



BPCO : Quel apport de la triple thérapie inhalatoire versus double thérapie sur le taux des exacerbations modérées à sévères ?

Référence

Zheng Y, Zhu J, Yuyu Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;363:k4388. DOI: 10.1136/bmj.k4388

Analyse de

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Nous avons déjà analysé dans Minerva plusieurs publications sur l'apport limité dans la BPCO de la triple thérapie inhalatoire versus bithérapies ou monothérapies (1-10). De plus, dans cette pathologie, les preuves sur la prévention des exacerbations modérées à sévères par la triple thérapie ne sont pas documentées de manière adéquate pour le clinicien (11,12).

Zheng Y. et al. publient en 2018 une synthèse méthodique avec méta-analyses (13) comparant la triple thérapie LAMA + LABA + CSI versus les différentes combinaisons de bithérapies sur le critère des exacerbations modérées à sévères (critère primaire).

Cette synthèse de bonne qualité méthodologique inclut 21 essais randomisés. Leurs résultats utilisant les rapports des taux d'incidence (**rate ratios**) montrent que la triple thérapie est associée à une réduction des exacerbations modérées à sévères :

- versus la monothérapie LAMA - tiotropium : RR de 0,71 (avec IC à 95% de 0,60 à 0,85)
- versus LAMA + LABA : RR de 0,78 (avec IC à 95% de 0,70 à 0,88)
- versus LABA + CSI : RR de 0,77 (avec IC à 95% de 0,66 à 0,91)

Les auteurs signalent que le taux de pneumonies était plus élevé dans la triple thérapie versus bithérapie LAMA + LABA : RR de 1,53 (avec IC à 95% de 1,25 à 1,87).

Des modèles à effets aléatoires ont été utilisés chaque fois que l'hétérogénéité quantifiée par le test du I^2 était $> 50\%$. Signalons que pour le critère primaire (rapports des taux d'exacerbations), le I^2 était supérieur à 50% pour les comparaisons de la triple thérapie avec LAMA ou LABA + CSI (*voir page 12 des annexes*).

Les auteurs concluent que l'utilisation de la triple thérapie inhalatoire dans la BPCO résulte en une diminution du taux des exacerbations modérées à sévères versus bithérapie ou monothérapie (tiotropium). Au niveau des critères de jugement secondaires, ils notent une meilleure fonction respiratoire (VEMS de fin de dose) et une meilleure qualité de vie (SGRQ). Précisons que celles-ci n'atteignent pas la signification clinique quel que soit le sous-groupe, qu'il n'y a pas de différence significative retrouvée en termes de mortalité et qu'une augmentation significative du risque de pneumonie avec les CSI est observée.

Nous voulons cependant signaler à l'attention des cliniciens quelques limitations des études incluses dans cette synthèse méthodique.

- 1- La BPCO est une maladie chronique et les essais cliniques sont de courte durée allant ici de 8 à 52 semaines (N = 9/21 pour cette durée maximale)
- 2- Une profusion d'inhalateurs existe sur le marché et leur efficacité peut varier selon les patients et autres éléments de l'environnement (comme par exemple la conservation des inhalateurs à poudre dans des endroits secs et non pas humides car les poudres peuvent être sensibles à l'humidité). Les comparaisons avec le même inhalateur sont les moins sujettes à biais, mais cet

élément n'a pas pu être analysé dans cette synthèse méthodique. Signalons que les seules études ayant utilisé le même type d'inhalateur dans chaque bras, sont TRILOGY, KRONOS et IMPACT (8,14,15)

- 3- La phase de rodage (run-in period) est capitale dans de telles études. Dans TRIBUTE (16) il y avait une période de rodage de 15 jours, les participants précédemment sous CSI (65% des patients éligibles) qui ont été brutalement sevrés couraient un risque d'exacerbations plus élevé et ceux ayant présenté une telle exacerbation n'ont pas été randomisés. L'effet de l'arrêt brutal des CSI sur les exacerbations était ici tamponné, par l'élimination des patients intolérants durant la période de rodage. Par contre dans IMPACT (15), les patients gardaient leur traitement durant la période de rodage, également de 15 jours, et puis étaient randomisés. Il est à remarquer que 38% prenaient une trithérapie et > 70% prenaient un CSI. Le sevrage brutal des CSI a entraîné des exacerbations précoces dans le bras concerné et donc a favorisé la triple thérapie (17).
- 4- L'étude TRIBUTE excluait les patients avec une histoire d'asthme (16) - alors que dans l'étude IMPACT (15), 18% des patients présentaient une réversibilité aux tests de bronchodilatation. Nous savons que le bénéfice des CSI est évidemment plus grand en cas d'asthme mais aussi en cas d'« asthma-COPD overlap » qui ont un taux d'exacerbations supérieur aux BPCO sans réversibilité (18).
- 5- L'expression des résultats en taux annualisés répartit les exacerbations de manière uniforme sur tous les patients, créant ainsi chez le clinicien l'impression que tous les patients peuvent bénéficier du traitement (19). Une étude publiée en 2018 (20) montre que chez des patients BPCO sans exacerbation durant les 6 derniers mois, la triple thérapie versus double thérapie bronchodilatatrice n'induit aucun changement en termes d'exacerbations ou de qualité de vie (CAT score).
- 6- Étonnamment, nous ne retrouvons dans cette méta-analyse aucune notion de groupe de BPCO alors que les recommandations GOLD limitent actuellement l'utilisation de la triple thérapie aux patients du groupe D.

Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais présentant des limites liées aux études princeps elles-mêmes, montre que chez des patients souffrant de BPCO l'utilisation de la triple thérapie inhalatoire LABA+LAMA+CSI résulte en une diminution du taux des exacerbations modérées à sévères versus bithérapie LABA+LAMA ou monothérapie LAMA (tiotropium). Nous pensons que des éléments factuels supplémentaires sur des populations mieux définies notamment en termes de fréquence d'exacerbations sont nécessaires. Au niveau des critères de jugement secondaires, une meilleure fonction respiratoire (VEMS de fin de dose) et une meilleure qualité de vie (SGRQ) est observée sans que celles-ci n'atteignent la signification clinique, quel que soit le sous-groupe. Il n'y a pas de différence significative retrouvée en termes de mortalité. Une augmentation significative du risque de pneumonie avec les CSI est observée bien que la courte durée des études empêche de mesurer l'effet à long terme ainsi que le taux réel de la survenue des pneumonies.

Pour la pratique

Cette synthèse méthodique n'apporte pas au clinicien d'éléments factuels précis de l'emploi de la trithérapie inhalatoire dans le cadre de la BPCO. Il faut pour le clinicien s'en tenir à l'heure actuelle aux recommandations de pratique clinique de GOLD 2019, c'est-à-dire de préférer, quand elle s'avère nécessaire, la double thérapie inhalatoire LAMA + LABA et de restreindre la prescription de la triple thérapie LABA + LAMA + CSI aux patients GOLD D exacerbateurs malgré leurs bithérapies. Rappelons qu'en Belgique, jusqu'à 70% des patients BPCO reçoivent des CSI, généralement sous forme d'association fixe avec un LABA (21). Le rôle potentiel des éosinophiles pour guider la prescription des CSI attend confirmation car provenant à l'heure actuelle d'études post-hoc (22).

Références

1. Chevalier P. BPCO : trithérapie (tiotropium + LABA + CSI) versus tiotropium seul ? Minerva bref 15/09/2017.
2. 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
3. Sturtewagen JP. BPCO : pas de plus-value de l'association de tiotropium avec fluticasone et salmétérol. *MinervaF* 2007;6(8):116-7.
4. 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
5. Chevalier P. Poly ou monothérapie inhalée pour la BPCO. Minerva bref 27/09/2010.
6. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple therapy for moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. (Technology report, no. 127). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
7. 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.
8. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X
9. Van Meerhaeghe A. Triple thérapie fixe inhalée supérieure au tiotropium seul chez le patient BPCO ? *Minerva* bref 01/09/2018.
10. 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
11. Lipson DA, Criner GJ, Lomas DA. Single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;379:592-3. DOI: 10.1056/NEJMc1807380
12. 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
13. Zheng Y, Zhu J, Yuyu Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388. DOI: 10.1136/bmj.k4388
14. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8
15. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N; IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
16. 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
17. Suissa S, Drazen JM. Making sense of triple inhaled therapy for COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1723-24. DOI: 10.1056/NEJMe1716802
18. Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:341-50. DOI: 10.1183/09031936.00216013
19. Van Meerhaeghe A, Vanhaeverbeek M. QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1:e22-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70115-2
20. Buhl R, Crieé CP, Kardos P, et al. Dual bronchodilation vs triple therapy in the "real-life" COPD DACCORD study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2557-68. DOI: 10.2147/COPD.S169958
21. Cataldo D, Derom E, Liistro G, et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2089-99. DOI: 10.2147/COPD.S164259
22. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117-26. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7