

Folia Pharmacotherapeutica mars 2024

## Préférer les associations LABA + LAMA aux associations CSI + LABA dans la BPCO ?

Dans la BPCO, les données actuelles ne permettent toujours **pas** de faire un **choix clair entre les bithérapies LABA + LAMA ou CSI + LABA**.

Bien que GOLD 2024 n'accorde plus de place aux associations CSI + LABA, une *Cochrane Review* et une étude de cohorte publiée dans le *JAMA* obtiennent des résultats non concordants qui ne permettent **pas de conclure à une efficacité supérieure des associations LABA + LAMA** sur les symptômes ou la réduction des exacerbations. Les associations **CSI + LABA** entraînent par contre **plus de pneumonies**, sans mortalité supplémentaire.

### Introduction

Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le traitement médicamenteux comprend l'utilisation de :

- Bronchodilatateurs
  - $\beta_2$ -mimétiques (SABA : short-acting beta-agonists et LABA : long-acting beta agonists)
  - Anticholinergiques (SAMA : short-acting muscarinic antagonists et LAMA : long-acting muscarinic antagonists)
- Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Selon les guidelines<sup>1-4</sup>, la première étape du traitement est un bronchodilatateur.

Quand un bronchodilatateur n'est pas suffisant pour contrôler les symptômes et/ou en cas d'exacerbations, quelle est la stratégie à adopter? L'ajout d'un autre bronchodilatateur (bithérapie LABA + LAMA) ou d'un CSI (bithérapie CSI + LABA) ?

Dans cet article, nous présentons les résultats de deux publications de 2023 comparant les deux bithérapies : une *Cochrane Review*<sup>5</sup> qui est un update d'une *Cochrane Review* discutée dans le Folia de 2018 sur le traitement de la BPCO stable, et une étude de cohorte parue dans le *JAMA*<sup>6</sup>.

### Cochrane Review

#### Protocole

Dans l'update 2023, 8 études ont été ajoutées (total 19 études, 2 études non-sponsorisées). La plupart des études sont des RCT en double aveugle, sauf 2 en open-label. 22 354 patients avec une BPCO stable ont été inclus. Les participants étaient majoritairement masculins (70%), âge moyen 64 ans et VEMS (volume expiratoire maximal seconde) à 51% de la valeur prédite. 13 études ont inclus des patients avec une BPCO modérée à sévère, sans exacerbation récente. 4 études ont inclus uniquement des patients ayant présenté récemment une exacerbation, ce qui représente 65% du total des participants. Une bithérapie LABA + LAMA ou CSI + LABA a été évaluée pendant des périodes variant de 6 à 52 semaines.

#### Résultats

Contrairement à la Cochrane de 2017, l'update de 2023 n'a pas mis en évidence de bénéfice des associations LABA + LAMA sur les exacerbations ou la qualité de vie par rapport aux CSI + LABA.

En 2023, les résultats sont les suivants :

- Sur les **critères d'évaluation primaires exacerbations, qualité de vie et effets indésirables sévères**, les résultats n'ont **pas montré de différence** entre les deux bithérapies. Le **VEMS** a été plus **amélioré sous LABA + LAMA** que sous CSI + LABA.



- $\geq 1$  exacerbation : OR 0,91, 95% CI 0,78 à 1,06, degré de certitude modéré (hétérogénéité)
- Qualité de vie (score SGRQ) : MD -0,57, 95% CI -1,36 à 0,21, degré de certitude modéré (hétérogénéité)
- Effets indésirables sévères : OR 1,02, 95% CI 0,91 à 1,15, degré de certitude élevé
- VEMS : MD 0,07, 95% CI 0,05 à 0,08 degré de certitude modéré (hétérogénéité).

- Les autres résultats sont des **critères d'évaluation secondaires**. Il n'y a **pas** eu de **différence** au niveau **d'une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie** (définie par une différence de  $\geq 4$  points du score SGRQ).
- Les patients sous **CSI + LABA** ont présenté **plus de pneumonies** (5% versus 3% sous LABA+LAMA, NNH=50). Par contre la **mortalité toutes causes** a été légèrement **plus élevée sous LABA + LAMA** (1,4% versus 1% sous CSI + LABA, NNH=250).



- Pneumonies : 5% sous CSI + LABA versus 3% sous LABA + LAMA. OR 0,61, 95% CI 0,52 à 0,72, degré de certitude élevé
- Mortalité toutes causes : 1% sous CSI + LABA versus 1,4% sous LABA + LAMA. OR 1,35, 95% CI 1,05 à 1,75, degré de certitude modéré (faible nombre d'événements)
- Amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie (différence score SGRQ  $\geq 4$  points) : OR 1,06, 95% CI 0,90 à 1,25, degré de certitude modéré.

## Limites

- Selon les auteurs de la *Cochrane Review*, le degré de confiance en ces résultats est de modéré à élevé. Le risque de biais est généralement faible, sauf concernant les conflits d'intérêt (17 études sur 19 sont sponsorisées).
- Il n'a pas été possible de faire les analyses de sous-groupes pré-spécifiées en fonction du degré de sévérité de la BPCO par manque de données sur les participants dans les différentes études.
- Aucune étude n'a évalué le risque d'hospitalisation liée à une exacerbation.
- Les études étaient variables concernant l'exclusion de personnes souffrant d'asthme ou avec une éosinophilie sanguine. Sachant que ces catégories sont plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par CSI, les résultats peuvent avoir été influencés en faveur des CSI.
- Concernant la mortalité plus élevée sous LABA + LAMA, les auteurs précisent que le nombre d'événements était faible. Il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire qui mériterait de faire l'objet d'autres études. A notre connaissance, c'est la seule étude qui a montré une augmentation de la mortalité sous LABA + LAMA versus CSI + LABA.<sup>5</sup>

## Etude de cohorte (JAMA)

### Protocole

L'étude publiée dans le *JAMA* est une étude de cohorte « propensity score matched » basée sur les données d'une compagnie d'assurance américaine. 137 833 patients avec un diagnostic de BPCO ont été inclus (âge moyen 70 ans, minimum 40 ans pour l'inclusion, 50,4% de femmes). Les patients avec un diagnostic d'asthme ou ayant reçu une trithérapie CSI + LABA + LAMA ont été exclus. Ils étaient enregistrés depuis au moins un an dans la base de données, et ont été inclus dans l'étude à partir d'une première prescription de LABA + LAMA ou de CSI + LABA. 30 216 paires de patients ont été utilisées pour l'analyse.

De nombreux facteurs confondants ont été pris en compte.

### Résultats

Deux critères primaires ont été utilisés dans cette étude.

- Le premier est la survenue d'une **première exacerbation modérée à sévère**. Une exacerbation modérée est définie dans l'étude comme une exacerbation nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux pendant 5 à 14 jours. Une exacerbation sévère est définie comme une exacerbation nécessitant une hospitalisation.

- Le second critère primaire est la survenue d'une **pneumonie nécessitant une hospitalisation**.

Pour les 2 critères, les **résultats** ont été **en faveur des LABA + LAMA par rapport aux CSI + LABA** : -8% pour les exacerbations modérées à sévères et -20% pour les hospitalisations pour pneumonie.



- Exacerbation modérée à sévère : - 8%, HR 0,92 ; 95% CI, 0,89 à 0,96. Réduction absolue de 43 événements par 1 000 personnes-années
- Hospitalisation pour pneumonie : -20%, HR 0,80 ; 95% CI, 0,75 à 0,86. Réduction absolue de 21,9 événements par 1 000 personnes-années

Les résultats sur le critère des exacerbations n'étaient plus statistiquement significatifs lors d'analyses de sous-groupes pré-spécifiées telles que le stade selon GOLD, les antécédents d'exacerbation ou l'éosinophilie.

## Limites

Selon les auteurs, en plus d'être une étude observationnelle, cette étude présente plusieurs limites.

- La durée de suivi était courte : jusqu'à la survenue du critère d'évaluation, et maximum un an.
- Les analyses ont été liées à la délivrance de prescriptions médicales. Ce qui n'implique pas d'office que les patients ont pris leur traitement ou l'ont pris correctement.
- Les patients recevant une association CSI + LABA présentaient en général une BPCO plus sévère, et avaient moins accès aux soins que les patients sous LABA + LAMA.

Cela peut avoir pour conséquence la survenue d'événements plus défavorables dans le groupe CSI + LABA. Les auteurs n'excluent pas la possibilité de facteurs confondants résiduels.<sup>6</sup>

## Commentaire du CBIP

- Il reste difficile de faire un choix entre bithérapie LABA + LAMA versus CSI + LABA dans la BPCO.
- GOLD 2024 n'accorde plus de place aux associations CSI + LABA. Cependant, les dernières études analysées dans cet article ne montrent pas de manière univoque une supériorité des associations LABA + LAMA par rapport aux CSI + LABA en termes de soulagement des symptômes ou de réduction du nombre d'exacerbations.
- Ces études confirment par contre le risque plus élevé de pneumonies sous CSI + LABA, mais ce risque ne semble pas entraîner de décès supplémentaires.
- La *Cochrane Review* mentionne pour la première fois une mortalité toutes causes plus élevée sous LABA + LAMA. Les causes de décès ne sont pas rapportées. Ces résultats sont à prendre avec précautions, vu le faible nombre d'événements. Puisqu'il s'agit de mortalité globale, il serait intéressant de disposer d'études supplémentaire à ce sujet.

## Liste des associations fixes LABA + LAMA et CSI + LABA ayant la BPCO comme indication dans le RCP

### LABA + LAMA

Voir aussi Répertoire

- Aclidinium + formotérol : Duaklir®
- Glycopyrronium + indacatérol : Ultibro®
- Tiotropium + olodatérol : Spiolto®, Yanimo®
- Uméclidinium + vilantérol : Anoro®

### CSI + LABA

Voir aussi Répertoire

- Formotérol + budésonide : Symbicort®, Airbufo®, Bufomix®
- Formotérol + béclométazone : Inuvair®
- Salmétérol + fluticasone : Seretide Diskus®, Airflusal®, Flutisamix®

- Vilantérol + fluticasone : Relvar®

## Sources

- 1 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- 2 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm>
- 3 <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/copd#volledige-tekst-medicamenteuze-behandeling-copd>
- 4 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-stable-copd>
- 5 Fukuda N, Horita N, Kaneko A, Goto A, Kaneko T, Ota E, Kew KM. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 6. Art. No.: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub3. Accessed 19 January 2024.
- 6 Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers. *JAMA Intern Med.* 2023;183(7):685–695. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1245

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.