

Place des Leucotriènes et Antileucotriènes

dans la maladie Asthmatique



*Professeur : A. DJEBBAR*

*E.P.U. Laboratoires MSD -Batna 11 Mars 2010 -*

# HISTORIQUE

© Avant 1970

BRONCHOSPASME

- \* Béta2 agonistes
- \* Dérivés xantiques

© Après 1970

Altounyan  
Hogg 1 Eggleston

Nouveaux mécanismes  
↓  
Lésions épithéliales

© 1/2 des années 1980

Définition de l'hyperréactivité Bronchique

- \* Reconnaissance de l'obstruction bronchique entre les crises
- \* Inflammation.....Pas encore Fondamentale

Mécanismes complexes

- \* Cellules actionnées (+ en +) Complexes
- \* Médiateurs de l'Inflammation (1940)

**Asthme : Véritable maladie inflammatoire**

**Inflammation**

**Dénominateur commun ( à toutes les formes d'asthme)**

**Epithélium & Lamina propria**

**Eosinophile**

**Durée de vie**

**3 à 44 h**

**Sang**

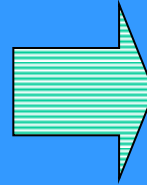
**Pérennité de  
l'Inflammation**

# Inflammation Bronchique & Parcours thérapeutique

- ✓ Cromones...
- ✓ antihistaminiques
- ✓ anti-PAF
- ✓ anticyclo-génases
- ✓ anticytokines

Inefficaces

Mal tolérés



Performances  
modestes

**Corticothérapie +++ ( Unanimité )**  
.....mais certaines contraintes

**V. Inhalée**  
**V. Générale**

- V. Inhalée** : ▶ Technique adéquate ▶ Mauvaise observance (p.o. 80% v 57%)  
▶ Peu discrètes ▶ Compliquées (Chambre d'inhalation .Hygiène buc.)
- V. Générale**: Apport bénéfique mais Complications > 1500 µg/j
- multiples.....(Ostéoporose, troubles hormonaux, immunosup., retard croissance....)

*Raison : Donner un élan supplémentaire pour  
la recherche scientifique*

*Nécessité d'une nouvelle génération de molécules  
apte à inhiber les voies de l'inflammation*

*Avec meilleures dispositions pour :*

- ▲ PrésERVER l'observance thérapeutique*
- ▲ Présenter peu d'effets désagréables.*

*D'où la Piste prometteuse des Leucotriènes et de leurs  
inhibiteurs ou antagonistes.....Les Antileucotriènes*

# Leucotriènes

*Médiateurs de l'Inflammation*

①

Kellaway  
&  
Trethwer

Slow Reacting of Anaphylaxis  
(S.R.S.-A)

1940

1982

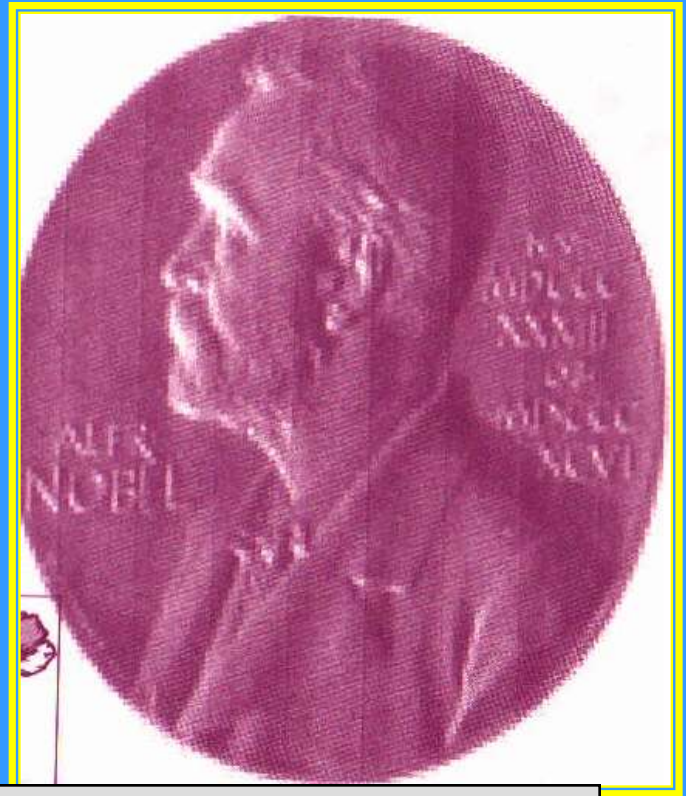
**Le Prix Nobel  
de Médecine**

**est attribué à**

**Bent Samuelson**

**Pour sa découverte des**

***Leucotriènes***



S.R.S-A → LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub>

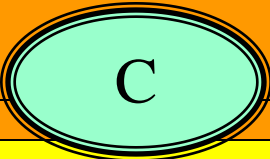
Acide arachidonique

5-Lipoxygénase

L.T.A.4

Agents sensibilisants

Agents déclenchants

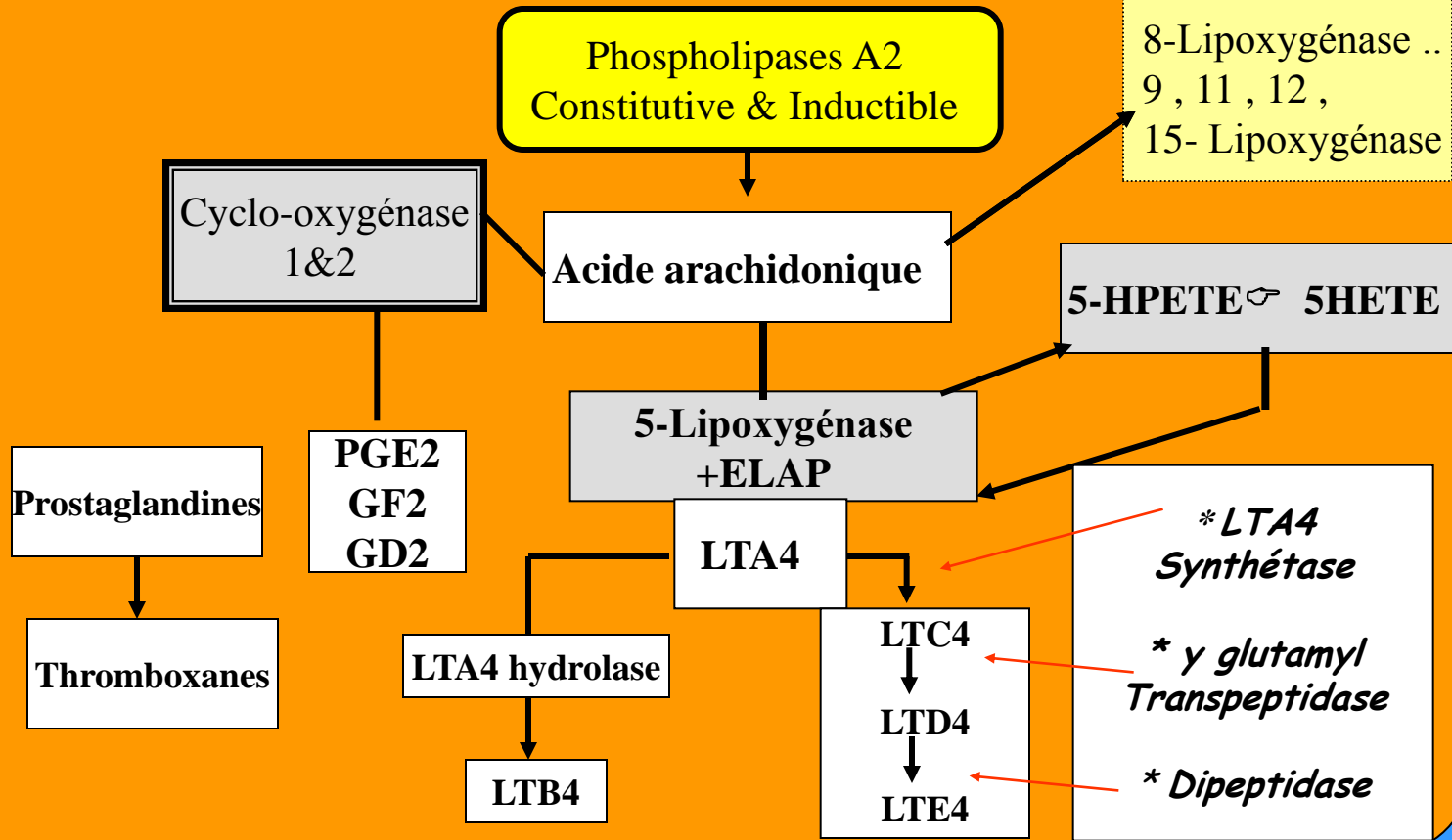


Allergènes  
Virus  
Pollution

\* Mastocytes +++ \* Eosinophiles \* Macrophages

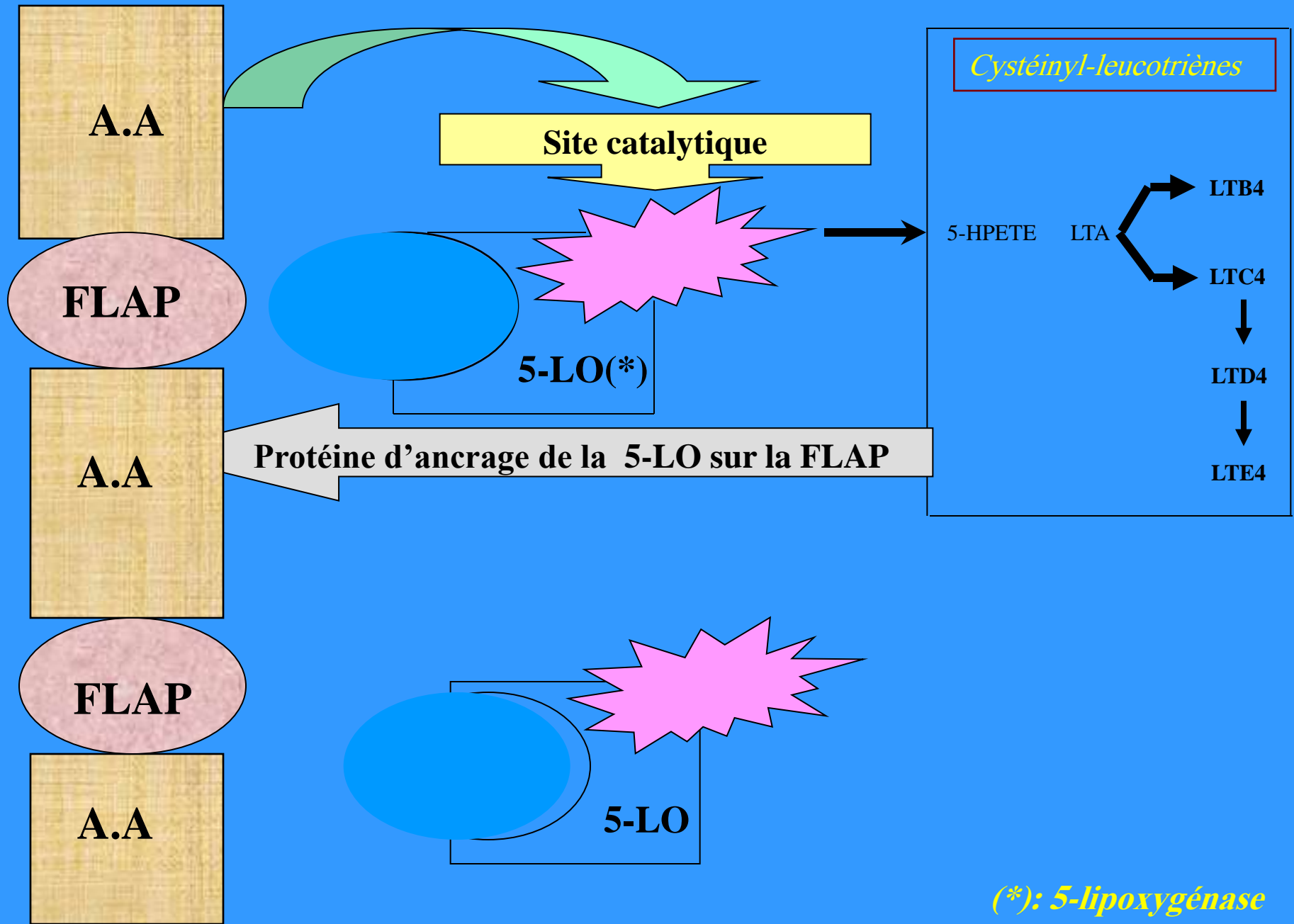
Allergènes  
Exercices  
SO<sub>2</sub>, Particules

### Membranes cellulaires Phospholipidiques



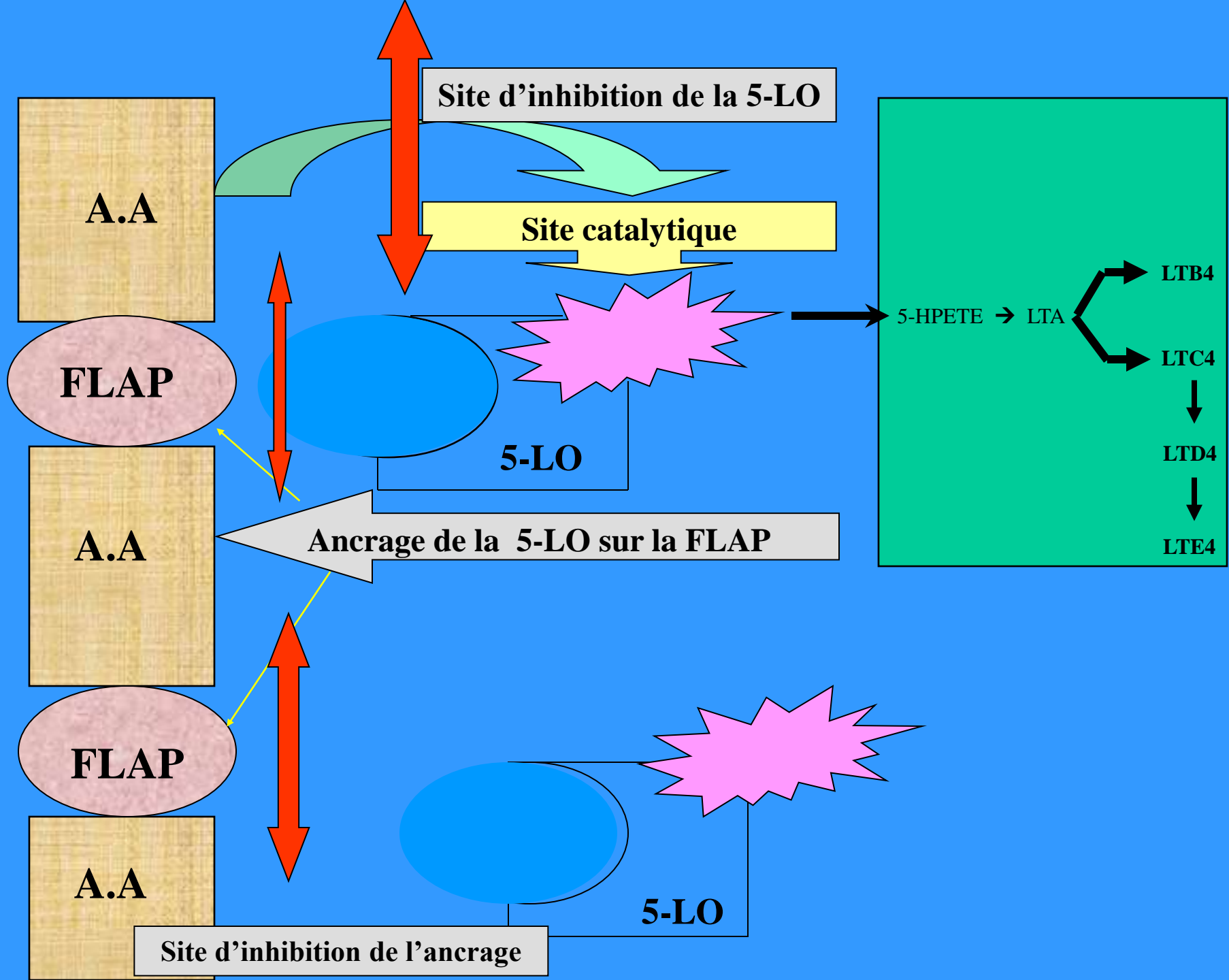
Membrane nucléaire

*Cytoplasme leucocytaire*



*(\*)*: 5-lipoxygénase





## *Synthèse des Leucotriènes*

### Cellules pulmonaires

- Mastocytes
- Macrophage alvéolaire

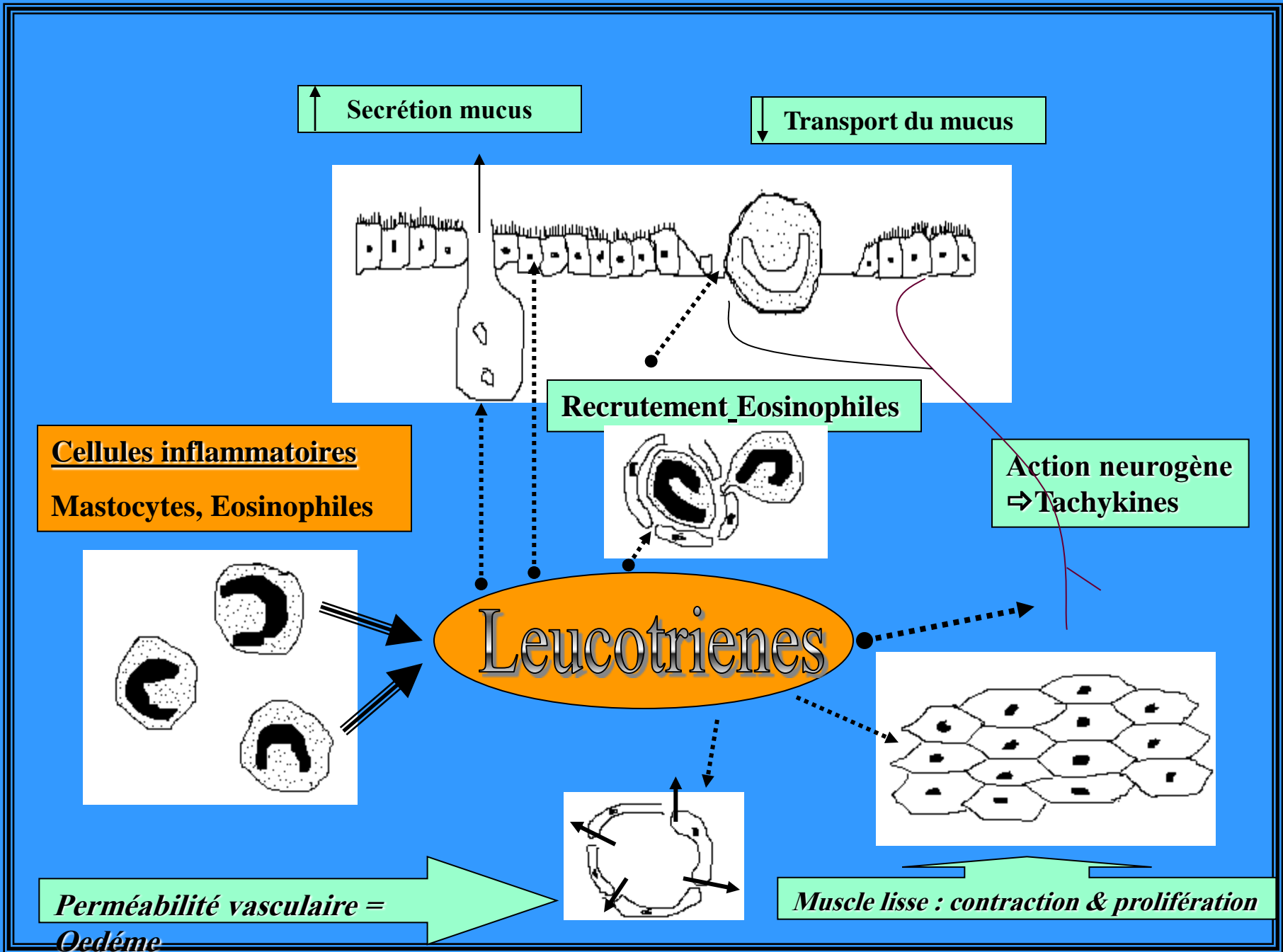
### Cellules Inflammatoires

- Polynucléaires Neutrophile
- Lymphocyte T
- Eosinophiles

**Sampson : → 5 X + leucocytes ⇔ Leucotriènes chez l'Asthmatique**

### **Concentration +++ Leucotriènes :**

- L.B.A.      - Urines
- **Contact avec allergène inhalé**
- **Prise d'Aspirine ou A.I.N.S.**
- **Effort physique soutenu**
- **Asthme aiguë**

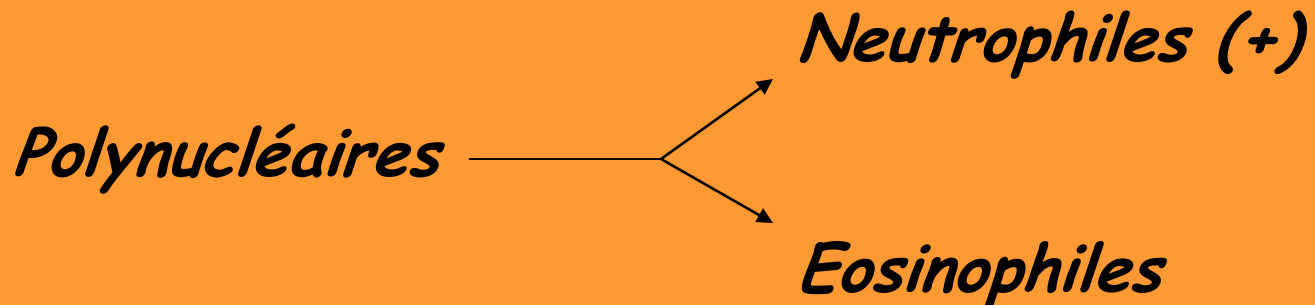


# ***PROPRIETES BIOLOGIQUES DES LEUCOTRIENES***

## **Action des Cystéil-leucotriènes ou Leucotriènes Sulfidopeptidiques**

- ☞ **Contraction de fibres musculaires lisses** **C4-D4**
- ☞ **La perméabilité vasculaire** **C4-D4-E4**
- ☞ **L'hypertrophie musculaire** **C4-D4-E4**
- ☞ **Recrutement des polynucléaires éosinophles** **E4-D4**
- ☞ **Sécrétion du mucus bronchique** **C4-D4**
- ☞ **Ralentissement du transport mucociliaire** **C4-D4-E4**
- ☞ **Hyperréactivité bronchique** **E4 +++**
- ☞ **Mécanismes d'origine neurogènes** **LTs → Tachykines**

# Action du Leucotriène B4



*Sévérité de l'Asthme // (LTB4) Sang artériel*  
*Corticothérapie ► ▼ LTB4 Expliquant son rôle dans l'inflammation*

***MUCOVISCIDOSE : LTB4 impliqués dans la Destruction progressive du parenchyme pulmonaire***

# Autres terrains allergiques

**Rhinite allergique**

**Urticaire chronique**

# Les Antileucotriènes

Années 1970 ⇒ 1ère génération ..... \*Tommelukast \*Sulukast ect ...

Résultats cliniques : **Médiocres**

Complications : **Importantes**

2<sup>ème</sup> génération

**INHIBITEURS DE LA BIOSYNTHESE  
DES LEUCOTRIENES**

**Zileuton (Zyflo ® )**

• *U.S.A 1997* • *Enfant > 12 ans*

**ANTAGONISTES DES  
LEUCOTRIENES**

**SULFIDOPEPTIDIQUES**

**Pranlukast (Oron ® , Ultair®)**

• *1er leucotriène sur le marché -Japon 1995*

**Zafirlukast ( Accolate ® )**

• *1996 U.S.A , Finlande, Irlande* • *1998 Suisse*

**Montélukast (Singular ®)**

• *1997 Mexique, Finlande 1998 U.S.A. , France*

# *Caractéristiques*

*Nouvelle classe thérapeutique*

*Actifs par voie orale*

*Bénéfice certain dans certaines  
formes d'Asthme*



# EFFICACITE

## Plusieurs formes d'Asthme

✎ **Bronchoconstriction : (LTD4) ⇒ Br.dilatation en 2h: 5mg Montélukast 75.4% Ph. Préc  
56.9% Ph. tard**

✎ **Hyperréactivité bronchique non spécifique induite par l'histamine , SO2..**

✎ **Asthme à l'Exercice +++ \*73% clinique \*V.E.M.S : ( ↓ ) (Aire S/C) (Tps Recup.Nle )**

✎ **Sensibilité à l'Aspirine**

✎ **Asthme chronique (V.E.M.S. 66%)**

\* Nbre reveil nocturne

\* Consom. 2 Agonistes (c.d.a.)

\* D.E.P. \* Qualité de vie

# *Place actuelle des leucotriènes dans le traitement de l'Asthme*

Alternative dans le traitement de fond



**Monothérapie**  
(Asthme léger)



**Associé à des corticoïdes**  
(Asthme de sévérité modéré)

## Paliers de traitement selon le degré de contrôle de l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans selon GINA 2008 \*

Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Pas de traitement d'entretien	<p><u>1er choix</u> : C.S.I. à faibles doses</p> <p><u>2ème choix</u> : Antagoniste des récepteurs leucotriènes</p>	<p><u>1 er choix:</u> C.S.I. à faibles doses + Beta2-mimétique à longue durée d' action</p> <p><u>2 ème choix:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit C.S.I. à posologie moyennement élevée ou élevée</li> <li>• soit C.S.I. à faibles doses + Antagoniste des récepteurs des leucotriènes</li> <li>• soit C.S.I. à faibles doses + théophylline à LP</li> </ul>	<p>C.S.I. à posologie moyennement ↗ ou ↗ + Beta2-mimétique à longue durée d' action</p> <p>Ajouter éventuellement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniste des récepteurs des leucotriènes</li> <li>• et/ou théophylline à LP</li> </ul>	<p>Médicaments de l' étape 4 +</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C.S.Oraux (posologie la + faible possible)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>et/ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti IgE ( Omalizumab )</li> </ul>

*Béta 2 mimétique à courte durée d'action « à la demande »*

*Education thérapeutique du patient & Contrôle de l'environnement*

# *Place actuelle des leucotriènes*

## *dans le traitement de l'Asthme (II)*

▶ **Asthme à l'exercice** : Réponse probante → **73 %**

*Avec retour à la normal du VEMS dans un temps court*

▶ **Asthme sensible à l'aspirine**

**Pas de Tachyphylaxie** : *L'amélioration clinique obtenue précocément se maintient avec le temps*

**Effets Secondaires**: Proches du Placebo... (Céphalées)

## **Antileucotriènes et Vascularite nécrosante systémique ou syndrome de Churg et Strauss**

**La responsabilité directe du médicament** semble de moins en moins probable, bien qu'elle n'ait jamais pu être formellement éliminée

Le clinicien doit rester vigilant quant à la prescription d'antileucotriènes chez les patients asthmatiques, en particulier lorsque l'asthme connaît une évolution subite et/ou atypique pouvant faire craindre un syndrome de Churg et Strauss

# CONCLUSIONS

**Thérapeutique consensuelle mais....Prévalence & gravité en ↑**

**LES ANTILEUCOTRIENES = Regain d'espoir**

**Apport indéniable dans certaines formes d'asthme**

***L'intégration dans l'arsenal thérapeutique : Bénéfice certain pour les malades asthmatiques***