

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES LEUCOTRIENES COMME TRAITEMENT ADJUVANT DANS L'ASTHME

Un article sur les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, tels le montélukast et le zafirlukast, a déjà été publié dans les Folia de septembre 1999. Il concluait alors que la place de ces médicaments dans la prise en charge de l'asthme n'était pas encore claire. Une revue systématique récente a évalué les données actuellement disponibles sur l'intérêt des antagonistes des récepteurs des leucotriènes comme traitement adjuvant aux corticostéroïdes à inhaler. Parmi les 13 études contrôlées incluses, une seule a été réalisée chez l'enfant.

- *Quelles sont les preuves que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes à un traitement par des corticostéroïdes à inhaler offre des avantages par rapport aux corticostéroïdes à inhaler seuls ?*

Les preuves sont faibles. Dans les deux études – l'une chez l'adulte, l'autre chez l'enfant - dans lesquelles le montélukast a été utilisé à la dose qui figure dans la notice [6 à 14 ans : 5 mg p.j.; à partir de 15 ans: 10 mg p.j.], le montélukast n'a diminué ni le risque d'exacerbation asthmatique nécessitant de recourir à une corticothérapie par voie systémique, ni la valeur du VEMS. Dans l'étude réalisée chez l'adulte, une diminution statistiquement significative de l'utilisation des β_2 -mimétiques et du nombre d'éosinophiles, ainsi qu'une augmentation du *peak expiratory flow rate* (mesuré le matin) ont bien été observées, mais ces modifications n'étaient que peu importantes. Dans les études – réalisées chez l'adulte – dans lesquelles les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (en particulier le pranlukast et le zafirlukast) ont été utilisés à des doses plus élevées que celles mentionnées dans la notice, une diminution statistiquement significative du risque d'exacerbation asthmatique a été observée.

- *Quelles sont les preuves que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes à un traitement par des corticostéroïdes à inhaler offre des avantages par rapport au doublement de la dose des corticostéroïdes à inhaler ?*

Les preuves sont faibles: les études disponibles ne montrent pas d'intérêt supplémentaire des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (la plupart utilisés à des doses supérieures à celles mentionnées dans la notice) sur le risque d'exacerbation asthmatique ou sur la fonction pulmonaire.

- *Quelles sont les preuves que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes à un traitement par des corticostéroïdes à inhaler permet de diminuer les doses de corticostéroïdes ?*

Les preuves sont faibles: les études disponibles ne montrent pas de différence après 12 semaines en ce qui concerne la dose du corticostéroïde à inhaler ou le nombre de patients qui ont pu les arrêter, entre le groupe qui prenait un antagoniste des récepteurs des leucotriènes et le groupe placebo.

• *Quels sont les risques liés au traitement ?*

Dans les études dans lesquelles les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ont été utilisés à des doses supérieures aux doses officiellement acceptées, il a été observé que le risque d'augmentation des enzymes hépatiques était multiplié par cinq et que la probabilité d'arrêter le traitement en raison d'effets indésirables était multipliée par trois. L'utilisation de doses aussi élevées est dès lors déconseillée. Avec les doses doublées de corticostéroïdes à inhaler, un risque accru de candidose orale a été observé, comme l'on pouvait s'y attendre, mais aucune de ces études n'a évalué spécifiquement les éventuels effets à long terme des corticostéroïdes à inhaler, comme l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénal [voir Folia de décembre 1997, juillet 1998, avril 2001 et janvier 2003].

Les investigateurs font remarquer que le nombre d'études dans lesquelles les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été étudiés comme traitement adjuvant est faible – certainement celles dans lesquelles ils ont été utilisés aux doses mentionnées dans la notice – mais que leur qualité est cependant satisfaisante. En attendant de disposer d'un plus grand nombre d'informations, les corticostéroïdes à inhaler, à la plus faible dose possible, restent le premier choix pour le traitement d'entretien de l'asthme. Les preuves que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes aux corticostéroïdes à inhaler améliore le contrôle des symptômes sont faibles.

D'après F.M. Ducharme: Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Brit. Med. J.* **324**, 1545-1551 (2002)

Noms de spécialités

Montelukast: Singulair

Pranlukast (non commercialisé en Belgique)

Zafirlukast : Accolate, Resma

EN BREF

► La **polyarthrite rhumatoïde** est une maladie associée à une mortalité accrue, notamment par affections cardio-vasculaires, infections et cancers. Bien que de nombreuses études aient montré l'efficacité des inducteurs de rémission (« *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* ») en terme de morbidité, leur effet sur la mortalité n'est pas clair. Dans une récente étude de cohorte ayant inclus 1.240 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une **diminution de la mortalité** de 60% [risque relatif: 0,4; intervalle de confiance à 95%: 0,2 à 0,8] a été observée dans le groupe traité par le **méthotrexate** par rapport aux patients non traités par celui-ci; aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité n'a par contre été observé avec les autres inducteurs de rémission [*Lancet* **359**, 1173-1177 (2002)].