

DIRECTIVES ET DOCUMENTS DE PRINCIPES DE LA SCT

**Énoncé de position de la SCT : Mise à jour de la pharmacothérapie chez les patients ayant une MPOC**

Jean Bourbeau<sup>a</sup>, Mohit Bhutani<sup>b</sup>, Paul Hernandez<sup>c</sup>, Darcy D. Marciniuk<sup>d</sup>, Shawn D. Aaron<sup>e</sup>, Meyer Balter<sup>f</sup>, Marie-France Beauchesne<sup>g</sup>, Anthony D’Urzo<sup>h</sup>, Roger Goldstein<sup>i</sup>, Alan Kaplan<sup>j</sup>, François Maltais<sup>k</sup>, Denis E. O’Donnell<sup>l</sup> et Don D. Sin<sup>m</sup>

<sup>a</sup>Centre universitaire de santé McGill, Université McGill, Montréal (Québec) Canada; <sup>b</sup>Université de l’Alberta, Edmonton (Alberta) Canada; <sup>c</sup>Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada; <sup>d</sup>Respiratory Research Centre, Université de la Saskatchewan, Saskatoon, (Saskatchewan) Canada; <sup>e</sup>L’Hôpital d’Ottawa, Institut de recherche de L’Hôpital d’Ottawa, Université d’Ottawa, Ottawa (Ontario) Canada; <sup>f</sup>Mount Sinai Hospital, Université de Toronto (Ontario) Canada; <sup>g</sup>Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada; <sup>h</sup>Primary Care Lung Clinic, Université de Toronto, Toronto (Ontario) Canada; <sup>i</sup>West Park Healthcare Centre, Université de Toronto, Toronto (Ontario) Canada; <sup>j</sup>Family Physician Airways Group of Canada, Richmond Hill (Ontario) Canada; <sup>k</sup>Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec (Québec) Canada; <sup>l</sup>Université Queen’s, Kingston (Ontario) Canada; <sup>m</sup>Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique) Canada

**AUTEUR-RESSOURCE** Jean Bourbeau [jean.bourbeau@mcgill.ca](mailto:jean.bourbeau@mcgill.ca) Unité d’épidémiologie respiratoire et de recherche clinique (RECRU) de l’Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, 5252, boul. de Maisonneuve Ouest, bureau 3D.62, Montréal (Québec) Canada H4A 3S5.

Il est possible de consulter la version couleur d’une ou de plusieurs figures de l’article à l’adresse [www.tandfonline.com/ucts](http://www.tandfonline.com/ucts).

Le présent document a été préparé au nom de la Société canadienne de thoracologie.  
© 2017 Société canadienne de thoracologie

**MOTS-CLÉS**

Position statement; COPD; ACO; ACOS; pharmacotherapy

## RÉSUMÉ

**JUSTIFICATION:** Depuis les dernières lignes directrices publiées par la Société canadienne de thoracologie (SCT) en 2007 et actualisées pour le médecin de famille en 2008, de nombreux essais cliniques ont remis en question les pratiques relatives au traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Cet énoncé de position canadien présente au lecteur les plus récentes informations concernant la pharmacothérapie destinée aux patients souffrant de MPOC, telle que revue par la SCT.

**OBJECTIFS:** Les objectifs de cet énoncé de position sont : 1) résumer la littérature sur les sujets pertinents au traitement pharmacologique des patients souffrant d'une MPOC stable; et 2) présenter des lignes directrices comprenant des recommandations fondées sur les données probantes et des messages-clés fondés sur l'avis d'experts pour le traitement pharmacologique des patients souffrant d'une MPOC stable.

**MÉTHODES :** Les auteurs ont revu la littérature pertinente de manière systématique en privilégiant les essais contrôlés randomisés et, lorsque disponibles, les revues systématiques d'essais randomisés. Les messages-clés proposés, qui se fondent sur les données probantes et sur l'opinion d'experts, ont été approuvés par consensus obtenu à la majorité.

**PRINCIPAUX RÉSULTATS :** Les patients souffrant de dyspnée retardent généralement leur quête de soins médicaux jusqu'au moment où les symptômes commencent à affecter leurs activités quotidiennes. Le diagnostic de MPOC nécessite une spirométrie pour confirmer la présence d'une obstruction des voies respiratoires chez un patient qui présente des symptômes ou des facteurs de risque de MPOC. Un plan de prise en charge efficace pour les individus souffrant de MPOC devrait comprendre : la cessation du tabagisme, la vaccination et l'éducation. Un certain nombre de traitements non pharmacologiques sont disponibles pour les patients atteints de MPOC symptomatique afin d'optimiser les résultats, dont l'autoprise en charge accompagnée des conseils d'un professionnel de la santé; la réadaptation pulmonaire; l'oxygène d'appoint chez certains patients; et la chirurgie.

Il a été démontré que la pharmacothérapie actuelle pour la MPOC soulage les symptômes et prévient les exacerbations ainsi que les complications qui en découlent, comme les hospitalisations. Chez les patients atteints de MPOC symptomatique stable avec ou sans exacerbations occasionnelles, le traitement devrait commencer par l'inhalation d'un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA) ou d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action (BALA) en monothérapie, et dans les cas où la dyspnée, l'intolérance à l'exercice et la détérioration de l'état de santé persistent ou augmentent, une intensification du traitement devrait être envisagée pour ces patients en combinant l'inhalation d'un ACLA à celle d'un BALA en double thérapie. Dans une telle situation, l'usage d'un seul inhalateur devrait être privilégié afin de simplifier le régime de traitement et minimiser les coûts. Chez les patients atteints de MPOC stable qui ont des exacerbations malgré l'utilisation d'un ACLA ou d'un BALA en monothérapie, l'intensification du traitement par l'inhalation d'un ACLA associé au BALA en double thérapie devrait être envisagée, sauf dans les cas où le patient souffre d'asthme concomitant (chevauchement asthme/MPOC « Asthma/COPD Overlap » (ACO)). Récemment, on assiste à un accroissement de l'intérêt pour l'utilisation de biomarqueurs afin de déterminer les patients qui sont les plus susceptibles de répondre aux corticostéroïdes en inhalation (CSI). La plupart des études ont démontré qu'un nombre élevé d'éosinophiles dans le sang pourrait être utile pour prédire une meilleure réponse en ce qui a trait à la réduction du taux

d'exacerbation lorsque traité par une combinaison de CSI et de BALA; toutefois, l'incertitude demeure quant au seuil d'éosinophiles dans le sang pouvant avoir une valeur thérapeutique. Si le patient connaît encore des exacerbations malgré un double traitement par ACLA et BALA, l'intensification du traitement par l'ajout d'un ACLA au traitement CSI/BALA en trithérapie peut être envisagée. Puisque la supériorité du traitement par inhalation double ou triple pourrait ne pas être réalisable pour chaque patient, la notion de « diminution graduelle » du traitement pourrait être envisagée pour certains patients. Ces patients seraient ceux qui ne démontrent pas les bénéfices attendus ou qui ont des effets secondaires qui dépassent les bénéfices. Dans toute circonstance, lorsqu'un médecin décide d'avoir recours à une « diminution graduelle » du traitement, cette approche devrait être entreprise sous supervision médicale étroite.

Les personnes souffrant de l'ACO sont une population de grand intérêt médical. Toutefois, le nombre limité d'études originales empêche la formulation de recommandations fondées sur des données probantes. Cet énoncé de position présente donc des messages-clés issus d'une enquête qui, au mieux, reflète la pratique dans notre communauté canadienne et chez les pneumologues universitaires en ce qui concerne l'évaluation, le diagnostic et la pharmacothérapie dans le cas des patients souffrant de l'ACO.

**CONCLUSION :** Cet énoncé de position constitue une évolution vers le traitement personnalisé, comparativement aux lignes directrices de la SCT relatives à la MPOC publiées précédemment. Il favorise les approches qui visent à établir une correspondance entre les décisions thérapeutiques fondées sur le fardeau des symptômes et le risque d'exacerbations futures. La médecine personnalisée devient de plus en plus possible, mais pour progresser, la recherche clinique doit être plus spécifique, notamment en ciblant ou en définissant plus clairement des sous-ensembles de patients caractérisés par des biomarqueurs précis et par le degré de gravité de leur maladie.

## **Introduction**

Depuis les dernières lignes directrices de la Société canadienne de thoracologie (SCT) sur la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) publiées en 2007<sup>1</sup> et actualisées en 2008 pour les médecins de famille<sup>2</sup>, de nombreux essais cliniques ont remis en question les pratiques relatives au traitement de cette maladie. Il est donc nécessaire de colliger les nouvelles données probantes d'importance et d'évaluer si elles justifient des modifications aux pratiques actuelles. Un nouvel énoncé de position canadien sur la pharmacothérapie de la MPOC tient justement compte du rapport de 2017 publié par l'Initiative mondiale contre les maladies pulmonaires obstructives chroniques (dont l'acronyme anglais est GOLD)<sup>3</sup>. Dans le rapport GOLD, tout comme dans les lignes directrices antérieures de la SCT sur la MPOC, la gravité de la limitation du débit d'air ne fait plus partie de l'algorithme thérapeutique. La pharmacothérapie dépend plutôt du fardeau des symptômes et du risque d'exacerbations de la MPOC. Le présent énoncé de position canadien présente au lecteur les renseignements les plus à jour sur la pharmacothérapie des patients atteints d'une MPOC, analysés par la SCT.

### ***L'épidémiologie et le fardeau de la MPOC***

Dans l'étude de 2015 sur le fardeau global des maladies<sup>4</sup>, les collaborateurs en maladies respiratoires chroniques ont conclu que la MPOC et l'asthme contribuent de manière significative au fardeau des maladies non transmissibles. Même si des interventions abordables permettent d'éviter ou de traiter la plus grande partie de ces symptômes, ces maladies ont suscité moins d'intérêt que d'autres maladies non transmissibles qui ont une grande visibilité, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer ou le diabète. Depuis quelques décennies, nous avons peut-être réalisé des progrès dans l'adoption de pratiques fondées sur des données probantes, mais un certain degré de nihilisme persiste au sujet de la MPOC et de son traitement.

La MPOC est la quatrième cause de décès en importance dans le monde, et deux fois plus de personnes meurent d'une MPOC que du cancer du poumon<sup>5</sup>. Même si par le passé, plus d'hommes que de femmes mouraient d'une MPOC, l'écart de mortalité hommes-femmes a pratiquement disparu<sup>6</sup>. Même si 4 % des Canadiens de 35 à 79 ans ont confié à un médecin un autodiagnostic de MPOC, les mesures directes de la fonction pulmonaires tirées de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) démontrent que 13 % des Canadiens présentaient une limitation du débit d'air évocatrice d'un diagnostic de MPOC<sup>7</sup>. Dans la récente cohorte canadienne pour la maladie pulmonaire obstructive (CanCOLD), une étude démographique effectuée auprès de Canadiens de 40 ans et plus sélectionnés au hasard, la prévalence de MPOC, définie par la spirométrie, était 2,5 fois plus élevée que le taux de diagnostics autodéclaré et quatre fois plus élevée que le taux autodéclaré dans des enquêtes communautaires annuelles<sup>8</sup>. Le tabagisme est l'élément qui contribue le plus au fardeau de la MPOC dans les pays situés dans le seuil supérieur de l'indicateur sociodémographique (ISD) comme le Canada (69,4 % du fardeau de la MPOC sont ressentis dans les pays du quintile élevé de l'ISD), même si une forte proportion de MPOC demeure inexplicite<sup>4</sup>. La MPOC peut avoir des effets dévastateurs sur le bien-être des patients, les membres de la famille, le système de santé et la société. Elle est responsable du taux d'hospitalisations le plus élevé imputable aux maladies chroniques majeures au Canada<sup>9</sup>. Le Conference Board du Canada a évalué qu'en raison du vieillissement de la population, les coûts directs et indirects combinés de la MPOC passeront de 4 milliards de dollars en 2010 à 9,5 milliards de dollars en 2030, soit une augmentation de 140 %<sup>10</sup>. Cette proportion représente une croissance annuelle moyenne cumulative du fardeau économique associé à la MPOC de 4,5 % entre 2010 et 2030 et exerce des pressions sociales et économiques importantes sur les Canadiens.

### ***Messages clés des dernières lignes directrices de la SCT sur la MPOC toujours pertinentes***

Depuis les dernières lignes directrices de la SCP sur la MPOC publiées en 2007 et 2008<sup>1,2</sup>, les messages clés suivants demeurent pertinents :

- 1) Utiliser la spirométrie dans des populations ciblées pour trouver les cas de MPOC « précoce » et non diagnostiquée et intervenir rapidement (y compris accroître l'efficacité des interventions d'abandon du tabagisme).
- 2) Améliorer les algorithmes de traitement en y incorporant une évaluation précise de la dyspnée et de la limitation de l'activité.

- 3) Utiliser des stratégies pour prévenir et prendre en charge les exacerbations aiguës, notamment en cas de maladie modérée à grave.

### ***Les mesures de spirométrie diagnostiques dans des populations ciblées***

La présence de symptômes n'est pas un indicateur diagnostique fiable. En fait, la spirométrie est une condition préalable à un diagnostic de MPOC. Les tests de spirométrie doivent être effectués auprès des patients à risque, notamment à cause du tabagisme, et de ceux qui présentent des symptômes respiratoires appropriés (la dyspnée). Cependant, les patients susceptibles d'être atteints d'une maladie respiratoire chronique ne parlent peut-être pas de leurs symptômes respiratoires à leur généraliste, mais attribuent leurs symptômes au vieillissement ou à de multiples causes qui réduisent l'importance d'obtenir un diagnostic. Au moins 50 % des patients atteints d'une MPOC demeurent non diagnostiqués dans les cabinets canadiens de médecine familiale<sup>11,12</sup>. Le diagnostic précoce est matière à controverse, mais il optimise les occasions d'éviter l'aggravation de la maladie et de prévenir les exacerbations. L'étude de cohorte en population CanCOLD a jeté la lumière sur la MPOC non diagnostiquée. Pour la première fois, l'étude a révélé que, malgré le moins grand nombre d'exacerbations globales, le taux d'exacerbations modérées à graves (qui exigent le recours au système de santé, y compris des consultations à l'urgence ou des hospitalisations) chez les patients atteints d'une MPOC non diagnostiquée est semblable à celui des personnes diagnostiquées<sup>12</sup>. Ces observations appuient l'importance de diagnostiquer la MPOC à l'aide de mesures objectives lorsque les patients présentent des symptômes, afin de prévenir cette morbidité par un traitement approprié.

La spirométrie est un test respiratoire sécuritaire, pratique et reproductible qui peut être utilisé en première ligne pour déterminer la fonction respiratoire avec objectivité. Cependant, il est important de convenir que la valeur clinique de la spirométrie est hautement tributaire du bon fonctionnement et de la précision du spiromètre, de l'exécution de la bonne manœuvre respiratoire maximale et de la sélection des meilleurs résultats des tests pour utiliser et corriger l'interprétation. D'après une récente analyse de portée systématique, les mauvais diagnostics de MPOC sont généralement causés par l'utilisation d'un seuil spirométrique erroné pour définir la MPOC, par des erreurs liées à l'exécution du test même, par des erreurs à distinguer la MPOC d'autres maladies et, enfin, par des facteurs liés aux patients qui influent sur l'interprétation du test (p. ex., l'obésité)<sup>13</sup>. La plupart de ces erreurs se produisent surtout en première ligne. Ces observations appuient l'intérêt d'un diagnostic précoce de MPOC au moyen de mesures objectives par spirométrie.

### ***L'amélioration du fardeau des symptômes et la prévention des exacerbations chez les patients atteints d'une MPOC***

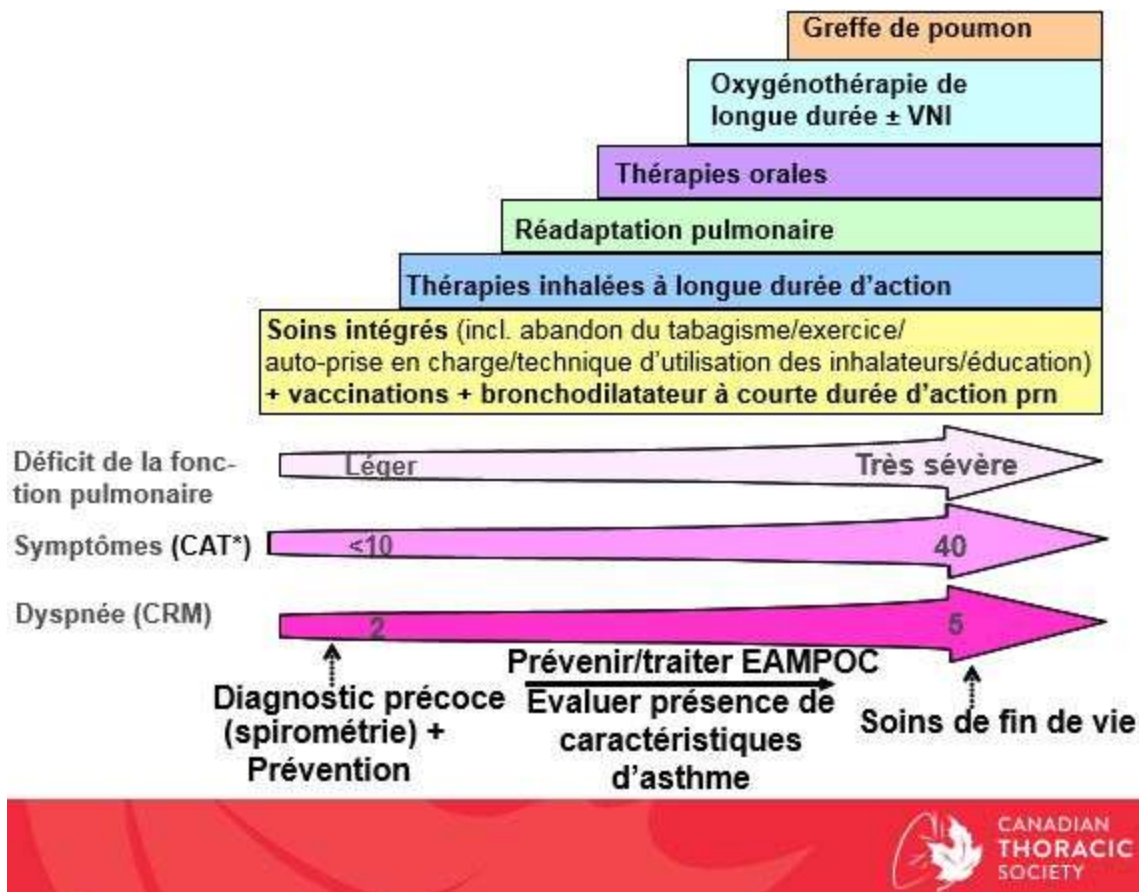
Grâce au traitement et au soutien appropriés, les personnes atteintes d'une MPOC diagnostiquée peuvent améliorer leur état de santé et réduire leur taux d'hospitalisations<sup>3</sup>. Les traitements actuels sont efficaces pour réduire la dyspnée et la limitation de l'activité, deux des manifestations les plus pénibles de la MPOC. On peut également prévenir les exacerbations par une prise en charge adaptée. D'ordinaire, la prise en charge de la MPOC s'associe à de multiples interventions, y compris des traitements non pharmacologiques et pharmacologiques. À la

figure 1 est présentée la mise à jour des lignes directrices de la SCT sur la MPOC publiées en 2007 et en 2008<sup>1,2</sup>, selon une approche organisée qui inclut le diagnostic de la MPOC par la spirométrie, l'évaluation du fardeau des symptômes et des exacerbations par un monitoring continu, l'évaluation de l'asthme concomitant et la prise en charge complète par des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

La prise en charge non pharmacologique de la MPOC comprend des stratégies d'abandon du tabagisme, la vaccination, la formation à l'autogestion, la réadaptation pulmonaire et l'oxygène d'appoint. L'abandon du tabagisme et l'oxygène d'appoint chez les personnes qui souffrent d'hypoxémie persistante au repos demeurent les seules interventions démontrées qui font reculer la mortalité dans les cas de MPOC. Le traitement non pharmacologique d'un plus petit nombre de patients peut également inclure un soutien respiratoire, en particulier la ventilation en pression positive non invasive, diverses formes de réduction du volume pulmonaire (interventions bronchoscopiques et chirurgicales) et la transplantation pulmonaire. Chez les patients atteints d'une MPOC avancée, les soins palliatifs méritent également une attention particulière. Ils englobent les approches de contrôle des symptômes jusqu'à la prise en charge des patients ayant une dyspnée réfractaire et ceux qui sont atteints d'une maladie en phase terminale à l'approche de la mort. La prise en charge de la dyspnée chez les patients atteints de MPOC avancée est abordée dans d'autres lignes directrices cliniques de la SCT<sup>14</sup>.

La prise en charge non pharmacologique est souvent négligée dans les soins respiratoires chroniques.

Tout le monde connaît l'importance des exercices pratiques et de la formation à la technique d'utilisation de l'inhalateur. D'après une analyse systématique des erreurs d'utilisation de l'inhalateur<sup>15</sup>, la mauvaise utilisation demeure démesurée à l'extérieur des essais cliniques. Ce peut être un obstacle majeur à un bon contrôle de la MPOC. Comme le recommande le rapport GOLD de 2017<sup>3</sup>, il faut expliquer aux patients la technique d'inhalation et la revérifier à chaque rendez-vous. De plus, le choix de l'inhalateur doit être adapté et tenir compte de l'accès, du coût, du prescripteur et, surtout, des capacités et des préférences du patient. L'orientation vers la réadaptation pulmonaire est un autre exemple de prise en charge non pharmacologique négligée. D'après une enquête sur la réadaptation pulmonaire réalisée en 2015 au Canada<sup>16</sup>, malgré une augmentation du nombre de programmes et de patients répondants depuis l'enquête précédente menée en 2005, la capacité de la réadaptation pulmonaire n'a pas évolué au rythme de la demande, puisque que seulement 0,4 % des Canadiens atteints d'une MPOC admissible y ont accès<sup>16</sup>. Lorsqu'on leur pose la question, les médecins qui voient régulièrement des patients atteints d'une MPOC affirment que seulement 16 % de leurs patients sont dirigés en réadaptation pulmonaire<sup>17</sup>. Cette observation contraste avec les 34 % de patients cardiaques à haut risque qui ont été orientés vers des programmes de réadaptation cardiaque en Ontario<sup>18</sup>. Enfin, l'orientation vers des soins de fin de vie (p. ex., soins palliatifs, opiacés pour soulager la dyspnée, etc.) est un principe de prise en charge non pharmacologique souvent oublié auprès des patients atteints d'une MPOC avancée.



**Figure 1. Prise en charge complète de la MPOC.** Une approche intégrée des soins qui inclut le diagnostic de la MPOC par la spirométrie, l'évaluation du fardeau des symptômes et le risque de future exacerbation ainsi qu'un monitoring continu, une évaluation des caractéristiques de l'asthme et une prise en charge complète, à la fois pharmacologique et non pharmacologique. CRM : Conseil de recherche médicale; EAMPOC : exacerbation aiguë de la MPOC; prn : au besoin; CAT : Test d'évaluation de la MPOC; Thérapies inhalées à longue durée d'action : antagoniste muscarinique à longue durée d'action ou bêta<sub>2</sub>-agoniste à longue durée d'action ou corticostéroïde inhalé; VNI : ventilation non invasive.

### **Nouvelle analyse et énoncé de position de la SCT sur la MPOC**

Les auteurs n'ont pas examiné les traitements non pharmacologiques, car les recommandations sont déjà présentées dans de récentes lignes directrices nationales et internationales<sup>3,19</sup>. Par exemple, la réadaptation pulmonaire est abordée dans les lignes directrices cliniques de la SCT intitulées *Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease – practical issues*<sup>20</sup>. Ils n'ont pas examiné le déficit en alpha 1-antitrypsine associé à la MPOC, car les recommandations sur les tests et le traitement figurent dans d'autres lignes directrices cliniques de la SCT<sup>21</sup>.

Le présent énoncé de position est axé sur le traitement pharmacologique de la MPOC. Il sera mis à jour conformément au modèle de lignes directrices de la SCT sur des sujets vivants ([www.https://cts-sct.ca/collection-des-lignes-directrices.ca](http://www.https://cts-sct.ca/collection-des-lignes-directrices.ca)), qui inclut un processus de révision des lignes directrices au moins tous les trois ans, afin de vérifier la nécessité d'une mise à jour.

Cependant, selon de nouvelles données probantes publiées après mars 2017 (date de fin de la recherche bibliographique), une mise à jour sera publiée en 2018 et au cours des années suivantes.

L'**objectif général** de l'énoncé de position de la SCT sur la MPOC consiste à aider les cliniciens à bien adapter la décision thérapeutique à l'état clinique de chaque patient. C'est une première étape vers la personnalisation du traitement d'après une caractérisation individuelle croissante du patient, c'est-à-dire par la détermination des phénotypes du patient atteint d'une MPOC.

Les **objectifs spécifiques** consistent à 1) résumer les publications sur les facteurs liés à la pharmacothérapie des patients dont la MPOC est stable et 2) fournir des conseils cliniques sur la pharmacothérapie des patients dont la MPOC est stable au moyen de recommandations fondées sur des données probantes et de messages clés éclairés par des experts.

### **Population de patients ciblée**

Patients ayant une MPOC stable, y compris ceux qui sont atteints d'un asthme concomitant (ACO).

### **Utilisateurs ciblés**

Les recommandations fournies dans les présentes lignes directrices sont surtout destinées aux pneumologues, aux internistes, aux médecins de première ligne, aux pharmaciens, aux infirmières praticiennes, aux éducateurs du domaine de l'asthme et aux éducateurs certifiés dans le domaine de l'asthme. Elles peuvent également être utiles aux patients et à leur porte-parole ainsi qu'aux décideurs du milieu de la santé dans le cadre des processus pour éclairer leurs décisions au sujet des soins qui seront couverts par le régime d'assurance maladie.

### **Méthodologie**

L'énoncé de position a été préparé conformément aux exigences de la SCT relativement aux énoncés de position ([www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca)), dérivées de la méthodologie sur la production de lignes directrices de la SCT<sup>22</sup>. Un groupe de travail a été créé au sein de l'Assemblée clinique de la SCT sur la MPOC. Les auteurs principaux se sont inspirés de la grille AGREE II pour orienter la préparation du présent énoncé de position. Le groupe de travail sur la MPOC a relevé deux questions sur la pharmacothérapie de la MPOC et une question sur le diagnostic et la pharmacothérapie de l'ACO (voir la sous-section intitulée *La sélection et la formulation des questions clés*). Ces questions ont été sélectionnées d'après la nécessité d'évaluer de nouvelles données probantes et de déterminer si les observations justifient des modifications aux pratiques actuelles. Chaque section contient un résumé des publications ainsi que des recommandations découlant d'une analyse systématique qui éclaire les messages clés de chaque question approuvée par les membres du groupe de travail. Les recommandations ont été classées à l'aide du système GRADE, tel qu'il a été adapté par l'*American College of Chest Physicians* pour déterminer le niveau de preuve, et ont été acceptées par consensus majoritaire. Les messages clés résument les principales recommandations et fournissent une approche graduelle qui sera utile pour orienter les choix concrets des cliniciens.



Conformément à la méthodologie de production des lignes directrices de la SCT, le présent énoncé de position a fait l'objet d'une analyse interne et externe. Deux experts internationaux de la MPOC qui ne font pas partie de la SCT ont procédé à l'analyse externe. Trois éducateurs certifiés dans le domaine de l'asthme (membres de l'Assemblée canadienne des professionnels en santé respiratoire) ont effectué l'analyse interne, soit un pneumologue d'une autre Assemblée clinique de la SCT qui a rempli une feuille de pointage AGREE II et trois membres du comité directeur du comité des Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire. Les analyses originales et les réponses aux analyses sont affichées avec l'énoncé de position et tous les conflits d'intérêts des auteurs, dans le site [www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca). Le comité directeur de la SCT a approuvé le document définitif en vue de sa publication.

### ***Les représentants au comité de l'énoncé de position sur la MPOC***

Le groupe de travail sur la MPOC était formé de dix pneumologues, de deux médecins de première ligne nommés par Le Collège des médecins de famille du Canada, d'un pharmacien et d'un patient atteint de la MPOC. Ces professionnels de la santé participent tous directement à la prise en charge clinique de patients atteints de MPOC dans divers établissements de santé. Ils ont exprimé leur intérêt à faire partie du groupe de travail ou y ont été invités activement en raison de leurs compétences. Les membres du groupe de travail ont été affectés à un à trois groupes de rédaction sur chacune des questions. Tous les membres ont examiné et accepté le contenu global du présent énoncé de position.

### ***La sélection et la formulation des questions clés***

Le groupe de travail sur la MPOC a préparé les questions cliniques clés selon la structure Problème/population, Intervention/facteur pronostique/exposition, Comparaison, Résultats cliniques (PICR), qui ont ensuite été révisées et acceptées par les membres de chaque groupe de rédaction (détails au [tableau 1](#)). Les questions PICR ont été sélectionnées pour évaluer le concept selon lequel, en pratique clinique, le traitement personnalisé de la MPOC doit être orienté par des caractéristiques cliniques qui peuvent être traitées ou qui sont évitables, telles que le fardeau des symptômes, l'état de santé et le risque d'exacerbations.

Les membres ont également convenu que la dyspnée/la tolérance à l'effort/l'état de santé (mais pas la progression ni la maladie ou la mortalité) seraient les résultats cliniques les plus appropriés pour les PICR 1, et les exacerbations, pour les PICR 2.

### ***Les recherches dans les publications***

Les auteurs ont procédé à des analyses systématiques dans Medline OVID pour extraire les interventions indiquées dans chaque question PICR, à commencer par une recherche de lignes directrices et d'analyses systématiques ([tableaux 1 et 2](#)). La recherche liée à la question PICR sur l'ACO a surtout fait ressortir des articles d'opinion, et c'est pourquoi les auteurs ont amassé des données et formulé des messages clés fondés sur des avis d'experts d'après les caractéristiques de la méthode Delphi<sup>23</sup>. Pour les questions PICR 1 et 3, l'analyse était limitée aux publications parues entre janvier 2008 et le 6 mars 2017 (à compter de la date d'analyse des lignes directrices précédentes de la SCT) et pour la question PICR 2, parues entre février 2014 et le 6 mars 2017 (à compter de la date d'analyse de l'article intitulé *Prevention of Acute*

*Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline*). Les résultats des recherches dans les publications qui éclairent les recommandations à l'égard de chaque question sont présentés au [tableau 2](#).

### **La sélection des études et l'extraction de données**

Les études qui n'étaient pas liées à la MPOC étaient exclues. Seuls les essais cliniques aléatoires (ECA) ont été conservés en vue d'être examinés et inclus dans l'analyse des données probantes. Des dyades de réviseurs ont procédé à l'effort d'inclusion et d'exclusion et à l'analyse des articles intégraux en vue d'en extraire les données pour s'assurer du respect et de la définition commune des critères de sélection. Les tableaux des données probantes sont affichés avec l'énoncé de position à l'adresse [www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca).

### **Recommandations**

Toutes les études incluses dans l'analyse des données probantes ont éclairé les recommandations et la catégorie qui leur a été attribuée. Les recommandations ont été formulées à l'aide d'outils reconnus pour évaluer et sélectionner les études et les données probantes convenant le mieux à l'extraction de données significatives, d'une manière équilibrée et impartiale. Toutes les recommandations ont été classées à l'aide du système GRADE, adapté par l'*American College of Chest Physicians* (CHEST)<sup>24</sup>. Lorsque les données probantes étaient insuffisantes, mais qu'une recommandation s'imposait, une suggestion faible a été élaborée et la catégorie a été remplacée par un consensus. Chaque groupe de rédaction a parcouru et révisé les recommandations terminées et le texte justificatif avant de les transmettre à l'ensemble du groupe de travail. Tous les membres du groupe de travail ont reçu les recommandations et le texte justificatif afin qu'ils relèvent les recommandations dont la formulation ou la catégorie était considérée comme controversée. Ils ont ensuite reçu des énoncés révisés et ont été invités à exprimer leur vote à l'égard des recommandations. Les recommandations rejetées par la majorité ont été révisées en fonction des commentaires reçus, puis incluses dans le deuxième tour de scrutin. Aux fins du présent document, le terme « traitement placebo » utilisé dans le volet sur la comparaison des traitements désigne seulement l'utilisation d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte durée d'action pris au besoin.

**Tableau 1. Questions PICR de l'énoncé de position de la SCT sur la MPOC**

<b>PICR 1 : Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients MPOC stable afin d'améliorer la dyspnée, la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé?</b>			
<b>Éléments du PICR</b>			
<b>Population</b>	<b>Intervention(s)</b>	<b>Comparateur</b>	<b>Résultats cliniques</b>
Adultes en MPOC stable*, bronchite chronique emphysème	Inhalothérapie d'entretien, seule ou combinée : anticholinergique à courte durée d'action, bêta <sub>2</sub> -agonistes à courte durée d'action, bronchodilatateurs à longue durée d'action bêta <sub>2</sub> -agonistes à longue durée d'action, anticholinergique à longue durée d'action, antagonistes muscariniques à longue durée d'action, corticostéroïdes inhalés, bithérapie de bronchodilatateurs à longue durée d'action, bithérapie de CSI et de BALA, trithérapie; thérapie par voie orale, seule ou combinée : méthylxanthines, théophylline, antibiotiques, n-acétylcystéine, inhibiteurs de la PDE <sub>4</sub> , roflumilast	Placebo, multithérapie par rapport à une monothérapie, comparaison directe	Dyspnée, exercice, tolérance à l'effort, capacité d'effort, qualité de vie liée à la santé
<b>PICR 2 : Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients en MPOC stable afin de réduire le risque d'exacerbations fréquentes?</b>			
Adultes en MPOC stable*, bronchite chronique emphysème	Inhalothérapie d'entretien, seule ou combinée : anticholinergique à courte durée d'action, bêta <sub>2</sub> -agonistes à courte durée d'action, bronchodilatateurs à longue durée d'action bêta <sub>2</sub> -agonistes à longue durée d'action, anticholinergique à longue durée d'action, antagonistes muscariniques à longue durée d'action, corticostéroïdes inhalés, bithérapie de bronchodilatateurs à longue durée d'action, bithérapie de CSI et de BALA, trithérapie; thérapie par voie orale, seule ou combinée : méthylxanthines, théophylline, antibiotiques, n-acétylcystéine, inhibiteurs de la PDE <sub>4</sub> , roflumilast	Placebo, multithérapie par rapport à une monothérapie, comparaison directe	Exacerbations exigeant des modifications à la médication (antibiotique ou prednisone), urgence et hospitalisations ou réhospitalisations, durée avant la première exacerbation, taux d'exacerbations
<b>PICR 3 : Comment un clinicien approche-t-il le traitement de patients qui ont une MPOC et des caractéristiques d'asthme (y compris la définition de chevauchement asthme/MPOC (ACO) et les différences d'évaluation et de prise en charge)?</b>			
Adultes de plus de 40 ans ayant des symptômes d'asthme et de MPOC; syndrome de chevauchement asthme/MPOC; chevauchement asthme/MPOC; évaluation ou prise en charge des éosinophiles et de la MPOC; éosinophiles et chevauchement asthme/MPOC et syndrome de chevauchement asthme/MPOC	Inhalothérapie d'entretien : anticholinergique à longue durée d'action; anticholinergique à courte durée d'action seul et combiné avec des bêta <sub>2</sub> -agonistes à courte durée d'action; corticostéroïdes inhalés; bêta <sub>2</sub> -agonistes à longue durée d'action; association d'anticholinergiques à longue durée d'action, de corticostéroïdes inhalés et de bêta <sub>2</sub> -agonistes à longue durée d'action; ne doit pas inclure des médicaments de secours à courte durée d'action (bêta <sub>2</sub> -agonistes à courte durée d'action seuls)	Placebo, multithérapie par rapport à une monothérapie, comparaison directe	N'importe quel résultat clinique

\*MPOC stable signifie l'absence d'exacerbation en cours

**Tableau 2. Résultats des recherches dans les publications pour éclairer les recommandations**

Section	Sujet	Résumés examinés, n	Résumés acceptés en vue d'une analyse intégrale, n	Publications éclairant les recommandations de pratique, n (références)
PICR 1	Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients MPOC stable afin d'améliorer la dyspnée, la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé?	689	156	111
PICR 2	Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients en MPOC stable afin de réduire le risque d'exacerbations fréquentes?	237	88	88
PICR 3	Comment un clinicien approche-t-il le traitement de patients qui ont une MPOC et des caractéristiques d'asthme (y compris la définition de chevauchement asthme/MPOC (ACO) et les différences d'évaluation et de prise en charge)?	269	54	2

## Sommaire des données probantes

### *Section 1 – L'amélioration des symptômes, de la tolérance à l'effort et de l'état de santé en cas de MPOC stable*

**PICR 1 :** Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients MPOC stable afin d'améliorer la dyspnée, la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé?

Le soulagement du fardeau des symptômes (p. ex., dyspnée), l'amélioration de la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé sont des objectifs fondamentaux de la prise en charge de la MPOC<sup>1,3</sup>. La présente section de l'énoncé de position sur la MPOC traite expressément des traitements pharmacologiques d'entretien et de leurs conséquences sur les résultats cliniques liés aux patients (RCP) dont la MPOC est stable. L'importance des traitements non pharmacologiques efficaces qui ciblent ces RCP de la MPOC a déjà été examinée et révisée dans d'autres publications<sup>1,3</sup>.

La dyspnée, qui désigne une expérience subjective d'inconfort respiratoire désagréable, est un symptôme cardinal de la MPOC<sup>1,3</sup>. La dyspnée s'associe à une diminution de la tolérance à l'effort, à une détérioration de l'état de santé et à un pronostic médiocre de MPOC. Les mécanismes physiopathologiques de la dyspnée et de l'intolérance à l'effort en cas de MPOC ont été bien décrits dans d'autres publications<sup>25</sup>. Il est important de mesurer la dyspnée en pratique clinique, à l'aide d'un outil validé comme l'échelle de dyspnée du Conseil de recherches médicales (CRM) du Canada, pour déterminer la gravité de la MPOC. La MPOC modérée à grave s'associe à des scores du CRM de 3 à 5.<sup>1</sup> Il est possible d'évaluer le fardeau global des symptômes et l'état de santé par un outil de mesure validé et facile à utiliser, tel que le test d'évaluation de la MPOC (CAT); un score CAT de 10 ou plus (sur un maximum possible de 40) est évocateur d'un fardeau important de symptômes et d'une détérioration de l'état de santé<sup>3,26</sup>.

Les bronchodilatateurs sont un pilier de la pharmacothérapie d'entretien en cas de MPO stable. Ils réduisent la dyspnée, qui est une conséquence de l'amélioration de la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)), de la diminution de l'hyperinflation et de la rétention des gaz au repos et de la diminution de l'hyperinflation dynamique à l'effort. Grâce à leur plus grande efficacité et à leur meilleur profil d'innocuité, les bronchodilatateurs inhalés sont préférables aux bronchodilatateurs oraux (p. ex., théophyllines). Les deux principales classes de bronchodilatateur inhalé sont les bêta<sub>2</sub>-agonistes et les antimuscariniques (ou anticholinergiques). Ces deux classes de médicaments inhalés sont offertes sous forme de bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte durée d'action (BACA) ou d'antimuscariniques à courte durée d'action (tous deux pris au besoin ou au moins quatre fois par jour) et de bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA) ou d'antimuscariniques à longue durée d'action (AMLA). Les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action sont préférables aux bronchodilatateurs à courte durée d'action (BDCA) pour un entretien régulier, sauf chez les patients moins symptomatiques (p. ex., score du CRM de 1 ou 2, score CAT inférieur à 10) ou dont les symptômes sont intermittents.

### **Conclusions de l'analyse bibliographique systématique (voir les messages clés dans l'encadré 1)**

Pour le traitement d'entretien des patients dont la MPOC est stable et pour soulager le fardeau des symptômes (p. ex., la dyspnée), améliorer la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé :

1. nous **recommandons** l'utilisation d'un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action, soit une monothérapie d'AMLA ou de BALA, pour réduire la dyspnée, accroître la tolérance à l'effort et améliorer l'état de santé chez les patients dont la MPOC est stable<sup>27-48,32,33,37,38,40,44,49-60</sup> (grade 1A).
2. nous **suggérons** que, chez les patients dont la MPOC est stable et qui présentent une dyspnée persistante, une intolérance à l'effort ou un état de santé médiocre malgré la prise d'une monothérapie d'AMLA ou de BALA inhalé, on envisage une progression du traitement par une bithérapie d'AMLA et de BALA<sup>32,61-71, 70,72-76</sup> (grade 2A).
3. nous **suggérons** le recours à un traitement à l'aide d'un ou de plusieurs bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action (p. ex., AMLA, BALA ou bithérapie d'AMLA et de BALA) pour améliorer le taux d'activité physique chez les patients dont la MPOC est stable<sup>30,43,77-80</sup> (grade 2A).
4. nous **suggérons**, chez les patients dont la MPOC est stable sans ACO et dont l'état de santé demeure médiocre malgré la prise régulière d'un BALA, d'adopter une *progression* le traitement par une bithérapie d'AMLA inhalé et de BALA plutôt que par une association de CSI et d'un BALA<sup>81,82</sup> (grade 2B).
5. les **données sont insuffisantes**, chez les patients dont la MPOC est stable, pour déterminer si la trithérapie d'association d'AMLA inhalé et de CSI/BALA apporte plus d'avantages que la bithérapie d'AMLA inhalé et de BALA pour réduire la dyspnée, accroître la tolérance à l'effort et le taux d'activité ou améliorer l'état de santé<sup>83,84</sup>. Cependant, chez les patients dont la MPOC est stable, le fardeau de symptômes importants et l'état de santé médiocre malgré une bithérapie d'AMLA inhalé et de BALA, on peut envisager une *progression* de la trithérapie d'AMLA et de CSI/BALA (consensus).

6. les *données sont insuffisantes*, chez les patients dont la MPOC est stable, pour déterminer si une *dégression* du traitement, p. ex., le passage de la trithérapie inhalée à la bithérapie d'AMLA et de BALA inhalés ou à la monothérapie d'AMLA ou de BALA peut être sécuritaire ou qu'elle n'en réduit pas les avantages pour le patient (dyspnée, tolérance à l'effort et état de santé). Cependant, chez les patients dont la MPOC est stable et dont la dyspnée, la tolérance à l'effort ou l'état de santé ne s'améliore pas malgré une trithérapie inhalée ou la bithérapie d'AMLA et de BALA inhalés, on peut envisager une *dégression* du traitement (consensus).
7. les *données sont insuffisantes ou ambiguës*, chez les patients dont la MPOC est stable, pour déterminer si l'ajout d'un traitement oral, tels que les théophyllines<sup>85,86</sup>, les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4<sup>87-89</sup>, les mucolytiques<sup>90</sup>, les statines<sup>91-93</sup>, les stéroïdes anabolisants<sup>94,95</sup>, les plantes médicinales chinoises orales<sup>65,96-98</sup> ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5<sup>99-102</sup>, apporte des avantages supplémentaires à la monothérapie d'AMLA ou de BALA inhalé ou la bithérapie d'AMLA et de BALA pour réduire la dyspnée, accroître la tolérance à l'effort ou le taux d'activité ou améliorer l'état de santé (grade 2C).
8. nous *recommandons* d'éviter la monothérapie de CSI chez les patients dont la MPOC est stable (consensus).

### Encadré 1. L'amélioration du fardeau des symptômes, de la tolérance à l'effort et de l'état de santé en cas de MPOC stable

**PICR 1 :** Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients MPOC stable afin d'améliorer la dyspnée, la tolérance à l'effort, l'activité physique et l'état de santé?

#### Messages clés

1. Chez le patient symptomatique ayant une MPOC stable, le traitement devrait s'amorcer par une monothérapie inhalée d'antimuscariniques à longue durée d'action (AMLA) ou de bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA); puis en cas de persistance ou d'augmentation de la dyspnée, de l'intolérance à l'effort et/ou d'un état de mauvaise santé en dépit de l'utilisation de la monothérapie, le patient devrait être considéré pour une « *progression* » du traitement avec une bithérapie inhalée d'AMLA + BALA. Dans cette situation, l'usage d'un seul inhalateur serait préférable afin de simplifier le régime thérapeutique et de réduire le coût. Recommandations n<sup>os</sup> 1, 2, 3, 4
2. Chez le patient en MPOC stable qui présente un fardeau croissant de symptômes, d'intolérance à l'effort et/ou une dégradation de l'état de santé en dépit de l'utilisation d'une bithérapie inhalée d'AMLA + BALA, on peut considérer une « *progression* » à une trithérapie AMLA plus CSI [corticostéroïdes inhalés]/BALA (la principale indication étant la prévention des exacerbations). Recommandation n<sup>o</sup> 5
3. Chez le patient en MPOC stable n'ayant pas d'amélioration de la dyspnée, de la tolérance à l'effort, de l'activité physique ou de l'état de santé en dépit de l'utilisation d'une trithérapie inhalée ou d'une biothérapie inhalée d'AMLA plus BALA, on peut considérer une « *dégression* » du traitement, mais le patient aura besoin d'un suivi minutieux pour tout signe de détérioration clinique. Recommandation n<sup>o</sup> 6

4. La monothérapie de CSI ne devrait pas être utilisée chez des patients en MPOC stable.  
Recommandation n° 8

Le résumé des principales recommandations fondées sur des données probantes sur le traitement pharmacothérapeutique et une approche graduelle pour orienter les choix pratiques est exposé à la [figure 2](#).

### **Section 2 – La prévention d’exacerbations aiguës en cas de MPOC stable**

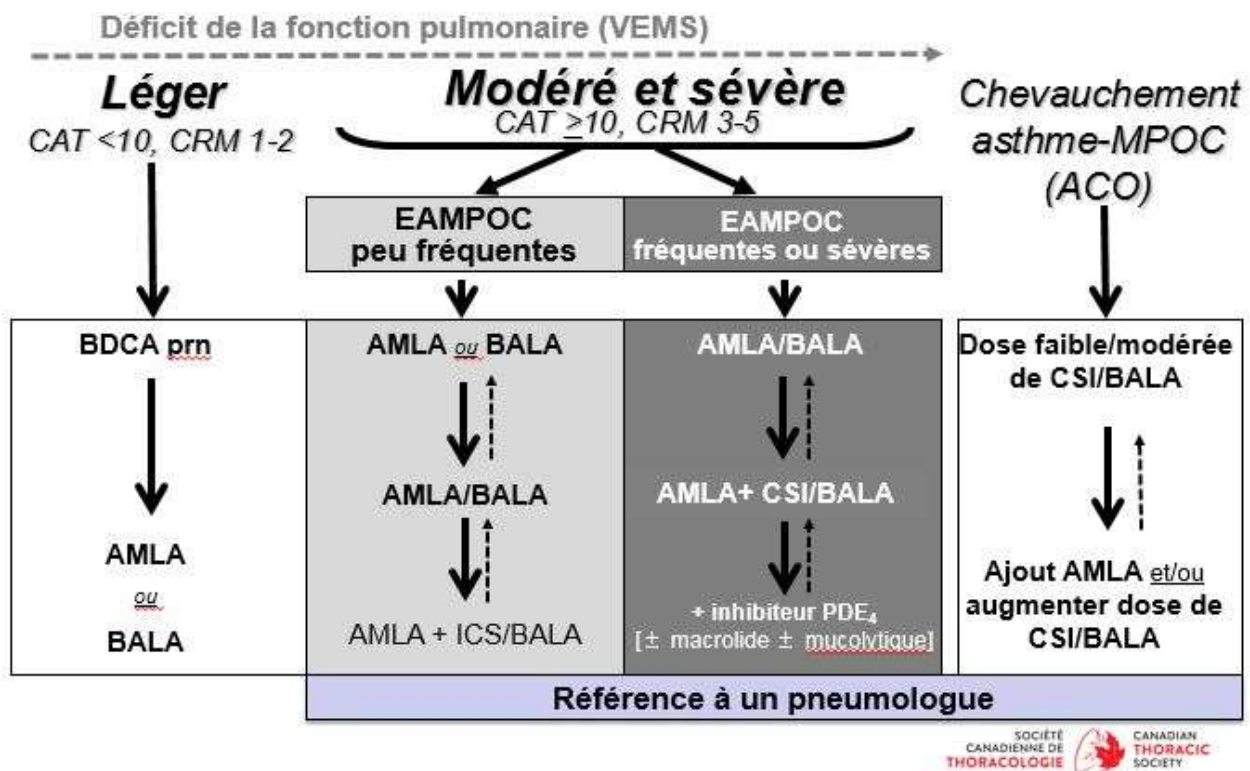
**PICR 2 :** Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d’entretien appropriées pour des patients en MPOC stable afin de réduire le risque d’exacerbations fréquentes?

La prévention d’exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC) est un objectif fondamental de la prise en charge de la MPOC<sup>1,3</sup>. Une EAMPOC est définie comme une aggravation aiguë des symptômes respiratoires en raison de laquelle il faut prescrire un traitement supplémentaire<sup>3</sup>. La présente section de l’énoncé de position porte expressément sur les traitements d’entretien inhalés et pharmacologiques par voie orale dont l’efficacité est démontrée pour prévenir l’EAMPOC chez les patients dont la MPOC est stable. Les recommandations ont été révisées et mises à jour à partir des lignes directrices sur la prévention des exacerbations aiguës de la MPOC publiées en 2015 par l’*American College of Chest Physicians* et de la Société canadienne de thoracologie<sup>19</sup> afin d’inclure les nouvelles publications parues entre février 2014 et le 6 mars 2017. Certaines recommandations ont été révisées pour tenir compte de nouveaux résultats de recherche ou leur catégorie a été mise à jour pour refléter des publications plus récentes. Le nombre de recommandations portant sur la prévention des EAMPOC chez les patients ayant une MPOC stable a été réduit pour conserver seulement celles ayant les répercussions cliniques les plus marquées. L’importance des traitements non pharmacologiques efficaces qui ciblent la prévention des exacerbations et de complications comme des consultations à l’urgence ou des hospitalisations à cause de la MPOC ont fait l’objet d’exposés et d’analyses dans d’autres documents<sup>1,3</sup>.

Les exacerbations sont à la MPOC ce que les infarctus du myocarde sont aux coronaropathies : ce sont des manifestations aiguës d’une maladie chronique, qui changent la trajectoire de la maladie et sont souvent mortelles<sup>19</sup>. Les exacerbations sont souvent responsables d’hospitalisations, de récurrences et de réhospitalisations, contribuent au décès pendant l’hospitalisation ou peu après un congé, réduisent considérablement la qualité de vie et accélèrent le déclin progressif de la fonction pulmonaire, une caractéristique cardinale de la MPOC. L’hospitalisation causée par une EAMPOC est la principale cause d’hospitalisation aiguë chez les adultes au Canada<sup>9</sup>.

Le meilleur moyen de repérer les patients ayant une MPOC qui sont vulnérables aux exacerbations consiste à examiner leurs antécédents d’exacerbation, car des exacerbations fréquentes sont indicatrices d’exacerbations futures<sup>103</sup>. Un événement respiratoire qui ressemble à une exacerbation doit inciter les patients à consulter et le médecin à envisager un diagnostic de MPOC. La gravité de l’EAMPOC est classée comme légère lorsque les

modifications aux symptômes cliniques exigent une plus grande utilisation des bronchodilatateurs pris au besoin, mais ne nécessitent aucun changement au traitement d'entretien. Elle est classée comme modérée lorsqu'il faut apporter des changements à la médication, tels que l'utilisation d'antibiotiques ou de corticostéroïdes systémiques. Enfin, on la considère comme grave lorsqu'une consultation à l'urgence ou une hospitalisation s'impose<sup>19</sup>. Dans l'étude CanCOLD, les personnes ayant une MPOC diagnostiquée ont déclaré 0,63 exacerbation par année-personne<sup>12</sup>. Dans l'ensemble, 40 % des patients ayant une MPOC diagnostiquée ont signalé des exacerbations de diverses gravités et 32 %, des exacerbations modérées à graves. Un objectif important et réalisable de la prise en charge d'une MPOC stable consiste à réduire la fréquence et la gravité des EAMPOC. De plus, un traitement préventif approprié prescrit aux patients plus vulnérables aux exacerbations réduit et prévient les consultations à l'urgence et les hospitalisations.



**Figure 2. La pharmacothérapie de la MPOC.** La pharmacothérapie suggérée de la MPOC favorise une approche jumelant les décisions thérapeutiques avec le fardeau des symptômes et le risque de futures exacerbations. Les flèches pleines indiquent une progression du traitement pour parvenir à une prise en charge optimale des symptômes de dyspnée ou de limitation de l'activité ainsi qu'à une prévention de l'EAMPOC lorsque la situation le justifie. Les flèches pointillées indiquent un potentiel de dégression prudente du traitement ainsi qu'un monitoring étroit des symptômes, des exacerbations et de la fonction pulmonaire du patient. Des EAMPOC fréquentes désignent au moins deux événements qui ont suscité la prise d'antibiotiques avec ou sans corticostéroïdes systémiques sur une période de deux ans *ou* au moins un épisode d'EAMPOC grave qui a donné lieu à une hospitalisation. La prise d'un bronchodilatateur à courte durée d'action, au besoin (prn), doit s'ajouter à tous les traitements recommandés. AMLA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA : bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action; BDCA prn : bronchodilatateur à courte durée d'action, au besoin; CAT : test d'évaluation de la MPOC; MRC : Conseil de la recherches médicale; CSI : corticostéroïdes inhalés; EAMPOC : exacerbation aiguë de la MPOC; PDE<sub>4</sub> : phosphodiesterase-4



## **Conclusions de l'analyse bibliographique systématique (voir les messages clés dans l'encadré 2)**

Pour le traitement d'entretien des patients ayant une MPOC modérée à grave et afin de prévenir les EAMPOC modérées à graves :

1. nous **recommandons** le recours à un AMLA inhalé (grade 1A) ou à un BALA inhalé (grade 1B) plutôt qu'à un placebo (c'est-à-dire un BDCA prn) pour prévenir les EAMPOC<sup>19,59,104-109</sup>.
2. nous **recommandons** le recours à un AMLA inhalé de préférence à un BALA inhalé pour prévenir les EAMPOC (grade 1B)<sup>19,110</sup>.
3. nous **recommandons** un AMLA inhalé (grade 1A) ou **suggérons** un BALA inhalé (grade 2C) plutôt qu'un antagoniste muscarinique inhalé à courte durée d'action pour prévenir les EAMPOC<sup>19,51,108</sup>.
4. nous **recommandons** une bithérapie d'AMLA inhalée et de BALA pour les patients qui souffrent d'une EAMPOC malgré l'utilisation d'un AMLA inhalé ou d'une monothérapie de BALA (grade 1C)<sup>19,74,111-118</sup>.
5. nous **recommandons** une combinaison de CSI/BALA plutôt qu'un placebo (grade 1B) ou un BALA inhalé (grade 1C) pour prévenir les EAMPOC<sup>19,119-125</sup>.
6. nous **recommandons** une bithérapie d'AMLA inhalé et de BALA de préférence à une association de CSI/BALA pour prévenir les EAMPOC (grade 1C)<sup>19,116,117,126-131</sup>.
7. nous **recommandons** une trithérapie d'AMLA et de BALA/CSI pour prévenir les EAMPOC chez les patients qui souffrent d'EAMPOC malgré la prise d'AMLA inhalé (grade 1B) ou de CSI/BALA (grade 1C)<sup>19,106,132-135</sup>.
8. nous **recommandons** le recours à du roflumilast oral pour prévenir les EAMPOC chez les patients atteints de bronchite chronique et d'antécédents d'au moins une exacerbation au cours de l'année précédente malgré un traitement inhalé à longue durée d'action (grade 1B)<sup>19,136-141</sup>.
5. nous **suggérons** un traitement à la N-acétylcystéine orale (600 mg deux fois par jour) pour prévenir les EAMPOC chez les patients atteints de bronchite chronique et d'antécédents d'au moins une exacerbation au cours de l'année précédente qui prennent un traitement inhalé à longue durée d'action (grade 2B)<sup>19,142-147</sup>.
6. nous **suggérons** la prise d'un macrolide comme traitement d'entretien pour prévenir les EAMPOC chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations de MPOC modérées à graves au cours de l'année précédente, malgré un traitement inhalé à longue durée d'action (grade 2A)<sup>19,126,148-151</sup>.
7. nous **suggérons** un traitement de théophylline à libération lente par voie orale\* pour prévenir les EAMPOC chez les patients qui prennent un traitement inhalé à longue durée d'action (grade 2B)<sup>19</sup>.

Même si des données probantes récentes appuient l'utilisation de la bithérapie inhalée d'AMLA et de BALA pour prévenir les EAMPOC<sup>130</sup> plutôt qu'une association de CSI/BALA, d'autres comparaisons prospectives devront être effectuées, particulièrement chez des sous-groupes de patients qui font deux exacerbations ou plus par année ou qui présentent une obstruction respiratoire très marquée. Selon ces nouvelles données, chez les patients atteints d'une MPOC qui ne font pas d'asthme, la *progression* d'une monothérapie d'AMLA ou de BALA vers une

bithérapie d'AMLA et de BALA est préférable à une progression vers une association de CSI/BALA. Quoi qu'il en soit, il est important de souligner qu'il ne faut pas utiliser les CSI en monothérapie pour prévenir les exacerbations de MPOC et s'ils le sont, il faut seulement les combiner à un BALA inhalé, c'est-à-dire une association de CSI/BALA. Cette recommandation a été soulignée dans des lignes directrices uniques de la SCT<sup>1</sup> et des lignes directrices conjointes de la CHEST et de la SCT<sup>19</sup>. De plus, lorsqu'on utilise une combinaison de CSI/BALA, il n'est généralement pas nécessaire d'utiliser de fortes doses de CSI<sup>1</sup> pour en obtenir les avantages optimaux en cas de MPOC, comme l'a récemment démontré une courbe dose-réponse relativement plate<sup>152</sup>. Plus récemment, compte tenu du potentiel d'effets secondaires des CSI (pneumonie, cataracte, ostéoporose, etc.) démontrés dans de nombreux ECA<sup>152,153</sup> et des études de bases de données administratives<sup>154</sup>, la dégression ou le sevrage graduel des CSI a été proposé pour les patients atteints de MPOC traités par CSI. Dans une grande étude récente, les patients ayant une MPOC qui avaient reçu une association d'AMLA inhalé et de CSI/BALA et qui avaient subi un sevrage graduel de CSI n'avaient pas présenté de taux d'exacerbations statistiquement significatif<sup>128</sup>. Dans les deux groupes, le taux d'exacerbations global était plutôt faible (environ 0 à 5 exacerbations par patient par année), et le tiers des participants ne prenaient pas de CSI au dépistage (avant l'étude). Enfin, il y avait eu une réduction statistiquement significative de 43 mL de la VEMS après le sevrage des CSI à la fin de l'étude, et le nombre de décès était plus élevé dans le groupe de sevrage des CSI (n = 40) que dans le groupe de maintien des CSI (n = 34).

Si un traitement inapproprié a été entrepris, il faut amorcer une dégression. Cependant, si un traitement approprié a été entrepris et que le traitement s'est révélé efficace, la dégression ne convient peut-être pas. Étant donné les conséquences très négatives de l'EAMPOC, y compris l'hospitalisation et le décès, le groupe de travail était d'avis que ce traitement pouvait seulement être envisagé chez les patients à faible risque de morbidité et de mortalité, après une période de stabilité considérable. De plus, dans l'attente d'autres preuves objectives corroborant l'innocuité de cette approche, une supervision étroite s'imposerait si l'on décidait d'opter pour la dégression de la médication, y compris le monitoring de la fonction pulmonaire et de la récurrence des EAMPOC.

On s'est récemment intéressé aux biomarqueurs pour dépister les patients les plus susceptibles de réagir aux CSI, et il a été postulé que les éosinophiles sanguins pourraient prédire l'effet positif des CSI dans le traitement de la MPOC. La plupart des études<sup>155-157</sup> sauf une<sup>158</sup> ont démontré qu'un taux d'éosinophiles sanguins élevés pouvait être précieux pour prédire la réponse plus élevée d'une association de CSI/BALA pour réduire le taux d'exacerbations. Cependant, toutes ces études étaient des analyses secondaires ou des analyses de sous-groupes *a posteriori*. De plus, une incertitude subsiste quant au seuil exact d'éosinophiles sanguins qui ont une valeur thérapeutique potentielle. Certaines études<sup>155,157</sup> ont démontré une meilleure réponse chez les patients dont les éosinophiles sanguins sont d'au moins 2 %, alors que dans d'autres études<sup>159</sup>, on a proposé un seuil de 4 % ou une numération d'éosinophiles de plus de 300 cellules/ $\mu$ L. D'après les données, en cas de MPOC, un taux d'éosinophiles sanguins supérieur à 340 cellules/ $\mu$ L s'associe à un risque 1,75 fois plus élevé de grave exacerbations<sup>160</sup>. Cependant, le seuil de 2 % indiqué dans cette étude n'était pas

prédicteur d'une augmentation du risque d'exacerbations. Enfin, les éosinophiles sanguins ont démontré une répétabilité raisonnable au bout d'un an dans une cohorte en population de patients atteints d'une MPOC en soins de première ligne<sup>161</sup>.

---

**FOOTNOTE**

<sup>1</sup>Une dose de CSI moyenne à modérée de moins de 500 µgs de propionate de fluticasone ou de moins de 1 000 µgs de budésonide; une forte dose de CSI d'au moins 500 µgs de propionate de fluticasone ou d'au moins 1 000 µgs de budésonide.

\*Remarque clinique : La théophylline a une fenêtre thérapeutique relativement étroite, et il faut utiliser la dose efficace la moins élevée pour éviter les effets indésirables. Il faut faire preuve d'une vigilance attentive lorsqu'on prescrit de la théophylline afin d'éviter les graves interactions entre médicaments qui pourraient susciter d'importants changements aux taux sériques de théophylline et une grave toxicité.

**Encadré 2. La prévention d'exacerbations aiguës en cas de MPOC stable**

**PICR 2 :** Comment un clinicien choisit-il des pharmacothérapies d'entretien appropriées pour des patients en MPOC stable afin de réduire le risque d'exacerbations fréquentes?

**Messages clés**

- 1) Chez le patient en MPOC stable qui est susceptible d'exacerbations, une monothérapie inhalée d'AMLA ou de BALA peut être utilisée pour prévenir les exacerbations variant entre modérées et sévères
  - 1.1) Les BALA ou les AMLA sont supérieurs aux BDCA; Recommandation n° 1
  - 1.2) Les AMLA sont supérieurs aux BALA. Recommandation n° 2
- 2) Chez le patient en MPOC stable qui présente des exacerbations en dépit de l'utilisation d'une monothérapie d'AMLA ou de BALA, on devrait considérer une « progression » du traitement vers une bithérapie inhalée d'AMLA plus BALA
  - 2.1) Une bithérapie d'AMLA plus BALA est supérieure à une monothérapie d'AMLA ou de BALA; Recommandation n° 4
  - 2.2) Une bithérapie d'AMLA plus BALA est préférable à une combinaison de CSI/BALA afin de prévenir les EAMPOC pour les patients en MPOC chez lesquels elles ne sont pas fréquentes (1 EAMPOC ou moins de légère à modérée par année) (sauf dans le cas de patients en MPOC ayant des caractéristiques d'asthme) Recommandation n° 6
- 3) Chez le patient en MPOC qui présente des exacerbations en dépit de l'utilisation d'une bithérapie d'AMLA plus BALA, une « progression » du traitement vers une trithérapie d'AMLA plus CSI/BALA peut être considérée.
- 4) En MPOC stable sans exacerbation (aucune, sinon uniquement l'exacerbation à la fois rare et toujours légère), une « dégression » du traitement, c.-à-d. un retrait graduel des CSI, peut être considérée prudemment, mais un monitoring minutieux et un suivi clinique étroit sont cruciaux pour toute EAMPOC récurrente et toute détérioration.
- 5) En MPOC stable susceptible d'exacerbations en dépit de la prise d'une thérapie inhalée optimale, des thérapies orales qui incluent
  - 5.1) des inhibiteurs de la PDE<sub>4</sub> et des agents mucolytiques peuvent être considérés, pour le patient qui présente encore des exacerbations Recommandations nos 8, 9, 11

5.2) des macrolides peuvent être considérés pour le patient qui présente encore des exacerbations récurrentes. Recommandations n° 10

6) On ne devrait pas recourir aux corticostéroïdes systémiques pour le traitement d'entretien.

Le résumé des principales recommandations fondées sur des données probantes sur le traitement pharmacothérapeutique et une approche graduelle pour orienter les choix pratiques sont exposés à la [figure 2](#).

### Section 3 – Chevauchement asthme/MPOC (ACO)

**PICR 3 :** Comment un clinicien approche-t-il le traitement de patients qui ont une MPOC et des caractéristiques d'asthme (y compris la définition de chevauchement asthme/MPOC et les différences d'évaluation et de prise en charge)?

La plupart des données probantes sur la pharmacothérapie de la MPOC proviennent d'ECA qui excluaient les patients présentant des manifestations d'asthme. On convient de plus en plus que de nombreux patients atteints d'une MPOC peuvent également présenter des manifestations d'asthme, ce qui complique l'obtention d'un diagnostic exact et singulier. On dit souvent de ces patients qu'ils présentent un ACO. La présente section de l'énoncé de position porte expressément sur le diagnostic et la pharmacothérapie des patients qui présentent un ACO. Les recommandations actuelles ne pourraient pas reposer sur les publications analysées, car seulement deux articles ont été retenus pour en extraire des données, la plupart des études publiées étant des articles d'opinion. Pour cette raison, les messages clés du présent énoncé de position reposent sur les résultats d'un sondage respectant les caractéristiques de la méthode Delphi<sup>23</sup>.

Même si la terminologie et les exposés sur l'ACO sont relativement nouveaux, le concept ne l'est pas. Fletcher l'a qualifié d'« hypothèse hollandaise » dans les années 1960 et depuis, une controverse sévit quant à la validité de cette explication dans la physiopathologie de la maladie pulmonaire obstructive<sup>162-164</sup>. Ces dernières années, on a cherché plus vigoureusement à mieux comprendre l'ACO et à en évaluer les répercussions en pratique clinique, en grande partie à cause de l'évolution des médicaments inhalés offerts à la fois pour l'asthme et pour la MPOC, et particulièrement à comprendre le rôle des CSI dans la MPOC. Plus que jamais, les cliniciens ont besoin d'une définition et d'un diagnostic clairs d'ACO, car l'approche du traitement par médicaments inhalés peut différer entre le patient présentant un ACO et celui qui a seulement de l'asthme ou une MPOC. Malheureusement, malgré ce besoin et la pléthore d'articles sur le sujet, de nombreuses lacunes importantes persistent sur l'ACO.

Cette lacune a soulevé de nombreuses difficultés pour la préparation de la présente section sur le diagnostic et la pharmacothérapie d'ACO. D'abord, il n'y a pas de définition ou de critères diagnostiques universels d'ACO. Un article consensuel espagnol<sup>165</sup> convenait d'une combinaison de six critères majeurs et mineurs, qui incluaient à la fois des éléments cliniques et physiologiques. Ces critères majeurs et mineurs différaient légèrement de ceux proposés par Sin et coll.<sup>166</sup> Ces deux rapports diffèrent de l'approche recommandée dans la *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2015 et les recommandations du rapport GOLD. Plusieurs autres articles

ont été rédigés sur les critères diagnostiques<sup>165–167</sup>, dont les opinions étaient toutes différentes. Ce manque de consensus nuit à la compréhension des répercussions, de la prise en charge et des résultats cliniques d’ACO. Pour faire ressortir les difficultés d’ACO, il est établi que sa prévalence varie entre 15 % et 45 % selon la définition utilisée<sup>168,169</sup>. Même si une analyse systématique récente et une méta-analyse font foi d’une plus grande utilisation des soins de santé ou de résultats cliniques plus médiocres chez les patients ayant un ACO par rapport à ceux qui sont seulement atteints d’asthme ou de MPOC, les deux articles font ressortir le fait que sans définition consensuelle ou critères diagnostiques, la fiabilité des données est très limitée<sup>170,171</sup>.

Deuxièmement, il n’y a pas de recommandations uniformes sur l’évaluation des patients qu’on soupçonne être atteints d’un ACO. Il n’y a pas d’entente uniforme entre experts quant aux antécédents requis (p. ex., asthme déclaré par le patient ou diagnostic posé par le médecin), aux critères physiologiques à la spirométrie (p. ex., le degré de réversibilité, c’est-à-dire 12 % et 200 mL ou 15 % et 400 mL, ou fréquence où la réversibilité est démontrée) et au rôle des biomarqueurs (lorsqu’ils sont utilisés, la valeur seuil et la signification du taux de sang ou d’éosinophiles dans les expectorations, de l’IgE, du monoxyde d’azote et des tests épicutanés font l’objet de controverse)<sup>172–174</sup>.

Enfin, il n’y a pas d’études pharmacothérapeutiques aléatoires dans cette population de patients. La majorité des ECA sur l’asthme excluait les fumeurs et la majorité des essais sur la MPOC excluait les patients ayant des antécédents d’asthme ou démontrant une réversibilité bronchique importante. Sin et coll.<sup>166</sup> ont analysé les critères d’inclusion et d’exclusion de vastes essais de phase 3 récents sur la MPOC et l’asthme et découvert que la population présentant un ACO probable était systématiquement exclue de tous les essais. Ainsi, la majorité des recommandations en matière de pharmacothérapie chez les patients ayant un ACO repose sur un consensus<sup>166,167,175</sup>. L’Assemblée clinique de la SCT sur la MPOC souligne l’urgence de réaliser des ECA bien conçus pour appuyer les décisions cliniques chez ces patients.

Compte tenu des limites contenues dans les publications sur la définition, l’évaluation, le diagnostic et le traitement des patients présentant un ACO, les auteurs du présent énoncé de position profitent de l’occasion pour fournir aux lecteurs un point de vue canadien sur l’évaluation, le diagnostic et le traitement des patients ayant un ACO. Le processus de l’énoncé de position incluait deux sondages en ligne respectant les caractéristiques de la méthode Delphi. Après chaque ronde, le groupe d’auteurs sur l’ACO a discuté des résultats et les a finalisés. Tous les auteurs du présent énoncé de principe ont approuvé les messages clés.

Afin d’obtenir une perspective canadienne plus vaste, les auteurs ont décidé d’inviter les membres pneumologues de la SCT de tout le Canada (à la fois des milieux universitaire et communautaire) à participer à un sondage en deux volets pour obtenir un aperçu d’ACO. Au total, 93 pneumologues du Canada ont été invités à y participer. Lors de la première ronde, les auteurs ont reçu 34 réponses et ont pu obtenir un consensus (entente de plus de 80 %) sur les volets de l’évaluation et du traitement des patients ayant un ACO. Il y avait toutefois mécontentement quant aux critères diagnostiques précis et à la définition de réversibilité à la

spirométrie pour respecter l'ACO. Ainsi, un deuxième sondage respectant les caractéristiques de la méthode Delphi a été réalisé sur ces deux sujets. Les auteurs ont reçu 23 réponses et se sont entendus sur des critères diagnostiques révisés, mais n'ont pas pu obtenir de consensus quant à la définition de réversibilité. Le sommaire des questions et des résultats du sondage complet peut être consulté séparément en ligne, à l'adresse [www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca).

D'après l'information tirée de ce sondage et les commentaires des auteurs de l'énoncé de position, ceux-ci proposent les points de vue et les recommandations canadiennes suivants sur l'ACO. La **définition proposée de chevauchement asthme/MPOC (ACO)** s'établit comme suit : *L'ACO se caractérise par des limites respiratoires qui ne sont pas entièrement réversibles après la prise d'un bronchodilatateur, chez des patients symptomatiques qui ont des facteurs de risque de MPOC et des caractéristiques cliniques d'asthme et de MPOC.* L'**évaluation proposée** des patients chez qui on présume un ACO et les **critères diagnostiques d'ACO** sont présentés au [tableau 3](#). Tous les participants partageaient un fort consensus : aucune ECA de haute qualité n'a été réalisée auprès de cette population de patients et aucune recommandation fondée sur des données probantes ne peut être formulée. La majorité des répondants (plus de 80 %) a indiqué qu'elle entreprendrait **un traitement d'entretien pour les patients présentant un ACO** composé d'une dose faible à modérée de CSI/BALA (c'est-à-dire une dose maximale de 500 µg/jour de propionate de fluticasone ou l'équivalent). Si un patient prend le traitement inhalé maximal (forte dose de CSI/BALA et d'AMLA), après avoir confirmé des facteurs connexes comme l'observance du patient et la technique d'inhalation, les cliniciens peuvent envisager l'ajout d'un produit biologique indiqué pour le traitement de l'asthme si des critères précis sont respectés (p. ex., taux important d'éosinophiles dans le sang). Cet ajout serait particulièrement envisagé chez les patients présentant des exacerbations récurrentes ou ayant besoin d'utiliser des corticostéroïdes systémiques à répétition. Même si des études sur l'utilisation de ces produits biologiques pour traiter la MPOC sont en cours, il y avait un fort consensus selon lequel l'utilisation de ces médicaments serait envisagée si le patient respectait les critères indiqués dans chaque monographie de produit. Cependant, le groupe a convenu que ces patients devraient être dirigés vers un pneumologue. Il est également important d'évaluer si le patient serait candidat à une pharmacothérapie de troisième ligne sous forme de prescription d'antagoniste des PDE<sub>4</sub> (roflumilast) ou d'une prophylaxie de macrolides.

Malgré les initiatives pour obtenir une meilleure perspective des questions qui entourent l'ACO, il est entendu qu'il reste des limites et des lacunes quant à la définition du traitement. Les auteurs admettent également que les concepts présentés dans le présent énoncé de position sur l'ACO doivent être mieux validés et pourraient être modifiés en fonction des recherches et d'une meilleure compréhension de cette affection. Les auteurs font un pressant appel à l'action à tous les partenaires du domaine de la pneumologie pour qu'ils collaborent à la progression des connaissances et de la compréhension d'ACO en vue d'offrir des soins optimaux aux patients.

**Tableau 3 Critères d'évaluation et de diagnostic proposés pour les patients chez qui on soupçonne un ACO**

<p><b>Évaluation d'un patient chez qui on soupçonne un ACO</b></p>	<p>1. Facteurs de risque de MPOC</p>
<p><i>Questions impératives</i></p>	<p>2. Symptômes compatibles avec la MPOC (p. ex., toux, expectorations, dyspnée ou limites à l'effort, exacerbations)  3. Antécédents d'allergie ou d'atopie, asthme (défini par des antécédents d'asthme pendant l'enfance, un asthme diagnostiqué par un médecin, une respiration sifflante, des exacerbations, une physiologie déjà corroborée)  4. Avant et après la spirométrie sous bronchodilatateur</p>
<p><b>Critères diagnostiques d'ACO</b>  <i>Les éléments suivants doivent être observés :</i></p>	<p>1. Diagnostic de MPOC (incluant les facteurs de risque, les symptômes et la spirométrie)  2. Antécédents d'asthme (p. ex., diagnostic antérieur, symptômes courants ou antérieurs évocateurs de l'asthme, confirmation physiologique)  3. À la spirométrie, la présence d'une obstruction fixe des voies respiratoires persistante après la prise de bronchodilatateurs (VEMS/capacité vitale forcée (CVF) &lt; 0,7)</p>
<p><i>Les éléments suivants appuient le diagnostic, mais ne sont pas obligatoires :</i></p>	<p>1. Consignation (courante ou antérieure) d'amélioration de la VEMS de 12 % et de &gt;200 mL grâce à un bronchodilatateur  2. Éosinophiles dans les expectorations &gt;3 %  3. Éosinophiles sanguins (courants ou antérieurs) &gt; 300 cellules/<math>\mu</math>L</p>

### Encadré 3. Chevauchement asthme/MPOC (ACO)

**PICR 3:** Comment un clinicien approche-t-il le traitement de patients qui ont une MPOC et des caractéristiques d'asthme?

#### Messages clés

- 1) L'ACO constitue un défi considérable, tant pour le diagnostic que pour le traitement. L'ACO ne fait pas encore l'objet d'un consensus scientifique relativement aux critères diagnostiques et à sa prise en charge.
- 2) D'après un sondage auprès de pneumologues canadiens ainsi que les auteurs, nous proposons trois critères diagnostiques qui sont requis pour poser un diagnostic d'ACO (ceci nécessitera une validation future et pourrait être modifié, selon la recherche et le progrès dans ce domaine) :
  - i. Diagnostic de MPOC (incl. facteurs de risque, symptômes et spirométrie)
  - ii. Asthme documenté (c.-à-d. un diagnostic posé sur la base d'un test de spirométrie, des symptômes actuels ou antérieurs en lien avec l'asthme, et la confirmation physiologique)
  - iii. Spirométrie : trouble ventilatoire obstructif stable post-bronchodilatateurs (VEMS/CVF<0,7)
- 3) Traitement pour les patients en MPOC ayant un ACO :
  - 3.1) Amorcer un traitement d'entretien avec CSI/BALA (dose faible/modérée :  $\leq 500$   $\mu$ gs proprionate de fluticasone ou l'équivalent), puis considérer une progression de traitement vers une forte dose de CSI/BALA ( $\geq 1\ 000$   $\mu$ gs proprionate de fluticasone ou l'équivalent), l'ajout d'un AMLA, ou les deux, selon les symptômes et la fréquence des exacerbations;
  - 3.2) Référer le patient à un pneumologue après vérification que les facteurs pertinents comme l'observance thérapeutique et la technique d'inhalateur ont été abordés; considérer l'ajout d'éléments biologiques actuellement indiqués pour l'asthme, si les critères pour cette indication sont satisfaits (en particulier chez le patient qui a des exacerbations fréquentes et qui a besoin de corticostéroïdes systémiques à répétition ou à long terme).

Le résumé des principales recommandations fondées sur des données probantes sur le traitement pharmacothérapeutique d'ACO et une approche graduelle pour orienter les choix pratiques sont exposés à la [figure 2](#).

#### Exposé

Le présent énoncé de position présente une évolution vers un traitement personnalisé par rapport aux dernières lignes directrices de la SCT sur la MPOC publiées en 2007<sup>1</sup> et à la mise à jour de 2008 contenant les faits saillants pour les soins de première ligne<sup>2</sup>. Même si l'énoncé de position fait ressortir l'importance des caractéristiques du patient pour sélectionner un traitement, la plupart des données probantes tirées de vastes essais cliniques sur les traitements pharmacologiques de la MPOC n'ont pas clairement permis de déterminer les prédicteurs de la réponse au traitement ou les patients plus vulnérables à des effets secondaires.

Le présent énoncé de position favorise des approches conçues pour réduire à la fois le fardeau des symptômes et le risque de futures exacerbations. Il s'agit d'une importante avancée qui tient compte de l'importance de la prise de décisions sur les possibilités de traitement établies



non seulement d'après le degré d'obstruction des voies respiratoires ou de la VEMS, mais également d'après l'évaluation clinique du fardeau des symptômes (MRC ou CAT) et du risque d'exacerbations. D'autres groupes ont proposé des approches au concept similaire<sup>176,177</sup>, y compris le rapport GOLD en 2013<sup>178</sup>. Les objectifs de traitement proposés par le rapport GOLD doivent tenir compte non seulement du degré d'obstruction des voies respiratoires (VEMS), mais doivent également être réorganisés en un système d'évaluation en quatre quadrants (GOLD ABCD) qui caractérisent les patients d'après le fardeau des symptômes et le risque d'exacerbations. En 2017, le rapport GOLD<sup>3</sup> a adopté une approche qui ressemble encore davantage aux lignes directrices de la SCT sur la MPOC sur le plan conceptuel<sup>1</sup> : les décisions thérapeutiques dépendent exclusivement du fardeau des symptômes et du risque d'exacerbations de la MPOC, mais ne tient pas compte de l'obstruction des voies respiratoires. Le rapport GOLD 2017 conserve la spirométrie comme exigence pour diagnostiquer la MPOC et pour classer le degré d'obstruction des voies respiratoires (GOLD<sup>1-4</sup>).

Le présent énoncé de position fait ressortir de nouvelles données et propose de nouvelles recommandations fondées sur des données probantes relativement à la pharmacothérapie (PICR 1 et 2), au moyen du système de classement CHEST<sup>24</sup>. Cependant, il ne suffit pas de lignes directrices. En l'absence de données ou lorsque les données probantes étaient insuffisantes, mais qu'une recommandation s'imposait pour orienter la pratique clinique, les auteurs ont proposé une suggestion et l'ont qualifiée de « consensuelle » au lieu de lui accorder le « grade » habituel. De plus, pour chaque question PICR, les messages clés sont présentés pour mieux aider les médecins à prendre en charge, dans leur pratique, les patients ayant une MPOC de divers phénotypes. Certaines propositions de traitement exposées dans le présent énoncé de position de la SCT, notamment la *progression* et la *dégression* du traitement, peuvent être critiquées parce qu'elles ne reposent pas sur des données probantes, puisque aucun essai clinique n'a fait d'évaluation rigoureuse de ces approches thérapeutiques. Les médecins prescripteurs ont toujours ajouté ou retiré des médicaments en fonction de leur évaluation dans tous les secteurs de la médecine, c'est considéré comme une bonne pratique clinique. La *progression* du traitement de la MPOC est tirée des données probantes selon lesquelles une association de thérapie inhalée est supérieure à la monothérapie. D'après des données plus limitées, des données probantes laissent également supposer l'intérêt d'opter une *progression* le traitement par l'adoption de la trithérapie (combinaison d'AMLA, de CSI et de BALA). Les données qui appuient la notion de *dégression* du traitement sont encore plus dispersées, sauf à l'égard de certains essais de sevrage des CSI en cas de MPOC<sup>128</sup>. Puisque la supériorité de la trithérapie ou de la bithérapie inhalée n'est pas démontrée chez tous les patients, la notion de *dégression* du traitement peut être envisagée chez certains patients. C'est toutefois difficile à évaluer puisqu'un médicament peut avoir des avantages limités chez certains patients et que la maladie peut continuer d'évoluer chez d'autres. Les patients chez qui on envisage une *dégression* du traitement seraient ceux qui ne démontrent pas les avantages attendus ou dont les effets secondaires sont supérieurs aux avantages. Quoi qu'il en soit, lorsqu'un médecin opte pour la *dégression* du traitement d'un patient donné, il faut entreprendre cette approche sous une étroite supervision médicale.

Les décisions que prennent les médecins doivent tenir compte des risques-avantages connus plutôt que de reposer seulement sur l'efficacité. Par exemple, chez les patients atteints de MPOC qui ne souffrent pas d'asthme concomitant (ACO), il faudrait favoriser une association de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action plutôt qu'un CSI et un BALA. On craint de plus en plus que les CSI s'associent à une augmentation du risque de pneumonie et d'effets secondaires systémiques, surtout à fortes doses<sup>154,179</sup>. Pourtant, il faut évaluer ces risques par rapport à la réduction apparente de résultat clinique composite de décès et d'hospitalisation à cause de la MPOC, comme on l'observe chez les patients qui prennent un BALA et des corticostéroïdes inhalés plutôt qu'un BALA seul<sup>180-182</sup>. Il faudra mener d'autres études pour corroborer une approche risque-avantage fondée sur le traitement précis et les phénotypes des patients.

Plus récemment, certaines études ont porté sur les biomarqueurs sanguins utiles en clinique pour personnaliser la posologie. La pharmacothérapie dirigée par biomarqueurs commence à susciter de l'intérêt en pratique et dans le secteur de la recherche. Par exemple, il a été avancé que les éosinophiles sanguins seraient utiles sur le plan clinique pour prédire le phénotype de la MPOC le plus susceptible de répondre aux CSI<sup>155-159</sup>. La colonisation bactérienne de certains patients atteints de MPOC, qui est susceptible de contribuer aux mécanismes biologiques d'exacerbations aiguës récurrentes, en est un exemple. Dans cette situation, les macrolides pourraient réduire le risque d'EAMPOC, mais les patients doivent être sélectionnés avec soin en tenant compte du risque de résistance bactérienne et d'effets secondaires<sup>183-185</sup>. On ne sait pas si cet avantage découle davantage de l'effet antibactérien ou des effets anti-inflammatoires directs, mais en cas de MPOC, les biomarqueurs de la colonisation bactérienne pourraient être précieux pour viser l'azithromycine ou d'autres approches antibactériennes émergentes. Cependant, il faudra réaliser des études pour appuyer ou contester ces nouvelles approches pharmacothérapeutiques et pour en soupeser les risques et les avantages. Pour l'instant, il existe très peu de données ou d'essais bien conçus pour éclairer des recommandations fondées sur des données probantes.

Le présent énoncé de position porte également sur le phénotype d'ACO (PICR 3), un sous-groupe de patients qui a reçu beaucoup d'attention. Plusieurs sociétés nationales et internationales ont proposé des critères diagnostiques pour l'ACO<sup>119,176,182,186</sup>. Récemment, le consensus conjoint GOLD-GINA a porté sur certaines caractéristiques de l'asthme et de la MPOC pour contribuer à dépister les personnes présentant un ACO<sup>119</sup>, même si on accordait autant d'importance à chaque caractéristique et qu'aucune autre spécification n'était fournie pour parvenir à un diagnostic. En raison du peu d'études originales sur l'ACO par rapport à la MPOC seulement, il est impossible de faire des recommandations fondées sur des données probantes. Tous les essais sur des médicaments excluent les patients qui présentent des caractéristiques d'asthme lorsqu'ils portent sur la MPOC et ceux ayant une MPOC lorsqu'ils portent sur l'asthme. Pour cette raison, la position adoptée dans le présent énoncé de position sur l'ACO est tirée d'un sondage pancanadien reposant sur les caractéristiques de la méthode Delphi et, dans le meilleur des cas, reflète la pratique des pneumologues communautaires et universitaires canadiens sur l'évaluation, le diagnostic et la pharmacothérapie des patients présentant un ACO.

## L'application des connaissances et les outils pour la pratique

- Le présent document peut être téléchargé à l'adresse [www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca) et dans la nouvelle Revue canadienne des soins respiratoires et critiques et de la médecine du sommeil de la SCT, à [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com).
- Les professionnels de la santé et les étudiants peuvent télécharger une présentation PowerPoint pour l'enseignement et l'autoapprentissage ainsi qu'un document connexe, à [www.lignesdirectricesrespiratoires.ca](http://www.lignesdirectricesrespiratoires.ca).
- L'Assemblée clinique de la SCT sur la MPOC est heureuse de s'associer à d'autres organisations et intervenants pour préparer des outils et ressources de formation en vue d'appuyer la mise en œuvre des messages clés décrits dans le présent énoncé de position auprès de divers groupes cibles.

## Les futures orientations de la recherche

Afin de produire des données probantes qui appuieront, compléteront ou contesteront les recommandations actuelles en matière de traitement, il faudra réaliser d'autres études dans lesquelles les patients recevront une pharmacothérapie particulière en fonction du fardeau de leurs symptômes et de leur risque d'exacerbation. Il faudrait privilégier des sous-groupes de patients *a priori*, définis par des caractéristiques précises, plutôt que de privilégier la pratique actuelle qui consiste à procéder à des analyses approfondies de sous-groupes *a posteriori*. Des questions importantes restent sans réponse, telles que les personnes à qui administrer des associations de traitements (BALA inhalé et AMLA, CSI et BALA, et trithérapie d'AMLA, de CSI et de BALA) et le moment de le faire. On ne sait pas si le traitement inhalé doit être entrepris rapidement dans l'espoir de préserver la fonction pulmonaire ou s'il doit être utilisé seulement en présence de symptômes liés à la MPOC. De futures études devraient également favoriser des méthodologies pragmatiques bien équilibrées entre une validité interne et externe, y compris des analyses qui font ressortir à la fois le nombre de sujets à traiter et le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif dans des populations représentatives des patients atteints d'une MPOC qui ne font généralement pas partie des ECA.

De plus en plus, la médecine personnalisée devient une réalité, car la recherche clinique devient plus précise, y compris un plus grand accent sur les sous-groupes de patients caractérisés par des biomarqueurs précis et par la gravité de la maladie ou une meilleure définition de ces sous-groupes. Il faudrait privilégier des cohortes de MPOC longitudinales pour lesquelles on possède des données phénotypiques détaillées, grâce à des prélèvements biologiques et des référentiels de données, car elles permettent d'évaluer de nouvelles hypothèses scientifiques de recherches fondamentales qui deviendront des mesures de prévention et des traitements. Elles donnent également un aperçu sur les interactions complexes entre l'environnement, les comportements et la génétique des MPOC. Ces cohortes sont très nombreuses pour le milieu clinique et le milieu de la recherche, qui peuvent y recourir pour améliorer l'évaluation du risque personnel, déterminer les mécanismes de la maladie et orienter des cibles potentielles d'interventions médicales.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Anne Van Dam de la SCT, María Fernanda Sedeño de RESPIPLUS et Louise Auclair de l'Unité d'épidémiologie respiratoire et de recherche clinique (RECRU) de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill pour leur soutien inestimable. Ils saluent et remercient les membres du comité de direction du comité des Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire pour leurs conseils tout au long du processus : Louis-Philippe Boulet, Samir Gupta et Christopher Liciskai. Ils tiennent aussi à exprimer leur profonde gratitude aux pairs réviseurs experts pour leur apport précieux au manuscrit : le docteur Marc Miravittles, département de pneumologie de l'Hôpital universitaire Vall d'Hebron, Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelone, Espagne; docteure Miriam Barrecheguren Fernandez, département de pneumologie de l'Hôpital universitaire Vall d'Hebron, Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelone, Espagne; docteur George A. Fox, professeur de médecine (pneumologie), université Memorial (St. John's) Terre-Neuve-et-Labrador, Canada; Margot F. Underwood, professeure adjointe, école de sciences infirmières et du programme de formation des sages-femmes, université Mount Royal (Calgary) Alberta; et Trent Litzenberger et Jan Neumann, éducateurs certifiés dans le domaine de l'asthme, Association pulmonaire (Saskatoon) Saskatchewan. Enfin, ils tiennent à exprimer leur reconnaissance la plus chaleureuse envers monsieur William Nash pour ses commentaires sur les objectifs et les messages clés de l'énoncé de position. Son point de vue de personne atteinte de MPOC a été d'une extrême utilité.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels au moment de leur nomination, lesquels ont été mis à jour tout au long du processus de rédaction conformément à la politique de divulgation des conflits d'intérêts de la SCT. Les déclarations de chaque membre au sujet des conflits d'intérêts figurent à l'adresse <https://cts-sct.ca/collection-des-lignes-directrices>

## Financement

L'Assemblée clinique de la SCT sur la MPOC, qui relève du comité des Lignes directrices canadiennes en santé respiratoire de la SCT et du conseil d'administration de la SCT, possède une indépendance sur le plan fonctionnel et éditorial vis-à-vis de toutes les sources de financement de la SCT et ne reçoit aucun financement direct de sources externes. La SCT reçoit des subventions sans restrictions qui sont combinées dans un compte de fonctionnement central afin de faciliter les activités d'application des connaissances des Assemblées cliniques de la SCT. Aucun subventionnaire n'a participé à la collecte des données, à la révision, à l'analyse ou à l'interprétation des publications scientifiques ni aux décisions relatives aux recommandations et aux messages clés exposés dans le présent document.

## Références

1. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J et coll. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14(Suppl B):5B–32B. doi:10.1155/2007/830570. PMID:17885691.
2. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Recommandations de la Société canadienne de thoracologie au sujet de la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique – Mise à jour de 2008 – Points saillants pour les soins primaires. *Can Respir J*. 2008;15(Suppl A):1A–8A.
3. From the Global Strategy for the Diagnosis MaPoC, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://goldcopd.org>.
4. Collaborators GCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X. PMID:28822787.
5. Organization WH. Noncommunicable diseases progress monitor, 2015, 2015
6. Bryan S NT. Décès attribuables à la maladie pulmonaire obstructive chronique, 1950 à 2011. Statistique Canada. CIHI (Institut canadien d'information sur la santé); 2015.
7. Maladie pulmonaire obstructive chronique chez les Canadiens, 2009 à 2011. Statistique Canada, 2013; [www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11709-fra.htm](http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11709-fra.htm)
8. Tan WC, Bourbeau J, FitzGerald JM et coll. Can age and sex explain the variation in COPD rates across large urban cities? A population study in Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1691–1698. doi:10.5588/ijtld.11.0211. PMID:22118181.
9. Institut canadien d'information sur la santé. Indicateurs de santé 2008. Ottawa, ICIS 2008.
10. Hermus G SC, Goldfarb D, Theriault L, Bounajm F. Analyse des risques liés aux coûts des maladies pulmonaires chroniques au Canada. Le Conference Board du Canada, 2012.
11. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH et coll. Prevalence and underdiagnoses of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182:673–678. doi:10.1503/cmaj.091784. PMID:20371646.
12. Labonte LE, Tan WC, Li PZ et coll. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. Data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:285–298. doi:10.1164/rccm.201509-1795OC. PMID:26836958.
13. Hangaard S, Helle T, Nielsen C et coll. Causes of misdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic scoping review. *Respir Med*. 2017;129:63–84. doi:10.1016/j.rmed.2017.05.015. PMID:28732838.
14. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P et coll. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian Respiratory J*. 2011;18:69–78. doi:10.1155/2011/745047.
15. Sanchis J, Gich I, Pedersen S et coll. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*. 2016;150:394–406. doi:10.1016/j.chest.2016.03.041. PMID:27060726.
16. Camp PG, Hernandez P, Bourbeau J et coll. Pulmonary rehabilitation in Canada: A report from the Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly. *Can Respir J*. 2015;22:147–152. doi:10.1155/2015/369851. PMID:25848802.

17. Hernandez P, Balter M, Bourbeau J et coll. Living with chronic obstructive pulmonary disease: a survey of patients' knowledge and attitudes. *Respir Med*. 2009;103:1004–1012. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.018. PMID:19269150.
18. Grace SL, Chessex C, Arthur H et coll. Systematizing inpatient referral to cardiac rehabilitation 2010: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation and Canadian Cardiovascular Society joint position paper endorsed by the Cardiac Care Network of Ontario. *Can J Cardiol*. 2011;27:192–199. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.007. PMID:21459268.
19. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL et coll. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015;147:894–942. doi:10.1378/chest.14-1676. PMID:25321320.
20. Marciniuk DD, Brooks D, Butcher S et coll. Optimizing pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease—practical issues: a Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J*. 2010;17:159–168. doi:10.1155/2010/425975. PMID:20808973.
21. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M et coll. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline.[Erratum dans *Can Respir J*. 2012 Jul-Aug;19(4):272]. *Canadian Respiratory Journal*. 2012;19:109–116. doi:10.1155/2012/920918. PMID:22536580.
22. Gupta S, Bhattacharyya OK, Brouwers MC et coll. Canadian Thoracic Society: Presenting a new process for clinical practice guideline production. *Can Respir J*. 2009;16:e62–68. doi:10.1155/2009/397818. PMID:20011719.
23. Hsu CC SB. The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical Assessment Research & Evaluation*. 2007;12:1–8
24. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J et coll. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146:182–192. doi:10.1378/chest.14-0824. PMID:25010961.
25. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K et coll. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35:51–69. doi:10.1016/j.ccm.2013.09.008. PMID:24507837.
26. Gupta N, Pinto LM, Morogan A et coll. The COPD assessment test: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44:873–884. doi:10.1183/09031936.00025214. PMID:24993906.
27. Bedard ME, Brouillard C, Pepin V et coll. Tiotropium improves walking endurance in COPD. *Eur Resp J*. 2012;39:265–271. doi:10.1183/09031936.00059511.
28. Beeh KM, Singh D, Di Scala L et coll. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Inter J COPD*. 2012;7:503–513. doi:10.2147/COPD.S32451.
29. Beeh KM, Wagner F, Khindri S et coll. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD J Chro Obstr Pulm Dise*. 2011;8:340–345. doi:10.3109/15412555.2011.594464.
30. Beeh KM, Watz H, Puente-Maestu L et coll. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation, and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm Medi*. 2014;14:209. doi:10.1186/1471-2466-14-209. PMID:25539654.
31. Brouillard C, Pepin V, Milot J et coll. Endurance shuttle walking test: responsiveness to salmeterol in COPD. *Eur Resp J*. 2008;31:579–584. doi:10.1183/09031936.00119007.

32. Cooper CB, Celli BR, Jardim JR et coll. Treadmill endurance during 2-year treatment with tiotropium in patients with COPD: a randomized trial. *Chest*. 2013;144:490–497. doi:10.1378/chest.12-2613. PMID:23558890.
33. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D et coll. Efficacy of indacaterol 75 mug once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *C J Chro Obstr Pulm Dise*. 2012;9:629–636. doi:10.3109/15412555.2012.729623.
34. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Medi*. 2013;13:26. doi:10.1186/1471-2466-13-26. PMID:23617268.
35. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL et coll. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung*. 2013;191:135–146. doi:10.1007/s00408-012-9444-2. PMID:23306410.
36. Jones PW, Singh D, Bateman ED et coll. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Resp J*. 2012;40:830–836. doi:10.1183/09031936.00225511.
37. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Prim Care Resp J*. 2010;19:315–325. doi:10.4104/pcrj.2010.00067.
38. Kerwin EM, D’Urzo AD, Gelb AF et coll. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD J Chro Obstr Pulm Dise*. 2012;9:90–101. doi:10.3109/15412555.2012.661492.
39. Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D et coll. Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mug once daily in patients aged >40 years with chronic obstructive pulmonary disease: results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *Clin Therap*. 2011;33:1974–1984. doi:10.1016/j.clinthera.2011.11.009. PMID:22177371.
40. Kinoshita M, Lee SH, Hang LW et coll. Efficacy and safety of indacaterol 150 and 300 micro g in chronic obstructive pulmonary disease patients from six Asian areas including Japan: a 12-week, placebo-controlled study. *Respirology*. 2012;17:379–389. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02107.x. PMID:22122202.
41. Maltais F, Celli B, Casaburi R et coll. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Resp Medi*. 2011;105:580–587. doi:10.1016/j.rmed.2010.11.019. PMID:21183326.
42. Mroz RM, Minarowski L, Chyczewska E. Indacaterol add-on therapy improves lung function, exercise capacity and life quality of COPD patients. *Adva Experi Medi Biol*. 2013;756:23–28. doi:10.1007/978-94-007-4549-0\_4.
43. O’Donnell DE, Casaburi R, Vincken W et coll. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Medi*. 2011;105:1030–1036. doi:10.1016/j.rmed.2011.03.014. PMID:21498063.
44. Rennard SI, Scanlon PD, Ferguson GT et coll. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Drug Invest*. 2013;33:893–904. doi:10.1007/s40261-013-0138-1. PMID:24085591.
45. Santus P, Radovanovic D, Di Marco F et coll. Faster reduction in hyperinflation and improvement in lung ventilation inhomogeneity promoted by aclidinium compared to

glycopyrronium in severe stable COPD patients. A randomized crossover study. *Pulm Pharm Therap.* 2015;35:42–49. doi:10.1016/j.pupt.2015.11.001.

46. Satake M, Takahashi H, Sugawara K et coll. Inhibitory effect of procaterol on exercise dynamic lung hyperinflation during the 6-min walk test in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease.

*Arzneim-Forsch.* 2011;61:8–13. doi:10.1055/s-0031-1296162. 47. Trivedi R, Richard N, Mehta R et coll. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study.[Erratum dans 236 *J. Eur Respir J.* 2014 Aug;44(2):555 Note : Erreur de posologie dans le résumé publié; Résumé corrigé dans MEDLINE/PubMed; Erreur de posologie dans le texte de l'article]. *Eur Respir J.* 2014;43:72–81. doi:10.1183/09031936.00033213.

48. Yao W, Wang C, Zhong N et coll. Effect of once-daily indacaterol in a predominantly Chinese population with chronic obstructive pulmonary disease: a 26-week Asia-Pacific study. *Respirology.* 2014;19:231–238. doi:10.1111/resp.12211. PMID:24383720.

49. Bogdan MA, Aizawa H, Fukuchi Y et coll. Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 mug twice daily in Japanese and European COPD patients: phase III study results. *BMC Pulm Medi.* 2011;11:51. doi:10.1186/1471-2466-11-51. PMID:22085439.

50. Braido F, Baiardini I, Cazzola M et coll. Long-acting bronchodilators improve health related quality of life in patients with COPD. *Respir Med.* 2013;107:1465–1480. doi:10.1016/j.rmed.2013.08.007. PMID:24001507.

51. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD009552 PMID:26391969.

52. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et coll. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010139 PMID:25575340.

53. Gross NJ, Nelson HS, Lapidus RJ et coll. Efficacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients. *Respir Med.* 2008;102:189–197. doi:10.1016/j.rmed.2007.10.007. PMID:18363201.

54. Jones PW, Mahler DA, Gale R et coll. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105:892–899. doi:10.1016/j.rmed.2011.02.013. PMID:21397482.

55. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD008989 PMID:22513969.

56. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010177 PMID:24127118.

57. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A et coll. 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. *Intern J COPD.* 2014;9:697–714. doi:10.2147/COPD.S62502.

58. Kornmann O, Dahl R, Centanni S et coll. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2011;37:273–279. doi:10.1183/09031936.00045810. PMID:20693243.

59. Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010509 PMID:25234126.



60. Park J, Lee JS, Rhee C et coll. Effect of Indacaterol on Cough and Phlegm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *J Korean Med Sci.* 2015;30:1453–1458. doi:10.3346/jkms.2015.30.10.1453. PMID:26425042.
61. Beeh KM, Korn S, Beier J et coll. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med.* 2014;108:584–592. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.006. PMID:24534204.
62. Berton DC, Reis M, Siqueira AC et coll. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med.* 2010;104:1288–1296. doi:10.1016/j.rmed.2010.05.017. PMID:20580216.
63. Calzetta L, Ciapriani C, Puxeddu E et coll. Olodaterol C tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016;6:1–8 PMID:26894830.
64. Celli B, Crater G, Kilbride S et coll. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest.* 2014;145:981–991. doi:10.1378/chest.13-1579. PMID:24385182.
65. Chen X, May B, Di YM et coll. Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for stable COPD: a systematic review of effect on BODE index and six minute walk test. *PLoS ONE [ressource électronique].* 2014;9:e91830. doi:10.1371/journal.pone.0091830.
66. Jayaram L, Wong C, McAuley S et coll. Combined therapy with tiotropium and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: effect on the 6-minute walk test. *COPD J Chro Obstr Pulm Dis.* 2013;10:466–472. doi:10.3109/15412555.2013.771162.
67. Mahler DA, Decramer M, D’Urzo A et coll. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43:1599–1609. doi:10.1183/09031936.00124013. PMID:24176997.
68. Maltais F, Singh S, Donald AC et coll. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. [Erratum dans *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Jun;10(3):289; PMID:27255756]. *Therap Adva Respir Dis.* 2014;8:169–181. doi:10.1177/1753465814559209. PMID:25452426.
69. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2012;142:1104–1110. doi:10.1378/chest.11-2252. PMID:22383666.
70. Vincken W, Aumann J, Chen H et coll. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *Inter J Copd.* 2014;9:215–228. doi:10.2147/COPD.S51592.
71. Wang L, Zhai CJ, Liu Y et coll. Umeclidinium plus vilanterol versus Placebo, Umeclidinium, or Vilanterol Monotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investi.* 2016;36:865–875. doi:10.1007/s40261-016-0449-0. PMID:27539612.
72. Buhl R, Maltais F, Abrahams R et coll. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4).[Erratum dans *Eur Respir J.* 2015 Jun;45(6):1763; PMID:26028626]. *Eur Respir J* 2015;45:969–979. doi:10.1183/09031936.00136014. PMID:25573406.

73. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG et coll. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016;149:1181–1196. doi:10.1016/j.chest.2016.02.646. PMID:26923629.
74. 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:CD008989 PMID:26490945.
75. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N et coll. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2014;108:1752–1760. doi:10.1016/j.rmed.2014.10.002. PMID:25458157.
76. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G et coll. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat<sup>®</sup> and tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> in patients with COPD: results of two randomized, doubleblind, active-controlled studies. *Inter J COPD*. 2014;9:1133–1144. doi:10.2147/COPD.S72482.
77. Watz H, Krippner F, Kirsten A et coll. Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease—a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Pulm Medi*. 2014;14:158. doi:10.1186/1471-2466-14-158. PMID:25280934.
78. Watz H, Mailander C, Baier M et coll. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Medi*. 2016;16:95. doi:10.1186/s12890-016-0256-7. PMID:27301417.
79. Watz HTT, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Garcia Gil E. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2545–2558.
80. Troosters T, Sciruba FC, Decramer M et coll. Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: a randomised placebo-controlled trial. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14003. doi:10.1038/npjpcrm.2014.3. PMID:24841833.
81. Horita N, Goto A, Shibata Y et coll. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD012066 PMID:28185242.
82. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair<sup>®</sup> in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Therap*. 2015;30:128–133. doi:10.1016/j.pupt.2014.08.002.
83. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D et coll. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:545–555. doi:10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152. PMID:17310045.
84. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008532 PMID:21412920.

85. Kawayama T, Hoshino T, Ichiki M et coll. Effect of add-on therapy of tiotropium in COPD treated with theophylline. *Inter J COPD*. 2008;3:137–147. doi:10.2147/COPD.S2103.
86. Voduc N, Alvarez GG, Amjadi K et coll. Effect of theophylline on exercise capacity in COPD patients treated with combination long-acting bronchodilator therapy: A pilot study. *Inter J COPD*. 2012;7:245–252. doi:10.2147/COPD.S29990.
87. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et coll. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695–703. doi:10.1016/S0140-6736(09)61252-6. PMID:19716961.
88. O'Donnell DE, Bredenbroker D, Brose M et coll. Physiological effects of roflumilast at rest and during exercise in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39:1104–1112. doi:10.1183/09031936.00096511. PMID:21965226.
89. Pan L, Guo YZ, Zhang B et coll. Does roflumilast improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *J Thor Dis*. 2013;5:422–429 PMID:23991297.
90. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S et coll. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Inter J COPD*. 2016;11:799–807.
91. Lee TM, Chen CC, Shen HN et coll. Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci*. 2009;116:497–505. doi:10.1042/CS20080241. PMID:18831711.
92. Maneechotesuwan K, Wongkajornsilp A, Adcock IM et coll. Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD. *Chest*. 2015;148:1164–1176. doi:10.1378/chest.14-3138. PMID:26043025.
93. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A et coll. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66:111–128
94. Daga MK, Khan NA, Malhotra V et coll. Study of body composition, lung function, and quality of life following use of anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:238–245. doi:10.1177/0884533614522832. PMID:24552826.
95. Pan L, Wang M, Xie X et coll. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE* [ressource électronique]. 2014;9:e84855. doi:10.1371/journal.pone.0084855.
96. An X, Zhang AL, May BH et coll. Oral Chinese herbal medicine for improvement of quality of life in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Altern Complem Medi*. 2012;18:731–743. doi:10.1089/acm.2011.0389.
97. An X, Zhang AL, Yang AW et coll. Oral ginseng formulae for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med*. 2011;105:165–176. doi:10.1016/j.rmed.2010.11.007. PMID:21146973.
98. Liu J, Gao F, Li Z. Effect of yiqibushenhuoxue decoction on chronic obstructive pulmonary disease measured by St. George's respiratory disease questionnaire scores and forced expiratory volume. *J Tradi Chin Medi*. 2014;34:445–449. doi:10.1016/S0254-6272(15)30044-3.
99. Blanco I, Santos S, Gea J et coll. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42:982–992. doi:10.1183/09031936.00176312. PMID:23429918.

100. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ et coll. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2:293–300. doi:10.1016/S2213-2600(14)70013-X. PMID:24717626.
101. Holverda S, Rietema H, Bogaard HJ et coll. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulmo Pharmacol Therape*. 2008;21:558–564. doi:10.1016/j.pupt.2008.01.012.
102. Rao RS, Singh S, Sharma BB et coll. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ind J Chest Dise Alli Sci*. 2011;53:81–85
103. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et coll. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363: 1128–1138. doi:10.1056/NEJMoa0909883. PMID:20843247.
104. D’Urzo A, Kerwin E, Overend T et coll. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:493–508. doi:10.1185/03007995.2013.858618. PMID:24156566.
105. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD009285 PMID:22786525.
106. Lee SH, Lee J, Yoo KH et coll. Efficacy and safety of acclidinium bromide in patients with COPD: A phase 3 randomized clinical trial in a Korean population. *Respirology*. 2015;20:1222–1228. doi:10.1111/resp.12641. PMID:26370136.
107. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:107–115. doi:10.1517/14656566.2015.983076. PMID:25418284.
108. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9:3–15. doi:10.1177/1753465814565624. PMID:25586493.
109. Pleasants RA, Wang T, Gao J et coll. Inhaled Umeclidinium in COPD Patients: A Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2016;76:343–361. doi:10.1007/s40265-015-0532-5. PMID:26755180.
110. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ et coll. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2017;49.
111. Bateman ED, Chapman KR, Singh D et coll. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*. 2015;16:92. doi:10.1186/s12931-015-0250-2. PMID:26233481.
112. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E et coll. 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;2:472–486. doi:10.1016/S2213-2600(14)70065-7. PMID:24835833.
113. Donohue JF, Singh D, Munzu C et coll. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: Results from two randomised controlled trials. *Respir Med*. 2016;112:65–74. doi:10.1016/j.rmed.2016.01.001. PMID:26797016.

114. Horita N, Kaneko T. Role of combined indacaterol and glycopyrronium bromide (QVA149) for the treatment of COPD in Japan. *Int J 238 J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:813–822. doi:10.2147/COPD.S56067. PMID:25960646.
115. Kalberg C, O'Dell D, Galkin D et coll. Dual Bronchodilator Therapy with Umeclidinium/Vilanterol Versus Tiotropium plus Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drugs R D.* 2016;16:217–227. doi:10.1007/s40268-016-0131-2. PMID:27028749.
116. 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. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206732. PMID:26490732.
117. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M et coll. 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. doi:10.1177/1753465815624612. PMID:26746383.
118. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R et coll. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med.* 2014;108:1498–1507. doi:10.1016/j.rmed.2014.07.011. PMID:25135743.
119. GINA/GOLD. Diagnosis of diseases of Chronic Airflow Limitation: asthma, COPD and asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), 2015 120. Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:469–479. doi:10.2147/COPD.S48492. PMID:24872685.
121. Ohar JA, Crater GD, Emmett A et coll. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Res.* 2014;15:105. doi:10.1186/s12931-014-0105-2. PMID:25248764.
122. Singh D, Nicolini G, Bindi E et coll. Extrafine beclomethasone/formoterol compared to fluticasone/salmeterol combination therapy in COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:43. doi:10.1186/1471-2466-14-43. PMID:24621109.
123. Stynes G, Svedster H, Wex J et coll. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg versus twice daily combination therapies in COPD – mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Respir Res.* 2015;16:25. doi:10.1186/s12931-015-0184-8. PMID:25849223.
124. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N et coll. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2016;375:1253–1260. doi:10.1056/NEJMoa1608033. PMID:27593504.
125. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J et coll. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med.* 2014;108:1153–1162. doi:10.1016/j.rmed.2014.05.013. PMID:24953015.
126. Hedeker DG, Waternaux RD. C. Sample size estimation for longitudinal designs with attrition: Comparing time-related contrasts between two groups. *J Educ Behav Stat.* 1999;24:70–93. doi:10.3102/10769986024001070.
127. Horita N, Miyazawa N, Morita S et coll. Long-acting beta-agonists reduce mortality of patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching study. *Respir Res.* 2013;14:62. doi:10.1186/1465-9921-14-62. PMID:23725215.

128. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et coll. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371:1285–1294. doi:10.1056/NEJMoa1407154. PMID:25196117.
129. Oba Y, Chandran AV, Devasahayam JV. Long-acting Muscarinic Antagonist Versus Inhaled Corticosteroid when Added to Long-acting beta-agonist for COPD: A Meta-analysis. *COPD*. 2016;13:677–685. doi:10.3109/15412555.2016.1170799. PMID:27148815.
130. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et coll. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222–2234. doi:10.1056/NEJMoa1516385. PMID:27181606.
131. Zhong N, Wang C, Zhou X et coll. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1015–1026 PMID:26082625.
132. Kwak MS, Kim E, Jang EJ et coll. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2365–2376 PMID:26604734.
133. Liu Y, Shi H, Sun X et coll. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2014;25:491–495. doi:10.1016/j.ejim.2014.04.007. PMID:24816076.
134. Rojas-Reyes MX, Garcia Morales OM, Dennis RJ et coll. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD008532 PMID:27271056.
135. Vestbo J, Papi A, Corradi M et coll. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1919–1929. doi:10.1016/S0140-6736(17)30188-5. PMID:28385353.
136. Carone M, Donner CF, Jones PW. Health Status measurement: an increasingly important outcome evaluation in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56:297–298 PMID:11770207.
137. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT et coll. Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respir Med*. 2014;108:366–375. doi:10.1016/j.rmed.2013.09.018. PMID:24120253.
138. Luo J, Wang K, Liu D et coll. 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. doi:10.1186/s12931-016-0330-y. PMID:26887407.
139. Luo P, Li S, Chen Y et coll. Efficiency and safety of roflumilast combined with long-acting bronchodilators on moderate-to-severe stable chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016;8:2638–2645. doi:10.21037/jtd.2016.09.12. PMID:27747018.
140. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et coll. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857–866. doi:10.1016/S0140-6736(14)62410-7. PMID:25684586.

141. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;27:83–89. doi:10.1016/j.pupt.2013.04.004. PMID:23624309.
142. Ayfer Aytemur Z, Baysak A, Ozdemir O et coll. N-acetylcysteine in patients with COPD exacerbations associated with increased sputum. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:256–261. doi:10.1007/s00508-014-0692-4. PMID:25595117.
143. Cazzola M, Calzetta L, Page C et coll. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24:451–461. doi:10.1183/16000617.00002215. PMID:26324807.
144. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001287 PMID:26222376.
145. Shen Y, Cai W, Lei S et coll. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2014;11:351–358 PMID:24378052.
146. Tse HN, Raiteri L, Wong KY et coll. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest.* 2014;146:611–623. doi:10.1378/chest.13-2784. PMID:24833327.
147. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et coll. 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. doi:10.1016/S2213-2600(13)70286-8. PMID:24621680.
148. Han MK, Tayob N, Murray S et coll. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1503–1508. doi:10.1164/rccm.201402-0207OC. PMID:24779680.
149. Ni W, Shao X, Cai X et coll. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0121257. doi:10.1371/journal.pone.0121257. PMID:25812085.
150. Simpson JL, Powell H, Baines KJ et coll. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e105609. doi:10.1371/journal.pone.0105609. PMID:25148049.
151. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA et coll. 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;2:361–368. doi:10.1016/S2213-2600(14)70019-0. PMID:24746000.
152. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW et coll. 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;1:210–223. doi:10.1016/S2213-2600(13)70040-7. PMID:24429127.
153. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et coll. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775–789. doi:10.1056/NEJMoa063070. PMID:17314337.
154. Suissa S, Patenaude V, Lapi F et coll. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013;68:1029–1036. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202872. PMID:24130228.

155. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et coll. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–442. doi:10.1016/S2213-2600(15)00106-X. PMID:25878028.
156. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A et coll. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *The Lancet Respir Med*. 2016;4:731–741. doi:10.1016/S2213-2600(16)30148-5. PMID:27460163.
157. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et coll. 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. doi:10.1164/rccm.201502-0235LE. PMID:26051430.
158. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF et coll. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1189–1197. doi:10.1164/rccm.201701-0193OC.
159. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF et coll. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:390–398. doi:10.1016/S2213-2600(16)00100-4. PMID:27066739.
160. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P et coll. Blood Eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–974. doi:10.1164/rccm.201509-1869OC. PMID:26641631.
161. Landis SH, Suruki R, Hilton E et coll. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2017;14:382–388. doi:10.1080/15412555.2017.1313827. PMID:28569614.
162. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax*. 1984;39:81–85. doi:10.1136/thx.39.2.81. PMID:6701830.
163. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:238–240; discussion 243–234. doi:10.1164/rccm.2604007.
164. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the ‘Dutch hypothesis’. *Clin Allergy*. 1986;16:3–6. doi:10.1111/j.1365-2222.1986.tb01946.x. PMID:3485478.
165. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL et coll. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:331–337. doi:10.1016/j.arbr.2012.06.017. PMID:22341911.
166. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM et coll. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48:664–673. doi:10.1183/13993003.00436-2016. PMID:27338195.
167. Araujo D, Padrao E, Morais-Almeida M et coll. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome – Literature review and contributions towards a Portuguese consensus. *Rev Port Pneumol (2006)* 2017;23:90–99 PMID:28089081.
168. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728–735. doi:10.1136/thx.2008.108027. PMID:19638566.



169. de Marco R, Pesce G, Marcon A et coll. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013;8:e62985. doi:10.1371/journal.pone.0062985. PMID:23675448.
170. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443–1454 PMID:26251584.
171. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O et coll. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065. doi:10.1371/journal.pone.0136065. PMID:26336076.
172. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL et coll. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149:45–52. doi:10.1378/chest.15-1055. PMID:26291753.
173. Tamada T, Sugiura H, Takahashi T et coll. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2169–2176. doi:10.2147/COPD.S88274. PMID:26491283.
174. Pavord ID, Lettis S, Locantore N et coll. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118–125. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207021. PMID:26585525.
175. Hines KL, Peebles RS, Jr. Management of the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS): a Review of the Evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:15. doi:10.1007/s11882-017-0683-4. PMID:28283854.
176. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V et coll. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157:189–201 PMID:23733084.
177. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M et coll. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–335. doi:10.1016/j.arbres.2017.03.018. PMID:28477954.
178. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et coll. 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. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP. PMID:22878278.
179. Chen D, Restrepo MI, Fine MJ et coll. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:312–316. doi:10.1164/rccm.201012-2070OC. PMID:21512168.
180. Bourbeau J, Aaron SD, Barnes NC et coll. Evaluating the risk of pneumonia with inhaled corticosteroids in COPD: Retrospective database studies have their limitations SA. *Respir Med*. 2017;123:94–97. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.015. PMID:28137503.
181. Festic E, Scanlon PD. Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:141–148. doi:10.1164/rccm.201409-1654PP. PMID:25409118.

182. Miravitlles M, Vogelmeier C, Roche N et coll. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*. 2016;47:625–637. doi:10.1183/13993003.01170-2015. PMID:26797035.240 J.
183. Albert RK, Connett J, Bailey WC et coll. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689–698. doi:10.1056/NEJMoa1104623. PMID:21864166.
184. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR et coll. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139–1147. doi:10.1164/rccm.200801-145OC. PMID:18723437.
185. Suresh Babu K, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med*. 2013;107:800–815. doi:10.1016/j.rmed.2013.02.009. PMID:23522403.
186. Miravitlles M. What was the impact of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) and how can they be improved? *Arch Bronconeumol*. 2016;52:1–2 doi:10.1016/j.arbres.2015.04.001. PMID:26026686.