

Congrès international de 2018 de l'American Thoracic Society (ATS)

Beaucoup de cliniciens méconnaissent les lignes directrices factuelles sur le traitement de la MPOC

San Diego - Si l'on se fie aux recommandations thérapeutiques actuelles concernant les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC), la corticothérapie par inhalation (CSI) devrait être réservée aux patients aux prises avec des exacerbations fréquentes malgré l'utilisation d'une association de deux bronchodilatateurs. Or plusieurs séries de données, dont celles présentées lors du congrès international de l'ATS de cette année, révèlent qu'en réalité, cette recommandation n'est pas respectée, un CSI étant souvent adjoint à un bronchodilatateur, même si l'utilisation d'une association de deux bronchodilatateurs est le traitement privilégié. Par ailleurs, beaucoup de patients atteints d'une MPOC sont traités au moyen d'une trithérapie contenant aussi un CSI. Des experts cherchent néanmoins des stratégies pour mettre en adéquation les soins prodigués et les recommandations de la médecine factuelle, qu'il s'agisse d'amorcer le traitement approprié ou de sevrer les patients de la trithérapie afin d'éviter les risques et les coûts injustifiés, ce que permettent les soins fondés sur les lignes directrices.

Les tendances observées ailleurs se voient aussi au Canada

Selon une étude sur l'emploi des médicaments pour inhalation réalisée auprès de plus de 176 000 patients de la Colombie-Britannique, les cliniciens canadiens n'ont pas encore calqué leur pratique sur les lignes directrices régissant les MPOC, à l'instar de leurs collègues d'autres pays. Les traitements d'association ayant été uniformisés en fonction de la dose, les prescriptions d'un CSI allié à un bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA) se sont multipliées de façon constante depuis l'année 2000. Fulgurante, l'ascension de la trithérapie contenant un CSI a commencé plus tard (Figure 1). Ces pratiques entrent en contradiction avec des soins prodigués dans le respect de la médecine factuelle.

Comment pouvons-nous améliorer les soins prodigués en contexte réel de façon que le traitement des patients respecte les recommandations de nos lignes directrices?

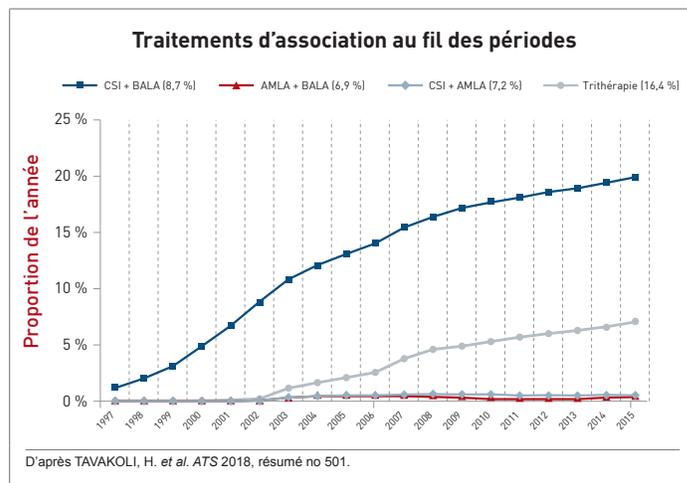
Ce constat soulève la question suivante : « Comment pouvons-nous améliorer les soins prodigués en contexte réel de façon que le traitement des patients respecte les recommandations de

nos lignes directrices? », a demandé l'auteur principal de cette étude, le Dr Mohsen Sadatsafavi, de la Division de pneumologie de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver.

Ce qui surprend peut-être le plus des données britannico-colombiennes, c'est que les associations de deux bronchodilatateurs, que les lignes directrices

préconisent en première intention, « sont complètement absentes du décor », a affirmé le Dr Sadatsafavi. Dans l'ensemble, l'ascension des traitements d'association contenant un CSI opposés aux MPOC a été fulgurante. Et pourtant, si l'on se fie au tout dernier guide produit par la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), ces tendances pointent dans la mauvaise direction.

FIGURE 1 | Tendances en matière de médication en Colombie-Britannique : de 1997 à 2015



Les associations BALA-AMLA sont celles qui sont privilégiées en première intention

Selon l'initiative mondiale GOLD, l'association à privilégier en première intention chez les patients atteints d'une MPOC qu'un seul bronchodilatateur ne parvient pas à maîtriser correctement réunit un BALA et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action

(AMLA). Il faut préférer les associations de deux bronchodilatateurs à celles formées d'un CSI et d'un bronchodilatateur comme l'a démontré l'essai FLAME, un essai multicentrique mené avec répartition aléatoire (WEDZICHA, J.A. *et al. N Engl J Med*, vol. 374, 2016, p. 2222-2234) au cours duquel une association composée d'indacatérol, un BALA, et de glycopyrronium, un AMLA, s'est révélée plus efficace qu'une autre, formée de salmétérol, un BALA, et de fluticasone, un CSI, pour prévenir les exacerbations.

Bien que la collecte des données britanno-colombienne ait pris fin en 2015, soit avant la publication des toutes dernières stratégies de prise en charge des MPOC, il n'en demeure pas moins que la montée en flèche des associations renfermant un CSI, notamment les trithérapies, témoigne de l'absence de conformité aux lignes directrices GOLD précédentes selon lesquelles un CSI ne doit être utilisé en appoint à une association de deux bronchodilatateurs que chez les patients affligés d'exacerbations fréquentes. Il est ressorti d'un examen d'une base de données étatsunienne comptant près de 200 000 patients que 25 % de tous les patients suivaient un traitement d'entretien reposant sur une trithérapie, même si 75 % d'entre eux n'étaient atteints que d'une forme légère ou modérée de MPOC (SIMEONE, J.C. *et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, vol. 12, 2017, p. 73-83).

« Cette étude nous apprend qu'un pourcentage substantiel de patients suivant une trithérapie sont en fait atteints d'une MPOC de grade 1 ou 2 selon la classification GOLD », ont souligné les auteurs dans l'article qu'ils ont publié sur cette étude. Un problème qui pourrait expliquer cette situation, c'est que les cliniciens ne tiennent même pas compte du grade de la MPOC avant de prescrire un traitement par inhalation. Cette étude a également révélé que « plus de la moitié des patients [suivant une trithérapie] n'avaient pas été soumis à un examen spirométrique pourtant indispensable pour évaluer l'obstruction des voies respiratoires ».

Diverses raisons expliqueraient le recours à la trithérapie

Plusieurs raisons pourraient expliquer pourquoi les cliniciens prescrivent des associations contenant un CSI dès le début du traitement d'une MPOC. Il se peut qu'ils ignorent que les associations BALA-AMLA sont celles à privilégier en première intention, leur efficacité supérieure à celle des associations CSI-BALA ayant été confirmée par des données probantes. Quant à la trithérapie, certains cliniciens pourraient croire, à tort, qu'en optant d'emblée pour un traitement très intensif, ils pourront freiner l'évolution de la maladie. Or, selon les lignes directrices GOLD, aucun traitement n'y est encore parvenu, sans compter que l'ajout d'un CSI à un bronchodilatateur pour traiter une MPOC comporte de nombreux inconvénients. Selon les recommandations

thérapeutiques internationales actuelles, la trithérapie doit être réservée aux patients très vulnérables qui continuent de subir des exacerbations malgré la prise d'une association de deux bronchodilatateurs.

« L'utilisation prolongée de CSI a été reliée à plusieurs effets indésirables importants tels que la pneumonie, des mycobactérioses, le diabète et des fractures », a affirmé le Dr Kenneth Chapman, directeur du Centre de l'asthme et des voies respiratoires, du Réseau universitaire de santé de Toronto. Faisant partie des nombreux experts préoccupés par la surutilisation des associations renfermant un CSI, le Dr Chapman a parlé devant les congressistes d'un essai multinational de grande envergure ayant servi à évaluer le remplacement de la trithérapie par une association BALA-AMLA chez des patients qui suivaient ce type de traitement depuis au moins six mois et qui avaient subi une exacerbation modérée ou grave au maximum pendant les 12 mois précédents.

L'utilisation prolongée d'un CSI a été reliée à plusieurs effets indésirables importants tels que la pneumonie, des mycobactérioses, le diabète et des fractures.

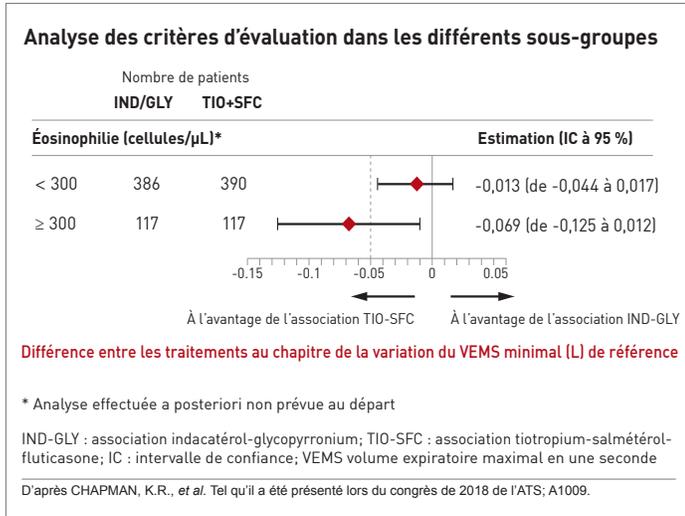
Au cours de cet essai mené à double insu intitulé SUNSET, 1053 patients ont été répartis aléatoirement en deux groupes : le premier continuait de suivre sa trithérapie comme d'habitude, le second passait d'emblée à une association BALA-AMLA composée d'indacatérol et de glycopyrronium. Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) tenait lieu de critère d'évaluation principal, alors que l'incidence des exacerbations faisait office de critère d'évaluation secondaire.

« Le passage direct à l'association indacatérol-glycopyrronium s'est traduit par une légère diminution de la fonction respiratoire à la quatrième semaine [qui ne s'est pas aggravée par la suite], mais aucune différence significative n'a été observée entre les traitements pour ce qui est de l'incidence des exacerbations de la MPOC », a déclaré le Dr Chapman.

L'essai SUNSET : résultats obtenus pour les critères d'évaluation et l'innocuité

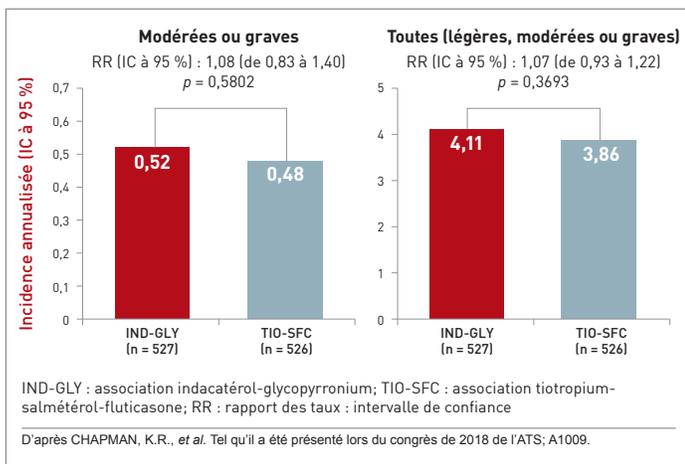
L'objectif principal de cet essai, soit l'établissement de la non-infériorité des deux traitements, n'a pas été atteint vu que la limite inférieure de l'intervalle de confiance, soit -0,053, calculé pour la différence des VEMS minimaux (L) enregistrés dans le groupe traité par l'association BALA-AMLA et celui ayant reçu la trithérapie dépassait tout juste la valeur seuil fixée, soit -0,050 L. Cela dit, non seulement la différence médiane de 0,026 L obtenue pour le VEMS était-elle faible dans l'ensemble, mais elle ne s'est également révélée significative que chez les sujets dont l'éosinophilie de référence était supérieure à 300 cellules/ μ L (Figure 2).

FIGURE 2 | Différence de variation du VEMS minimal enregistrée depuis le début de l'étude en fonction de l'éosinophilie de référence



Pour ce qui est du critère d'évaluation certes secondaire, mais peut-être plus important sur le plan clinique, les chercheurs n'ont noté aucune différence entre les groupes de sujets pour ce qui est de l'incidence des exacerbations modérées ou graves ni de celle de toutes les exacerbations confondues (Figure 3).

FIGURE 3 | Incidence des exacerbations de la MPOC pendant le traitement de 26 semaines



Le passage à l'association indacatérol-glycopyrronium n'a eu aucun effet négatif sur la fonction respiratoire ni sur les exacerbations de la majorité de ces patients. En revanche, il leur a permis d'éviter une exposition prolongée au CSI et les effets indésirables qui y sont liés », a ajouté le Dr Chapman. Les résultats de cet essai n'ont mis au jour aucun problème d'innocuité provoqué par le remplacement direct de la trithérapie par une association BALA-AMLA. En dépit d'une légère diminution de la fonction respiratoire après le remplacement de la trithérapie, le Dr Chapman a indiqué que le message qu'il faut retenir de cette

étude, c'est que le traitement doit être adapté à chaque patient et non pas que les patients qui sont peu victimes d'exacerbations peuvent poursuivre leur trithérapie.

Recherchés : des biomarqueurs pour la trithérapie

« Les chercheurs ont noté une différence au chapitre des exacerbations et de la fonction respiratoire chez les patients qui avaient une éosinophilie élevée (≥ 300 cellules/ μ L pendant leur trithérapie), ce qui nous donne à penser que ce serait eux qui tireraient vraisemblablement le plus d'avantages de la poursuite de la trithérapie », a expliqué le Dr Chapman. Cette réflexion l'amène à croire qu'à l'avenir, ce biomarqueur, un autre ou encore la combinaison de certaines caractéristiques, devrait être pris en compte pour déterminer à quels patients peu éprouvés par des exacerbations la trithérapie pourrait convenir.

Même si la trithérapie est une étape acceptée et jugée raisonnable dans les lignes directrices GOLD pour le traitement des patients qui subissent souvent des exacerbations, très peu d'études ont servi à la comparer directement à des associations de deux bronchodilatateurs. Pour répondre à cette question, l'étude DACCORD, une étude observationnelle menée en contexte réel en Allemagne a servi à recueillir des données chez des patients atteints d'une MPOC traitée à l'aide d'une association BALA-AMLA ou d'une trithérapie. Au terme de cet exercice, les chercheurs ont pu comparer l'incidence des exacerbations survenues dans les deux groupes en une année.

Les chercheurs ont apparié les données de plus de 4000 patients prenant une association BALA-AMLA ou une trithérapie en fonction de leur âge, de leur sexe, de leur indice de masse corporelle (IMC), de l'usage du tabac ou non, de leur état de santé, de leur VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique et de leurs antécédents d'exacerbation. Cela fait, ils ont suivi 1046 duos de patients traités par une association BALA-AMLA ou une trithérapie pendant une année après qu'ils aient, selon le cas, poursuivi leur trithérapie ou à compter du moment où ils avaient changé de traitement d'entretien en passant par exemple de un à deux bronchodilatateurs, ou d'une association de deux bronchodilatateurs à une trithérapie.

Le passage [de la trithérapie] à l'association indacatérol-glycopyrronium n'a eu aucun effet négatif sur la fonction respiratoire ni sur les exacerbations de la majorité de ces patients.

Le gain le plus important est venu du deuxième bronchodilatateur

« Le gain le plus considérable qui ait découlé du changement de traitement d'entretien dès le départ a été observé chez les patients qui avaient ajouté un

deuxième bronchodilatateur à celui qu'ils prenaient déjà. Il a été plus substantiel que celui constaté chez les patients qui avaient adjoint un bronchodilatateur à leur association CSI-bronchodilatateur. Fait surprenant, les patients qui risquaient le plus de subir une exacerbation étaient ceux qui ont continué de suivre leur trithérapie », a rapporté le Dr Roland Buhl, de l'université Johannes Gutenberg, de Mayence, en Allemagne. En parlant de gain, le Dr Buhl faisait référence à la protection relative conférée contre les exacerbations de la MPOC.

Le Dr Buhl a tenu à préciser que ces données ne laissent pas entendre que le CSI augmente le risque d'exacerbation. Il a plutôt supposé que les patients prenant ce médicament étaient atteints d'une forme plus avancée de la maladie, même s'ils avaient été appariés en fonction de leurs caractéristiques de référence, y compris leur fonction respiratoire. Le fait que 38,4 % des patients du groupe trithérapie, mais moins de 5 % de ceux du groupe BALA-AMLA suivaient une trithérapie avant leur recrutement à l'étude vient également étayer la théorie voulant que les médecins traitants croyaient que ces patients avaient besoin d'un traitement plus intensif malgré la similarité des caractéristiques de référence dans les deux groupes. Toutefois, comme l'incidence des exacerbations enregistrées pendant

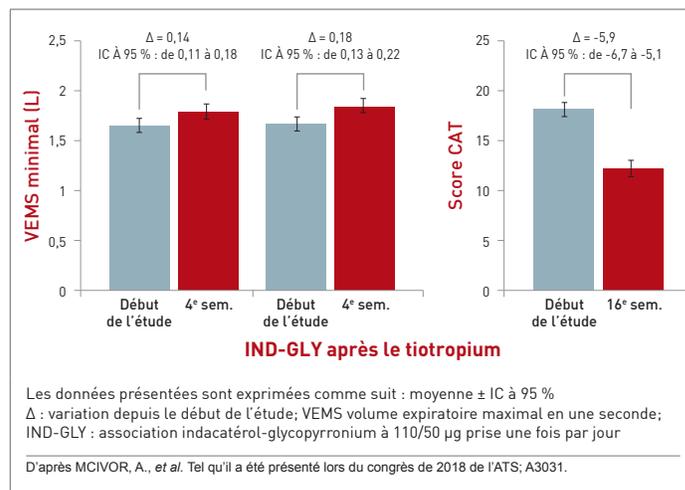
l'étude dans le groupe prenant l'association de deux bronchodilatateurs a été plus basse, tout indique que ces patients ont été traités correctement, une conclusion cadrant avec les efforts déployés actuellement pour susciter un plus grand respect des lignes directrices en vigueur.

Le gain le plus considérable qui ait découlé du changement de traitement d'entretien dès le départ a été observé chez les patients qui avaient ajouté un deuxième bronchodilatateur à celui qu'ils prenaient déjà.

Les résultats de l'étude POWER, également présentés lors de ce congrès, ont véhiculé le même message. Lors de cette étude interventionnelle multicentrique, 373 patients atteints d'une forme modérée ou grave de MPOC symptomatique traitée à l'aide d'un AMLA (tiotropium) ou d'une association composée d'un BALA (salmétérol) et d'un CSI (fluticasone) ont remplacé le traitement qu'ils suivaient par une association d'indacatérol et de glycopyrronium à prise unique quotidienne, et ce sans passer par une période de sevrage. Les chercheurs ont vérifié la variation de divers critères d'évaluation cliniques au bout de 16 semaines.

« L'administration unique quotidienne de l'association indacatérol-glycopyrronium a permis d'obtenir une amélioration significative sur le plan statistique et importante sur le plan clinique de la fonction respiratoire de la dyspnée et de l'état de santé », a affirmé le Dr Andrew McIvor, de l'Institut Firestone pour la santé respiratoire, de l'université McMaster, à Hamilton, en Ontario (Figure 4). Il a laissé entendre que ces observations viennent confirmer qu'en contexte réel, le remplacement direct d'une association CSI-BALA ou d'un AMLA en monothérapie par une association BALA-AMLA est efficace chez les patients affligés de symptômes persistants.

FIGURE 4 | Variation du VEMS minimal et du score CAT entre le début et les 4^e et 16^e semaines de l'étude (population en intention de traiter)



Conclusion

Au Canada comme ailleurs, les associations renfermant un CSI ne sont pas utilisées à bon escient chez les patients épargnés par les exacerbations à répétition. Cette pratique s'écarte des lignes directrices en vigueur et est en contradiction avec les données probantes actuelles montrant que les associations BALA-AMLA protègent mieux les patients contre les exacerbations de la MPOC qu'une association CSI-BALA. L'étude SUNSET a révélé qu'il n'y avait aucune hausse du risque d'exacerbations après le remplacement d'une trithérapie par une association de deux bronchodilatateurs chez les patients épargnés par des exacerbations à répétition, exception faite peut-être de ceux dont l'éosinophilie reste élevée pendant leur trithérapie. Ces données sont en accord avec les lignes directrices préconisant le recours aux bronchodilatateurs plutôt qu'aux schémas thérapeutiques reposant sur un CSI pour traiter une MPOC, sauf chez les patients affligés d'exacerbations fréquentes. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2018. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}