

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health) : vers une révolution de la santé des patients souffrant de BPCO

J.L. CORHAY (1), R. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : L'étude TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health) est une étude internationale, multicentrique, d'une durée de 3 ans, contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée, à groupes parallèles, spécifiquement conçue pour étudier l'effet de la combinaison salmétérol/fluticasone, sur la mortalité, toutes causes confondues, dans la BPCO. D'autres critères d'évaluation secondaires, tels que la fonction respiratoire, la qualité de vie et le taux d'exacerbations, ont aussi été étudiés. Plus de 6.000 patients ont été inclus. Les principaux résultats de cette étude ambitieuse sont brièvement rapportés dans cet article. Si l'avantage sur la mortalité (réduction du risque de décès de 17,5%) est à la limite de la signification ($p=0.052$), l'association a un effet significatif sur les 3 piliers de la prise en charge de la BPCO, à savoir : amélioration de la qualité de vie, amélioration de la fonction respiratoire et diminution des exacerbations. En plus d'être efficace, l'association salmétérol/fluticasone (50/500 μ g) 2x/jour est aussi bien tolérée dans la BPCO et a un rapport «bénéfices/risques» favorable à long terme.

MOTS-CLÉS : β_2 -mimétique à longue durée d'action - BPCO - Corticostéroïde inhalé - Mortalité

STUDY OF THE MONTH : THE TORCH STUDY (TOWARDS A REVOLUTION IN COPD HEALTH)

SUMMARY : The TORCH study (Towards a Revolution in COPD Health) was a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial, investigating the combination of salmeterol/fluticasone propionate for 3 years in COPD. The primary end point was on all-cause mortality. Secondary end points included COPD exacerbation rate, lung function and health status. More than 6000 patients were randomised. In this article, we briefly report the most significant results of the study. The efficacy on mortality (reduction of the risk of death of 17.5%) was near the predetermined level of statistical significance ($p=0.052$); the combination had a significant effect on the three pillars of COPD management, that is : improvement of quality of life and respiratory function, and reduction of the rate of exacerbations. In addition to being effective, the combination salmeterol/fluticasone (50/500 μ g 2x/day) is well tolerated in COPD and had a favourable benefit/risk ratio.

KEYWORDS : COPD - Inhaled corticosteroid - Long-acting β_2 -adrenergic agonist - Mortality

INTRODUCTION

Consécutivement à l'augmentation de la prévalence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans le monde, cette dernière est à l'origine d'un nombre croissant de décès. Actuellement, la BPCO provoque annuellement dans le monde le décès d'approximativement 2,75 millions de patients (1). En 2020, elle passerait ainsi de la 5^{ème} place à la 3^{ème} cause de décès dans le monde, juste après les maladies coronariennes et cardio-vasculaires (2). Les exacerbations dans la BPCO sont une cause importante de détérioration de la qualité de vie des patients et d'augmentation de morbidité et de mortalité (3). La BPCO progresse par poussées et, finalement, conduit au décès, le plus souvent après une longue période émaillée de nombreuses exacerbations et hospitalisations. Une réduction du taux des exacerbations chez les sujets les plus atteints par des corticostéroïdes inhalés, utilisés seuls ou en combinaison avec des β_2 -mimétiques à longue durée d'action, pourrait donc laisser entrevoir une lueur d'espoir dans la réduction de la mortalité dans la BPCO (3).

A ce jour, seuls l'arrêt du tabagisme (4) et l'oxygénothérapie à long terme chez des patients souffrant d'hypoxémie sévère (5-6) ont montré qu'ils amélioreraient significativement la survie des patients BPCO. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire, quant à elle, n'améliore la survie que chez les patients souffrant essentiellement d'un emphysème lobaire supérieur et avec faible capacité d'effort (7). Aucune étude prospective n'a évalué à ce jour l'impact d'un traitement pharmacologique sur le taux de mortalité dans la BPCO. Cependant, plusieurs études rétrospectives pharmaco-épidémiologiques, dont la méta-analyse de Sin (8), ont montré un bénéfice en terme de mortalité (*versus* placebo) pour les stéroïdes inhalés. D'autres données rétrospectives (9-10) ont suggéré que les combinaisons corticostéroïdes inhalés/ β_2 -mimétiques à longue durée d'action pourraient aussi améliorer la survie.

L'étude TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health) a donc été initiée pour étudier l'effet d'un traitement combiné sur la mortalité dans la BPCO (11). Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (444 centres), internationale (42 pays), conçue pour étudier, comme point d'évaluation primaire, l'effet de la combinaison salmétérol/propionate de fluticasone (SALM/FP 50/500 μ g 2 x/jour) vs placebo sur

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

la mortalité toutes causes confondues pendant 3 ans chez des patients souffrant de BPCO modérée à sévère. Les critères d'évaluation secondaires de l'étude TORCH étaient la morbidité liée à la BPCO, mesurée par le taux d'exacerbations, la fonction respiratoire et la qualité de vie mesurée toutes les 24 semaines par le questionnaire respiratoire de St. George (SGRQ).

Les résultats de cette étude viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (12).

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE TORCH

6.184 patients ont été randomisés, mais seulement 6.112 patients seront analysés pour l'efficacité clinique.

Les critères d'inclusion pour participer à l'étude TORCH étaient:

- patients âgés de 40 à 80 ans;
- avec antécédents cliniques documentés de BPCO;
- antécédents tabagiques de ≥ 10 paquets-années;
- volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) initial $\leq 60\%$ des valeurs prédites;
- réversibilité $\leq 10\%$ (après 400 μg de salbutamol) du VEMS prédit et un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) $\leq 70\%$.

Le protocole de l'étude comportait une période de «run-in» de 2 semaines, une phase de traitement de 3 ans et une phase de suivi de 2 semaines.

Les patients étaient randomisés en quatre groupes. Les quatre traitements suivants ont été

administrés deux fois par jour à l'aide du dispositif Diskus™ d'inhalation de poudre sèche :

- placebo (n=1.524);
- salmétérol (SALM) 50 μg , un β_2 -mimétique à longue durée d'action (n=1.521);
- le propionate de fluticasone (FP) 500 μg , un corticostéroïde inhalé (n=1.534);
- la combinaison SALM/FP 50/500 μg (n=1.533).

Après randomisation, les patients ont été suivis toutes les 12 semaines.

Les patients abandonnant prématurément l'étude ont été également suivis par des contacts réguliers pendant 3 ans à partir de la date de randomisation pour connaître l'état de survie.

RÉSULTATS DE L'INTERVENTION DU SALMÉTÉROL/FLUTICASONE

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée pour l'efficacité clinique sont reprises dans le tableau I.

CRITÈRES D'ÉVALUATION PRIMAIRES

Au terme du suivi, 875 décès ont été enregistrés, 193 décès (12,5%) dans le groupe SALM/FP, 231 dans le groupe placebo (15,2%), 205 dans le groupe SALM (13,5%) et 246 dans le groupe FP (16,0%). La réduction du risque absolu de décéder dans le groupe SALM/FP par rapport au groupe placebo était de 2,6%. La réduction relative du risque de décéder au cours des 3 ans a été estimée à 17,5% (avec un p ajusté pour les analyses intermédiaires à 0,052 et donc à la limite de la signification) (Fig. 1).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les bras SALM ou FP et le bras placebo.

Les causes de décès étaient, en ordre décroissant, respiratoires (35%), cardio-vasculaires (27%), cancéreuses (21%), autres (10%) ou inconnues (7%).

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES

L'association SALM/FC s'est avérée significativement plus efficace que ses composants pris individuellement et le placebo dans la réduction des exacerbations modérées et sévères, dans l'amélioration de la qualité de vie et dans l'amélioration du VEMS post-bronchodilatation.

1. L'association SALM/FC réduisait le taux d'exacerbations modérées ou sévères (les exacerbations modérées sont celles qui nécessitent un traitement par des corticostéroïdes systémiques et/ou des antibiotiques; les exacerbations

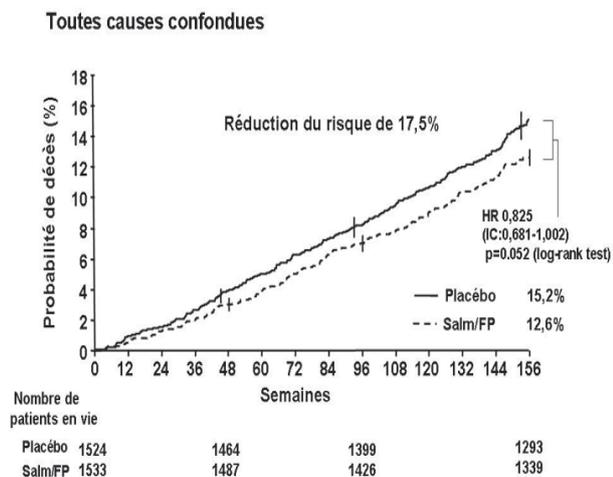


Figure 1 : Effet de la combinaison salmétérol/fluticasone sur le risque de décéder sur 3 ans (11)

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION BPCO ÉTUDIÉE POUR L'EFFICACITÉ

Variable	Groupe Placebo (n=1524)	Groupe Salmétérol (n=1521)	Groupe Fluticasone (n=1534)	Groupe Combinaison (n=1533)
Age - années	65,0±8,2	65,1±8,2	65,0±8,4	65,0±8,3
Hommes - nombre (%)	1163 (76)	1160 (76)	1157 (75)	1151 (75)
IMC kg/m ²	25,4±5,2	25,4±5,2	25,4±5,1	25,4±5,3
Fumeurs actifs - nombre (%)	658 (43)	651 (43)	661(43)	660 (43)
Paquets-années	48,6±26,9	49,3±27,7	49,2±28,6	47,0±26,5
Nombre d'exacerbations l'année précédente				
Requérant des stéroïdes oraux	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,4	1,0 ± 1,3
Requérant une hospitalisation	0,2 ± 0,7	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,6	0,2 ± 0,6
Fonction respiratoire				
VEMS basal en litres	1,12±0,40	1,10±0,39	1,12±0,39	1,12±0,40
VEMS % valeurs prédites	44,1±12,3	43,6±12,6	44,1±12,3	44,3±12,3
Indice de Tiffeneau en %	48,6 ± 10,9	48,7 ± 10,8	48,5 ± 10,7	48,7 ± 10,8
% réversibilité	3,7±3,7	3,7±3,9	3,7±3,7	3,6±3,6
Score du questionnaire respiratoire de Saint-Georges*	49,0 ± 17,4	49,9 ± 16,6	49,5 ± 17,1	48,9 ± 17,4

Moyennes ± déviations standards.

IMC : indice de masse corporel

Indice de Tiffeneau : VEMS/CVF

* Le score du questionnaire respiratoire de Saint-George est basé sur une échelle de 100 (le score le plus bas indiquant la meilleure qualité de vie, un changement de 4 unités étant considéré comme cliniquement significatif)

sévères sont celles requérant une hospitalisation de :

- 25% comparé au placebo (p<0,001)
- 12% comparé au salmétérol (p=0,002)
- 9% comparé à la fluticasone (p=0,02).

2. A 3 ans, l'amélioration du score de qualité de vie (score du questionnaire respiratoire de Saint-Georges) était avec le SALM/FC de :

- moins de 3,1 unités (IC 95% : -4,1 à -2,1) comparé avec placebo (p<0,001)
- moins de 2,2 unités (IC 95% : -3,1 à -1,2) comparé au salmétérol (p<0,001)
- moins de 1,2 unités (IC 95% : -2,1 à -0,2) comparé à la fluticasone (p=0,02).

3. L'association SALM/FC améliore le VEMS à 3 ans de (Fig. 1) :

- 92 ml comparé avec le placebo (IC 95% : 75-108; p<0,001)
- 50 ml comparé avec le salmétérol (IC 95%: 34-67; p<0,001)

• 44 ml comparé avec la fluticasone (IC 95%: 28-61; p<0,001).

TOLÉRANCE

Le traitement combiné a été bien toléré (notamment pas plus de fractures non traumatiques). Une élévation du nombre de cas de pneumonies a été constatée dans le bras SALM/FP et FP, sans qu'il n'y ait eu de répercussions sur la mortalité. Il n'y pas eu d'excès de problèmes cardiaques parmi les patients traités par le salmétérol ou par la combinaison.

DISCUSSION

Cette étude prospective, particulièrement ambitieuse, s'inscrit bien dans la lignée des grandes études pivotales par le nombre élevé de sujets inclus (> 6.000) et par les nombreux paramètres importants étudiés. Pour le critère d'évaluation primaire qu'était la réduction de mortalité (toutes causes confondues) par l'association SALM/FP par rapport au placebo, cette étude donne une réduction du risque de décès de 17,5%. Cette différence n'atteint cependant pas la limite du

seuil statistique de signification prévu par l'analyse ($p < 0,05$), mais elle en est néanmoins très proche ($p = 0,052$). Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ces résultats. Ainsi, la première raison évoquée par les auteurs est que la survie dans la BPCO pourrait être influencée par d'autres paramètres que ceux améliorés (voir en infra) par la combinaison salmétérol/fluticasone. La seconde raison invoquée pour expliquer l'absence d'effet significatif sur un plan statistique sur la mortalité est le nombre insuffisant de patients recrutés pour cette étude. En effet si le nombre de décès dans cette étude à 4 bras est important (875 dans la population totale, 193 dans la population SALM/FP et 231 sous placebo), ces chiffres restent inférieurs à la mortalité anticipée sur base de l'étude ISOLDE (13). Ils avaient ainsi donné à l'étude une puissance qui prenait comme hypothèse un taux de mortalité dans le groupe placebo de 17% sur 3 ans, alors que le taux de mortalité sous placebo dans l'étude TORCH n'a été que de 15,2%. Ceci, ajouté à l'impact des analyses intermédiaires (au nombre de deux, la deuxième étant proche de la fin de l'étude) qui ont relevé le seuil de significativité, pourrait expliquer le niveau de signification observé pour le critère principal. Notons encore que le nombre de patients arrêtant prématurément l'étude était plus important dans le groupe placebo ($p < 0,001$) et ces patients étaient ensuite libres de recevoir un traitement éventuellement à base de β_2 -mimétiques et de stéroïdes topiques. Il s'agit alors en fait plutôt d'un groupe contrôle que d'un vrai groupe placebo. De plus, le fait que l'étude soit contrôlée contre placebo a pu influencer l'enrôlement des patients les plus atteints. En effet, recruter des patients qui auraient pu recevoir le placebo durant 3 ans a probablement rendu les cliniciens réticents à introduire les patients présentant le plus d'exacerbations, or ces derniers sont à plus grand risque de décéder.

Néanmoins, ces résultats, très proches de la signification statistique donnent aux cliniciens un espoir quant à la possibilité d'ouvrir, par un traitement pharmacologique, une brèche dans la muraille de la forteresse «BPCO-Mortalité». Cette étude princeps doit aussi encourager la conception d'autres études prospectives, plus larges ou avec d'autres médicaments, étudiant comme point d'investigation primaire la réduction de la mortalité dans la BPCO.

Tous les points d'investigations secondaires ont été rencontrés. Ainsi, l'association (salmétérol 50 μg /fluticasone 500 μg 2x/jour) améliore la fonction respiratoire et la qualité de vie, réduit la fréquence des exacerbations, reste bien tolé-

rée, sans montrer d'effets systémiques au niveau osseux et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ces résultats confirment, sur une plus grande population, les études publiées précédemment (14-16).

Tant qu'à présent, les stéroïdes topiques ne sont préconisés, en association avec les β_2 -mimétiques à longue durée d'action, que dans la BPCO sévère à très sévère (stades 3 et 4 du GOLD 2003), présentant des exacerbations fréquentes (par exemple 3 exacerbations au cours des 3 dernières années selon les critères du GOLD) (17). Nous pouvons dès lors penser que ces résultats permettront d'adapter prochainement les critères de prise en charge de la BPCO en encourageant la prise de stéroïdes topiques en association avec les β_2 -mimétiques à longue durée d'action dès le stade modéré (stade 2 selon le GOLD 2003). Les stéroïdes topiques ne doivent cependant, contrairement à ce qui est recommandé dans l'asthme, jamais être utilisés seuls. Les résultats de l'étude TORCH soutiennent cette attitude thérapeutique.

Ainsi, l'étude TORCH rencontre les 3 piliers de la prise en charge de la BPCO, à savoir : l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de la fonction respiratoire et la diminution des exacerbations. L'association salmétérol/fluticasone (Séretide® 50/500 μg) 2x/jour est non seulement efficace, mais aussi bien tolérée dans la BPCO et a un rapport «bénéfices/risques» favorable à long terme. Cette étude, qui confirme l'utilité clinique de la combinaison β_2 -mimétique à longue durée d'action plus corticoïde inhalé dans la BPCO, fera certainement encore parler beaucoup d'elle dans les mois et même dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al.— Chronic obstructive pulmonary disease : current burden and future projections - Supplementary material. *Eur Respir J*, 2006, **27**, 397- 412.
2. Murray CJ, Lopez AD.— Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020 : Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, **349**, 1498–1504.
3. Corhay JL, Nguyen D, Louis R.— Les exacerbations dans la BPCO : un fardeau à réduire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 691-696.
4. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al.— The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 2005, **142**, 233-239.
5. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.— Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease : a clinical trial. *Ann Intern Med*, 1980, **93**, 391-398

6. Medical Research Council Working Party.— Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*, 1981, **1**, 681-686.
7. Fishman, A, Martinez F, Naunheim K, et al.— A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2059–2073.
8. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Athonisen NR, et al.— Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, **60**, 992–997.
9. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al.— Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 819–825.
10. Mapel DW, Hurley JS, Roblin D, et al.— Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. *Respir Med*, 2006, **100**, 595–609.
11. The TORCH Study Group.— The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J*, 2004, **24**, 206-210.
12. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al, for the TORCH investigators.— Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 775-789.
13. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al.— Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : the ISOLDE trial. *BMJ*, 2000, **320**, 1297-1303.
14. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al.— Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 1084-1091.
15. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al.— Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 449–456.
16. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al.— Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 74–81.
17. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease : NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1256-1276 (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003).

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : jlcorhay@chu.ulg.ac.be