

## NOUVELLES BRÈVES

### TIOTROPIUM VERSUS $\beta_2$ -MIMÉTIQUES À LONGUE DURÉE D'ACTION DANS LA BPCO

**Analyse de :** Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.

Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.

Le traitement d'entretien de la BPCO a pour objectifs de d'améliorer les symptômes, de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations, d'améliorer l'état de santé général et la qualité de vie et de réduire le taux de mortalité<sup>1</sup>. Différents guides de pratique accordent une place au tiotropium parmi les bronchodilatateurs dans le traitement d'entretien de la BPCO stable<sup>1,2</sup>. Dans le Formulaire MRS, dans cette indication, nous sélectionnons un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action<sup>3</sup>.

Plusieurs synthèses méthodiques ont été publiées cette année<sup>4,5,6</sup>, évaluant e.a. de manière comparative le tiotropium et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action. Les études incluses étaient des RCTs d'une durée de 3 à 12 mois, comparant le tiotropium avec les différents  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action, le salmétérol, le formotérol et l'indacatérol. Malgré l'hétérogénéité des populations incluses et des critères de jugement, tâchons de tirer les enseignements fournis par ces études. Soulignons aussi qu'à peu près toutes les études ont été financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui augmente un risque de biais.

Il n'y a pas de différence significative entre le tiotropium et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action en termes de contrôle des symptômes, à l'exception de l'indacatérol 300  $\mu$ g qui dans une comparaison directe, entraîné un meilleur contrôle que le tiotropium sur ce critère de jugement (OR de 0,60 (IC à 95% : 0,43-0,83))<sup>5</sup>. Dans deux méta-analyses, le tiotropium permet de diminuer le nombre des exacerbations (OR de 0,86 (IC à 95% : 0,79-0,93)<sup>4</sup> et de 0,87 (IC à 95% : 0,80-0,94)<sup>5</sup>) et les hospitalisations pour exacerbations (OR de 0,87 (IC à 95% : 0,77-0,99)<sup>4</sup> et de 0,76 (IC à 95% : 0,65-0,89)<sup>5</sup>) par rapport aux  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action. En termes de qualité de vie, l'IQWIG conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre le tiotropium et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action en tant que

classe médicamenteuse (à l'exception de l'indacatérol)<sup>5</sup>. Une autre synthèse de la littérature mentionne que les résultats dépendent du type de  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action<sup>4</sup>. Le nombre d'effets indésirables graves semble, selon une synthèse méthodique, être moindre chez les patients traités par tiotropium par rapport aux  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (OR de 0,88 (IC à 95% : 0,78-0,99))<sup>4</sup>, alors que l'autre synthèse n'observe aucune différence significative<sup>5</sup>.

Il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité entre le tiotropium et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action<sup>4,5</sup>. Toutes les études incluses dans les synthèses méthodiques ici reprises ont été réalisées avec le dispositif Handihaler (poudre pour inhalation). Par contre, plusieurs études<sup>6-8</sup> ont constaté un risque de mortalité accru lors de l'utilisation de l'inhalateur Respimat soft mist (aérosol doseur) : OR de 1,51 (IC à 95% : 1,06-2,19) versus placebo et OR de 1,65 (IC à 95% : 1,13-2,43) par rapport au dispositif Handihaler<sup>6</sup>. Le risque le plus important concerne la mortalité d'origine cardiovasculaire, chez les patients atteints de BPCO sévère et à des doses quotidiennes plus élevées. Aucun risque supplémentaire n'a été constaté avec le dispositif Handihaler ou les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action<sup>6</sup>. Suite à cette méta-analyse et aux études publiées auparavant, des voix s'élèvent pour retirer l'inhalateur Respimat soft mist du marché<sup>8</sup>.

### Commentaire de la rédaction

Les preuves ne sont pas univoques quant à une supériorité ou non du tiotropium versus  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action dans le traitement d'entretien de la BPCO. Le tiotropium est plus efficace que les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action dans la prévention des exacerbations et des hospitalisations liées à la BPCO, mais il n'y a aucune différence significative en termes de nombre total d'hospitalisations ou de mortalité dans les études. Le soulagement des symptômes est similaire dans les deux groupes de traitement. Par contre, le prix du tiotropium est environ deux fois plus élevé que celui de salmétérol. Nous ne voyons aucune raison de modifier la sélection du Formulaire MRS.

### Références

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011. <http://www.goldcopd.org>.
2. National Institute of Health and Clinical Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline CG101, June 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
3. Rédaction Formulaire MRS. Traitement d'entretien de la BPCO. Chapitre « Système respiratoire ». Formulaire MRS 2012;74-78.
4. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tiotropiumbromid bei COPD. IQWiG Projekt A05-18, 2012. [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Executive-summary-of-final-report\\_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Executive-summary-of-final-report_Tiotropium-bromide-for-COPD.pdf).
6. Dong YH, Lin HH, Shau WY et al. Comparative study of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.

7. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
8. Beasley R, Singh S, Loke YK et al. Call for worldwide withdrawal of tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012;345:e7390.