



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH



# Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française

*Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française*

M. Zysman<sup>a</sup>, F. Chabot<sup>a</sup>, P. Devillier<sup>b</sup>, B. Housset<sup>c</sup>,  
C.M. Panzini<sup>d</sup>, N. Roche<sup>e,\*</sup>, pour la Société de  
Pneumologie de Langue Française (SPLF)

<sup>a</sup> EA Ingres, département de pneumologie, université de Lorraine, CHU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>b</sup> UPRES EA 220, département des maladies des voies respiratoires, hôpital Foch, université Versailles-Saint-Quentin, 92150 Suresnes, France

<sup>c</sup> Service de pneumologie, UPEC, université Paris-Est, UMR S955, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

<sup>d</sup> Service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Inserm, université Pierre-et-Marie-Curie, UMRS 1158, 75013 Paris, France

<sup>e</sup> Service de pneumologie, hôpital Cochin, AP–HP, EA2511, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France

Received 22 July 2016; accepted 23 July 2016

## KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;

**Summary** The Société de Pneumologie de Langue Française proposes a decision algorithm on long-term pharmacological COPD treatment. A working group reviewed the literature published between January 2009 and May 2016. This document lays out proposals and not guidelines.

\* Corresponding author. Pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

E-mail address: [nicolas.roche@aphp.fr](mailto:nicolas.roche@aphp.fr) (N. Roche).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.004>

0761-8425/© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Background  
therapeutics;  
Inhaled drug therapy;  
Therapeutic  
optimization;  
Bronchodilatation

It only focuses on pharmacological treatments except vaccinations, smoking cessation treatments and oxygen therapy. Any COPD diagnosis, based on pulmonary function tests, should lead to recommend smoking cessation, vaccinations, physical activity, pulmonary rehabilitation in case of activity limitation, and short-acting bronchodilators. Symptoms like dyspnea and exacerbations determine the therapeutic choices. In case of daily dyspnea and/or exacerbations, a long-acting bronchodilator should be suggested (beta-2 agonist, LABA or anticholinergics, LAMA). A clinical and lung function reevaluation is suggested 1 to 3 months after any treatment modification and every 3–12 months according to the severity of the disease. In case of persisting dyspnea, a fixed dose LABA + LAMA combination improves pulmonary function (FEV1), quality of life, dyspnea and decreases exacerbations without increasing side effects. In case of frequent exacerbations and a  $FEV1 \leq 70\%$ , a fixed dose long-acting bronchodilator combination or a LABA+ inhaled corticosteroids (ICS) combination can be proposed. A triple combination (LABA + LAMA + ICS) is indicated when exacerbations persist despite one of these combinations. Dyspnea in spite of a bronchodilator combination or exacerbations in spite of a triple combination should lead to consider other pharmacological treatments (theophylline if dyspnea, macrolides if exacerbations, low-dose opioids if refractory dyspnea).

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

#### MOTS CLÉS

Bronchopneumopathie chronique obstructive ;  
Traitement de fond ;  
Thérapeutiques inhalés ;  
Optimisation thérapeutique ;  
Bronchodilatation

**Résumé** La Société de pneumologie de langue française a souhaité proposer un algorithme décisionnel concernant les traitements de fond de la BPCO. Un groupe de travail a revu la littérature publiée entre 2009 et mai 2016. Ce document expose des propositions et non des recommandations. Il ne porte que sur les traitements médicamenteux hors vaccinations, médicaments du sevrage tabagique et oxygénothérapie. Tout diagnostic de BPCO, basé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, conduit à recommander le sevrage tabagique, les vaccinations, l'activité physique, la réhabilitation en cas de limitation des activités et des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, on propose un bronchodilatateur de longue durée d'action :  $\beta 2$ -agoniste (LABA) ou anti-muscarinique (LAMA). Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO. Si la dyspnée persiste, une double bronchodilatation (LABA + LAMA) améliore la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminue les exacerbations sans augmenter les effets indésirables. En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal, avec un  $VEMS \leq 70\%$ , on peut proposer une association LABA + LAMA ou une association LABA + corticostéroïdes inhalés (CSI). La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une de ces options. La persistance de la dyspnée malgré une double bronchodilatation ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait discuter d'autres traitements (théophylline si dyspnée, macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire).

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

## English version – Recommendations – Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française

### Introduction—objective

In 2011, the GOLD committee (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) suggested a new classification of subtypes of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), notably modified compared to previous

references [1]. The resulting therapeutic proposals were also very different from those used previously. This new classification has been debated in France and in many other countries, and it was not endorsed by several scientific societies including the French Society of Pneumology (Société de Pneumologie de Langue Française [SPLF]). However, there are some undeniable improvements, especially since clinical criteria were put forward in assessing the impact of the disease, in addition to the severity of airflow limitation defined by the forced expiratory volume in 1 second (FEV1). These criteria refer to the magnitude of dyspnea according to the modified Medical Research Council (MRC) scale, the impact on health status assessed by the COPD Assessment

Test (CAT) or the Clinical COPD Questionnaire (CCQ), and the number of exacerbations (with a special reference for those leading to hospitalisation). The reinforcement of messages about non pharmacological treatments (especially about the importance of physical activity in COPD management), the presence of a chapter dedicated to comorbid conditions and of an autonomous document dedicated to the Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), developed in collaboration with the Global INitiative for Asthma (GINA) committee, should be highlighted.

Despite these positive elements, this GOLD classification has been subject to concerns from the International Scientific Community and is about to change. The SPLF underlined in 2012 the potential limitations of its use in routine practice [2], especially the relative complexity of taking numerous criteria into account, the heterogeneity of the risk of exacerbations within the groups of high-risk patients (depending on whether they fall into these categories due to FEV<sub>1</sub>, the number of exacerbations or both criteria), and the absence of sufficient evidence supporting some therapeutic proposals, and/or their inconsistency with the indications from the marketing authorization in France/Europe.

For these reasons, the 2011–2016 recommendations of the GOLD committee are not currently endorsed by the SPLF, even though the interest of integrating different clinical criteria in order to assess patients with COPD is recognized. Therefore the SPLF decided to suggest an alternative to these international recommendations, more simple to use and aligned with the results of therapeutic trials.

These are suggestions whose sole purpose is to provide a basis for consideration and not recommendations since the method used (see below) does not follow the recommendations from the French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé [HAS]) regarding the development of guidelines for clinical practice (especially due to a limited task force, different management of links of interest, the absence of a standardized reading grid, and the absence of rating for the level of evidence and for the proposals' strength).

The proposals presented here are for patients with COPD without associated asthma. The main criteria to take into account to evoke an associated asthma in a patient with COPD are included in the recent GOLD document on ACOS (available at <http://www.goldcopd.org> and <http://www.ginasthma.org>):

- history of asthma diagnosis, especially before 40 years old;
- major variability of the symptoms and of the level of air-flow limitation (variations > 400 mL) and;
- personal or familial history of allergies, or familial history of asthma.

Help for smoking cessation (first step of the management), vaccinations, oxygen therapy, rehabilitation, and endoscopic or surgical treatments are not specifically discussed in this paper.

## Methods

The positions exposed in the present document rely on a review of the literature published from January 1st, 2009 (date of the previous recommendations from the

SPLF) until May 20th, 2016, with a selection from all abstracts published in Medline or in the Cochrane library for meta-analyses. The terms used were: "COPD [MeSH]" in association with: "therapeutics [MeSH]", "therapy", "drug therapy [MeSH]", or "treatment outcome [MeSH]". Randomized trials and meta-analyses, published in English and French journals were selected. We excluded articles describing a protocol, studies referring to other diseases, and studies with obvious major bias. Pharmacology and biology studies, techniques of physical therapy and of pulmonary rehabilitation, alternative medicines (acupuncture, tai-chi), surgical and endoscopic treatments of emphysema, pulmonary hypertension and respiratory failure treatments (oxygen therapy, ventilation) were all disregarded.

Only the drugs currently available in France or possibly about to be (notification or current evaluation from the HAS, transparency committee, entitling to a reimbursement) are discussed (including the molecules which are not available on their own but part of the formulation of available therapeutic associations). Short-acting bronchodilators are not discussed due to the lack of new data.

The authors of this document wrote this paper, which was submitted to a reading group of pulmonologists from various modes of practices and of general practitioners (Appendix 1). The text, modified according to the comments received, was submitted to the scientific committee of the SPLF. The authors' declarations of interests are available from the SPLF and at the end of this document.

The notion of clinical relevance or significance of differences between treatments is often discussed in this paper. For the record, the thresholds usually used to define minimal clinically relevant differences are: 100 mL for FEV<sub>1</sub>, 4 points for the quality of life Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and 1 point for the dyspnea questionnaire named Transitional dyspnea index (TDI) [3]. The value of these thresholds depending on the situations is debated [4], but this discussion is out of the scope this paper.

## Inhaled therapies

### Long-acting bronchodilators as a monotherapy *Long-acting* $\beta$ 2-agonist

Compared to a placebo in treatment-naïve patients, indacaterol has shown statistically significant and clinically relevant improvements of FEV<sub>1</sub>, quality of life, and dyspnea [5]. Compared to salmeterol, it improves significantly but modestly FEV<sub>1</sub> at 12 weeks, quality of life, and dyspnea [6]. Besides, the non-inferiority of indacaterol compared to tiotropium regarding FEV<sub>1</sub> was demonstrated, but with a lower number of exacerbations in the tiotropium group [7]. Another long-acting  $\beta$ 2-agonist (LABA), olodaterol, provides bronchodilation over 24 hours with a satisfying tolerability profile [8,9]. It has shown statistically significant improvements of quality of life compared to the placebo, without reaching the clinical relevance threshold [10].

Randomized trials of sufficient duration (at least one year) testing a LABA arm versus a placebo did not show any additional risk in the first arm, especially at the cardiovascular level.

### Long-acting anticholinergics

Regarding long-acting anticholinergics (LAMA), tiotropium has proven its usefulness compared to a placebo in several large studies, especially by extending the time to the first exacerbation (16.7 versus 12.5 months,  $P < 0.001$ ) [11,12]. Tiotropium showed superiority compared to salmeterol for preventing exacerbations [13]. Similarly, tiotropium was found superior to indacaterol for exacerbations prevention over one year [7]. Moreover, the preventive effect of tiotropium on exacerbations is similar to the association of salmeterol and fluticasone [14].

More recently, it was evidenced that glycopyrronium (administered once a day), compared to a placebo, improves FEV1, and extends the time to the first exacerbation. Studies comparing glycopyrronium to tiotropium showed a non-inferiority of glycopyrronium regarding FEV1, dyspnea (TDI), quality of life (SGRQ), and risk of exacerbations [15].

Umeclidinium (administered once a day), compared to a placebo, also improves FEV1, quality of life (SGRQ), and dyspnea [16].

Acclidinium (administered twice a day) has a European marketing authorization but is not reimbursed in France. Compared to the placebo at 24 weeks, it has shown statistically significant and clinically relevant improvements in FEV1, quality of life, and dyspnea [17,18] with a similar effect to that of tiotropium [19].

In terms of tolerability, an increased risk of death and of cardiovascular events was suspected with tiotropium administered using Respimat® (soft mist inhaler) versus Handihaler® (dry powder inhaler), especially in a large observational study [20]. No additional risk was observed in patients using Respimat® in a large randomized trial conducted more recently in order to scientifically explore this point [21].

### Fixed-dose combination of bronchodilators: LABA + LAMA

The relevance of a short-acting dual bronchodilator therapy was demonstrated in the 1990s; more than 20 years later, the benefit of free combinations (separated products) of long-acting bronchodilators was demonstrated in terms of FEV1 and symptoms, with, for instance, the association of tiotropium to formoterol [22]. Nowadays, the therapeutic armamentarium has been enriched with several treatments combining a LAMA and a LABA in a fixed-dose association, among which some have a very long duration of action (24 hours).

The current European marketing authorizations for LABA + LAMA fixed-dose combinations have been granted for continuous bronchodilator treatment to reduce symptoms in adults suffering from moderate to very severe COPD.

### Efficacy

#### Indacaterol/glycopyrronium

In a study by Bateman et al. [23], the fixed-dose combination indacaterol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) or QVA 149 was compared to each component of the combination, according to a randomized double-blind design over 26 weeks, in 2,144 patients suffering from moderate to severe COPD. The study also included an open-label tiotropium group (18 µg) and a placebo group. The main objective was

reached: the active molecules have proven their statistically and clinically significant superiority compared to the placebo in terms of FEV1. However, the differences observed between indacaterol/glycopyrronium and each component or tiotropium did not reach the clinical relevance threshold usually admitted (FEV1 difference of  $< 100$  mL).

The fixed-dose combination indacaterol/glycopyrronium was compared to glycopyrronium (50 µg), according to a randomized double-blind design over 64 weeks, in 2224 patients suffering from severe to very severe COPD, who have experienced at least one exacerbation the previous year [24]. The study also included a tiotropium arm (18 µg) administered open-label. The main objective was reached: the annual frequency of the moderate to severe exacerbations was lower with indacaterol/glycopyrronium than with glycopyrronium (0.84 versus 0.95 exacerbations/year, i.e. a relative decrease of 12%,  $P = 0.038$ ). The difference between indacaterol/glycopyrronium and tiotropium was not statistically significant. There was no significant difference between glycopyrronium and tiotropium.

A double-blind crossover study [25] demonstrated an improvement of dyspnea assessed with the TDI, in participants taking indacaterol/glycopyrronium compared to the placebo and tiotropium, yet the difference was not clinically relevant between indacaterol/glycopyrronium and tiotropium. Only the subgroup of patients with severe COPD seemed to benefit from the indacaterol/glycopyrronium combination versus tiotropium regarding dyspnea (measured with the TDI), but not the patients suffering from moderate COPD; yet, this was a post-hoc analysis whose results need to be confirmed.

#### Umeclidinium/vilanterol

The study by Donohue et al. [26], which included 1532 patients with moderate to severe COPD, over 24 weeks, reached its main objective: FEV1 significantly improved with the umeclidinium/vilanterol combination at 24 hours (clinically relevant compared to the placebo, but not compared to each separate component). Likewise, regarding the secondary objectives, an improvement compared to the placebo was noticed for dyspnea (clinically relevant difference) and for use of rescue medications compared to the placebo.

There is also a benefit with this combined treatment at 24 weeks compared to tiotropium [27], with a statistically significant but clinically not relevant improvement of FEV1, which is associated to an improvement of quality of life and dyspnea. Over 12 weeks, the umeclidinium/vilanterol (combined) and tiotropium + indacaterol (separate) combinations provide similar effects in terms of pulmonary function, dyspnea, and quality of life [28].

#### Acclidinium/formoterol

The fixed-dose combination of acclidinium and formoterol (400 µg/12 µg) was compared to each of its components, over 26 weeks, in 1692 patients suffering from moderate to severe COPD. It has proven its significant superiority, in terms of FEV1, compared to acclidinium alone (difference clinically relevant) and to formoterol alone (difference not clinically relevant) [29]. A significant and clinically relevant improvement of dyspnea (TDI) compared to the placebo was also reported.

This combination benefits from a European marketing authorization, but is not currently reimbursed in France.

### *Tiotropium/olodaterol*

The clinical efficacy of the tiotropium/olodaterol fixed combination (5 µg/5 µg, solution for inhalation, two doses once a day) has been mainly tested in two 52-week studies versus monocomponents (tiotropium or olodaterol) in 5162 patients [30]. The association has been more effective than monocomponents in terms of lung function assessed by post-dose FEV1 0–3 h area under the curve. Differences in terms of trough FEV1, dyspnea and health status were statistically significant but their magnitude was less than the corresponding minimal clinically important differences.

### **Tolerance**

The trials conducted on bronchodilator combinations did not highlight any difference in terms of serious adverse effects with these treatments compared to the placebo or to each component, including for cardiovascular effects [22–26,28–31].

It should be emphasized that no study was conducted on populations presenting a significant number of patients with markedly greater potential for adverse events (patients who are often excluded from randomized trials), with a follow-up beyond one year. Thus, it is impossible to assess the benefit-risk ratio with a high level of evidence for these combinations in the long run in patients presenting a greater cardiovascular risk, for instance.

### **To summarize**

In general, there does not seem to be any clinically relevant difference in terms of efficiency between the available long-term associations of bronchodilators [31,32].

### *Survival*

No benefit from a double bronchodilation was clearly identified in terms of survival versus a monotherapy or placebo, even though a recent meta-analysis suggests that the combination of a LABA and a LAMA could provide a slight benefit in that matter compared to a LAMA used alone [33].

### *Pulmonary function*

There is a minor significant benefit from a double bronchodilation (LABA + LAMA) versus a monotherapy regarding FEV1, as well as a decrease in the use of rescue medications [21–27,34].

### *Symptoms/dyspnea*

However, for symptoms (dyspnea: TDI) [23,25,26,35] or quality of life (SGRQ) [23–25], the benefit of a double bronchodilation is less clearly identified, except perhaps in patients suffering from frequent exacerbations [24].

Regarding dyspnea, it should be noted that this criterion was the primary objective for only one study; it showed a statistically significant benefit in favor of the indacaterol/glycopyrronium combination, which was clinically relevant versus a placebo but not versus tiotropium [25].

### *Exacerbations*

In patients with a FEV1 < 50% of the predicted value and at least one exacerbation within the previous year, the indacaterol/glycopyrronium combination reduces significantly the number of exacerbations compared to glycopyrronium

alone (relative reduction of 12%,  $P=0.038$ ) and not significantly compared to tiotropium (–10%,  $P=0.096$ ) [24].

### **Inhaled corticosteroids alone or in a fixed-dose combination**

#### ***Efficacy as a monotherapy***

Despite more than 6112 patients included and a 3-year follow-up, the TORCH study did not show any significant benefit regarding mortality in the inhaled corticosteroid (ICS) group compared to the placebo [36]. The systematic review with a meta-analysis conducted by Drummond et al. also concluded to a lack of efficiency for ICSs alone on the 1-year mortality rate [37].

Regarding pulmonary function, none of the initial studies (performed mostly in patients not severely affected, with a FEV1 around 80%, comparing ICSs versus a placebo) demonstrated a benefit on the rate of decline in FEV1 or on the exacerbation rate [38,39]. Subsequent studies showed a decreased exacerbation rate especially in patients presenting a severe airflow obstruction (FEV1 < 50% of the predicted value) [40,41]. A meta-analysis resulting from these studies showed an overall decrease of 30% for exacerbations [42]. However, the statistical methodology was criticized [43], especially due to the poor recognition of the inter-subject variability in exacerbation frequency [44]. Besides, the patients included in these studies did not receive any long-acting bronchodilators. Indeed, a recent meta-analysis of the Cochrane group concluded that ICSs are not more effective than LABAs for the treatment of COPD: this work notes a comparable efficiency for ICSs and LABAs according to the primary endpoints, especially the exacerbation frequency and death rate. LABAs are slightly more effective regarding pulmonary function compared to ICSs, since ICSs enhance quality of life more than LABAs but expose patients to an increased risk of pneumonia [45].

#### ***Efficacy as a dual therapy: ICS and LABA***

Until recently, the benefits obtained with the addition of ICSs to LABAs in terms of number of exacerbations had been demonstrated for patients whose FEV1 was < 50% of the predicted value pre-(budesonide + formoterol) or post-(beclometasone + formoterol) bronchodilator, or < 60% of the predicted value pre-bronchodilator (salmeterol + fluticasone propionate). The indication of the budesonide + formoterol fixed dose combination has recently been aligned to that of the fluticasone furoate + vilanterol fixed dose combination in terms of post-bronchodilator FEV1 threshold (< 70% predicted, see below).

More recently, the association of fluticasone furoate and a LABA (vilanterol) led to an 18% decrease (relative reduction) of the number of exacerbations compared to the individual components in patients reporting an exacerbation within the year before inclusion, with a post-bronchodilator FEV1 < 70% of the predicted value [46]. The relevance of this combination (compared to each of its components and to a placebo) was also assessed in symptomatic patients (with no special criteria in terms of exacerbation history) presenting a cardiovascular risk and a COPD with a moderate airflow limitation (FEV1 between 50 and 70% of the predicted value after bronchodilators), in a study of 16,590 patients with a median follow-up of 1.8 year (maximum duration: 4 years)

[47]. None of the treatments tested changed the death rate (primary criterion) or the risk of cardiovascular events compared to the placebo. The fixed-dose combination and the ICS very slightly but significantly reduced the speed of the FEV1 rate of decline (difference versus placebo: 8 mL/year). Moderate to severe exacerbations were reduced with each active treatment tested, with a greater magnitude of effect for the combination (vilanterol: -10%, fluticasone furoate: -12%, combination: -29%). No signal of poor tolerance was observed, especially in terms of pneumonia and cardiovascular events.

### Adverse effects of inhaled corticosteroids

Several systemic side effects of ICSs were suggested in observational studies, but in most cases without confirmation in randomized trials: osteoporosis, bone fractures, diabetes, and cataract (Table 1). The interpretation of these different results depending on the study type is equivocal: it can be due to the absence of deleterious effect of the ICSs on these criteria, but also to an insufficient period of treatment in randomized trials or to the inclusion of patients presenting a lower risk of such effects (younger, less comorbid conditions) than in the general population of subjects suffering from COPD. Regarding the risk of tuberculosis there are arguments from observation studies as well as from randomized trials [48,49]. The existence of skin effects (bruising) was also evidenced in two randomized trials, revealing a systemic exposure [50,51].

### Diabetes

Observational data suggest an increased risk of type 2 diabetes and of aggravation of a pre-existing diabetes (transition from oral therapy to insulin therapy) [53], but some biases (e.g. BMI and number of oral corticosteroid therapy cures not taken into account) make it necessary to consider these data with caution.

### Risk of bone fractures

Observational studies and meta-analyses showed that using ICSs can be associated to an additional risk of bone fractures from 6 to 27% [54,55]. These data are numerically confirmed in the studies published by Dransfield et al. in which the number of bone fractures double with fluticasone furoate combined to vilanterol [46], but with lower figures overall: 8 fractures in 818 patients under vilanterol alone in one year, and 19 in 806 patients receiving vilanterol + fluticasone furoate 100 µg/day.

### Ophthalmological effects

Ophthalmological adverse effects are debated. The increased risk of cataract in patients on ICS in the study by Cumming's et al. [56] has not been confirmed in the TORCH study [36]. A recent paper did not report any increased risk of cataract or glaucoma [57].

### Pneumonia

In patients receiving fluticasone propionate (1000 µg/day), there is an increased number of pneumonias. The relative increase is +64% at 3 years in the TORCH study [58] and +94% at 2 years in the INSPIRE study [59] (without systematic radiological documentation in both cases). These data are also found with fluticasone furoate associated to vilanterol, but with a clearly greater number of patients to treat to observe a pneumonia (n=23) than the number necessary to prevent an exacerbation (n=3.3) [46]. In the TORCH study, the increased risk of pneumonia (number of patients to treat for a pneumonia: 47) was not associated to an increased death rate [60]. In Dransfield et al.'s work [46], 7 deaths are due to pneumonia under fluticasone furoate at the highest dose (not indicated in COPD), but with a surprising centre effect. Overall, the death rate does not seem to have changed in patients under ICS.

### Mycobacteria

In a case-control study in Denmark, the relative risk of developing an atypical mycobacterium is 29.1 (95% CI: 13.3–63.8) for patients presenting a COPD under ICS against 7.6 (95% CI: 3.4–16.8) for patients presenting a COPD without ICS. This risk seems to increase with the dose of corticosteroids [61]. The observational data regarding the risk of tuberculosis have recently been reinforced by a meta-analysis of controlled trials, suggesting a double risk in case of treatment with ICS, especially in endemic areas [49].

### “Withdrawal” studies on inhaled corticosteroids

The time to first exacerbation was reduced by 19 days in the WISP study (P=0.005) [62] and by 34.6 days in the COPE study [63], after withdrawal of ICSs in patients who received those before. Likewise, during the observational run-in phase of the ISOLDE study [40], the withdrawal of ICSs in patients who received those before led to an increased number of exacerbations [64].

On the contrary, in more recent studies (during which all patients received a mono- [COSMIC] or dual therapy [WISDOM] with long-acting bronchodilators), the withdrawal of

**Table 1** Summary table for adverse effects attributable or possibly attributable to inhaled corticosteroids for COPD patients.

	Randomized controlled trials	Observational studies	Systematic reviews
Pneumonias	✓	✓	✓
Mycobacteria		✓	✓
Risk of bone fractures		✓	✓
Skin thinning and bruising	✓		
Cataract		✓	
Diabetes		✓	
Oropharyngeal candidiasis	✓	✓	✓

According to [52].

ICSs did not lead to an increased number of exacerbations [65,66], but it seemed to be the source of a loss of pulmonary function assessed by FEV1 ( $-4.1\%$  after one year in the COSMIC study [66] and  $-40\text{ mL}$  after one year in the WISDOM study [65,66]).

The worsening of symptoms when withdrawing ICSs is controversial (observed in COSMIC but not in WISDOM [65,66]).

Finally, a meta-analysis of the "withdrawal" studies on ICS, published in 2011, showed no significant difference for SGRQ scores and the 6-minute walk test [67].

### To conclude

The question regarding the benefit-risk ratio for ICS treatments in COPD arises [68]. A meta-analysis of the Cochrane's collaboration underlined a great heterogeneity of studies and methodological limitations (especially patients lost to follow-up), thus it was difficult to claim the preventive effect on exacerbations was certain [69]. However, the preventive effect on exacerbations is one of the primary criteria supporting the efficacy of LABA + ICS combinations, which led to the indications of their marketing authorizations. There is no benefit from adding ICSs to LABAs in terms of survival or FEV1 decline and the withdrawal does not induce any rebound effect, i.e. no increased exacerbation frequency [66]. The Pharmacovigilance risk assessment committee, the pharmacovigilance committee of the European Medicines Agency (EMA), confirmed a favorable benefit-risk ratio for fixed-dose combinations of ICS + LABA for COPD, while cautioning against the risk of pneumonia with all the combinations available.

All these data suggest that the ICS indication shall be limited to combinations with LABA, in patients presenting with COPD and exacerbations despite a long-acting bronchodilator treatment (therefore, as a second-line therapy) [70]. The question of a potential FEV1 threshold above which ICSs should not be prescribed cannot reasonably be answered, due to the different inclusion criteria between studies. The most conservative proposal would be to respect the marketing authorization indications.

Finally, the small number of large studies interested in a treatment combining an ICS, a LABA, and a LAMA (triple therapy) should be noted (see below).

### Double bronchodilation versus ICS + LABA combination

In symptomatic patients with a FEV1 between 40 and 80% of the predicted value, without exacerbation in the previous year (off-label indication of the salmeterol/fluticasone combination defined by the European marketing authorization), the indacaterol/glycopyrronium combination further improves the FEV1 (clinically relevant difference) and dyspnea (difference not clinically relevant) compared to the salmeterol/fluticasone combination, with a lesser use of rescue medications [71]. A similar difference of effect on pulmonary function was noticed for the tiotropium/olodaterol combination compared to the salmeterol/fluticasone combination [72].

The multicenter LANTERN study [73], comparing indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone over 26 weeks in 744 symptomatic patients, shows an improved

FEV1 (difference not clinically relevant) and an increased time to first exacerbation (hazard ratio [HR]=0.65,  $P=0.028$ ) with the LABA + LAMA combination compared to salmeterol/fluticasone. Only a few patients had a history of one (but not more) exacerbation within the year before entering the study, which does not match the targeted population for the indication of the salmeterol/fluticasone combination.

Finally, the indacaterol/glycopyrronium combination was compared to the salmeterol/fluticasone combination (FLAME study) in 3,362 symptomatic patients (mMRC dyspnea  $\geq 2$ ) with a moderate to severe airflow limitation (FEV1 between 25 and 60% of the predicted value after bronchodilators) who have experienced at least one exacerbation the year before the inclusion [35]. The vast majority of patients corresponded to groups B and D of the current GOLD classification. The primary criterion of this international 52-week multicenter study was the annual rate of mild to severe exacerbations. Compared to the salmeterol/fluticasone combination, the indacaterol/glycopyrronium combination reduced this rate by 11% ( $P=0.003$ ) and the rate of mild to severe exacerbations by 17% ( $P=0.001$ ). This reduction was observed regardless of the background-inhaled treatment prescribed before the inclusion. Besides, a statistically significant but clinically not relevant improvement of FEV1 and quality of life was observed with the combination of both bronchodilators compared to the LABA + ICS combination. The incidence of adverse events and deaths during the study was similar, yet the incidence of pneumonias was higher in the salmeterol/fluticasone arm (4.8% versus 3.2%, i.e. a relative increase of 50%). The results of this study are in favor of a more favorable benefit-risk ratio of fixed-dose combinations with two bronchodilators (LABA + LAMA) in patients who are eligible to a treatment with a fixed-dose combination including ICSs. However, the subgroup analyses suggest a possible variability of the effect magnitude depending on age, COPD severity, and geographic area. It should also be noted that no patient from group C of the GOLD classification were eligible. Finally, no other study of this size comparing LABA + LAMA versus ICS + LABA exists for now. Thus, it is important that other randomized, "real-world" studies confirm the results from this trial and reinforce the possibility of a generalization.

### Efficiency as a triple therapy

There are not enough data comparing the effect of a LAMA + LABA + ICS triple therapy to a dual therapy.

In two 3-month studies (including one open-label study only in South-East Asia), the addition of a LABA + ICS (budesonide/formoterol) to a LAMA (tiotropium) improved pulmonary function and quality of life compared to a LAMA alone, while reducing the occurrence of exacerbations [74,75]. Nevertheless, additional studies are necessary, especially with the new molecules. A few years earlier, the OPTIMAL study had not shown any difference in terms of exacerbations over a year (primary criterion) between tiotropium, tiotropium + salmeterol, and tiotropium + salmeterol + fluticasone [76]. The number of patients included (with at least one exacerbation within the previous year, as in most trials of this kind) was enough to

show a difference of 18% between groups versus tiotropium alone, regarding the proportion of patients with at least one exacerbation within the follow-up year. There was a difference in favor of a triple therapy versus tiotropium alone only for secondary criteria: quality of life, FEV1, and hospitalizations for exacerbation. The analysis did not statistically test the differences between triple and dual therapy. The GLISTEN trial studied the addition of glycopyrronium to a treatment associating salmeterol and fluticasone propionate with an improved pulmonary function and a decreased use of rescue medications. The length of this study (12 weeks) was too short to assess the impact on exacerbations [77]. Similar results were observed for the addition of umeclidinium to the salmeterol/fluticasone combination, with an improved quality of life below the clinical relevance threshold [78].

### Predictors of response to treatments

Identifying predictors of response to the different therapeutic classes available is a major challenge.

The number of eosinophils in sputum (which is not available in routine practice) [79] or blood eosinophilia could help assess the risk of COPD exacerbations [80] and the response to oral corticosteroids [81]. Recent post-hoc analyses of several randomized trials suggest that the blood eosinophil count could help selecting patients who could benefit from the addition of an ICS [82–84]. However, in the FLAME study (in which patients with circulating eosinophil count > 600/mm<sup>3</sup> were excluded), the blood eosinophil count upon inclusion had no influence on respective treatment effects on the annual rate of moderate to severe exacerbations [35]. Overall, there are not enough data to conclude regarding the interest of blood eosinophil counts in order to direct the drug management on an individual scale.

### Other treatments

#### Macrolides and other antibiotics

A former meta-analysis concluded there was no benefit from a prophylactic antibiotic therapy [85]. This conclusion is confirmed by the intent-to-treat analysis of a more recent study on regular antibiotic therapies with moxifloxacin, which does not show any significant decrease of the number of exacerbations [86]. In this work, there was a benefit with this strategy in patients whose sputum was purulent when entering the study, according to a post-hoc analysis. This result needs to be confirmed in dedicated prospective studies.

The long-term administration of 250 mg/day of azithromycin showed a preventive effect for the occurrence of exacerbations in patients presenting exacerbations and/or a very severe COPD (long-term oxygen therapy, history of hospitalizations for exacerbation) [87]. Likewise, in patients presenting at least 3 exacerbations/year despite a triple therapy (LABA + LAMA + ICS), azithromycin reduced the risk of exacerbation over 3 years [88] and lengthened the time to the first exacerbation. Nevertheless, a risk of decreased audition was described and there are not enough studies to assess the long-term adverse effects (especially in terms of bacterial resistance) [87].

### Phosphodiesterase-4 inhibitors

Patients presenting with frequent exacerbations, chronic bronchitis and a severe airflow limitation could benefit from a treatment with a phosphodiesterase-4 inhibitors (PDE4I), roflumilast, with a decreased number of severe exacerbations [89], and a decreased annual frequency of exacerbations over a one-year follow-up [90,91]. It should be noted that there are frequent adverse effects (mainly digestive ones) and that this product is not available in France, since it is not reimbursed.

### Statins

Statins have not demonstrated any benefit regarding the rate or number of COPD exacerbations in a randomized trial in patients with no metabolic or cardiovascular indication [92]. In patients with such an indication, observational studies previously suggested a benefit in terms of exacerbations and pulmonary death rate [93].

Statins must be used in patients with COPD according to the same indications as in those without COPD.

### Beta-blocking agents

Observational studies suggest a reduction of the exacerbations in patients with COPD receiving a beta-blocking treatment for a cardiovascular condition (relative risk [RR]=0.78, *P*=0.012), but no randomized study dedicated to this question was performed [94,95]. The mechanism of this potential effect is unknown.

Beta-blocking agents must be used in patients with COPD according to the same indications as in those without COPD, restricting therapeutic choices to selective agents.

Besides, it seems reasonable to suggest a pulmonary function test (PFT) after prescribing the recommended dosage regimen for selective beta-blocking agents or in case the pulmonary symptoms worsen.

### Miscellaneous

The relevance of mucomodifying treatments is controversial and the benefits in terms of symptoms are poor to inexistent [96,97].

A treatment using an antioxidant mucomodifier (high dose of N-acetylcysteine) reduced the risk of exacerbations in patients with moderate to severe COPD, of which approximately half were already treated with ICSs and/or long-acting bronchodilators (RR=0.78, 95% CI: 0.67–0.9, *P*=0.0011) [98]. This study was performed in Asia, so that it is difficult to apply those results to other populations.

There is no new clinical data regarding the use of theophylline, whose prescription is not recommended in general (controversial bronchodilator effect and low therapeutic index). Therefore, the 2010 recommendation from the SPLF on that matter still applies: "in some patients whose dyspnea is not much relieved by the background treatment with inhaled bronchodilators (beta-2 agonists or anticholinergics), the addition of theophylline can be suggested (G2+) despite a narrow therapeutic margin justifying a regular monitoring of the theophylline level (G1+)". A one-year study of the biological in vivo effect of the addition of theophylline to an inhaled corticosteroid therapy in patients with COPD did not show an increased anti-inflammatory



effect with theophylline, as measured by blood and sputum markers [99].

## Pharmacological treatment of refractory dyspnea in COPD

Refractory dyspnea (defined as a persistent chronic dyspnea for more than 3 months, occurring at rest or at the slightest exertion, despite an optimal treatment of the underlying disease) is common in COPD, affecting up to 30% of patients [100]. Its relief is a critical issue when managing these patients.

Among the therapeutic armamentarium, only morphine, administered by systemic route, exhibit an undisputed efficacy [101,102]. However, the prescription of opioids for the therapeutic management of dyspnea remains marginal, except for end-of-life situations. There are two main reasons: a fear of side effects, where the most important is respiratory depression, and the absence of a well-established therapeutic strategy. Long-term side effects and efficacy of morphine prescribed according to a precise therapeutic strategy have finally been studied in patients with COPD (54%), cancer (29%), and chronic interstitial pneumonia (12%) suffering from refractory dyspnea [103]. Sustained-release morphine were prescribed once a day, 10 mg per day. This dosage was increased by 10 mg every week when there was no side effect or efficacy assessed after 7 days of treatment, up to the maximum daily dosage of 30 mg. In all, 63% of patients reported a significant benefit with morphine (confirmed by a reduction of more than 10% of dyspnea at rest assessed using a visual analogue scale), with a mean efficient dosage of 14 mg/day. Only 10% of the patients did not respond to the 30 mg/day maximum dosage, probably due to genotypic reasons [104]. The main side effects were digestive (constipation: 10%, nausea-vomiting: 10%) or neurological (drowsiness: 10%, confusion: 4%), and none of them required hospitalization. No respiratory depression was observed, including in patients presenting a terminal respiratory failure [105].

Furosemide administered by inhalation could be a therapeutic option [106,107]. The effects of furosemide on dyspnea upon exertion in COPD have been demonstrated but the responses remain very heterogeneous from a patient to another without any identified predictor of non-response [108].

To summarize, the treatment of refractory dyspnea is crucial as well as the treatment of pain. To this day, only low-dose opioids have demonstrated their efficacy and lack of major side effect [109].

## Proposed therapeutic strategy

### COPD without asthma

The heterogeneity of patients with COPD is poorly reflected by the degree of severity of airflow limitation (FEV1). The 2011–2016 proposals of the GOLD committee, taking into account FEV1 but also symptoms (dyspnea or quality of life) and exacerbations [1,110], offer other decision and assessment criteria, but they are being debated and were not adopted by the SPLF (see above) [111].

From this observation and from the evaluation of the studies published in international journals until May 20th, 2016, we suggest a therapeutic algorithm (Fig. 1, Table 2).

In every patient, once the diagnosis is confirmed by lung function testing (presence of airflow limitation as defined by FEV1/FVC < 70%), physical activity is encouraged and an assistance for smoking cessation is recommended. A regular clinical evaluation of dyspnea, the number and severity of exacerbations, quality of life, and activity limitation needs to be performed. In case of dyspnea, activity limitation and/or quality of life impairment despite the bronchodilator treatment, a pulmonary rehabilitation including exercise training and therapeutic education is recommended. Comorbid conditions need to be systematically investigated and, when a treatment is prescribed, it is crucial to ensure of adherence and inhaler technique. Finally, lung function testing must be performed after each therapeutic modification or in case of worsening.

### First-line treatment

When symptoms (dyspnea) are episodic and mild, a treatment with on-demand inhaled short-acting bronchodilators is enough.

Regarding long-acting bronchodilators, the decision tree suggests to start with a monotherapy rather than with a combination of bronchodilators. This choice relies on the uncertainty regarding the benefit-risk-cost ratio of a double bronchodilation as first-line treatment, especially due to:

- the absence of large safety studies on the long-term combination of a LABA and a LAMA in patients with a cardiovascular risk;
- the modest magnitude of the additional effect of a LABA + LAMA combination compared to only one of these two, and;
- the higher cost of two long-acting bronchodilators (in free or fixed-dose combination) compared to only one.

Starting the management with a LABA + ICS combination should not be considered either, according to the same benefit-risk-cost consideration, due in particular to the evidenced potential side effects of ICSs. This corresponds to the reimbursed indications for LABA + ICS combinations, indicated "after a regular bronchodilator treatment".

To summarize, the analysis of the literature does not highlight any argument justifying a dual therapy (or a fortiori a triple therapy) as first line treatment in general. In patients suffering from COPD and symptomatic in their daily life, the first-line therapy must generally be a monotherapy with LABA or LAMA, favoring LAMAs in case of exacerbations due to:

- the possibility of a superiority on this outcome;
- a more important number of studies showing the effect of LAMAs on the risk of exacerbations, compared to more recent LABAs.

In any case, a pulmonary clinical and functional evaluation is recommended one to three months after any therapeutic modification and in case of clinical worsening (see SPLF guidelines on pulmonary function tests in COPD).

### Second-line treatment

In case of persistent symptoms and/or exacerbations despite a well-managed treatment, and after having dismissed another causes of insufficient therapeutic efficacy

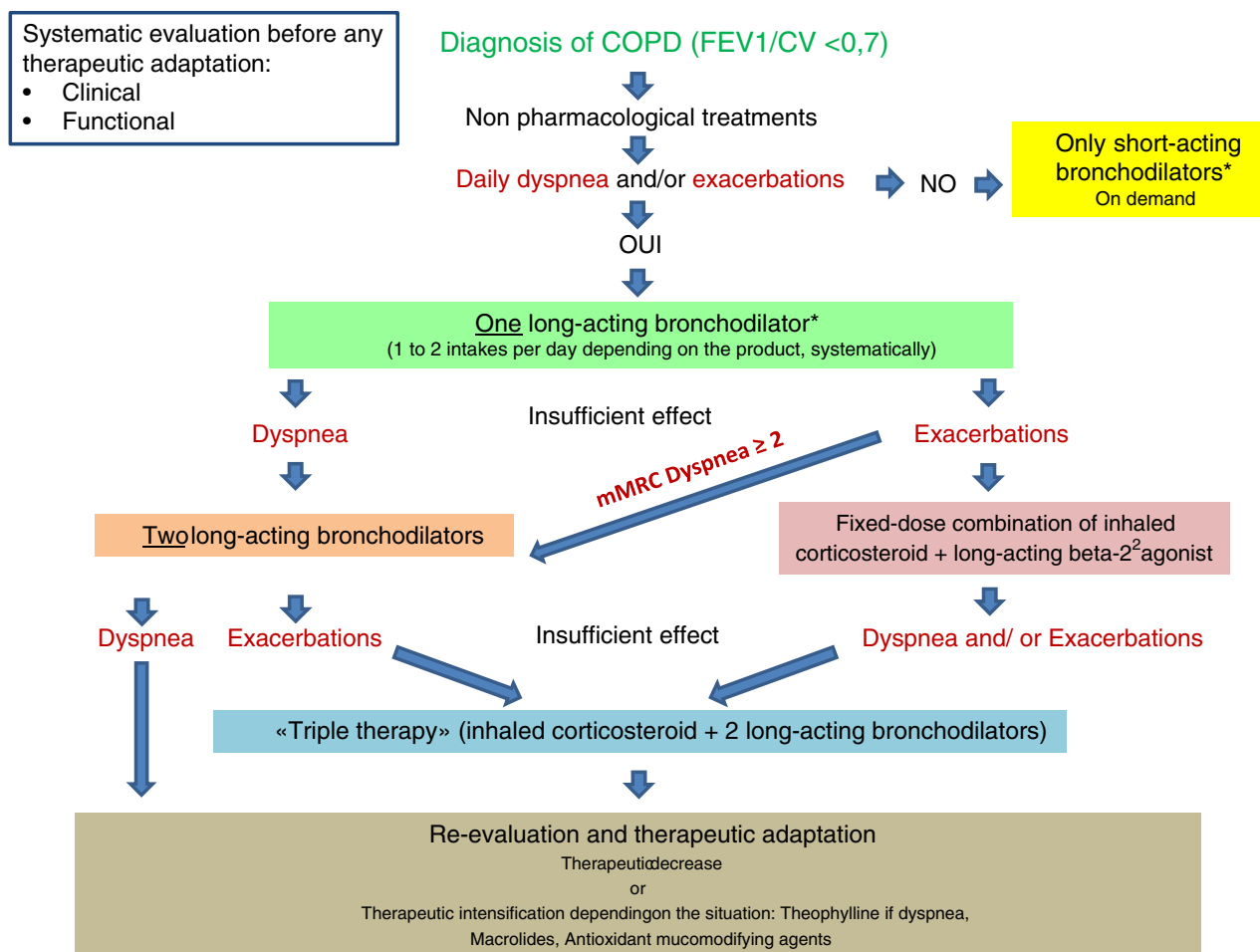


Figure 1. Algorithm proposal for the therapeutic management of COPD.

(differential or associated diagnosis, poor compliance, incorrect use of inhalation devices) and checked the implementation of a smoking cessation assistance, a pulmonary function evaluation is recommended, and then a dual therapy can be suggested. In patients presenting with dyspnea as the primary symptom, the combination of two long-acting bronchodilators (LABA + LAMA) is suggested [112]. ICSs as a fixed-dose combination with LABAs are especially useful to decrease the number of exacerbations. In patients presenting exacerbations despite long-acting bronchodilation, using these combinations is recommended; in case of associated dyspnea (mMRC  $\geq 2$ ), the LABA + LAMA combination is particularly appropriate. Fixed-dose combinations could offer a better compliance than free combinations (whether it is LABA + LAMA or ICS + LABA), even if this potential benefit still needs to be demonstrated.

### ACOS

The definitions of the term ACOS are numerous, but correspond to a reality regularly encountered in clinical practice: the existence of patients who have both characteristics of COPD (partially reversible airflow limitation and exposure to inhaled toxic products, mainly cigarette smoke) and of asthma (history, atopy, high reversibility  $\geq 12\%$  and  $\geq 400$  mL

of the FEV1, major variability of symptoms...) [113]. Diagnostic criteria proposals were issued by the Spanish Society of Pneumology [114] and by the GOLD and GINA committees jointly. Yet, many discussions remain regarding this new entity, especially since reversibility is not stable over time [115]. The various definitions proposed must be prospectively tested before being recommended, the proportion of "ACOS" patients within the cohorts of asthmatic or COPD patients could vary from 5 to 50% depending on the definition chosen.

The therapeutic consequences are potentially important, since an asthma component justifies the use of inhaled corticosteroid therapy while avoiding the isolated use of bronchodilators.

However, there is currently no evidence for the management of such patients. Indeed, asthmatic smokers and patients with COPD presenting history of asthma or a significant reversibility are by nature excluded from the large therapeutic trials published to date. The data available are all retrospective and need to be completed.

There could be a benefit in terms of survival with the LABA + ICS combination versus LABA alone in patients presenting a concurrent diagnosis of asthma and COPD, but these are observational data and, despite the authors' efforts, they are probably subject to biases [116].

**Table 2** Key issues about the management of COPD patients.

Situation	Action
Diagnosis of COPD	The diagnosis must be confirmed by spirometry, showing a FEV1/CVF < 0.7 after bronchodilator
In any case	Smoking cessation assistance Vaccinations Physical activity advised Balanced diet Rehabilitation if persistent dyspnea/disability On-demand short-acting bronchodilator(s) in case of symptoms (dyspnea) Take into account the patient's capabilities when choosing an inhalation device Reassess (clinical features and lung function) 1 to 3 months after each modification and then every 3 to 12 months Annual PFT at least
If asthma is associated	See recommendations for asthma
Insufficient effect = persistent dyspnea/disability and/or exacerbations under maintenance therapy	Check: Differential diagnosis Smoking cessation Pulmonary function Compliance/Intake technique Therapeutic education/Rehabilitation Comorbid conditions
If prescription of a fixed-dose combination of inhaled corticosteroid + long-acting beta-2	Take into account the marketing authorization indications regarding the FEV1 threshold, in % of the predicted value: < 50% for beclomethasone + formoterol < 60% pre-bronchodilator for fluticasone propionate + salmeterol < 70% post-bronchodilator for fluticasone furoate + vilanterol and budesonide + formoterol
Meaning of "exacerbations" in the figure	Threshold (arbitrary): 2/year or one with hospitalization

While waiting for data provided by ongoing cohort studies and randomized trials, an inhaled corticosteroid therapy should be prescribed to patients presenting several diagnostic criteria for asthma, in association with a long-acting bronchodilator (or two if one is not enough) as soon as there is a dyspnea upon exertion during daily life activities. An ICS + LABA combination is the simplest option.

### Remaining questions

Many questions remain unanswered, mainly regarding the best ways of individualizing the management. It is still difficult to identify subtypes of patients corresponding to specific therapeutic indications based on inclusion criteria in studies. Besides, some groups of patients have been under-studied, for instance those presenting a moderate ventilatory impairment and frequent exacerbations.

As a consequence, it is necessary to identify more accurate predictors to better target long-term treatments. Several markers have been assessed and some seem promising such as the eosinophil count in sputum [79] or in peripheral blood [80,81,83], but their interest needs to be prospectively validated.

### Conclusion

In patients presenting with COPD, the first measure to implement is smoking cessation. A regular physical activity is systematically recommended and pulmonary rehabilitation is strongly encouraged as soon as a disability persists in daily life despite a bronchodilator treatment. Besides, the number of available molecules and devices for the pharmacological treatment of COPD is booming. In addition to treatments with LABA, LAMA, and ICS + LABA fixed-dose combinations, there are ultra-long-acting beta-2 agonists and fixed-dose combinations with LABA + LAMA in a single daily inhaler. In general, all the associations of maintenance treatment (LABA + LAMA, ICS + LABA, LABA + LAMA + ICS) must be dedicated to the second-line therapy, after the failure of a long-acting bronchodilator treatment as a well-managed monotherapy (education to the treatment intake technique and to the compliance). In any case, a pulmonary clinical and functional evaluation is recommended one to three months after any therapeutic modification or in case of worsening.

The considerations guiding the therapeutic choices shall not be limited to efficacy data provided by therapeutic trials, which remain essential: it needs to rely on the

benefit-risk ratio, also including data from well-conducted “real-world” observational studies.

### Disclosure of interest

Maeva Zysman: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: AGEvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis.

François Chabot: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Actelion, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer; Air Liquide, Bréas, Covidien, Fischer & Paykel, Philips, Respiroics, Resmed, Weinmann, and from a home care provider (AGEvie).

Philippe Devillier: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Almirall, ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CLL Pharma, GlaxoSmithKline, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana, Sandoz, Stallergènes, Takeda, TEVA, and Top-Pharm.

Bruno Housset: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Capucine Morelot Panzini: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Boehringer Ingelheim, Novartis, Pierre Fabre, AstraZeneca, Chiesi, Resmed, Philips Respiroics, homecare providers Homeperf and ADEP.

Nicolas Roche: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: 3M, Almirall/AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana/Takeda, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon. Funding for research works from the following companies: Boehringer Ingelheim, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

### Funding

None.

### Appendix 1.

This text was commented by the following reading group of chest physicians and general practitioners: A. Bourdin, P.R. Burgel, A. Chaouat, T. Chinet, J.C. Dalphin, B. Delclaux, R. Escamilla, G. Huchon, G. Jebrak, R. Kessler, F. Le Guillou, A. Lorenzo, F. Measure, H. Pegliasco, T. Perez, D. Piperno, C. Raherison, T. Similowski, B. Stach.

## Version française – Recommandations – Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française

### Introduction–objectif

En 2011, le comité Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) a proposé une nouvelle classification des typologies des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), fortement modifiée par rapport aux référentiels antérieurs [1]. Les propositions thérapeutiques qui en découlent sont, elles aussi, largement différentes de celles préalablement utilisées. Cette nouvelle classification a été débattue en France et dans nombre d'autres pays, et n'a pas été endossée par un certain nombre de sociétés savantes dont la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Cependant, elle comporte d'indiscutables avancées, notamment la mise en avant de critères cliniques pour l'évaluation de l'impact de la maladie, en sus de la sévérité de l'obstruction bronchique établie sur le volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) ; ces critères sont l'ampleur de la dyspnée selon l'échelle modifiée du Medical Research Council (MRC), l'impact sur l'état de santé général évalué par le COPD Assessment Test (CAT) ou le Clinical COPD Questionnaire (CCQ) et le nombre d'exacerbations (avec une mention spécifique pour celles conduisant à une hospitalisation). Il faut également souligner le renforcement des messages sur les traitements non pharmacologiques (notamment sur l'importance de l'activité physique dans la prise en charge de la BPCO), l'existence d'un chapitre spécifiquement dédié aux comorbidités et d'un document autonome dédié au syndrome de recouvrement entre asthme et BPCO (ACOS pour Asthma-COPD overlap syndrome), élaboré conjointement avec le Comité Global Initiative for Asthma (GINA).

Malgré ces points positifs, cette classification GOLD a été sujette à des réserves de la part de la communauté scientifique internationale et va changer très prochainement. La SPLF a souligné en 2012 des limites potentielles à son usage en pratique courante [2], notamment la relative complexité de son utilisation compte tenu du nombre de critères pris en compte, l'hétérogénéité du risque d'exacerbations au sein des groupes de patients dits à haut risque (selon qu'ils entrent dans ces catégories par le VEMS, par le nombre d'exacerbations ou par ces deux critères associés), et l'absence de niveau de preuve suffisant à l'appui de certaines propositions thérapeutiques, et/ou leur non-concordance avec les indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de remboursement en France.

Pour ces différentes raisons, les préconisations 2011–2016 du comité GOLD n'ont pas été endossées par la SPLF, même si elle reconnaît l'intérêt d'intégrer différents critères cliniques afin d'évaluer les patients atteints de BPCO. C'est pourquoi la SPLF a décidé de proposer une alternative à ces recommandations internationales, plus

simple d'utilisation et en adéquation avec les résultats des essais thérapeutiques.

Il s'agit là de propositions ayant pour seule ambition de constituer une base de réflexion et non des recommandations, dans la mesure où la méthodologie employée (cf. ci-dessous), ne suit pas les préconisations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique (notamment, groupe de travail restreint, gestion des liens d'intérêt, absence de grille de lecture formalisée et de cotation des niveaux de preuve et de la force des propositions).

Les propositions présentées ici concernent les patients atteints de BPCO sans asthme associé. Les principaux arguments à prendre en compte pour évoquer un asthme associé chez un patient atteint de BPCO sont rappelés dans le récent document GOLD sur l'ACOS (disponible sur <http://www.goldcopd.org> et <http://www.ginasthma.org>):

- historique de diagnostic d'asthme, surtout avant 40 ans ;
- importante variabilité des symptômes et de l'obstruction bronchique (écarts > 400 mL) ;
- historique personnel ou familial d'allergies, historique familial d'asthme.

L'aide au sevrage tabagique (première étape de la prise en charge), les vaccinations, la réhabilitation, l'oxygénothérapie et les traitements endoscopiques ou chirurgicaux ne sont pas spécifiquement abordés dans cet article.

### Méthodologie

Les positions exposées dans le présent document sont basées sur une revue de la littérature du 1er janvier 2009 (date des précédentes recommandations de la SPLF) au 20 mai 2016, avec relecture de tous les résumés des articles publiés dans Medline ou dans la bibliothèque Cochrane pour les méta-analyses. Les termes utilisés ont été : « COPD [MeSH] » en association avec les termes suivants : « therapeutics [MeSH] », « therapy », « drug therapy [MeSH] », ou « treatment outcome [MeSH] ». Ont été sélectionnés les essais randomisés et méta-analyses, parus dans les revues en langues anglaise et française, et nous avons exclu les articles traitant d'une description de protocole, les études évoquant d'autres pathologies, les études comportant des biais majeurs évidents. Ont été écartées les études de pharmacologie ou de biologie, les techniques de kinésithérapies et de réhabilitation respiratoire, les médecines dites alternatives (acupuncture, tai-chi), les traitements chirurgicaux et endoscopiques de l'emphysème, les traitements de l'hypertension pulmonaire et de l'insuffisance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation).

Seuls les médicaments actuellement disponibles en France ou possiblement sur le point de l'être (avis de la HAS, Commission de transparence, ouvrant droit à un remboursement), sont abordés (incluant les molécules non disponibles à elles-seules mais entrant dans la composition d'associations thérapeutiques disponibles). Les bronchodilatateurs de courte durée d'action ne sont pas évoqués en raison de l'absence de donnée nouvelle.

La rédaction du texte a été effectuée par les auteurs du présent document et soumise à un groupe de lecture composé de pneumologues issus des différents modes d'exercice et de médecins généralistes (Annexe 1). Le texte modifié selon les commentaires reçus a été soumis au conseil scientifique de la SPLF. Les déclarations d'intérêt des auteurs sont disponibles auprès de la SPLF et en fin de ce document.

La notion de pertinence ou de signification clinique de différences entre traitements est souvent évoquée dans le document. Pour mémoire et à titre indicatif, les seuils classiquement utilisés pour définir des différences minimales cliniquement pertinentes sont : 100 mL pour le VEMS, 4 points pour le questionnaire de qualité de vie Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) et 1 point pour le questionnaire de dyspnée Transitional Dyspnea Index (TDI) [3]. La valeur de ces seuils selon les situations est débattue [4], mais cette discussion sort du cadre du présent document.

## Les traitements inhalés

### Les traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie

#### *Bêta-2 agoniste de longue durée d'action*

Comparé au placebo chez des malades naïfs de traitement de fond, l'indacatérol améliore de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente le VEMS, la qualité de vie et la dyspnée [5]. Comparé au salmétérol, il améliore significativement mais modestement le VEMS à 12 semaines, la qualité de vie et la dyspnée [6]. De plus, la non-infériorité de l'indacatérol comparée au tiotropium concernant le VEMS a été montrée, mais avec un nombre plus faible d'exacerbations dans le groupe tiotropium [7]. Un autre bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'olodatérol, procure une bronchodilatation sur 24 heures avec un profil de tolérance satisfaisant [8,9]. Il améliore la qualité de vie de manière statistiquement significative versus placebo, sans atteindre le seuil de pertinence clinique [10].

Les essais randomisés de durée suffisante (au moins un an) testant un bras LABA versus placebo n'ont pas montré de sur-risque dans le premier bras, notamment cardiovasculaire.

#### *Anticholinergiques de longue durée d'action*

Concernant les anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA), le tiotropium a démontré son utilité, comparé à un placebo, grâce à plusieurs études de grande ampleur, notamment en allongeant le délai jusqu'à la première exacerbation (16,7 versus 12,5 mois,  $p < 0,001$ ) [11,12]. Le tiotropium s'est avéré supérieur au salmétérol pour la prévention des exacerbations [13]. De même, une étude d'un an a montré une supériorité du tiotropium par rapport à l'indacatérol pour la prévention des exacerbations [7]. Par ailleurs, l'effet préventif du tiotropium sur la survenue d'exacerbations est non inférieure à celui de l'association salmétérol-fluticasone [14].

Plus récemment, il a été montré que le bromure de glycopyrronium (administré à raison d'une prise par jour), comparé au placebo, améliore le VEMS, et allonge le

délai jusqu'à la première exacerbation. Les études ayant comparé le glycopyrronium au tiotropium ont montré une non-infériorité du glycopyrronium sur le VEMS, la dyspnée (TDI), la qualité de vie (SGRQ) et le risque d'exacerbations [15].

Le bromure d'uméclidinium (administré à raison d'une prise par jour) face au placebo, améliore également le VEMS, la qualité de vie (SGRQ) et la dyspnée [16].

L'aclidinium (administré à raison de deux prises par jour) a une AMM européenne mais n'est pas remboursé en France. Face au placebo à 24 semaines, il améliore de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente le VEMS, la qualité de vie, la dyspnée [17,18] avec un effet comparable à celui du tiotropium [19].

En termes de tolérance, un risque accru de mortalité et d'événements cardiovasculaires a été suspecté avec le tiotropium administré par Respimat® (brumisat) versus Handihaler® (système poudre), notamment dans une large étude observationnelle [20]. Aucun sur-risque chez les patients utilisant le Respimat® n'a été observé dans un vaste essai randomisé mené plus récemment afin d'explorer spécifiquement ce point [21].

### Les traitements bronchodilatateurs en association fixe : LABA + LAMA

L'intérêt d'une bithérapie bronchodilatatrice de courte durée d'action a été démontré dans les années 1990 ; plus de 20 ans après, celui des associations libres (produits séparés) de longue durée d'action a été démontré en termes de VEMS et de symptômes avec, par exemple, l'association du tiotropium au formotérol [22]. Désormais, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de plusieurs traitements combinant un LAMA et un LABA en association fixe, parmi lesquels certains ont une durée d'action très longue (24 heures).

Les L'AMM européennes des associations fixes de bronchodilatateurs de longue durée d'action ont été accordées pour le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de l'adulte atteint de BPCO modérée à très sévère.

#### *Efficacité*

##### *Indacatérol/glycopyrronium*

Dans une étude de Bateman et al. [23], l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) ou QVA 149 a été comparée à chacun des composants de l'association, selon un schéma randomisé en double aveugle de 26 semaines, chez 2144 patients atteints de BPCO modérée à sévère. L'étude comprenait également un groupe tiotropium (18 µg) en ouvert et un groupe placebo. L'objectif principal a été atteint : les molécules actives se sont avérées supérieures au placebo de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente en termes de VEMS. Les différences observées entre indacatérol/glycopyrronium et chaque composant ainsi qu'avec le tiotropium n'atteignaient toutefois pas le seuil de pertinence clinique habituellement admis (différence de VEMS < 100 mL).

L'association fixe indacatérol/glycopyrronium a été comparée au glycopyrronium (50 µg), selon un schéma randomisé en double aveugle de 64 semaines chez 2224 patients atteints de BPCO sévère à très sévère ayant eu au moins

une exacerbation de BPCO l'année précédente [24]. L'étude comprenait aussi un bras tiotropium 18 µg administré en ouvert. L'objectif principal a été atteint : la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été plus faible avec indacatérol/glycopyrronium qu'avec le glycopyrronium (0,84 versus 0,95 exacerbations/an soit une diminution relative de 12 %,  $p=0,038$ ). La différence entre indacatérol/glycopyrronium et tiotropium n'était pas statistiquement significative. Il n'existait pas de différence significative entre glycopyrronium et tiotropium.

Une étude en double *cross-over* [25] a permis de démontrer une amélioration de la dyspnée évaluée par le TDI, chez les participants prenant du indacatérol/glycopyrronium par rapport au placebo et au tiotropium, cependant cliniquement non pertinente entre indacatérol/glycopyrronium et tiotropium. Seul le sous-groupe de patients atteints de BPCO sévère semblait tirer un bénéfice de l'association indacatérol–glycopyrronium versus tiotropium sur la dyspnée (mesurée par le TDI), et pas les patients atteints de BPCO modérée, mais il s'agissait là d'une analyse post-hoc dont les résultats demandent à être confirmés.

### *Uméclidinium/vilantérol*

L'étude de Donohue et al. [26] qui a inclus 1532 patients atteints de BPCO modérée à sévère, pendant 24 semaines, a atteint son objectif principal : le VEMS était significativement amélioré par l'association uméclidinium/vilantérol à 24 heures (de façon cliniquement pertinente par comparaison au placebo, mais ne l'était pas en comparaison à chaque composé pris séparément) ; de même, concernant les objectifs secondaires, une amélioration versus placebo était notée pour la dyspnée (différence cliniquement pertinente) et le recours aux traitements de secours par comparaison au placebo.

En comparaison au tiotropium, il existe également un bénéfice de ce traitement combiné à 24 semaines [27], avec une amélioration statistiquement significative, mais cliniquement non pertinente du VEMS, associée à une amélioration de la qualité de vie et de la dyspnée. Sur 12 semaines, les associations uméclidinium/vilantérol (combinés) et tiotropium + indacatérol (séparés) procurent des effets du même ordre de grandeur en termes de fonction respiratoire, de dyspnée et de qualité de vie [28].

### *Aclidinium/formotérol*

L'association fixe d'acridinium et de formotérol (400 µg/12 µg) a été comparée à chacun des composants de l'association, sur une durée de 26 semaines, chez 1692 patients atteints de BPCO modérée à sévère. Elle s'est montrée significativement supérieure, en termes de VEMS, à l'acridinium seul (différence cliniquement pertinente) et au formotérol seul (différence non cliniquement pertinente) [29]. Une amélioration de la dyspnée (TDI) significative et cliniquement pertinente versus placebo est également rapportée.

Cette association bénéficie d'une AMM européenne mais n'est pas remboursée à l'heure actuelle en France.

### *Tiotropium/olodatérol*

L'efficacité clinique de l'association tiotropium/olodatérol (5 µg/5 µg, solution à inhaler administrée en deux bouffées, une fois par jour) a été évaluée principalement dans deux études de 52 semaines versus tiotropium ou olodatérol en

monothérapie chez 5162 patients [30]. L'association a été plus efficace que chacun des deux composants pris seul sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS post-dose (aire sous la courbe du VEMS de 0 à 3h). Les différences observées sur le VEMS résiduel étaient statistiquement significatives mais inférieures au seuil de pertinence clinique de 100 mL. De même, les différences en termes de qualité de vie ou de score de dyspnée étaient statistiquement significatives mais inférieures aux seuils de pertinence clinique.

### *Tolérance*

Les essais d'associations de bronchodilatateurs n'ont mis en évidence aucune différence en termes d'effets indésirables graves avec ces traitements comparés au placebo ou aux mono-composants, y compris pour les effets cardiovasculaires [22–26,28–31].

Il faut toutefois souligner l'absence d'étude sur des populations comportant un nombre important de patients à risque accru d'effets indésirables (patients souvent exclus des essais randomisés) avec un suivi prolongé au-delà d'un an, rendant impossible d'apprécier avec un haut niveau de preuve le rapport bénéfice–risque de ces associations sur le long terme chez les patients par exemple à risque cardiovasculaire élevé.

### *En résumé*

De manière générale, il ne semble pas exister de différence cliniquement pertinente d'efficacité entre les associations de bronchodilatateurs longue durée disponibles [31,32].

### *Survie*

Il n'existe aucun bénéfice clairement démontré à une double bronchodilatation en termes de survie versus une monothérapie ou un placebo, même si une méta-analyse récente suggère que l'association d'un LABA et d'un LAMA pourrait conférer un bénéfice modeste sur ce plan par rapport au LAMA utilisé seul [33].

### *Fonction pulmonaire*

Il existe un léger bénéfice significatif sur le VEMS d'une double bronchodilatation (LABA + LAMA) versus monothérapie, ainsi qu'une réduction du recours aux traitements de secours [21–27,34].

### *Symptômes/dyspnée*

En revanche, sur les symptômes (dyspnée : TDI) [23,25,26,35] ou la qualité de vie (SGRQ) [23–25], le bénéfice d'une double bronchodilatation est moins clairement établi, sauf peut-être chez les exacerbateurs fréquents [24].

Concernant la dyspnée, il faut souligner qu'une seule étude avait pour objectif principal ce critère et a démontré un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'association indacatérol/glycopyrronium, cliniquement pertinent versus placebo mais non versus tiotropium [25].

### *Exacerbations*

Chez les patients avec un VEMS < 50 % de la valeur prédite et au moins une exacerbation dans l'année précédente, l'association indacatérol–glycopyrronium réduit le nombre d'exacerbations de manière significative par rapport au glycopyrronium seul (réduction relative de 12 %,  $p=0,038$ ) et, de manière non significative, par rapport au tiotropium (10 %,  $p=0,096$ ) [24].

## Les corticostéroïdes inhalés seuls ou en association fixe

### *Efficacité en monothérapie*

Malgré plus de 6112 patients inclus et un suivi de trois ans, l'étude TORCH n'a pas démontré de bénéfice significatif sur la mortalité dans le groupe corticostéroïdes inhalés (CSI) par rapport au placebo [36]. La revue systématique avec méta-analyse menée par Drummond et al. a conclu également à une absence d'efficacité de la corticothérapie inhalée seule sur la mortalité à un an [37].

Concernant la fonction respiratoire, aucune des études initiales (réalisées surtout chez des patients peu sévères, VEMS aux alentours de 80 %, comparant CSI versus placebo) n'a permis de démontrer un bénéfice sur le déclin du VEMS ou le taux d'exacerbation [38,39]. Les études suivantes ont montré une diminution du taux d'exacerbation chez les patients avec un trouble ventilatoire obstructif sévère (VEMS < 50 % de la valeur prédite) [40,41]. Une méta-analyse découlant de ces études permet de montrer une diminution globale de 30 % des exacerbations [42]. Cependant, leur méthodologie statistique a été critiquée [43], notamment en raison de la mauvaise prise en compte de la variabilité de fréquence des exacerbations selon les patients [44]. De plus, les patients inclus dans ces études ne recevaient pas de bronchodilatateurs de longue durée d'action. De fait, une méta-analyse récente du groupe Cochrane conclut que les CSI ne sont pas supérieurs aux LABA pour le traitement de la BPCO : ce travail relève en effet une efficacité comparable des CSI et des LABA sur les principaux critères d'évaluation, notamment la fréquence des exacerbations et la mortalité. Les LABA ont une efficacité légèrement supérieure sur la fonction pulmonaire en comparaison aux CSI, les CSI améliorant davantage la qualité de vie que les LABA mais exposant à un risque accru de pneumonie [45].

### *Efficacité en bithérapie : CSI et LABA*

Jusqu'à récemment, les bénéfices en termes de nombre d'exacerbations obtenus avec l'ajout de CSI aux LABA avaient été démontrés pour des patients dont le VEMS était < 50 % de la valeur prédite en pré- (budésonide + formotérol) ou post- (béclométasone + formotérol) bronchodilatateur, ou < 60 % de la valeur prédite pré-bronchodilatateur (salmétérol + fluticasone propionate). L'indication de l'association fixe budésonide + formotérol dans le dispositif Turbuhaler a été récemment alignée sur celle de l'association furoate de fluticasone-vilantérol (LABA) pour la valeur du VEMS post-bronchodilatateur (< 70 % de la valeur prédite, voir ci-dessous).

Plus récemment, l'association de furoate de fluticasone à un LABA (vilantérol), chez des patients rapportant une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion avec un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur prédite, a permis de diminuer de 18 % (réduction relative) le nombre d'exacerbations par rapport aux composés pris isolément [46]. L'intérêt de cette association (comparée à chacune de ses composantes et au placebo) a également été évalué chez des patients symptomatiques (mais sans exigence particulière en termes d'historique d'exacerbations) à risque cardiovasculaire et porteurs d'une BPCO avec obstruction bronchique modérée (VEMS entre 50 et 70 % de la valeur prédite après bronchodilatateurs), dans une étude

de 16 590 patients avec un suivi médian de 1,8 années (durée maximale : 4 ans) [47]. Aucun des traitements testés n'a modifié la mortalité (critère principal) ni le risque d'évènements cardiovasculaires par comparaison au placebo. L'association fixe et le CSI ont très légèrement mais significativement réduit la vitesse de déclin du VEMS (différence versus placebo : 8 mL/an). Les exacerbations modérées à sévères ont été réduites par chacun des traitements actifs testés, avec une amplitude d'effet plus grande pour l'association (vilantérol : -10 %, fluticasone furoate : -12 %, association : -29 %). Aucun signal de mauvaise tolérance n'a été observé, notamment en termes de pneumonies et d'évènements cardiovasculaires.

### *Effets indésirables des corticostéroïdes inhalés*

Des effets secondaires systémiques des CSI ont été suggérés dans des études observationnelles, sans être mis en évidence dans des essais randomisés : ostéoporose, fractures osseuses, diabète, cataracte (Tableau 1). L'interprétation de cette différence de résultats selon le type d'étude n'est pas univoque : il peut effectivement s'agir d'une absence d'effet délétère des CSI sur ces critères, mais aussi d'une insuffisance de durée de traitement dans les essais randomisés ou de l'inclusion de malades à plus faible risque de tels effets (plus jeunes, moins de comorbidités) que ceux de la population générale des sujets atteints de BPCO. Une augmentation du risque de tuberculose a été montrée dans des études observationnelles et des essais randomisés [48,49]. L'existence d'effets cutanés (fragilité) a également été démontrée dans deux essais randomisés, témoignant d'un passage systémique [50,51].

### *Diabète*

Les données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2 et d'aggravation d'un diabète préexistant (passage d'un traitement oral à l'insulinothérapie) [53] mais un certain nombre de biais (par exemple : non-prise en compte de l'indice de masse corporelle et du nombre de cures de corticothérapie orale) relativise la portée de ces données.

### *Risque fracturaire*

Des études observationnelles et méta-analyses ont montré que l'utilisation de CSI peut être associée à un risque supplémentaire de fractures de 6 à 27 % [54,55]. Cette donnée est numériquement confirmée dans les études publiées par Dransfield et al. dans lesquelles on observe un doublement numérique des fractures avec le furoate de fluticasone en association au vilantérol [46] mais avec des chiffres globalement faibles : 8 fractures chez 818 malades sous vilantérol seul en un an, 19 chez 806 malades recevant vilantérol + furoate de fluticasone 100 µg/j.

### *Effets ophtalmologiques*

Les effets indésirables ophtalmologiques sont discutés. Le risque de cataracte accru chez les patients sous CSI dans l'étude de Cumming [56] n'est pas confirmé dans l'étude TORCH [36]. Une publication récente ne montre pas d'augmentation des risques de cataracte ou de glaucome [57].

### *Pneumonie*

Chez les patients recevant du propionate de fluticasone (1000 µg/j), il existe une augmentation du nombre de



**Tableau 1** Tableau récapitulatif des effets indésirables imputables ou possiblement imputables aux corticostéroïdes inhalés chez des patients atteints de BPCO.

	Essais randomisés contrôlés	Études observationnelles	Revue systématique
Pneumonies	✓	✓	✓
Mycobactéries		✓	
Risque fracturaire osseux		✓	✓
Amincissement et fragilisation cutanée	✓		
Cataracte		✓	
Diabète		✓	
Candidose oropharyngée	✓	✓	✓

D'après [52].

pneumonies. L'augmentation relative est de +64 % à 3 ans dans l'étude TORCH [58] et de +94 % à 2 ans dans l'étude INSPIRE [59] (sans documentation radiologique systématique dans les deux cas). Ces données sont retrouvées avec le furoate de fluticasone associé au vilantérol, mais avec un nombre de patients à traiter pour observer une pneumonie ( $n=23$ ) très supérieur au nombre nécessaire pour prévenir une exacerbation ( $n=3,3$ ) [46]. Dans l'étude TORCH, l'augmentation du risque de pneumonie (nombre de patients à traiter pour une pneumonie : 47) n'était pas associée à une surmortalité [60]. Dans le travail de Dransfield et al. [46], on remarque 7 décès par pneumonie sous furoate de fluticasone à la plus forte dose (non indiquée dans la BPCO), mais avec un effet centre surprenant. Dans l'ensemble, la mortalité ne semble pas modifiée chez les patients sous CSI.

### Mycobactéries

Dans une étude « cas contrôle » au Danemark, le risque relatif de développer une mycobactérie atypique est de 29,1 (IC 95 % : 13,3–63,8) pour les patients atteints de BPCO sous CSI contre 7,6 (IC 95 % : 3,4–16,8) pour les patients avec BPCO sans CSI. Ce risque semble croître avec la dose de corticoïdes [61]. Les données observationnelles concernant le risque de tuberculose ont récemment été renforcées par une méta-analyse d'essais contrôlés, suggérant un doublement du risque en cas de traitement par CSI, particulièrement dans les zones endémiques [49].

### Études de « sevrage » des corticostéroïdes inhalés

Le délai de survenue de la première exacerbation était réduit de 19 jours dans l'étude WISP ( $p=0,005$ ) [62] et de 34,6 jours dans l'étude COPE [63], après arrêt des CSI chez des patients en recevant préalablement. De même, dans la phase observationnelle de *run-in* de l'étude ISOLDE [40], l'arrêt des CSI chez les malades qui en recevaient préalablement entraînait une recrudescence du nombre d'exacerbations [64].

Au contraire, dans des études plus récentes (au cours desquelles les patients recevaient tous une mono [COSMIC] ou bithérapie [WISDOM] bronchodilatatrice de longue durée d'action), l'arrêt des CSI n'entraînait pas d'augmentation du nombre d'exacerbations [65,66] mais semblait être à l'origine d'une perte de fonction respiratoire évaluée par le VEMS (−4,1 % après un an dans l'étude COSMIC [66] et −40 mL après un an dans l'étude WISDOM [65,66]).

L'aggravation des symptômes à l'arrêt des CSI est controversée (observée dans COSMIC mais pas dans WISDOM [65,66]).

Enfin, une méta-analyse des études « de sevrage » de CSI publiée en 2011 montrait l'absence de différence significative pour les scores SGRQ et le test de marche de 6 minutes [67].

### En conclusion

La question du rapport bénéfice-risque des traitements par CSI dans la BPCO se pose [68]. Une méta-analyse de la collaboration Cochrane soulignait une grande hétérogénéité des études et des limites méthodologiques (perdus de vue notamment) rendant difficile d'affirmer la réalité de l'effet préventif sur les exacerbations [69]. Cependant, l'effet préventif sur les exacerbations est un des critères principaux à l'appui de l'efficacité des associations LABA + CSI ayant conduit à l'obtention des indications AMM. Il n'existe pas de bénéfice à l'ajout de CSI aux LABA en termes de survie ou de déclin du VEMS et le sevrage n'engendre pas de rebond c'est-à-dire pas d'augmentation de la fréquence des exacerbations [66]. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, comité de pharmacovigilance de l'European Medicines Agency (EMA), a confirmé un rapport bénéfice/risque favorable des associations fixes CSI + LABA dans la BPCO tout en mettant en garde sur le risque de pneumonie avec l'ensemble des associations disponibles.

L'ensemble de ces données suggère que l'indication des CSI doit rester limitée aux associations aux LABA, chez les patients atteints de BPCO présentant des exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action (donc, en deuxième ligne) [70]. La question d'un éventuel seuil de VEMS au-dessus duquel les CSI ne devraient pas être prescrits peut difficilement être tranchée. La proposition la plus conservatrice serait de respecter en pratique les indications d'AMM.

Enfin, il faut souligner le faible nombre d'études de grande envergure sur l'intérêt d'un traitement associant CSI, LABA et LAMA (trithérapie).

### Double bronchodilatation versus association CSI + LABA

Chez des patients symptomatiques avec un VEMS entre 40 et 80 % de la valeur prédite, sans exacerbation dans l'année précédente (donc en dehors de l'indication de la

combinaison salmétérol/fluticasone définie par l'AMM européenne), l'association indacatérol/glycopyrronium, améliore davantage le VEMS (différence cliniquement pertinente) et la dyspnée (différence non cliniquement pertinente) que l'association salmétérol/fluticasone, avec un moindre recours aux traitements de secours [71]. Une différence similaire d'effet sur la fonction respiratoire a été observée pour l'association tiotropium/olodatérol comparée à salmétérol/fluticasone [72].

L'étude multicentrique LANTERN [73] comparant indacatérol/glycopyrronium versus salmétérol/fluticasone sur 26 semaines chez 744 patients symptomatiques montre une amélioration du VEMS (différence non cliniquement pertinente) et une augmentation du délai jusqu'à la première exacerbation (*hazard ratio* [HR] = 0,65,  $p=0,028$ ) avec l'association LABA+LAMA comparée au salmétérol/fluticasone. Une partie seulement des patients avait un antécédent (unique) d'exacerbation dans l'année précédant l'entrée dans l'étude, ce qui ne correspond pas à la population ciblée par l'indication de l'association salmétérol/fluticasone.

Enfin, l'association indacatérol/glycopyrronium a été comparée à l'association salmétérol/fluticasone (étude « FLAME ») chez 3362 patients symptomatiques (dyspnée mMRC  $\geq 2$ ) avec obstruction bronchique modérée à sévère (VEMS entre 25 et 60 % de la valeur prédite après bronchodilatateurs) ayant présenté au moins une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion [35]. La très grande majorité des patients correspondait aux groupes B et surtout D de la classification GOLD. Le critère principal de cette étude multicentrique internationale d'une durée de 52 semaines était le taux annuel d'exacerbations légères à sévères. Par rapport à l'association salmétérol/fluticasone, l'association indacatérol/glycopyrronium a permis de réduire le taux annuel d'exacerbation de 11 % ( $p=0,003$ ) et celui des exacerbations modérées à sévères de 17 % ( $p=0,001$ ). Cette réduction était observée quel que soit le traitement de fond par voie inhalée prescrit aux patients avant l'inclusion. De plus, une amélioration statistiquement significative, mais cliniquement non pertinente, du VEMS et de la qualité de vie a été observée avec l'association des deux bronchodilatateurs comparativement à celle du LABA+CSI. L'incidence des effets indésirables et des décès au cours de l'étude était similaire avec cependant une incidence des pneumonies plus élevée dans le bras salmétérol/fluticasone (4,8 % versus 3,2 %, soit une augmentation relative de 50 %). Les résultats de cette étude plaident en faveur d'un rapport bénéfice/risque plus favorable des associations fixes de deux bronchodilatateurs (LABA+LAMA) chez les patients par ailleurs éligibles à un traitement par une association fixe comportant des corticoïdes inhalés. Cependant, Les analyses en sous-groupes suggèrent une possible variabilité de l'amplitude d'effet selon l'âge, la sévérité de la BPCO, la région géographique. De plus, il faut noter l'absence de patients appartenant au groupe C de la classification GOLD qui sont éligibles à un traitement par CSI+LABA. Enfin, il n'existe pas, pour l'instant, d'autre étude de cette ampleur comparant LABA+LAMA versus CSI+LABA. Il est donc important que d'autres études, randomisées et en « vie réelle » confirment les résultats de cet essai et renforcent ainsi la possibilité de les généraliser.

## Efficacité en trithérapie

Nous manquons de données comparant l'effet d'une trithérapie LABA+LABA+CSI à une bithérapie.

Dans deux études sur 3 mois (dont une, ouverte, exclusivement en Asie du Sud-Est), l'addition d'un LABA+CSI (budésonide/formotérol) à un LABA (tiotropium) a amélioré la fonction pulmonaire et la qualité de vie en comparaison à un LABA seul, tout en réduisant la survenue d'exacerbations [74,75]. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules. Quelques années plus tôt l'étude OPTIMAL n'avait pas montré de différence en termes d'exacerbations sur un an (critère principal) entre tiotropium, tiotropium + salmétérol et tiotropium + salmétérol + fluticasone, [76]. L'effectif inclus (malades avec au moins une exacerbation l'année précédente, comme dans la plupart des essais de ce type) était suffisant pour montrer une différence intergroupe de 18 % versus tiotropium seul, de la proportion de patients avec au moins une exacerbation au cours de l'année de suivi. Il existait une différence en faveur de la trithérapie versus tiotropium seul pour plusieurs critères secondaires : qualité de vie, VEMS, hospitalisations pour exacerbation. L'analyse ne testait pas statistiquement les différences entre tri- et bithérapie. L'essai GLISTEN a étudié l'ajout du glycopyrronium à un traitement associant salmétérol et propionate de fluticasone avec une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction du recours aux traitements de secours. La durée de cette étude (12 semaines) n'était pas suffisante pour évaluer l'impact sur les exacerbations [77]. Des résultats similaires ont été observés pour l'ajout d'umécldinium à l'association salmétérol-fluticasone, avec un gain de qualité de vie inférieur au seuil de pertinence clinique [78].

## Facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Un défi important est l'identification de facteurs prédictifs d'une réponse aux différentes classes thérapeutiques disponibles.

Le nombre d'éosinophiles dans les expectorations (qui n'est toutefois pas disponible en pratique courante) [79] ou l'éosinophilie sanguine pourraient permettre d'évaluer le risque de survenue d'exacerbations de BPCO [80] et la réponse aux corticoïdes oraux [81]. Les analyses post-hoc récentes de plusieurs essais randomisés suggèrent que le taux d'éosinophiles sanguins pourrait aider à sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de l'adjonction de CSI [82–84]. Cependant, dans l'étude « FLAME » (d'où étaient exclus les malades ayant un taux d'éosinophiles circulants  $> 600/\text{mm}^3$ ), les taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion n'avaient pas d'influence sur les effets respectifs des traitements sur les taux annuels d'exacerbations modérées à sévères [35]. Globalement, les données sont encore insuffisantes pour juger de l'intérêt des taux des éosinophiles sanguins pour orienter la prise en charge médicamenteuse à l'échelle individuelle.

## Autres traitements

### Macrolides et autres antibiotiques

Une méta-analyse ancienne concluait à l'absence de bénéfice d'une antibioprophylaxie [85]. Cette conclusion est

confirmée par l'analyse en intention de traiter d'une étude plus récente sur des antibiothérapies régulières par moxifloxacin, ne montrant pas de diminution significative du nombre d'exacerbations [86]. Dans ce travail, il existait un bénéfice à cette stratégie chez les patients dont l'expectoration était purulente à l'entrée dans l'étude, selon une analyse post hoc. Ce résultat demande à être confirmé dans des études prospectives dédiées.

L'administration au long cours d'azithromycine à la dose de 250 mg/j a montré un effet préventif de la survenue d'exacerbations chez des patients exacerbateurs et/ou atteints de BPCO très sévères (oxygénothérapie de longue durée, historique d'hospitalisations pour exacerbation) [87]. De même, chez des patients présentant au moins 3 exacerbations/an malgré une trithérapie (LABA + LAMA + CSI), l'azithromycine permet une réduction du risque d'exacerbation sur 3 ans [88] et un allongement du délai jusqu'à la première exacerbation. Toutefois, un risque de baisse d'acuité auditive a été décrit et nous manquons d'étude pour évaluer les effets indésirables à long terme (notamment en termes de résistance bactérienne) [87].

### Inhibiteurs de phosphodiesterase 4

Les patients présentant des exacerbations fréquentes, une symptomatologie de bronchite chronique et une obstruction sévère pourraient bénéficier d'un traitement par inhibiteur de phosphodiesterase 4 (IPDE4), le roflumilast, avec une diminution du nombre d'exacerbations sévères [89], une diminution de la fréquence annuelle d'exacerbations sur un an de suivi [90,91]. À noter qu'il existe des effets indésirables fréquents (principalement digestifs) et que ce produit n'est pas disponible en France, faute de remboursement.

### Statines

Les statines n'ont démontré aucun bénéfice sur le taux ou le nombre d'exacerbations de BPCO dans un essai randomisé chez des patients sans indication métabolique ou cardiovasculaire [92]. En cas d'indication de ce type, des études observationnelles avaient antérieurement suggéré un bénéfice en termes d'exacerbations et de mortalité respiratoire [93].

Les statines doivent donc être utilisées chez les patients atteints de BPCO selon les mêmes indications qu'en l'absence de BPCO.

### Bêtabloquants

Des études observationnelles suggèrent une réduction de la survenue d'exacerbations chez les patients atteints de BPCO recevant un traitement bêtabloquant pour motif cardiovasculaire (risque relatif [RR]=0,78,  $p=0,012$ ), mais aucune étude randomisée dédiée à cette question n'a été effectuée [94,95]. Le mécanisme de cet effet éventuel n'est pas connu.

Les bêtabloquants (toujours cardio-sélectifs) doivent donc être utilisés chez les patients atteints de BPCO selon les mêmes indications qu'en l'absence de BPCO.

De plus, il paraît raisonnable de proposer une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) après prescription obtenue de la posologie recommandée de  $\beta$ -bloquants ou en cas d'aggravation des symptômes respiratoires.

### Autres

L'intérêt des traitements mucomodificateurs est controversé et les bénéfices sur les symptômes sont faibles voire absents [96,97].

Un traitement par agent mucomodificateur antioxydant (N-acétyl-cystéine à forte dose) a permis une réduction du risque d'exacerbations chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère, dont la moitié environ était déjà traitée par CSI et/ou bronchodilatateurs de longue durée d'action (RR=0,78, IC 95 % : 0,67–0,9,  $p=0,0011$ ) [98]. Cette étude était effectuée dans des centres situés exclusivement en Asie, rendant difficile l'extrapolation à d'autres populations.

Il n'existe aucun élément clinique nouveau concernant l'utilisation de la théophylline dont la prescription n'est pas recommandée dans le cas général (effet bronchodilatateur controversé et faible index thérapeutique). La recommandation 2010 de la SPLF sur ce sujet reste donc en vigueur : « chez certains patients dont la dyspnée n'est pas suffisamment soulagée par le traitement de fond par bronchodilatateurs inhalés (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), l'ajout de théophylline peut être proposé malgré une marge thérapeutique étroite justifiant une surveillance régulière de la théophyllinémie ». Une étude sur un an de l'effet biologique in vivo de l'ajout de théophylline à une corticothérapie inhalée chez des patients atteints de BPCO n'a pas montré d'augmentation de l'effet anti-inflammatoire de cette dernière par la théophylline, mesuré par des marqueurs sanguins et de l'expectoration [99].

### Traitement pharmacologique de la dyspnée réfractaire dans la BPCO

La dyspnée réfractaire (définie comme une dyspnée chronique persistant plus de 3 mois, survenant au repos ou au moindre effort, et ce malgré un traitement optimal de la pathologie sous-jacente) est fréquente dans la BPCO, touchant jusqu'à 30 % des patients [100]. Son soulagement constitue donc un enjeu fondamental dans la prise en charge de ces patients.

Parmi l'arsenal thérapeutique, seuls les morphiniques, administrés par voie systémique, présentent une efficacité incontestée [101,102]. Toutefois, la prescription d'opioïdes pour la prise en charge thérapeutique de la dyspnée reste marginale si on exclut la situation de fin de vie. À cela, deux principales raisons infondées : une crainte des effets secondaires, au premier plan desquels la dépression respiratoire et une absence de schéma thérapeutique bien établi. Les effets secondaires et l'efficacité à long terme des morphiniques prescrits selon un schéma thérapeutique précis ont été étudiés chez des patients atteints de BPCO (54 %), de cancer (29 %) et de pneumopathies interstitielles chroniques (12 %) souffrant de dyspnée réfractaire [103]. Les morphiniques à libération prolongée étaient prescrits une fois par jour à la dose de 10 mg. Cette dose était augmentée de 10 mg par semaine en l'absence d'effet secondaire et d'efficacité évalués après 7 jours de traitement, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 30 mg. Soixante-trois pour cent des patients rapportaient un bénéfice significatif de la morphine (attesté par une réduction de plus de 10 % de la dyspnée de repos cotée sur une échelle visuelle analogique)

avec une dose moyenne efficace à 14 mg/j. Seuls 10 % des patients ne répondaient pas à la dose maximale de 30 mg/j, probablement pour des raisons génotypiques [104]. Les principaux effets secondaires étaient d'ordre digestif (constipation [10 %], nausée-vomissements [10 %]) ou neurologique (sommolence [10 %], confusion [4 %]), sans que l'un d'entre eux n'ait nécessité d'hospitalisation. Aucune dépression respiratoire n'était constatée, y compris chez des patients en insuffisance respiratoire terminale [105].

Le furosémide administré par voie inhalée pourrait constituer une option thérapeutique [106,107]. Les effets du furosémide sur la dyspnée d'exercice des BPCO sont également démontrés mais les réponses restent très hétérogènes d'un patient à l'autre sans qu'aucun facteur de non-réponse n'ait été identifié [108].

En résumé, le traitement de la dyspnée réfractaire est indispensable au même titre que celui de la douleur. À ce jour, seuls les opioïdes à faibles doses ont démontré leur efficacité et sont dénués d'effet secondaire majeur [109].

### Proposition de stratégie thérapeutique

#### BPCO sans élément pouvant faire évoquer un asthme

L'hétérogénéité des patients atteints de BPCO est mal reflétée par le degré de sévérité de l'obstruction bronchique

(VEMS). Les nouvelles propositions du comité GOLD, tenant compte non seulement du VEMS mais aussi des symptômes (dyspnée ou qualité de vie) et des exacerbations [1,110], permettent d'introduire d'autres éléments d'appréciation importants mais sont l'objet de débats et n'ont pas été adoptées par la SPLF (voir plus haut) [111].

Partant de ce constat et de l'évaluation des études parues dans des revues internationales jusqu'au 20 mai 2016, nous proposons un algorithme thérapeutique (Fig. 1, Tableau 2).

Chez tous les patients, dès le diagnostic posé par une évaluation fonctionnelle respiratoire (confirmation du trouble ventilatoire obstructif : VEMS/CV < 70 %), l'activité physique est encouragée et une aide au sevrage tabagique est préconisée. Une évaluation clinique régulière de la dyspnée, du nombre et de la sévérité des exacerbations, de la qualité de vie et de la limitation d'activité doit être réalisée. En cas de dyspnée, de limitation d'activité et/ou d'altération de la qualité de vie malgré le traitement bronchodilatateur, une réhabilitation respiratoire incluant un réentraînement à l'exercice et une éducation thérapeutique est recommandée. Les comorbidités doivent être recherchées systématiquement et, quand un traitement est prescrit, il est indispensable de s'assurer de l'observance et de la technique de prise. Enfin, une évaluation fonctionnelle respiratoire doit être réalisée après chaque modification thérapeutique ou en cas d'aggravation.

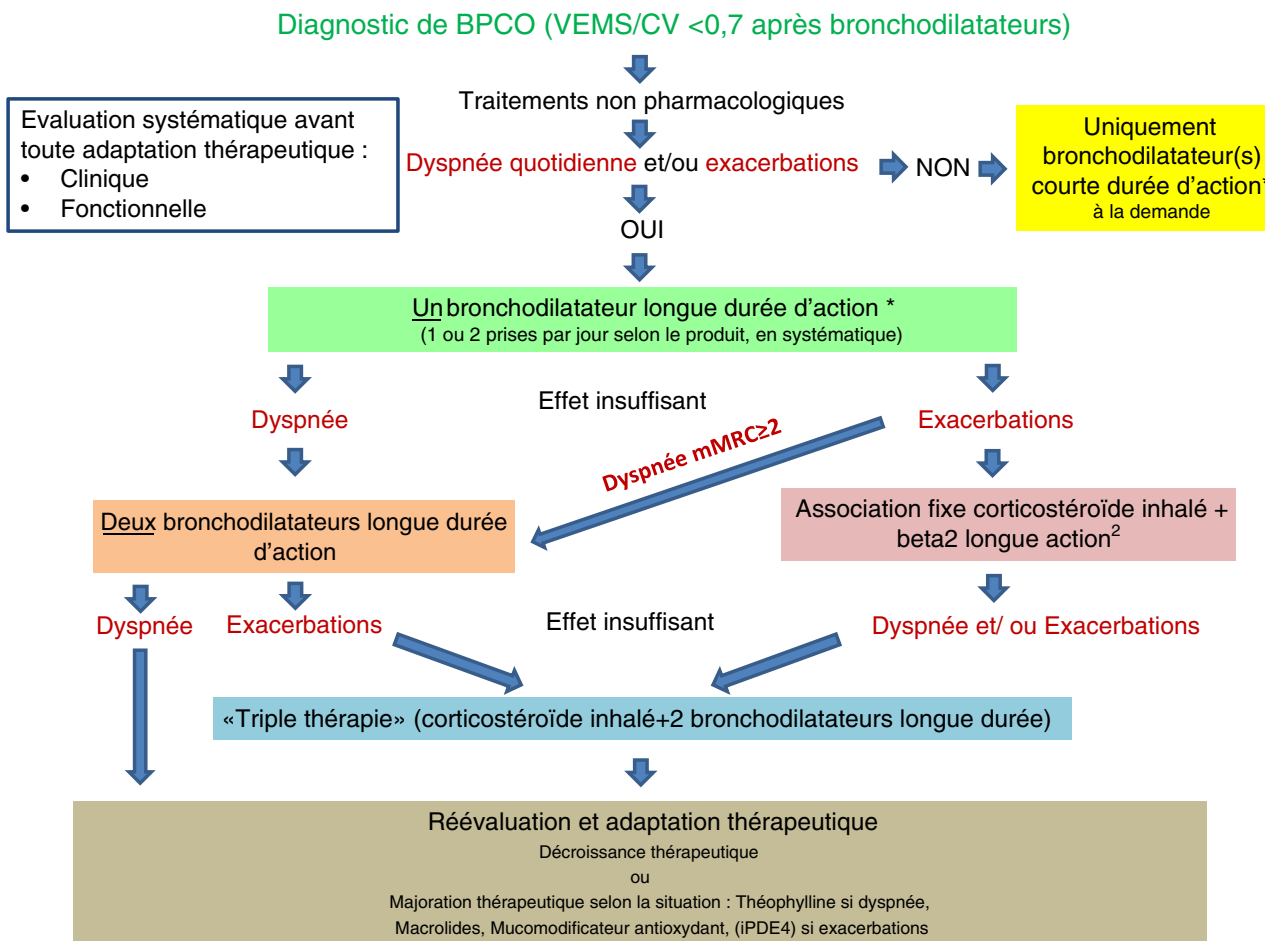


Figure 1. Proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique dans la BPCO.

**Tableau 2** Points essentiels de la prise en charge d'un patient atteint de BPCO.

Diagnostic de la BPCO	Le diagnostic doit être confirmé par spirométrie, avec mise en évidence d'un VEMS/CV < 0,70 après bronchodilatateur
Dans tous les cas	Aide au sevrage tabagique Vaccinations Conseil d'activité physique Équilibre diététique Réhabilitation si dyspnée/handicap persistant Bronchodilatateur(s) courte durée d'action à la demande en cas de symptômes (dyspnée) Tenir compte des capacités du patient dans le choix du dispositif d'inhalation Réévaluer (clinique et fonction respiratoire) 1–3 mois après chaque changement puis tous les 3–12 mois EFR annuelle au minimum
Si asthme associé	Voir recommandations asthme
Effet insuffisant = persistance sous traitement de maintenance d'une dyspnée/handicap et/ou d'exacerbations	Vérifier : diagnostic différentiel ; sevrage tabagique ; fonction respiratoire ; observance/technique de prise ; éducation thérapeutique/réhabilitation ; comorbidités
Si prescription d'une association fixe corticostéroïde inhalé + bêta-2 longue action	Tenir compte autant que possible des indications d'AMM concernant le seuil de VEMS, exprimé en % de la valeur prédite < 50 % pour béclo-métasone + formotérol < 60 % pré-bronchodilatateur pour fluticasone propionate + salmétéro < 70 % post-bronchodilatateur pour fluticasone furoate + vilantérol et budésonide + formotérol
Signification du terme « exacerbations » dans la figure	Seuil (arbitraire) : 2/an ou une avec hospitalisation

### En première intention

Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande.

Concernant les traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action, l'arbre décisionnel propose de débiter plutôt la prise en charge par une monothérapie plutôt qu'une association de bronchodilatateurs. Ce choix repose sur l'incertitude quant à la balance bénéfico-risque-coût d'une double bronchodilatation d'emblée, en raison notamment :

- de l'absence de large étude de sécurité sur le long terme de l'association d'un LABA et d'un LAMA chez des patients à fort risque cardiovasculaire ;
- de l'amplitude modeste de l'effet supplémentaire de l'association d'un LABA et un LAMA par rapport à l'un des deux seul et ;
- du coût plus élevé de deux bronchodilatateurs (en association libre ou fixe) longue durée d'action par rapport à un seul.

La même réflexion bénéfico-risque-coût conduit à ne pas proposer de débiter la prise en charge par une association LABA + CSI, compte-tenu notamment des effets secondaires avérés et potentiels des CSI. Ceci correspond aux indications d'AMM des associations LABA + CSI, indiquées « après traitement bronchodilatateur régulier ».

En résumé, l'analyse de la littérature ne met en évidence aucun argument justifiant une bithérapie (ou a fortiori une

trithérapie) d'emblée dans le cas général. Chez un patient atteint de BPCO et symptomatique dans sa vie quotidienne, le traitement de première ligne doit être dans le cas général une monothérapie par LABA ou LAMA, en privilégiant les LAMA en cas d'exacerbations en raison :

- de la possibilité d'une supériorité sur ce critère, en tout cas en comparaison aux « anciens » LABA et ;
- d'un nombre plus important d'études montrant un effet des LAMA sur le risque d'exacerbations, en comparaison aux LABA plus récents.

Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire est préconisée un à trois mois après toute modification thérapeutique et en cas d'aggravation clinique (cf. Recommandations de la SPLF sur les EFR dans la BPCO).

### En deuxième intention

En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte) et vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique, une évaluation fonctionnelle respiratoire est recommandée puis une bithérapie peut être proposée. Chez les patients présentant comme symptôme principal une dyspnée, l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) est proposée [112]. Les CSI en association fixe avec les LABA sont surtout utiles pour diminuer le nombre d'exacerbations. Chez les malades présentant des

exacerbations, il donc est proposé de recourir à ces associations ou, en cas de dyspnée associée ( $mMRC \geq 2$ ), à l'association LABA+LAMA, alors particulièrement appropriée. Les associations fixes pourraient offrir une meilleure observance que les associations libres (qu'il s'agisse des associations LABA+LAMA ou CSI+LABA), même si ce bénéfice éventuel reste à démontrer.

## ACOS

Les définitions du terme ACOS sont diverses mais correspondent à une réalité rencontrée régulièrement en pratique clinique : l'existence de patients ayant à la fois des caractéristiques de BPCO (obstruction bronchique incomplètement réversible et exposition à des toxiques inhalés, principalement le tabac) et d'asthme (antécédents, atopie, forte réversibilité  $\geq 12\%$  et  $\geq 400$  mL du VEMS, importante variabilité des symptômes...) [113]. Des propositions de critères diagnostiques ont été émises par la Société espagnole de pneumologie [114] et par le rapprochement des comités GOLD et GINA (GINA 2014). Beaucoup de discussions persistent toutefois autour de cette nouvelle entité, ce d'autant que la réversibilité est une caractéristique qui n'est pas stable dans le temps [115]. Les différentes définitions proposées doivent être testées prospectivement avant de pouvoir être recommandées, la proportion de sujets « ACOS » au sein des cohortes d'asthmatiques ou de BPCO pouvant varier de 5 à 50 % selon la définition choisie.

Les conséquences thérapeutiques sont potentiellement d'importance, une composante d'asthme justifiant le recours à une corticothérapie inhalée en évitant le recours isolé à des bronchodilatateurs.

Toutefois, il n'existe pas actuellement de recommandations fondées sur les preuves pour la prise en charge de tels patients. En effet, les asthmatiques fumeurs et les BPCO avec des antécédents d'asthme ou une réversibilité significative sont par nature exclus des grands essais thérapeutiques publiés jusqu'à ce jour. Les données disponibles sont donc avant tout rétrospectives et doivent être complétées.

Il pourrait exister un bénéfice sur la survie avec l'association LABA+CSI versus LABA seul chez les patients présentant un diagnostic concomitant d'asthme et de BPCO, mais les données sont de nature observationnelle et, malgré les efforts des auteurs, possiblement sujettes à des biais [116].

En attendant les données qu'apporteront les études de cohortes et les essais randomisés en cours, il convient avant tout de prescrire une corticothérapie inhalée chez les malades réunissant plusieurs critères diagnostiques d'asthme, en association à un bronchodilatateur de longue durée d'action (ou deux, si un ne suffit pas) dès lors qu'il existe une dyspnée d'exercice dans les activités de la vie quotidienne. Une association CSI+LABA est l'option la plus simple au départ.

## Questions en suspens

De nombreuses questions restent en suspens, principalement en rapport avec les meilleures modalités d'individualisation de la prise en charge. En effet, il reste difficile d'identifier des typologies de patients

correspondant à des indications thérapeutiques spécifiques, sur la base des critères d'inclusion dans les études. De plus, certains groupes de patients ont été peu étudiés, par exemple ceux avec trouble ventilatoire modéré et exacerbations fréquentes.

En conséquence, il faut identifier des facteurs prédictifs de réponse plus précis pour mieux cibler les traitements administrés au long cours. Plusieurs marqueurs ont été évalués et certains semblent encourageants comme le nombre d'éosinophiles dans les expectorations [79] ou dans le sang périphérique [80,81,83], mais leur intérêt demande à être validé prospectivement.

## Conclusion

Chez les patients atteints de BPCO, la première mesure à mettre en place est le sevrage tabagique. Une activité physique régulière est systématiquement recommandée et la réhabilitation respiratoire fortement encouragée dès lors qu'il persiste un handicap dans la vie quotidienne malgré le traitement bronchodilatateur. Par ailleurs, le nombre de molécules et de dispositifs disponibles pour le traitement pharmacologique de la BPCO est en plein essor. En plus des traitements par LABA, LAMA et CSI+LABA en associations fixes, il existe désormais des bêta-2-agonistes de très longue durée d'action et des associations fixes combinant LABA+LAMA en une prise quotidienne. De manière générale, toutes les associations de traitement de maintenance (LABA+LAMA, CSI+LABA, LABA+LAMA+CSI) doivent être réservées à la seconde ligne de traitement, après échec d'un traitement bronchodilatateur longue durée en monothérapie bien conduit (éducation à la technique de prise du traitement et à sa prise régulière). Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire est préconisée un à trois mois après toute modification thérapeutique ou en cas d'aggravation.

La réflexion guidant les choix thérapeutiques ne doit pas se limiter aux données d'efficacité apportées par les essais thérapeutiques qui restent indispensables : elle doit se baser sur l'équilibre bénéfices-risques, intégrant aussi les données d'études observationnelles « en vraie vie » bien conduites.

## Déclaration de liens d'intérêts

Maeva Zysman : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AGEvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis.

François Chabot : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Actelion, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, des industriels Air Liquide, Bréas, Covidien, Fischer & Paykel, Philips, Respirationics, Resmed, Weinmann et d'un prestataire de service (AGEvie).

Philippe Devillier : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Almirall, ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CLL Pharma, GlaxoSmithKline, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana, Sandoz, Stallergènes, Takeda, TEVA et Top-Pharm.

Bruno Housset : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Capucine Morelot Panzini : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, Novartis, Pierre Fabre, Astra-Zeneca, Chiesi, Resmed, Philips Respironics et des prestataires à domicile Homeperf et ADEP.

Nicolas Roche : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires 3M, Almirall/AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana/Takeda, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon. Financements de travaux de recherche de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

## Annexe 1.

Ce texte a été soumis à un groupe de relecture constitué des pneumologues et médecin généraliste suivants : A. Bourdin, P.R. Burgel, A. Chaouat, T. Chinet, J.C. Dalphin, B. Delclaux, R. Escamilla, G. Huchon, G. Jebrak, R. Kessler, F. Le Guillou, A. Lorenzo, F. Measure, H. Pegliasco, T. Perez, D. Piperno, C. Raheison, T. Similowski, B. Stach.

## References

- [1] GOLD. <http://goldcopd.com>.
- [2] Roche N. Position de la Société de pneumologie de langue française vis-à-vis de la version 2011 des recommandations GOLD. *Rev Mal Respir* 2012;29:637–9.
- [3] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416–69.
- [4] Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:250–5.
- [5] Decramer M, Rossi A, Lawrence D, et al. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012;106:1706–14.

- [6] Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273–9.
- [7] Decramer ML, Rossi A, Lawrence D, 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.
- [8] Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:629–45.
- [9] McGarvey L, et Niewoehner D, Magder S, et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat(R) in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD* 2015;12:484–93.
- [10] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) 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.
- [11] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- [12] Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;36:65–73.
- [13] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093–103.
- [14] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, 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.
- [15] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, 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.
- [16] Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;43:72–81.
- [17] Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830–6.
- [18] Zou Y, Xiao J, Yang DH, et al. Efficacy and safety of an aclidinium bromide treatment for 12 weeks or longer in patients with moderate-to-severe COPD: a meta-analysis. *COPD* 2016;13:499–508.
- [19] Beier J, Kirsten AM, Mroz R, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013;10:511–22.
- [20] Verhamme KM, Afonso A, Romio S, et al. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:606–15.
- [21] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491–501.
- [22] van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509–17.
- [23] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484–94.
- [24] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, 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.
- [25] Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599–609.
- [26] Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538–46.
- [27] Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472–86.
- [28] Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, et al. Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Drugs R D* 2016;16:217–27.
- [29] D'Urzo AD, Rennard S, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123.
- [30] Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969–79.
- [31] Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181–96.
- [32] Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:89–104.
- [33] Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008989.
- [34] Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15–25.
- [35] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222–34.
- [36] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- [37] Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407–16.
- [38] Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948–53.
- [39] Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819–23.
- [40] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
- [41] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449–56.
- [42] Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59–65.
- [43] Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842–6.
- [44] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
- [45] Spencer S, Evans DJ, Karner C, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007033.
- [46] Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, 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.
- [47] 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;387:1817–26.
- [48] Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105–13.
- [49] Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, 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.
- [50] Pauwels RA, Lofdahl CG, Pride NB, et al. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992;5:1254–61.
- [51] Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest* 2004;126:1123–33.
- [52] Price D, Yawn B, Brusselle G, et al. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92–100.
- [53] Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001–6.
- [54] Suissa S, Baltzan M, Kremer R, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83–8.
- [55] Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699–708.
- [56] Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8–14.
- [57] Miller DP, Watkins SE, Sampson T, et al. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:467–76.
- [58] Crim C, Calverley PM, Anderson A, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641–7.
- [59] Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505–12.
- [60] Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with



- vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:27–34.
- [61] Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256–62.
- [62] Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007;8:93.
- [63] van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358–63.
- [64] Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:161–6.
- [65] Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285–94.
- [66] Wouters EFM, Postma DS, Hop WCJ, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480–7.
- [67] Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD - a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.
- [68] Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015;45:525–37.
- [69] Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- [70] Lemarie E, Valeyre D, Housset B. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2010;27:520–1.
- [71] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, 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.
- [72] Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat(R) is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler(R) (ENERGITO(R)) study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:193–205.
- [73] Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–26.
- [74] Welte T, Miravittles M, Hernandez P, 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.
- [75] Lee SD, Xie CM, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: a randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology* 2016;21:119–27.
- [76] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, 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.
- [77] Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519–27.
- [78] Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and safety of umecclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD* 2016;13:1–10.
- [79] Brightling CE, Monterior W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480–5.
- [80] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662–71.
- [81] Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014;44:789–91.
- [82] 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;3:435–42.
- [83] 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;192:523–5.
- [84] Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118–25.
- [85] Staykova T, Black PN, Chacko EE, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD004105.
- [86] Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
- [87] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
- [88] Uzun S, Diamin RS, Kluytmans JA, 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.
- [89] Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting beta2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553–60.
- [90] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
- [91] Luo J, Wang K, Liu D, et al. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Respir Res* 2016;17:18.
- [92] Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201–10.
- [93] Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:734–43.
- [94] Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. Beta-blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016;71:8–14.
- [95] Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.

- [96] Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174–80.
- [97] Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, et al. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618–20.
- [98] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, 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.
- [99] Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest* 2016;150:123–30.
- [100] Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799–805.
- [101] Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease: practical guidance from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:160–6.
- [102] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939–44.
- [103] Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388–99.
- [104] Currow DC, Quinn S, Ekstrom M, et al. Can variability in the effect of opioids on refractory breathlessness be explained by genetic factors? *BMJ Open* 2015;5:e006818.
- [105] Ekstrom MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ* 2014;349:g7617.
- [106] Nishino T, Ide T, Sudo T, et al. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1963–7.
- [107] Moosavi SH, Binks AP, Lansing RW, et al. Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;156:1–8.
- [108] Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, et al. Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax* 2008;63:606–13.
- [109] Currow DC, Abernethy AP, Ko DN. The active identification and management of chronic refractory breathlessness is a human right. *Thorax* 2014;69:393–4.
- [110] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease; 2011 <http://goldcopd.com>.
- [111] Zysman M, Patout M, Miravittles M, et al. La BPCO et la perception du nouveau document GOLD en Europe. *Rev Mal Respir* 2014;31:499–510.
- [112] Agusti A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir Med* 2014;2:869–71.
- [113] Guidelines Asthma, COPD, and Asthma-COPD overlap syndrome global initiative for chronic obstructive lung disease [Internet]. Disponible à l'adresse : <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>.
- [114] Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013;22:117–21.
- [115] Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701–8.
- [116] Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114–21.