

## Rôle du Montelukast dans le traitement de l'asthme de l'enfant en âge préscolaire. Réflexions sur l'étude PREVIA

### Role of Montelukast in the treatment of asthma in preschool children. Comments on the PREVIA study

J.M. Lopes dos Santos

*Departamento de Pediatria, Hospital Pedro-Hispano, rua Dr Eduardo Torres, 4454–509 Matosinhos, Portugal*

Disponible sur internet le 15 septembre 2005

#### Résumé

Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sont une nouvelle classe de médicaments, dont le montelukast est le seul approuvé jusqu'à présent pour usage pédiatrique avant l'âge de 12 ans. Son efficacité a été démontrée dans l'asthme persistant des enfants de 6 à 14 ans et de 2 à 5 ans. Plus récemment, l'étude PREVIA a démontré son potentiel dans la prévention des exacerbations virales de l'asthme léger intermittent chez les enfants âgés de deux à cinq ans, effet qui reste à confirmer pour les corticoïdes inhalés (CI). Le montelukast peut donc jouer un rôle utile dans le traitement de l'asthme chez le petit enfant, soit comme adjuvant des CI dans l'asthme persistant, soit en monothérapie dans l'asthme intermittent, à déclenchement viral. Il est souhaitable de pouvoir identifier les différents phénotypes de l'asthme du nourrisson et du petit enfant dès leur début afin d'évaluer l'efficacité des traitements disponibles et parvenir à un traitement rationnel et individualisé.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Leukotriene receptor antagonists are a new class of drugs, of which, montelukast is the only one so far approved for paediatric use under the age of 12 years. Its efficacy has been demonstrated in persistent asthma in 6 to 14 and 2 to 5 year old children. The PREVIA study also recently demonstrated its potential in the prevention of viral exacerbations of mild intermittent asthma in children aged 2 to 5 years, an effect not verified for inhaled corticosteroids (IC). Montelukast may thus play a useful role in the management of asthma in young children, either as an add-on treatment to IC in persistent asthma or as single therapy in intermittent viral induced asthma. Different wheezing phenotypes in infancy and early childhood should desirably be identifiable at their onset in order to allow proper testing of the available treatments so that treatment options may in the future be rationally established.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Asthme ; Nourrisson ; Antileucotriènes ; Infections virales

*Keywords*: Asthma; Wheezy infants; Leukotriene receptor antagonists; Viral infections

#### 1. Introduction

L'asthme pédiatrique commence fréquemment avant cinq ans et a une prévalence maximale chez les jeunes enfants [1]. Le nourrisson siffleur est probablement un des « clients » les

plus assidus des pédiatres et des médecins de famille et pose souvent des problèmes thérapeutiques difficiles.

Il existe une grande variété de phénotypes de sibillance chez le petit enfant [2]. Si on exclût le reflux gastro-œsophagien ou d'autres étiologies plus rares (anomalies anatomiques, mucoviscidose, maladies des cils, etc.), le paradigme concerne essentiellement deux situations, les siffleurs transitoires, non atopiques et les siffleurs persistants, fréquemment atopiques.

*Adresse e-mail* : [lopes.santos@hph.min-saude.pt](mailto:lopes.santos@hph.min-saude.pt) (J.M. Lopes dos Santos).

L'enfant siffleur transitoire, dont les symptômes sont habituellement induits par les virus, a généralement une diminution du calibre des voies aériennes sans inflammation persistante ni hyperréactivité bronchique. Il guérit avec l'âge, quand le diamètre de ses bronches croît suffisamment pour que sa perméabilité ne soit plus affectée significativement par les infections virales. L'enfant atopique, au contraire, peut développer une inflammation bronchique éosinophilique chronique, probablement induite par des cellules Th2, qui conduit à une hyperréactivité bronchique, responsable de la survenue de manifestations cliniques asthmatiques pendant (et en dehors) des infections virales. Il est possible que dans les cas plus graves, la persistance de cette inflammation, contribue aux phénomènes de remodelage des voies aériennes dont la conséquence est l'installation de lésions permanentes avec une obstruction irréversible de degré variable. La part respective de la diminution du calibre des voies aériennes, de l'hyperréactivité bronchique et de l'inflammation éosinophilique est évidemment très variable.

Comme ces différents phénotypes peuvent conditionner la réponse à la thérapeutique, il serait souhaitable de pouvoir les diagnostiquer précocement, ce qui est souvent difficile. Les corticoïdes inhalés (CI) sont très utiles pour contrôler les symptômes et possiblement pour préserver la fonction respiratoire future des petits siffleurs atopiques. Cette thérapeutique est, toutefois, motivée à certaines préoccupations en ce qui concerne les possibles effets secondaires à long terme ; en effet, nous ne connaissons pas la courbe dose-réponse à cet âge et ignorons si les jeunes enfants sont plus susceptibles aux effets secondaires du traitement, en particulier, l'inhibition de la croissance. De plus, l'efficacité clinique des CI est inconstante dans l'asthme induit par les virus [3] très fréquent parmi les très jeunes enfants.

Par ailleurs, la voie inhalée est souvent problématique à cet âge, exigeant parfois beaucoup de temps de la part des parents et conduisant facilement à l'utilisation de techniques incorrectes. Il serait donc souhaitable de disposer d'autres thérapeutiques efficaces pour ces enfants, sans les inconvénients de la corticothérapie et sans les difficultés de la voie inhalée. Les antileucotriènes pourraient remplir ce rôle, puisqu'ils ont aussi un effet anti-inflammatoire et qu'ils sont administrés par voie orale. Ces nouveaux médicaments, sont la première thérapeutique anti-asthmatique vraiment originale de ces 25 dernières années. Ils agissent sur un médiateur spécifique ce qui représente une approche tout à fait nouvelle dans le traitement de l'asthme.

Les leucotriènes sulfidopeptidiques sont des médiateurs proinflammatoires intervenant dans la plupart des phénomènes physiopathologiques de l'asthme bronchique, comme le bronchospasme, l'exsudation, la sécrétion de mucus, l'infiltration cellulaire et la prolifération du muscle lisse. Leur synthèse et leur libération ne sont pas influencées par les corticoïdes.

Deux types de médicaments sont capables d'intervenir à ce niveau, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (ARLT) comme le pranlukast, le montelukast et le zafirlukast

et les inhibiteurs de leur synthèse, comme le zileuton qui neutralise la 5-lipoxygénase. Les ARLT sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement de l'asthme avec des bons résultats et une bonne sécurité. L'utilisation du zileuton a été très limitée, en raison de son efficacité relativement faible, de sa courte demi-vie «in vivo» et surtout de sa forte toxicité hépatique.

Le montelukast est le seul médicament de ce nouveau groupe approuvé, jusqu'à présent, chez l'enfant de moins de 12 ans. Son efficacité a d'abord été démontrée chez les enfants de 6 à 14 ans avec asthme persistant, avec amélioration de la fonction respiratoire et réduction de l'éosinophilie sanguine (manifestant ici éventuellement un effet sur l'inflammation allergique) [4]. En ce qui concerne la tolérance, le profil des effets secondaires s'est révélé semblable à celui du placebo.

Son efficacité a été également démontrée dans l'asthme léger et dans l'asthme provoqué par l'exercice [5,6]. Dans une autre étude pédiatrique, la concentration de NO dans l'air exhalé a diminué de 20 % en fin de traitement par montelukast, par rapport au groupe placebo, suggérant une diminution de l'inflammation bronchique [7].

## 2. Le Montelukast dans l'asthme persistant de deux à cinq ans

Plus récemment, le montelukast a été évalué chez des enfants plus jeunes, avec également des résultats très encourageants. Dans une investigation multicentrique en double insu [8] on a comparé les effets du traitement par 4 mg de montelukast pendant 12 semaines à celui du placebo chez 700 enfants âgés de deux à cinq ans ; ces enfants avaient un asthme persistant (défini par le score symptomatique et les besoins en  $\beta_2$  adrénergiques de secours). Le groupe ayant bénéficié du traitement actif, a été significativement amélioré par rapport au groupe placebo, avec en particulier, une diminution de la toux, des sibilants et de la gêne respiratoire.

Dans le groupe placebo, 28 % des enfants ont eu recours aux corticoïdes oraux contre 19 % dans le groupe traité par le montelukast ( $p = 0,08$ ). Les symptômes d'asthme étaient moins fréquents chez les enfants activement traités, dont par ailleurs l'éosinophilie sanguine était moindre en fin de traitement. En ce qui concerne les effets indésirables, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, particulièrement en ce qui concerne la fonction hépatique.

## 3. L'étude PREVIA

Une fois établi l'effet du montelukast dans l'asthme persistant des jeunes enfants, il était important de connaître son intérêt thérapeutique potentiel dans les autres formes d'asthme plus communes à cet âge, à savoir, l'asthme léger intermittent et l'asthme induit par les virus.

On sait que les virus sont un des facteurs déclenchants les plus fréquents de l'asthme chez le petit enfant et que les cor-

ticoïdes inhalés n'ont en général qu'une action préventive modeste [3]. Dans une étude portant sur 73 nourrissons infectés par le virus respiratoire syncytial (VRS), le taux de leucotriène C4 (LTC4) était cinq fois plus élevé dans les sécrétions nasopharyngiennes des patients qui avaient une symptomatologie de bronchiolite que chez les enfants qui n'avaient que des manifestations des voies aériennes supérieures [9]. Une étude ultérieure démontra que le traitement par le montelukast s'accompagnait d'une réduction des symptômes postbronchiolite chez des nourrissons qui avaient été infectés par le VRS [10].

L'étude PREVIA (*Prevention of Viral Induced Asthma*) [11,12], a été conçue pour évaluer le rôle du montelukast dans la prévention de l'asthme induit par les virus chez les enfants âgés de deux à cinq ans, et pour évaluer sa tolérance à long terme. Cette étude multicentrique a été conduite pendant 12 mois dans 68 centres en 23 pays. Sept cent soixante-huit enfants ayant un asthme léger intermittent ont été inclus ; 549 seront randomisés dans la phase de traitement en double insu avec montelukast 4 mg (5 mg si entre-temps ils ont atteint l'âge de six ans) ( $n = 278$ ) ou placebo ( $n = 265$ ). Les parents ont enregistré quotidiennement les symptômes, les exacerbations et les besoins médicamenteux. Dans quelques centres, la présence de virus dans les sécrétions nasales a été systématiquement recherchée lors des crises d'asthme.

La distribution des exacerbations a suivi étroitement la prévalence des infections respiratoires virales, avec une diminution considérable (presque une disparition) pendant les mois d'été, ce qui souligne l'importance des virus dans le déclenchement de ce type d'asthme.

Le critère d'évaluation essentiel était le nombre d'exacerbations aiguës, définies par la présence de symptômes diurnes ou l'usage de  $\beta$ -2agonistes pendant trois jours consécutifs ou, le recours aux corticoïdes, inhalés ou oraux, pendant plus qu'un jour. Le groupe traité activement a eu 31,9 % moins d'exacerbations (1,60/année) que le groupe de placebo (2,34/année) ( $p < 0,001$ ). La période moyenne avant la survenue de la première exacerbation était de deux mois plus longue chez le groupe traité par montelukast que dans le groupe témoin ( $p = 0,024$ ). Le recours aux corticoïdes a été 31,6 % moins fréquent dans le groupe traité par montelukast ( $p = 0,024$ ). Tous ces effets étaient indépendants de la présence d'atopie ou d'allergie.

La gravité et la durée des épisodes d'exacerbation étaient cependant comparables dans les deux groupes, ce qui n'est pas étonnant, puisque tous les centres ont suivi un protocole standardisé pour traiter par corticoïdes, pendant un temps donné, toutes les exacerbations modérées et graves, rendant très difficile l'évaluation de l'effet du montelukast à cet égard.

Les effets secondaires pendant les 12 mois de traitement, étaient rares (5 % dans le groupe en traitement actif et 4,1 % dans le groupe placebo) et sans gravité.

#### 4. Discussion

Malheureusement, nous n'avons pas encore les moyens d'un diagnostic précis des différents phénotypes de l'asthme

du nourrisson et du petit enfant à leur présentation, pour pouvoir tester l'efficacité des traitements disponibles et apprendre à en choisir le plus indiqué dans chaque cas. Bien que les ARLT puissent être bénéfiques dans l'asthme persistant à cet âge [8], les CI sont sans doute une thérapeutique très efficace dans la plupart de ces patients chez qui l'inflammation éosinophilique et l'atopie jouent fréquemment un rôle pathogénique important. Cependant les ARLT peuvent être ici une alternative plausible en cas de difficulté avec les thérapeutiques inhalées ou si les parents manifestent une corticophobie insurmontable. Les corticoïdes et les ARLT ont un effet anti-inflammatoire indépendant et possiblement complémentaire, d'où l'avantage théorique de leur association dans les formes d'asthme plus graves, pour essayer de mieux contrôler la maladie et éviter les phénomènes de remodelage bronchique et les séquelles futures.

Par ailleurs, si le bénéfice des CI dans l'asthme épisodique déclenché par les virus, n'a pas jusqu'à présent été démontré [3], le montelukast, de son côté, peut aider à prévenir les exacerbations virales de l'asthme léger intermittent chez le petit enfant, comme l'a démontré l'étude PREVIA. Il s'agit donc d'une potentialité thérapeutique à explorer dans les soins à ces patients pendant les mois d'automne et d'hiver.

#### 5. Conclusion

Les ARLT et en particulier le montelukast peuvent jouer un rôle utile dans le traitement de l'asthme chez le petit enfant, soit comme adjuvant des CI dans l'asthme persistant, soit en monothérapie dans l'asthme intermittent, à déclenchement viral. C'est au médecin, qui connaît bien son patient, ses antécédents et son histoire familiale de définir dans chaque cas la stratégie thérapeutique, qui doit être adaptée à l'évolution clinique et à la réponse individuelle.

Chez le petit enfant siffleur, l'hétérogénéité des phénotypes rend difficile l'établissement de règles et de protocoles thérapeutiques. Il y a certainement des patients qui n'ont besoin que d'un traitement symptomatique épisodique pendant les épisodes aigus, et qui s'améliorent avec l'âge. Il y en a d'autres, qui bénéficient plus des ARLT que des CI. Leur symptomatologie s'atténue avec l'âge, mais leur qualité de vie sera améliorée grâce à la diminution des exacerbations d'origine virale. D'autres encore, nécessitent des corticoïdes inhalés pour contrôler leurs symptômes, et peut-être pour préserver leur fonction respiratoire future. Beaucoup de ces enfants, profiteraient probablement, de l'association aux CI des ARLT, pour mieux traiter leur maladie et diminuer le risque de séquelles.

#### Références

- [1] Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 1998;28:82–9.
- [2] Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S169–74.

- [3] McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software Ltd; 2002.
- [4] Knorr B, Matz J, Bernstein J, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14-year-old children; a randomized double blind trial. *JAMA* 1998;279:1181–6.
- [5] Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147–52.
- [6] Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424–8.
- [7] Bisgaard H, Loland L, Anhoi J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227–31.
- [8] Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. a leukotriene receptor antagonist for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108–E48.
- [9] Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, et al. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988;24:504–7.
- [10] Bisgaard H. A randomized trial of Montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379–83.
- [11] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces rescue medication use in viral-induced asthma exacerbations (the PREVIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A149.
- [12] Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbation in 2–5 year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315–22.