



BPCO : intérêt d'une double bronchodilatation (LABA + LAMA) versus LABA + CSI

Référence

Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI : 10.1002/14651858.CD012066.pub2

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 bronchopneumopathie chronique obstructive (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 (43-49) et LABA + LAMA + CSI (50-56).

Horita et al. publient en 2017 pour la Cochrane Collaboration (49) une synthèse méthodique comparant une bithérapie bronchodilatatrice LABA + LAMA versus LABA + CSI en cas de BPCO. Ils ont recherché les RCTs d'une durée minimale de 1 mois, en groupes parallèles ou avec permutation.

Ils ont inclus 11 RCTs (total de 9839 patients), dont 10 à faible risque de biais mais sponsorisées par les firmes et 1 à risque de biais important mais non sponsorisée. Les patients inclus dans les études originales font partie, selon la nouvelle classification GOLD (58), du groupe B (N = 5), du groupe D (N = 1), des groupes A et B (N=2) et, dans 3 études, sans description du groupe. L'étude FLAME que nous avons analysée dans la revue Minerva (47) y est incluse. Ces RCTs comparent, à une association CSI + LABA, les associations LABA + LAMA suivantes : indacatérol + glycopyrronium (3 études dont l'étude FLAME), vilantérol + uméclidinium (3 études), salmétérol + tiotropium (1 étude), formotérol + tiotropium (1 étude), indacatérol + glycopyrronium (1 étude).

Les auteurs prennent 4 critères de jugement primaires en considération : le nombre de patients avec au moins 1 exacerbation en moins, les effets indésirables sérieux, la modification moyenne au score St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), la modification du VEMS.

La méta-analyse des 9 études (8932 patients) permettant d'évaluer le critère primaire « nombre de sujets présentant au moins 1 exacerbation » (sur un suivi de 12 à 52 semaines) montre un résultat favorable à la double bronchodilatation : OR à 0,82 avec IC à 95% de 0,70 à 0,96, I² de 17% ; faible niveau de preuve). Le poids de l'étude FLAME est, de loin, le plus important dans cette méta-analyse : 37,8%.

Pour les critères primaires « effets indésirables sérieux » et « modification moyenne au score SGRQ », les différences ne sont pas significatives. La différence moyenne de modification de VEMS, versus placebo, est statistiquement significative mais n'atteint pas la différence cliniquement pertinente généralement admise.

Pour le critère secondaire, le nombre de sujets avec une modification au SGRQ égale ou supérieure à la différence clinique minimale pertinente (4 points), il n'est mentionné que dans 2 études et n'est significatif en faveur de la double bronchodilatation que dans l'étude FLAME.

Pour ce qui est du risque de survenue d'une pneumonie, une méta-analyse des données issues de 8 RCTs (8540 patients, suivi de 12 à 52 semaines) montre un risque nettement moindre sous traitement bronchodilatateur double que sous association LABA + ICS : OR à 0,57 avec IC à 95% de 0,42 à 0,79 ; le résultat n'est significatif que dans l'étude FLAME, incluant un nombre beaucoup plus important de patients, ce qui est donc compréhensible pour un effet indésirable moins fréquent.

Interprétation des résultats

Pour ce qui est du nombre de sujets présentant au moins 1 exacerbation, le forest plot de la méta-analyse pour ce critère montre qu'un résultat significatif n'est observé que dans la seule étude FLAME qui « emporte » ainsi le résultat global de la méta-analyse.

Il en va de même pour le critère nombre de patients avec une amélioration minimale cliniquement pertinente au SGRQ de 4 points.

Etant donné le poids de l'étude FLAME dans ces deux méta-analyses, et en tenant compte des réserves nécessaires dans l'interprétation d'un NST d'une méta-analyse (57) comparant différents médicaments et populations, nous devons davantage nous baser, pour notre évaluation de l'intérêt clinique comparatif de ces associations, sur les résultats de l'étude FLAME : il faut traiter 20 patients pendant un an (avec IC à 95% de 13 à 44) par LABA/LAMA versus LABA/CSI pour éviter à l'un de ceux-ci une exacerbation (de toute gravité) (47). De même, il faut traiter 18 patients pendant un an (avec IC à 95% de 11,3 à 47,5) pour qu'un de ceux-ci bénéficie de la différence minimale cliniquement pertinente (4 points) au score du questionnaire respiratoire de Saint Georges (47).

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration montre que les résultats de l'étude FLAME sont les meilleurs résultats pour ce type de comparaison et les seuls significatifs observés dans les études publiées évaluant les mêmes comparateurs. Il ne nous semble donc pas correct de conclure que les résultats de ces méta-analyses incluant une seule étude avec des résultats significatifs permettent de conclure à l'efficacité supérieure prouvée de l'ensemble des associations LAMA + LABA versus LABA + CSI.

Conclusion

Cette synthèse avec méta-analyses, de bonne qualité, montre qu'une association de deux bronchodilatateurs (LAMA + LABA) est plus sûre et plus efficace qu'une association LABA + CSI en cas de BPCO, les preuves ne reposant cependant que sur les résultats significatifs d'une seule RCT parmi 11.

Pour la pratique

Suivant sa nouvelle classification des patients atteints de BPCO (suivant leurs symptômes cliniques et/ou nombre d'exacerbations), le GPC de GOLD 2018 (58) mentionne clairement un passage préférentiel d'un LAMA (ou LABA pour le groupe B) vers une association LAMA + LABA de préférence au passage à l'association LABA + CSI, le groupe A ne devant bénéficier que d'un seul bronchodilatateur.

Cette méta-analyse de la Cochrane Collaboration peut étayer ce choix préférentiel (efficacité/sécurité) tout en illustrant que les preuves d'une efficacité supérieure d'une association LAMA + LABA versus LABA + CSI se limitent à une seule étude et donc à une seule association LABA + LAMA (indacatérol + glycopyrronium).

Références

Dans la revue Minerva, BPCO

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 β_2 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'acéclidinium 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 acéclidinium 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
49. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD012066 .pub2

LAMA + LABA + CSI

50. Sturtewagen JP. BPCO : pas de plus-value de l'association de tiotropium avec fluticasone et salmétérol. *MinervaF* 2007;6(8):116-7.
51. 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
52. Chevalier P. Poly ou monothérapie inhalée pour la BPCO. *Minerva* bref 27/09/2010.
53. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple therapy for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *CADTH Technol Overv* 2010;1:e0129.
54. 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.
55. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-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
56. 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

Autres références

57. Chevalier P. Lecture critique d'une méta-analyse. *MinervaF* 2008;7(5):80.
58. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (consulté le 26 octobre 2018).