

BPCO : DE VRAIES NOUVEAUTÉS ?

E. Marchand

COPD: What's new ?

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common condition, which is burdened with significant morbidity and mortality.

The Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) international guidelines have recently proposed a new classification based not only on the degree of airflow limitation, but also on symptoms and risk of exacerbations. An increased risk of pneumonia associated with the use of inhaled corticosteroids (ICS) has been observed in COPD patients, thus stressing the relevance of restricting their use to recognized indications. Recent studies have demonstrated that ICS withdrawal out of these indications proved safe.

The development of combined long-acting bronchodilators in a single inhaler has led to more thorough investigation of these drug's additive effects.

For the treatment of exacerbations, there is a trend towards reducing oral corticosteroid therapy duration, with a 5-day fixed-dose scheme currently being considered sufficient.

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease, guidelines, pneumonia, corticosteroids, withdrawal

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente et grevée d'une morbi-mortalité très importante.

Les recommandations internationales GOLD ont récemment proposé une nouvelle classification reposant non plus seulement sur la sévérité du trouble ventilatoire obstructif mais aussi sur les symptômes et le risque d'exacerbation. La mise en évidence d'un risque accru de pneumonie associé à l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO souligne l'importance de réserver leur utilisation à des indications reconnues. Des études récentes ont démontré la sécurité d'un sevrage des corticostéroïdes inhalés hors de ces indications. Le développement de combinaisons de bronchodilatateurs à longue durée d'action dans un inhalateur unique à amener à mieux étudier l'effet additif de ces médicaments.

En ce qui concerne le traitement des exacerbations, la tendance est à la réduction de la durée de la corticothérapie orale, un traitement de 5 jours à dose fixe étant actuellement considéré suffisant.

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une des maladies chroniques les plus prévalentes. En Belgique, le facteur étiologique principal est le tabagisme bien que des expositions professionnelles puissent jouer un rôle adjuvant ou plus rarement principal. A l'échelle mondiale, on estime que d'ici 15 ans, la BPCO sera la 3^{ème} cause de mortalité (1). Elle est également une cause majeure de dépenses en soins de santé (2).

La BPCO est liée à une réaction inflammatoire au niveau des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire, secondaire à l'inhalation de gaz et particules toxiques. Les remaniements irréversibles associés au niveau des voies aériennes et au niveau alvéolaire sont responsables d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) d'aggravation progressive, associé dans les cas les plus sévères à des troubles de l'hématose (hypoxémie, hypercapnie) pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire et le décès. Seul l'arrêt de l'exposition au facteur causal (tabagisme le plus souvent) permet d'éviter le déclin fonctionnel progressif. Le TVO et la distension pulmonaire qui l'accompagne sont responsables de la dyspnée de plus en plus invalidante dont se plaignent les patients souffrant de BPCO. Le cours de la maladie est souvent jalonné d'exacerbations majoritairement d'origine infectieuse qui se manifestent par une majoration des symptômes. Les co-morbidités fréquemment associées à la BPCO, telles les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, la sarcopénie contribuent à l'expression et à la gravité de la maladie (3).

Le but de ce manuscrit est de rapporter quelques évolutions récentes d'intérêt pour la prise en charge de la BPCO en médecine générale.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE GOLD : UN NOUVEAU SYSTÈME DE CLASSIFICATION

GOLD, acronyme pour *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, est un programme qui fut initié en 1998 pour produire des recommandations relatives à la prise en charge de la BPCO, sur base de la meilleure évidence scientifique disponible.

Les premières versions de ces recommandations proposaient une classification de la BPCO en 4 stades (Tableau 1) selon la gravité du trouble ventilatoire obstructif évaluée par l'abaissement du VEMS (volume expiré maximal en une seconde), exprimé en % de la valeur attendue après bronchodilatation. Rappelons que la présence d'un TVO après bronchodilatation (indice de Tiffeneau VEMS/CVF < 0,7 ; CVF : capacité vitale forcée) est un pré-requis au diagnostic de BPCO (3).

Tableau 1. Classification de la BPCO selon la sévérité du TVO selon GOLD

	VEMS post-BD (% prédit)	VEMS/CVF post-BD
Stade 1, léger	≥80%	<0,7
Stade 2, modéré	≥50% et < 80%	<0,7
Stade 3, sévère	≥30% et < 50%	<0,7
Stade 4, très sévère	<30%	<0,7

TVO : trouble ventilatoire obstructif ; BD : bronchodilatation.

Une révision majeure des recommandations GOLD parue en 2011 (4) propose une nouvelle classification basée sur une évaluation plus globale des patients, faisant intervenir outre la spirométrie et le VEMS, les symptômes et le risque d'exacerbation. Le principal mérite de cette nouvelle classification est de souligner que l'évaluation de la morbidité liée à la BPCO ne se limite pas à la sévérité du TVO. Même si celui-ci a une influence très significative sur l'expression clinique de la maladie, il est important de prendre en compte d'autres dimensions dans la prise en charge des patients. Tant les symptômes que le risque d'exacerbation sont des éléments pertinents dans ce cadre. La nouvelle classification introduit ainsi une évaluation dans deux axes (Figure 1). Le premier axe fait intervenir les symptômes :

► dyspnée d'une part, évaluée par l'échelle modifiée du Medical Research Council (mMRC) (Tableau 2) ;

► échelle de qualité de vie, le COPD Assessment Test (CAT) score d'autre part, outil facile d'utilisation et disponible sur internet (5).

En fonction de l'importance de la dyspnée et/ou du CAT score, les patients sont classés comme plus (groupes B,D) ou moins (groupes A,C) symptomatiques.

Le second axe évalue le risque d'exacerbation selon deux critères validés : l'importance du TVO selon le stade GOLD, ancienne version (Tableau 1) d'une part, les antécédents d'exacerbation d'autre part. En fonction de ces critères, sont considérés à risque élevé d'exacerbation (groupes C et D) les patients BPCO présentant un stade 3 ou 4 selon le TVO (ancienne classification de GOLD ; Tableau 1) et ceux ayant présenté au moins deux exacerbations dans l'année écoulée ou au moins une hospitalisation pour exacerbation. Bien que les recommandations GOLD ne le spécifient pas, on entend par exacerbation un épisode ayant nécessité un traitement par antibiotiques et/ou corticostéroïdes par voie générale.

Le grand mérite de cette nouvelle gradation est de sensibiliser à l'importance des symptômes et de leurs répercussions sur la qualité de vie des patients ainsi que celle des exacerbations dans l'histoire de la maladie. Cependant, cette classification est aussi soumise à certaines critiques. En particulier GOLD propose des traitements de premier et second choix en fonction de cette classification alors que les données scientifiques manquent pour soutenir ces propositions. Soulignons par ailleurs qu'en Belgique, les critères de remboursement des médicaments de type bronchodilatateurs à longue durée d'action restent basés sur l'ancienne classification (Tableau 1), requérant un stade 2 au moins tant pour les anticholinergiques (chapitre IV) que les β_2 -mimétiques (chapitre II). D'autre part, il est bien démontré qu'il n'y a guère d'équipotence entre un CAT score de 10 et une dyspnée mMRC de stade 2, cette dernière étant généralement associée à un CAT score supérieur à 10 (6).

CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS : UNE PRESCRIPTION NÉCESSITANT UNE ÉVALUATION DE LA BALANCE RISQUES-BÉNÉFICES

Alors que la place et le bénéfice des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme est incontestable, leur utilisation dans la BPCO doit être plus raisonnée. Ils sont habituellement recommandés lorsqu'il existe des

Tableau 2. Echelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC)

Stade 0	Dyspnée survenant seulement pour un effort intense
Stade 1	Dyspnée survenant à la marche rapide ou lors de la montée d'une légère côte
Stade 2	Sur terrain plat, dyspnée imposant de marcher plus lentement que quelqu'un du même âge ou imposant l'arrêt
Stade 3	Dyspnée imposant l'arrêt après une centaine de mètres ou quelques minutes
Stade 4	Dyspnée empêchant la sortie du domicile ou survenant en s'habillant

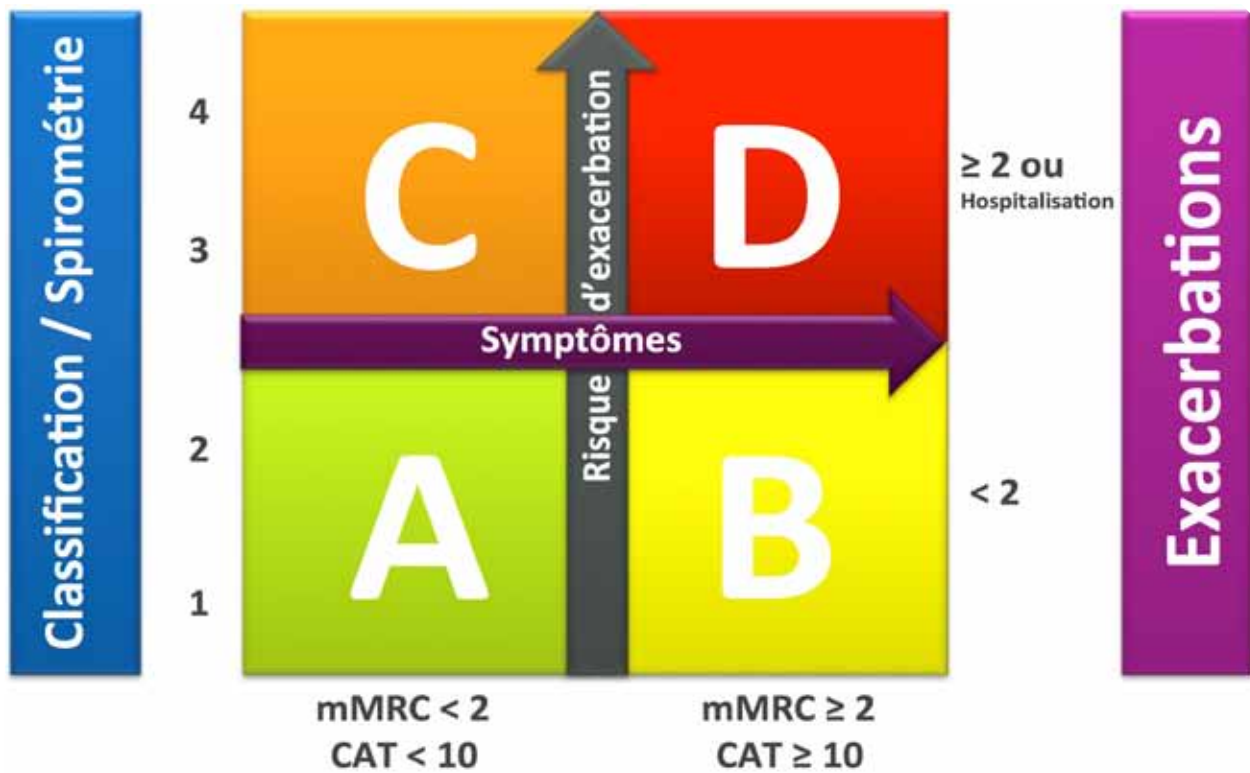


Figure 1. Gradation globale de la BPCO selon les symptômes et le risque d'exacerbation.

mMRC : échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council ; **CAT :** COPD Assessment Test.

exacerbations répétées (≥ 2 /an) en présence d'un TVO au moins sévère (stades 3 et 4 ; Tableau 1) (3). Leur utilisation dans la BPCO est restée controversée en raison de faiblesses méthodologiques associées aux essais thérapeutiques ayant montré un bénéfice en termes de réduction du taux d'exacerbation (7). Plus récemment, l'attention a été attirée par un risque majoré de pneumonies lié à l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO (8). Des études épidémiologiques à large échelle ont confirmé que ce risque était très significatif, associé à des hospitalisations, proportionnel à la dose et surtout lié à l'utilisation de la fluticasone, le risque étant moindre ou non significatif pour le budesonide (9). Soulignons que ce risque de pneumonie lié à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés n'a pas été à ce jour démontré dans le cadre du traitement de l'asthme.

L'utilisation des corticostéroïdes inhalés devrait donc être limitée aux stades 3 et 4 du TVO (BPCO sévères et très sévères) en cas d'exacerbations répétées, ou encore aux cas d'association asthme-BPCO. Il est souvent difficile d'affirmer la présence d'une composante asthmatique chez un patient BPCO, un avis spécialisé étant souhaitable.

En Belgique (10) et ailleurs, les corticostéroïdes inhalés sont fréquemment utilisés pour le traitement de la BPCO hors de ces indications. Beaucoup de praticiens sont réticents à les interrompre dans ces situations en raison de la crainte de la survenue d'une exacerbation, à l'instar de ce qu'on observe dans l'asthme. De manière rassurante, plusieurs études ont toutefois récemment démontré que le sevrage des corticostéroïdes inhalés était réalisable en toute sécurité, sous couvert d'un traitement par bronchodilatateur à longue durée d'action (11, 12).

QUEL BÉNÉFICE DES ASSOCIATIONS DE BRONCHODILATEURS À LONGUE DURÉE D'ACTION ?

Des études à large échelle ont déjà démontré le bénéfice individuel de bronchodilatateurs à longue durée d'action qu'ils appartiennent à l'une ou l'autre des deux grandes classes : anticholinergiques (LAMA pour *long-acting muscarinic agents*) ou β_2 -mimétiques (LABA pour *long-acting beta agonists*). Il est ainsi bien démontré que ces médicaments diminuent les symptômes, en particulier la dyspnée, et améliorent la qualité de vie (7). La différence principale entre ces classes de médicaments consiste en un effet préventif des exacerbations supérieur pour les LAMA en comparaison aux LABA (13, 14).

Bien que ces médicaments soient utilisées en association depuis leur apparition sur le marché, une étude scientifique du bénéfice des associations LABA-LAMA n'a été réalisée que plus récemment, à l'occasion du développement de ces associations à doses fixes dans un dispositif d'inhalation unique. À l'heure de rédiger ce manuscrit, deux associations de ce type sont déjà commercialisées en Belgique (Indacaterol-Glycopyrronium et Vilanterol-Umeclidinium), alors que deux autres ne sauraient tarder (Formoterol-Aclidinium et Olodaterol-Tiotropium).

En termes de bronchodilatation, toutes les études démontrent un effet largement additif de l'association LABA-LAMA sur les monocomposés ; la différence en termes d'amélioration du VEMS sur l'ensemble du nyctémère est

toujours très significative. Bien qu'il existe également le plus souvent un effet additif statistiquement significatif de l'association LABA-LAMA sur les monocomposés en termes de dyspnée et de qualité de vie, la signification clinique de cet effet additif est parfois plus douteuse. Il en va de même pour la prévention des exacerbations pour lequel l'effet additif est inconstant (15, 16).

Dans le contexte de l'évolution vers une utilisation plus parcimonieuse des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO, le résultat d'une étude à large échelle comparant une association LABA-LAMA et une association LABA-corticostéroïdes inhalés sur la fréquence des exacerbations (17) est attendue (communication attendue en mai 2016) avec impatience.

Au vu du coût non négligeable de ces médicaments au niveau sociétal, une analyse pharmaco-économique indépendante du bénéfice des associations sera certainement utile.

QUELLE DURÉE POUR LA CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN CAS D'EXACERBATION ?

L'exacerbation de BPCO est définie sur base clinique. Elle consiste en un événement aigu caractérisé par une majoration des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectorations) supérieure aux variations quotidiennes habituelles et amenant à une modification thérapeutique. Beaucoup de ces exacerbations sont précipitées par la survenue d'une infection des voies respiratoires, qu'elle soit de nature virale ou bactérienne.

Le but du traitement de l'exacerbation est de minimiser l'impact des symptômes qui y sont associés et de réduire le risque de récurrence d'exacerbation. Il repose sur une majoration du traitement bronchodilatateur associé selon les cas à une antibiothérapie et/ou une corticothérapie par voie générale (3).

En ce qui concerne la corticothérapie, il est démontré qu'elle permet de réduire la durée de l'exacerbation, d'accélérer l'amélioration du TVO et de l'hématose ainsi, en cas d'hospitalisation, de réduire la durée de celle-ci (3).

La tendance est à la réduction de la durée de la corticothérapie orale pour le traitement de l'exacerbation de la BPCO. En effet, une étude de qualité a récemment démontré un bénéfice identique d'un traitement de 5 ou 14 jours à dose de 40 mg de prednisolone/j chez des patients pris en charge en salle d'urgences et par ailleurs traités par bronchodilatateurs et antibiothérapie (7 jours). Il faut souligner que plus de 50% des patients inclus dans cette étude souffraient de BPCO très sévère (stade 4 de TVO) (18).

Rappelons que l'antibiothérapie doit quant à elle cibler le trio bactérien pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, et que dans cette optique, les meilleurs choix sont une association amoxicilline-clavulanate (hautes doses d'amoxicilline) ou la moxifloxacine pour une durée de 7 jours (3).

RÉFÉRENCES

1. www.who.int/respiratory/copd/burden/fr/. Accédé le 5/3/2016.
2. www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/. Accédé le 5/3/2016.
3. www.goldcopd.org/ Accédé le 5/3/2016.
4. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Accédé le 5/3/2016.
5. http://www.catestonline.org/english/index_BelgiumFR.htm. Accédé le 5/3/2016.
6. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42: 647-654.
7. Marchand E. Études de longue durée évaluant les traitements pharmacologiques dans la BPCO. Enseignements et limites. *Rev Mal Respir* 2010 ; 27 : 125-140.
8. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-166.
9. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
10. Decramer M, Bartsch P, Pauwels R, Yernault JC and the COPD Advisory Board. Management of COPD according to guidelines. A national survey among Belgian physicians. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 62-80.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, *et al.* Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371 :1285-1294.
12. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, *et al.* INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548-1556.
13. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, *et al.* Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-1103.
14. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, *et al.* Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533.
15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, *et al.* Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
16. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, *et al.* Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-486.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326?term=NCT01782326&rank=1>. Accédé le 5/3/2016.
18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, *et al.* Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-2231.

Correspondance

Pr. ERIC MARCHAND

Université catholique de Louvain
CHU-UCL-Namur, Site Mont-Godinne,
Service de Pneumologie
Avenue G. Thérassé 1
B-5530 Yvoir
eric.marchand@uclouvain.be

Attendu
à l'ATS Mai 2016

Conditionnements	PP	TM*
110/50µg (30 gél.)	€ 72,49	€ 11,80
110/50µg (90 gél.)	€ 172,60	€ 14, 70

FLAME

Ultibro® Breezhaler® vs Seretide® 50/500µg¹

d'indaca-
23,5 mg de
transparente et
bleu sous deux
fibres Breezhaler est
opatie chronique
gélule une fois par jour
d'omission d'une dose.
Populations particulières
Breezhaler peut être uti-
se terminale nécessitant
Breezhaler peut être uti-
l'administration d'Ultibro
n'y a pas d'utilisation
zhaler chez les enfants
être exclusivement ad-
tion et l'administration
TIONS. Hypersensibilité
et ses composants
thérapeutique recom-
et du glycopyrroni-
caractérisé par des
produit (rapportés
tabulé des effets
MedDRA (Tableau
présentéssuivant
< 1/10) ; peu
tions et infesta-
fréquent. An-
Fréquent. Cép-
Peu fréquent.
Epistaxis² : Peu
éruption
fréquent. Affec-
périphérique² :
composants indi-
Caractéristi-
cription spéci-

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalent à 85 µg térol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalent à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (U) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Utilisé en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumobstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **res. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent ministrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS** aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose mandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol um, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est symptomés anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (E) les plus fréquents liés au chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé indésirables** Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Infections. Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire² : Fréquent. Sinusite² : Fréquent. Rhinite² : Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité² : Peu glodème⁴ Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie² : Peu fréquent. **Affections du système nerveux.** Vertiges² : Peu fréquent. **Affections musculo squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités² : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹ : Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Œdème Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ¹ Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ² Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des viduels. ³ Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets indésirables » du Résumé des Produits de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. **Descripteur des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Voir la notice complétée pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

