

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Spiolto Respimat® : combinaison fixe tiotropium-olodatérol pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

D. CATALDO (1)

RÉSUMÉ : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique des voies aériennes qui est évitable et soignable. Le schéma de prise en charge comprend, entre autres, la prescription de bronchodilatateurs de la classe des LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonists) et des LABA (Long Acting Beta2 Agonists). Le Spiolto Respimat® combine le tiotropium (un LAMA commercialisé sous le nom de Spiriva®) et l'olodatérol qui est un LABA. Les études cliniques montrent que le Spiolto Respimat® permet d'améliorer les indices de fonction respiratoire (augmentation du VEMS, diminution de l'hyperinflation et du volume résiduel) et d'améliorer la qualité de vie par rapport au tiotropium ou à l'olodatérol utilisés seuls. Le nombre d'exacerbations de la BPCO est également moindre chez les patients traités par Spiolto Respimat® par rapport à un traitement par olodatérol en monothérapie, mais des études dédiées à l'observation des exacerbations sont actuellement toujours en cours. La sécurité d'utilisation du Spiolto Respimat® est similaire à celle des deux mono-composants. Le Spiolto Respimat® est indiqué pour le traitement d'entretien de patients atteints de BPCO. Il est remboursé en Belgique chez les patients qui restent symptomatiques dans le cadre de la BPCO et qui sont déjà traités par un LAMA.

MOTS-CLÉS : BPCO - LABA - LAMA - Anticholinergiques - Bêta-mimétiques - Obstruction bronchique - Bronchodilatation

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie obstructive des bronches qui est secondaire à l'exposition à des particules et des gaz toxiques. Etant donné les conditions sanitaires et de travail dans notre pays, cette pathologie est essentiellement secondaire à la consommation de tabac. L'exposition à des polluants atmosphériques, des expositions professionnelles ou domestiques et des facteurs individuels incluant des facteurs génétiques et socio-économiques interviennent cependant également (source en accès libre : www.erswhitebook.org).

La BPCO se définit comme une obstruction bronchique persistante et cela implique que l'indice de Tiffeneau (VEMS/CVF : volume expiré maximal par seconde divisé par la capa-

SPIOLTO RESPIMAT® : TIOTROPIUM-OLODATEROL FIXED COMBINATION FOR THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)
SUMMARY : Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic airway disease that can be prevented and treated. The recommendations for therapy include bronchodilators from two classes (LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonists) and LABA (Long Acting Beta2 Agonists)). Spiolto Respimat® is a LAMA/LABA combination therapy and comprises tiotropium (Spiriva®) and olodaterol (a LABA). Clinical studies show that Spiolto Respimat® is able to improve lung function tests (Increased FEV₁, decreased hyperinflation and residual volume) and quality of life as compared to tiotropium or olodaterol. Studies also suggest that COPD exacerbations are decreased in patients treated by Spiolto Respimat® as compared to those treated with olodaterol (results of studies with exacerbations as primary outcome are not available yet). Safety of Spiolto Respimat® appears similar to tiotropium or olodaterol. Spiolto Respimat® indications is maintenance therapy for COPD. Reimbursement in Belgium requires that patients still display symptoms although already treated and that he/she has been previously treated by a LAMA.

KEYWORDS : COPD - LABA - LAMA - Anticholinergics - Beta-mimetics - Bronchial obstruction - Bronchodilation

cité vitale forcée) soit < 0,7 (ou 70 %). La classification des stades de la maladie fait appel soit à la mesure du VEMS (classant le patient dans le stade I > 80 %, II < 80 %, III < 50 %, IV < 30 %), soit à un score composite incluant la mesure de la fonction respiratoire, la fréquence des exacerbations et les symptômes classant les patients en 4 catégories A, B, C, D avec des recommandations thérapeutiques spécifiques (source : www.goldcopd.org). La prévalence de la BPCO dans la population est estimée à 5-10 % (source en accès libre : www.erswhitebook.org).

La physiopathologie de la BPCO repose sur des altérations de la paroi des bronches au cours du temps. Ces altérations impliquent une inflammation spécifique à lymphocytes CD8 et à polynucléaires neutrophiles qui aboutira finalement à un profond remodelage des parois bronchiques par des dépôts de fibrose (1, 2). On sait depuis très longtemps que les patients qui présentent une BPCO font face à un déclin accéléré du VEMS au cours du temps par rapport à des individus qui ne développent pas la maladie (3). De nombreuses études ont montré qu'il existe un tonus bronchique qui permet

(1) Professeur, Département des Sciences Biomédicales et Précliniques et Service de Pneumologie, ULG et CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

d'utiliser des agents bronchodilatateurs afin de diminuer l'obstruction dans une proportion variable selon les individus.

Ces agents bronchodilatateurs appartiennent à deux classes de molécules actives :

- *Les agents bêta2-mimétiques* : par un effet agoniste au niveau des récepteurs bêta2 situés sur les cellules musculaires lisses bronchiques, ces médicaments vont aboutir à une stimulation de la production d'AMP cyclique qui va avoir pour effet de diminuer le calcium intracytoplasmique et, via la protéine kinase A, de diminuer la phosphorylation de la kinase de la chaîne légère de la myosine. Ces différents effets vont avoir pour résultat une relaxation de la cellule musculaire lisse. D'autres effets des bêta-agonistes, incluant une amélioration du transport muco-ciliaire et une diminution du recrutement des cellules inflammatoires, ont été également décrits (4). Des agents à courte durée d'action sont utilisés depuis très longtemps (salbutamol, fénotérol) et des agents à longue (salmétérol, formotérol), voire à très longue (indacatérol, vilantérol, olodatérol) durée d'action ont été développés plus récemment. On les décrit, dans la littérature, sous l'abréviation LABA pour «Long Acting Beta2 Agonists».

- *Les antagonistes cholinergiques* : ces médicaments bloquent les récepteurs muscariniques M3 présents à la surface des cellules musculaires lisses bronchiques et empêchent donc l'action de l'acétylcholine. Celle-ci, en temps normal, active une phospholipase C qui provoque la production d'inositol-triphosphate, aboutissant à un flux de calcium intracellulaire, responsable de la contraction de la cellule musculaire lisse (5). Des agents à courte durée d'action (ipratropium) sont utilisés de longue date. Le tiotropium et, plus récemment, l'uméclicidinium et le glycopyrronium ont été développés avec des durées d'action plus longues (24h). Les effets de ces agents anti-muscariniques à longue durée d'action dépassent également les effets bronchodilatateurs (ceci sera discuté dans le paragraphe consacré au tiotropium). On les décrit, dans la littérature, sous l'abréviation LABA pour «Long Acting Muscarinic Antagonists».

Etant donné les mécanismes différents de ces deux classes de molécules aboutissant à produire une bronchodilatation, leur combinaison est intuitivement logique et l'association entre l'ipratropium et le fénotérol (Duovent®) est un des bronchodilatateurs à courte durée d'action largement utilisé depuis de nombreuses années.

Le Spiolto Respimat® est une combinaison entre un LABA et un LABA. Nous décrivons les deux composants de cette association (tiotropium et olodatérol) et présentons les données qui concernent le Spiolto Respimat®, commercialisé par Boehringer Ingelheim.

LE TIOTROPIUM

Le tiotropium (Spiriva®) est le LABA le plus ancien sur le marché. Le tiotropium est aussi la molécule de cette classe qui a été largement la plus étudiée en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation. Il est impossible de récapituler toutes les études cliniques et précliniques concernant cette molécule et nous ne présentons ici que les études les plus représentatives.

L'étude UPLIFT (6) a étudié près de 6.000 patients pendant 4 ans et a permis de démontrer que le tiotropium améliore la fonction respiratoire (dont le VEMS), la qualité de vie (mesurée par le questionnaire de St George) et diminue la fréquence des exacerbations de la BPCO. Il n'y avait pas de modification du déclin du VEMS au cours du temps dans l'ensemble de la population, mais une diminution modérée de la vitesse de ce déclin a été observée dans la population des patients atteints de BPCO de stade II (7). D'une manière générale, les LABA sont supérieurs aux médicaments de la classe des LABA pour prévenir l'apparition des exacerbations de la BPCO. Les effets du tiotropium (18 µg) ont été comparés aux effets du salmétérol (50 µg) en ce qui concerne la prévention des exacerbations sur une durée d'un an chez 7.376 patients (près de 3.700 patients par groupe) (8). Les résultats sont significatifs en faveur d'un effet préventif des exacerbations plus grand pour le tiotropium comparativement au salmétérol. Jusqu'en 2015 (en Belgique), le tiotropium (Spiriva®) existait sous la forme d'une poudre à inhaler (18 µg par gélule - dose recommandée : 1 bouffée de 18 µg une fois par jour). Actuellement, le Spiriva® existe également sous la forme Respimat® qui est un système d'aérosol-doseur multidoses, dépourvu de gaz et permettant de délivrer 2,5 µg par bouffée (dose recommandée : 2 bouffées de 2,5 µg une fois par jour). Cette réduction des doses de tiotropium, en conservant des effets cliniques similaires, est liée à un meilleur dépôt de la formulation au sein des voies aériennes liée à plusieurs facteurs, incluant la taille moyenne des particules émises et la vitesse moindre de l'aérosol (9-11). Alors que des données rétrospectives

ont suggéré que la mortalité pourrait être supérieure au sein de la cohorte de patients traités par le Spiriva Respimat® (12), l'efficacité de la formulation «poudre» et de la formulation au sein du système Respimat® a été comparée en ce qui concerne la sécurité d'emploi et l'efficacité dans une étude clinique qui a inclus 17.135 patients au sein de groupes parallèles (13). La mortalité et la probabilité de voir survenir une exacerbation étaient similaires dans les groupes traités par les deux types de formulations.

L'OLODATÉROL

Les bêta2-mimétiques à longue durée d'action existent depuis une petite vingtaine d'années et les premiers ont généralement une durée d'action de 12h (exemple : formotérol, salmétérol), plusieurs molécules avec une activité bêta2-mimétique présentant une durée d'action de 24h ont été mises sur le marché ces dernières années (par exemple, l'indacatérol). L'olodatérol est un nouveau bêta2-mimétique appartenant à cette classe des nouvelles molécules à (très) longue durée d'action. L'olodatérol a la propriété d'être actif pendant une durée de 24h et est très sélectif pour le récepteur bêta-2 (14). Cette activité d'une durée de 24h a été confirmée par des études réalisées chez des patients atteints de BPCO (14, 15). Au cours de deux études cliniques de phase III réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, des patients souffrant de BPCO ont reçu, de façon aléatoire, des doses d'olodatérol de 5 et 10 µg, de formotérol 12 µg ou de placebo (environ 170 à 200 patients par groupe dans chaque étude) (16). Les objectifs primaires étaient de montrer que l'olodatérol améliore la fonction respiratoire (évaluée par plusieurs méthodes) et la dyspnée (mesure du score TDI «Transitional Dyspnea Index»). La mesure d'une amélioration de la qualité de vie était un objectif secondaire. Après 24 semaines de traitement, les objectifs d'amélioration de la fonction respiratoire (incluant une amélioration du VEMS vallée) par rapport au placebo ont été rencontrés dans tous les groupes (olodatérol 5 et 10 µg et formotérol). En ce qui concerne les symptômes, la qualité de vie (mesurée à l'aide du questionnaire de St George) était améliorée significativement dans le groupe des patients traités par olodatérol (5 et 10 µg), mais pas dans le groupe traité par placebo ou formotérol. Ces études ont aussi montré que moins de traitements bronchodilatateurs à courte durée d'action ont été utilisés par les patients traités par rapport au groupe placebo et que le profil de

sécurité montrait un taux d'effets secondaires rapportés similaire entre tous les groupes (16). La sécurité de l'utilisation de l'olodatérol a été étudiée chez un total de 3.104 patients souffrant de BPCO de stades II à IV pendant un an, en compilant les données obtenues au cours de plusieurs études de phase III (17). Cette analyse a également montré une fréquence similaire des principaux effets secondaires au sein de tous les groupes étudiés (17).

LE SPIOLTO RESPIMAT® (ASSOCIATION FIXE TIOtropium 2,5 µg/OLODATÉROL 2,5 µg)

Les études précliniques et les études cliniques de phase II ont montré que l'administration simultanée de l'olodatérol et du tiotropium exerce un effet bronchoprotecteur supplémentaire par rapport aux composants séparés vis-à-vis des agents bronchoconstricteurs cholinergiques lors des tests de provocation (18). Les études cliniques de phase II, dédiées à la recherche de la dose optimale, ont permis de déterminer que les doses de combinaison tiotropium + olodatérol qui étaient les plus intéressantes à étudier dans des protocoles de phase III sont 2,5/5 µg et 5/5 µg (c'est finalement ce dernier dosage – obtenu par deux inhalations de 2,5 µg consécutives au même moment – qui a été mis sur le marché) (18). Le Spiolto Respimat® est administré au moyen du Respimat® qui est un inhalateur multidoses avec réservoir déjà décrit dans le paragraphe concernant le tiotropium. Cet inhalateur a la particularité de permettre de délivrer l'aérosol durant un temps plus long que les aérosols doseurs pressurisés et avec une vitesse moindre. Ceci permet d'améliorer la déposition pulmonaire et de limiter les pertes au niveau oro-pharyngé (9-11).

Les études de phase III concernant le Spiolto Respimat® portent sur les paramètres suivants :

FONCTION RESPIRATOIRE

Etant donné que le Spiolto Respimat® comporte deux traitements bronchodilatateurs combinés, l'amélioration de la fonction respiratoire a été un des principaux objectifs de la plupart des études de phase III. Les effets de la prise de tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg et de tiotropium/olodatérol 5/5 µg ont été comparés aux effets des mono-composants et d'un placebo dans une étude réalisée en ordre croisé et en double aveugle (inclusion de 219 patients souffrant de BPCO de stade II à IV, avec un VEMS

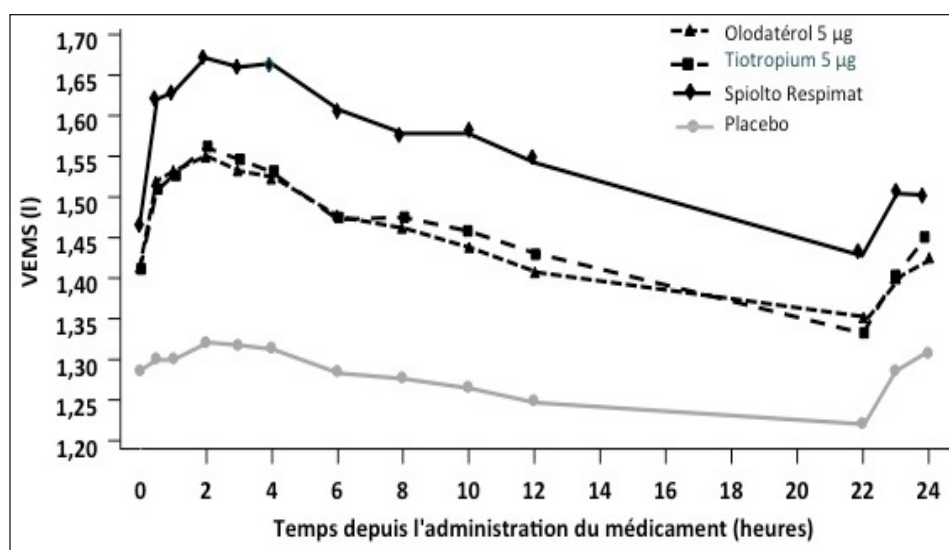


Figure 1. Profil du VEMS sur 24 heures après 6 semaines de traitement avec l'association fixe tiotropium/olodatérol (Spiolto Respimat®) en comparaison avec chacun des composants et un placebo (modifiée à partir de la référence 18). Licence : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

moyen de 54 %) (18). Les effets des combinaisons tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg ou tiotropium/olodatérol 5/5 µg après 6 semaines de traitement se sont avérés supérieurs aux composants individuels et au placebo en termes d'amélioration du VEMS si l'on considère l'aire sous la courbe du VEMS pendant 24h, ou l'amélioration du VEMS après la prise du traitement. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux dosages de la combinaison fixe (Figure 1). Le VEMS «vallée» mesuré 24h après la prise était aussi amélioré chez les patients traités par la combinaison fixe par rapport aux autres bras de l'étude. De façon intéressante, le volume résiduel (VR), mesuré au moyen d'une pléthysmographie, est diminué significativement chez les patients traités par les combinaisons indiquant qu'une diminution de l'hyperinflation, dont souffrent ces patients, est également obtenue. Ceci est confirmé par une augmentation de la capacité inspiratoire mesurée à des temps différents après la prise des combinaisons (18). Deux études (d'une durée de 52 semaines et portant en tout sur 5.162 patients), ayant comparé l'administration de tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg ou 5/5 µg au tiotropium 2,5 ou 5 µg et à l'olodatérol 5 µg, ont permis de montrer que l'administration de tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg ou 5/5 µg permet d'obtenir une amélioration de la fonction respiratoire (VEMS et aire sous la courbe du VEMS de 0 à 3h) par rapport à l'administration de tiotropium ou d'olodatérol (19). De façon intéressante, dans ces études, l'amélioration obtenue en termes de valeurs de la fonction respiratoire était supérieure dans

les groupes de patients souffrant de BPCO de stade II (c'est-à-dire atteints d'une forme plus légère) (20).

Il est à noter que les effets de combinaisons de ce type sur la fonction respiratoire ont été décrits pour d'autres molécules comme, par exemple, pour la combinaison glycopyrronium/indacatérol (21).

La combinaison des deux bronchodilatateurs apporte un effet supplémentaire en termes d'amélioration de la fonction respiratoire par rapport à d'autres traitements typiquement prescrits dans le cadre de la prise en charge de la BPCO, comme les associations stéroïdes topiques – bronchodilatateurs à longue durée d'action. Une étude randomisée et contrôlée a comparé les effets de la prise de tiotropium/olodatérol 5/5 µg (une fois par jour) à la prise de salmétérol/fluticasone propionate 50/250 µg ou de salmétérol/fluticasone propionate 50/500 µg (1 inhalation deux fois par jour) dans le cadre d'un protocole réalisé en ordre croisé. Les résultats ont montré que les patients traités par les différentes doses de la combinaison tiotropium/olodatérol présentaient une amélioration plus importante de la fonction respiratoire (VEMS et aire sous la courbe du VEMS de 0 à 24h) (22).

Au total, les travaux réalisés sur la fonction respiratoire démontrent que le fait de combiner le tiotropium et l'olodatérol permet d'améliorer significativement la fonction respiratoire par rapport aux composants pris séparément et par rapport à l'association salmétérol/fluticasone, comprenant un LABA et un stéroïde topique.

QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie est, bien entendu, un des objectifs essentiels de la prise en charge d'un patient souffrant de BPCO et est, généralement, évaluée en utilisant un outil spécifique qui est le questionnaire de St George (23). Deux études identiques d'une durée de 12 semaines ont comparé les effets de la prise de tiotropium/olodatérol 5/5 µg, de tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg et de tiotropium à un placebo en ce qui concerne la qualité de vie, mesurée grâce au questionnaire de St George, et la fonction respiratoire (24). L'amélioration était significative par rapport au placebo, pour les deux paramètres étudiés, dans les deux groupes traités par tiotropium/olodatérol. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la qualité de vie par rapport au groupe de patients traités par tiotropium 5 µg (24). Ces résultats ont été confirmés par deux études d'une durée de un an et portant, en tout, sur 5.162 patients (19). Ces études montraient aussi que l'association tiotropium/olodatérol 5/5 µg améliore significativement le score obtenu au questionnaire de St George par rapport au tiotropium et à l'olodatérol pris isolément (19).

EXACERBATIONS DE LA BPCO

Il n'y a pas encore d'études disponibles qui aient été spécifiquement dédiées, en tant que critère d'évaluation principal, à l'analyse des effets de la combinaison tiotropium/olodatérol sur les exacerbations. Cependant, la fréquence des exacerbations a été un objectif secondaire dans deux études d'une durée de 52 semaines ayant comparé l'administration de tiotropium/olodatérol 2,5/5 µg ou 5/5 µg au tiotropium 2,5 ou 5 µg et à l'olodatérol 5 µg (19). Ces études montrent une nette tendance à l'amélioration des exacerbations dans les groupes traités par tiotropium/olodatérol comparativement aux mono-composants (19). Des études, dont l'enregistrement des exacerbations constitue l'objectif primaire, sont en cours.

SÉCURITÉ D'UTILISATION

Les données disponibles dans les différents essais cliniques publiés, comprenant deux études d'une durée de 52 semaines, n'ont pas montré de différences en ce qui concerne les effets secondaires rapportés lorsque la combinaison tiotropium/olodatérol, l'olodatérol ou le tiotropium ont été administrés (19).

PRÉSENTATIONS, INDICATIONS D'USAGE ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Le Spiolto Respimat® est présenté sous la forme d'un dispositif d'inhalation Respimat® de 60 doses et est disponible dans un seul dosage : tiotropium/olodatérol 2,5/2,5 µg. La dose journalière recommandée est de deux inhalations une seule fois par jour (de préférence le matin étant donné la fréquence de symptômes matinaux chez les patients atteints de BPCO). Il n'est pas prévu de faire varier cette dose ou de l'adapter en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Le Spiolto Respimat® est recommandé comme traitement bronchodilatateur d'entretien (c'est-à-dire continu) afin de soulager les symptômes chez les patients atteints de BPCO.

Les conditions de remboursement nécessitent un accord préalable du médecin-conseil (formulaire disponible sur www.inami.fgov.be).

Il est nécessaire que le patient cumule les caractéristiques suivantes (source : www.inami.fgov.be) :

- patient souffrant de BPCO avec un indice de Tiffeneau < 70 % et un VEMS (post-bronchodilatation) < 80 %;
- patient ayant déjà reçu l'autorisation de remboursement d'un anticholinergique à longue durée d'action en monothérapie (les dates de début et de fin de traitement doivent être spécifiées);
- le prescripteur doit certifier l'inefficacité clinique de la monothérapie par rapport à la situation qui prévalait avant l'initiation du traitement.

CONCLUSION

Le Spiolto Respimat® (tiotropium/olodatérol 2,5/2,5 µg) est une combinaison fixe de deux bronchodilatateurs associant un LAMA et un LABA. Il rejoint sur le marché l'Ultibro® (glycopyrronium/indacatérol) et l'Anoro® (umeclidinium/vilanterol). Le Spiolto Respimat® a montré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport aux composants pris séparément en ce qui concerne l'amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie pour un niveau d'effets secondaires qui est semblable. Les critères de remboursement imposent un diagnostic de BPCO de stade II au moins et la constatation que les symptômes restent mal contrôlés malgré l'utilisation de LAMA en monothérapie. Le remboursement préalable d'un LAMA en monothérapie est également

exigé. Il est probable que ces critères soient appliqués à l'ensemble des médicaments de cette classe lors de révisions à venir.

Si ce type d'association fixe représente un progrès dans le traitement de la BPCO et pourra probablement améliorer la compliance des patients, il convient de garder à l'esprit les fondamentaux du traitement de la BPCO dont l'efficacité est démontrée avec un haut niveau d'évidence : l'arrêt du tabac, la vaccination contre la grippe et la pratique d'une révalidation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saetta, M.— Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, S17–S20.
2. O'Donnell R., Breen D, Wilson, S, Djukanovic R.— Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*, 2006, **61**, 448–454.
3. Fletcher C, Peto R.— The natural history of chronic airflow obstruction. *Brit Med J*, 1977, **1**, 1645–1648.
4. Johnson M, Rennard S.— Alternative Mechanisms for Long-Acting beta 2 - Adrenergic Agonists in COPD. *Chest J*, 2001, **120**, 258–270.
5. Goyal R. K.— Muscarinic receptor subtypes. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 1022–1029.
6. Tashkin D, Celli B, Senn S, et al.— A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1543–1554.
7. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al.— Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT) : a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, **374**, 1171–1178.
8. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al.— Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1093–1103.
9. Zierenberg B.— Optimizing the in vitro performance of Respimat. *J Aerosol Med*, 1999, **12** (Suppl 1), S19–S24.
10. Ninane V, Vandevoorde J, Cataldo D, et al.— New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies : a systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med*, 2015, **109**, 1430–1438.
11. Dalby R, Spallek M, Voshaar T.— A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm*, 2004, **283**, 1–9.
12. Verhamme KMC, Afonso A, Romio S, et al.— Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus Handi-Haler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2013, **42**, 606–615.
13. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al.— Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1491–1501.
14. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, et al.— 24-hour Bronchodilation following a single dose of the novel β 2-agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, **24**, 666–672.
15. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al.— Lung function efficacy of olodaterol qd delivered via respimat (registered trademark) vs placebo and formoterol bid in patients with COPD : two 48-week studies. *Respirology*, 2014, **19**, 120.
16. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al.— Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat® versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD : results from two replicate 48-week studies. *Int J COPD*, 2014, **9**, 697–714.
17. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al.— One-year safety of olodaterol once daily via Respimat® in patients with gold 2–4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2015, **12**, 484–493.
18. Beeh K, Westerman J, Kirsten A-M, et al.— The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, **532**, 53–59.
19. 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**, 969–979.
20. Ferguson GT, Fležar M, Korn S, et al.— Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity : a post hoc analysis. *Adv Ther*, 2015, **32**, 523–536.
21. Beeh KM, Korn S, Beier J, et al.— Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients : the BRIGHT study. *Respir Med*, 2014, **108**, 584–592.
22. Beeh K-M, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al.— The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, **11**, 193–205.
23. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P.— A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 1992, **145**, 1321–1327.
24. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al.— Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*, 2015, **109**, 1312–1319.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur Didier Cataldo, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : didier.cataldo@ulg.ac.be