

Belgian Pneumology Day 2020 – session Breaking News in Respiratory Diseases

Step-up or step-down in COPD: overview

D'après l'exposé du Pr Guy Brusselle (UGent)

Lors de cette édition virtuelle du congrès de fin d'année de la *Belgian Respiratory Society*, le Pr Guy Brusselle a revu les modalités d'intensification du traitement inhalé de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, mais aussi celles du retrait des corticoïdes inhalés.

Introduction: GOLD

Les versions 2015 et 2017 de la *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) classaient les patients atteints de BPCO en quatre groupes – GOLD A, B, C et D – selon une évaluation de la fonction pulmonaire, des symptômes et des risques d'exacerbation. Elles proposaient également des traitements pharmacologiques de première et de seconde intention pour chacun de ces groupes. La prescription d'une trithérapie (TT) – associant un β 2-mimétique à longue durée d'action (LABA), un antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA) et un corticostéroïde inhalé (CSI) – était recommandée exclusivement pour les patients du groupe D (1).

Comme la BPCO est une affection chronique, lentement progressive et non complètement réversible, la plupart des patients se retrouvent après un certain temps avec une triple thérapie et ce, quel que soit leur stade GOLD A, B, C, D. Ainsi, dans une étude de cohorte observationnelle historique menée au Royaume-Uni (ayant suivi près de 12.000 patients atteints de BPCO «pure»), Guy Brusselle et al. ont montré que 32% des



Guy Brusselle

patients ont reçu une TT durant la période d'observation. Parmi ceux-ci, 19, 28, 37 et 46% des patients classés respectivement dans les catégories GOLD A, B, C et D ont progressé vers la TT après le diagnostic. Sur l'ensemble des patients à qui une TT a été prescrite, 25% l'ont reçue dans l'année suivant le diagnostic, quelle que soit la classification GOLD (1).

Il s'agit probablement de l'une des raisons pour lesquelles les recommandations GOLD 2019-2020 ne comportent plus cette classification A, B, C, D, mais se focalisent sur la

dyspnée (ex-groupe B) et les exacerbations (ex-groupe D), avec de nouveau, le choix de combiner les bronchodilatateurs à longue durée d'action et de les associer à un CSI en cas d'exacerbations, mais aussi de faire marche arrière (voir plus loin).

Actuellement, nous disposons de 4 combinaisons fixes réunissant dans un seul inhalateur les 2 types de bronchodilatateurs à longue durée d'action et un CSI. Le corticostéroïde inhalé (CSI) varie d'une combinaison à l'autre. En fonction de la dose du CSI, celle-ci peut être indiquée dans la BPCO ou dans l'asthme non contrôlé. L'objectif est d'obtenir une efficacité maximale tout en limitant le risque de pneumonies, qui est plus élevé chez les patients atteints de BPCO, en raison notamment de l'âge plus avancé et des antécédents de tabagisme des patients.

Step-up: clinical evidence

De nombreuses méta-analyses et revues systématiques ont comparé les triples thérapies aux duos CSI/LABA. Par exemple, la méta-analyse réalisée par Calzetta L, et al. (n = 15.519 patients) montre que



PNEUMOLOGIE

l'utilisation de la trithérapie inhalée est associée à un gain de VEMS d'environ 100mL (2) ainsi qu'à une réduction (de 22-25%) des exacerbations.

L'étude IMPACT a été l'une des plus importantes études ayant évalué les trithérapies en un seul inhalateur (*single inhaler triple therapy*, SITT) et a enrôlé 10.355 patients atteints de BPCO (3). La triple thérapie (SITT) y a davantage réduit la survenue d'exacerbations (modérées-sévères) que les 2 combinaisons doubles (CSI/LABA et LAMA/LABA; taux annuel d'exacerbations par patient: 0,91 vs 1,07 et 1,21; $p < 0,001$), de même qu'elle a significativement allongé le délai jusqu'à la première exacerbation. De manière remarquable, chez ces patients, la triple thérapie (SITT) a réduit la mortalité de 42% vs LAMA/LABA ($P = 0,01$) (NDLR: mais ce fut également le cas pour l'association CSI/LABA vs LAMA/LABA: -39%; $P = 0,01$).

En 2015, Guy Brusselle avait bien montré que, chez les patients atteints de BPCO, l'effet de l'ajout d'un CSI sur les exacerbations est dépendant des éosinophiles sanguins en plus du taux d'exacerbations passées, le prix à payer pour ce bénéfice étant le risque de pneumonies (lié aux doses de CSI employées; l'éosinopénie – un taux sanguin d'éosinophiles abaissé – étant un autre facteur de risque de pneumonie sous CSI en plus de prédire une moins bonne réponse aux CSI en cas de BPCO) (4). C'est exactement ce qui a été retrouvé dans l'étude IMPACT. Chez les patients traités par LAMA/LABA, le taux d'exacerbations augmentait proportionnellement à l'éosinophilie sanguine, tandis que l'impact des traitements contenant des CSI dans la réduction des taux d'exacerbations modérées et graves a augmenté en proportion du nombre d'éosinophiles dans le sang, par rapport à la double bronchodilatation (5).

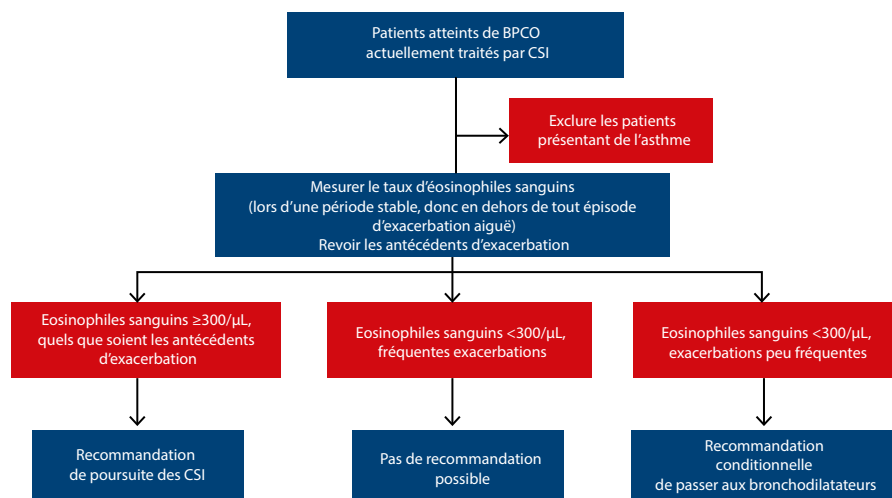
Dans leur méta-analyse (6), Cazzola M, et al. ont montré que les triples thérapies réduisaient le risque d'exacerbation (RR: 0,70) par rapport à l'association LABA/LAMA. L'effet protecteur de la trithérapie contre le risque d'exacerbation était plus important chez les patients présentant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules par μL (RR: 0,57). Ils en avaient conclu que les patients recevant un traitement bronchodilatateur unique à longue durée d'action ou une combinaison LABA/LAMA, qui présentent encore des exacerbations et ont une numération des éosinophiles dans le sang ≥ 300 cellules par μL , pourraient bénéficier d'une combinaison ICS/LABA/LAMA.

Step-down: ERS guideline 2020

Puisque les CSI sont fréquemment utilisés chez des patients chez lesquels le bénéfice n'a pas été établi, l'ERS a estimé nécessaire d'adopter une approche personnalisée de l'utilisation des CSI et d'envisager le retrait des CSI chez les patients sans

indication claire (7). Trois situations ont été distinguées: 1) patients avec éosinophilie sanguine ≥ 300 cellules/ μL : pas de retrait du traitement par CSI, quel que soit le taux d'exacerbation ; 2) patients avec éosinophilie sanguine < 300 cellules/ μL : ceux avec moins de 2 exacerbations par an et pas d'hospitalisation: recommandation (conditionnelle) de retrait des CSI et 3) ceux avec plus de 2 exacerbations par an ou 1 hospitalisation: aucune recommandation solide ne peut être faite, car les données sont limitées (ces patients n'étaient pas assez représentés dans les études). La décision doit être prise au cas par cas, en évaluant individuellement le rapport bénéfices/risques. L'ERS en a dégagé un algorithme décisionnel (Figure 1) dont le premier temps est l'exclusion des patients asthmatiques (ces guidelines ne s'appliquent donc pas aux patients porteurs d'un ACOS) et le second, le dosage de l'éosinophilie sanguine et la revue des antécédents d'exacerbation. Dans l'étude SMART (8), l'administration de salmétérol en monothérapie – donc sans

Figure 1: Algorithme de l'ERS concernant le sevrage des corticostéroïdes inhalés chez les patients atteints BPCO.



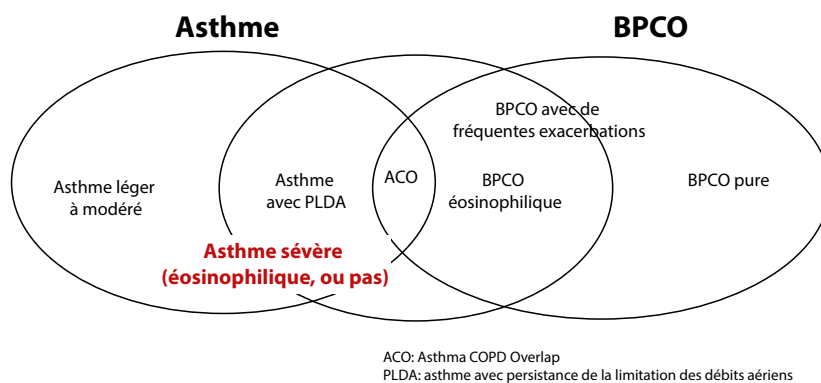
- Exacerbations fréquentes: ≥ 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation grave par an
- Examiner les antécédents d'exacerbations antérieurs au traitement par CSI
- Évaluer les effets secondaires des CSI et le risque de pneumonie
- Tenir compte des préférences du patient

CSI – avait entraîné un excès (d'exacerbations et) de décès dans une population de sujets asthmatiques. C'est pourquoi les patients asthmatiques ont été à juste titre systématiquement exclus des essais ayant évalué les associations LAMA/LABA. Il est important d'avoir ces exclusions à l'esprit lorsque l'on examine les résultats de l'étude ETHOS menée chez des patients avec une BPCO modérée à (très) sévère (n = 8.588) (9). La triple thérapie (SITT) y avait montré non seulement une réduction des exacerbations modérées à sévères (incidence cumulée de 1,07-1,08 selon la dose de budésonide vs 1,24 pour le CSI/LABA et 1,42 pour le LAMA/LABA) mais aussi une remarquable diminution de la mortalité (HR TT 320µg BUD vs LAMA/LABA: 0,54).

Treatable traits

L'inflammation éosinophilique des voies aériennes est reprise dans les «traits traitables» (*treatable traits*) pulmonaires dans les maladies chroniques des voies aériennes (10). Elle prédit la réponse aux CSI, mais pas celle des traitements biologiques. Ainsi, si l'administration de mépilizumab a montré qu'elle réduisait de 50% les exacerbations chez des adolescents et adultes asthmatiques traités par des doses élevées de CSI/LABA, présentant des éosinophiles sanguins >300/µL et au moins 2 exacerbations au cours de la dernière année (MENZA Study; 11), elle n'abaissait que de 15% le taux d'exacerbations dans une population comparable de patients BPCO (METREO Study; 12). De même, l'impact du mépilizumab était significatif sur la qualité de vie des patients asthmatiques (delta SGRQ: 9 en comparaison avec le placebo; delta SGRQ: 16 en comparaison avec le début de l'étude), mais pas sur celle des patients BPCO (delta SGRQ: 0 à 3). Des résultats comparables ont été observés sous benralizumab, dont on sait qu'il entraîne

Figure 2:
Le spectre de l'asthme et de la BPCO.



Source: Pr Guy Brusselle

une déplétion totale des éosinophiles dans le sang et les tissus: dans l'asthme éosinophile sévère, le benralizumab a entraîné une diminution de 50% des exacerbations graves; en revanche, chez les patients atteints de BPCO éosinophilique, le benralizumab n'a eu aucun effet sur la fréquence des exacerbations (SIROCCO Study; 13 et TERRANOVA study; 14). La conclusion est claire: la prescription de biologiques chez des patients BPCO présentant une inflammation éosinophilique est inutile et coûteuse.

Un diagnostic clinique correct (asthme vs BPCO) apparaît donc fondamental et prioritaire. L'asthme et la BPCO sont 2 maladies hétérogènes. Il est donc ensuite nécessaire de les caractériser (phénotype) afin d'identifier des «traits traitables».

Conclusions

Volontairement schématique, la **figure 2** montre bien l'étendue du spectre de l'asthme et de la BPCO et leur intrication: l'asthme léger à modéré, (asthme sévère), l'asthme avec persistance de la limitation des débits aériens (*«asthma with PAL»*; asthme de longue date, ayant débuté dans l'enfance, avec une excellente réversibilité mais aussi une composante fixée), le syndrome de chevauchement asthme-BPCO

(ACOS), la BPCO avec une inflammation éosinophilique, (la BPCO avec de fréquentes exacerbations), et à l'autre bout, la BPCO pure. Il est à noter que seule cette dernière n'est pas justiciable d'un traitement par CSI. Son traitement est alors bronchodilatateur (LAMA, LABA/LAMA). Seul l'asthme sévère éosinophilique tirera profit d'une traitement par anti-IL5(R).

Rappelons qu'un tabagisme persistant réduit l'efficacité tant des CSI que des biologiques.

Question pratique...

Un patient BPCO sous LABA/LAMA qui subit une exacerbation nécessitant l'administration d'un CS oral bénéficiera de l'administration d'une triple thérapie. Par contre, si son éosinophilie sanguine est < 150/µL et qu'il vit sans exacerbations ou avec des exacerbations se satisfaisant d'une antibiothérapie; alors il peut rester sous double-bronchodilatation (et pour autant qu'il s'agisse d'une BPCO pure, car la moindre composante asthmatique justifie l'ajout d'un CSI).

Références

1. Brusselle G, et al. Int J COPD 2015;10:2207-17.
2. Calzetta L, et al. Chest 2019;155:758-70.
3. Lipson DA, et al. N Engl J Med 2018;378:1671-80.
4. Brusselle G, et al. Lancet RM 2015;3:416-7.
5. Pascoe S, et al. Lancet RM 2019;7:746-56.
6. Cazzola M, et al. ERJ 2018 DOI: 10.1183/13993003.01586-2018
7. Chalmers JD, ..., Janssens W, et al. ERJ 2020
8. Nelson H, et al. Chest 2006;129:15-26.
9. Rabe K, et al. New Engl J Med 2020;383:35-48.
10. Agustí A, ..., Brusselle G, et al. ERJ 2016;47:410-9.
11. Ortega H, ..., Brusselle G, et al. New Engl J Med 2014;371:1198-207.
12. Pavord I, et al. New Engl J Med 2017;377:1613-29.
13. Bleecker E, et al. Lancet 2016;388:2115-27.
14. Criner G, et al. New Engl J Med 2019;381:1023-34.