Est-il possible d'arrêter en toute sécurité les corticostéroïdes inhalés chez les patients BPCO ?

Référence
Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC

Analyse de
Wilfried De Backer, Pneumologie en Respiratoire Revalidatie, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés chez les patients BPCO est actuellement très controversée. Selon les directives GOLD, il est préférable, du point de vue de l'efficacité et de la sécurité, de passer d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) ou d'un agoniste bêta-2 de longue durée d'action (LABA) à l'association LAMA + LABA plutôt qu'à l'association LABA + corticostéroïdes inhalés (1). Cette recommandation s'appuie principalement sur l'étude FLAME, qui a montré qu'il fallait traiter au moins 20 patients (avec IC à 95 % de 13 à 44) pendant 1 an par indacatérol/glycopyrronium plutôt que par salmétérol/fluticasone pour éviter une exacerbation (tant légère que modérée ou grave) (2-5). De plus, Minerva a déjà plusieurs fois attiré l'attention sur le fait que le risque de pneumonie est accru chez les patients BPCO sous corticostéroïdes inhalés (6-11). Depuis, de nombreuses publications ont vu le jour au sujet de la possibilité et du souhait d'arrêter les corticostéroïdes inhalés chez les patients BPCO. Le débat a été ravivé principalement depuis l'introduction des trithérapies à doses fixes associant corticostéroïdes inhalés, LAMA et LABA. L'étude WISDOM a examiné la non-infériorité de l'arrêt des corticostéroïdes inhalés après une trithérapie en cas de BPCO sévère (12,13). Le risque d'exacerbations modérées à sévères sur un an s'est avéré comparable chez les patients qui poursuivaient les corticostéroïdes inhalés et chez ceux qui les arrêtaient. De plus, il n'a pas été possible de montrer une différence cliniquement pertinente quant au VEMS avant bronchodilatation.

L'étude SUNSET (14) publiée en 2018 est une **étude** randomisée contrôlée, en double aveugle, à trois placebos, **de non-infériorité**, ayant inclus des patients présentant une BPCO au stade GOLD 2 (VEMS moyen de 56,6% de la valeur prédite) qui avaient eu au maximum une exacerbation modérée à sévère au cours de l'année précédente (34,1% des participants) et qui étaient depuis au moins six mois sous trithérapie (associant corticostéroïdes inhalés, LAMA et LABA). Des 1684 patients éligibles pour participer à l'étude, 1570 patients ont participé à une phase de présélection d'une durée de quatre semaines avec la trithérapie (tiotropium 18 µg une fois par jour + salmétérol/fluticasone 50/500 µg deux fois par jour). Après cette phase 1053 patients ont été répartis en un groupe qui est passé à un traitement par indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg une fois par jour (n = 527) et un groupe qui a poursuivi la trithérapie (n = 526). Après six mois, dans le groupe LAMA/LABA versus groupe trithérapie, une diminution statistiquement non significative du VEMS (principal critère de jugement) de -26 ml (avec IC à 95% de -53 ml à +1 ml) a été observée. La limite inférieure de l'IC à 95% se situait juste sous le seuil prédéfini de -50 ml pour la non-infériorité. La non-infériorité ne pouvait donc pas être démontrée (15). Aucune différence du nombre d'exacerbations modérées à graves n'a pu être montrée (RR de 1,08 avec IC à 95 % de 0,83 à 1,40). Une analyse de sous-groupes a toutefois montré une diminution statistiquement significative du nombre d'exacerbations avec la trithérapie par comparaison avec l'association LAMA/LABA chez les patients ayant ≥ 300/µl éosinophiles dans le sang, pour autant qu'on puisse, dans la pratique actuelle, utiliser les éosinophiles comme bio-marqueurs.

Conclusion

Chez les patients déjà traités par trithérapie associant LAMA, LABA et corticostéroïdes inhalés pour une BPCO modérée sans exacerbations fréquentes, les corticostéroïdes inhalés peuvent être arrêtés en toute sécurité sans diminution cliniquement pertinente de la fonction pulmonaire et sans augmentation du nombre d'exacerbations.

Une analyse en sous-groupe suggère que le risque d'exacerbations peut augmenter chez les patients présentant une augmentation de l'éosinophilie, pour autant qu'on puisse, dans la pratique actuelle, utiliser les éosinophiles comme bio-marqueurs.

Pour la pratique

Suivant les recommandations GOLD actuelles, les patients BPCO du groupe D (score CAT ≥ 10 ; mMRC ≥ 2 ; ≥ 2 exacerbations ou ≥ 1 exacerbation ayant mené à une hospitalisation au cours de l'année) peuvent passer d'un traitement LAMA/LABA ou associant corticostéroïdes inhalés et LABA (si ≥ 300 éosinophiles/µl dans le sang) à une trithérapie en cas de dyspnée persistante (1). De récentes études ont montré une plus-value limitée de la trithérapie dans ce groupe de patients atteints de BPCO (très) sévère (16-19). En Belgique, les critères de remboursement pour la trithérapie à doses fixes reposent sur cette approche (20).

Il n'existe pas de guide de pratique clinique déterminant clairement comment réduire les corticostéroïdes inhalés. L'étude SUNSET montre que chez les patients atteints de BPCO modérée placés sous triple thérapie LABA/LAMA/ICS depuis au moins 6 mois et n'ayant pas présenté d'exacerbations fréquentes, les corticostéroïdes inhalés peuvent être arrêtés. On ignore encore dans quelle mesure le taux d'éosinophiles peut être un fil conducteur. Cette étude ne permet pas de savoir si une diminution progressive en toute sécurité est également possible chez les patients BPCO du groupe D, seul groupe pour lequel un traitement par corticostéroïdes inhalés est actuellement recommandé (1).

Références

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf (site consulté le 27 mars 2019).
2. Chevalier P. BPCO : intérêt d'une double bronchodilatation (LABA + LAMA) versus LABA + CSI. Minerva bref 15/11/2018.
3. 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
4. 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.
5. 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
6. Chevalier P. BPCO : corticostéroïdes inhalés et pneumonie. MinervaF 2010;9(3):40.
7. 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
8. Sturtewagen J.P. BPCO et corticostéroïdes inhalés: risque de pneumonie (létale ou non). Minerva bref 15/06/2014.
9. 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 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). BMJ 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306

10. Van Meerhaeghe A. BPCO et arrêt des corticostéroïdes inhalés: risque de pneumonie diminué ? Minerva bref 15/11/2016.
11. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. Chest 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627
12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014;371:1285-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154
13. 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.
14. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC
15. Chevalier P. Etude de non infériorité : intérêt, limites et pièges. MinervaF 2009;8(7):100.
16. Van Meerhaeghe A. Triple thérapie fixe inhalée supérieure au tiotropium seul chez le patient BPCO ? Minerva bref 01/09/2018.
17. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
18. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
19. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:1076-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X
20. Bêta2-mimétique à longue durée d'action + anticholinergique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA+LAMA+CSI). Répertoire Commenté des Médicaments. CBIP avril 2019.