# BPCO : trithérapie (tiotropium + LABA + CSI) versus tiotropium seul ?

**Référence**
Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3

**Analyse de**
Pierre Chevalier, médecin généraliste

Nous avons publié dans la revue Minerva de nombreuses analyses d'études concernant les médicaments inhalés en traitement d'entretien en cas de BPCO : les corticostéroïdes inhalés (CSI) (1-8), les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) (9-24), les bêta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) (25-32) et les associations entre ces différents médicaments : LABA + CSI (33-42), LABA + LAMA (43-48) et LABA + LAMA + CSI (49-54).

Rojas-Reyes et al. publient en 2016 pour la Cochrane Collaboration (55) une mise à jour de leur synthèse méthodique comparant une trithérapie tiotropium + LABA + CSI versus tiotropium ou association LABA + CSI en cas de BPCO. Ils ont recherché les RCTs d'une durée minimale de 3 mois, en groupes parallèles.
Ils ont inclus 6 RCTs (total de 1902 patients), à faible risque de biais, comparant tiotropium + LABA + CSI versus tiotropium seul. Les méta-analyses de ces études ne montrent pas de différence pour le critère décès (2 études, 961 participants ; **OR** à 1,80 avec IC à 95% de 0,55 à 5,91), mais bien un bénéfice de l'association triple pour le critère hospitalisation de toute cause (2 études, 961 participants ; OR à 0,61 avec IC à 95% de 0,40 à 0,92 ; **NNT** de 19,7 avec IC à 95% de 10,75 à 123,41). Vu l'**hétérogénéité** des résultats entre les études pour le critère exacerbation, aucune méta-analyse n'a été faite. La différence statistiquement significative en faveur de la trithérapie (différence moyenne de -3,46 avec IC à 95% de -5,05 à -1,87) pour le St George's Respiratory Questionnaire (SGQR, 4 études, 1446 participants) n'est pas cliniquement pertinente. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les effets indésirables (4 études, 1363 participants ; OR à 1,16 avec IC à 95% de 0,92 à 1,47), les effets indésirables sérieux (4 études, 1758 participants ; OR à 0,86 avec IC à 95% de 0,57 à 1,30), ou les pneumonies (4 études, 1758 participants ; OR à 1,62 avec IC à 95% de 0,54 à 4,82).

Pour une comparaison tiotropium + LABA + CSI versus LABA + CSI, une seule étude (60 participants) ne permet pas de conclusion en raison de son manque de **puissance**.

Les auteurs concluent à des preuves de qualité modérée d'une plus-value d'une trithérapie versus tiotropium seul en termes d'hospitalisation, de faible qualité en termes de qualité de vie spécifiquement pour la BPCO (SGQR), à des preuves insuffisantes en termes de mortalité et d'exacerbations, sans différence pour ce qui concerne les effets indésirables ou les effets indésirables sérieux.

La principale limite des études incluses est, selon nous, leur durée : 3 études sur 12 semaines, 2 sur 24 semaines et une seule sur 1 an de traitement/suivi, l'étude d'Aaron et al. (50) datant de 2007 et incluant 449 sujets présentant une BPCO modérée à sévère, d'âge moyen de 68 ans.
Il nous manque également une comparaison trithérapie versus tiotropium + CSI.
Cette synthèse méthodique illustre aussi l'absence de publication précisant spécifiquement les sous-groupe(s) de patients où le traitement pourrait être efficace, notamment le groupe D de la nouvelle classification GOLD.

Dans leur édition de 2017 (56), les auteurs du GPC GOLD mentionnent que les associations d'un LABA avec un LAMA sont supérieures aux monothérapies en termes d'amélioration du VEMS et des symptômes. Ces auteurs soulignent aussi que les preuves sont actuellement insuffisantes pour conclure à une supériorité d'une association de bronchodilatateurs à longue durée d'action versus LAMA seul, ainsi que pour la triple association LABA +

LAMA + CSI versus LABA + LAMA. Ils mentionnent, en page 55 de leur GPC, que « davantage de preuves sont nécessaires pour conclure à un bénéfice d'une trithérapie versus LABA + LAMA ».

## Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses de la Cochrane Collaboration montre un bénéfice limité à moins d'hospitalisations avec une trithérapie tiotropium + LABA + CSI versus tiotropium seul (sur base de 2 études seulement), avec des résultats non concordants pour les exacerbations, sans différence au point de vue effets indésirables. Les études incluses sont presque toutes de (fort) courte durée. En l'absence de prise en compte d'autres comparaisons (bronchodilatation double versus simple, trithérapie versus LABA + CSI, trithérapie versus LAMA + CSI) et sans rapporter clairement le ou les sous-groupe(s) de patients où le traitement pourrait être efficace, cette synthèse n'apporte pas d'élément fort utile pour le praticien dans son choix entre les différents médicaments inhalés pour un traitement d'entretien de la BPCO.

## Pour la pratique

Le guide de pratique clinique GOLD 2017 recommande en premier lieu pour les patients du groupe D, quand cela s'avère nécessaire, une escalade thérapeutique en ajoutant à la double association LABA + LAMA un CSI tout en avouant un manque de preuves suffisantes d'un bénéfice d'une trithérapie versus LABA + LAMA (56). Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration ne permet pas d'étayer de manière factuelle cette recommandation et ne permet pas non plus d'identifier le traitement le plus adapté à chaque patient.
Comme indiqué par ailleurs dans Minerva (53), le clinicien est appelé à juger au cas par cas, en se souvenant du risque potentiel de pneumonie en cas de prise de CSI. D'autres études apportant des informations supplémentaires sont attendues.

**Références**


*CSI*

1. Chevalier P. BPCO : CSI en prévention des exacerbations ? Minerva bref 27/05/2010.
2. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations. Chest 2010;137:318-25. DOI: 10.1378/chest.09-1305
3. Chevalier P. BPCO : corticostéroïdes inhalés et pneumonie. MinervaF 2010;9(3):40.
4. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2009;374:712-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61250-2
5. Chevalier P. CSI pour la BPCO et fractures. Minerva bref 28/03/2012.
6. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD : systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax 2011;66:699-708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028
7. Sturtewagen JP. BPCO et corticostéroïdes inhalés: risque de pneumonie (létale ou non). Minerva bref 15/06/2014.
8. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). BMJ 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306

*LAMA*

9. Chevalier P, Sturtewagen JP. Bronchodilatateurs: les anticholinergiques en premier choix dans la BPCO? MinervaF 2007;6(4):52-4.
10. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not b-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. J Gen Intern Med 2006;21:1011-9. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00507.x
11. Chevalier P. Tiotropium et évolution du VEMS dans la BPCO. MinervaF 2009;8(3):26-7.
12. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008;359:1543-54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
13. Chevalier P. Sécurité cardiovasculaire du tiotropium. MinervaF 2010;9(5):60-1.
14. Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010;137:20-30. DOI: 10.1378/chest.09-0011
15. Chevalier P. Tiotropium pour la BPCO. Minerva bref 28/03/2011.

16. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. BMC Pulm Med 2010;10:50. DOI: 10.1186/1471-2466-10-50
17. Chevalier P. Tiotropium et BPCO : moins d'exacerbations ? MinervaF 2011;10(6):67-8.
18. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093-103. DOI: 10.1056/NEJMoa1008378. (Etude POET-COPD)
19. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Intérêt (relatif) de l'aclidinium en cas de BPCO ? MinervaF 2013;12(3):32-3.
20. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients : the ATTAIN study. Eur Respir J 2012;40:830-6. DOI: 10.1183/09031936.00225511
21. La rédaction Minerva. BPCO : un traitement par ipratropium ou tiotropium n'influence pas une réhospitalisation dans les 6 mois. Minerva bref 15/02/2014.
22. Kawasumi Y, Paterson MJ, Morrow RL, et al. Comparative effectiveness of tiotropium and ipratropium in prevention of hospital readmission for COPD: a population-based cohort study. Clin Ther 2013;35:523-1.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.10.007
23. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Intérêt (relatif) du glycopyrronium en cas de BPCO ? MinervaF 2014;13(1):4-5.
24. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J 2012;40:1106-14. DOI: 10.1183/09031936.00040712

*LABA*

25. Chevalier P. Sécurité des LABA dans la BPCO : suite. MinervaF 2009;8(3):35.
26. Rodrigo G, Nannini L, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. Chest 2008;133:1079-87. DOI: 10.1378/chest.07-1167
27. Chevalier P. Indacatérol, nouveau LABA, dans le traitement de la BPCO ? MinervaF 2011;10(1):10-1.
28. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010;65:473-9. DOI: 10.1136/thx.2009.125435. (Etude INVOLVE)
29. La rédaction Minerva. BPCO : indacatérol versus autres LABA et versus tiotropium. Minerva bref 28/03/2013.
30. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD : a systematic review. Chest 2012;142:1104-10. DOI: 10.1378/chest.11-2252
31. Van Meerhaeghe A. BPCO : avantage de l'indacatérol versus placebo et versus autres LABAs ? Minerva bref 18/11/2015.
32. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010139.pub2

*CSI + LABA*

33. Buffels J. Traitement associé, salmétérol et fluticasone, pour la BPCO. MinervaF 2004;3(10):156-9.
34. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:449-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2 (Etude TRISTAN)
35. Sturtewagen JP. Association de salmétérol et de fluticasone : pas de réduction de la mortalité dans la BPCO. MinervaF 2007;6(6):84-6.
36. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
37. Chevalier P. BPCO : LABA + corticostéroïde inhalé ou tiotropium ? MinervaF 2008;7(3):36-7.
38. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
39. La rédaction Minerva. BPCO : CSI + LABA mieux que LABA uniquement ? Minerva bref 28/03/2013.
40. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD006826.pub2
41. Van Meerhaeghe A. Association furoate de fluticasone + vilantérol chez les patients présentant une BPCO modérée et à risque cardiovasculaire élevé : impact sur la mortalité ? MinervaF 2017;16(1):12-6.
42. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1817-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1

*LAMA + LABA*

43. La rédaction Minerva. BPCO : association LABA + tiotropium ou un seul des deux ? Minerva bref 28/03/2013.
44. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub2

45. Chevalier P. Intérêt d'une association fixe LABA + LAMA pour traiter une BPCO ? MinervaF 2015;14(1):6-7.
46. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
47. Van Meerhaeghe A. Supériorité d'une association LABA/LAMA versus LABA/CSI pour la prévention des exacerbations en cas de BPCO en état stable ? MinervaF 2017;16(3):73-8.
48. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

*LAMA + LABA + CSI*

49. Sturtewagen JP. BPCO : pas de plus-value de l'association de tiotropium avec fluticasone et salmétérol. MinervaF 2007;6(8):116-7.
50. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:545-55. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152
51. Chevalier P. Poly ou monothérapie inhalée pour la BPCO. Minerva bref 27/09/2010.
52. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple therapy for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. CADTH Technol Overv 2010;1(4):e0129.
53. Van Meerhaeghe A. Apport réel de la triple association (béclométasone (CSI) - formotérol (LABA) - glycopyrronium (LAMA)) pour les patients BPCO sévère ? MinervaF 2017;16(5):128-32.
54. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X
55. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3
56. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org/ (site web consulté le 22/08/2017).