

ANTI ASTHMATIQUES

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME BRONCHIQUE :

L'asthme est un désordre inflammatoire chronique des voies aériennes évoluant en crises paroxystiques aiguës réversibles spontanément ou sous traitement, caractérisées par une obstruction bronchique et une mise en jeu d'un ensemble de médiateurs chimiques de l'inflammation. Plusieurs anomalies sont responsables de la maladie :

- Spasme du muscle lisse bronchique
- Hypersécrétion de mucus
- Inflammation à infiltration de polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes et monocytes, associée à un œdème
- Lésion de l'épithélium bronchique

TRAITEMENT : repose sur l'utilisation de :

- Broncho-dilatateurs : β_2 stimulants, Anticholinergiques et bases xanthiques
- Anti-inflammatoires : corticoïdes, cromones, anti-leucotriènes et antihistaminiques

Il faut distinguer entre le traitement de **la crise** qui lutte contre la **broncho constriction** (β_2 stimulants et corticoïdes en inhalation) et le traitement de **fond** qui lutte contre **l'inflammation** (corticoïdes, cromones, anti-leucotriènes, antihistaminiques.

I- LES GLUCOCORTICOIDES:

Beclométhasone, dexaméthasone, budénoside

1- Mode d'action : agissent sur des récepteurs cytosoliques qui ressemblent aux récepteurs nucléaires des hormones (liés à une protéine hsp), une fois fixés, le complexe récepteur-glucocorticoïde migre vers le noyau pour se lier à l'ADN au niveau de la zone GRE (glucocorticoïde responsive élément) et provoquer leurs effets sur la transcription génomique :

- Trans activation de la synthèse des facteurs anti-inflammatoires (Lipocortine, endonucléases...)
- Trans répression de la synthèse des médiateurs de l'inflammation (cyclo oxygénases, cytokines, histamines...)

Aussi, les corticoïdes ont un effet extra génomique, ils neutralisent directement le NFκB et la AP-1 qui sont des activateurs naturels de la transcription de gènes codant pour les molécules pro inflammatoires

2- Conséquences :

- augmentation de la synthèse de Lipocortine qui inhibe la phospholipase A2 et par là les cyclo-oxygénases et les prostaglandines
- augmentation de la synthèse d'enzymes : tyrosine-amino-transférase, glutamine synthétase..... impliquées dans des réactions métaboliques
- diminution de la synthèse du TNF, des interleukines, des COX...

3- Effets :

- anti-inflammatoire sur la phase précoce et tardive de l'inflammation
- antiallergique : découlant de l'effet anti-inflammatoire
- immunosuppresseur : involution du thymus et diminution des rejets de greffes
- redistribution des lignées sanguines : ↑des PNN et ↓ des PNE et monocytes
- modification métaboliques : hyperglycémie, fonte musculaires (↓ des protéines), redistribution des lipides, rétention d'eau et de Na⁺ et fuite de K⁺ et du Ca²⁺.

4- Indications :

Dans l'asthme : le plus souvent en inhalation à faibles doses pour le traitement de la crise, sous forme injectable en cas d'urgence et dans les formes sévères non contrôlées par de faibles doses, on préconise la voie orale (traitement de fond).

Ils sont utilisés aussi dans l'insuffisance surrénalienne, les affections inflammatoires, œdémateuses, dans le choc anaphylactique, l'insuffisance rénale aiguë, et l'hypercalcémie. Le traitement dans ces cas doit être de courte durée.

5- Effets indésirables : sont nombreux à long terme

- syndrome de cushing, fatigue musculaire, aggravation du diabète, hypertension, hypokaliémie
- candidoses oropharyngées, toux, spasme à l'inhalation
- troubles digestifs (ulcères)
- atteintes osseuses par diminution de la formation et augmentation de la résorption osseuse

6- pharmacocinétique : bien absorbés par voie orale, ils sont disponibles par voie injectables, par inhalation. Se lie à 90% à l'albumine et à la CBG (corticoïde binding globuline). Fortement métabolisé au niveau hépatique par conjugaisons, et oxydation pour être éliminés par voie urinaire. Les demi-vies varient selon les produits.

II- LES ANTI LEUCOTRIENES : Montelukast

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes entraînent une réduction de la sécrétion du mucus de la broncho constriction, de la perméabilité vasculaire et du chimiotactisme cellulaire.

Utilisés seuls ou en association au broncho-dilatateurs en traitement préventif et curatif

Les effets gênants sont la fièvre, les arthralgies, les troubles digestifs, cutanés et le choc anaphylactique.

III- LES CROMONES :

Inhibent la libération des autacoïdes : l'histamine, de la sérotonine, des prostaglandines et des leucotriènes par blocage de l'entrée du calcium. Ce sont des inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire utilisés en traitement préventif ou curatif et en prévention de l'asthme d'effort.

Cromoglycate : administré par voie locale (bronchique, nasale, oculaire) non résorbé par voie orale et il présente peu d'effets indésirables

Nedocromil : inhibe en plus la synthèse des autacoïdes

IV- LES ANTIHISTAMINIQUES : kétotifène

C'est un anti H₁ qui inhibe la broncho constriction sans provoquer une broncho dilatation doté en plus d'une action anti dégranulation. Il est utilisé dans le traitement de l'asthme allergique

V- LES BRONCHODILATATEURS :

Les broncho-dilatateurs constituent un groupe majeur de la thérapeutique pneumologique. C'est des traitements symptomatiques agissant sur la composante spastique. Dans ce qui suit, nous nous intéresseront aux β_2 stimulants, aux Anticholinergiques et xanthines

A- les agonistes β_2 adrénergiques :

Utilisés comme broncho-dilatateurs et myorelaxants utérins. Dans l'asthme, ils sont utilisés par inhalation ou par voie systémique pour une courte ou longue durée.

1- Mécanisme d'action :

Agonistes β_2 activent l'adénylate cyclase et augmente l'AMPc qui active à son tour des protéines kinases provoquant la réduction du flux calcique ce qui inhibe l'interaction de la chaîne de myosine avec l'actine et aboutie à la relaxation.

2- Propriétés : découlant de l'augmentation de l'AMPc

- Relaxation du muscle lisse bronchique
- Inhibition de la libération de l'acétylcholine
- Augmentation du battement ciliaire (évacuation) et de la sécrétion du mucus
- Vasodilatation
- Inhibition de la dégranulation et du recrutement des éosinophiles
- Tachycardie, hypotension, tremblements, hyperglycémie, relaxation utérine, hypokaliémie

3- Pharmacocinétique :

La biodisponibilité orale est faible à cause d'un fort effet de premier passage hépatique et intestinal, ils sont administrés surtout en sous cutané, en inhalation et en IV. La durée d'action varie de 3H (courte durée) à 12H (longue durée). Se fixent fortement aux tissus et non aux protéines. Le métabolisme est intestinal avec une élimination fécale et urinaire.

4- Effets indésirables :

Tremblement des extrémités, tachycardie, troubles du rythme, nervosité, anxiété, céphalées, sueurs, hyperglycémie, hypokaliémie, toux à l'inhalation.

5- Précautions : en cas d'hyperthyroïdie, de cardiomyopathie, d'arythmie, de diabète et association aux IMAO

6- Indications :

Les molécules à courte durée d'action : crise d'asthme, bronchite chronique, prévention de l'asthme d'effort (**Salbutamol et terbutaline**)

Les molécules à longue durée d'action : traitement de fond de l'asthme et des bronchites chroniques obstructives (**salmétérol, formotérol**)

B- Les Anticholinergiques :

D'usage limité à causes de leurs effets secondaires atropiniques. Sont utilisés **l'oxitropium et l'ipratropium** en aérosol. Leur efficacité est inférieure à celle des agonistes β_2

Ce sont des antagonistes des récepteurs muscariniques M_1 , M_2 , M_3 , parasympholytiques, provoquant une broncho dilatation et une inhibition des bronchospasme (asthme d'effort).

Ils sont faiblement absorbés par voie orale et même par inhalation au contraire des autres anticholinergiques ces deux molécules ne passent pas la BHE.

Ils sont indiqués dans la crise d'asthme en association aux Salbutamol ou à la terbutaline, dans les bronchites chroniques obstructives toujours en association et dans le traitement du bronchospasme. Il existe des associations agoniste β_2 _anticholinergiques commercialisées.

C- Les bases xanthiques : théophylline, caféine

Modes d'action :

- 1- Antagoniste des récepteurs de l'adénosine entraînant une stimulation de l'adénylate cyclase. Responsable de l'accélération du rythme cardiaque, de la stimulation de la vigilance, de l'anxiété, de **la broncho dilatation** de la stimulation de la respiration, du transport mucco-ciliaire et de l'action diurétique
- 2- inhibiteurs des phosphodiésterases à fortes doses ce qui favorise l'augmentation de l'AMPc
- 3- augmentation de la libération du calcium (effet inotrope +)
- 4- réduction de la libération des autacoïdes (effet cromoglycate) donnant un effet anti inflammatoire
- 5- action analgésique

Pharmacocinétique : rapidement absorbées, de bonne biodisponibilité, fixation aux protéines plasmatiques à 50%, métabolisme hépatique sensible aux inhibiteurs enzymatiques et élimination urinaire.

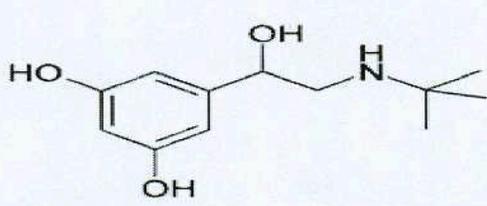
Effets indésirables : sur le SNC, troubles digestifs et cardiaques. De plus l'indexe thérapeutique de ces produits est faible.

Indications : traitement curatif et préventif de l'asthme

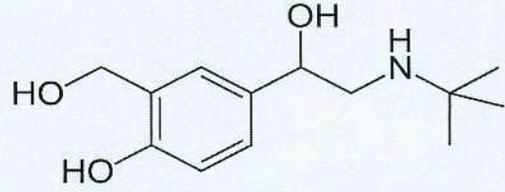
Apnée du prématuré, stimulation de la vigilance (caféine)

VI- LA DESENSIBILISATION : administration de doses progressives d'allergène

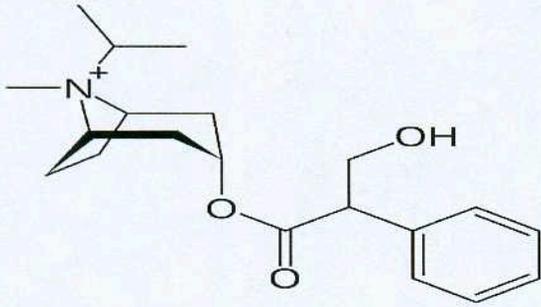
VII- LES ANTICORPS ANTI Ig E : en cours d'étude.



Terbutaline



Salbutamol



oxitropium

