

Alternatives à la corticothérapie inhalée dans le traitement de l'asthme de l'enfant : les anti-leucotriènes

Alternatives to inhaled corticosteroid therapy for treatment of asthmatic children

M. Fayon^{a,*}, V. Feret^b, G. Sagbo^c, S. Debelleix^b

^a U1045, centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b Pneumologie pédiatrique, Centre d'investigation clinique (CIC 0005), hôpital Pellegrin-Enfants, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^c Service de pédiatrie, CNHU/HKM, Cotonou, Bénin

Disponible sur Internet le 15 mars 2014

Résumé

Bien que les corticostéroïdes inhalés (CSI) jouent un rôle central (traitement de première intention) dans le traitement de l'asthme de l'enfant, ils ne permettent pas d'obtenir un contrôle satisfaisant chez tous les asthmatiques. Selon les situations cliniques, le clinicien a la possibilité de prescrire les anti-récepteurs de leucotriènes (ARLT) en monothérapie, ou en association avec des CSI (\pm des bronchodilatateurs de longue durée d'action). Le choix du schéma thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge et le sexe du patient, la réponse aux CSI, les co-morbidités, le phénotype d'asthme et le terrain, l'environnement, et le profil génotypique du patient. Les ARLT sont particulièrement intéressants chez le sujet asthmatique jeune, dans l'asthme à l'effort, s'accompagnant d'une rhinite allergique, à type de toux chronique, chez l'obèse, induit par l'aspirine, et/ou dans un contexte de tabagisme important.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme ; Enfant ; Montélukast ; Anti-leucotriènes

Abstract

While inhaled corticosteroids (ICS) have a most important role (as initial therapy) in the treatment of asthmatic children, satisfactory control is not obtained with this therapy in all asthmatics. Depending on the clinical situation, the physician can prescribe leukotriene receptor antagonists (LRAs) alone or in association with a long-acting bronchodilator (LAB). The choice of which regime to use depends on several factors, including the patient's age and sex, the response to a LAB, the presence of other diseases, the phenotype of the asthma and the patient's background, the environment, the patient's genotypic profile. The LRAs are of special interest in young asthmatic patients, in patients with exercise-induced asthma, in those with associated allergic rhinitis or with a certain type of chronic cough, for obese patients, for those with aspirin-induced asthma and/or for those who are already heavy smokers.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Asthma; Children; Therapy; Leukotriene receptor antagonist; Long-acting bronchodilator

1. Introduction

La prévalence de l'asthme, une pathologie chronique des voies aériennes, est en augmentation dans le monde entier. Bien que les corticostéroïdes inhalés (CSI) jouent un rôle central

dans le traitement de l'asthme (= traitement de première intention), ils ne permettent pas d'obtenir un contrôle satisfaisant chez tous les asthmatiques. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT), comportant un effet à la fois bronchodilatateur et anti-inflammatoire, sont souvent prescrits à la place ou en association aux CSI.

Les cellules inflammatoires, y compris les éosinophiles, les mastocytes et macrophages des voies respiratoires sont une des principales sources de leucotriènes (LT). Les leucotriènes cystéinés sont de puissants bronchoconstricteurs et provoquent

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : michael.fayon@chu-bordeaux.fr,
michael.fayon@gmail.com (M. Fayon).

un œdème de la paroi bronchique, un afflux d'éosinophiles, une stimulation de la sécrétion de mucus et augmentent la perméabilité vasculaire. Les antagonistes des leucotriènes agissent soit sur la production des LT, soit par inhibition de l'action de LTD₄ au niveau des récepteurs CysLT₁. Dans le premier groupe sont représentés le zileuton, un inhibiteur de la 5-lipo-oxygénase (5-LO). Le second groupe, plus connu, comprend le montélukast, le pranlukast et le zafirlukast. En France, seul le montélukast est disponible (Singular[®], ou générique).

2. Ses indications sont les suivantes

2.1. Chez l'enfant d'âge préscolaire

Les recommandations françaises sur la prise en charge de l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois ont été publiées en mars 2009 par l'HAS/Sp²A [1]. À celles-ci s'ajoute l'avis de la commission de transparence sur le montélukast (Singular[®]) [2]. Il est indiqué chez l'enfant de 6 mois à 5 ans à la posologie de 4 mg :

- de 6 mois à 5 ans, en traitement additif dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée et la prise à la demande de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action ;
- de 2 à 5 ans, en alternative à la corticothérapie inhalée à faible dose dans l'asthme persistant léger, en l'absence d'antécédent récent de crise d'asthme sévère ayant justifié une corticothérapie orale et si l'incapacité de l'enfant à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée ;
- au-delà de 2 ans, en traitement préventif de l'asthme d'effort (en *monothérapie* ou en association).

Chez le jeune enfant, un groupe d'experts européens [3] a proposé des schémas thérapeutiques en fonction des deux phénotypes individualisés comme suit : soit les sifflements sont induits par des facteurs multiples (*multiple trigger wheeze*), soit ils sont viro-induits (*episodic viral-induced wheeze*), les nourrissons étant asymptomatiques entre les épisodes. Ces formes sont considérées comme sévères quand ils font plus de quatre crises par an.

2.1.1. Traitement de fond des enfants de moins de 36 mois avec un asthme persistant

Le bénéfice du montélukast versus placebo a été montré chez les jeunes enfants siffleurs [4–6], proposant un traitement en monothérapie dans les formes légères. Cette indication n'a pas été retenue dans l'AMM en France. Cependant, les études de Bisgaard et Nielsen [5], de Hakim et al. [6] et de Knorr et al. [4] concernaient des enfants essentiellement de plus de 3 ans, les données chez le nourrisson restant partielles.

2.1.2. Traitement de fond des nourrissons ayant des « sifflements épisodiques viro-induits »

Dans cette forme, la monothérapie du montélukast est discutée mais non autorisée en France. En effet, l'étude

PREVIA [7], avec ce phénotype, a comparé le montélukast 4 mg ou 5 mg versus placebo, réalisée chez des enfants asthmatiques intermittents âgés de 2 à 5 ans. Le taux moyen d'épisodes d'exacerbation sur 1 an passait de 2,34 [IC 95 % : 1,97–2,79] sous placebo à 1,60 [IC 95 % : 1,35–1,88] sous montélukast, soit une diminution de 31,9 % ($p \leq 0,001$). La tolérance était excellente.

2.2. Pour les enfants d'âge scolaire

Les indications du montélukast (AMM) sont les suivantes à la posologie de 5 mg jusqu'à 12 ans, et 10 mg au-delà :

- en association aux corticostéroïdes inhalés en cas d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé ;
- en *monothérapie* en cas d'asthme persistant léger en cas d'incapacité à adhérer à un traitement corticostéroïdes inhalés ;
- asthme induit par l'exercice (en *monothérapie* ou en association).

Dans cette tranche d'âge, la supériorité des CSI au montélukast est bien établie. Dans une étude comparant la fluticasone au montélukast chez des enfants de 6–17 ans, asthmatiques persistants légers à modérés, l'amélioration des critères étudiés était plus marquée avec les corticoïdes inhalés, même si les facteurs prédictifs étaient difficilement identifiables. L'élévation du NO exhalé était prédictive d'une meilleure réponse aux CSI [8] et les taux de leucotriène E₄ urinaire (examen de recherche, non validé en clinique) étaient associés à une meilleure réponse au montélukast [9]. Il pourrait exister néanmoins un « effet âge » des anti-leucotriènes avec une efficacité qui serait d'autant plus grande que l'enfant est jeune [9].

En tant que traitement additionnel, en 2011, une revue systématique, comparant CSI + bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) versus CSI + ALT, conclue à la supériorité du premier schéma aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [10]. Une étude chez l'enfant de 6 à 17 ans retrouve ces résultats, la sévérité de l'asthme et l'origine indo-européenne comme facteurs associés à l'infériorité de la combinaison CSI + ALT versus CSI + BDLA [11].

D'un point de vue pragmatique, les ARLT pourraient remplacer CSI comme médicaments de première ligne pour les asthmatiques qui sont réfractaires à CSI ou qui ne peuvent pas utiliser des dispositifs à inhaler. En outre, les ARLT sont recommandées pour les asthmatiques dans des circonstances spécifiques qui sont étroitement associées à cystéinyl-leucotriènes (CysLT) [12].

3. Situations cliniques au cours desquelles les ARLT sont préférables aux CSI

Les situations cliniques au cours desquelles les ARLT sont préférables aux CSI sont les suivantes :

- l'asthme à l'effort [13] ;

- l'asthme s'accompagnant d'une rhinite (allergique) [12,14] ;
- l'asthme se manifestant principalement par une toux chronique [12,15] ;
- l'asthme chez le sujet obèse [12,16] ;
- l'asthme induit par l'aspirine [12] ;
- l'asthme en présence d'un tabagisme (passif) important [12,17].

4. Situations cliniques au cours desquelles la préférence des ARLT aux CSI reste à démontrer

Les situations cliniques au cours desquelles la préférence des ARLT aux CSI reste à démontrer sont les suivantes :

- l'atteinte des petites voies aériennes [15,18] ;
- la prévention et la réversibilité du remodelage des voies aériennes [15,19] ;
- la prévention saisonnière de la crise d'asthme [12,20] ;
- la prévention de l'installation d'un asthme [12] ;
- selon le sexe du patient [12] ;
- l'asthme s'accompagnant d'une dermatite atopique [21] ;
- l'asthme s'accompagnant d'une allergie alimentaire [22] ;
- le traitement de l'asthme aigu grave [23,24] ;
- selon le génotype du patient [15,25–28].

5. Tolérance

Le montélukast est en général bien toléré et l'incidence d'effets indésirables est faible [29]. Les préoccupations de sécurité actuelles concernant les ARLT comprennent l'induction de Churg-Strauss syndrome et les troubles neuropsychiatriques [29]. Toutefois, aucune donnée n'établit de façon concluante une relation de cause à effet entre les ARLT et ses événements indésirables. Bien que le développement de troubles neuropsychiatriques pourrait être dû à des allergies ou à l'asthme sévère lui-même, des antécédents de troubles du comportement doivent être soigneusement recherchés avant l'administration d'anti-leucotriènes.

6. Conclusion

Selon les situations cliniques, le clinicien a la possibilité de prescrire les ARLT en monothérapie ou en association avec des CSI (à la place des bronchodilatateurs de longue durée d'action, ou en triple association avec ces derniers). Le choix du schéma thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge et le sexe du patient, la réponse aux CSI, les co-morbidités, le phénotype d'asthme et du terrain, l'environnement, et possiblement dans l'avenir, du profil génotypique du patient (polymorphisme des enzymes impliquées dans le métabolisme des LT).

Déclaration d'intérêts

M Fayon : GSK (participation en 2014 au Congrès de l'ERS en 2014) MSD (Stand au symposium régional Aquirespi 2013).

Références

- [1] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_l'enfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf.
- [2] Haute Autorité de santé. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/synthese_davis_singulier_-_ct-6895.pdf.
- [3] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- [4] Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
- [5] Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187–90.
- [6] Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest* 2007;131:180–6.
- [7] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315–22.
- [8] Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45–52.
- [9] Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:545–51 [e541–544].
- [10] Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD003137.
- [11] Lemanske Jr RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975–85.
- [12] Matsuse H, Kohno S. Leukotriene receptor antagonists pranlukast and montelukast for treating asthma. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:353–63.
- [13] Wasfi YS, Kemp JP, Villaran C, Massaad R, Xin W, Smugar SS, et al. Onset and duration of attenuation of exercise-induced bronchoconstriction in children by single-dose of montelukast. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:453–9.
- [14] Yoshihara S, Fukuda H, Abe T, Nishida M, Yamada Y, Kanno N, et al. Inhibition of common cold-induced aggravation of childhood asthma by leukotriene receptor antagonists. *Allergol Int* 2012;61:405–10.
- [15] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma. *Respiration* 2014;83:308–15.
- [16] Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495–503.
- [17] Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783–90.
- [18] Nakaji H, Petrova G, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T, et al. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:198–203 [e193].
- [19] Tamaoka M, Hassan M, McGovern T, Ramos-Barbon D, Jo T, Yoshizawa Y, et al. The epidermal growth factor receptor mediates allergic airway remodelling in the rat. *Eur Respir J* 2008;32:1213–23.
- [20] Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007;120:e702–12.

- [21] Holme H, Winckworth LC. Montelukast can reduce the severity and extent of atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health* 2013;49:412–5.
- [22] Remedios M, Jones D, Kerlin P. Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2011;71:527–40.
- [23] Dumitru C, Chan SM, Turcanu V. Role of leukotriene receptor antagonists in the management of pediatric asthma: an update. *Paediatr Drugs* 2012;14:317–30.
- [24] Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD006100.
- [25] Lipworth BJ, Basu K, Donald HP, Tavendale R, Macgregor DF, Ogston SA, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg(16) genotype. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:521–8.
- [26] Kukreti R, Guleria R. Understanding clinical variability in response to asthma treatment. *Pharmacogenomics* 2009;10:327–30.
- [27] Bizzantino JA, Khoo SK, Zhang G, Martin AC, Rueter K, Geelhoed GC, et al. Leukotriene pathway polymorphisms are associated with altered cysteinyl leukotriene production in children with acute asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009;81:9–15.
- [28] Kang MJ, Kwon JW, Kim BJ, Yu J, Choi WA, Shin YJ, et al. Polymorphisms of the PTGDR and LTC4S influence responsiveness to leukotriene receptor antagonists in Korean children with asthma. *J Hum Genet* 2011;56:284–9.
- [29] Diamant Z, Mantzouranis E, Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma and beyond. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:639–58.