d'avancer que les inhibiteurs des récepteurs des peptidoleucotriènes de nouvelle génération pourraient constituer un traitement de première intention chez les malades présentant un asthme léger ou modéré soit en monothérapie, soit en association avec des β -mimétiques administrés à la demande. Les inhibiteurs des leucotriènes pourraient être particulièrement utiles chez les malades présentant un asthme inducible par l'aspirine ou par l'effort. En traitement oral, ils peuvent être indiqués chez les malades présentant des problèmes d'observance d'un traitement par inhalation en raison d'une mauvaise maîtrise de la technique d'administration. L'indication des inhibiteurs des leucotriènes dans l'asthme sévère demande à être évaluée plus précisément ; il est possible qu'ils permettront de diminuer la posologie des corticoïdes inhalés ou administrés par voie orale, mais il est peu probable qu'ils supplanteront la corticothérapie dans cette population de malades. Les inhibiteurs des leucotriènes pourraient également constituer une solution alternative, présentant de meilleures garanties de sécurité d'emploi par rapport à la théophylline, à titre de traitement préventif par voie orale, se caractérisant par une activité bronchodilatatrice et une activité anti-inflammatoire modérée. Néanmoins, des études cliniques complémentaires sont nécessaires afin de définir précisément la place de cette classe pharmacologique dans l'arsenal thérapeutique vis à vis de la maladie asthmatique. Plus précisément, il manque une véritable étude de comparaison des effets des antileucotriènes par rapport à ceux observés avec les anti-inflammatoires de référence, à savoir les corticoïdes.

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ouvrent de nouvelles perspectives de progrès dans le ciblage pharmacologique du traitement de l'asthme et constituent la première classe nouvelle de médicaments anti-asthmatiques depuis près de 25 ans. L'avenir dira si l'inhibition des peptidoleucotriènes par les nouveaux inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes présentera la même efficacité ainsi que la même tolérance, et si ces inhibiteurs sont susceptibles de majorer l'activité anti-inflammatoire en inhibant simultanément la synthèse du LTB_4 .

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ADVENIER C., MACQUIN MAVIER I., DEVILLIER Ph.
Physiopathologie de l'asthme.
La Lettre du Pharmacologue 1993 ; 7 (2) : 24-28

2. GODARD P.
Asthme : Physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement.
La Revue du Praticien (Paris) 1995 ; 45 : 1421-1431

3. MOLINA C.
Physiopathologie – Bronchopathies
Immunopathologie bronchopulmonaire 1984 (MASSON, Paris) ;
2 : 216-221

4. POLLA B.S., CLAEYS M.
Immunopathologie de l'asthme – Editions techniques
Encycl. Med. Chir. (Paris, France) Pneumologie, 6039 A-45,
1992, 8 p

5. GODARD P., CHANEZ P., BOUSQUET S., DEMOLY P.,
PUJOL J.L., MICHEL F.B.
Asthmologie, Abrégés ; (Masson, Paris) ; 1996, 275 p

6. BOUSQUET J., CHANEZ P., OLIVER N.
Asthme : physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic,
traitement.
Impact Internat Pneumologie 1996 ; 8 : 11 p

7. TAYTARD A., TOURON D.
Epidémiologie de l'asthme
Rév. Prat (Paris) 1992 ; 42 (19) : 2395-2397

8. PIOMELLI D.
Molecular Biology intelligence unit.
Arachidonic-acid in cell signaling. RG Landes, Austin, 1996 : 199 p

9. HOLTZMAN M.J.
Arachidonic acid metabolism. Implications of biological
chemistry for lung function and disease.
Am. Rev. Resp. Dis. 1991 ; 143 : 188-203

10. GRAHAM W., CLARKE Taylor et Simon R.
The leukotriene biosynthetic pathway : a target for pharmacological
attack.
Trends Pharmacol. Sci. 1986 ; 5 : 100-103

11. FUNK C.D.
Molecular biology in the eicosanoid field.
Prog. nucleic Acid . Res. Mol. BIOL. 1993 ; 45 : 67-98

12. NELSON M.J., BATT D.G. , THOMPSON J.S., WRIGHT S.W.
Reduction of the active - site iron by potent inhibitors of lipoxygenase.
J. Biol. Chem. 1991 ; 226 : 8225-8229.
13. GARDNER H.W.
Recent investigation into lipoxygenase pathways of plants.
Biochim. Biophys. Acta. 1991 ; 1084 : 221-239.
14. RADMARK O.
Arachidonate 5-lipoxygénase.
J. lipid. mediators cells signalling 1995 ; 12 : 171-184
15. BENEYTOU J.L.
Propriétés de la 5-lipoxygénase.
Option Bio 1994 ; 132 : 1-4
16. FORD HUTCHINSON A.W., GRESSER M., YOUNG R.N.
5-lipoxygénase.
Annu. Rev. Biochem. 1994 ; 63 : 383-417
17. FORD HUTCHINSON A.W
FLAP : a novel drug target for inhibiting the synthesis of leukotrienes.
Trends Pharmacol. Sci. 1991 ; 12 : 68-70
18. HENDERSON W.R.
The role of leukotrienes in inflammation.
Ann. Intern. Med. 1994 ; 121 : 684-697
19. GOLDMAN D.W., GOETZL F.J.
Specific binding of LTB₄ to receptors on human polymorphonuclear leukocytes.
J. Immunol. 1982 ; 129 : 1600-1604
20. GOLDMAN D.W., GOETZL F.J.
Heterogeneity of human polymorphonuclear leukocyte receptors for LTB₄. Identification of a subset of high affinity receptors that transduce the chemotactic response.
J. Exp. Med. 1984 ; 159 : 1027-1041
21. ROVATI G.E., GLOVANAZZI S., MEZZETTI M. NICOSIA S.
Heterogeneity of binding sites for ICI 198615 in human lung parenchyme.
Biochem. Pharmacol. 1992 ; 44 : 1411-1415
22. SNYDER D.W., FLEISCH J.H.
Leukotriene receptor antagonists as potential therapeutic agents
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1989 ; 29 : 123-143

23. SERHAN C.N., RODIN A., SMOLEN J.E., KORCHAK H.
SAMUELSSON B. and WEISSMANN G.
Leukotriene B₄ is a complete secretagogue in human neutrophils :
a kinetic analysis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982 ; 107 : 1005-1012
24. DAHLEN S.E., BJORK J., HEDGVIST P., ARFORS K.E.,
HAMMARSTROM S, LINDGREN J.A., et al.
Leukotrienes promote plasma leakage and leucocyte adhesion in
postcapillary venules : in vivo effects with relevance to the acute
inflammatory response.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981 ; 78 : 3887-3891.
25. BAUD I., SCRAU J., PEREZ J., NIVEZ M.P., ARDAILLOU R.
Leukotrienes C₄ binds to human glomerular epithelial cells and
promotes their proliferation in vitro.
J. Clin. Invest. 1985 ; 76 : 374-377.
26. BAUD I., PEREZ J., DENIS M., ARDAILLOU R.
Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes :
effect of indomethacin.
J. Immunol. 1987 ; 138 : 1190-1195.
27. MAYATEPEK E. et HOFFMANN G.F.
Leukotrienes : biosynthesis, metabolism, and pathophysiologic
significance.
Pediatr. Resp. 1995 ; 37 : 1-9
28. BENEYTOUT J.L.
Réaction inflammatoire. Leucotriène : biosynthèse, transport,
inactivation et analyse.
Option Bio. 1994 ; 111 : 1-4
29. HAMBERG M. et SAMUELSSON B.
Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation arachidonic acid
in human platelets.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974 ; 71 : 3400.
30. CURRIE M.G., NEEDLEMAN P. RENAL
Arachidonic acid metabolism.
Annu. Rev. Physiol. 1984 ; 46 : 327-41
31. PACE ASCIAK C.R., GRANSTROM E., SAMUELSSON B.
Arachidonic acid epoxides. Isolation and structure of two hydroxy
epoxide intermediates in the formation of 8,11,12 and 10,11,12-
trihydroxyicosatrienoic acids.
J. Biol. Chem. 1983 ; 258 : 6835-6840

32. RAPOPORT S.M., SCHEWE T., WIESNER R., HALANGK W., LUDWIG P., JANICKE-HOHNE M., TANNERT L., HIEBSCH C. and KLATT D.
The lipoxygenase of reticulocytes. Purification, characterization and biological dynamics of the lipoxygenase ; its identity with the respiratory inhibitors of the reticulocyte.
Eur. J. Biochem. 1979 ; 96 (3) : 545-561
33. DAVIES P.
Lipoxygenase products in immunity.
Immunol. Invest. 1988 ; 16 : 623-647.
34. MURPHY R.C., FITZGERALD G.A.
Current approaches to estimation of eicosanoid formation in vivo.
Advances in prostaglandin, thromboxane and leukotriene Res. 1994 ; 22 : 341-348
35. DE WITT D.L., SMITH W.L.
Purification of prostacyclin synthase from bovine aorta by immunoaffinity chromatography
J. Biol. Chem. 1983 ; 258 : 3285-3293.
36. WISE H., JONES R.L.
Focus on prostacyclin and its novel mimetics.
Trends. Pharmacol. Sci. 1996 ; 17 : 17-21
37. LEWIS R.A., SOTER N.A., DIAMOND P.T., et al.
Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti - IgE.
J. Immunol. 1982 ; 129 : 1627-1631.
38. CHOUDRY N.B., FULLER R.W., PRIDE N.E.
Sensitivity of the human cough reflex : effect of inflammatory mediators prostaglandin E₂, bradykinin, and histamine.
Am. Rev. Dis. 1989 ; 140 : 137-141.
39. WALTERS E.H., O'BYRNE P.M., FABBRI L.M et al.
Control of neurotransmission by prostaglandins in canine trachealis muscle.
J. Appl. Physiol. 1984 ; 57 : 129-134.
40. MAROM Z., SHELHAMER J.H., KALINER M.
Effects of arachidonic acid, monohydroxyeicosatetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucous glycoproteins from human airways in vitro.
J. Clin. Invest. 1981 ; 67 : 1695-1702.

41. SKONER D.P., PAGE R., ASMAN B., GUILLEN L., FRIEMAN P.
Plasma elevations of histamine and a prostaglandin metabolite in acute asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 1988 ; 137 : 1009-1014
42. FITZPATRICK F.A., and MURPHY R.C.
Cytochrome P450 metabolism of arachidonic acid : formation and biological actions of « epoxygenase » derived eicosanoïds
Pharmacol. Rev. 1989 ; 40 : 229-241.
43. Mc GIFF J.C. , STEINBERG M., and QUILLEY J.
Missing links : cytochrome P450 arachidonate products. A new class of lipid mediators trends in cardiovascular medicine.
1996 ; 6 : 4-10.
44. DENT L.A., STRATH M., MELLOR A.L., SANDERSON C.J.
Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5.
J. Exp. Med. 1990 ; 172 : 1425-1431
45. BURROWS B., MARTINEZ F.D., HALONEN M., BARBEE R.A., CLINE M.G.
Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens.
N. Engl.J. Med. 1989 ; 320 : 271-277.
46. BIGNON J., COOKSON W., KARVONEN J. , LOCKHART A., PHILIPPE J.
Génétique de l'asthme et de l'atopie.
Asthme et allergie 1993 ; 13-15
47. AUBIER M.
Asthme - Les médicaments de la crise d'asthme.
Rev. Prat . (Paris) 1992 ; 42 (19) : 2452-2456.
48. ADVENIER C., DEVILLIER P. et MOLINARD M.
Bronchodilatateurs.
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Pneumologie, 6-000-P-30, 1998, 6 p.
49. VANSCHAYCK C.P., DOMPELING E., VANHERWAARDEN C.L.A., FOLGERING H, VERBEEK A.L.M., VANDERHOOGEN H.J.M., VANWEEL C.
Bronchodilatator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis. Continuous or on demand ? A randomised controlled study.
Br. Med. J. 1991 ; 303 : 1426-1431
50. CLAUZEL A.M.
Characteristics of bronchodilating activity of formoterol.
Lung, 1990 ; 168 : 71-75.

51. LAWTON A., LOPEZ VIDRIERO M.T.
Bronchodilator treatment in asthma. Continuous or on demand ?
Br. Med. J. 1992 ; 304 : 503-504
52. SARIN S., SHAMI S., CHEATLE T.
Salmeterol in nocturnal asthma.
Br. Med. J. 1991 ; 302 : 347.
53. CRANE J., PEARCE N., FLATT A. et al
Prescribed formoterol and death from asthma in New Zealand,
1981-1983 : case-control study.
Lancet, 1989 ; 1 : 917-922
54. SPITZER W.O., SUISSA S., ERNST P., HORWITZ R.I.,
HABBICK B., COCKCROFT D. et al.
The use of β -agonists and the risk of death and near death from
asthma.
N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 501-506
55. TORPHY T.J, UNDEM B.J.
Phosphodiesterase inhibitors. New opportunities for the treatment of
asthma.
Thorax, 1991 ; 46 : 512-523
56. FINNERTY J.P., LEE C., WILSON S., MADDEN J.,
DJUKANOVIC R., HOLGATE S.T.
Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in
asthmatic subjects ; a placebo – controlled parallel group study.
Eur. Respir. J. 1996 ; 9 : 1672-1677
57. KIDNEY J., DOMINGUEZ M., TAYLOR P.M., ROSE M.,
CHUNG K.F., BARNES P.J.
Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by
withdrawal of therapy.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : 1907-1914.
58. AUBIER M., LEVY J., CLERICI C., NEUKIRCH F.,
CABRIERES F., HERMAN D.
Protective effect of theophylline on bronchial hyperresponsiveness
in patients with allergic rhinitis.
Am. Rev. Resp. Dis. 1991 ; 143 : 346-350
59. LINDGREN S., LOKSHIN B., STROMQUIST A.,
WEINBERGER M., NASSIF E., Mc CUBBIN M., FRASHER R.
Does asthma or treatment with theophylline limit children's academic
performance.
N. Engl. J. Med. 1992 ; 327 : 926-930.

60. Mc FADDEN E.R.
Methylxanthines in the treatment of asthma. The rise, the fall, and the possible rise again.
An. Int. Med. 1991 ; 115 : 323-324.
61. DOROSZ Ph.
Guide pratique des médicaments 18^{ème} édition (Maloine, Paris),
1997 : 1138-1160.
62. MORLEY J.
Parasympatholytics in asthma.
Pulm. Pharmacol. 1994 ; 7 (3) : 159-168.
63. OWENS M.W et GEORGE R.B.
Nebulized atropine sulfate in the treatment of acute asthma.
Chest, 1991 ; 99 : 1084-1087
64. SCHUH S., JOHNSON D.W., CALLAHAN S. CANNY G.,
LEVISON H.
Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent
high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma.
J. Ped. 1995 ; 126 : 639-645
65. BARNES P.J.
A new approach to the treatment of asthma.
N. England J. Med. 1989 ; 321 : 1517-1527
66. SZEFLER S.J.
Glucocorticoid therapy for asthma. Clinical pharmacology.
J. Allergy Clin. Immunol. 1991 ; 88 : 147-165.
67. LABRUNE S. et HUCHON G.
Traitement de l'asthme. Editions techniques.
Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Pneumologie, 6-039-A-60,
1995, 7 p
68. GODARD P, RAY P., DEMOLY P., BOUSQUET J., MICHEL E.B.
Traitement de l'inflammation bronchique.
Rev. Prat. 1992 ; 42 (19) : 2458-2459.
69. HANANIA N.A., CHAPMAN K.R., KESTEN S.
Adverse effects of inhaled corticosteroids.
Am. J. Med. 1995 ; 98 : 196-208
70. LABESCAT J.
L'asthme de l'enfant.
Le Moniteur des pharmacies 1998 ; 2258 : 16-17.
71. MOLINA C.
Traitements immunologiques de l'asthme. Bronchopathies
Immunopathologie broncho-pulmonaire, 2^{ème} édition, Masson 1984.

72. COOKE R.A.
Studies in specific hypersensitiveness IV. New etiologic factors in bronchial asthma.
J. Immunol. 1922 ; 7 : 147
73. NOON L.
Prophylactic inoculation against hay fever.
Lancet, i, 1911 ; 1572
74. ROUZER C.A., and SAMUELSSON B.
On the nature of the 5-lipoxygenase in human leucocytes : enzyme purification and requirement for multiple stimulatory factors.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985, 82 : 6040-6044
75. COOKE R.A.
Hay fever and asthma : the uses and limitations of desensitization.
N.Y. Med. J. 1918 ; 107 : 577
76. SIGAL E.
The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism.
Am. J. Physiol. 1991 ; 260 : L13-L28.
77. DIXON R.A.F., DIEHL R.E., OPAS E., RANDS E., VICKERS P.J., EVANS J.F., GILLARD J.W. et MILLER D.K.
Requirement of a 5-lipoxygenase-activating-protein for leukotriene synthesis.
Nature 1990 ; 343 : 282-284.
78. ROUZIER C.A., SAMUELSSON B.
Leukocyte arachidonate 5-lipoxygenase : isolation and characterization.
Methods Enzymol. 1990 ; 187 : 312-319.
79. GILLARD J.W., FORD-HUTCHINSON A.W., CHAN C. et al.
L-663,536 (MK 886) (3-[1-(4-chlorobenzyl)-3-t-butyl-thio-5-isopropylindol-2-yl]-2,2-dimethylpropanoic acid) a novel, orally active leukotriene biosynthesis inhibitor.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 1989 ; 67 : 456-464.
80. LICHTENSTEIN L.M., ISHIZAKA K., NORMAN P.S., SOBOTKA A.K., HILL B.M.
IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy.
J. Clin. Invest. 1973 ; 52 : 472-482.
81. NORMAN P.S.
Immunotherapy . Prog. Allergy 1938 ; 32 : 318
82. BOUSQUET J., GODARD P., MICHEL F.B.
Antihistamines in the treatment of asthma.
Eur. Respir. J. 1992 ; 5 : 1137-1142.

83. BARNES P.J.
New aspects of asthma.
J. Intern. Med. 1992 ; 231 : 453-461
84. BEASLEY R., BURGESS C., CRANE J., et al.
Pathologie of asthma and its clinical implications.
J. Allergy Clin. Immunol. 1993 ; 92 : 148-154
85. BURNEY P.G.J.
Epidemiology of asthma.
Br. Med. Bull. 1992 ; 48 : 10-22
86. O'BYRNE P.M.
Eicosanoids and asthma.
Ann N.Y. Acad. Sci. 1994 ; 150 : 624-628.
87. CHANEZ P., BOUGEARD Y.H., VACHIER I., GODARD Ph.
Les antagonistes des leucotriènes. Une nouvelle approche
thérapeutique de l'asthme.
Presse Med. 1997 ; 26 : 234-239.
88. FREITAG A., WATSON R.M., MATSOS G., EASTWOOD C.,
O'BYRNE P.M.
Effect of a platelet activating factor antagonist, WEB 2086, on
allergen induced asthmatic responses.
Thorax 1993 ; 48 : 594-598.
89. HOLGATE S.T., BRADDING P. et SAMPSON A.P.
Antagonists and synthesis inhibitors : new directions in asthma
therapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 1996 ; 98 (1) : 3-12.
90. DEVILLIER Ph, BESSARD G., ADVENIER Ch.
Les antagonistes des leucotriènes : une approche nouvelle du
traitement de l'asthme.
Rev. Mal. Resp. 1997 ; 14 : 159-170.
91. CHENG J.B.
Early efficacy data with a newer generation of LTD₄ antagonists in
antiasthma trials : early promise for a single mediator antagonist.
Pulm. Pharmacol. 1992 ; 5 : 77-80.
92. SMITH L.J. ; GELLER S., EBRIGHT L. , GLASS M.,
THYRUM P.T.
Inhibition of leukotriene D₄ – induced bronchoconstriction in normal
subjects by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204,219.
Am. Rev. Respir . Dis. 1990 ; 141 : 988-992.
93. DIAMANT Z., LAMMERS J.W.J., STERK P.J.
Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors in
asthma.
Clin. Immunother. 1994 ; 3 : 220-232.

94. SCHOORS D., DE SMET M., MARGOLSKEE D., et al.
Single dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of MK-0476, a new LTD₄ receptor antagonist (abstract)
Eur. Respir. J. 1993 ; 6 : 317s
95. CHANARIN N., JOHNSTON S.L.
Leukotrienes as a target in asthma therapy.
Drugs, 1994 ; 47 : 12-24.
96. SMITH L.J., GLASS M., MILLER C.J.
Effect of oral zafirlukast on leukotriene D₄ - induced bronchoconstriction in patients with asthma. (abstract)
Eur. Respir. J. 1995 ; 8 : 48s.
97. SMITH L.J., GLASS M., MINKWITZ M.C.
Inhibition of leukotriene D₄ - induced bronchoconstriction in subjects with asthma : a concentration - effect study of ICI 204,219.
Clin. Pharmacol. Ther. 1993 ; 54 : 430-436.
98. FINNERTY J.P., WOOD-BAKER R., THOMSON H et al.
Role of leukotrienes in exercise - induced asthma - inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D₄ antagonist.
Am. Rev. Respir. Dis. 1992 ; 145 : 746-749.
99. MAKKER H.K., LAU L.C., THOMSON H.W., et al.
The protective effect of inhaled leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219 against exercise - induced asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 147 : 1413-1418.
100. GLASS M., SNADDER L.A., ISRAEL E.
Effect of the inhaled LTD₄ receptor antagonist, ICI 204,219, on cold-air - induced bronchoconstriction in patients with asthma (abstract).
J. Allergy Clin. Immunol. 1994 ; 93 : 295.
101. KIDNEY J.C., RIDGE S.M., CHUNG K.F., BARNES P.J.
Inhibition of platelet - activating factor - induced bronchoconstriction by the leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219.
J. Allergy Clin. Immunol. 1993 ; 147 : 215-217.
102. FINDLAY S.R., BARDEN J.M., EASLEY C.B., GLASS M.
Effect of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen - induced bronchoconstriction in subjects with asthma.
J. Allergy Clin. Immunol. 1992 ; 89 : 1040-1045.
103. NATHAN R.A., GLASS M., MINKWITZ M.C.
Inhaled ICI 204,219 blocks antigen - induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma.
Chest 1994 ; 104 : 483-488.

104. O'SHAUGHNESSY K.M., TAYLOR I.K., O'CONNOR B., O'CONNELL F., THOMSON H., DOLLERY C.T.
Potent leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase of allergen - induced bronchoconstriction.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 147 : 1431-1435.
105. CALHOUN W.J., LAVINS B.J., GLASS M.
Effect of Accolate (zafirlukast) on bronchoalveolar lavage fluid (BAL) after segmental antigen bronchoprovocation (SBP) in patients with mild to moderate asthma (abstract).
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : A42.
106. ARM J.P., LEE T.H.
Sulphidopeptidoleukotrienes in asthma.
Clin. Sci. (Colch) 1993 ; 84 : 501-510.
107. WAHEDNA I., WISNIEWSKI A.S., TATTERSFIELD A.E.
Effect of RG 12525, an oral leukotriene D₄ antagonist, on the airway response to inhaled leukotriene D₄ in subjects with mild asthma.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1991 ; 32 : 512-515.
108. MARGOLSKEE D., BODMAN S., DOCKHORN R. et al.
The therapeutic effects of MK-571, a potent and selective leukotriene D₄ receptor antagonist, in patients with chronic asthma (abstract).
J. Allergy Clin. Immunol. 1991 ; 87 : 309.
109. REISS T., CHERVINSKY P., ALTMAN L., et al.
Therapy with MK-0476, a potent and specific LTD₄ receptor antagonist, produces improvements in the signs and symptoms of asthma (abstract).
Eur. Respir. J. 1994 ; 7 : 282 s.
110. SPECTOR S.L., SMITH L.J., GLASS M. et al. Asthma trialists group.
Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in the subjects with bronchial asthma.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994 ; 150 : 618-623.
111. SPECTOR S., MILLER C.J., GLASS M.
Thirteen - week dose-response study with Accolate (zafirlukast) in patients with mild to moderate asthma (abstract).
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : A379.
112. GROSSMAN J., BRONSKY E., BUSSE W. et al
A multicenter, double blind, placebo - controlled study to evaluate the safety, tolerability and clinical activity of oral, twice daily pranlukast (SB-205312) in patients with mild to moderate asthma.
J. Allergy. Clin. Immunol. 1995 ; 95,1 (Pt-2) abstract 846.

113. MILNE A.A.Y., PIPER P.J.
The Leukotriene B₄ antagonist, U-75302, inhibits antigen - induced airway hyperresponsiveness but not leukocyte accumulation in sensitised guinea pigs (abstract).
Br. J. Pharmacol. 1995 ; 114 : 50 p.
114. RICHARDS I.M., SUN F.F., TAYLOR B.M., et al
Contribution of leukotriene B₄ to airway inflammation and the effect of antagonists.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991 ; 629 : 274-287.
115. FULLER R.W., MALTBY N., RICHMOND R., et al.
Oral nafazatrom in man : effect on inhaled antigen challenge.
Br J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 23 : 677-681.
116. FUJIMURA M., SASAKI F., NAKATSUMI Y et al.
Effects of a thromboxane synthetase inhibitor (OKY-046) and a lipoxygenase inhibitor (AA-861) on bronchial responsiveness to acetylcholine in asthmatic subjects.
Thorax 1986 ; 41 : 955-965.
117. HUI K.P., TAYLOR I.K., TAYLOR G.W., et al.
Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway responses after allergen challenge in asthmatic patients.
Thorax 1991 ; 46 : 184-189.
118. ISRAEL E., DEMARKARIAN R., ROSENBERG M.A, et al.
The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air.
N. Engl. J. Med. 1990 ; 323 : 1740-1744.
119. ISRAEL E., FISCHER A.R., ROSENBERG M.A et al.
The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin - sensitive asthmatics to aspirin.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 148 : 1447-1451.
120. ISRAEL E., RUBIN P., KEMP J.P., et al.
The effect of inhibition of 5-lipoxygenase by zileuton in mild to moderate asthma.
Ann. Intern. Med. 1993 ; 119 : 1059-1066.
121. SCHWARTZ H.J., PETTY T., REED R., DUBE L.M., SWANSON L.J., Zileuton study group.
The comparative effects of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, VS theophylline in patients with moderate asthma : results from 13 - week multicenter trial (abstract).
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : A376.

122. LIU M., COHN J., Zileuton study group.
Effects of zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in moderate asthma :
results of 6 months.
Eur. Respir. J. 1994 ; 7 : 282 s
123. ISRAEL E., COHN J., DUBE L., DRAZEN J., et Zileuton study
group.
Chronic 5-lipoxygenase inhibition by zileuton significantly decreases
the requirement for acute steroid treatment of asthma (abstract).
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : A678.
124. DRAZEN J., ISRAEL E., COHN J., DUBE L. and the Zileuton Group
Study.
The efficacy of zileuton in the treatment of asthma : results of
combined double-blind, placebo - controlled trials (abstracts).
J. Allergy Clin. Immunol. 1995 ; 95, 1 (Pt-2) 989.
125. ROSENBERG M.A., TORRES M.J., VALENCIA A, et al.
The effect of a 5-lipoxygenase inhibitor ABT-761 on inhaled house
dust mite early asthmatic response. Presented at American Academy
of Allergy and Immunology Annual Conference ; February 24 – March
1, 1995 ; N.Y.
126. STREK M.E., SOLWAY J. ; SALLER L., KOWASH K.,
MILLER C.J., ISRAEL E.
Effect of 5-lipoxygenase inhibitor, ZD-2138, on cold air induced
bronchoconstriction in patients with asthma (abstract).
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995 ; 151 : A377.
127. LAM B.K., PENROSE J.F., FREEMAN G.J., AUSTEN K.F.
Expression cloning of a cDNA for human leukotriene C₄ synthetase,
an integral membrane protein conjugating reduced glutathione to
leukotriene A₄.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994 ; 91 : 7663-7667.
128. FRIEDMAN B.S., BEL E.H., BUNTINX A. et al
Oral leukotriene inhibitor (MK-886) blocks allergen – induced airway
responses.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 147 : 839-844.
129. DIAMANT Z., TIMMERS M.C., VAN DER VEEN H. et al.
The effect of MK-0591, a novel 5-lipoxygenase activating protein
inhibitor, on leukotriene biosynthesis and allergen - induced airway
responses in asthmatic subjects in vivo.
J. Allergy Clin. Immunol 1995 ; 95 : 42-51.
130. STORMS W., FRIEDMAN B.S., ZHANG J., et al.
Treating asthma by blocking the lipoxygenase pathway (abstract).
Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1995 ; 151 : A377.

131. DAHLEN S.E., DAHLEN B., IHRE E., et al.
The leukotriene biosynthesis inhibitor BAY-x1005 is a potent inhibitor of allergen - induced airway obstruction and leukotriene formation in man.
Am. Rev. Respir. Dis. 1993 ; 147 : A837.
132. O'BYRNE P.M., WATSON R.M., STRONG H.A., et al.
The effect of treatment with a 5-lipoxygenase inhibitor, BAY-x1005, on allergen - induced asthmatic responses in human subjects.
Am. J. Respir. Crit . Care Med. 1994 ; 142 : A532.
133. SMITH L.J.
Leukotriene in asthma. The potential therapeutic role of antileukotriene agents.
Arch. Intern. Med. 1996 ; 156 (19) : 2181-2189.
134. SAMUELSSON B., GOLDYNE M., GRANSTROM E.,
HAMBERG M., HAMMARSTROM S., MALMSTEN C.
Prostaglandins and thromboxanes.
Annu. Rev. Biochem. 1978 ; 47 : 997-1029.

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

AA	: Acide arachidonique
AG	: Acide gras
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ATP	: Adénosine triphosphate
CGRP	: Calcitonin gene related peptide
COX	: Cyclooxygénase
CV	: Capacité vitale
DEP	: Débit expiratoire de pointe
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
FLAP	: Five lipoxygenase activating protein
GC	: Glucocorticoïde
GMCSF	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor
Hx	: Hépoixiline
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
LO	: Lipoxygénase
LT	: Leucotriène
Lx	: Lipoxine
NY	: Neuropeptide Y
PAF	: Facteur d'activation plaquettaire
PDE	: Phosphodiesterase
PG	: Prostaglandine
PLA ₂	: Phospholipase A ₂
PMN	: Polymorphonucléaire

SC	: Sous - cutané
SP	: Substance P
SRS-A	: Slow reacting substance of anaphylaxis
TNF	: Tumor necrosis factor
TVO	: Trouble ventilatoire obstructif
TX	: Thromboxane
Tx	: Trioxiline
VEMS	: Volume expiratoire moyen par seconde
VIP	: Vasoactive intestinal peptide

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION p 13

PREMIERE PARTIE : L'ASTHME..... p 16

I – EPIDEMIOLOGIE p 17

1 - **Prévalence et incidence** p 17

2 – **Mortalité**..... p 18

3 - **Retentissement socio-professionnel et
scolaire** p 19

4 - **Le coût de l'astme** p 19

II – PHYSIOPATHOLOGIE p 19

1 - **Obstruction bronchique** p 19

a - Nature de l'obstruction bronchique p 20

b - Siège de l'obstruction bronchique..... p 20

c - Variabilité, instabilité et réversibilité p 20

2 - **Inflammation des voies aériennes**..... p 21

a - Les cellules de l'inflammation p 21

b - Les médiateurs de l'inflammation..... p 22

c - Conséquences de l'inflammation p 25

3 - Le système nerveux autonome.....	p 26
a - Le système cholinergique.....	p 26
b - Le système adrénergique.....	p 28
4 - L' hyperréactivité bronchique.....	p 29
a - Réduction du calibre bronchique.....	p 29
b - Anomalies du muscle lisse bronchique.....	p 29
c - Rôle de l'innervation des bronches.....	p 29
d - Rôle de l'inflammation.....	p 29
III - <u>IMMUNOPATHOLOGIE DE L'ASTHME</u>.....	p 30
1 - Antigènes et allergènes : la sensibilisation..	p 30
a - Rôle du macrophage.....	p 30
b - La réponse immune.....	p 31
2 - Régulation de la synthèse des IgE,	
atopie et asthme.....	p 31
a - Mécanismes physiologiques.....	p 31
b - Hypothèses.....	p 32
c - Relation IgE et éosinophiles.....	p 32
3 - Réaction d'hypersensibilité immédiate et	
phase tardive.....	p 33
a - Hypersensibilité immédiate, phase précoce.....	p 33
b - Phase tardive.....	p 34

IV - <u>ETIOLOGIE</u>	p 34
1 - Facteurs prédisposants	p 34
2 - Facteurs favorisants	p 35
a - Facteurs immuno-allergiques	p 35
b - Les infections	p 37
c - Environnement et pollution atmosphérique	p 37
d - Asthme avec intolérance à l'aspirine	p 38
e - Asthme et sulfites	p 38
f - Le reflux gastro-oesophagien.....	p 38
g - Facteurs psychologiques	p 38
h - Facteurs hormonaux	p 39
i - L'asthme d'effort et l'asthme à l'air froid.....	p 39
j - Le tabagisme	p 39
k - L'asthme intrinsèque.....	p 40
V - <u>MANIFESTATIONS CLINIQUES</u>	p 40
1 - Formes cliniques classiques	p 40
a - La crise d'asthme.....	p 40
b - L'attaque d'asthme.....	p 40
c - L'asthme à dyspnée continue	p 41
d - L'asthme aigu grave.....	p 41

2 - Quelques formes cliniques particulières	p 41
a - L'asthme instable	p 41
b - L'asthme nocturne.....	p 41
c - L'asthme asymptomatique	p 41
d - L'asthme cardiaque	p 42
e - La toux monosymptomatique.....	p 42
3 - Les complications	p 42
a - Les complications aiguës.....	p 42
b - Les complications chroniques	p 43
VI - <u>DIAGNOSTIC ET BILAN DE L'ASTHME</u>	p 43
1 - Le bilan indispensable	p 43
a - Interrogatoire et examen clinique.....	p 43
b - L'exploration fonctionnelle respiratoire.....	p 44
c - Le bilan étiologique.....	p 44
d - La radiographie du thorax	p 45
2 - Autres examens paracliniques	p 45
a - Mesure régulière du débit de pointe	p 45
b - Recherche d'une hyperréactivité bronchique non spécifique.....	p 45
c - Gazométrie sanguine	p 45
3 - Autres examens	p 45
a - La tomodensitométrie.....	p 45
b - L'examen radiographique des sinus.....	p 46
c - L'évaluation de l'inflammation bronchique.....	p 46
d - L'électrocardiogramme	p 46

4 - Au terme du bilan	p 46
a - Le diagnostic positif	p 46
b - Le diagnostic différentiel	p 47
c - L'appréciation de la sévérité de l'asthme	p 47

DEUXIEME PARTIE : LE METABOLISME

DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE..... p 48

I - METABOLISME GENERAL..... p 49

1 - La voie de la cyclooxygénase..... p 50

2 - La voie de la monooxygénase

p 50

3 - La voie des lipoxygénases..... p 50

II - LES CYCLOOXYGENASES 1 ET 2..... p 53

1 - Définition

p 53

2 - Synthèse des thromboxanes

p 55

3 - Synthèse des prostacyclines..... p 55

4 - Synthèse des prostaglandines

p 55

 a - La PGD₂..... p 55

 b - La PGE₂..... p 56

 c - La PGE_{2α}..... p 56

III - <u>LES MONOOXYGENASES</u>	p 57
IV - <u>LES LIPOXYGENASES</u>	p 57
1 - Définition	p 57
2 - La 12-lipoxygénase.....	p 60
3 - La 15-lipoxygénase.....	p 60
4 - La 5-lipoxygénase.....	p 65
a - Introduction.....	p 65
b - Purification, séquençage et clonage de la 5-LO	p 65
c - Activation de la 5-LO	p 66
α - les facteurs d'activation	p 66
β - la FLAP : Five Lipoxygenase Activating Protein.....	p 68
d - Les produits de la 5-LO.....	p 70
α - biosynthèse des leucotriènes	p 70
β - rôle des leucotriènes.....	p 74
<u>TROISIEME PARTIE : LE TRAITEMENT</u> ...	p 78
I - <u>LE BILAN DE L'ASTHMATIQUE</u>	p 79

II - ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTS

TRAITEMENTS p 80

1 - Les bronchodilatateurs p 80

a - Les β_2 -mimétiques p 80

α - pharmacologie p 80

β - voies d'administration p 81

γ - effets secondaires p 83

δ - indications p 84

ε - posologies p 86

ϕ - interactions médicamenteuses p 86

b - Les méthylxanthines p 87

α - pharmacologie p 87

β - effets de la théophylline p 88

γ - pharmacocinétique p 88

δ - voies d'administration p 89

ε - les effets secondaires et les précautions

d'emploi p 90

ϕ - interactions médicamenteuses p 92

c - Les atropiniques de synthèse p 92

2 - Les anti-inflammatoires p 94

a - Les corticoïdes p 94

α - pharmacologie p 94

β - voies d'administration p 95

γ - interactions médicamenteuses p 96

δ - effets secondaires et précautions d'emploi p 97

b - Le nédocromil de sodium.....	p 98
c - Les AINS.....	p 99
3 - Les traitements antiallergiques	p 99
a - L'éviction des allergènes.....	p 99
b - La désensibilisation.....	p 100
<i>α - le mécanisme</i>	<i>p 100</i>
<i>β - les indications.....</i>	<i>p 101</i>
<i>γ - les incidents du traitement</i>	<i>p 102</i>
<i>δ - le résultat</i>	<i>p 102</i>
c - Le cromoglycate de sodium	p 102
d - Le kétotifène.....	p 103
4 - Les autres traitements.....	p 103
a - Les antihistaminiques anti-H ₁	p 103
b - Le contrôle de l'environnement	p 104
c - L'antibiothérapie	p 104
d - La rééducation respiratoire.....	p 104
e - La psychothérapie.....	p 104
f - Les séjours en altitude.....	p 105
III - <u>LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE</u>.....	p 105
1 - L'objectif.....	p 105
2 - Sévérité de l'asthme	p 105
3 - Mise en oeuvre du traitement.....	p 106
a - Education du malade.....	p 106
b - Traitement de fond.....	p 107
c - Surveillance.....	p 110
d - Traitement de la crise.....	p 111

4 - Facteurs de non observance thérapeutique.....	p 113
a - La relation malade-maladie	p 113
b - Un traitement de fond pour une maladie évoluant par crise.....	p 114
c - Des difficultés techniques pour réaliser une inhalation efficace.....	p 114

QUATRIEME PARTIE :

LES ANTILEUCOTRIENES.....

I – <u>INTRODUCTION</u>	p 116
-------------------------------	-------

II - <u>LE CONCEPT D'ANTILEUCOTRIENE</u> <u>DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME</u>	p 117
---	-------

III - <u>LES ANTILEUCOTRIENES</u>	p 118
---	-------

1 - Les différentes classes d'antileucotriènes ...	p 118
---	-------

2 - Les inhibiteurs des peptidoleucotriènes	p 122
a – Généralités	p 122
b - Effets sur la bronchoconstriction induite par les agonistes physiologiques.....	p 125
c - Effets au cours des essais de provocation aiguë	p 127
<i>α - l'effort</i>	p 127
<i>β - l'air froid</i>	p 128
<i>γ - le facteur d'activation plaquettaire (PAF)</i>	p 129
<i>δ - l'exposition à un allergène</i>	p 130
<i>ε - l'asthme induit par l'aspirine</i>	p 131

d - Effets sur l'asthme en situation clinique	p 132
e - La tolérance.....	p 132
3 - Les inhibiteurs du récepteur du LTB₄	p 133
4 - Les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes	p 134
a - Les inhibiteurs de la 5-LO.....	p 135
b - Les inhibiteurs de la protéine activatrice de la 5-LO (FLAP)	p 137
<i>α</i> - le MK-886	p 138
<i>β</i> - le MK-0591.....	p 138
<i>γ</i> - le BAY x1005.....	p 139
5 - Comparaison entre les antagonistes des récepteurs et les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes	p 129
IV – <u>CONCLUSION</u>.....	p 140
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....	p 142
<u>ABREVIATIONS</u>	p 157
<u>SOMMAIRE</u>	p 160

ON A IMPRIMER N° 24

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CONSTANT (Catherine) _ Une nouvelle perspective thérapeutique de l'asthme : les antileucotriènes. _ 170 f. ; ill. ; tabl. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

L'asthme est une maladie multifactorielle caractérisée par une bronchoconstriction, une inflammation et une hyperréactivité bronchique. Pendant de nombreuses années la stratégie thérapeutique reposait sur l'utilisation de bronchodilatateurs qui apportait une amélioration rapide des symptômes en cas de crises. Récemment on a pu constater que l'inflammation jouait un rôle essentiel dans l'asthme dès les premiers stades cliniques. C'est ainsi que le traitement de l'inflammation bronchique est devenu un élément majeur de la stratégie thérapeutique et qu'il repose principalement sur les glucocorticoïdes inhalés. Parmi les nombreux médiateurs de l'inflammation, les leucotriènes occupent une place privilégiée par la puissance de leurs effets inflammatoires et constricteurs du muscle lisse bronchique. Ces propriétés ont justifié le développement clinique d'inhibiteurs de leur synthèse et d'antagonistes spécifiques de leurs récepteurs. Les antileucotriènes exercent des effets bronchodilatateurs additifs de ceux des β_2 -agonistes, confèrent une protection efficace vis-à-vis des tests de provocation bronchique, et surtout, ils améliorent les scores cliniques, la fonction ventilatoire et permettent une diminution de la consommation des β_2 -agonistes et des corticoïdes. De plus ils présentent d'autres qualités : une administration aisée par voie orale, une efficacité démontrée et un profil de tolérance favorable. La mise sur le marché de ces produits représente un événement majeur puisqu'il correspond à l'avènement d'une nouvelle classe thérapeutique.

MOTS-CLES :

- Asthme
 - Leucotriène
 - 5-lipoxygénase
 - β_2 -agoniste
 - Corticoïde
-

JURY :

Président : Mr le Professeur Jean Louis BENEYTOU.
Juges : Mme Jeanne MOREAU, Maître de Conférences.
Mr le Professeur Boris MELLONI.
Mr Jean Christophe COUTURIER , Docteur en Pharmacie.
Mme Aline LAGARDE , Pharmacien hospitalier
