

Intérêt des antagonistes des médiateurs inflammatoires dans le traitement de l'asthme

M. AUBIER

RÉSUMÉ

Les leucotriènes participent à l'inflammation observée dans les voies aériennes des patients asthmatiques. Ils constituent donc une cible privilégiée pour la prise en charge thérapeutique de ces patients. En effet si les corticoïdes inhalés sont actuellement la pierre angulaire de l'asthme, ils ne sont probablement pas dénués d'effets systémiques, d'une part à forte dose (supérieure à 1 000 µg) et d'autre part dans les utilisations prolongées notamment dans les asthmes légers à modérés. Le traitement anti-inflammatoire est préconisé à partir du stade d'asthme persistant à léger (stade 2 des dernières recommandations internationales) ainsi que bien sûr dans les stades plus sévères. Cette revue a pour objet de déterminer la place potentielle des anti-leucotriènes dans les différents stades de sévérité de la maladie asthmatique à partir du moment où un traitement anti-inflammatoire est envisagé. En effet, par rapport aux autres corticoïdes inhalés, une forme orale, comme cela est le cas pour de nombreux inhibiteurs de leucotriène, peut aider à améliorer l'observance. Par ailleurs cette classe thérapeutique pourrait être préconisée dans les asthmes légers à modérés ou dans les asthmes sévères où il pourrait permettre un effet d'épargne des corticoïdes inhalés.

MOTS-CLÉS : Asthme (traitement) – Antileucotriènes.

L'inflammation des voies aériennes constitue un pivot central dans la pathogénie de l'asthme, elle est d'ailleurs présente dès les premiers stades cliniques de la maladie même chez des patients ayant un asthme bénin. De nombreuses cellules comme les mastocytes, les éosinophiles, les macrophages, les basophiles, les monocytes ainsi que différents médiateurs: histamine, leuco-

Unité de Pneumologie, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 PARIS.

Tirés à part : Pr M. Aubier (même adresse).

Reçu le 19 mars 1997. Accepté le 14 avril 1997.

SUMMARY

Value of antagonists of inflammatory mediators in the treatment of asthma. – Leukotrienes participate in inflammation of the airways observed in asthmatic patients and therefore constitute a preferential target for the therapeutic management of these patients. Although inhaled corticosteroids are currently the cornerstone of the treatment of asthma, they are probably not devoid of systemic effects at high doses (greater than 1 000 µg) and during prolonged use, especially in mild to moderate asthma. Anti-inflammatory treatment is recommended from the stage of mild persistent asthma (stage 2 of the latest international recommendations) and obviously in more severe stages. The objective of this review article is to define the potential place of leukotriene inhibitors in the various stages of severity of asthma, whenever anti-inflammatory treatment is considered. Compared to other inhaled corticosteroids, an oral form, as is the case for many leukotriene inhibitors, can help to improve compliance. This therapeutic category can also be recommended in patients with mild to moderate asthma or severe asthma, in which it may allow a reduction of the doses of inhaled corticosteroid.

KEY-WORDS : Asthma (treatment) – Leukotriene inhibitors.

triènes, prostaglandines, thromboxanes, Platelet Activating Factor (PAF) sont impliqués dans ces processus inflammatoires complexes.

Les médicaments anti-inflammatoires, et plus particulièrement les corticoïdes inhalés, constituent à l'heure actuelle la pierre angulaire du traitement de l'asthme. Les recommandations des consensus internationaux [6] préconisent, du

AUBIER M. – Intérêt des antagonistes des médiateurs inflammatoires dans le traitement de l'asthme. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (6), 718-724.

reste, une utilisation plus large et plus précoce de ceux-ci ; les β_2 agonistes ne devant être utilisés qu'en cas de besoin. Mais bien que les corticoïdes inhalés soient très efficaces pour traiter l'inflammation et assurer le contrôle à long terme de l'asthme chez beaucoup de patients, il existe encore quelques incertitudes concernant leurs effets secondaires en particulier chez les enfants et les sujets âgés. Les craintes liées à ces effets indésirables peuvent par ailleurs contribuer à augmenter la mauvaise observance des thérapeutiques prescrites [10].

De nouveaux médicaments anti-inflammatoires possédant l'efficacité anti-asthmatisque des corticoïdes mais avec des effets systémiques limités pourraient donc être intéressants dans le traitement de l'asthme.

Jusqu'à maintenant, l'utilisation dans le traitement de l'asthme d'antagonistes de médiateurs inflammatoires tels que les antihistaminiques, les antagonistes du thromboxane ou du PAF a été décevante [4, 7]. Cependant la découverte et la confirmation du rôle important joué par les cystéinyl-leucotriènes (LTC4, LTD4 et LTE4) dans les processus inflammatoires de l'asthme, ont ouvert de nouvelles perspectives.

Les cystéinyl-leucotriènes, issus du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase sont synthétisés et sécrétés par de nombreuses cellules inflammatoires impliquées dans l'asthme. Les leucotriènes sont capables de reproduire les principales anomalies observées dans l'asthme. Devant le nombre d'arguments en faveur de leur implication dans le développement de l'inflammation bronchique chez les patients asthmatiques, la recherche s'est orientée vers la mise au point d'antileucotriènes. Récemment plusieurs antagonistes puissants et spécifiques aux récepteurs des LTD4 ont été développés et sont actuellement en cours d'évaluation clinique. Les premiers résultats suggèrent qu'ils pourraient constituer une nouvelle arme thérapeutique dans l'asthme.

Afin de mieux cerner l'intérêt des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, il est nécessaire d'examiner l'apport potentiel de cette nouvelle classe thérapeutique dans différents types d'asthme et différents groupes de patients.

LES LEUCOTRIÈNES : UNE CIBLE PRIVILÉGIÉE DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

De nombreuses cellules coopèrent pour déterminer l'inflammation des voies aériennes caractéristiques de l'asthme, elles sont capables d'interagir entre-elles grâce à un réseau de cytokines

et de libérer des médiateurs agissant en bout de chaîne sur les effecteurs de l'obstruction bronchique. S'il est certain qu'il n'y a pas un unique médiateur responsable dans l'asthme, on peut penser toutefois que certains médiateurs sont particulièrement importants dans sa physiopathologie et sont de ce fait des cibles privilégiées pour des médicaments anti-asthmatisques.

Parmi les médiateurs impliqués dans les mécanismes inflammatoires de l'asthme, les leucotriènes occupent une place privilégiée par la puissance de leurs effets inflammatoires et leur capacité à reproduire l'ensemble des modifications observées dans l'asthme.

Les leucotriènes sont issus de l'acide arachidonique par la voie de la 5 lipoxygénase (5-LO) qui nécessite d'être activée par une protéine, la FLAP (Five Lipoxygenase Activating Protein). Parmi les leucotriènes, on distingue le leucotriène B4 (LTB4) synthétisé à partir du leucotriène A4 (LTA4) par l'intermédiaire de la LTA4 hydrolase et les cystéinyl-leucotriènes ou sulfidopeptides leucotriènes C4, D4, E4 (LTC4, LTD4, LTE4) dérivés de la LTA4 par l'intermédiaire de la LTA4 synthétase. Le LTB4 est essentiellement produit par les polynucléaires neutrophiles [17, 33]. Les monocytes et les macrophages génèrent à la fois du LTB4 et du LTC4 [36], les éosinophiles et les mastocytes produisent préférentiellement du LTC4 [34].

Le LTB4 est un puissant agent chimotactique pour les polynucléaires neutrophiles et à un moindre degré pour les éosinophiles [17, 33]. Les cystéinyl-leucotriènes sont de puissants bronchoconstricteurs *in vitro* et *in vivo*. Le LTC4 et le LTD4 sont capables d'induire *in vitro* la contraction d'un anneau bronchique chez l'animal comme chez l'homme, bronchoconstriction qui est 1 000 fois plus puissante que celle induite par l'histamine [12]. *In vitro* comme *in vivo* les LTC4 et LTD4 sont les plus puissants agents bronchoconstricteurs connus, leur délai d'action est rapide: 10 à 20 minutes pour le LTC4 et 2 minutes pour le LTD4 [14]. Outre leur action bronchoconstrictrice directe, les cystéinyl-leucotriènes induisent une hyperréactivité bronchique à l'histamine, à la métacholine et à la prostaglandine F2 alpha, ils déterminent aussi une hypertrophie du muscle lisse bronchique. Par ailleurs, les cystéinyl-leucotriènes augmentent la perméabilité vasculaire en provoquant l'ouverture des desmosomes entre les cellules endothéliales et contribuent avec les autres médiateurs à la formation d'œdème. Ils ont un effet chémoattractant puissant et persistant sur les polynucléaires éosinophiles et dans une moindre mesure sur les polynucléaires neutrophiles [25]. Les cystéinyl-leucotriènes exercent une puissante action sécrétoire sur les glandes à mucus [3].

L'ensemble de ces données démontre l'importance des leucotriènes dans la physiopathologie de l'asthme et explique l'intérêt de la recherche pour la mise au point d'antileucotriènes. Deux types d'antileucotriènes ont été développés : les inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes comportant les inhibiteurs de la 5-LO et les inhibiteurs de la FLAP et les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

Certaines de ces molécules ont démontré leur pouvoir protecteur contre la réponse bronchospastique immédiate et retardée. Leurs effets anti-inflammatoires potentiels, compte tenu du rôle des leucotriènes dans le développement de l'inflammation locale chez le patient asthmatique, ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'asthme.

Asthme léger à modéré

Les recommandations des conférences de consensus [6] préconisent une utilisation régulière des traitements anti-inflammatoires inhalés dans l'asthme léger à modéré, dès que la consommation de bronchodilatateurs est supérieure à une fois par jour. La plupart des patients sont traités par des doses journalières de corticoïdes inhalés (comme la béclométazone ou le budésonide) variant entre 200 et 800 µg. Ces doses pouvant être augmentées par palier jusqu'à l'obtention du contrôle de l'asthme.

Au stade d'asthme léger à modéré, il est particulièrement important de prendre en compte la sécurité des thérapeutiques utilisées. Certains médicaments pourraient être aussi efficaces que les corticoïdes inhalés sans leurs effets secondaires potentiels. Si le cromoglycate de sodium et le nédocromil sodique représentent une alternative intéressante aux corticoïdes inhalés dans l'asthme léger à modéré en ayant des effets secondaires minimes, ils ont l'inconvénient de nécessiter généralement 4 prises par jour. Or un des points importants pour la prise en charge efficace d'un asthmatique est la bonne observance de son traitement. Celle-ci peut être facilitée en utilisant des traitements bien tolérés et qui peuvent être administrés par voie orale, et avec une fréquence de prises réduite.

Les premières études réalisées avec les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes chez des patients ayant un asthme léger à modéré ont confirmé l'intérêt potentiel de cette nouvelle classe thérapeutique.

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (ICI 204-219 ou zafirlukast, MK 571, RG 12525) possèdent un effet antibronchoconstricteur qui a été mis en évidence dans plusieurs travaux [20, 18, 42]. Ainsi l'administration orale d'une dose unique

de l'antagoniste zafirlukast chez des asthmatiques entraîne un effet bronchodilatateur quelques heures après la prise, cet effet se fait de façon additive par rapport au salbutamol [20]. Ces résultats suggèrent que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes pourraient contribuer à maintenir une bronchodilatation chez les asthmatiques. Des études cliniques à court terme ont confirmé, d'une part le bénéfice thérapeutique des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, d'autre part leur bonne tolérance avec peu d'effets indésirables [38, 30, 41]. Dans une étude réalisée chez 276 asthmatiques, le zafirlukast administré par voie orale à la dose de 20 mg, deux fois par jour, pendant une durée de 6 semaines a entraîné une diminution des symptômes nocturnes et diurnes, une réduction de la consommation de β_2 mimétiques et une amélioration significative des fonctions pulmonaires par rapport au groupe placebo [38]. Des résultats similaires ont été rapportés avec d'autres antagonistes des leucotriènes comme le MK-571 [30], le LY 171883 [9]. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes semblent donc représenter une alternative efficace aux thérapeutiques anti-inflammatoires classiques dans l'asthme léger à modéré. Cependant des études à long terme ainsi que des études comparatives par rapport aux traitements de référence sont nécessaires pour préciser leur place exacte.

Asthme sévère

Dans l'asthme sévère, l'intérêt des traitements par corticoïdes inhalés est indiscutable. Cependant le contrôle de l'asthme (absence de symptômes et normalisation de la fonction pulmonaire) n'est pas souvent obtenu chez ces patients sans de sérieux effets secondaires liés aux fortes doses de corticoïdes inhalés associées ou non à une corticothérapie orale [15]. Il est clair aussi que le rapport bénéfice/risque est très en faveur d'une corticothérapie inhalée à fortes doses par rapport à une corticothérapie orale. Tous les efforts doivent être faits pour réduire autant que possible les doses de corticoïdes oraux.

Il est fort possible que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes puissent permettre une épargne en corticoïdes oraux dans l'asthme sévère ou apporter des bénéfices supplémentaires en association avec un traitement par corticoïde inhalé. Cependant, ils n'ont pas encore été étudiés chez ce type de patients.

Adolescents

Les adolescents sont certes plus informés sur leur asthme que les jeunes enfants mais subissent fortement l'influence de leurs pairs. La mauvaise

observance thérapeutique peut devenir un réel problème chez eux, car bien souvent ils n'aiment pas être vus en train de prendre leur traitement inhalé.

Des médicaments pouvant être administrés oralement en une à deux prises par jour peuvent donc présenter un sérieux avantage en termes d'observance chez ce groupe particulier de patients. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, actifs par voie orale, pourraient être utiles dans la prise en charge des adolescents asthmatiques.

Asthme nocturne

L'asthme nocturne est très fréquent, 73 % des asthmatiques sont réveillés au moins une fois par semaine par leur asthme [40]. Les symptômes nocturnes peuvent demeurer gênants malgré un traitement par corticoïde inhalé et β_2 mimétiques à courte durée d'action. Si les β_2 mimétiques à longue durée d'action améliorent le contrôle des symptômes nocturnes en assurant une relaxation prolongée du muscle bronchique, ils ne traitent pas l'inflammation sous-jacente des voies aériennes. Or chez les patients ayant un asthme nocturne, on retrouve une augmentation des cellules et des médiateurs inflammatoires [27]. Les leucotriènes pourraient jouer un rôle important dans l'asthme nocturne, en effet Bellia *et al* [5] ont montré qu'il existait une élévation de l'excrétion urinaire des LTD4 chez ces patients. Des essais cliniques réalisés avec des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ont montré qu'ils diminuaient les symptômes nocturnes chez les asthmatiques [38]. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes pourraient donc trouver leur place dans le contrôle de l'asthme nocturne.

Sujet âgé

L'asthme chez le sujet âgé est non seulement fréquemment sous-diagnostiqué mais aussi sous-traité [13]. Il y a en effet une sous-utilisation des corticoides inhalés et fréquemment ces patients ne reçoivent que des bronchodilatateurs oraux.

L'utilisation des aérosols-doseurs peut se révéler difficile chez les personnes âgées bien souvent incapables de coordonner la pression avec l'inspiration soit en raison de troubles cognitifs, soit tout simplement par manque de dextérité [13]. De plus, les effets secondaires liés aux corticoides inhalés surviennent plus fréquemment chez le sujet âgé [13] que ce soient les problèmes cutanés ou les répercussions sur le métabolisme osseux augmentant tout particulièrement chez les femmes ménopausées le risque d'ostéoporose et de fracture.

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, qui peuvent être administrés oralement et dont le profil de tolérance apparaît plutôt favorable dans les premières études cliniques, pourraient donc être particulièrement intéressants chez les sujets âgés. Cet intérêt potentiel doit être confirmé par des études cliniques.

Asthme induit par l'exercice ou l'air froid

L'asthme à l'effort est du à une augmentation temporaire de la résistance des voies aériennes qui se produit après plusieurs minutes d'un exercice intense. Il survient chez environ 80 % des patients asthmatiques [39]. Les β_2 agonistes sont efficaces dans la prévention de l'asthme à l'effort chez la majorité des patients mais présentent l'inconvénient d'avoir une courte durée d'action. Le cromoglycate de sodium est aussi efficace pour bloquer à la fois la réponse immédiate et retardée à l'exercice s'il est pris 10 à 20 minutes avant l'exercice [39].

L'étiologie de l'asthme à l'effort n'est pas claire. Plusieurs facteurs pourraient intervenir comme l'inhalation d'air froid et sec et des perturbations osmotiques au niveau de l'épithélium bronchique provoquant la libération de médiateurs par les cellules inflammatoires; les taux plasmatiques d'histamine, de facteur chimiotactique des neutrophiles, des leucotriènes et des catécholamines sont généralement augmentés au cours de l'asthme à l'effort [39]. L'implication des leucotriènes dans l'asthme à l'effort a été confirmée par la mise en évidence de taux élevés de leucotriènes dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire après test d'hyperventilation isocapnique chez des asthmatiques [22]. Le rôle spécifique des leucotriènes n'est pas clairement connu, mais ils pourraient intervenir sur une partie de la bronchoconstriction en réponse à l'exercice. Plusieurs études réalisées avec différents antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ont démontré l'efficacité de cette nouvelle classe thérapeutique dans l'asthme à l'effort. Le MK-571 en intraveineux inhibe la chute du VEMS de 65 % et raccourcit significativement le temps de récupération [29]. De même, deux études réalisées avec le zafirlukast ont montré que cet antagoniste des récepteurs aux leucotriènes réduisait la chute du VEMS et le temps de récupération [28, 16]. Une autre étude réalisée avec le zafirlukast a montré que celui-ci diminuait la bronchoconstriction induite par l'air froid chez des patients ayant un asthme léger à modéré [19]. Le pobilukast a montré des résultats similaires et les effets de cet antagoniste des leucotriènes étaient plus importants que ceux obtenus avec 20 mg de cromoglycate de sodium en nébulisation [35].

Tous ces résultats préliminaires laissent à penser que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes pourraient être utiles dans la prévention de l'asthme induit par l'exercice ou l'air froid.

Asthme et sensibilité à l'aspirine

La prévalence de la sensibilité à l'aspirine chez les asthmatiques est estimée entre 10 et 30 % [26]. Les traitements par cromoglycate de sodium, antihistaminiques ou corticoïdes ne préviennent pas le bronchospasme induit par l'aspirine. La désensibilisation à l'aspirine, réalisée avec des doses croissantes d'aspirine, doit être effectuée sous une surveillance appropriée. Cependant, pour maintenir cette désensibilisation, des doses journalières d'aspirine doivent être prises, la sensibilité à l'aspirine réapparaissant dans un délai de 2 à 7 jours après l'arrêt. Or de nombreux patients interrompent leur désensibilisation à l'aspirine en raison de manifestations gastro-intestinales ou d'éruptions cutanées occasionnelles [23].

La pathogénie de l'intolérance à l'aspirine semble principalement liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui entraîne une modification du métabolisme de l'acide arachidonique. La voie des prostaglandines et du thromboxane se trouve bloquée au profit de la synthèse des leucotriènes par la voie de la lipoxygénase [2]. Le bronchospasme pourrait résulter soit de la perte de l'effet protecteur des prostaglandines, soit de l'augmentation des leucotriènes. L'évaluation de l'excrétion urinaire des LTE4 est un bon reflet de la synthèse des leucotriènes. Or après administration d'aspirine chez des asthmatiques sensibles à l'aspirine, on a observé une augmentation de l'excrétion urinaire des LTE4. Par contre chez les asthmatiques non sensibles à l'aspirine ou après administration d'un placebo on ne note pas d'élévation de l'excrétion urinaire des LTE4 [2]. Ces résultats viennent donc renforcer l'hypothèse que les leucotriènes jouent un rôle prépondérant dans la pathogénie de l'asthme à l'aspirine.

De plus les asthmatiques sensibles à l'aspirine ont déjà une sensibilité augmentée aux leucotriènes inhalés comparativement aux asthmatiques tolérants à l'aspirine [23]. Cette sensibilité augmentée disparaît après une désensibilisation à l'aspirine, suggérant qu'elle pourrait être plus en rapport avec le taux de production des leucotriènes. L'efficacité de la désensibilisation pourrait être liée à une baisse sélective des récepteurs aux leucotriènes dans les voies aériennes [26].

La source cellulaire des leucotriènes est inconnue, l'aspirine peut stimuler directement la sécrétion de leucotriènes par les mastocytes [26]. Une autre possibilité serait que les leucotriènes soient excrétés par les éosinophiles ; les patients avec un asthme à l'aspirine ont en effet des concentrations

augmentées en protéines cationiques des éosinophiles et en éosinophiles comparativement aux 8 asthmatiques tolérants à l'aspirine [37].

L'atténuation par les antileucotriènes de la bronchoconstriction induite par l'aspirine vient confirmer l'implication des leucotriènes dans la pathogénie de l'asthme à l'aspirine. Christie *et al* (1991) [8] ont démontré que le SK&F 104353 diminue la réponse à l'aspirine de 43 à 74 % chez 5 des 6 sujets étudiés. Un autre antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, le MK 679 a montré des résultats intéressants [11]. Le zileuton, un inhibiteur de la 5-lipoxygénase, diminue le taux urinaire des LTE4 de base chez les patients sensibles à l'aspirine et réduit l'augmentation de l'excrétion urinaire des LTE4 après administration d'aspirine. Il prévient également la chute du VEMS ainsi que l'apparition de la symptomatologie cutanée, gastro-intestinale et nasale après prise d'aspirine [21].

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes pourraient donc être particulièrement utiles dans le traitement de tous les symptômes de l'asthme à l'aspirine.

Asthme et rhinite associée

L'association asthme et rhinite allergique est fréquente, variant de 30 à 70 % selon les auteurs [1]. L'apparition de l'asthme et de la rhinite peut être décalée dans le temps ou concomitante.

L'histamine semble jouer un rôle important dans le développement de la rhinite et les antihistaminiques sont généralement efficaces sur le soulagement des symptômes à l'exception de la congestion nasale. Dans les cas sévères de rhinite allergique, les corticoïdes ou le cromoglycate de sodium par voie nasale peuvent être utiles. Plusieurs découvertes ont suggéré que les leucotriènes pourraient jouer un rôle dans la rhinite allergique bien que l'origine des leucotriènes soit inconnue [32]. Des tests de provocation allergénique intranasale entraînent une augmentation significative des cystéinyl-leucotriènes dans le liquide nasal et le liquide lacrymal, mais on n'observe pas d'augmentation des taux urinaires de LTE4 au cours des épisodes sévères de rhinite allergique. Bien que les taux de prostaglandine PGD2 et ceux d'autres produits de la voie de la cyclo-oxygénase soient plus élevés que les LTB4 ou les LTC4 dans les sécrétions nasales, les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont peu d'effet sur les symptômes de la rhinite allergique. L'application de LTD4 par voie nasale entraîne une augmentation du flux sanguin nasal et de la résistance nasale mais pas de prurit ni d'éternuement. Le zileuton diminue la congestion nasale et le taux de LTB4 des patients avec rhinite allergique lors de la réponse immédiate à un test de provocation allergénique mais ne modifie pas la

sécrétion d'histamine et n'agit pas sur l'éternuement [24].

Les antileucotriènes pourraient donc être intéressants dans le traitement de l'asthme associé à une rhinite allergique en agissant à la fois sur les deux types de manifestations allergiques.

CONCLUSION

Il existe un large éventail d'arguments en faveur du rôle important des leucotriènes dans la physiopathologie de l'asthme. Les antileucotriènes : inhibiteurs de la 5 lipoxigénase ou antagonistes

des récepteurs aux leucotriènes pourraient être des molécules d'avenir dans le traitement de l'asthme.

Les premières études ont montré que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes présentent un certain niveau d'efficacité dans le traitement de l'asthme léger à modéré et qu'ils pourraient être particulièrement intéressants dans la prise en charge de certains patients (adolescents et sujets âgés) ou de certains asthmes (asthme à l'exercice, asthme à l'aspirine, asthme associé à une rhinite). Cependant des études à long terme sont nécessaires afin de confirmer leur efficacité et leur bonne tolérance.

RÉFÉRENCES

- Adenoff A.D., Irvin G.L. – Upper respiratory tract disease and asthma. *Semin. Respir. Med.*, 1987, 8, 308-314.
- Arm J.P., Lee T.H. – Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clin. Sci.*, 1993, 84, 501-510.
- Barnes J.P., Pedersen S. – Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, S1-S26.
- Barnes N.C. – New developments in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Resp. Med.*, 1993, 87 (Suppl. B) 53-56.
- Bellia V., Cuttitta G., Mirabella A. *et al.* – Urinary leukotriene E4 as a marker of nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, A16.
- British Thoracic Society. – Guidelines on the management of asthma. *Thorax*, 1993, 48 (Suppl.) S1-S24.
- Chanarin N., Johnston S.L. – Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs*, 1994, 47, 12-24.
- Christie P.E., Smith C.E., Lee T.H. – The potent and selective sulphidopeptide leukotriene antagonist SK&F 104,353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 144, 957-958.
- Cloud M.L., Enas G.C., Kemp J., Platts-Mills T., Altman L.C. *et al.* – A specific LTD4/LTE4-receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild, chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, 1336-1339.
- Cochrane G.M., Horn C.R. – The management of asthma in the community : problems of compliance with treatment. *Quart. J. Med.*, 1991, 81, 797-798.
- Dahlen B., Margolskee D.J., Zetterstrom O., Dahlen S.E. – Effect of leukotriene receptor antagonist MK 679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax*, 1993, 4, 1205-1210.
- Dahlen S.E., Hedqvist P., Hammarstrom S. – Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature*, 1980, 228, 484-486.
- Dow L. – The diagnosis of asthma in older people. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 156-159.
- Drazen J.M. – Comparative contractile responses to sulfidopeptide leukotrienes in normal and asthmatic human subjects. *Ann. Acad. Sci. New-York*, 1988, 524, 289-297.
- Dukes M.N.G., Holgate S.T., Pauwels R.A. – Report of an international workshop on risk and safety of asthma therapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, 24, 160-165.
- Finnerty J.P., Wood-Baker R., Thomson H., Holgate S.T. – Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204-219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 746-749.
- Ford-Hutchinson A.X.W., Bray W.N., Doig M.V., Shippley M.E., Smith M.J.H. – Leukotriene B4, a potent chemokinetic and aggregating substance released from PMN leukocytes. *Nature*, 1980, 286, 263-264.
- Gaddy J.N., Margolskee D.J., Bush R.K. *et al.* – Bronchodilatation with a potent and selective leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonists (MK 571) in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 358-363.
- Glass M., Snader L.A., Israel E. – Effect of the inhaled LTD4-receptor antagonist ICI 204-219 on cold air induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 295 Abst 794.
- Hui K.P., Barnes N.C. – Lung function improvement in asthma with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Lancet*, 1991, 337, 1062-1063.
- Israel E., Fischer A.R., Rosenberg M.A., Lilly C.M., Callery J.C. *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.
- Israel E. – Moderating the inflammation in asthma: inhibiting the production or action of products of the 5-lipoxygenase pathway. *Ann. Allergy*, 1994, 72, 279-284.
- Klein J.S., Hunt L.W. – Drug-induced asthma. Immunological mechanisms and practical implications. *Clin. Immunother.*, 1994, 1, 181-190.
- Knapp H.R. – Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotrienesynthesis with an orally active lipoxygenase inhibitor. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1745-1748.
- Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T., Vilka V., Spur B.W., Lee T.H. – Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet*, 1993, 341, 989-990.
- Lee T.H. – Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1442-1443.
- Makay T.W., Wallace W.A.H., Howie S.E.M. *et al.* – Role of inflammation in nocturnal asthma. *Thorax*, 1994, 49, 257-262.
- Makker H.K., Lau L.C., Thomson H.W., Binks S.M., Holgate S.T. – The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204-219 against exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 1413-1418.
- Manning P.J., Watson R.M., Margolskee D.J. *et al.* – Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK 571, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1736-1739.
- Margolskee D., Bodman S., Dockhorn R. *et al.* – The therapeutic effects of MK 571, a potent and selective leukotriene (LT) D4 receptor antagonist in patients with chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 309.
- Marom Z., Shelhamer J.H., Bach M.K., Morton D.R., Kaliner M.A. – Slow reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways *in vitro*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 126, 449-451.

32. Naclerio R.M., Baroody F.N., Togias A.G. – The role of leukotrienes in allergic rhinitis: a review. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, S91-S95.
33. Nagy L., Lee T.H., Goetzl E.J., Pickett W.C., Kay A.B. – Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophils and eosinophils by leukotrienes and other lipoxygenase products. *Clin. Exp. Immunol.*, 1983, 71, 394-398.
34. Owen W.F., Soberman R.J., Yoshimoto T., Sheffer A.L., Lewis R.A. – Synthesis and release of leukotrienes C4 by human eosinophils. *J. Immunol.*, 1987, 138, 532-538.
35. Robuschi M., Riva E., Fucella L.M. *et al.* – Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagonist (SK&F 104353). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 1285-1288.
36. Samuelsson B. – Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Sciences*, 1983, 30, 568-575.
37. Sladek K., Dworski R., Soja J. *et al.* – Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 940-946.
38. Spector S.L., Smith L.J., Glass M. – Dose-ranging study of oral ICI 204-219, a selective leukotriene receptor antagonist in asthma. *Clin. Res.*, 1993, 41, 199A.
39. Spector S.L. – Update on exercise-induced asthma. *Ann. Allergy*, 1993, 71, 571-577.
40. Turner-Warwick M. – Nocturnal asthma: a study in general practice. *J. Royal. Coll. Gen. Pract.*, 1989, 39, 239-243.
41. Wahedna J., Wisniewski A.F.Z., Wong G.S., Tattersfield A.E. – Effect of multiple doses of RG 12525, an oral leukotriene D4 antagonist in chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, A16.
42. Welch M.J., Nelson H.S., Paull B.R. *et al.* – Effect of RG 12525, a new leukotriene antagonist on pulmonary function of asthmatic adults. *Ann. Allergy*, 1994, 72, 348-352.



RÉANIMATION, SOINS INTENSIFS, MÉDECINE D'URGENCE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

(4 numéros par an)

FRANCE : 1 210 F – Étudiant : 245 F

ÉTRANGER : 1 560 FF – Étudiant : 310 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au Crédit du Nord, Pl. Catalogne, PARIS (France). Code banque 30076. Code guichet 02147. N° de compte 11077700200. Clé RIB 92.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to Crédit du Nord, Pl. Catalogne, PARIS (France). Code banque 30076. Code guichet 02147. N° de compte 11077700200. Clé RIB 92.