



Intérêt de l'utilisation d'une trithérapie CSI-LABA-LAMA dans l'asthme persistant non contrôlé sous bithérapie CSI-LABA ?

Référence

Kim LH, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2021;325:2466-79. DOI: 10.1001/jama.2021.7872

Analyse de

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain ; Louise Joly, CUMG ULiège ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

L'asthme représente la majeure partie des pathologies respiratoires chroniques (1). Les exacerbations d'asthme sont pénibles à gérer pour le patient et pour son entourage, et représentent une charge pour le système de soins de santé. Nous avons déjà discuté dans Minerva (2) un essai clinique (3) multicentrique, randomisé, en double aveugle, sur une durée d'un an, de bonne qualité méthodologique, qui a montré que l'association budésonide - formotérol utilisée selon les besoins était supérieure à l'albutérol utilisé selon les besoins pour la prévention des exacerbations chez les adultes souffrant d'asthme léger. Nous avons conclu que l'association d'un corticoïde inhalé à un β 2-agoniste à longue durée d'action (CSI+LABA) à s'administrer en cas de symptômes s'avérait meilleure que le seul β 2-agoniste à courte durée d'action (SABA). GINA a incorporé les résultats de cet essai dans ses recommandations de 2019 (4). Nous avons également analysé (5) une synthèse méthodique avec méta-analyse (6) de bonne qualité méthodologique qui montrait que l'utilisation de la méthode SMART chez les patients souffrant d'asthme persistant comparativement à l'utilisation de CSI (combinés ou non à des LABA) a été associée à une diminution des exacerbations. Son efficacité était principalement basée sur un résultat composite incluant des exacerbations de l'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques, des hospitalisations ou des visites aux urgences. Nous avons également analysé (7) une synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration (8) avec comparaisons directes entre le tiotropium et le salmétérol en tant que traitement d'appoint d'un asthme insuffisamment contrôlé avec un CSI seul. Nous avons observé que les preuves issues de cette synthèse méthodique étaient limitées à des études de moins de 6 mois et que l'imprécision des résultats observés était importante, notamment parce que les comparaisons en termes d'exacerbations et d'événements indésirables graves étaient peu adéquates. Nous avons conclu que compte tenu du corpus factuel bien plus conséquent sur les LABA, ceux-ci devaient rester le traitement d'appoint dans les situations où les CSI seuls ne parviennent pas à contrôler convenablement l'asthme. Depuis les recommandations de GINA (Global Initiative for Asthma) de 2019, le traitement de fond de l'asthme persistant repose sur l'association corticostéroïdes inhalés (CSI) + Béta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA), chez les plus de 12 ans (niveau de preuve élevé) (4). Dans les cas très sévères, une thérapie d'appoint est envisageable (9).

Il est intéressant de savoir si l'introduction d'un antagonique muscarinique à longue durée d'action (LAMA) dans le traitement de fond des adultes ou adolescents avec un asthme persistant non contrôlé est associé à des différences dans les résultats cliniques et les événements indésirables. Une revue systématique avec méta-analyse (10) vise à comparer l'efficacité clinique et la sécurité d'une trithérapie (LABA-LAMA-CSI) versus une bithérapie par LABA-CSI chez les patients (adultes ou enfants de ≥ 6 ans) avec asthme persistant. La recherche bibliographique décrite est exhaustive. Deux examinateurs ont extrait les données et évalué le risque de biais de manière indépendante sur les bases de données MEDLINE, Embase, CENTRAL, ICTRP, FDA, et EMA databases de novembre 2017 au 8 décembre, 2020 et ce sans restriction de langues.

Les critères de jugement sont pertinents et portent sur l'efficacité clinique (survenue d'exacerbations, contrôle de l'asthme, qualité de vie en rapport avec l'asthme) et sur la sécurité (mortalité, survenue d'effets indésirables sévères ou non sévères). Des méta-analyses avec effets aléatoires, y compris les données concernant l'exacerbation au niveau des patients, ont été utilisées. L'approche GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) a été utilisée pour évaluer la qualité des preuves.

Au total, 20 RCTs, incluant 11 894 patients enfants et adultes (âge moyen de 52 ans [extrêmes, 9-71 ans] ; 57,7% de femmes), utilisant 3 types de LAMA (tiotropium (N = 6 ; n = 9032 ; umeclidinium (N = 2, n = 2455) ; glycopyrronium (N = 5, n = 45391) + 2 essais utilisant tiotropium et glycopyrronium), ont été analysées.

L'étude montre, pour la trithérapie versus bithérapie :

- une réduction du risque d'exacerbation sévère (N=7, n=10109) ; 0,35 versus 0,41 ; RR de 0.85 avec IC à 95% de 0,78 à 0,92 ; $I^2 = 0\%$
- une diminution de présenter au moins une exacerbation dans l'année (N = 9, n = 9932) ; 22,7% versus 27,4% ; RR de 0,83 [avec IC à 95% de 0,77 à 0,90] ; niveau de preuve élevé
- une amélioration statistiquement significative du contrôle de l'asthme (N = 14, n = 11230) ; différence moyenne sur l'échelle ACQ-7 de -0,04 [avec IC à 95% de -0,07 à -0,01]
- une absence de différence significative pour la qualité de vie liée à l'asthme (N = 7, n = 5247) ; différence moyenne dans le score AQLQ de 0,05 [avec IC à 95% de -0,03 à 0,13] ; niveau de preuve modéré
- une absence de différence de mortalité (N = 17, n = 11595) ; 0,12% versus 0,12% ; RR de 0,96 [avec IC à 95% de 0,33 à 2,75] ; niveau de preuve élevé
- une augmentation statistiquement significative de la sécheresse buccale et de la dysphonie (N = 10, n = 7395) ; 3,0% versus 1,8% ; RR de 1,65 [avec IC à 95% de 1,14 à 2,38] ; niveau de preuve élevé ; les événements indésirables graves n'étaient pas significativement différents entre les groupes (niveau de preuve modéré).

Cette synthèse méthodique a suivi les critères PRISMA et a dès lors été menée de manière rigoureuse. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de biais de publication. Notons la faible hétérogénéité entre les études et un risque de biais faible (évalué par l'outil RoB). Les analyses de sensibilité, excluant les études à haut risque de biais, ont confirmé les observations faites. Les modifications du VEMS étaient faibles, mais la signification clinique de ces modifications est difficile à qualifier quand les seuils de différence clinique pré-établis ne sont pas atteints. Les auteurs signalent aussi avoir rencontré quelques difficultés. Premièrement, bien que de nombreux essais ont rapporté le résultat composite de l'exacerbation sévère de l'asthme, seuls 3 essais ont rapporté la dégradation de chaque catégorie d'exacerbation sévère. Par conséquent, il a été impossible d'identifier avec une grande certitude si un élément précis du critère de jugement composite d'exacerbation sévère a pu « entraîner » la différence observée. Deuxièmement, des RCTs croisées ont été incluses dans cette revue et ont été analysées comme des essais parallèles. Cependant, ils comprenaient une petite partie des analyses globales (448 sur 11 894 patients inclus étaient concernés), et les résultats étaient robustes pour le sous-groupe et des analyses de sensibilité en ont tenu compte.

GINA rappelle que le principal risque d'exacerbation chez un patient asthmatique est le manque de contrôle de l'asthme. Sont également reconnus comme facteurs de risque : le fait d'avoir présenté ≥ 1 exacerbations courant l'année antérieure, une faible adhérence au traitement, une utilisation inadéquate des inhalateurs, une sinusite chronique ou le tabagisme (11). Certains de ces facteurs de risque pourraient-ils influencer une réponse plus ou moins importante aux LAMA ? Le protocole de cette synthèse méthodique n'a pas prévu de catégoriser les patients selon les risques connus. Il serait peut-être intéressant de se pencher sur cette question plus tard.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Depuis 2019, GINA (Global Initiative for Asthma) recommande comme traitement de fond de l'asthme l'association corticostéroïdes inhalés (CSI) + bêta-2-agonistes à longue durée d'action (LABA) chez les plus de 12 ans (11). Dans les cas très sévères, une thérapie d'appoint est envisageable (9). En 2021, GINA recommande les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (LAMA) dans les asthmes persistants malgré des doses de CSI-LABA à doses moyennes à élevées (Step 5 du GINA) (11). Au stade 4, il faut s'assurer que des doses suffisantes de CSI soient correctement administrées avant d'envisager d'ajouter un LAMA.

Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique montre que chez les patients souffrant d'asthme persistant sous l'association CSI-LABA, la trithérapie CIS-LABA-LAMA, par rapport à la bithérapie, est associée à significativement moins d'exacerbations sévères et à des améliorations modestes du contrôle de l'asthme sans différences significatives de qualité de vie ou de mortalité.

Références

1. Asthme chronique. Médecins sans Frontières Medical Guidelines.
2. Sculier JP. L'association d'un corticoïde inhalé à un β_2 -agoniste à longue durée d'action à s'administrer en cas de symptômes est devenue le traitement préventif des exacerbations chez les adultes souffrant d'asthme léger. Minerva bref 15/06/2020.

3. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
4. Global initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. Mise à jour 2019. URL : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
5. Abid Y, Sahan N. Méthode SMART : diminution des exacerbations chez les patients souffrant d'asthme persistant ? *Minerva* bref 15/02/2019.
6. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96. DOI: 10.1001/jama.2018.2769
7. Van Meerhaeghe A. Asthme mal contrôlé sous CSI chez l'adulte : ajout de LAMA ou de LABA ? *Minerva* 2016;15(3):68-72.
8. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2
9. CBIP. Traitement de fond de l'asthme. Folia septembre 2020.
10. Kim LH, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021;325:2466-79. DOI: 10.1001/jama.2021.7872
11. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Available from: <https://ginasthma.org/>