

RÉDUCTION DES EXACERBATIONS DANS LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE : DÉFI EN 2017

C. DEBRUS (1), O. BONHOMME (2), J-L. CORHAY (3)

RÉSUMÉ : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) représente la 4^{ème} cause de mortalité dans nos pays industrialisés. Les exacerbations jouent un rôle majeur dans le décours de la maladie. Leurs conséquences sont multiples : déclin accéléré de la fonction respiratoire, détérioration de la qualité de vie et du bien-être des patients, perte de l'activité physique, augmentation de morbidité et de mortalité relatives à la BPCO, implications économiques significatives sur les budgets de la santé et dans l'absentéisme au travail. Réduire le nombre d'exacerbations chez les patients BPCO représente donc un enjeu capital dans le traitement de la maladie. Dans cet article, nous rappelons l'importance de ces exacerbations et les moyens thérapeutiques mis à notre disposition en 2017 pour les prévenir.

MOTS-CLÉS : *Bronchopneumopathie chronique obstructive - Exacerbation - Prévention*

REDUCING COPD EXACERBATIONS : A CHALLENGE IN 2017
SUMMARY : Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is the 4th leading cause of death in our country. Exacerbations play a major role in the course of the disease. Their consequences are multiple : accelerated decline in lung function, deterioration in patients' quality of life and well-being, decreased physical activity, increased morbidity and mortality related to COPD, significant economic implications on health budgets and workplace absenteeism. Reducing the number of exacerbations in patients with COPD therefore represents a major challenge in the treatment of this disease. In this article, we underline the importance of these exacerbations and review the therapeutic means available in 2017 to prevent them.

KEYWORDS : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Exacerbation - Prevention*

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie courante qui touche environ 700.000 belges et qui représente aujourd'hui la 4^{ème} cause de mortalité en Europe occidentale. Ceci en fait un défi de santé publique majeur. Alors qu'elle peut être évitée, la BPCO peut entraîner un handicap et un traitement à vie. Depuis 2011, les directives du «Global initiative for Obstructive Lung Disease» (GOLD) ajoutent dans leur définition de la BPCO «Les exacerbations et les co-morbidités contribuent à la sévérité globale de l'affection» (1).

En effet, l'histoire de la maladie est perturbée par des poussées régulières, appelées exacerbations, susceptibles d'aggraver irrémédiablement le statut respiratoire du patient. Les conséquences des exacerbations aiguës de la BPCO (EA-BPCO) sont multiples (2) : déclin accéléré de la fonction respiratoire, détérioration de la qualité de vie et du bien-être des patients, perte de l'activité physique, augmentation de la morbidité et de la mortalité, implications économiques significatives sur les budgets de la santé et absentéisme au travail.

La prévention de ces exacerbations représente donc une part cruciale du traitement de fond de la BPCO.

De plus, les dernières recommandations du GOLD introduisent une classification en quatre groupes de risque (A,B,C,D) qui se base non seulement sur l'importance de l'obstruction bronchique (degré de diminution du volume expiré maximum en une seconde ou VEMS), mais également sur l'intensité des symptômes et la fréquence des exacerbations (Figure 1). La fréquence des exacerbations est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque indépendant.

DÉFINITION DES EXACERBATIONS

Il n'y a pas de définition unanimement reconnue de l'exacerbation de la BPCO. A défaut, des critères dits «d'Anthonisen», basés sur la clinique, sont souvent utilisés afin de déterminer la gravité des poussées. Il s'agit d'une augmentation du volume de l'expectoration, d'une modification de la coloration des expectorations et/ou d'une aggravation de la dyspnée. Par ailleurs, si ces trois critères sont présents (exacerbation sévère et de type 1 selon Anthonisen), il s'agit alors le plus probablement d'une exacerbation d'origine infectieuse redevable d'un traitement par antibiotiques (Tableau I) (3).

Cependant, les exacerbations regroupent, en réalité, un large éventail de symptômes et de causes. Les expectorations purulentes, par

(1) Etudiante en 4^{ème} Master, Université de Liège.
(2) Assistant, (3) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site du Sart-Tilman, Liège, Belgique.

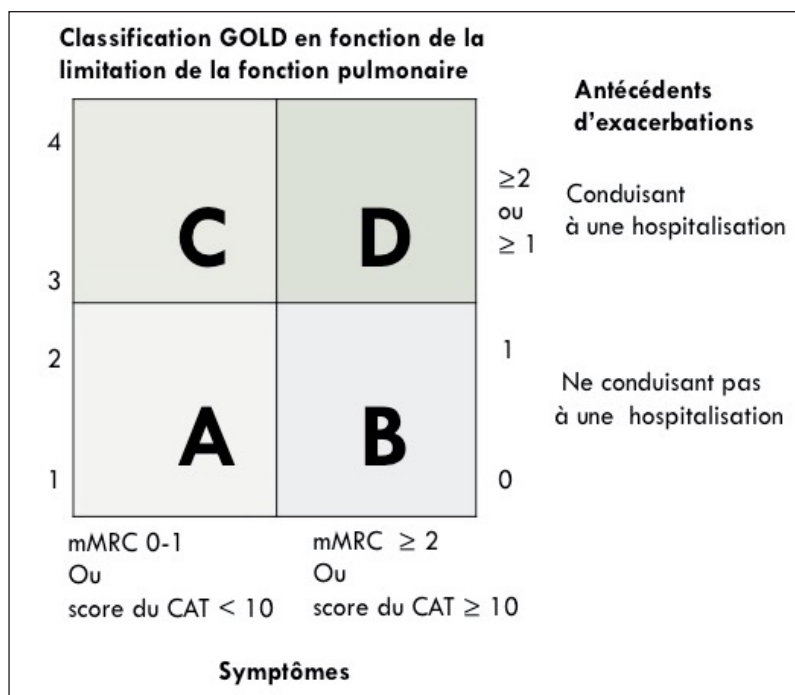


Figure 1. Classification en 4 groupes des patients BPCO selon le GOLD (adapté de la référence 1). mMRC : échelle de dyspnée. CAT : COPD Assessment Test, mesurant l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne du patient.

exemple, peuvent manquer car il peut arriver que le patient soit incapable d'expectorer. Par ailleurs, si on se basait uniquement sur les symptômes, les exacerbations seraient sous-rapportées car les patients s'habituent souvent à leurs symptômes.

D'autres définitions ont donc été rapportées. Ainsi, un groupe d'experts américains et européens ont proposé une définition (4), basée sur les faits et non les symptômes, considérant l'exacerbation de BPCO comme une aggravation soutenue dans le temps (plus de 24 heures) de l'état respiratoire du patient (toux, expectoration, dyspnée,...), par rapport à l'état stable

et au-delà des variations quotidiennes, le mode d'installation étant brutal et nécessitant un changement de médication. On distingue trois stades de sévérité dans cette définition :

1. *Exacerbation légère* : le patient augmente sa médication de lui-même.
2. *Exacerbation modérée* : le patient augmente sa médication après une consultation médicale.
3. *Exacerbation sévère* : le patient, ou le médecin, reconnaît qu'une hospitalisation est nécessaire.

Enfin, le GOLD (1) définit l'exacerbation comme suit «Un événement brutal caractérisé

TABLEAU I. CRITÈRES D'ANTHONISEN DANS LA DÉTERMINATION DE LA SÉVÉRITÉ DES EXACERBATIONS DANS LA BPCO

Symptômes cardinaux	Gravité de l'exacerbation	
Dyspnée Volume du sputum Purulence du sputum	Sévère (type 1)	Accroissement des 3 symptômes cardinaux
	Modérée (type 2)	Accroissement de 2 des 3 symptômes cardinaux
	Légère (type 1)	Accroissement de 1 seul des symptômes cardinaux, et présence d'au moins 1 des symptômes suivants : - fièvre sans autre cause apparente; infections du tractus respiratoire inférieur endéans les 5 derniers jours; - accroissement des sifflements respiratoires; - accroissement de la toux; - accroissement de 20 % de la fréquence respiratoire ou du rythme cardiaque

par une aggravation des symptômes respiratoires du patient (toux, expectoration, dyspnée,...), au-delà des variations quotidiennes, et conduisant à un changement de médication». Une définition très proche de la précédente.

PHÉNOTYPES

La BPCO est une maladie hétérogène dans sa présentation et dans sa réponse au traitement. Plusieurs sous-types, appelés phénotypes, ont été établis (5). Les différents phénotypes cliniques sont la bronchite chronique, l'emphysème, la composante asthmatiforme, le systémique, l'éosinophilique et «l'exacerbateur fréquent». Sans oublier que plusieurs phénotypes peuvent coexister chez un même patient.

Ainsi, l'étude de cohorte ECLIPSE (6) a montré que le facteur prédictif le plus important d'une EA-BPCO à venir était l'existence d'antécédents d'EA-BPCO survenus pendant l'année précédente et ce, quel que soit le stade de la BPCO. La fréquence des épisodes d'exacerbations doit être considérée aujourd'hui comme un facteur de risque évident. Cette étude suggère aussi que l'«exacerbateur fréquent» (≥ 2 EA-BPCO modérées ou sévères par an) est un phénotype distinct de BPCO, stable dans le temps, et 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, *a priori*, une cible privilégiée pour les interventions visant à réduire les exacerbations.

QUELLES SONT LES CAUSES DES EXACERBATIONS ?

Les causes d'exacerbations sont multiples et parfois intriquées. Plus de la moitié des exacerbations sont d'origines infectieuses (virales ou bactériennes). Les bactéries les plus souvent incriminées sont l'*Haemophilus influenza*, le *Streptococcus pneumoniae* et le *Moraxella catarrhalis*. Des exacerbations peuvent aussi survenir lors de pics de pollution atmosphérique d'ozone ou de particules. Mais, dans 30 % des cas, l'origine de l'exacerbation reste inconnue. La présence de comorbidités (exemples : insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, pneumothorax) peut jouer un rôle dans l'étiologie des exacerbations. Le risque de développer une exacerbation est corrélé avec un âge avancé, une toux productive chronique, la durée d'évolution de la maladie et la sévérité de l'obstruction

bronchique, une antibiothérapie antérieure, une hospitalisation pour exacerbations dans l'année écoulée, la colonisation bactérienne, l'inflammation et la présence de comorbidités (6).

PRÉVENTION DES EXACERBATIONS

La prévention des exacerbations repose sur des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques (Tableau II). Dans le présent article, nous nous limiterons à décrire brièvement les différents traitements pharmacologiques par inhalation ou *per os* mis à notre disposition.

1) LES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS

Il est bien démontré que les corticostéroïdes inhalés (CSI) réduisent le risque d'exacerbation. Ainsi, dans l'étude ISOLDE (7), le propionate de fluticasone (2 x 500 µg/jour) a entraîné une réduction de 25 % du nombre des exacerbations par rapport au placebo. Cet effet dépend de la sévérité de la BPCO. Ceci a été confirmé par d'autres études (1, 2). Il est actuellement recommandé de prescrire un CSI dans la BPCO sévère à très sévère (VEMS post-dilatation < 50 % des valeurs prédites) associée à des exacerbations fréquentes (1). La dose optimale à inhaler n'est cependant pas connue.

Cependant, la prise de CSI, en particulier de la fluticasone, expose à un risque accru de pneumonie, sans augmentation, cependant, de la mortalité (8, 9).

TABLEAU II. STRATÉGIE DE PRÉVENTION DES EXACERBATIONS DE BPCO

<p>Efficacité prouvée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du tabac • Vaccin contre l'influenza et le pneumocoque • LABAs • LAMAs • Thérapie combinée: LABA/ICS et LABA/LAMA • Revalidation pulmonaire • Activité physique • Chirurgie de réduction de l'emphysème • Antibio prophylaxie à base de macrolides • Inhibiteur de la phosphodiesterase-4
<p>Efficacité discutée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Théophyllines • Immunomodulateurs • Mucolytiques • Antioxydants
<p>LABA: β2-agoniste à longue durée d'action ICS : corticostéroïdes inhalés LAMA : Agoniste muscarinique longue durée d'action</p>

L'intérêt des CSI chez les patients BPCO ayant une éosinophilie systémique et/ou sputaire a été clairement démontré dans plusieurs études récentes. En effet, si ces patients BPCO éosinophiliques ont un risque accru d'exacerbations, ce sont aussi ceux qui répondent le mieux aux CSI pour réduire le taux d'exacerbations (5, 10)

2) LES BÊTA-2-MIMÉTIQUES À LONGUE DURÉE D'ACTION (LABA)

La plupart des essais cliniques visant à évaluer l'efficacité des LABA n'ont pas été conçus pour étudier la fréquence des exacerbations comme variable primaire. C'est pourquoi il est difficile d'évaluer l'impact des LABA dans la réduction de la fréquence et/ou de la sévérité des exacerbations.

Cependant les LABA (formotérol, salmétérol, indacatérol), seuls ou combinés à des CSI, ont démontré leur efficacité pour réduire le taux d'exacerbations (1, 11). Une méta-analyse, regroupant 17 études randomisées et 11.871 patients suivis pendant plus de 6 mois, montre que les LABA réduisent le taux d'exacerbations de 19 % par rapport au placebo (12). L'étude TORCH a aussi démontré une réduction significative de 15 % des exacerbations modérées à sévères avec le bras salmétérol comparé au placebo (13).

Dans l'étude INVOLVE (14), d'une durée de 52 semaines et incluant 1.732 patients, l'indacatérol, un bêta 2-agoniste à ultra-longue durée d'action, à 300 µg et à 600 µg/jour en une prise, a montré des effets sur le taux des exacerbations et des délais avant la première exacerbation significativement améliorés par rapport au placebo, mais il n'y avait pas de différence entre le formotérol et l'indacatérol.

3) LES TRAITEMENTS COMBINÉS

Diverses études portant sur les associations salmétérol/propionate de fluticasone, formotérol/budésonide et vilantérol/furoate de fluticasone ont montré que ces associations sont efficaces dans la réduction des exacerbations. Ainsi, par exemple, l'étude TORCH (13), une étude prospective randomisée à quatre bras, réalisée sur 6.112 patients et dans 42 pays, a comparé l'efficacité de la combinaison salmétérol/fluticasone par rapport au LABA seul, au CSI seul et par rapport à un placebo pendant 3 ans.

L'association salmétérol/fluticasone réduisait le taux d'exacerbations modérées ou sévères de 25 % comparée au placebo ($p < 0,001$), de 12 % comparée au salmétérol ($p = 0,002$) et de 9 % comparée à la fluticasone ($p = 0,02$).

L'étude INSPIRE a comparé l'efficacité de l'association salmétérol/fluticasone par rapport au tiotropium seul (15). Cette étude a regroupé 1.323 patients BPCO sévères qui ont reçu l'un des deux traitements de manière randomisée en double aveugle pendant 2 ans. Durant l'étude, il n'y a pas eu de différence du nombre d'exacerbations. Ceci justifie l'utilisation d'un LAMA ou d'une association LABA/CSI en cas d'exacerbations fréquentes. Cependant, dans l'étude INSPIRE, il y avait une réduction des exacerbations nécessitant des corticoïdes systémiques plutôt que des antibiotiques par la prise d'ICS, alors que le tiotropium réduisait davantage les exacerbations infectieuses. Des études comparant la trithérapie (LABA/LAMA/CSI) à un traitement combiné (LABA/CSI) font défaut, et certaines sont en cours.

4) LES ANTICHOLINERGIQUES À LONGUE DURÉE D'ACTION (LAMA)

Les LAMA ont été étudiés quant à leurs effets sur les exacerbations, comme critères d'évaluation primaire, et ont montré, par rapport au placebo, une réduction de 19 à 34 % des EA-BPCO modérées à sévères (1, 2, 16). Ils sont maintenant largement utilisés dans la BPCO. De plus, deux études récentes ont montré une efficacité supérieure des LAMA par rapport aux LABA dans la prévention des EA-BPCO. Ainsi, l'étude POET (17), une étude randomisée en double aveugle réalisée en médecine générale chez 7.376 patients suivis pendant un an, a comparé le temps avant la survenue de la première exacerbation chez des patients BPCO traités soit par tiotropium, soit par salmétérol. Les résultats montrent une diminution de 17 % d'exacerbations modérées à sévères avec tiotropium *versus* salmétérol, une diminution de 28 % du risque d'exacerbations sévères avec le tiotropium par rapport au salmétérol. Le tiotropium montrait un effet bénéfique sur le taux d'exacerbations et ce, quel que soit le degré d'obstruction bronchique. Dans une autre étude (INVIGORATE), le tiotropium s'est révélé plus efficace que l'indacatérol en réduisant, par rapport à ce dernier, le taux d'exacerbations modérées à sévères de 29 % (18).

5) «LA DOUBLE BRONCHODILATATION» : ASSOCIATION LABA/LAMA

L'efficacité des LAMA et des LABA en monothérapie dans la réduction du taux d'exacerbations des patients BPCO a été démontrée par plusieurs études (voir supra). Ces deux bronchodilatateurs à longue durée d'action possèdent des mécanismes d'action différents et leur association serait plus efficace que l'usage d'un LAMA ou d'un LABA seul pour réduire le taux d'exacerbations.

L'étude SPARK a démontré que l'association LABA/LAMA (glycopyrronium/indacatérol) réduisait significativement le nombre annuel d'exacerbations modérées à sévères de 12 % par rapport aux patients recevant du glycopyrronium en monothérapie (19). L'apparition de ces nouvelles formes combinées pourrait changer l'algorithme des traitements proposés par les directives du GOLD car les associations LABA/LAMA améliorent la fonction respiratoire et réduisent à la fois les symptômes et les exacerbations. Ainsi, l'étude FLAME a permis de montrer qu'une double bronchodilatation LABA/LAMA (indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg 1/jour) s'est révélée non seulement non inférieure, mais aussi supérieure à une association standard d'un LABA/ICS (salmétérol/propionate de fluticasone 50/500 µg) dans la réduction des exacerbations (légères, modérées et sévères) chez des patients BPCO ayant au moins une exacerbation dans les 12 mois qui précèdent (20).

6) LES MUCOLYTIQUES ET ANTI-OXYDANTS

Les mucolytiques correspondent à une classe pharmacologique dont les molécules ont pour effet de fluidifier les sécrétions muqueuses. On leur reconnaît également des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes que l'on devine intéressantes dans la BPCO, en particulier dans la réduction des exacerbations. Cependant, la prise régulière de N-acétylcystéine (NAC) a un rôle controversé dans la prévention des exacerbations. En effet, si une méta-analyse mettait en évidence une réduction des exacerbations suite à l'emploi de NAC (21), elle a cependant été critiquée en raison de la méthodologie des études incluses (petite taille, durée brève, pas de bras placebo, mauvaises définitions de la BPCO...). De plus, ces résultats ont été infirmés par l'étude BRONCUS (22) qui évaluait la réduction des exacerbations et le déclin du VEMS suite à la prescription de 600 mg de NAC/jour chez plus de 500

patients pendant 3 ans. Par contre, une sous-analyse a montré une réduction de 21 % des exacerbations chez les patients ne prenant pas de corticostéroïdes inhalés. Récemment, des études réalisées chez des patients chinois, et en utilisant des doses plus importantes de NAC (1.200 mg/j) (23) ou de décarbocystéine (1.400 mg/j) (24), ont effectivement mis en évidence une réduction significative des exacerbations. Sur base de ces études, il apparaît cependant difficile de conseiller une utilisation systématique, dans nos régions, de mucolytiques dans la BPCO, étant donné les différences entre les populations, la prise en charge de la BPCO et les causes d'exacerbations.

7) L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Au cours de la dernière décennie, l'intérêt de l'antibiothérapie prophylactique chez des patients BPCO ayant de fréquentes exacerbations a été appuyé par plusieurs études utilisant des macrolides (1). La plus grande d'entre elles évaluait le bénéfice de l'azithromycine 250 mg 1x/j, pendant 1 an, chez 1.142 patients BPCO modérés à très sévères à haut risque d'exacerbations (25). L'azithromycine a réduit le risque d'exacerbations d'environ 25 %. Cet essai a également permis de soulever le risque d'atteinte auditive (réversible) et de colonisation des voies aériennes par des germes résistants chez les patients ayant reçu l'azithromycine.

Il est recommandé d'utiliser l'azithromycine en prévention chez des patients BPCO qui, malgré un traitement bien conduit, restent des exacerbateurs fréquents, mais à raison de 3 comprimés d'azithromycine 250 par semaine (26).

8) LE ROFLUMILAST

Le roflumilast est un inhibiteur des phosphodiesterases de type 4 qui a des propriétés anti-inflammatoires. Il est actuellement recommandé, à la dose de 400 µg par jour *per os*, chez les patients avec des exacerbations répétées, dont le syndrome obstructif est sévère à très sévère (< 50 % des valeurs prédites) et avec un phénotype de bronchite chronique (1). Si les premières études réalisées dans une population de patients non sélectionnée montraient que le roflumilast n'avait pas ou peu de bénéfices en termes d'exacerbations, des analyses *post hoc* ont permis d'identifier une sous-population phénotypique susceptible de bénéficier de cette thérapeutique. Cette hypothèse fut ensuite confirmée par deux essais de grande envergure

(plus de 1.500 malades suivis pendant 1 an), dans lesquels les patients BPCO sévères avec bronchite chronique et antécédents d'exacerbations avaient un taux annuel d'exacerbations réduit de 17 % par rapport à un placebo et ce, indépendamment de la prise concomitante de bronchodilatateurs à longue durée d'action (27, 28). Jusqu'à tout récemment, il n'existait aucune donnée démontrant le bénéfice du roflumilast chez des patients déjà sous LABA + ICS. C'est l'étude récente REACT, à laquelle notre service a participé (29), qui a répondu favorablement à cette question. Elle a évalué le taux d'exacerbations modérées à sévères chez plus de 1.900 patients BPCO sévères, souffrant de bronchite chronique sous LABA et ICS (70 % étaient traités en plus par du tiotropium, poursuivi pendant l'étude) et qui présentaient au moins deux exacerbations annuelles. Le roflumilast a permis, effectivement, de réduire les exacerbations de 14,2 % et les hospitalisations de 23,9 %. Son utilisation devra tenir compte des effets indésirables, les plus fréquemment rencontrés étant : une perte de poids, des céphalées, des troubles du sommeil, des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales.

Mais si ces essais randomisés ont confirmé que l'utilisation du roflumilast chez ces patients réduit la fréquence des exacerbations, améliore le VEMS et les scores de dyspnée, il n'est cependant pas encore remboursé en Belgique.

CONCLUSION

Les exacerbations chez les patients souffrant de BPCO sont des facteurs déterminants importants dans le déclin de la fonction respiratoire, la dégradation de la qualité de vie, la morbi-mortalité et les coûts pour la sécurité sociale. La BPCO est une maladie hétérogène dans sa présentation et sa réponse au traitement. En fonction des différentes manifestations cliniques, dont les exacerbations, une nouvelle classification des patients BPCO a été établie. Elle permet une approche thérapeutique plus adaptée du patient BPCO en fonction de sa symptomatologie dominante.

La BPCO a été, trop longtemps, sous-diagnostiquée et sous-traitée, mais aujourd'hui des stratégies efficaces de prévention et de traitement des exacerbations peuvent avoir un impact favorable sur l'évolution de cette maladie, ses dépenses directes et indirectes, et enfin, sa morbidité et sa mortalité.

Cependant, la mise en œuvre de ces moyens thérapeutiques de prévention nécessite une action coordonnée de tous les acteurs de soins (médecin généraliste, pneumologue, kinésithérapeute, infirmière hospitalière et à domicile, tabacologue...) et l'adhésion complète du patient aux différents traitements proposés. C'est seulement à cette condition que nous pourrions réduire le fardeau humain et économique des exacerbations dans la BPCO.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vestbo J, Anzueto A, Decramer M.— From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from : <http://www.goldcopd.org/>. 2015.
2. Corhay JL, Nguyen D, Louis R.— Les exacerbations dans la BPCO : un fardeau à réduire. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 691-696.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al.— Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, **106**, 196-204.
4. Rodriguez-Roisin R.— Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 2000, **117**, 398s-401s.
5. Corhay JL, Schleich F, Louis R.— Les phénotypes de la BPCO. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 415-421.
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. 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**, 1297-1303.
8. Calverley PMA, Stockley RA, Simungal TAR et al.— Reported pneumonia in patients with COPD. Findings from the INSPIRE study. *Chest*, 2011, **139**, 505-512.
9. Sings H, Amin AV, Loke WY et al.— Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2009, **169**, 219-229.
10. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al.— Blood eosinophils : a biomarker of response to extrafine Beclomethasone/Formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, **192**, 523-525.
11. Kew KM, Mavergames C, Walters JA et al.— Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;10:CD010177.
12. Wang J, Nie B, Xiong W et al.— Effect of long acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharmacy Therap*, 2012, **37**, 204-211.
13. Corhay J-L, Louis R.— L'étude clinique du mois. L'étude TORCH : vers une révolution de la santé des patients souffrant de BPCO. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 230-234.

14. Dahl R, Chung KF, Bull R, et al.— Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*, 2010, **65**, 473-479.
15. Wedzicha JA, Calverley PM, Hagan G, 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.
16. Corhay JL.— Le médicament du mois : le tiotropium (Spiriva®). *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 530-533.
17. 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.
18. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R 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**, 524-533.
19. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker H 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.
20. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al.— Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticasone for COPD exacerbations. *N Engl J Med*, 2016, **374**, 2222-2234.
21. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R et al.— Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease : a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*, 2000, **22**, 209-221.
22. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al.— Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, **365**, 1552-1560.
23. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, 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**, 187-194.
24. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al.— Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2008, **371**, 2013-2018.
25. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al.— Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 689-698.
26. Wenzel RP, Fowler AA, Edmond MB.— Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 340-347.
27. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al.— Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet*, 2009, **374**, 695-703.
28. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al.— Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet*, 2009, **374**, 685-694.
29. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al.— Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT) : a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*, 2015, **385**, 857-866.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr J.L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : jcorhay@chu.ulg.ac.be