

PHÉNOTYPES DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

J-L. CORHAY (1), F. SCHLEICH (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie multidimensionnelle ayant plusieurs phénotypes. Les directives du GOLD, utilisées pour le diagnostic, la classification et le traitement de la BPCO, ne reflètent pas entièrement la nature hétérogène de la maladie. Historiquement, les deux phénotypes cliniques les plus connus sont l'emphysème et la bronchite chronique. La réalité nous montre cependant que ces deux phénotypes coexistent la plupart du temps. La génétique, l'expression clinique, la variation de la réponse au traitement et la susceptibilité aux exacerbations chez les patients BPCO permettent également d'identifier d'autres phénotypes. Récemment, une approche mathématique, telle la «cluster analysis», basée sur des paramètres préalablement sélectionnés, a permis de définir d'autres phénotypes intéressants. Une définition précise des différents phénotypes de BPCO devrait permettre une approche thérapeutique plus ciblée. Le but de cet article est de rappeler que la BPCO est une pathologie hétérogène et de résumer les principales données actuelles sur les phénotypes dans la BPCO.

MOTS-CLÉS : *Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive - Phénotype - Bronchite chronique - Emphysème*

INTRODUCTION

Le «Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD), définit la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) comme une maladie fréquente pouvant être évitée et traitée. Elle se caractérise par une limitation persistante du débit aérien qui est généralement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique accrue au niveau des voies respiratoires et des poumons suite à l'inhalation de particules ou de gaz nocifs. Les exacerbations et les comorbidités contribuent à la sévérité globale de l'affection (1). L'examen spirométrique est essentiel pour faire le diagnostic de BPCO : le rapport volume expiratoire maximal en une seconde sur la capacité vitale (VEMS/CV), après bronchodilatation, doit être inférieur à 70%. La prise en charge thérapeutique actuelle de la BPCO en état stable repose sur les directives du GOLD (1). Ces dernières ne préconisent plus une approche unidimensionnelle par paliers successifs (4 stades) et reposant essentiellement sur le VEMS (fig. 1), mais plutôt une approche tri-

PHENOTYPES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY : Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a multi-dimensional disorder with multiple phenotypes. The GOLD guidelines, used for the diagnosis, staging and treatment of COPD, do not fully reflect the heterogeneous nature of the disease. Historically, the two most recognized clinical phenotypes of COPD are emphysema and chronic bronchitis. Most COPD patients encountered in practice actually share both of these features. Genetic background, clinical presentation, variation in the response to treatment and propensity to exacerbations may also identify other phenotypes. Recently, using a mathematical approach, such as cluster analysis, which is based on pre-selected parameters, other interesting phenotypes were identified. A precise definition of COPD phenotypes should lead to a more targeted therapeutic approach based on these phenotypes. The purpose of this article is to point out that COPD is a heterogeneous disease and to summarize the current data available about the phenotypes of this disease.

KEYWORDS : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Phenotype - Chronic bronchitis - Emphysema*

dimensionnelle tenant compte des symptômes et des exacerbations, en addition au «stade» de sévérité de l'obstruction bronchique, ce qui permet de définir 4 groupes (fig. 2). Quoi qu'il en soit, le GOLD propose le même traitement au sein de chaque «groupe» pour tous les patients.

Cependant, la BPCO est une maladie hétérogène dans sa présentation (2). Elle entraîne aussi une inflammation systémique qui contribue aux effets systémiques de la maladie et aux multiples comorbidités (cardio-vasculaires, ostéoporose, dépression, diabète...). Ainsi, certains patients seront davantage atteints d'emphysème ou de bronchite chronique, d'autres présenteront plutôt des manifestations extrapulmonaires.

Le but de cet article est de résumer les principales données actuelles sur les phénotypes dans la BPCO.

LA BPCO EST-ELLE UNE MALADIE HOMOGÈNE DANS SA PRÉSENTATION ?

La classification proposée par le GOLD ne reflète pas la diversité des présentations cliniques pour un même stade d'obstruction bronchique. Ceci est déjà clairement illustré par le diagramme non proportionnel de Venn (fig. 3) où nous avons des patients souffrant de BPCO (zones ombrées) avec ou sans bronchite chronique, emphysème ou composante asthmati-

(1) Professeur de Clinique, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

I: Léger	II: Modéré	III: Severe	IV: Très Severe
	VEMS/CVF < 70%	VEMS/CVF < 70%	VEMS/CVF < 70%
VEMS/CVF < 70% VEMS ≥ 80% VP	50% < VEMS < 80% VP	30% ≤ VEMS < 50% VP	VEMS < 30% ou VEMS < 50% VP + insuffisance respiratoire chronique
Eviction des facteurs de risque; vaccination influenza			
Ajouter bronchodilatateur courte durée selon besoin			
Ajouter un ou plusieurs bronchodilatateurs longue durée en entretien + réhabilitation respiratoire			
Ajouter corticoïdes inhalés si exacerbations répétées			Ajouter O ₂ au long cours si IRC Envisager traitements chirurgicaux

Figure 1. Traitement selon la sévérité de la BPCO (GOLD 2009). VP : valeur prédite (définie par des abaques prenant en compte l'âge, la taille et l'origine ethnique).

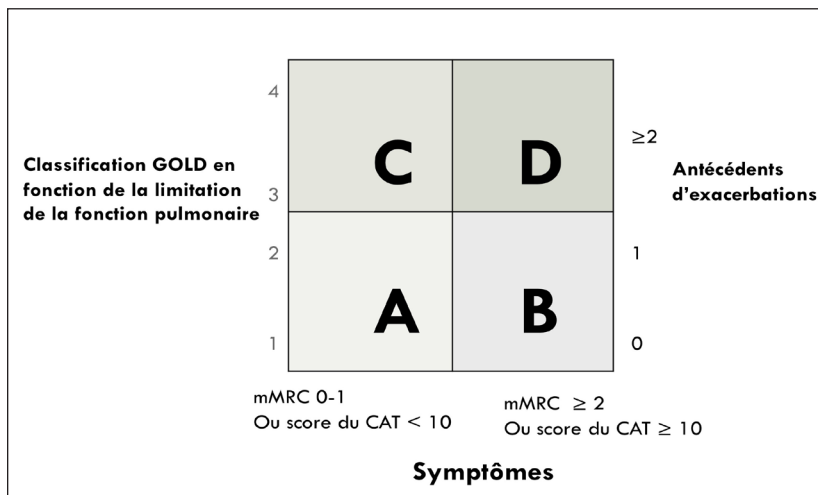


Figure 2. Classification en 4 groupes des patients BPCO selon le GOLD 2013. mMRC : échelle de dyspnée; CAT : COPD Assessment Test, mesurant l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne du patient.

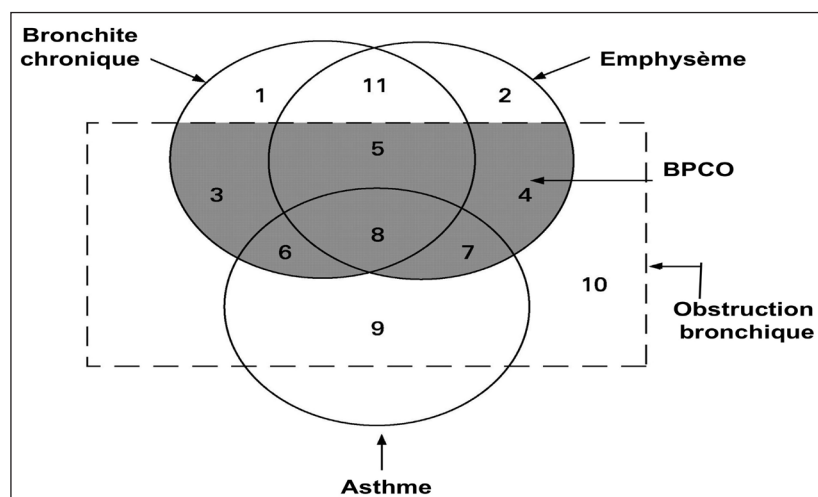


Figure 3. Diagramme non proportionnel de Venn et chevauchement des maladies pulmonaires obstructives (adaptée de la référence 3).

forme (3). Les sous-types de BPCO que sont la bronchite chronique, l'emphysème et la composante asthmatiforme peuvent donc coexister chez le même patient (zone 8). De plus, des patients atteints de bronchite chronique peuvent n'avoir aucune obstruction bronchique persistante (zones 1 et 11); d'autres, atteints d'emphysème pulmonaire, ne présenteront aucun trouble ventilatoire obstructif (zones 2 et 11), alors que des asthmatiques peuvent présenter un syndrome obstructif persistant répondant à la définition de la BPCO (zones ombrées 6-8). On peut donc aisément comprendre que pour les patients ayant le même niveau d'obstruction bronchique, la présentation clinique puisse être très différente, et qu'ainsi, une BPCO puisse se manifester par plusieurs phénotypes très différents, pouvant même coexister.

QU'EST-CE QU'UN PHÉNOTYPE ?

Le phénotype définit l'ensemble des caractéristiques physiques et physiologiques d'un individu, résultant de son génotype et de son environnement. Récemment, certains ont proposé une autre définition, moins descriptive que celle basée sur des données structurelles et fonctionnelles observables, mais qui prend, en outre, en considération, des informations pronostiques ou thérapeutiques (4). Ces auteurs définissent ainsi le phénotype, en particulier dans la BPCO, comme suit : «un simple attribut, ou une combinaison d'attributs de la maladie, qui décrit des différences entre les individus souffrant de BPCO et qui se rapporte à des résultats médicalement significatifs (symptômes, exacerbations, réponse au traitement, progression de la maladie, ou mort)». En d'autres mots, les phénotypes proposés de BPCO doivent avoir aussi une valeur pronostique. Ceci est largement illustré par la suite.

PHÉNOTYPES CLINIQUES DE LA BPCO

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le nombre et la définition des phénotypes dans la BPCO. Cependant, les premières définitions de la BPCO avaient distingué plusieurs phénotypes, tels la bronchite chronique et l'emphysème (3, 5), une distinction qui n'est plus reprise dans la définition du GOLD (1). Pour rappel, la bronchite chronique est définie par l'existence d'une toux et d'une expectoration chronique, survenant au moins trois mois par an et pendant au moins deux années consécutives, chez un patient pour qui les autres causes de toux productives ont été éliminées. L'emphysème est défini par une

dilatation anormale des espaces aériens distaux au-delà des bronchioles terminales avec destruction des parois alvéolaires, mais sans fibrose évidente. Tout le monde a encore à l'esprit la description clinique caricaturale de l'emphysème panlobulaire et centrolobulaire, le patient bouffi bleu (en anglais «bluebloater») correspondant à un patient souffrant de bronchite chronique, avec un emphysème centrolobulaire, un excès pondéral et qui est parfois cyanosé. Par contre, le patient essoufflé rose (en anglais «pinkpuffer») correspond à un patient souffrant d'emphysème panlobulaire, peu ou pas encombré, mince, mais très dyspnéique tout en restant rosé. La réalité nous montre cependant que ces deux types d'emphysèmes coexistent la plupart du temps. Nous pouvons encore ajouter le phénotype de «l'exacerbateur fréquent» (1, 6) et un phénotype mixte asthme-BPCO (7).

Ainsi, l'étude de cohorte ECLIPSE (6), une étude observationnelle qui a suivi, sur une période de 3 ans, 2.138 patients présentant une BPCO modérée à très sévère, a montré que le facteur prédictif le plus important d'une exacerbation aiguë de BPCO (EA-BPCO) à venir était des antécédents d'EA-BPCO, survenus pendant l'année qui a précédé et cela, quel que soit le stade de la BPCO. Cette étude suggère aussi que l'«exacerbateur fréquent» (≥ 2 EA-BPCO modérées à sévères par an) est un phénotype distinct de BPCO dont la prévalence augmente avec la sévérité de la maladie. De plus, parmi les patients ayant une BPCO modérée, 22% sont des exacerbateurs fréquents, alors qu'ils ne constituent pas une cible privilégiée pour les interventions visant à réduire les exacerbations.

Dans le phénotype mixte asthme-BPCO, les patients présentent à la fois des caractéristiques d'asthme et de BPCO (7). Récemment, il a été proposé que les patients BPCO présentant 2 des 3 critères majeurs (réversibilité $\geq 15\%$ et ≥ 400 ml, éosinophilie dans les expectorations $\geq 3\%$, antécédents personnels d'asthme) ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs (IgE totales élevées, antécédents personnels d'atopie, réversibilité de 12% et 200 ml) auraient le phénotype mixte asthme-BPCO (7). Ces patients seraient alors susceptibles de bénéficier, en plus des bronchodilatateurs, d'un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) et ce, quelle que soit la sévérité de l'obstruction bronchique (8, 9).

Enfin, un dernier phénotype pourrait être le «BPCO systémique» avec des comorbidités significatives telles que l'obésité, les maladies cardio-vasculaires, le diabète ou l'inflammation systémique (10).

INFLUENCE DU PHÉNOTYPE SUR LE TAUX D'EXACERBATIONS

La BPCO est caractérisée par des poussées régulières, appelées exacerbations, qui ne sont pas suivies d'une récupération complète de la fonction respiratoire. Les EA-BPCO accélèrent le déclin de la fonction respiratoire et la détérioration de la qualité de vie des patients, entraînent une augmentation de morbidité et de mortalité dans la BPCO, et ont également des implications économiques significatives sur les budgets de la santé (11). La prévention de ces exacerbations constitue donc la « pierre angulaire » du traitement de fond de la BPCO. Une étude multicentrique transversale française chez 433 patients BPCO a montré que la bronchite chronique est associée à un risque plus élevé d'exacerbations, en ce compris les exacerbations sévères requérant une hospitalisation (12). Ces résultats seront confirmés au sein d'une plus large population de patients BPCO (GOLD 2-4) belges et luxembourgeois (fig. 4) (13).

INFLUENCE DU PHÉNOTYPE SUR LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Le patient BPCO est traité en fonction de la classe, définie par les nouvelles directives du GOLD 1, à laquelle il appartient. Cependant, les effets du traitement peuvent varier largement parmi les patients au même stade de la maladie. En voici quelques illustrations.

L'étude multicentrique américaine «NETT» (National Emphysema Treatment Trial) a prouvé la supériorité de la chirurgie de réduction de volume pulmonaire dans l'emphysème (GOLD 3 et 4) sur le traitement médical en termes de qualité de vie, de capacité à l'effort et de fonc-

tion respiratoire (14). Mais, un bénéfice en termes de survie n'était observé que pour les patients atteints d'un emphysème hétérogène, prédominant dans les lobes supérieurs, et dont la capacité à l'effort était faible. Par ailleurs, dans la même étude, le groupe des répondeurs sur un plan fonctionnel respiratoire (amélioration du VEMS \geq 200 ml à 6 mois) montrait, après chirurgie, une réduction significative du nombre et du risque d'exacerbations sévères par comparaison au groupe des non-répondeurs (15). Toujours dans le même phénotype, parfois même appelé «emphysème-hyperinflation» (16) l'efficacité des CSI est moins bonne (17), alors que les bronchodilatateurs, seuls ou en association, sont efficaces pour améliorer l'hyperinflation statique et dynamique, la tolérance à l'effort et la dyspnée (1).

Le roflumilast est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type IV (PDE4), aux propriétés anti-inflammatoires et à usage oral. Une analyse *post hoc* des données de deux études, d'une durée de 12 mois, a permis d'évaluer l'effet du roflumilast (500 μ g 1/jour *versus* placebo) chez 2.686 patients BPCO GOLD 3-4 (18). Cette analyse a montré, d'une part, que le roflumilast réduisait de manière significative le taux d'exacerbations, et d'autre part, a identifié le sous-groupe de patients BPCO les plus susceptibles de bénéficier de la prise du roflumilast, à savoir les patients souffrant de bronchite chronique (18). Par contre, pour les patients BPCO présentant le phénotype emphysème sans bronchite chronique associée, le roflumilast n'entraînait aucune réduction des exacerbations (18). Il n'est donc pas étonnant que l'Agence européenne du médicament ait proposé le roflumilast dans le traitement d'entretien de la BPCO sévère et très sévère chez

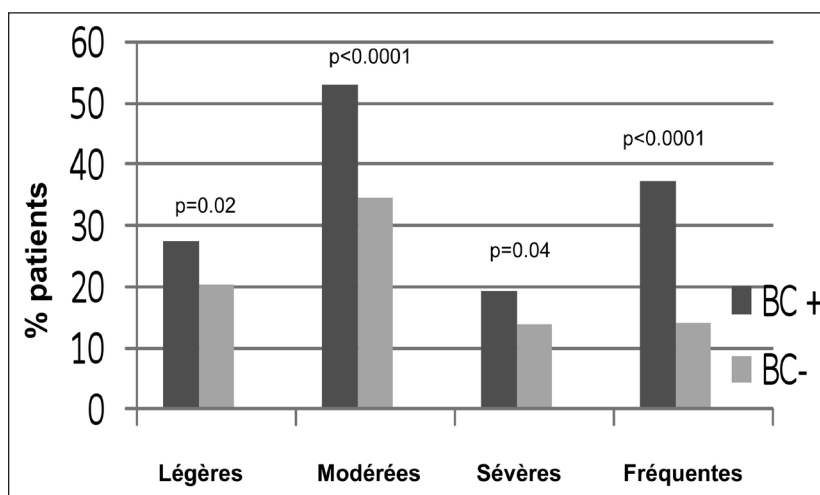


Figure 4. Pourcentage de patients BPCO (GOLD 2-4: n=974) avec des exacerbations légères, modérées, sévères et fréquentes (adaptée de la référence 14). Exacerbations fréquentes : au moins 2 modérées et/ou sévères par an. BC : bronchite chronique.

des patients ayant des exacerbations fréquentes et souffrant d'une bronchite chronique.

La BPCO est généralement considérée comme une maladie inflammatoire des bronches où le neutrophile joue un rôle central dans la pathogenèse, mais une inflammation bronchique à éosinophiles a aussi été observée chez 20 à 40% des patients atteints de BPCO stable (8, 19). Dès lors, sur base de l'analyse cytologique des expectorations induites, nous pourrions envisager deux phénotypes supplémentaires de BPCO : les neutrophiliques et les éosinophiliques. Plusieurs études récentes semblent appuyer cette hypothèse. Ainsi, la présence d'une éosinophilie dans les expectorations prédit une réponse favorable à un traitement par corticostéroïdes oraux (20) et inhalés (8, 19). En ce qui concerne l'intérêt de l'analyse cytologique des exacerbations induites, un groupe de 82 sujets atteints de BPCO a été étudié sur une période de 1 an. Une approche thérapeutique ayant pour objectif de réduire le taux des éosinophiles des expectorations en dessous de 3%, en utilisant des corticostéroïdes, a été associée à une réduction de 62% des exacerbations de BPCO nécessitant une hospitalisation par rapport à la thérapeutique fondée sur les symptômes traditionnels (21). De plus, si le traitement par anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 (mépilizumab) s'est révélé efficace dans le sous-groupe de patients asthmatiques présentant une inflammation éosinophilique persistante malgré un traitement par hautes doses de corticostéroïdes (22), des études sont en cours dans la BPCO afin de voir si ce type de traitement pourrait être utile chez le patient BPCO «éosinophilique».

Finalement, le patient présentant le phénotype «exacerbateur fréquent» devrait bénéficier de tous les traitements mis à notre disposition (médicamenteux et non médicamenteux), en ce compris les macrolides au long cours, chez des patients sélectionnés, pour réduire les EA-BPCO (11, 23). *A contrario*, l'«exacerbateur non fréquent» est un autre phénotype de BPCO (6) qui devrait bénéficier, en première intention, d'un traitement par bronchodilatateur seul ou en association (9).

GÉNÉTIQUE ET PHÉNOTYPE

La BPCO est une maladie polygénique et un exemple classique d'interaction entre les gènes et l'environnement (24). L'identification de phénotypes de BPCO par des études génétiques et pharmacogénétiques constitue une

voie de recherche très prometteuse. La déficience sévère en α 1-antitrypsine (AAT) est la cause génétique la plus connue et la mieux documentée de BPCO avec emphysème. Les patients qui en souffrent sont caractérisés par un emphysème sévère de type panlobulaire avec un déclin annuel rapide du VEMS. La déficience sévère en AAT est également un exemple de l'importance des phénotypes de BPCO en pharmacogénétique. Ainsi, la perfusion intraveineuse d'AAT est indiquée pour le traitement supplétif chez les patients présentant un déficit en AAT sévère avec BPCO, mais pas chez les patients BPCO n'ayant pas ce sous-type génétique (24).

APPROCHE MATHÉMATIQUE DES PHÉNOTYPES DE LA BPCO

Étant donné que la définition clinique des phénotypes peut être liée à une interprétation subjective des données (approche observationnelle), certains ont proposé une approche mathématique ne s'appuyant pas sur des hypothèses, mais sur une analyse statistique. Ainsi en est-il de la «cluster analysis» (25). Le but de cette méthode est de grouper les individus en mesurant des caractéristiques (variables), telles que les différences entre les groupes soient maximisées et, au sein des groupes, minimisées.

A partir des données (fonction respiratoire, tolérance à l'effort, inflammation bronchique et systémique, allergie, symptômes, qualité de vie, statut nutritionnel, gaz artériel, scanner thoracique) de 342 patients BPCO et de leur suivi sur 4 ans pour obtenir des données sur la morbidité et la mortalité, Garcia-Aymerich et coll. (10) ont pu identifier trois phénotypes appropriés de BPCO :

1. la BPCO respiratoire grave qui a montré le statut le plus mauvais dans la plupart des domaines respiratoires et à la capacité d'exercice;
2. la BPCO respiratoire modérée qui est caractérisée par un statut respiratoire plus légèrement atteint;
3. la BPCO systémique qui a également un statut respiratoire plus légèrement atteint, mais révèle une plus forte présence d'obésité, de diabète et de maladies cardio-vasculaires, et a des niveaux plus élevés des marqueurs inflammatoires systémiques.

L'histoire naturelle des groupes a différé, le groupe BPCO respiratoire grave ayant des hospitalisations plus fréquentes dues à la BPCO et

une augmentation de la mortalité, tandis que le groupe BPCO systémique a plus d'admissions dues aux maladies cardio-vasculaires.

CONCLUSION

Dans sa présentation la BPCO est donc une maladie hétérogène, ce que ne reflètent pas encore entièrement les directives du GOLD (1). Ainsi, même s'il y a un manifestement un progrès par rapport à l'approche unidimensionnelle des anciennes directives du GOLD (basée exclusivement sur la mesure du VEMS), l'approche tridimensionnelle (tenant compte du VEMS, des symptômes et du taux d'exacerbations) propose le même traitement pour tous les patients au sein de chaque «groupe». Nous pouvons cependant avancer l'idée qu'une définition précise des différents sous-groupes de patients (phénotypes) qui constituent le large spectre des sujets atteints de BPCO, pourrait à l'avenir nous permettre, d'une part, de mieux évaluer le devenir du patient et, d'autre part, d'avoir une approche thérapeutique plus ciblée basée sur ces phénotypes (tableau I). Que les phénotypes soient définis par les symptômes, l'aspect radiologique, la physiologie, l'empreinte cellulaire, l'expression moléculaire, les

informations pronostiques ou même la réponse thérapeutique, ils devront faire l'objet d'une validation clinique. La route reste cependant encore longue, car non seulement les phénotypes dans la BPCO doivent encore être clairement identifiés, mais les aspects pronostiques et les traitements proposés devront aussi être validés. De nombreuses recherches sur ces points sont toujours en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, **187**, 347-365.
2. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al.— Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 2010, **11**, 122.
3. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease.— American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, **152**, S77-121.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al.— Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes : the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, **182**, 598-604.
5. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al.— Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*, 1995, **8**, 1398-1420.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.— Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1128-1138.
7. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al.— Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*, 2012, **48**, 331-337.
8. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al.— Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, **60**, 193-198.
9. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al.— Treatment of COPD by clinical phenotypes : putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*, 2013, **41**, 1252-1256.
10. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al.— Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*, 2011, **66**, 430-437.
11. Corhay JL, Nguyen DD, Louis R.— Les exacerbations dans la BPCO : un fardeau à réduire. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 691-696.
12. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al.— Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*, 2009, **135**, 975-982.
13. Corhay JL, Vincken W, Schlessner M, et al.— Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations : a cross-sectional multicentre study. *Int J Clin Pract*, 2013, **67**, 1294-1301.

TABLEAU I. PROPOSITION D'UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE SELON LE PHÉNOTYPE DE BPCO

1. BPCO GOLD 3-4 avec emphysème prédominant dans les sommets et diminution de la capacité à l'effort → Considérer la chirurgie de réduction de volume pulmonaire
2. BPCO GOLD 3-4 avec bronchite chronique et exacerbations fréquentes → Considérer le roflumilast
3. BPCO avec éosinophilie dans les expectorations → Considérer les corticostéroïdes topiques.
4. BPCO avec composante asthmatiforme → Considérer les corticostéroïdes topiques.
5. BPCO exacerbateur non fréquent avec neutrophilie dans les expectorations → Corticorésistance, éviter les corticostéroïdes inhalés
6. BPCO avec exacerbations fréquentes (≥ 2 ans) → Considérer un traitement préventif des exacerbations (corticostéroïdes inhalés, vaccinations, arrêt tabac...), et, dans des cas sélectionnés, macrolides au long cours.
7. BPCO avec déficit génétique en α 1-antitrypsine (AAT) → Considérer la perfusion IV d'AAT
8. BPCO avec répercussions systémiques et syndrome inflammatoire persistant → Prise en charge agressive des comorbidités cardio-vasculaires, monitoring du SI

14. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.— A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2059-2073.
15. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al.— The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **177**, 164-169.
16. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ.— Clinical phenotypes of COPD : identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*, 2012, **48**, 86-98.
17. Lee JH, Lee YK, Kim EK, et al.— Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med*, 2010, **104**, 542-549.
18. 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.
19. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al.— Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*, 2006, **27**, 964-971.
20. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al.— Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease : a randomized controlled trial. *Lancet*, 2000, **356**, 1480-1485.
21. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al.— Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*, 2007, **29**, 906-913.
22. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al.— Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 973-984.
23. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al.— Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 689-698.
24. Corhay JL, Frusch N, Louis R.— Interrelations génétique-environnement : la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 292-297.
25. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al.— Clinical COPD phenotypes : a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*, 2010, **36**, 531-539.

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