

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

## L'ÉTUDE IMPACT DANS LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

CORHAY JL (1)

**RÉSUMÉ :** La place de la trithérapie bronchodilatatrice et anti-inflammatoire, comprenant un bêta-2 mimétique à longue durée d'action (LABA), un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) et un corticostéroïde inhalé (CSI), dans la prévention des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) n'est pas encore clairement établie, et nécessite une comparaison avec les associations de LABA-CSI ou les combinaisons LABA-LAMA. IMPACT est une étude randomisée en double aveugle de phase 3 comparant la trithérapie (LABA-LAMA-CSI) en un seul inhalateur (vilantérol 25 µg/umécildinium 62,5 µg/fluticasone furoate 100 µg) avec une association LABA-CSI (vilantérol 25 µg-fluticasone furoate 100 µg) et une combinaison LABA-LAMA (vilantérol 25 µg/umécildinium 62,5 µg) sur la réduction du taux d'exacerbations comme critère de jugement primaire, mais aussi sur la fonction respiratoire, la qualité de vie, la dyspnée et la mortalité. La trithérapie entraîne une diminution significative du taux d'exacerbations modérées ou sévères, améliore la dyspnée, la fonction respiratoire et la qualité de vie par rapport à l'association fluticasone-vilantérol et la bithérapie bronchodilatatrice umécildinium-vilantérol chez des patients BPCO symptomatiques et présentant des exacerbations, tout en étant bien tolérée. Finalement, l'étude IMPACT apporte une évidence clinique aux directives du GOLD proposant la trithérapie chez des patients BPCO symptomatiques présentant toujours des exacerbations malgré une bithérapie.

**MOTS-CLÉS :** *Aérosol - Bronchodilatateurs - Broncho-pneumopathie chronique obstructive - Corticostéroïdes inhalés - Exacerbations - Trithérapie*

### IMPACT STUDY IN COPD

**SUMMARY :** The role of the anti-inflammatory and bronchodilator triple therapy, including a long acting  $\beta$ 2-agonist (LABA), a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and an inhaled corticosteroid (ICS), in the prevention of the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is still not clearly established, and requires comparison with dual therapy (LABA-CSI or LABA-LAMA). IMPACT is a phase 3, double-blind randomized study comparing the tritherapy (LABA-LAMA-ICS) in a single inhaler (vilanterol 25 µg/umeclidinium 62.5 µg/fluticasone furoate 100 µg) with the LABA-ICS association (vilanterol 25 µg-fluticasone furoate 100 µg) and the combination LABA-LAMA (vilanterol 25 µg/umeclidinium 62.5 µg) on the reduction of the rate of exacerbation as the primary outcome, but also on the pulmonary function, the quality of life, the dyspnea and the mortality. Triple therapy by comparison with dual therapy (LABA-ICS or LABA-LAMA) improves numerous parameters such as the rate of moderate to severe exacerbations, the symptoms, the respiratory function, the quality of life, while being well tolerated. Finally, the IMPACT study gives an "evidence base" for the GOLD guidelines proposing triple therapy in symptomatic COPD patients presenting exacerbations despite dual therapy.

**KEYWORDS :** *Aerosol - Bronchodilators - Chronic obstructive pulmonary disease - Exacerbations - Inhaled corticosteroids - Triple therapy*

## INTRODUCTION

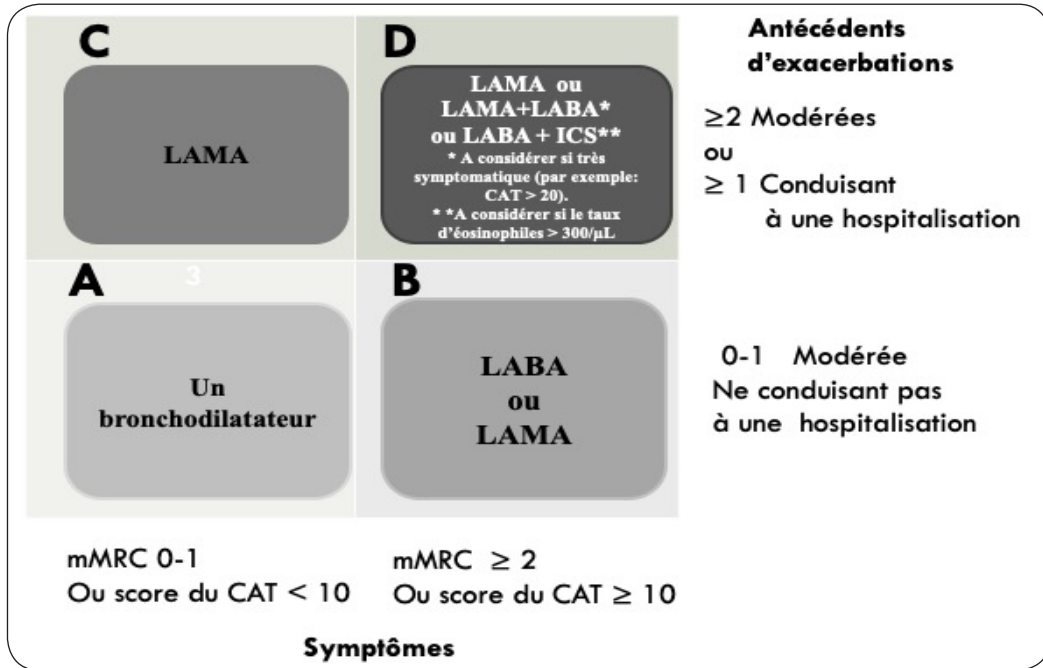
La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par des poussées régulières, appelées exacerbations. Dans les dernières recommandations du Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), la classification en 4 groupes (A, B, C, D) se base sur l'intensité des symptômes et la fréquence/sévérité des exacerbations (1). La prévention de ces exacerbations constitue une composante essentielle du traitement de fond de la BPCO (2). Les conséquences des exacerbations dans la BPCO sont, en effet, multiples : accélération du déclin annuel de la fonction respiratoire, détérioration du bien-être des patients, perte de

l'activité physique, augmentation de morbidité et de mortalité, implications économiques significatives sur les budgets de la santé et pour le patient et, finalement, augmentation de l'absentéisme au travail (3).

Selon le GOLD, le traitement initial de la BPCO dépend de la sévérité de la maladie (groupes A, B, C, D) (Figure 1) (1). Cependant, les cliniciens, dans leur prise en charge thérapeutique, peuvent aussi prendre en considération le phénotype du patient (bronchite chronique, emphysème, composante asthmatique, «fréquent exacerbateur», profil éosinophilique, présence de bronchiectasies...) (4, 5). Le GOLD recommande le recours à une trithérapie associant un bêta-2 mimétique à longue durée d'action ou LABA, un anticholinergique à longue durée d'action ou LAMA et un corticostéroïde inhalé ou CSI (LABA-LAMA-CSI) dans certaines conditions : lorsque, malgré un traitement par association LABA-LAMA, chez un patient ayant plus de 100 éosinophiles/µl de sang, il n'y a pas d'amélioration en ce qui concerne les exacerbations, ou si le patient continue à présenter des exacerbations malgré une combinaison LABA-CSI (Figure 2).

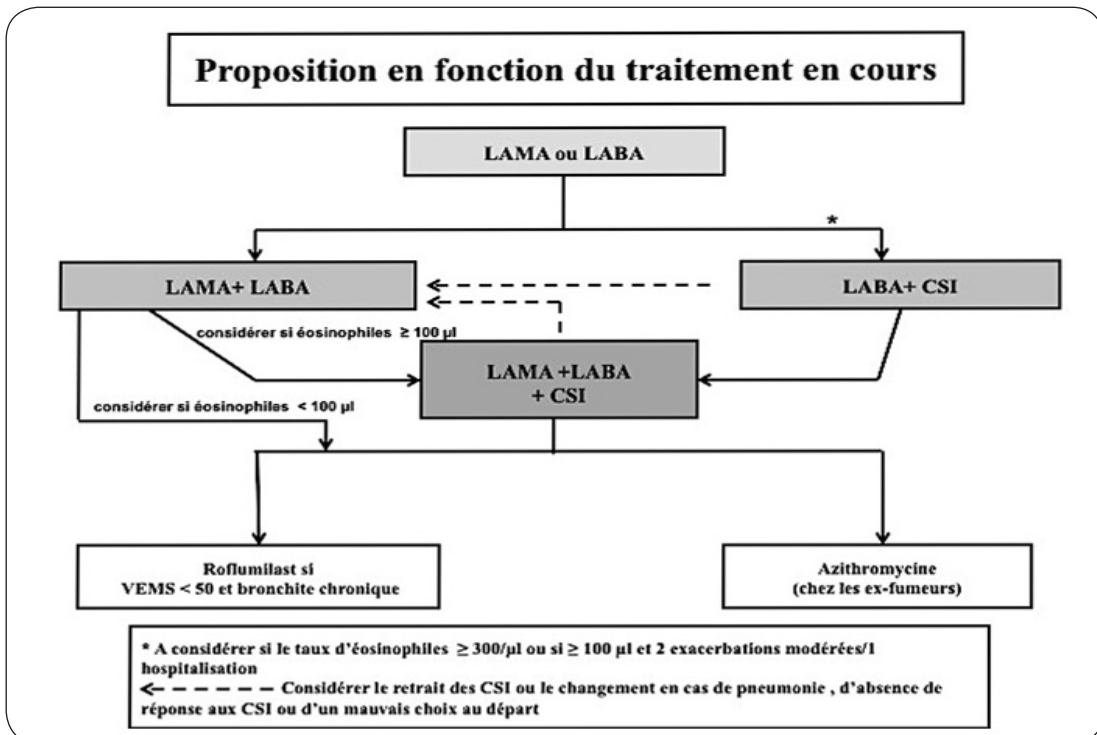
(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

**Figure 1.** Recommandations du GOLD 2019 dans le traitement de fond de la BPCO : premier choix (adapté de la référence 1)



LAMA: anticholinergiques à longue durée d'action ; LABA : bêta-2 mimétiques à longue durée d'action ; CSI: corticostéroïdes inhalés. mMRC : questionnaire modifié du Medical Research Council (échelle de dyspnée). CAT : COPD Assessment Test (mesure l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne du patient, échelle de 0-40, plus le score est élevé, plus l'impact est négatif).

**Figure 2.** Suivi du traitement pharmacologique dans la BPCO en cas de persistance des exacerbations (GOLD 2019, adapté de la référence 1)



Cependant, il manquait des études pour valider la place de la trithérapie en cas d'exacerbations persistantes, par rapport aux bithérapies existantes et, en particulier, par rapport à une bithérapie à visée bronchodilatatrice LABA-LAMA. Plusieurs études récentes (6-8) comblent ce manque, tout en permettant d'offrir un seul inhalateur avec les trois agents pharmacologiques chez des patients souvent polymédiqués.

Dans cet article, nous présentons les résultats d'une étude originale, l'étude IMPACT (Informing the Pathway of COPD Treatment) comparant l'effet d'une trithérapie LABA-LAMA-CSI avec une association LABA-CSI et une combinaison LABA-LAMA sur le taux d'exacerbations dans la BPCO. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* (6).

## PROTOCOLE DE L'ÉTUDE IMPACT

Il s'agit d'une étude randomisée de phase 3, en double aveugle, avec trois groupes parallèles et en double insu, comparant la trithérapie (vilantérol 25 µg - uméclidinium 62,5 µg - fluticasone furoate 100 µg, commercialisé par Glaxo-SmithKline sous le nom de Trelegy Ellipta®), avec une association LABA-CSI (vilantérol 25 µg/fluticasone furoate 100 µg ou Relvar Ellipta®) et une combinaison LABA/LAMA (vilantérol 25 µg/uméclidinium 62,5 µg ou Anoro Ellipta®) sur la réduction du taux d'exacerbations. Chaque traitement était administré en une fois à l'aide du même système d'inhalation de poudres sèches (Ellipta®).

Le protocole de l'étude comportait une période de «run-in» de 2 semaines sans modification du traitement de fond, une phase de traitement de 52 semaines et une phase de suivi de 30 jours. Elle a été conduite sur 1.035 sites et dans 37 pays, dont la Belgique; elle a recruté 10.355 patients, et le CHU de Liège y a également participé (9). Durant la période de «run-in», les patients étaient autorisés à poursuivre leur médication habituelle (37 % sous triple association, 29 % sous LABA-CSI et 8 % sous LABA-LAMA).

### 1. POPULATION

- Patients âgés de 40 ans ou plus.
- Antécédents documentés de BPCO.
- Fumeurs ou ex-fumeurs avec au moins 10 paquets-années.

- Patients avec : soit un VEMS (volume expiré maximum en une seconde) post-dilatation (après salbutamol 400 µg) < 50 % de la valeur prédite et ≥ 1 exacerbation modérée ou sévère (\*) dans les 12 mois précédant l'étude, soit un VEMS post-dilatation entre 50 et 80 % de la valeur prédite et ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 mois précédant l'étude.

- COPD assessment test (CAT) > 10.
- Antécédents d'asthme permis.

## 2. POINTS D'INVESTIGATION

### 1) Objectif primaire

Le critère de jugement primaire est le taux annuel d'exacerbations modérées et sévères durant le traitement de 52 semaines par uméclidinium-vilantérol-fluticasone. Les deux points d'investigation co-primaires sont la comparaison avec le traitement par uméclidinium-vilantérol et par fluticasone-vilantérol.

### 2) Objectifs secondaires les plus importants

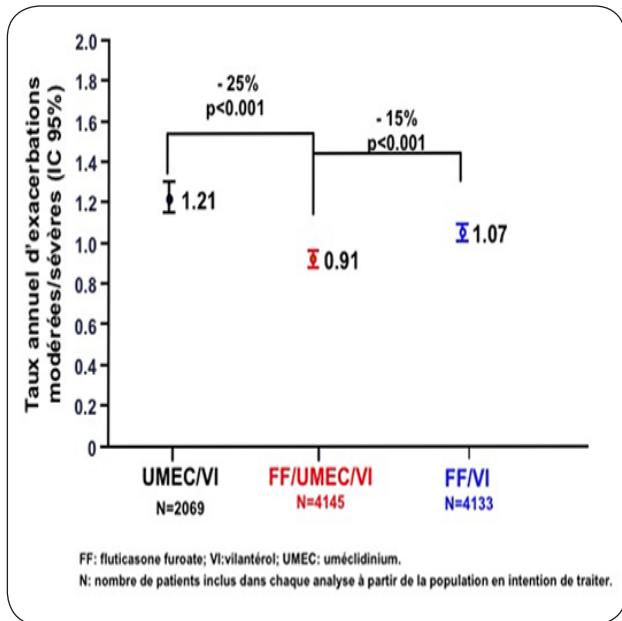
Plusieurs critères de jugement secondaires ont également été pris en considération : effet de la trithérapie sur la fonction respiratoire (VEMS vallée ou résiduel : au matin et avant la prise du traitement), la qualité de vie (questionnaire respiratoire de Saint-Georges), l'effet sur la dyspnée évalué par le score du Transition Dyspnea Index ou TDI et le délai avant la première exacerbation modérée ou sévère. Une analyse des résultats sur les exacerbations en fonction du taux des éosinophiles (< 150 et ≥ 150 cellules/µl) lors de l'inclusion dans l'étude a aussi été prévue dans l'analyse, de même que le taux de mortalité toutes causes confondues, sans oublier une analyse des effets indésirables, dont les pneumonies.

## RÉSULTATS DE L'ÉTUDE IMPACT (6)

Au total, 10.355 patients ont été randomisés puis analysés pour l'efficacité clinique. Les hommes représentaient 66 % de la population étudiée, l'âge moyen était de 65,3 ± 8,3 ans et le VEMS post-dilatation moyen atteignait 45,5 ± 14,8 %. Une réversibilité (définie par une augmentation du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 ml après

(\*) Exacerbation modérée : exacerbation nécessitant la prise de corticostéroïdes par voie systémique et/ou d'antibiotiques; exacerbation sévère : exacerbation nécessitant une hospitalisation ou entraînant le décès.

**Figure 3.** Réduction significative du taux d'exacerbations modérées/sévères sous trithérapie (vilantérol-umécliclinium-fluticasone furoate) par rapport à l'association LABA-CSI (vilantérol-fluticasone) et une combinaison LABA-LAMA (vilantérol-umécliclinium) (Etude IMPACT, adapté de la référence 6).



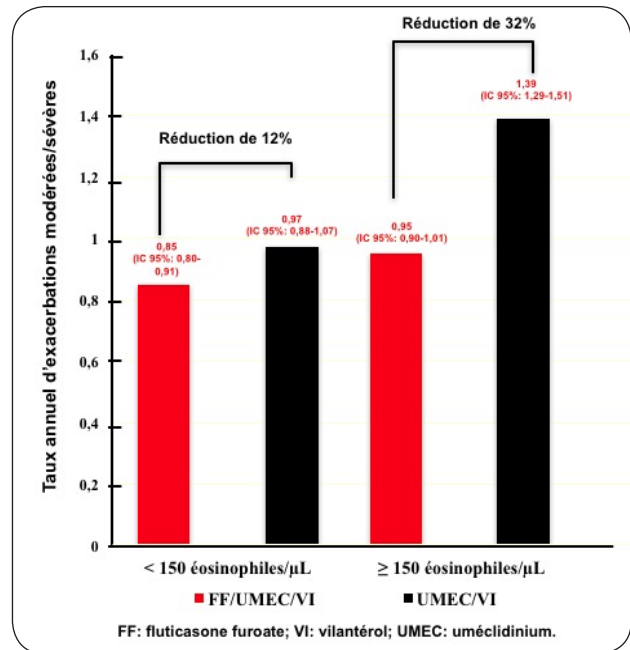
prise de 400 µg de salbutamol) était retrouvée chez 18 % des patients; 48 % des patients étaient GOLD 3 et 16 % GOLD 4, 70 % appartenait au groupe D et 30 % au groupe B. Un total de 57 % des patients avait un taux d'éosinophiles lors de l'inclusion dans l'étude  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}$ , 38 % des patients étaient sous trithérapie et 70 % des patients prenaient des CSI.

## EXACERBATIONS

La trithérapie réduit le taux d'exacerbations modérées à sévères et ce, durant les 52 semaines de traitement, de 25 % par rapport à l'association umécliclinium-vilantérol (0,91 exacerbations par an contre 1,21 :  $p<0.001$ ) et de 15% par rapport à l'association vilantérol-fluticasone (0,91 contre 1,07 :  $p<0.001$ ) (Figure 3).

Le délai avant la première exacerbation était significativement plus long avec la trithérapie avec, notamment, une diminution du risque d'exacerbations de 16 % par rapport à l'association umécliclinium-vilantérol (hazard ratio 0,84 : IC 95 %, 0,78 à 0,91;  $p<0,001$ ) et de 15 % par rapport à l'association fluticasone-vilantérol (hazard ratio 0,85 : 95% IC : 0,80 à 0,91;  $p<0,001$ ).

**Figure 4.** Réduction du taux annuel des exacerbations modérées/sévères avec la trithérapie par rapport à la bronchodilatation double en fonction du taux d'éosinophiles ( $< 150$  et  $\geq 150$  éosinophiles/ $\mu\text{L}$ ) (Etude IMPACT, adapté de la référence 6)



Le taux annuel d'exacerbations sévères était diminué de 34 % avec la triple association par rapport à la double bronchodilatation umécliclinium-vilantérol (rate ratio 0,66; IC 95 %, 0,56 à 0,78;  $p<0,001$ ), mais il n'y avait pas de différence significative dans la réduction du taux d'exacerbations sévères par rapport à l'association fluticasone-vilantérol (rate ratio 0,87; IC 95 %, 0,76 à 1,01; baisse de 13 %;  $p = 0,06$ ).

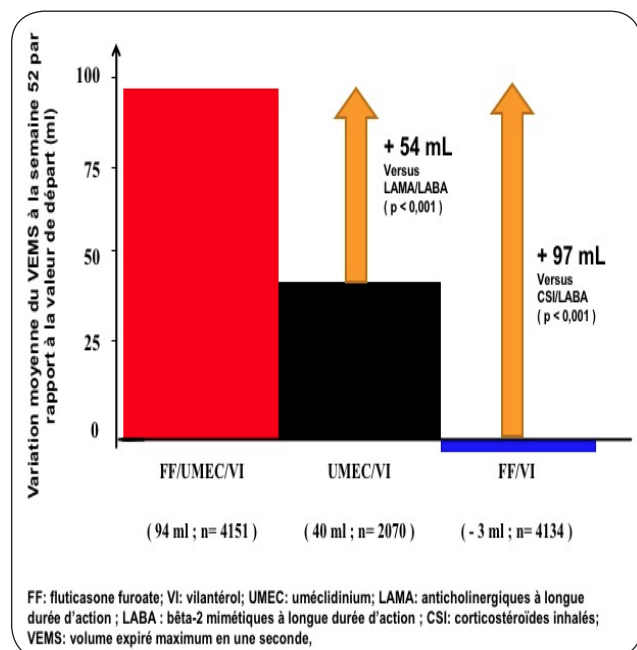
Dans une analyse pré-spécifiée, la trithérapie s'est révélée plus efficace que les doubles associations pour réduire le taux d'exacerbations modérées ou sévères et ce, indépendamment du taux d'éosinophiles de base. Néanmoins, la réduction était plus importante chez les patients avec un taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude  $\geq 150$  / $\mu\text{L}$  et ce, surtout en comparaison avec la double bronchodilatation (Figure 4).

## EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE, LA QUALITÉ DE VIE ET LA DYSPNÉE

Pour ce qui concerne l'analyse spirométrique, l'amélioration du VEMS vallée à 52 semaines par rapport à la valeur basale pour la trithérapie



**Figure 5.** Amélioration significative du VEMS allée à un an sous trithérapie (vilantérol-umécliclidinium-fluticasone furoate) par rapport à l'association LABA-CSI (vilantérol-fluticasone) et une combinaison LABA-LAMA (vilantérol-umécliclidinium) (adapté de la référence 6)



est de 97 ml (IC 95%, 85 -109;  $p < 0,001$ ) par rapport à l'association fluticasone-vilantérol et de 54 ml (IC 95%, 39 à 69;  $p < 0,001$ ) par rapport à l'association umécliclidinium-vilantérol (Figure 5).

Une amélioration significative de la qualité de vie (mesurée avec le questionnaire respiratoire de Saint-George) a été notée après 4, 28 et 52 semaines avec la trithérapie par rapport aux deux associations doubles; l'amélioration était maximale à la 28<sup>ème</sup> semaine et se maintenait à ce niveau jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine. A 52 semaines, le pourcentage de patients atteignant le seuil de signification clinique minimum (réduction de 4 unités) était plus important avec la trithérapie (42 %) qu'avec les deux autres associations (34 %) ( $p < 0,001$ ).

Dans un sous-groupe de 5.058 patients, le pourcentage de patients qui présentaient une amélioration cliniquement significative de la dyspnée, définie par une augmentation du score du «Transition Dyspnea Index» (TDI) d'au moins une unité, était plus important avec la trithérapie (36 %) qu'avec les associations doubles (29 % pour fluticasone-vilantérol et 30 % pour umécliclidinium-vilantérol :  $p < 0,001$ ).

## EFFETS SUR LA MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES

Une réduction du risque de mortalité globale de 42 % ( $p = 0,01$ ) a été observée dans le groupe sous trithérapie par rapport au groupe avec la double bronchodilatation LABA-LAMA; par contre, la diminution de la mortalité était semblable dans les deux groupes prenant des CSI. Un comité d'adjudication était responsable de l'examen de tous les événements mortels (après randomisation) et de l'attribution d'une cause principale aux décès. L'étude a montré une diminution des causes respiratoires et cardiovasculaires de décès dans les groupes prenant des CSI par rapport au groupe prenant le double traitement bronchodilatateur umécliclidinium-vilantérol.

## PROFIL SÉCURITAIRE

L'incidence des effets indésirables des traitements était, dans l'ensemble, en accord avec leurs profils de tolérance déjà connus et assez semblables. Une incidence plus élevée de pneumonies a, cependant, été mise en évidence dans les associations avec CSI (8 % pour la trithérapie et 7 % pour l'association LABA-CSI), par rapport à l'association LABA-LAMA (5 %). Il en est de même pour les candidoses oro-pharyngées : 4 % pour la trithérapie et l'association vilantérol-fluticasone contre 2 % pour la combinaison umécliclidinium-vilantérol.

## DISCUSSION

L'étude IMPACT a permis de montrer qu'une triple association bronchodilatatrice et anti-inflammatoire (vilantérol-umécliclidinium-fluticasone ou Trelegy®), chez des patients BPCO symptomatiques et présentant des exacerbations, est supérieure à une bithérapie LABA-CSI (vilantérol-fluticasone) ou LABA-LAMA (vilantérol-umécliclidinium) dans la réduction des exacerbations (modérées et sévères) à 52 semaines, et dans l'amélioration des symptômes, de la fonction respiratoire et de la qualité de vie.

Parmi les grands avantages de cette étude, nous relevons le nombre important de patients inclus (10.355 patients) et le fait qu'elle utilise, dans la comparaison des trois bras, les mêmes molécules, aux mêmes doses et dans le même inhalateur (Ellipta®).

L'étude IMPACT est une étude pivot qui sera incontournable dans les années à venir, car elle justifie l'emploi de la trithérapie chez des patients sévères et avec des exacerbations persistantes

malgré l'utilisation d'associations LABA-LAMA ou LABA-CSI. Finalement, l'étude IMPACT donne un support factuel («Evidence-Based Medicine») aux directives du GOLD 2019 chez les patients sous bithérapie et qui continuent de présenter des exacerbations. En effet, comme suggéré par le GOLD, la trithérapie réduit le taux d'exacerbations modérées à sévères et allonge le temps avant la première exacerbation par rapport au LABA-LAMA et LABA-CSI. La trithérapie entraîne aussi une diminution du taux des exacerbations sévères (requérant une hospitalisation) de 34 % par rapport au LABA-LAMA. Ce bénéfice surpasse largement le risque accru de pneumonies suite à l'utilisation de CSI.

La trithérapie s'est aussi révélée plus efficace que les doubles associations pour réduire le taux d'exacerbations modérées ou sévères et ce, indépendamment du taux d'éosinophiles de base, même si la réduction était plus importante chez les patients avec un taux d'éosinophiles sanguins lors de l'inclusion dans l'étude  $\geq 150/\mu\text{l}$ . Il est maintenant admis que le taux d'éosinophiles sanguins constitue un biomarqueur utile pour prédire la réponse aux CSI, et cela, même si la valeur seuil n'a pas été définie avec certitude (10-12). Cependant, pour introduire des CSI, le nouveau GOLD suggère un taux d'éosinophiles de  $100/\mu\text{l}$  et des exacerbations ( $\geq 2$  modérées ou  $\geq 1$  sévères) ou un taux  $> 300/\mu\text{l}$  (1).

Contrairement à l'étude FLAME (13) où la bronchodilatation double à longue durée d'action s'était révélée supérieure à l'association LABA-CSI pour la réduction du taux d'exacerbations, dans l'étude IMPACT l'association LABA-CSI s'est révélée plus efficace que l'association LABA-LAMA dans la réduction du taux d'exacerbations. Cependant, la double bronchodilatation demeure la pierre angulaire du traitement de fond de la BPCO dans les classes B à D de la nouvelle classification. Cette différence pourrait être liée au choix des molécules utilisées (indacatérol/glycopyrronium *versus* fluticasone-salmétérol dans l'étude FLAME), à la différence de protocole des études, et en particulier de la «run-in period», et de la population étudiée (plus d'exacerbations et de patients avec exacerbations fréquentes dans l'étude IMPACT avec 70 % de GOLD D de la nouvelle classification contre 31 % seulement dans l'étude FLAME). Ainsi, dans l'étude IMPACT, durant la période de «run-in», les patients pouvaient poursuivre leur traitement de fond, alors que 70 % d'entre eux étaient sous CSI. Ainsi, l'arrêt brutal de ces CSI chez 70 % des patients du groupe LABA-LAMA peut avoir augmenté le taux d'exacerbations au début de l'étude chez

des patients particulièrement corticosensibles ou présentant des antécédents d'asthme, alors que, dans l'étude FLAME, les CSI étaient arrêtés un mois avant la randomisation et les antécédents d'asthme étaient un critère de non-inclusion dans l'étude.

La réduction des exacerbations s'accompagne, dans l'étude IMPACT, d'une répercussion positive sur la qualité de vie et la dyspnée. L'impact de la trithérapie sur la mortalité totale (critère d'évaluation secondaire préalablement défini), avec une réduction du risque de 42 % par rapport à la bithérapie LABA-LAMA, est impressionnant. La diminution de la mortalité est, par ailleurs, présente dans les deux groupes prenant des CSI, ce que les études TORCH (14) et SUMMIT (15), conçues pour étudier l'effet d'associations LABA-CSI, n'avaient pu démontrer auparavant. Quant à savoir si la baisse de la mortalité pourrait être liée à la baisse du taux d'exacerbations avec la trithérapie (sous-analyse en cours), il conviendrait de planifier une étude qui aurait comme critère de jugement primaire la mortalité pour confirmer ces résultats.

## CONCLUSION

En conclusion, l'étude IMPACT apporte de manière incontestable des arguments pour une utilisation plus large de la trithérapie chez des patients BPCO présentant des exacerbations malgré une bithérapie, d'autant plus qu'elle est bien tolérée. Par ailleurs, sous certaines conditions (chapitre 4), la trithérapie comprenant l'umécldinium-vilantérol-fluticasone ou Trelegy® est remboursée par l'INAMI depuis le 01/08/2018. L'étude IMPACT n'a pas encore révélé tous ses secrets et nous sommes convaincus que des sous-analyses devraient être bientôt publiées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. (2018). En ligne: <https://goldcopd.org/gold-reports/> consulté le 19/12/2018.
2. Debrus C, Bonhomme O, Corhay JL.— Réduction des exacerbations dans la BPCO : Défi en 2017. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 74-80.
3. Corhay JL, Nguyen DD, Louis R.— Les exacerbations dans la BPCO : un fardeau à réduire. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 691-696.
4. Corhay JL, Schleich F, Louis R.— Phénotypes dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 415-421.

5. Corhay JL.— Médecine personnalisée : Traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 310-315.
6. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al.— Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*, 2018, **378**, 1671-1680.
7. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al.— Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE) : a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, **391**, 1076-1084.
8. Corhay JL, Bonhomme O, Guiot J.— Le médicament du mois : Trimbrow® ou triple association bronchodilatatrice et anti-inflammatoire en aérosol dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 480-484.
9. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, et al.— A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J*, 2016, **48**, 320-330.
10. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al.— 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**, 435-442.
11. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al.— Blood Eosinophils : A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, **192**, 523-525.
12. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK.— Eosinophils in COPD : just another biomarker ? *Lancet Respir Med*, 2017, **5**, 747-759.
13. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al.— Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, **374**, 2222-2234.
14. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, et al.— Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 775-789.
15. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al.— Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, **387**, 1817-1826.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Corhay Jean-Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, B-35, 4000 Liège, Belgique.  
Email : jlcorhay@chu.ulg.ac.be