

Anti-leucotriènes (1): du Prix Nobel à l'application thérapeutique

A. MAGNAN, D. VERVLOET

RÉSUMÉ

Les antagonistes des récepteurs CysLT₁ des leucotriènes représentent une avancée importante dans le traitement de l'asthme. C'est la première fois qu'un traitement de l'asthme est issu de la recherche fondamentale, dans une démarche allant de la découverte d'un médiateur à la mise au point d'un inhibiteur de son récepteur. Cette démarche a pris près d'un siècle, et a débuté par la mise en évidence de l'anaphylaxie en 1902. Ont suivi l'identification de l'histamine comme médiateur essentiel de cette réaction allergique, puis la mise en évidence de 1938 de la « Slow Reacting Substance of anaphylaxis » (SRS-A). On a ensuite montré que la SRS-A était issue de l'acide arachidonique, mais il faut attendre les années 80 pour que les composants de la SRS-A soient identifiés: ce sont les leucotriènes cystéinés. La voie de synthèse des leucotriènes a été clarifiée dans les années suivantes, avec la découverte des deux enzymes essentielles que sont la 5-lipoxygénase et la FLAP. Au début des années 90 ont été découverts les récepteurs CysLT₁ présents sur le muscle bronchique et CysLT₂ présent sur les vaisseaux. Récemment, des inhibiteurs des leucotriènes ont été mis au point et testés dans l'asthme. Le Montelukast est un antagoniste des récepteurs CysLT₁ qui vient d'être mis sur le marché.

MOTS-CLÉS: Asthme. – Leucotriènes. – CysLT₁. – SRS-A. – Montelukast.

SUMMARY

Antileukotrienes (1): from the Nobel Prize to therapeutic applications. – Leukotriene CysLT₁ receptor antagonists represent an important progress in the treatment of asthma. This is the first time that a treatment for asthma has been derived from basic research, in an approach based on discovery of a mediator to development of an inhibitor of its receptor. This approach took almost a century and began with the demonstration of anaphylaxis in 1902, followed by identification of histamine as the essential mediator of this allergic reaction, and the demonstration of the « Slow Reacting Substance of Anaphylaxis » (SRS-A) in 1938. SRS-A was subsequently shown to be derived from arachidonic acid, but it was only in the 1980s that the constituents of SRS-A were identified: cysteinated leukotrienes. The pathway of synthesis of leukotrienes was clarified over the following years, with the discovery of the two essential enzymes: 5-lipoxygenase and FLAP. The CysLT₁ receptors present on bronchial smooth muscle and CysLT₂ receptors present on vessels were discovered in the beginning of the 1990s. Leukotriene inhibitors were recently developed and tested in asthma. Montelukast is a CysLT₁ receptor antagonist, which has been recently released onto the market.

KEY-WORDS: Asthma. – Leukotrienes. – CysLT₁. – SRS-A. – Montelukast.

INTRODUCTION

Les anti-leucotriènes représentent une nouvelle arme thérapeutique dans le traitement de l'asthme [4]. Ce nouveau type de traitement, totalement original, devra trouver sa place dans les années à venir au sein des médicaments classiques disponibles depuis plusieurs décennies: corti-

coïdes, bêta-2 mimétiques, atropiniques. Nous proposons, à l'issue d'un symposium qui s'est tenu en janvier 1998 sur ce sujet, de faire le tour des anti-leucotriènes en abordant les aspects historiques, fondamentaux et cliniques, dans trois articles successifs de la Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.

Service de Pneumo-Allergologie, UPRES 2050, Hôpital Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 MARSEILLE Cedex 9.

Tirés à part: Pr A. Magnan, adresse ci-dessus.

Reçu le 21 septembre 1998.

MAGNAN A., VERVLOET D. – Anti-leucotriènes (1): du Prix Nobel à l'application thérapeutique. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (8), 700-704.

L'intérêt d'aborder « l'histoire » des anti-leucotriènes vient du fait que c'est la première fois dans l'histoire du traitement de l'asthme qu'une molécule utilisable en clinique est issue directement des résultats de la recherche fondamentale, d'une démarche scientifique que l'on peut résumer par la séquence « découverte du médiateur impliqué dans la maladie, caractérisation de ce médiateur, découverte de ses récepteurs, synthèse d'inhibiteurs de ce récepteur ».

DE L'ANAPHYLAXIE À L'HISTAMINE ET À LA SRS-A

La caractérisation clinique et la dénomination de l'anaphylaxie (contraire de la protection) date des expériences chez le chien de Richet et Portier en 1902. Les manifestations cliniques identiques à celles caractérisées chez le chien ont été rapprochées l'année suivante des expériences de Richet et Portier: c'était la description du choc anaphylactique chez les patients sensibilisés au sérum. Parallèlement, des auteurs américains (Coca), et français (Widal) rapprochaient de certaines sensibilisations mises en évidence par intradermo-réactions ou par exposition à certaines substances, de l'asthme, du rhume des foins, de l'urticaire. Ce phénomène a été rapproché de celui observé par Von Pirquet concernant l'intradermo-réaction à la tuberculine, positive uniquement chez les tuberculeux et les anciens tuberculeux, et appelé en 1906 « allergie » par cet auteur. En 1910, Dale et Laidlaw [3], étudiant l'action de l'histamine, ont rapproché les effets obtenus par l'injection de cette molécule chez l'animal de ceux observés lors du choc anaphylactique. L'histamine a ensuite été retrouvée dans de nombreux tissus, notamment, comme on le sait, en grande quantité dans les mastocytes et les basophiles. À côté de l'histamine, d'autres médiateurs ont ensuite été incriminés dans la réaction anaphylactique: c'est le cas de la sérotonine, de l'héparine, de la bradykinine. C'est en 1938 que Feldberg et Kellaway [6] ont montré que des perfusats de poumons de chiens et de singes traités par du venin de cobra induisaient des contractions retardées et prolongées du jejunum isolé de cobaye. Kellaway et Trethewie [8] ont appelé la substance responsable de cette contraction prolongée « Slow reacting substance » ou SRS. C'est en 1960 que Brocklehurst montre qu'un anti-histaminique n'inhibe pas l'action de la SRS sur les muscles lisses [1]. Il montre que la SRS est libérée par des segments perfusés de poumons d'asthmatiques, et que les bronches perfusées en présence d'allergène libèrent de la SRS et présentent une contraction retardée et prolon-

gée. Il introduit alors le terme de SRS-A pour « Slow reacting substance of anaphylaxis » [1]. Des expériences de marquage de l'acide arachidonique sur une lignée de cellules basophiles ont permis plus tard de montrer que cet acide polyinsaturé était un précurseur de la SRS-A [7]. Cependant, on souffrait alors d'une caractérisation insuffisante de cette molécule, jusqu'à l'utilisation, dans la deuxième partie des années 70, de la chromatographie liquide de haute résolution (HPLC) et de la spectrométrie. On a pu montrer alors que la SRS-A était un métabolite de l'acide arachidonique, résultant de l'action de cyclo-oxygénase ou de la lipo-oxygénase [11].

DE LA SRS-A AUX LEUCOTRIÈNES

Ce sont les cellules de mastocytome murin qui ont permis la production de grandes quantités de SRS-A, et sa caractérisation. La substance isolée de ces cultures ayant la propriété d'induire une contraction typique du muscle lisse de cobaye était identifiée comme la SRS-A [11]. Son spectre d'absorption a permis de l'identifier comme un triène, fait de trois doubles liaisons conjuguées et d'un groupement cystéiné. La caractérisation chimique complète de ce triène a ensuite été achevée par les travaux de Corey à l'université d'Harvard [2], et Samuelsson en Suède [10]. Leurs travaux leur ont valu le Prix Nobel de Médecine en 1983. Puisqu'il était produit par les leucocytes, le terme de leuco-triène puis leucotriène s'imposa pour ce triène. En fait, il s'est avéré que la SRS-A était composée de plusieurs leucotriènes différents. Le leucotriène C a été caractérisé en premier, puis d'autres composés proches ont été découverts: les leucotriènes A, B, D et plus récemment E. Dans la nomenclature, le nombre de doubles liaisons des différents leucotriènes (LT) est généralement indiqué en indice. Les composants de la SRS-A sont ainsi les LTC₄, LTD₄, et LTE₄, que l'on appelle aussi les cysteinyl-leucotriènes. Ainsi la SRS-A provenant de plusieurs types cellulaires est le plus souvent un mélange de leucotriènes LTC₄ et LTD₄. Le LTC₄ est métabolisé en LTD₄, puis en LTE₄. Sur la bronche humaine, l'efficacité et l'affinité du LTC₄ et LTD₄ sont équivalentes, et légèrement supérieures à celles du LTE₄.

DES LEUCOTRIÈNES AUX ANTI-LEUCOTRIÈNES

Dès lors, la voie de la biosynthèse des leucotriènes a pu être élucidée. Elle est illustrée sur la figure 1. L'enzyme clé de cette voie est la 5-lipoxygénase qui n'est présente que dans les cellules de

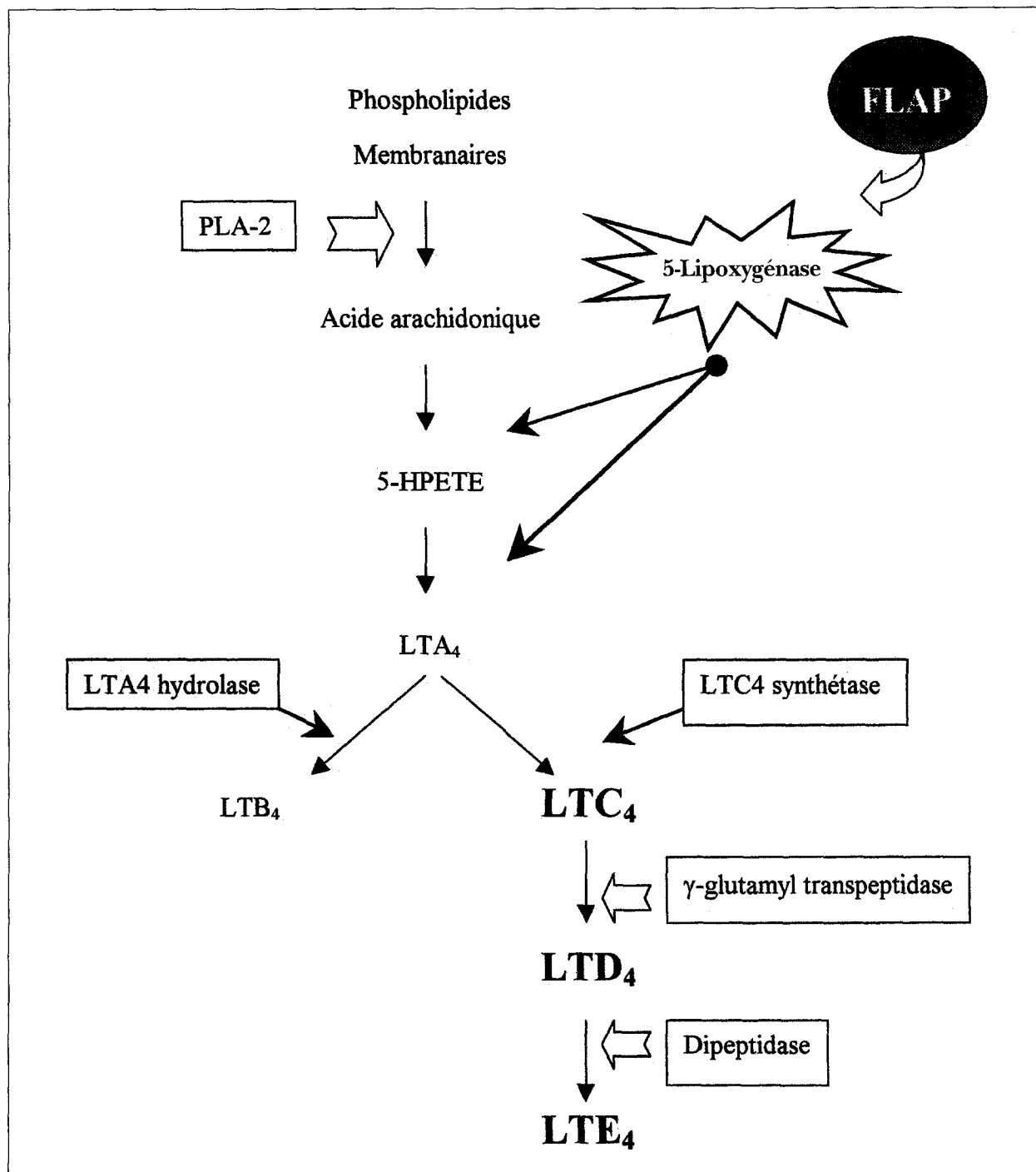


Fig. 1. – Biosynthèse des leucotriènes.

la lignée myéloïde. La 5-lipoxygénase ne peut cependant agir qu'après un ancrage à la membrane nucléaire par l'intermédiaire d'une protéine spécifique, la FLAP (pour Five-Lipoxygenase Activating Protein). Cette protéine servirait principalement à faciliter l'interaction de la 5-lipoxygénase avec l'acide arachidonique. Par ailleurs,

grâce à des études pharmacologiques, deux types de récepteurs aux cysteinyl-leucotriènes ont été identifiés au début des années 90, le Cys-LT₁ et le Cys-LT₂. Le Cys LT₁ est présent sur le muscle lisse des voies aériennes, et le Cys-LT₂ est présent sur les cellules endothéliales, et sur le muscle lisse des vaisseaux pulmonaires [9].

De ces données fondamentales, il découle deux stratégies différentes d'inhibition des leucotriènes: le blocage de leur synthèse par inhibition de la 5-lipoxygénase ou de la FLAP, ou blocage des récepteurs Cys-LT₁. Ces deux voies ont été exploitées par différents laboratoires, aboutissant à plusieurs types de molécules.

Inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes

À partir d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine, naproxène), parce qu'ils utilisent le même substrat que la 5-lipoxygénase, l'acide arachidonique, on a pu synthétiser des inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes qui n'ont plus d'activité inhibitrice de la cyclo-oxygénase et inhibent la synthèse des leucotriènes en bloquant la FLAP. Ce sont ces expériences qui ont d'ailleurs permis la découverte de la FLAP en 1990. Ces inhibiteurs de la FLAP sont le MK886, le MK0591 et le BAY 1005. Le zileuton, seul inhibiteur de la synthèse des leucotriènes actuellement commercialisé, et seulement aux États-Unis, est, lui, un inhibiteur direct de la 5-lipoxygénase, identifié par screening biologique de nombreuses séries chimiques.

Antagonistes du Cys-LT₁

Les antagonistes des Cys-LT₁ sont plus nombreux. Leur mise au point a été réalisée en utilisant différentes stratégies de modifications systématiques et successives d'analogues structuraux des leucotriènes (zafirlukast) et/ou d'inhibiteurs de la FLAP (MK-571). Le MK-571 a été le premier composé ayant la même affinité que les leucotriènes pour le récepteur Cys-LT₁. Le MK-571, cependant, se fixe aussi sur d'autres récepteurs des leucotriènes, présents uniquement sur le noyau des hépatocytes, les PPAR. Les PPAR sont des récepteurs nucléaires, stimulés par le LTB₄ en particulier, qui induisent la prolifération des peroxyssomes chez la souris, et donc un risque de toxicité hépatique. Le MK-476, lui, est un composé dérivé du MK-571. Il présente l'avantage d'avoir une affinité supérieure pour le Cys-LT₁ et une absence d'effet sur la prolifération des peroxyssomes. C'est cette molécule qui finalement a été retenue, sous le nom de Montelukast. Deux autres antagonistes du Cys-LT₁, commercialisés aux États-Unis et au Japon, sont le zafirlukast et le pranlukast. Actuellement, le montelukast est le seul ayant l'autorisation de mise sur le marché en France.

Tableau I. – De l'anaphylaxie aux anti-leucotriènes: un siècle de recherche fondamentale.

1902	Découverte de l'anaphylaxie par Portier et Richet.
1910	Importance de l'histamine dans l'anaphylaxie.
1938	Découverte de la slow-reacting substance (SRS).
1960	La SRS est un médiateur important de l'anaphylaxie, c'est désormais la SRS-A.
1979	Découverte des cysteinyl-leucotriènes (Cys-LT).
1980	Mise en évidence du rôle des Cys-LT dans l'inflammation
1992	Il existe deux récepteurs aux Cys-LT.
1998	Mise sur le marché du premier antagoniste du récepteur Cys-LT ₁ .

CONCLUSION

De l'anaphylaxie à la découverte des leucotriènes, jusqu'à la mise au point d'inhibiteurs des leucotriènes utilisables en clinique, il s'est donc écoulé près d'un siècle (tableau I). Il y a dans l'apparition de ce type de drogues sur le marché deux points qui sur le plan historique, méritent d'être soulignés. D'une part, c'est la première fois dans l'histoire de l'asthme qu'une molécule active est mise au point à partir des connaissances accumulées au fil du temps sur la physiopathologie de l'asthme, dans une démarche purement scientifique. Tous les autres médicaments actifs actuellement ont trouvé leur place de façon pragmatique, grâce à la seule expérience clinique, avant même que soient connues les données modernes de l'inflammation dans l'asthme. C'est l'illustration de l'intérêt in fine de la décortication des mécanismes moléculaires de l'asthme, qui jusqu'à maintenant avait abouti à une accumulation de connaissances, mais n'avait pas débouché sur l'élaboration de traitements. D'autre part, l'apparition des anti-leucotriènes marque l'arrivée du premier traitement de l'asthme ayant une spécificité sur l'un des mécanismes inflammatoires en jeu et non une activité globale sur l'inflammation. A cet égard, il fait entrevoir la possibilité de traitements « personnalisés » de l'asthme, plus spécifiques et mieux adaptés pour chaque patient. Nous verrons ainsi dans deux articles à venir, d'une part l'importance des leucotriènes dans les phénomènes inflammatoires en jeu dans l'asthme, et d'autre part la place de ces médicaments dans la prise en charge actuelle de l'asthme.

RÉFÉRENCES

1. Brocklehurst W.E. – The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J. Physiol.*, 1960, 151, 416-435.
2. Corey E.J., Arai Y., Mioskowski C. – Total synthesis of 5,6-oxido-7,9-trans-11,14-cis-eicosapentenoic acid, a possible precursor of SRS-A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6748-6749.
3. Dale H.H., Laidlaw P.P. – The physiological action of beta-imidazolethylamine. *J. Physiol.*, 1911, 41, 318.
4. Devillier P., Bessard G., Advenier C. – Les antagonistes des leucotriènes: une approche nouvelle du traitement de l'asthme. *Rev. Mal. Respir.*, 1997, 14, 159-170.
5. Dixon R.A., Diehl R.E., Opas E., Rands E., Vickers P.J., Evans J.F., Gillard J.W., Miller D.K. – Requirement of a 5-lipoxygenase-activating protein for leukotriene synthesis. *Nature*, 1990, 343, 282-284.
6. Feldberg W., Kellaway C. – Liberation of histamine and formation of lisocithin-like substances by cobra venom. *J. Physiol.*, 1938, 94, 187-226.
7. Jackschik B.A., Falkenheim S., Parker C.W. – Precursor role of arachidonic acid in release of slow-reacting substance from rat basophilic leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74, 4577-4581.
8. Kellaway C.H., Trethewie E.R. – The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q. J. Exp. Physiol.*, 1940, 30, 121-145.
9. Labat C., Ortiz J.L., Norel X., Gorenne I., Verley J., Abram T.S., Cuthbert N.J., Tuddhope S.R., Norman P., Gardiner P., Brink C. – A second cysteinyl leukotriene receptor in human lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 800-805.
10. Samuelsson B. – Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, 1983, 220, 568-575.
11. Samuelsson B., Mammarmstrom S., Murphy R.C., Borgeat P. – Leukotrienes and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A). *Allergy*, 1980, 35, 375-381.



ANNALES DE PÉDIATRIE

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

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 1998 (10 numéros par an)

FRANCE : 1 360 F – Étudiant, CES : 680 F

ÉTRANGER : 1 670 FF – Étudiant : 835 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 compte :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.