

# Traitement pharmacologique de la bronchopneumopathie chronique obstructive à l'état stable

O. Bonhomme, J.-L. Corhay, R. Louis

O. Bonhomme, Assistant de pneumologie en formation, Université de Liège.

J.-L Corhay, Chef de clinique, Professeur de clinique, Université de Liège.

R. Louis, Chef du service de pneumologie au CHU de Liège, Professeur ordinaire à l'Université de Liège

Service de pneumologie, CHU de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, bâtiment B35, B-4000 Liège, Belgique.

## RESUME

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente qui peut être prévenue et traitée. Cette première phrase de la définition proposée par le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) souligne l'importance, pour tout praticien, d'en connaître la prise en charge. À l'état stable, celui-ci se fonde actuellement, sur le plan pharmacologique, essentiellement sur les bronchodilatateurs. Ces derniers permettent, en effet, une amélioration de la fonction respiratoire chez le sujet BPCO, se traduisant cliniquement par une meilleure tolérance à l'effort physique, une réduction de la consommation des médications de secours, une diminution des exacerbations et, enfin, une meilleure qualité de vie. Néanmoins, aucun bronchodilatateur n'a démontré son efficacité sur le plan de la survie ou encore sur le plan du déclin de la fonction respiratoire. D'autres thérapeutiques sont également disponibles (anti-inflammatoires, mucolytiques, antibiotiques, etc.). Cependant, les données actuelles soulignent l'importance de la personnalisation thérapeutique selon le phénotype clinique précis du patient concerné et découragent leur utilisation systématique, compte tenu de la survenue potentielle d'événements indésirables non négligeables. Cet article traite en détail du traitement pharmacologique de la BPCO à l'état stable, tout d'abord, par des données de pharmacologie et, ensuite, en envisageant les stratégies thérapeutiques qui peuvent être proposées à la lumière des données actuelles.

**Keywords:** BPCO, Traitement pharmacologique, Bronchodilatateurs, Mucolytiques, Corticostéroïdes inhalés, Roflumilast, Théophylline

## INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente qui peut être prévenue et traitée. Elle se caractérise par une limitation des débits aériens non complètement réversible et est associée à une réponse inflammatoire anormale des voies aériennes et du poumon suite à l'exposition à des particules et gaz toxiques. Les exacerbations et les comorbidités contribuent à la sévérité globale de l'affection chez certains patients<sup>[1]</sup>. Cliniquement, elle se manifeste principalement par une dyspnée, généralement progressive, et une toux productive. Des périodes d'exacerbation de la symptomatologie peuvent survenir, dont la gravité variable peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

La BPCO peut donc être prévenue. En effet, le principal facteur de risque en est le tabagisme, rares sont les autres agents étiologiques (polluants professionnels [minéraux ou organiques], pollution atmosphérique, etc.). La BPCO est un fléau sanitaire, social et économique. En effet, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait que cette maladie (sixième cause de décès en 1990) deviendrait la troisième cause aux alentours de 2020. En Europe, le budget nécessaire à la prise en charge de la BPCO et de ses complications constituerait 56 % du budget demandé pour le traitement des maladies respiratoires dans leur ensemble, soit 38 milliards d'euros environ<sup>[1]</sup>. Il semble donc à ce titre impératif de prévenir et de traiter cette maladie afin d'en limiter autant que possible les conséquences pour le malade et pour la société.

La prise en charge de la BPCO est qualifiée de multidisciplinaire et s'oriente selon trois axes<sup>[2]</sup> (Tableau 1) : limiter l'exposition aux facteurs de risque, le traitement symptomatique, la réhabilitation respiratoire. Elle poursuit essentiellement deux objectifs : la réduction des symptômes (dyspnée, intolérance à l'effort, améliorer l'état de santé) et la réduction du risque futur (progression de la maladie, décès, exacerbation). Cet article se concentre exclusivement sur le versant pharmacologique de la prise en charge, dont l'évolution fut importante et rapide ces dernières années compte tenu des nombreuses publications dans le domaine.

### Tableau 1

Objectif de prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive [1].

Limiter les symptômes	Réduire le risque futur
Améliorer la tolérance à l'effort	Prévenir et traiter les exacerbations
Soulager des différents symptômes (dyspnée, toux, etc.)	Prévenir la progression de la maladie
Améliorer l'état de santé global	Réduire la mortalité

Plusieurs classes pharmacologiques sont actuellement disponibles pour la prise en charge de la BPCO en état stable : les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires, les mucolytiques et les antibiotiques. Ces traitements ont tous des indications ainsi qu'un profil d'effets pharmacologiques et indésirables différents. Pour chaque catégorie de molécules, leur profil pharmacologique est d'abord décrit, avant d'envisager leurs effets cliniques et leur place dans la stratégie thérapeutique.

## APPROCHE PHARMACOLOGIQUE

### Bronchodilatateurs

Le traitement bronchodilatateur constitue la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la BPCO. Il peut sembler incohérent de prescrire des bronchodilatateurs à des patients dont le syndrome obstructif est défini comme non complètement réversible [1]. Néanmoins, la dyspnée des patients atteints de BPCO, ainsi que leur limitation à l'effort physique résulte, en partie, d'une hyperinflation du système thoracopulmonaire et d'une ventilation à partir de hauts volumes pulmonaires. Cette ventilation à haut volume est très peu ergonomique, demandant beaucoup d'énergie pour une mobilisation de faible volume. Cette hyperinflation est d'autant plus marquée que la fréquence respiratoire est haute (diminution du temps expiratoire avec majoration du volume résiduel [VR]) participant donc à la limitation à l'effort physique. Ainsi, les bronchodilatateurs, même s'ils n'ont souvent pas d'effets prononcés sur le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) du patient atteint de BPCO, permettent en fait de réduire cette hyperinflation. Cela se caractérise par une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du VR associée à une majoration de la capacité inspiratoire (CI) [3-6]. Les bronchodilatateurs, en luttant contre cette hyperinflation, dite « dynamique », contribuent à améliorer la tolérance à l'effort et réduisent la dyspnée des sujets BPCO. De plus, les bronchodilatateurs ont également d'autres propriétés pharmacologiques qui peuvent se révéler utiles au patient BPCO [7]. C'est notamment le cas de la réduction des sécrétions muqueuses et de la stimulation de la clairance mucociliaire dont on conçoit facilement l'intérêt chez le BPCO avec bronchite chronique.

Finalement, dans la BPCO, les bronchodilatateurs améliorent la dyspnée, la tolérance à l'effort, le VEMS, réduisent la distension thoracique et améliorent la qualité de vie et, dans une moindre mesure, réduisent la fréquence et la sévérité des exacerbations (cf. infra). En revanche, ils n'ont pas d'effet sur la mortalité et sur le déclin de la fonction respiratoire [8,9].

Actuellement, dans l'immense majorité des cas, les bronchodilatateurs s'administrent par voie inhalée, ce qui permet de maximiser le bénéfice local tout en minimisant la survenue d'effets indésirables systémiques [7]. Sur le plan pharmacologique, on distingue trois classes de bronchodilatateurs : les anticholinergiques à courte (*short acting muscarinic antagonist* [SAMA]) et longue (*long acting muscarinic antagonist* [LAMA]) durées d'action ; les bêtamimétiques à courte (*short acting beta agonist* [SABA]) et longue (*long acting beta agonist* [LABA]) durées d'action ; et les bases xanthiques, dont le chef de fil est la théophylline. Les formes à courte durée d'action ne sont, aujourd'hui, plus utilisées que comme traitement de secours, lorsque le patient se sent plus dyspnéique. Les formes à longue durée d'action interviennent dans le traitement de fond, à prendre de façon systématique. La suite de ce chapitre porte sur les formes à longue durée d'action, cette catégorie rassemblant la grande majorité des molécules ayant conduit aux principaux progrès réalisés ces dernières années.

### Anticholinergiques à longue durée d'action

Les propriétés bronchodilatrices des anticholinergiques (anti-muscariniques) sont connues depuis des milliers d'années, notamment en Inde. On les retrouve sous forme d'alcaloïdes au sein des racines, des feuilles et des graines de plusieurs variétés de belladone dont la fumée était inhalée autrefois pour soulager certains accès de bronchospasme. Avec l'avènement des sympathi-

comimétiques, ils sont longuement retombés dans l'oubli avant qu'un nouvel intérêt ne leur soit voué suite à la production de dérivés atropiniques synthétiques : l'ipratropium, le tiotropium et l'oxitropium.

Comme leur nom l'indique, les LAMA sont des antagonistes des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. Il s'agit de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G que l'on retrouve au sein des voies efférentes du système nerveux autonome parasympathique qui cheminent au niveau du système respiratoire par la dixième paire de nerf crânien : le nerf vague. Ce système joue un rôle important dans le maintien du tonus bronchique par la contraction des cellules musculaires lisses. Il est donc une cible privilégiée du traitement bronchodilatateur dans la BPCO.

Il existe plusieurs types de récepteurs muscariniques dont quatre ont été identifiés au sein du système respiratoire (M1-M4). C'est le récepteur M3 que l'on retrouve au niveau de la cellule musculaire lisse bronchique<sup>[7]</sup>, responsable de l'effet bronchoconstricteur, suite à la libération d'acétylcholine par les fibres postganglionnaires du système parasympathique. La stimulation des récepteurs M3, en association avec la stimulation des récepteurs M1, serait également responsable d'une stimulation de la sécrétion de mucus et d'une vasodilatation locale. Les récepteurs M2 sont retrouvés sur les fibres afférentes des synapses neuromusculaires formées entre le nerf X et les cellules musculaires lisses. Leur stimulation permet de réduire la libération d'acétylcholine par la fibre autonome afférente. Il s'agit d'un mécanisme d'autocontrôle<sup>[7]</sup>. Les récepteurs muscariniques sont également retrouvés sur d'autres cellules présentes au sein du système respiratoire, permettant d'expliquer certains effets associés à la stimulation ou à l'inhibition cholinergique (immunomodulation, propriétés anti-inflammatoires, clairance mucociliaire, etc.)<sup>[6]</sup>.

Actuellement, il existe en Europe quatre LAMA disponibles sur le marché : le tiotropium, le glycopyrronium, l'uméclidinium et l'aclidinium (Tableau 2). D'autres sont encore en développement ou à l'étude.

Comparés à un placebo ou à un anticholinergique de courte durée d'action, les LAMA permettent une amélioration plus marquée de la fonction pulmonaire, une réduction des symptômes, de l'utilisation des médications de secours et des exacerbations. Ils améliorent aussi la qualité de vie, la tolérance à l'effort, les performances physiques et l'endurance au cours de la réhabilitation respiratoire<sup>[5,10,11,13,14,16,18,19]</sup>. Ces traitements sont généralement très bien tolérés, probablement grâce à leur faible résorption plasmatique et donc à leur faible répercussion systémique. Récemment, la sécurité, notamment cardiovasculaire, de ces traitements a été contestée. Toutefois, l'étude Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT)<sup>[8]</sup>, la plus grande étude prospective portant sur le tiotropium, d'une durée de quatre ans a permis d'apporter des données rassurantes, démontrant même que les patients du groupe tiotropium avaient une mortalité inférieure au groupe placebo. Ce dernier paramètre a été étudié dans une analyse post hoc soulignant que ce bénéfice en survie disparaissait dans les 30 jours après la fin de l'étude<sup>[20]</sup>. Ces traitements sont en fait très sûrs, le principal effet indésirable étant une sécheresse buccale, il existe également un risque de rétention urinaire<sup>[21]</sup>. Il faut cependant noter que les études ont le plus souvent exclu de leur protocole les patients les plus à risque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques, allongement du QT, etc.) et que, par conséquent, le praticien doit toujours se montrer attentif aux effets indésirables possibles.

**Tableau 2**

Agent pharmacologique	Données en début d'étude	Bénéfice fonctionnel contre placebo « prédoze »	Bénéfice clinique contre placebo
Tiotropium 5 µg (SMI) ou 18 µg (DPI) 1 fois/j <sup>[8,10-12]</sup>	VEMS : 1,38 1 CVF : 2,57 1	VEMS : 120 ml CI : 140 ml CVF: 170 ml	SGRQ : -2,3 à -3,3 unités TDI: +0,9 à 0,95 Unité Exacerbations : -20 % environ
Aclidinium 400 µg (DPI) 2 fois/j <sup>[13-15]</sup>	VEMS : 1,5 1 CI et CVF : non disponible	VEMS : 128-186 ml CVF : 184-224 ml CI : 109-133 ml	SGRQ : -4,6 unités TDI : +1 unité Exacerbations : -30 % environ
Glycopyrronium 50 µg (DPI) 1 fois/j <sup>[4,16,17]</sup>	VEMS : 1,3 1 CVF et CI : non disponible	VEMS : 100 ml CVF:+179-204 ml CI:+114-126 ml	SGRQ:-2,81 à-3,32 TDI : +1 unité Exacerbation : -35 % environ
Uméclidinium 55 µg (DPI) 1 fois/j <sup>[18]</sup>	VEMS : 1,3 1 CVF : non disponible	VEMS : +120 ml environ CVF : +243 ml environ	SGRQ : -7,9 unités TDI : +1 unité

Résumé du bénéfice fonctionnel et clinique des anticholinergiques à longue durée d'action. DPI : aérosol doseur; SMI: inhalateur à poudre sèche; VEMS : volume expiratoire maximal seconde; CVF: capacité vitale forcée; CI : capacité inspiratoire; SGRQ:questionnaire respiratoire de St Georges; TDI : *transitional dyspnoea index*.

**Tiotropium**

C'est probablement le bronchodilatateur le plus étudié dans la BPCO. Il s'agit d'un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs muscariniques, tout type confondu. Toutefois, il montre une sélectivité plus importante à l'égard des récepteurs M1 et M3 par rapport au récepteur M2 et, de plus, se dissocie plus rapidement de ce dernier récepteur. Il a une durée d'action de 24 heures et s'administre en une seule prise par jour. Comparé à un placebo, le bénéfice fonctionnel que l'on peut attendre du tiotropium, lorsque les mesures sont réalisées juste avant l'administration suivante (soit le plus à distance de l'administration précédente, « prédose »), est résumé dans le Tableau 2. Le tiotropium permet également une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (mesurée selon le questionnaire respiratoire de St Georges [SGRQ])<sup>[8,11,12]</sup>. De plus, il réduit la dyspnée avec une amélioration du *transitional dyspnea index* (TDI) aux alentours d'une unité en moyenne<sup>[5-16]</sup> (Tableau 2). Autre élément important, le tiotropium réduit la survenue des exacerbations<sup>[8,10-12]</sup>:

- le délai jusqu'à la première exacerbation est majoré d'une centaine de jours ;
- le nombre de patients présentant une exacerbation est réduit d'environ 15 % ;
- le nombre d'exacerbations/patient-année est réduit d'environ 20 %.

Le tiotropium peut s'administrer selon deux modes d'inhalation, un inhalateur à poudre sèche (HandiHaler® 18 µg/dose-18 µg/j) et un aérosol doseur (Respimat® 2,5 µg/dose-5 µg/j). Une méta-analyse a retrouvé une surmortalité associée au tiotropium Respimat® par rapport au tiotropium HandiHaler®<sup>[22]</sup>. Cependant, un récent essai randomisé et contrôlé en double aveugle comparant ces deux modes d'administration chez plus de 17 000 patients, et ce durant plus de deux ans (étude Tiotropium Safety and Performance in Respimat® [TIOSPIR]), se veut rassurant, démontrant qu'il n'y a pas de différence en termes de mortalité ou de survenue d'exacerbation entre les deux systèmes d'administration du traitement<sup>[23]</sup>.

#### Aclidinium

C'est un nouvel antagoniste disponible sur le marché en Europe (mais non remboursé en France). Contrairement au tiotropium, le premier à être apparu, il s'administre en deux prises par jour de 400 µg chacune. Il réalise une inhibition compétitive et spécifique des récepteurs M2 et M3 (tout en se dissociant plus rapidement du récepteur M2)<sup>[24]</sup>. Les faibles quantités d'aclidinium résorbées au niveau plasmatique sont rapidement dégradées, expliquant la faible survenue d'effet indésirable systémique<sup>[25]</sup>. L'aclidinium permet une nette amélioration de la fonction respiratoire, résumée dans le Tableau 2<sup>[13-15]</sup>. Sur le plan clinique, l'aclidinium apporte un bénéfice incontestable. En effet, dans l'étude Aclidinium To Treat Airway obstruction In COPD patieNts (ATTAIN)<sup>[14]</sup>, il permet de réduire la dyspnée (TDI amélioré d'une unité en moyenne), l'utilisation de médication de secours et de réduire la survenue des exacerbations (toute sévérité confondue) de 33 %. Ces derniers éléments se traduisent finalement par une amélioration de la qualité de vie (SGRQ amélioré de 4,6 unités en moyenne). Une méta-analyse récente confirme ces différents résultats mais tempère l'ampleur du bénéfice obtenu<sup>[26]</sup>. Il faut cependant noter que cette méta-analyse comprenait également des études en une seule prise par jour et avec des doses d'aclidinium plus faibles que celles utilisées dans les études ayant montré le meilleur effet. Ce sont d'ailleurs les doses de deux fois 400 µg/j qui sont recommandées à l'heure actuelle. Il existe peu d'études comparant directement l'aclidinium et le tiotropium. Les premiers résultats concluent à une comparabilité des deux<sup>[13,26]</sup>. L'aclidinium pourrait toutefois apporter un bénéfice supplémentaire sur le plan fonctionnel durant les 12 dernières heures (soit après la deuxième prise), se traduisant cliniquement par un meilleur contrôle des symptômes durant la soirée et la période nocturne comparé au tiotropium qui, lui, ne s'administre qu'en une prise<sup>[13]</sup>. Cette hypothèse est toutefois à confirmer. L'aclidinium est un traitement sûr. La diarrhée, les céphalées, la toux et des épisodes de rhinosinusites sont les principaux effets indésirables<sup>[13-15,26]</sup>.

#### Glycopyrronium

Il fait également partie des LAMA tout récemment parus sur le marché. Il ne s'agit pas d'une nouvelle molécule puisque son administration systémique était déjà utilisée auparavant comme agent antiulcèreux et en prévention d'un réflexe cardiovagal durant certaines interventions chirurgicales<sup>[17]</sup>. Il s'agit d'un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs M1 à M5 avec, toutefois, tout comme le tiotropium, une sélectivité relativement plus importante pour les récepteurs M1 et M3. De plus, il se dissocie plus rapidement du récepteur M2 que des autres récepteurs muscariniques<sup>[17]</sup>. Il s'administre en aérosol à poudre sèche (Breezhaler®) à la dose de 50 µg/j. Sur le plan fonctionnel, le glycopyrronium permet une amélioration de la fonction respiratoire. Le bénéfice est résumé dans le Tableau 2<sup>[16-17]</sup>. Ce bénéfice « spirométrique » est également associé à une meilleure endurance à l'effort physique<sup>[27]</sup>. Sur le plan clinique, le glycopyrronium a également fait la preuve de son efficacité.

En effet, sa prescription est associée à une amélioration du TDI d'une valeur proche ou égale de la signification clinique (une unité), du SGRQ et à une réduction de la consommation des médications de secours (Tableau 2) [16,17]. Sur le plan des exacerbations, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude spécifiquement réalisée pour évaluer cet objectif. Néanmoins, deux grandes études (Glycopyrronium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Airways GLOW 1 et GLOW 2) [16,17] ont pu montrer un bénéfice sur ce point d'une grande importance, à savoir :

- une réduction de l'incidence annuelle des exacerbations modérées à sévères de 34 % ;
- une majoration du temps jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère de 31 à 34 % ;
- une diminution du risque d'hospitalisation consécutive à une exacerbation.

L'étude GLOW 2 comportait trois bras et comparait le glycopyrronium à un placebo et au tiotropium (*open label*). Les résultats obtenus permettent de conclure à une comparabilité de ces deux traitements sur les plans fonctionnel et clinique. Elle permet également de confirmer les observations précliniques qui laissaient supposer que le glycopyrronium avait une rapidité d'action plus importante que celle du tiotropium [16]. Ce traitement est sûr, on notait durant les études cliniques une majoration des sécheresses buccales et une légère majoration de la survenue de cystites.

**Tableau 3.** Résumé du bénéfice fonctionnel et clinique des bêta-2 mimétiques à longue durée d'action.

Agent pharmacologique	Données en début d'étude	Bénéfice fonctionnel contre placebo « prédoce »	Bénéfice clinique contre placebo
Salmétérol 50 µg 2 fois/j [9, 37, 39, 40]	VEMS : 1,23 à 1,5 l CVF : 2,33 à 2,38 l CI : 1,81 l environ	VEMS: 59 à 110 ml CVF : 86 à 230 ml CI : 220 ml environ	SGRQ : -2,5 à -4,1 TDI : +0,55 à +0,9 Exacerbations : incidence réduite entre 15 et 20 %
Indacaterol 150-300 µg 1 fois/j [32, 39, 41]	VEMS : 1,5 à 1,53 l CVF : 2,48 à 2,57 l	VEMS: 170 à 180 ml CVF : 160 à 18 ml	SGRQ : -2,4 à 6,3 TDI : +0,95 à 1,45 Exacerbations : -30 % environ
Formoterol <sup>a</sup> 4,5-9 µg 2 fois/j [42]	VEMS : 1,64 l	VEMS: 170 ml CVF : données non disponibles	Non disponible en monothérapie
Olodatérol 5-10 µg 1 fois/j [34, 36]	VEMS: 1,13 à 1,28 l CV F : non disponible	VEMS : 90 à 100 ml CVF : 32 à 160 ml	SGRQ : -2,8 à 3,4 TDI : non significatif dans les études (cf. texte)
Vilanterol 22 µg 1 fois/j (non disponible en monothérapie) [43, 44]	VEMS : 1,28 à 1,37 l	VEMS : 67 à 100 ml	SGRQ et TDI non évalués en monothérapie

VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; CI : capacité inspiratoire ; CVF : capacité vitale forcée ; SGRQ : questionnaire respiratoire de St Georges ; TDI : *transitional dyspnea index*.

<sup>a</sup> Données 1 h 30 après inhalation et non « prédoce ».

### Uméclidinium

Il a été développé dans le but d'être combiné à un bêtamimétique : le vilanterol. Il peut aussi être administré seul. C'est également un antagoniste muscarinique de M1 à M5 mais il possède une sélectivité relative pour le récepteur M3 et une dissociation très lente par rapport à M2 [28]. Il s'administre en aérosol à poudre sèche (Ellipta®) à la dose de 55 µg une fois par jour. Sur le plan de la fonction pulmonaire, le bénéfice qu'apporte l'uméclidinium est résumé dans le Tableau 2 [28]. D'un point de vue clinique, il permet de réduire la dyspnée avec un TDI aux alentours d'une unité par rapport à un placebo [29], se traduisant par une réduction de l'utilisation de la médication de secours. De même, l'uméclidinium apporte une amélioration de la qualité de vie liée à la santé statistiquement significative selon le SGRQ [18]. Les études comparatives avec le tiotropium et le glycopyrronium ne sont pas à ce jour encore publiées. Néanmoins, le bénéfice fonctionnel obtenu est comparable à celui que l'on peut retrouver dans l'étude UPLIFT (l'une des plus grandes études prospectives évaluant le tiotropium) [8].

### Bêtamimétiques à longue durée d'action

Comme leur nom l'indique, les LABA sont des agonistes des récepteurs β2 aux catécholamines. Ce

sont également de puissants bronchodilatateurs. Ils agissent en stimulant les récepteurs  $\beta_2$ , récepteurs distribués uniformément, tout le long de l'arbre respiratoire, au niveau des cellules musculaires lisses bronchiques [7]. L'action bronchodilatatrice est liée à l'effet myorelaxant de ces agents. D'autres cellules répondent également à la stimulation  $\beta_2$ , pouvant expliquer certains effets additionnels de ces traitements (majoration de la clairance mucociliaire par stimulation des cellules épithéliales, diminution de la transmission cholinergique en inhibant la libération d'acétylcholine par les fibres autonomes, diminution de l'exsudation plasmatique en stimulant les cellules endothéliales vasculaires, etc.) [1,7]. Globalement, les LABA sont des traitements sûrs. Il existe toutefois un risque d'effets systémiques suite à l'inhalation de tels agents. Ce risque est surtout d'ordre théorique [2]. Les risques potentiels sont : hyperglycémies, hypokaliémie, allongement de l'intervalle QT. Il est bon de se souvenir que les études qui ont validé ces molécules dans le traitement de la BPCO ont, pour la plupart, écarté les patients à risque (cardiopathies, insuffisances cardiaques, diabète mal contrôlé, etc.) et que ces traitements doivent être utilisés avec prudence et discernement chez ces patients. D'autres effets indésirables sont bien connus et plus fréquents : tremblements, tachycardie, palpitation, céphalées et perturbation du sommeil [30-38].

Actuellement, il existe cinq LABA disponibles sur le marché : le salmétérol, le formotérol, l'indacatérol et l'olodatérol. Le vilanterol n'est disponible qu'en association avec un LAMA, l'uméclidinium ou un corticoïde inhalé, le fuorate de fluticasone. Ces traitements, lorsqu'ils sont comparés à un bronchodilatateur à courte durée d'action ou à un placebo, permettent une amélioration plus marquée de la fonction pulmonaire (VEMS, CI, capacité vitale forcée [CVF], etc.), se traduisant cliniquement par un meilleur contrôle symptomatique (dyspnée, utilisation des médications de secours), une meilleure tolérance à l'effort physique et une amélioration de la qualité de vie (SGRQ) [30-38].

#### *Salmétérol*

C'est l'un des premiers bronchodilatateurs à longue durée d'action. Il s'agit d'un agoniste partiel  $\beta_2$  sélectif. Il s'administre à raison de deux prises par jour (2 x 50 µg) en aérosol doseur ou en poudre sèche (Diskus<sup>®</sup>) car son effet bronchodilatateur perdure 12 heures environ. Sur le plan fonctionnel, le bénéfice que l'on peut en attendre est résumé dans le Tableau 3 [9,37,39,40]. Sur le plan clinique (Tableau 3), le salmétérol permet de réduire la dyspnée, notamment à l'effort, et de majorer la tolérance et l'endurance à l'exercice physique [37]. La grande étude prospective Towards a Revolution in BPCO Health (TORCH), de même que l'étude TRISTAN n'ont pas retrouvé de bénéfice en termes de qualité de vie à la prise du salmétérol par rapport à un placebo bien que ces deux études aient démontré un bénéfice sur le plan de la réduction des exacerbations (réduction de 20 % du taux d'exacerbation annuel dans l'étude TRISTAN et de 15 % dans l'étude TORCH en comparant placebo et salmétérol) [9,40]. L'explication de la discordance entre ces deux résultats se situe peut-être dans le taux d'abandon élevé et significativement supérieur dans le groupe placebo par rapport au groupe salmétérol. L'étude INLIGHT, par exemple, a bel et bien montré un bénéfice de qualité de vie avec le salmétérol [39]. Les effets indésirables sont ceux de la classe des  $\beta_2$  mimétiques.

#### *Formotérol*

C'est un agoniste sélectif et complet des récepteurs  $\beta_2$ . Il possède l'avantage d'agir très rapidement puisque son effet pharmacologique apparaît en une à deux minutes après inhalation et perdure 12 heures environ. Il s'administre par conséquent deux fois par jour (2 x 12 µg) en association avec un corticoïde inhalé sous forme d'aérosol doseur ou de poudre inhalée. Sur le plan fonctionnel, le bénéfice que l'on peut attendre du formotérol est comparable à celui du salmétérol [36, 42, 45] (Tableau 3). Sur le plan clinique, le formotérol permet une amélioration de la qualité de vie avec un SGRQ amélioré de 2,7 unités en moyenne. Une méta-analyse récente ne retrouvait toutefois pas de bénéfice sur le plan des exacerbations [42]. Le formotérol est un traitement sûr, les différentes études n'ayant pas rapporté plus d'événements indésirables par rapport à un placebo. Les effets classiquement décrits avec la prise des LABA peuvent être rencontrés.

#### *Indacatérol*

C'est un agoniste sélectif et partiel des récepteurs  $\beta_2$ . Il est qualifié d'« ultra LABA » en raison de sa durée d'action de 24 heures environ. De plus, son délai d'action est court puisqu'il n'est que de quelques minutes (significativement plus court que celui du tiotropium ou du salmétérol et semblable à celui du formotérol) [32]. Il s'administre en une seule prise par jour de 150 ou 300 µg sous forme d'une poudre sèche (Breezhaler<sup>®</sup>). Sur le plan fonctionnel, l'indacatérol apporte un bénéfice incontestable, résumé dans le Tableau 3. Sur le plan clinique (Tableau 3), l'indacatérol apporte également un bénéfice important puisqu'il entraîne une réduction de la dyspnée (objectivée par une augmentation du score TDI proche de l'unité), une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (SGRQ) et réduit

le risque d'exacerbation modérée à sévère de l'ordre de 30 %<sup>[32, 39, 46]</sup>. Sur ce dernier point, il convient de préciser que la survenue d'exacerbations avec l'indacatérol n'a été évaluée qu'au travers d'objectifs secondaires dans les essais randomisés contrôlés. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour en déterminer l'efficacité de manière incontestable. Par rapport au salmétérol, l'indacatérol agit plus rapidement puisque son effet bronchodilatateur apparaît en seulement quelques minutes<sup>[39,41]</sup>. Il permet une amélioration supérieure du VEMS prédoze d'environ 60 ml, une amélioration du score de dyspnée TDI (0,6 unité environ), et une amélioration de la qualité de vie liée à la santé selon le SGRQ (variable selon les études)<sup>[32, 39, 41]</sup>. La pertinence clinique de ces résultats n'est actuellement pas bien connue. Force est cependant de constater que les patients sous indacatérol utilisaient moins de médication de secours que ceux sous salmétérol et qu'ils avaient une probabilité plus importante d'atteindre une amélioration du SGRQ (+60 % environ) ou du TDI (+40 % environ) considérée comme pertinente sur le plan clinique<sup>[32-39-41]</sup>. Dans une grande étude prospective comparant l'indacatérol et le formotérol<sup>[35]</sup>, les auteurs ont observé une bronchodilatation plus importante avec l'indacatérol, soit un VEMS prédoze majoré d'environ 100 ml. L'indacatérol apportait également une amélioration significative de la dyspnée évaluée selon le TDI, associée à une réduction significative de la prise des médicaments de secours. En ce qui concernait la qualité de vie, aucune différence n'était retrouvée entre les deux traitements. L'indacatérol, qui ne nécessite qu'une prise par jour, serait donc au moins comparable et même peut être plus efficace sur les plans clinique et fonctionnel que les LABA en deux prises par jour. Son effet bronchodilatateur se manifeste rapidement, ce qui est également un avantage supposé accroître l'observance thérapeutique.

#### *Olodatérol*

C'est un nouvel « ultra LABA » hautement sélectif des récepteurs  $\beta_2$ . Il s'administre en une prise par jour à la dose de 5 à 10 µg car son effet bronchodilatateur perdure 24 heures environ.

Il présente l'avantage d'avoir un effet bronchodilatateur rapide voisin de cinq minutes. L'olodatérol a été évalué dans quatre grandes études prospectives (organisées en deux paires d'études similaires)<sup>[34, 36]</sup>. Ces études évaluaient l'impact de l'olodatérol lorsqu'il était ajouté au traitement de fond des patients BPCO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2-4). Il s'agissait donc de groupes contrôles plutôt que de placebo à proprement parler. Sur le plan fonctionnel, le bénéfice offert par l'olodatérol est résumé dans le Tableau 3. Sur le plan clinique (Tableau 3), l'olodatérol permet une amélioration de la qualité de vie selon le SGRQ avec une probabilité plus importante d'atteindre le seuil de pertinence clinique de quatre unités. En ce qui concerne la dyspnée, évaluée selon le TDI, il n'y avait pas de différence significative bien qu'il permettait effectivement une réduction significative de l'utilisation des traitements de secours. La discordance entre ces deux derniers résultats trouve probablement son explication dans le taux d'abandon significativement supérieur retrouvé dans le groupe placebo. Il était intéressant de noter que l'ensemble de ces résultats était indépendant de la consommation ou non de tiotropium. Par ailleurs, une combinaison fixe de tiotropium et d'olodatérol (Respimat<sup>®</sup>) est actuellement disponible sur le marché dans certains pays. Dans une des deux paires d'étude, l'olodatérol a également été comparé au formotérol<sup>[36]</sup>. Il n'existe aucun différence significative pour les critères d'évaluation fonctionnelle (VEMS, CVF) et clinique (TDI, SGRQ exacerbations, traitements de secours). L'olodatérol est un traitement sûr, le nombre d'événements indésirables n'ayant pas été supérieur par rapport aux groupes placebo dans les différentes études.

#### *Vilantérol*

Il fait partie des nouveaux « ultra LABA » tout récemment disponibles. Il n'est disponible actuellement que sous forme de combinaison fixe avec l'uméclidinium, un LAMA ou encore avec le fuorate de fluticasone, un corticoïde inhalé. Une étude contre placebo démontrait, sur le plan fonctionnel, une amélioration dose-dépendante, un effet bronchodilatateur rapide et d'une durée d'environ 24 heures<sup>[33]</sup>. Le bénéfice fonctionnel est résumé dans le Tableau 3<sup>[43, 47]</sup>.

#### *Théophylline*

La théophylline est un médicament ancien et bon marché. Elle fait partie des bronchodilatateurs. En effet, elle entraîne une relaxation des muscles bronchiques suite à une inhibition non spécifique des phosphodiesterases<sup>[44, 48]</sup>. Elle s'administre par voie orale ou en intraveineuse. Sur le plan fonctionnel, l'effet serait comparable à celui du salmétérol<sup>[49]</sup> et même complémentaire à ce dernier. La théophylline n'apporterait pas, en revanche, de bénéfice à un traitement associant LABA et LAMA<sup>[50]</sup>. D'autres propriétés lui sont également attribuées telles qu'un effet antiinflammatoire, la stimulation des

centres respiratoires centraux et l'amélioration des performances des muscles respiratoires [44, 48, 51]. Sur le plan clinique, d'une part, la théophylline a été très peu étudiée, les études disponibles sont de brèves durées et avec un faible nombre de patients (quelques dizaines tout au plus) et sont, de plus, difficilement comparables entre elles. Elle pourrait augmenter les performances et la tolérance à l'effort physique [51-53] et réduire la dyspnée [49-52-53]. D'autre part, la réponse à la théophylline est très variable d'un patient à l'autre dans les différentes études, avec des patients bon répondeurs et d'autres non répondeurs sans qu'aucun facteur prédictif ne puisse être identifié [50, 53, 54]. Enfin, la théophylline a un index thérapeutique étroit et est sujette aux interactions médicamenteuses. Un monitoring thérapeutique est donc nécessaire, les concentrations plasma-tiques de théophylline efficaces se situant entre 8 et 20 µg/ml. Elle est mal tolérée (nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien, insomnies, etc.) et comporte un risque d'intoxication (arythmies cardiaques, convulsions) à des concentrations sériques légèrement supérieures aux concentrations thérapeutiques. Bien qu'elle soit encore très fréquemment rencontrée dans la pratique clinique, la theophylline n'intervient, pour les raisons précitées, qu'en troisième ligne dans la stratégie thérapeutique de la BPCO [1].

## Anti-inflammatoires

Par définition, la BPCO est liée à une réponse inflammatoire anormale des voies aériennes et du poumon lorsqu'il est exposé à des particules ou à des gaz toxiques [1]. Il semble donc tout à fait licite de vouloir contrer cette inflammation. À ce titre, plusieurs molécules sont actuellement disponibles sur le marché. Le bénéfice lié à leur utilisation est plus ou moins controversé selon la situation clinique dans laquelle ils sont utilisés. On distingue :

- les corticostéroïdes (systémiques ou inhalés) ;
- les inhibiteurs de PDE-4.

## Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes par voie systémique ne doivent plus être utilisés dans le traitement de la BPCO à l'état stable. En effet, les effets indésirables auxquels ils exposent le patient (amyotrophie et dysfonction musculaire, ostéoporose, diabète, surinfection, etc.) sont extrêmement néfastes et sont responsables d'une augmentation de la mortalité [55, 56].

## Corticostéroïdes inhalés

Les corticostéroïdes inhalés (ICS) sont des traitements largement utilisés dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO. Si leur efficacité est incontestable dans l'asthme, ayant même révolutionné la prise en charge de cette maladie, on ne peut pas en dire autant de la BPCO [57]. En effet, s'ils sont très efficaces dans le traitement de l'inflammation éosinophilique (souvent présente chez l'asthmatique), force est de constater que, dans la BPCO, où l'inflammation neutrophilique prédomine, leur effet anti-inflammatoire (s'il en est) est plus que limité [58], bien que certaines études aient observé une réponse [59]. Les ICS ont été évalués pour leur effet sur la survie, sur le déclin de la fonction respiratoire au cours du temps et, enfin, sur leur capacité à réduire les exacerbations.

En ce qui concerne le déclin progressif et accéléré de la fonction respiratoire (l'une des caractéristiques inhérentes de la BPCO) [1], les grandes études prospectives, spécifiquement conçues pour répondre à cette question, ont démontré que les ICS étaient incapables de ralentir le déclin accéléré du VEMS chez le fumeur [60, 61] bien que certaines analyses rétrospectives ou post hoc aient pu identifier un bénéfice limité.

En ce qui concerne la mortalité, aucune étude prospective n'a pu retrouver de bénéfice suite à l'utilisation des ICS [9, 61], bien que des études observationnelles aient déjà montré un bénéfice [62]. En effet, l'étude TORCH [9] (comparant la combinaison salmétérol-fluticasone [SFC] à la fluticasone seule, au salmétérol seul et à un placebo) n'avait pas observé de différence statistiquement significative sur ce point entre les patients sous placebo ou sous fluticasone. Le nombre de décès était en fait numériquement supérieur dans le groupe fluticasone seul. En revanche, l'ajout d'un LABA (ici le salmétérol) permettait de diminuer le nombre de décès par rapport au placebo (en approchant de très près la signification statistique [ $p = 0,052$ ]) tout en apportant un bénéfice statistiquement significatif comparé à la fluticasone seule. L'interprétation de ces résultats reste difficile. Néanmoins, les auteurs suggéraient que le taux d'abandon plus important dans le groupe placebo aurait pu influencer les

résultats en défaveur du traitement combiné, empêchant ainsi d'atteindre la signification statistique. L'étude Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations (INSPIRE)<sup>[63]</sup>, comparant le tiotropium au traitement combiné par SFC, soutient cette hypothèse, d'une part, en démontrant que, généralement, les patients abandonnant l'étude sont également les patients les plus malades (« healthy survivor effect ») et, d'autre part, en montrant une meilleure survie avec le SFC par rapport à celle des patients sous tiotropium. Ce dernier résultat ne peut pas être lié à une augmentation de la mortalité sous tiotropium<sup>[8]</sup>. Il faut toutefois remarquer que le taux de survie n'était pas le paramètre principal d'évaluation de l'étude INSPIRE. Par ailleurs, les auteurs de TORCH ajoutaient que le nombre de décès attendus dans leur étude n'avait pas atteint le nombre escompté, entraînant par là un manque de puissance statistique de leur étude<sup>[9]</sup>.

Sur le plan de la fonction pulmonaire, les ICS apportent effectivement une amélioration, qui reste néanmoins modeste<sup>[9, 40, 60]</sup> et inférieure à celle retrouvée pour les bronchodilatateurs. De même, l'étude<sup>[64]</sup> comparant l'association SFC à une double bronchodilatation (LAMA + LABA) démontrait une supériorité sur le plan fonctionnel de la double bronchodilatation.

Pour ce qui est de la réduction des exacerbations, il s'agit là de l'intérêt le plus important des ICS et de la seule motivation rationnelle à leur prescription dans la BPCO<sup>[57]</sup>. Plusieurs études s'accordent à dire que les ICS permettent de réduire l'incidence des exacerbations de 25 % environ<sup>[9, 40, 60]</sup>. Une donnée intéressante, retrouvée dans l'étude INSPIRE<sup>[63]</sup> (comparant le SFC au tiotropium), était la réduction des exacerbations nécessitant des corticoïdes systémiques plutôt que des antibiotiques par la prise d'ICS alors que le tiotropium, lui, réduisait davantage les exacerbations infectieuses. Cela suggère que les deux médications pourraient diminuer les exacerbations par des mécanismes différents et s'indiquer de façon différenciée chez les patients en fonction de leur profil d'exacerbation. Ces résultats sont corroborés par une étude de plus petite envergure évaluant le propionate de fluticasone en monothérapie<sup>[58]</sup>.

Les effets indésirables des corticoïdes systémiques sont largement connus dans la population générale et également bien décrits chez les patients BPCO. L'administration des corticostéroïdes par voie inhalée permet une action locale tout en minimisant les effets généraux de ces molécules<sup>[7]</sup>. En effet, il n'existe actuellement pas de réels arguments démontrant que les ICS entraînent une augmentation des cataractes, de l'ostéoporose ou des fractures osseuses<sup>[9, 60, 61, 65]</sup>. Cependant, il s'agit là d'effets indésirables survenant sur le long terme et les études publiées sont donc généralement trop courtes pour étudier l'incidence de tels événements. Une étude a cependant retrouvé une baisse de la densité minérale osseuse plus importante chez les patients traités par triamcinolone inhalée<sup>[61]</sup>. De plus, il s'agit là de comorbidités fréquentes chez les sujets BPCO, sans doute favorisées par la sédentarité et le dysfonctionnement musculaire squelettique lié à la BPCO<sup>[61]</sup>. Les ICS semblent également favoriser la survenue de tuberculose, surtout dans les pays endémiques<sup>[66, 67]</sup> et cet effet est proportionnel à la dose journalière inhalée. Le risque d'infection accrue par le virus de l'influenza nécessite des études complémentaires mais n'est pas exclu<sup>[66]</sup>. Enfin, si avant l'étude TORCH<sup>[9]</sup> et peu de temps après l'étude INSPIRE<sup>[63]</sup> on pouvait attribuer l'augmentation du risque de pneumonie chez les patients sous ICS à la sévérité plus importante de leur maladie, ces deux études ont montré que c'était l'ICS qui devait être incriminé. Les pneumonies semblent survenir à la suite d'exacerbations non résolues<sup>[68]</sup>. Le mécanisme est encore largement méconnu<sup>[69]</sup>. Même si les résultats de ces deux grandes études suggéraient une absence de surmortalité liée au surplus de pneumonies, les études sur le fluorate de fluticasone les contredisent<sup>[70]</sup> et identifient peut-être une population à risque accru : les fumeurs, les patients aux antécédents de pneumonie, les patients minces (indice de masse corporelle < 25 kg/m<sup>2</sup>), les patients au VEMS inférieur à 50 %.

Compte tenu de tout ce qui vient d'être énoncé, les ICS ne doivent donc pas être utilisés en monothérapie en raison de leur effet bronchodilatateur modeste et de leurs effets indésirables et ne doivent être envisagés qu'en combinaison avec un bronchodilatateur à longue durée d'action chez les patients à haut risque d'exacerbation avec pour objectif d'en réduire la survenue (cf. infra)<sup>[1, 57]</sup>.

## **Inhibiteurs de phosphodiestérases de type 4**

Les phosphodiestérases sont des enzymes participant à la dégradation des nucléotides monophosphatés cycliques tels que le guanosine monophosphate cyclique (GMPc) ou encore l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ces enzymes sont des cibles pharmacologiques dans

diverses situations cliniques telles que l'hypertension pulmonaire, la dysfonction érectile ou encore la BPCO.

Plusieurs molécules ont été développées. À l'heure actuelle, seul le roflumilast demeure disponible sur le marché européen (mais il n'est pas remboursé en France et en Belgique), les autres molécules étant jugées trop peu efficaces et occasionnant trop d'effets indésirables. Le roflumilast est un inhibiteur spécifique des phosphodiestérases de type 4 (PDE-4), intervenant dans la dégradation de l'AMPc au sein de plusieurs cellules inflammatoires importantes dans la pathogénèse de la BPCO telles que les lymphocytes T CD8, les macrophages et les neutrophiles<sup>[71]</sup>. L'AMPc inhibe certaines propriétés inflammatoires de ces cellules de sorte qu'empêcher sa dégradation enzymatique semble donc intéressant sur le plan thérapeutique.

Actuellement, le roflumilast, à la dose de 400 µg par jour per os, est recommandé pour la prise en charge des patients BPCO dont le syndrome obstructif est sévère (< 50 % des valeurs prédictives) à très sévère (VEMS < 30 % des valeurs prédictives) souffrant de bronchite chronique et ayant déjà présenté des exacerbations<sup>[1, 57]</sup>. Les premières études réalisées dans une population de patients non sélectionnés retrouvaient effectivement un bénéfice fonctionnel similaire à celui des ICS<sup>[72, 73]</sup>, mais il n'existe pas ou peu de bénéfice en termes d'exacerbations. Néanmoins, des analyses post hoc ont permis d'identifier une sous-population phénotypique susceptible de bénéficier de cette thérapeutique. Cette hypothèse fut ensuite évaluée par deux essais de grande envergure (plus de 1500 malades suivis pendant un an) qui ont confirmé que les patients BPCO sévères avec bronchite chronique et antécédents d'exacerbations avaient un taux annuel d'exacerbation réduit de 17 % par rapport à un placebo<sup>[74]</sup>, et ce, semble-t-il, indépendamment de la consommation concomitante de bronchodilatateurs à longue durée d'action<sup>[74-76]</sup>. Jusqu'à tout récemment, il n'existe aucune donnée déterminant si le bénéfice du roflumilast se maintenait chez des patients déjà sous LABA + ICS (à savoir le traitement le plus souvent prescrit dans la population sélectionnée ci-dessus)<sup>[74]</sup>. C'est la grande et récente étude REACT<sup>[77]</sup> qui a répondu favorablement à cette question. Elle a évalué le taux d'exacerbations modérées à sévères chez plus de 1900 patients BPCO sévères, souffrant de bronchite chronique sous LABA et ICS (70 % étaient traités en plus par du tiotropium, poursuivi pendant l'étude) et qui présentaient, malgré tout, au moins deux exacerbations annuelles. Le roflumilast permettait effectivement de réduire les exacerbations de 14,2 % et les hospitalisations de 23,9 %. Enfin, si le roflumilast améliore la fonction respiratoire et réduit le taux d'exacerbation par rapport au placebo, il a un effet bronchodilatateur additif sur le tiotropium et le salmétérol<sup>[75]</sup>.

Cependant, le roflumilast est sujet à la survenue d'effets indésirables non négligeables, sources d'abandon dans les études cliniques<sup>[72-75, 77]</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : une perte de poids, des céphalées, des troubles du sommeil, des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales. Il se pourrait que les effets indésirables s'estompent avec le temps<sup>[71, 72, 77]</sup>. Cependant, certains auteurs reviennent sur l'incidence des effets indésirables, prétendant qu'elle serait beaucoup plus importante en pratique courante que rapportée dans les études cliniques où elle était évaluée entre 14 et 20 %. Cela mériterait certainement des études complémentaires.

### Mucolytiques

Les mucolytiques correspondent à une classe pharmacologique dont les molécules ont pour effet de fluidifier les sécrétions muqueuses. À ce titre, la N-acétylcystéine (NAC) a certainement été la plus étudiée dans la BPCO. On lui connaît également des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes probablement intéressantes dans la prise en charge de cette maladie<sup>[78]</sup>. À ce jour, les mucolytiques (et plus particulièrement la NAC) ont essentiellement deux rôles : un rôle mucolytique au sens strict et un rôle de prévention des exacerbations.

La NAC prescrite pendant quelques jours peut aider les patients à expectorer des sécrétions épaisses telles que rencontrées dans les exacerbations. En revanche, la prise régulière de NAC a un rôle controversé dans la prévention des exacerbations. En effet, une méta-analyse publiée en 1999 confirmait qu'il existait bel et bien une réduction des exacerbations suite à l'emploi de NAC<sup>[79]</sup>. Cette méta-analyse a cependant été critiquée en raison de la méthodologie des études incluses (petite taille, durée brève, pas de bras placebo, etc.). De plus, ces résultats ont été infirmés par la grande étude Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study (BRONCUS)<sup>[80]</sup> publiée quelques années plus tard. Elle évaluait la réduction des exacerbations et le déclin du VEMS suite à la prescription de 600 mg de NAC par jour chez plus de 500 patients pendant trois ans. Plus récemment encore, trois études réalisées chez des patients chinois (HIACE<sup>[81]</sup>, PANTHEON<sup>[82]</sup> et PEACE<sup>[83]</sup>) et utilisant des doses plus importantes de NAC (1200 mg/j) ou de carbocystéine (1400 mg/j)<sup>[83]</sup> ont effectivement mis en évidence une réduction des exacerbations. Ces résultats encourageants retrouvés chez les Chinois

mériteraient d'être confirmés dans les autres populations. De plus, il semble judicieux, avant d'en recommander l'utilisation « à grande échelle », d'identifier les phé-notypes de BPCO susceptibles d'en bénéficier (probablement les exacerbateurs fréquents avec bronchite chronique<sup>[84]</sup>) et de préciser la place des mucolytiques dans l'algorithme thérapeutique<sup>[85]</sup>.

#### *Antibiothérapie prophylactique*

Compte tenu du caractère infectieux de nombreuses exacerbations, envisager un traitement antibiotique prophylactique semble logique. Avant les années 1970, les publications disponibles faisaient part d'un échec de l'antibiothérapie prophylactique chez le patient BPCO<sup>[1]</sup>. Il a fallu attendre le début de ce nouveau siècle pour que de nouvelles publications relancent le débat sur l'utilité d'un traitement de fond par antibiotique<sup>[86, 87]</sup>. Deux classes d'antibiotiques ont été étudiées : les quinolones et les macrolides.

La moxifloxacine a été étudiée dans un essai randomisé contrôlé contre placebo de 1149 patients<sup>[88]</sup>. La méthodologie de cette étude laisse l'interprétabilité des résultats difficile quant à la réduction de 19 % des exacerbations mises en évidence. Cette étude a cependant soulevé la problématique du risque d'augmentation des résistances du *Pseudomonas aeruginosa* en cas d'utilisation de cette molécule. Les auteurs n'en recommandent d'ailleurs pas l'usage en cas de colonisation bronchique par cette bactérie<sup>[88]</sup>.

En ce qui concerne les macrolides, plusieurs études sont disponibles<sup>[89-93]</sup> et peuvent témoigner de leur efficacité. La plus grande d'entre elles évaluait le bénéfice de l'azithromycine 250 mg une fois par jour pendant un an chez 1142 patients BPCO modérés à très sévères ayant présenté une exacerbation durant l'année écoulée ou bénéficiant d'une oxygénothérapie de longue durée<sup>[89]</sup>. L'azithromycine a réduit le risque d'exacerbations d'environ 25 %. Néanmoins, les critères d'inclusion susmentionnés sont d'une applicabilité contestable dans la pratique clinique, le risque étant de ne pas sélectionner la population de patients susceptibles de tirer le plus grand bénéfice du traitement. Cet essai a également permis de soulever le risque d'atteinte auditive et de colonisation des voies aériennes par des germes résistants chez les patients ayant reçu l'azithromycine. L'étude COLUMBUS (de moins grande amplitude)<sup>[93]</sup> a confirmé le bénéfice de l'azithromycine 500 mg trois fois par semaine chez des patients sélectionnés par leur très haut risque d'exacerbation (contrairement à l'essai de Albert et al.<sup>[89]</sup>) (au moins trois exacerbations l'année précédente) malgré un traitement conventionnel bien conduit. Il faut cependant remarquer que l'effet protecteur des macrolides n'est pas entièrement lié à l'activité antibactérienne, mais aussi à l'effet anti-inflammatoire et immunorégulateur<sup>[94]</sup>.

Plusieurs essais, dont certains de grande amplitude, témoignent donc de l'efficacité des antibiotiques en termes de réduction des exacerbations. Néanmoins, les experts n'en recommandent pas l'usage, ou tout du moins pas de manière systématique à l'heure actuelle<sup>[1]</sup>. En effet, les différentes études sont difficilement comparables entre elles car elles étudient des populations, des traitements et des schémas thérapeutiques différents. D'autres études sont nécessaires afin d'éclaircir la situation, premièrement sur le rapport bénéfice/risque de l'emploi de tels traitements, deuxièmement sur le phénotype des patients auxquels ils peuvent être bénéfiques et, enfin, sur leur place précise dans l'algorithme thérapeutique<sup>[92]</sup>.

## **STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Récemment, l'approche thérapeutique proposée selon le GOLD a été modifiée. Elle ne se fonde plus uniquement sur le seul critère du VEMS, ce dernier paramètre n'étant pas considéré à lui seul comme suffisamment pertinent et discriminant sur le plan clinique<sup>[1]</sup>. La nouvelle stratégie intègre donc plusieurs données : le déficit fonctionnel (VEMS), les symptômes (dyspnée, selon le questionnaire modifié du Medical Research Council) (mMRC) ou selon le CAT (COPD Assessment Test), et les antécédents d'exacerbation. Ces paramètres permettent aux auteurs de classer les patients BPCO en quatre catégories : A → D selon trois axes : les symptômes, le VEMS et le risque ultérieur d'exacerbations (Fig. 1) (Tableau 4). L'une des principales critiques que rencontre cette nouvelle classification réside dans la difficulté d'y intégrer les résultats des grandes études cliniques déjà réalisées qui se sont fondées essentiellement sur le VEMS pour sélectionner leurs patients. Toutes les organisations d'experts n'utilisent donc pas cette classification dans leurs recommandations.

Chez les patients peu symptomatiques et dont le déficit fonctionnel est faible (soit un VEMS > 50 %) pouvant correspondre au groupe A, peu d'études sont disponibles. Les patients ne représentaient généralement qu'un sous-groupe dans les différentes études réalisées. En première intention, un

bronchodilatateur de courte durée d'action peut leur être proposé (SAMA ou SABA). Si les symptômes persistent, une combinaison des deux familles pharmacologiques ou un bronchodilatateur à longue durée d'action peut être proposé. Ces propositions n'ont qu'un faible niveau d'évidence compte tenu du manque de données<sup>[1, 2, 57]</sup>.

**Tableau 4.**

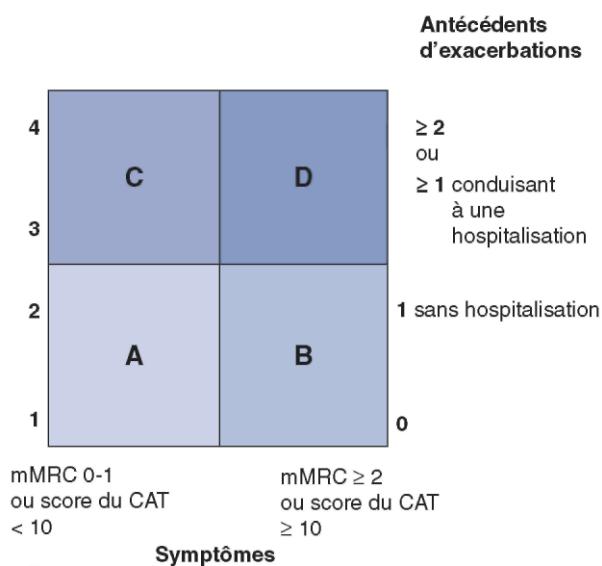
Traitements pharmacologiques de la bronchopneumopathie chronique obstructive selon le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015<sup>[1]</sup>.

Groupes de classification	Traitements de première intention	Choix alternatif	Autres traitements possibles
A	SABA ou SAMA	LAMA ou LABA ou SABA + SAMA	Théophylline
B	LAMA ou LABA	LAMA et LABA	Théophylline SAMA et/ou SABA
C	LAMA ou LABA + ICS	LAMA + LABA ou LAMA + PDE-4 ou LABA + PDE-4	Théophylline SAMA et/ou SABA
D	LABA + ICS ou LAMA	LABA + ICS + LAMA ou LABA + ICS + PDE-4 ou LABA + LAMA ou LAMA + PDE-4	Carbocystéine N-acétylcystéine SABA et/ou SAMA Théophylline

SAMA : anticholinergique à courte durée d'action ; SABA : bêta-2 agoniste à courte durée d'action ; LAMA : anticholinergique à longue durée d'action ; LABA : bêta-2 agoniste à longue durée d'action ; ICS : corticostéroïde inhalé ; PDE-4 : phosphodiesterases 4.

**Figure 1.**

Classification selon le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2015) de la bronchopneumopathie chronique obstructive<sup>[1]</sup>. mMRC : questionnaire modifié du Medical Research Council ; CAT : chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Assessment Test.



Le groupe B comporte des patients plus symptomatiques mais dont la fonction pulmonaire est relativement conservée et le risque d'exacerbation faible. Chez ces patients, un bronchodilatateur de longue durée d'action est recommandé<sup>[1, 95]</sup>. Le choix entre l'une ou l'autre grande classe pharmacologique (LAMA ou LABA) ne peut actuellement pas être à l'origine de recommandations et le choix doit être réalisé sur une base individuelle (bénéfice symptomatique, comorbidités, effets indésirables, etc.). En effet, même si certains auteurs<sup>[57]</sup> mentionnent que l'étude Prevention of Exacerbations with Tiotropium (POET)<sup>[96]</sup> montrait une réduction des exacerbations chez les patients traités par tiotropium par rapport à ceux sous salmétérol (avec une analyse pour le sous-groupe GOLD 11 en accord avec les résultats globaux), cette étude avait été réalisée dans une population enrichie en « exacerbateurs fréquents », ne correspondant donc pas à la population du groupe B. De plus, depuis la parution de cette étude, d'autres LABA (en une prise par jour notamment) et d'autres

LAMA (en deux prises par jour notamment) sont apparus sur le marché sans qu'une différence observée entre LAMA et LABA ne mérite d'être mentionnée. L'indacatérol (« ultra LABA ») (cf. supra), par exemple, a été comparé au tiotropium dans plusieurs études [32, 46, 97, 98]. Le bénéfice fonctionnel est comparable à celui obtenu avec le tiotropium. Sur le plan clinique, les résultats sont plutôt contradictoires. En effet, si l'indacatérol réduisait la dyspnée, améliorait la qualité de vie et réduisait l'utilisation des traitements de secours, le tiotropium, lui, réduisait la survenue d'exacerbation (bien que cette dernière donnée provienne de malades plus sévèrement atteints) [97]. Les différences observées sont, de plus, difficilement interprétables en termes de pertinence clinique. En cas de bénéfice symptomatique insuffisant, une double bronchodilatation associant LAMA et LABA est recommandée chez ces patients [1,57], mais il n'y aurait aucune rationalité à ajouter un ICS [64,99]. Plusieurs études rapportent un bénéfice de cette double bronchodilatation par rapport à une bronchodilatation simple [29,64,100-106]. En effet, l'étude référencée [101] étudiait la combinaison de tiotropium et de formotérol en une prise par jour par rapport à ses composants en monothérapie sous la forme d'un cross over de trois périodes de six semaines. On notait un bénéfice fonctionnel présent durant 24 heures comparé aux composants en monothérapie. Ces résultats ont été corroborés par une étude ultérieure [102] qui démontrait une amélioration du VEMS prédoze de 100 ml après un mois et une réduction de l'utilisation des médicaments de secours. L'étude SHINE [104] publiée récemment, d'une durée plus importante (six mois), objectivait effectivement un bénéfice sur le plan fonctionnel de la double bronchodilatation par glycopyrronium et indacatérol par rapport à ses composants en monothérapie ou encore par rapport au tiotropium (+80 ml de VEMS prédoze environ). Cependant, aucune de ces trois études n'a démontré de bénéfice en termes de qualité de vie selon le SGRQ et de dyspnée selon le TD1, laissant planer le doute quant à l'intérêt clinique réel de cette double bronchodilatation. En effet, bien que l'étude BLAZE [105] ait démontré un bénéfice en termes de dyspnée (évaluée selon le TD1) à la double bronchodilatation par glycopyrronium et indacatérol versus tiotropium (avec doublement du nombre de patients atteignant le seuil de pertinence clinique d'une unité), l'analyse des sous-groupes révélait que seuls les patients au déficit fonctionnel le plus prononcé bénéficiaient du traitement. Enfin, si la prescription d'ICS dans le groupe B de patients est fréquemment retrouvée en clinique, les effets indésirables auxquels ils exposent, le faible bénéfice fonctionnel qu'ils offrent et la supériorité de la double bronchodilatation LAMA + LABA dans cette catégorie de patients doivent certainement conduire à privilégier cette dernière attitude thérapeutique [64,99].

Les patients du groupe C sont peu symptomatiques mais souffrent pourtant d'une obstruction sévère et/ou sont à haut risque d'exacerbation [1]. Chez ces patients, en première intention, un LAMA ou une combinaison de LABA + ICS peuvent être choisis [8-10, 15-18, 26, 30, 32, 40, 70]. LABA et LAMA réduisent tous deux le risque d'exacerbation [8-11,14-17,26,30,32,40], avec une seule étude comparative entre ces deux traitements démontrant une légère supériorité du tiotropium par rapport au salmétérol [96]. Cela justifie l'association d'un ICS à un LABA chez ces patients, d'autant que cette double thérapeutique est plus efficace que ses composants pris isolément [9-70]. Seule l'étude INSPIRE [63] comparait l'association LABA + ICS à un LAMA sur la survenue des exacerbations. Aucune différence n'était à mentionner, rendant impossible la recommandation d'une classe pharmacologique plutôt qu'une autre. Les associations de LAMA et d'ICS n'ont pas encore été étudiées.

En seconde intention, ces patients peuvent bénéficier d'une double bronchodilatation associant LAMA et LABA [1,57]. En effet, ces patients à risque sont aussi ceux qui sont le plus susceptibles de bénéficier de ce traitement. Cette hypothèse, déjà formulée dans l'analyse post hoc de l'étude BLAZE [105], est soutenue par les résultats de la récente étude SPARK [106]. L'étude SPARK, réalisée chez 2224 patients BPCO dont le syndrome obstructif était sévère et à risque d'exacerbation, durant 64 semaines a effectivement objectivé une réduction des exacerbations modérées à sévères en comparant la double bronchodilatation par glycopyrronium et indacatérol avec l'indacatérol en monothérapie. Un bénéfice en qualité de vie (SGRQ) et sur le plan fonctionnel était également objectivé. En seconde intention, également, une association de LABA ou LAMA avec un inhibiteur de PDE-4 peut être utilisée uniquement chez les patients souffrant de bronchite chronique (cf. supra) [77].

Les patients de groupe D sont certainement les plus malades. Ils sont atteints d'un déficit fonctionnel sévère, sont très symptomatiques et à haut risque d'exacerbation [1]. En première intention, un LAMA ou une association LABA + ICS peuvent être prescrits (cf. supra). Si cela demeure insuffisant, plusieurs alternatives restent possibles :

- l'ajout d'un inhibiteur de PDE-4 au traitement de première ligne chez les patients souffrant également de bronchite chronique et présentant encore des exacerbations fréquentes [77] ;
- une double bronchodilatation LABA-LAMA, attitude supportée dans l'étude SPARK [106] ;

- une triple association de LAMA-LABA-ICS.

La triple thérapie est très fréquemment rencontrée en pratique clinique, et pourtant pas toujours justifiée. Il existe, dans la littérature, des arguments permettant d'en justifier la rationalité. Une étude [107] réalisée chez des patients souffrant d'un syndrome obstructif modéré à sévère, sélectionnés pour leur risque d'exacerbation, ne retrouvait pas de bénéfice en termes de réduction d'exacerbation (et pourtant bien sur le plan des hospitalisations causées par une exacerbation ou encore toute cause confondue). La raison en est peut-être un taux d'abandon beaucoup plus important dans le groupe contrôle. Une étude référencée [108], en accord avec les recommandations actuelles, soutenait l'idée que seuls les patients les plus malades (VEMS < 50 %) bénéficiaient de la triple thérapie. Une étude [109] de 12 semaines réalisée chez de tels patients (660 au total), de plus sélectionnés pour leur risque d'exacerbation, corroborait ces résultats en objectivant chez les patients traités par tiotropium, budésonide et formoterol, par rapport à ceux traités par tiotropium seul :

- un bénéfice fonctionnel avec majoration du VEMS prédoze (65 ml environ), majoration de la CVF de l'ordre de 53 ml prédoze et de la CI de l'ordre de 64 ml prédoze ;
- une amélioration de la qualité de vie selon le SGRQ et une diminution de l'utilisation des thérapeutiques de secours ;
- une réduction des exacerbations et des hospitalisations et visites aux urgences de l'ordre de 60 %.

## **POUR ALLER PLUS LOIN : SYNDROME MIXTE OU SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT ASTHME-BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE**

Des rapports récents ont attiré l'attention sur l'existence d'un groupe de patients BPCO qui présentent certaines caractéristiques d'asthme : une symptomatologie nocturne, une réversibilité importante au  $\beta_2$  mimétique et une inflammation bronchique et/ou systémique éosinophilique (*asthma BPCO overlap syndrome [ACOS]*) [1-110]. La proportion de cette population varie selon les critères utilisés mais pourrait représenter près de 30 % des patients BPCO [111]. Ces patients ont souvent été exclus des grandes études cliniques pharmacologiques. Ils ont un surcroît de morbidité et une tendance plus nette aux exacerbations. Des études prospectives sont nécessaires dans ce groupe de patients pour valider les stratégies thérapeutiques. On peut toutefois penser que la place des ICS va devenir plus importante et cela quel que soit le degré de sévérité de l'obstruction bronchique. Des données récentes obtenues par « post hoc analysis » indiquent d'ailleurs qu'une éosinophilie circulante supérieure à 2 % (retrouvée chez environ 50 % des patients BPCO [112]) est nécessaire pour démontrer un impact significatif des ICS ajoutés au LABA [112,113] sur la réduction des exacerbations par rapport au LABA seul chez les BPCO sévères.

## **CONCLUSION**

Des progrès pharmacologiques ont été réalisés dans le traitement de maintenance des BPCO en état stable. L'objectif est de réduire les exacerbations et les symptômes, et d'améliorer la qualité de vie. L'effet des traitements pharmacologiques sur la survie n'est pas formellement démontré. Le traitement pharmacologique de la BPCO repose toujours de façon essentielle sur l'utilisation des bronchodilatateurs, en particulier sur les  $\beta_2$  mimétiques et les anticholinergiques, qui peuvent être combinés quand c'est nécessaire. On admet aujourd'hui que les ICS doivent toujours être associés à un bronchodilatateur à longue durée d'action et être réservés aux patients exacerbateurs fréquents avec profond déficit spirométrique. Dans le futur, il est vraisemblable qu'il va falloir affiner davantage la stratégie thérapeutique en fonction du profil inflammatoire du patient et de la nature des exacerbations.

### **Déclaration d'intérêts :**

Les auteurs déclarent : Research grants de Novartis, GlaxoSmithKline (GSK), Chiesi ; Advising board de AstraZeneca, GSK, Mun-dipharma, Zambon ; Speaker fees de Novartis.

### **Points essentiels**

- La BPCO est une maladie fréquente, sous-diagnostiquée, qui peut être prévenue et traitée.

- Aucun traitement pharmacologique n'a démontré d'efficacité sur le plan du déclin de la fonction respiratoire et de la survie.
- Les bronchodilatateurs à longue durée d'action constituent la pierre angulaire du traitement. Ils améliorent la fonction respiratoire, réduisent les symptômes, améliorent la tolérance à l'effort et augmentent la qualité de vie.
- Les corticostéroïdes inhalés ne doivent jamais être utilisés en monothérapie. Ils ne doivent être prescrits que chez les patients à déficit fonctionnel sévère à haut risque d'exacerbation.
- Les mucolytiques pourraient être intéressants chez les patients à haut risque d'exacerbation et souffrant de bronchite chronique pour en réduire l'occurrence. Leur prescription systématique ne se justifie actuellement pas. Des analyses complémentaires sont nécessaires.
- La théophylline est mal tolérée et comporte un risque d'intoxication et d'interaction médicamenteuse. Un monitoring thérapeutique des doses plasmatiques est nécessaire. Il ne s'agit certainement pas d'un bronchodilatateur de premier choix. Cela dit, un bénéfice clinique a été retrouvé chez certains patients.
- L'antibiothérapie prophylactique peut certainement aider à réduire la survenue d'exacerbation chez certains patients. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les phénotypes de patients susceptibles d'en bénéficier. Leur prescription systématique ne se justifie pas à l'heure actuelle.
- Le roflumilast est actuellement recommandé chez les patients atteints d'un syndrome obstructif sévère souffrant de bronchite chronique et ayant déjà présenté des exacerbations.

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/1065188/mmc1.htm>

## Références

- [1] Vestbo J, Anzueto A, Decramer M, Fabbri LM, Jones P, Martinez F, et al. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. 2015.
- [2] Devillier P, Salvador H, Roche N, Grassin-Delyle S, Naline E, Dorocant S, et al. Long-term treatment strategy in chronic obstructive pulmonary disease: how to change the course of the disease. *Presse Med* 2014;43(12Pt1): 1368-80.
- [3] Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
- [4] Gagnon P, Saey D, Provencher S, Milot J, Bourbeau J, Tan WC, et al. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med* 2012;106:1695-705.
- [5] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-10.
- [6] Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011;140:1055-63.
- [7] Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:345-51.
- [8] Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- [9] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- [10] Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
- [11] Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Kor-ducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
- [12] Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;36:65-73.
- [13] Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falques M, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 mug twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012;141:745-52.
- [14] Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.
- [15] Reid DJ, Carlson AA. Clinical use of aclidinium in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:369-79.

- [16] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
- [17] Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:673-8.
- [18] Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;43:72-81.
- [19] Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek Jr TJ, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
- [20] Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
- [21] Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
- [22] Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:606-15.
- [23] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
- [24] Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreno C, Vinals M, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331:740-51.
- [25] Sentellas S, Ramos I, Alberti J, Salva M, Anton F, Miralpeix M, et al. Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *Eur J Pharm Sci* 2010;39:283-90.
- [26] Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010509.
- [27] Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:503-13.
- [28] Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M, et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:260-70.
- [29] Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 meg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-16.
- [30] Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting beta(2)-agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
- [31] Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurschou P, Goldstein RS, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J* 2002;9:178-85.
- [32] Jones PW, Barnes N, Vogelmeier C, Lawrence D, Kramer B. Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2011;20:380-8.
- [33] Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27.
- [34] Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, Hamilton A, Allen L, Kordu-cki L, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:629-45.
- [35] Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
- [36] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697-714.
- [37] O'DonneU DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86-94.
- [38] Wadbo M, Lofdahl CG, Larsson K, Skoogh BE, Tornhng G, Arwestrom E, et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:1138-46.
- [39] Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
- [40] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
- [41] Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C, et al. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011;105:719-26.
- [42] Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD010177.

- [43] Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fab-bri L, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 mug) improves lung function in COPD: a randomised trial. *Respir Med* 2013;107:550-9.
- [44] Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
- [45] Derom E, Strandgarden K, Schelfhout V, Borgstrom L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1931-41.
- [46] Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
- [47] Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25; 100/25 mug) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013;107: 560-9.
- [48] Barnes PJ. Theophyline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 901-6.
- [49] ZuWaUack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
- [50] Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007;101:957-62.
- [51] Fink G, Kaye C, Sulkes J, Gabbay U, Spitzer SA. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994;49:332-4.
- [52] Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:269-73.
- [53] Kirsten DK, Wegner RE, Jorres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;104:1101-7.
- [54] Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(4Pt1): 1030-6.
- [55] Schols AM, Wesseling G, Kester AD, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001;17:337-42.
- [56] Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kus-kowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
- [57] Calverley P. Current drug treatment, chronic and acute. *Clin Chest Med* 2014;35:177-89.
- [58] Hattotuwa KL, Gazycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes NC. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1592-6.
- [59] Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van Scha-dewijk A, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:517-27.
- [60] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000;320:1297-303.
- [61] Lung Health Study Research G. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
- [62] Kiri VA, Pride NB, Soriano JB, Vestbo J. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: results from two observational designs free of immortal time bias. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:460-4.
- [63] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Sto-ckley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- [64] Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
- [65] Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
- [66] Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, Shen LJ, Calverley PM, Lofdahl CG, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:1286-97.
- [67] Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
- [68] Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
- [69] Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
- [70] Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and

vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.

[71] Beghe B, Rabe KF, Fabbri LM. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:271-8.

[72] Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroker D, Bethke TD. Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.

[73] Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroek D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.

[74] Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.

[75] Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.

[76] Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbroker D, et al. Roflumilast with long-acting beta2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553-60.

[77] Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.

[78] Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:825-36.

[79] Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-21.

[80] Decramer M, Rutten-Van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.

[81] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013;144:106-18.

[82] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:187-94.

[83] Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.

[84] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZ. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest* 2014;146:611-23.

[85] Zheng JP, Zhong NS. N-acetylcysteine for COPD: the evidence remains inconclusive-authors' reply. *Lancet Respir Med* 2014;2:e3-4.

[86] Restrepo MI, Anzueto A. Macrolide antibiotics for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: are we there yet? *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1-2.

[87] Albert RK, Connell J, Criner GL, Han M, Network CCR. Azithromycin: we're there ! *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1074-5.

[88] Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravitles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.

[89] Albert RK, Connell J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JA, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 ;365:689-98.

[90] Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, Satoh-Nakagawa T, Sekizawa K, Ishida S, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;120:730-3.

[91] Pomares X, Monton C, Espasa M, Casabon J, Monso E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:449-56.

[92] He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:445-52.

[93] Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, Van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361-8.

[94] Yamaya M, Azuma A, Takizawa H, Kadota J, Tamaoki J, Kudoh S. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012;40:485-94.

[95] Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ;374: 1171-8.

- [96] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-Van Mol-ken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364: 1093-103.
- [97] Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Frit-scher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524-33.
- [98] Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 ;38:797-803.
- [99] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1: 51-60.
- [100] Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Taberer M, Kalberg C, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014;145:981-91.
- [101] Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
- [102] Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
- [103] Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014;146:309-17.
- [104] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodi-lator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013.-42:1484-94.
- [105] Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
- [106] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
- [107] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
- [108] Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012;106:91-101.
- [109] Welte T, Miravitles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Pola-nowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
- [110] Reddel HK, Becker A, Jongste JC, Drazen JM, Fitzgerald JM. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. 2015.
- [111] Nguyen MS, Nguyen Dang D, Schleich F, Manise M, Corhay JL, Louis R. Asthma-COPD overlap syndrome among patients with stable COPD. *Rev Med Liege* 2015;70:37-43.
- [112] Schleich F, Corhay JL, Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2016 [Epub ahead of print].
- [113] Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435-42.