

# GESTION MÉDICAMENTEUSE APPROPRIÉE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (MPOC) CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

ANNEXE 18 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG -3<sup>IÈME</sup> ÉDITION [1]

*Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.*

## Auteurs :

Ahmed El Gamal, candidat au Pharm.D., Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
Abderahmane El Khiraoui, candidat au Pharm.D., Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
Marie-France Beauchesne, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS et professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
Gabriel Lavoie, résident 5 en pneumologie, Université de Montréal  
Vanessa Desmarais, résidente 5 en pneumologie, Université de Montréal  
Roméo Alam, résident 5 en pneumologie, Université de Montréal



Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques  
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

## Révisseuses :

Julia Chabot, M.D., gériatre, Centre hospitalier de St-Mary, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal  
Faranak Firoozi, D.Pharm, PhD, pharmacienne, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal  
Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Illustrations : Victoire K-Bezeau

## GÉNÉRALITÉS

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une condition médicale relativement fréquente qui touche 9 à 10% de la population québécoise [2], ce qui est très similaire aux données internationales [3, 4]. De même, la prévalence de la MPOC augmente avec l'âge. Au Québec, chez les individus de plus de 80 ans, le taux atteint plus de 20% pour les femmes et 30% pour les hommes [5]. Ceci est en partie lié à une exposition plus longue à la cigarette pour certains, qui est un facteur de risque significatif, mais aussi au déclin physiologique de la capacité pulmonaire avec la sénescence [6]. En effet, le vieillissement normal entraîne une perte du recul élastique du tissu pulmonaire et une perte progressive de la masse musculaire, ce qui conduit à une baisse de la capacité vitale mais encore davantage du VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde).

Plusieurs des facteurs de risque démontrés de la MPOC, tels qu'une exposition à la combustion de biomasse (bois, charbon, etc.) [7] ou des expositions à des produits nocifs au travail [8-10] sont des expositions dont la prévalence a diminué au fil du temps, diminuant par le fait même les facteurs de risque de développer la MPOC chez les plus jeunes et ce, même quand ils atteignent un âge similaire [11]. Avec la diminution de l'incidence du tabagisme chez les adultes (80s : 39%; 2020 : 12%), on peut espérer que ces chiffres diminueront dans l'ensemble des tranches d'âge [12-14].

La définition de la MPOC (INESSS et Société canadienne de thoracologie (CTS)) repose sur l'**association de symptômes** cliniques typiques (dyspnée, toux chronique, expectoration de sécrétions bronchiques) avec une **évaluation spirométrique** confirmant la présence d'une obstruction bronchique non complètement réversible avec bronchodilatation (ratio VEMS/CVF <0.70) **chez des sujets à risque** de développer la maladie (tabagisme ancien ou actif, exposition à de la fumée de combustion, etc.). Puisque plusieurs autres maladies peuvent avoir des symptômes similaires (ex. : rhinite ou bronchiectasies pour les expectorations, asthme ou reflux gastro-œsophagien pour la toux chronique, ou insuffisance cardiaque ou anémie pour la dyspnée), les facteurs de risque pour la MPOC sont aussi en grande partie des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires. Les symptômes cliniques de la MPOC peuvent être plus frustrés dans une population moins active, **il est primordial d'obtenir un diagnostic spirométrique pour appuyer l'évaluation clinique, même dans la population plus âgée**. Or, il est clair que ceci peut parfois être difficile, voire même impossible, à obtenir dans la population gériatrique, particulièrement chez les individus avec une atteinte cognitive ou motrice

significative [15]. Il est toutefois pertinent de tenter une évaluation spirométrique, au besoin avec un accompagnateur pour faciliter la procédure. Advenant l'impossibilité de confirmer le diagnostic, il revient au clinicien de s'appuyer sur son évaluation pour poser un diagnostic présomptif de MPOC chez le sujet qui présente des facteurs de risque (particulièrement s'il présente un antécédent tabagique significatif, surtout plus de 40 paquet-année) avec des symptômes typiques et l'exclusion de diagnostics différentiels (absence de symptômes évocateurs d'asthme, évaluation pour de la maladie cardiovasculaire ou de l'insuffisance cardiaque). Malgré **les enjeux liés à l'évaluation spirométrique au grand âge, il s'avère nécessaire de confirmer le diagnostic**, [14, 16]. La sévérité de la maladie est définie par trois paramètres : le degré d'obstruction bronchique (grades [GOLD 1 à 4](#)), l'intensité des symptômes (ex. : [échelle de dyspnée du Conseil de recherche médicale modifiée](#) ou [COPD Assessment test – CAT](#)), et la fréquence des exacerbations. Les choix thérapeutiques dépendent de l'ensemble de ces variables. Les sujets atteints de MPOC sont aussi à risque de faire des exacerbations de leur maladie, des épisodes associés à une augmentation marquée des symptômes respiratoires, souvent déclenchés par des infections respiratoires virale ou bactérienne, mais aussi parfois par des événements plus anodins comme l'exposition à la cigarette ou à la fumée de bois.

**Chez la population gériatrique, la MPOC est un facteur de risque de déclin fonctionnel.** D'abord, la dyspnée limite les activités physiques, ce qui favorise le déconditionnement et l'isolement social. À cela s'ajoute souvent un tableau de dénutrition, contribuant à la fonte musculaire par l'augmentation des dépenses énergétiques en lien avec le travail respiratoire et la diminution des apports caloriques. En effet, la dyspnée est souvent un facteur limitant dans l'exécution des tâches de la vie quotidienne telles que faire l'épicerie et préparer les repas, et, chez certains, elle est si sévère qu'elle rend l'alimentation inconfortable [17]. Tous ces éléments s'inscrivent dans un cercle vicieux qui entrave progressivement l'autonomie fonctionnelle.

## APPROCHE CLINIQUE

### Approche non-pharmacologique

Selon les lignes directrices canadiennes, la prise en charge de la MPOC repose sur deux aspects principaux : l'amélioration des symptômes cliniques et la réduction des risques (décès, exacerbations) [18]. En effet les exacerbations de la MPOC (EAMPOC) ont des impacts négatifs multiples: augmentation de la mortalité, accélération du déclin de la fonction pulmonaire et réduction de la qualité de vie.

À la base, il est essentiel que les sujets reçoivent de **l'enseignement sur leur maladie**, entre autres sur les facteurs pouvant l'aggraver et les symptômes d'une exacerbation à reconnaître de manière précoce. Ensuite, il est important d'**éviter les expositions néfastes** qui peuvent contribuer à aggraver la condition, comme la cigarette, incluant la fumée secondaire, et l'exposition à de la fumée de combustion. En effet, **l'arrêt tabagique** limite non seulement la progression de la MPOC [19], mais entraîne une diminution de la mortalité, même chez les sujets de plus de 80 ans [20]. Des **techniques respiratoires** (dont celle de respirer les lèvres pincées) et de **conservation de l'énergie** peuvent aussi augmenter la tolérance à l'effort et l'autonomie au quotidien [21]. Contrairement à un courant de pensée répandu, il est important de **rester actif** malgré la dyspnée chez les individus atteints de MPOC, et il faut encourager l'activité physique laquelle a un effet significatif pour atténuer la sévérité des symptômes [22]. À cet effet, les **programmes de réadaptation pulmonaire** sont indiqués pour tous les individus atteints de MPOC et particulièrement ceux ayant fait une exacerbation récente [23].

Quant à la prévention des exacerbations, il est recommandé que les sujets atteints de MPOC reçoivent une **vaccination annuelle contre l'Influenza** et qu'ils restent à jour dans leur **vaccination contre la COVID-19**. Il en va de même pour favoriser la **vaccination contre le pneumocoque**. Enfin, en termes de prévoyance, considérant l'état de fragilité de ces patients, nous recommandons d'**évaluer le niveau d'intervention médicale** désiré en clinique et de discuter à l'avance des avantages et désavantages de la ventilation non-invasive (BiPAP) et de l'intubation en cas d'exacerbations afin de connaître leurs volontés anticipées. Il existe d'autres ressources utiles pour les professionnels ou les patients: 1) Formation en 2022 pour les membres du RUSHGQ sur les meilleures pratiques en physiothérapie respiratoire pour les patients âgés

avec MPOC: [https://membres.rushgq.org/?page\\_id=724](https://membres.rushgq.org/?page_id=724); 2) [Mieux vivre avec une MPOC](#); 3) [Réseau québécois d'éducation en santé respiratoire](#) et 4) [Association pulmonaire du Québec](#).

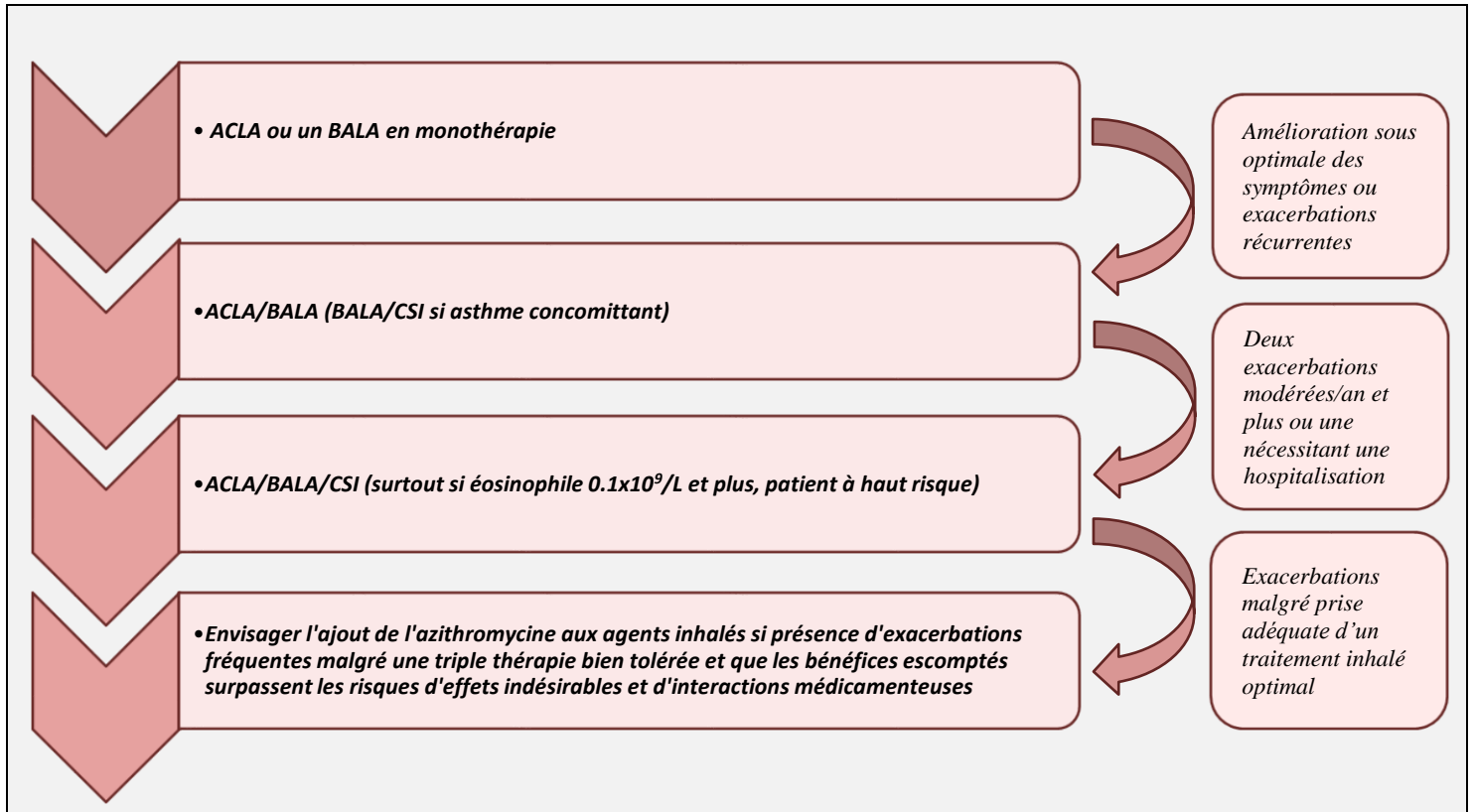
## TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

La figure 1 présente un algorithme adapté de traitement pour la gestion chronique de la MPOC auprès de la personne âgée. Le choix d'un dispositif d'inhalation approprié selon les capacités de la personne âgée, l'évaluation de la technique d'inhalation auprès du patient ou du proche aidant qui l'administre, ainsi que de l'adhésion au traitement (auprès du patient, de ses proches et en vérifiant la fréquence des renouvellements à la pharmacie) sont essentiels pour assurer l'efficacité du traitement.

Les principes généraux de traitement sont :

- Les **bronchodilatateurs de longue durée d'action**, soit les anticholinergiques de longue durée d'action (ACLA) et les  $\beta_2$  agonistes à longue durée d'action (BALA) sont la pierre angulaire du traitement d'entretien. Ils sont utilisés en monothérapie ou en association pour améliorer les symptômes et réduire les risques d'exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC) [17].
- Les **patients à haut risque** d'EAMPOC sont ceux qui ont eu au moins deux exacerbations ayant nécessité un corticostéroïde oral et/ou un antibiotique (EAMPOC modérée), ou ceux ayant visité l'urgence ou été hospitalisés pour une EAMPOC dans la dernière année.
- Les corticostéroïdes en inhalation (CSI) ne doivent pas être utilisés en monothérapie pour la MPOC mais toujours combinés à une thérapie de bronchodilatateurs de longue durée d'action. Ils sont indiqués en présence d'asthme concomitant, d'un haut risque d'EAMPOC, et d'un taux d'éosinophiles élevé (voir algorithme). Les doses indiquées en MPOC sont fixes (si l'asthme n'est pas concomitant) et présentées au **tableau 1**. Les bénéfices doivent être soupesés avec les risques d'effets indésirables, dont celui des pneumonies (voir facteurs de risque annexe 2).
- La trithérapie ACLA/BALA/CSI est envisagée chez les patients à haut risque, particulièrement lorsque les éosinophiles sanguins sont élevés. Elle atténue les symptômes et réduit les risques (exacerbations, décès) [24].
- Le profil d'innocuité des médicaments inhalés pour la MPOC est généralement favorable, dû à une absorption systémique limitée.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit être individualisé en fonction des capacités de la personne âgée (cf. page 5 et [outil de l'INESSS](#))[25]. Lorsque la personne âgée est autonome dans la prise de sa médication inhalée, la technique doit être enseignée et révisée périodiquement. La mauvaise utilisation est fréquente et peut être expliquée par un choix inadéquat de dispositif pour le patient, un manque d'éducation sur la maladie et son traitement et l'absence de suivi systématique des usagers.
- Avant d'intensifier le traitement pharmacologique, il est préférable de réviser certains éléments, par exemple : les mesures non pharmacologiques, les comorbidités pouvant aggraver la dyspnée, la technique d'inhalation, et l'adhésion au traitement.
- L'utilisation des agents systémiques telle l'azithromycine constitue une dernière étape de traitement. Elle devrait être envisagée chez les patients qui continuent à subir des exacerbations malgré une thérapie inhalée optimale, lorsque les bénéfices escomptés surpassent les risques d'effets indésirables (voir section ci-dessous pour une discussion sur les effets indésirables) [17].
- La déprescription ne doit pas être envisagée chez les patients qui sont à haut risque d'EAMPOC (cf. décrits ci-haut).
- Les bronchodilatateurs à courte durée d'action sont à prendre au besoin lors d'une aggravation de la dyspnée chez les sujets sous traitement d'entretien, ou en monothérapie en cas de dyspnée très légère. Ils sont également employés pour le traitement des exacerbations aiguës de la maladie. Les agents commercialisés incluent le salbutamol et la terbutaline, des  $\beta_2$  agonistes à courte durée d'action, ainsi que l'ipratropium, un anticholinergique à courte durée d'action. Lorsque les patients ont besoin de prendre leur bronchodilatateur à courte durée d'action régulièrement, une réévaluation de la thérapie pharmacologique et non pharmacologique est indiquée.

Figure 1 : Algorithme adapté de traitement de la MPOC chez la personne âgée (efficacité et sécurité)



Pour de l'information sur les posologies, les effets indésirables, les précautions et la pharmacocinétique des différents agents utilisés dans le traitement de la MPOC, veuillez-vous référer au **tableau 1**. L'**annexe 2** présente les spécificités associées à chaque classe médicamenteuse.

### Exacerbations aiguës de la MPOC (EAMPOC)

Une exacerbation de la MPOC est définie par une aggravation aiguë des symptômes respiratoires (dyspnée, expectorations) au-delà des variations quotidiennes usuelles associées à la MPOC sous-jacente de façon soutenue (plus de 48 heures, mais moins de 14 jours) [26]. Pour soulager la dyspnée, un bronchodilatateur à courte durée d'action est employé. L'association d'un agoniste bêta-2 à courte durée d'action avec un anticholinergique de courte durée d'action est employée dans la phase initiale de l'EAMPOC traitée à l'urgence ou lors d'une hospitalisation.

Un traitement antibiotique est indiqué lorsqu'il y a présence, depuis plus de 48 heures, d'expectorations purulentes et d'au moins un des deux critères suivants [24, 27]:

- Augmentation de la dyspnée (envisager prescrire prednisone également)
- Augmentation de la quantité d'expectorations

La prednisone est employée en combinaison avec les antibiotiques pour les exacerbations modérées et sévères [24]. Elle permet d'accélérer la résolution des exacerbations et réduire la durée des hospitalisations. Elle permet également d'améliorer la fonction pulmonaire et l'oxygénation [24, 27]. L'**annexe 3** présente une **liste non exhaustive d'antibiotiques à considérer en gériatrie** ainsi que la posologie et les précautions reliées à l'usage de la prednisone pour l'EAMPOC.

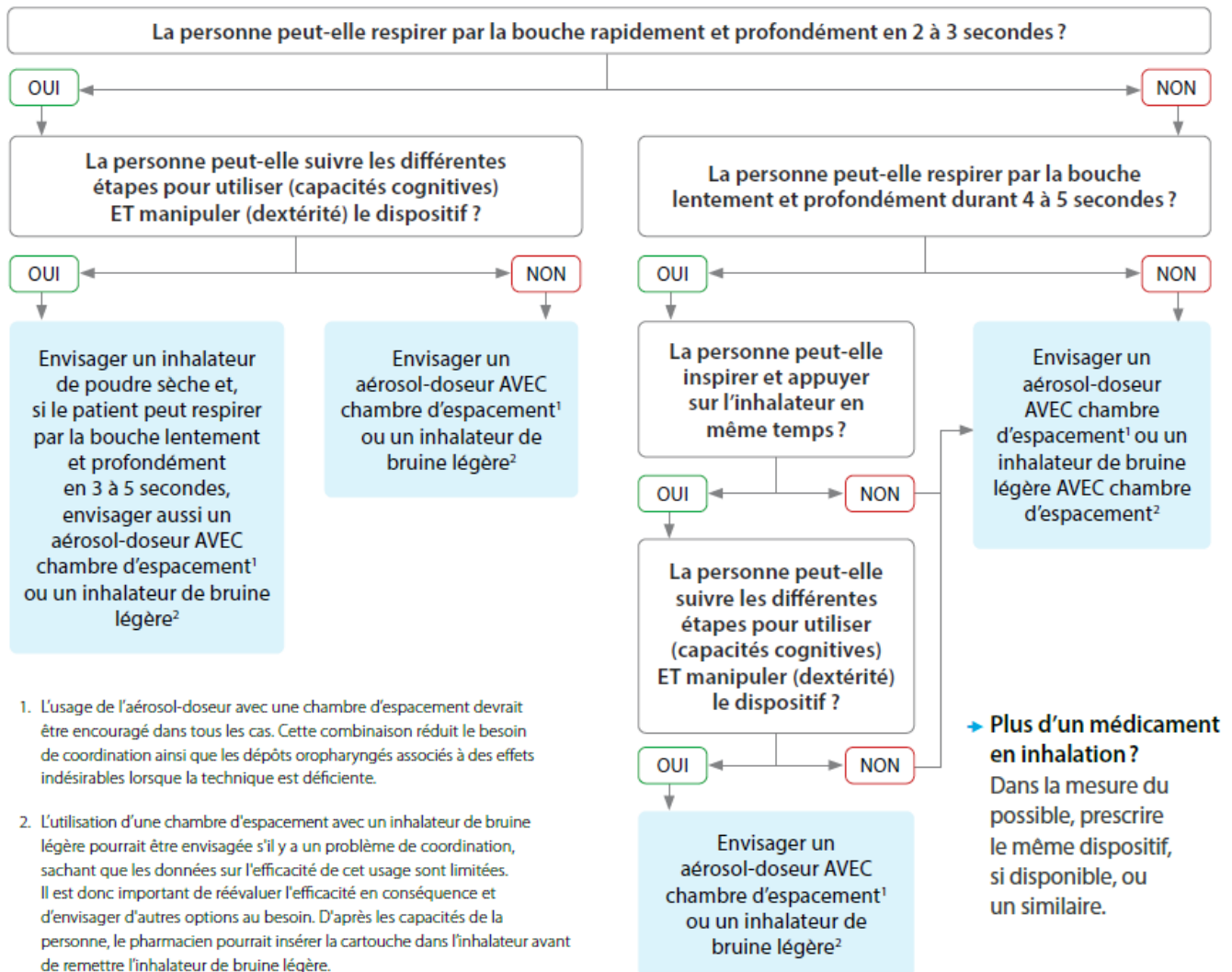
## Considérations gériatriques

### Choix du dispositif

Puisque la plupart des médicaments d'entretien en MPOC sont par voie inhalée, la technique d'utilisation du dispositif est cruciale afin d'assurer une efficacité optimale. Le choix d'un dispositif d'inhalation approprié doit tenir compte des préférences du patient, du coût, ainsi que des capacités cognitives et physiques (débit inspiratoire, dextérité, coordination). **L'association des médicaments dans un même inhalateur est préconisée, lorsque disponible, ainsi que de limiter le nombre d'inhalateurs différents.** Plusieurs éléments doivent être considérés pour le choix de dispositif d'inhalation chez la personne âgée [15]. Par exemple :

- Une personne âgée peut rencontrer des difficultés à manipuler certains dispositifs en raison de comorbidités telles que l'arthrite, en raison d'une faiblesse musculaire ou d'un trouble de vision.
- Ensuite, la médication doit parfois être administrée par un tiers, ce qui influencera le choix d'un dispositif.
- De plus, un débit inspiratoire minimal est requis pour utiliser certains inhalateurs de poudre sèche.
- Finalement, il est important de considérer les préférences du patient et les coûts des médicaments inhalés.

Afin de guider le clinicien dans le choix d'un dispositif d'inhalation approprié pour la personne âgée, un **outil d'aide au choix du dispositif d'inhalation peut être consulté** (version complète : [outil de l'INESSS](#))[25]. Voici des extraits de l'outil:



Principales caractéristiques des dispositifs d'inhalation <sup>1</sup> dont la formulation est indiquée en cas de MPOC			
Caractéristiques	Aérosol-doseur	Inhalateur de bruine légère	Inhalateur de poudre sèche (caractéristiques distinctives dans l'autre tableau ci-dessous)
Portable	Oui (non avec la plupart des CE)	Oui (non avec les CE)	Oui
Besoin de chargement	Non	1 <sup>ère</sup> fois à l'insertion de la cartouche	Certains nécessitent l'insertion d'une capsule ou d'une gélule avant chaque prise
Activation initiale (et réactivation)	Oui (si inutilisation prolongée)	Oui (si inutilisation prolongée)	Non, sauf pour le Turbuhaler (si inutilisation prolongée)
Force manuelle requise	Élevée	Moyenne	De moyenne à faible
Coordination main-bouche	Requise sans CE	Requise sans CE	Non requise
Débit inspiratoire requis	Faible	Faible	D'élevé à moyen – le débit inspiratoire minimal requis varie selon l'inhalateur de poudre sèche <sup>2</sup>

CE : chambre d'espace

1. Les types de dispositifs d'inhalation sont présentés par ordre alphabétique.

2. L'Handihaler<sup>MC</sup> fait exception parmi les inhalateurs de poudre sèche, puisqu'il fonctionne chez les personnes à faible débit inspiratoire et requiert une inspiration lente et profonde.

Inhalateurs de poudre sèche : principales caractéristiques distinctives entre les formulations indiquées en cas de MPOC								
Caractéristiques	Aerolizer <sup>MC</sup>	Breezhaler <sup>MC</sup>	Diskus <sup>MC1</sup>	Elippta <sup>MC</sup>	Genuair <sup>MC</sup>	Handihaler <sup>MC2</sup>	Inhub <sup>MC</sup>	Turbuhaler <sup>MC</sup>
Prise de l'inhalateur audible	✓	✓			✓			
Bonne dextérité manuelle requise pour la manipulation des capsules	✓	✓				✓		
Moins sensible à l'humidité			✓	✓				
Compteur de doses précis			✓	✓			✓	
Capsule ou gélule à insérer avant chaque prise	✓	✓				✓		
Pour amorcer la dose suivante, le capuchon doit avoir été bien fermé				✓				
Impossible d'utiliser le dispositif vide					✓			
Goût de poudre sur la langue et goût amer qui peut indisposer certaines personnes					✓			
Fenêtre verte quand l'inhalateur est prêt et rouge lorsque la dose est libérée					✓			
Capsules opaques; impossible de voir s'il reste de la poudre à l'intérieur après l'inhalation						✓		
Sans lactose ou sans résidu de lait								✓
Utilisation possible lorsque vide malgré la présence d'un indicateur de doses								✓
Mauvais chargement possible								✓

1. Les chiffres sont petits sur le compteur de doses.

2. La capsule vibre ou émet un son lors de l'inspiration.

Plante E, Deschênes S-M, Tremblay E, Lochhead L, Tardif M, Truchon C, Lévesque A: [Aide au choix du dispositif d'inhalation pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique \(MPOC\)](#). Québec (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS); 2022. Droit d'auteur © 2023. Reproduit avec la permission de l'INESSS.

## Impact de la polypharmacie sur la fonction respiratoire

Certains médicaments prescrits chez la population âgée peuvent impacter négativement la capacité respiratoire. Par exemple, les opioïdes, les benzodiazépines ainsi que certains antidépresseurs ont le potentiel de réduire la capacité de ventilation. Les statines ou les corticostéroïdes peuvent quant à eux induire une myopathie des muscles respiratoires et nuire aussi à la fonction respiratoire [28]. Toutefois, même si l'impact clinique sur la capacité respiratoire est incertain et que ces médicaments ne sont pas contre-indiqués en présence de MPOC, à titre de précaution, ils doivent faire l'objet d'une réévaluation des risques/bénéfices.

Tableau 1 : Médicaments dans le traitement de la MPOC et particularités chez la personne âgée [17, 29, 30]

Médicaments (Produits commerciaux)	Effets indésirables, précautions et contre-indications	Posologie de départ gériatrique suggérée	Métabolisme – Interactions médicamenteuses principales	Statut RAMQ
<b>Anticholinergiques à courte durée d'action (ACCA)</b>				
<b>Ipratropium</b> (Atrovent HFA, aérosol doseur, 20 mcg/inh.)	<b>Effets indésirables possibles:</b> Céphalées (5 – 9%), xérostomie (2-4%), dysgueusie (ad 4%), vision brouillée (<2%; si contact accidentel avec les yeux), rétention urinaire (<1%), palpitations (<1%).  <b>Précautions:</b> - Glaucome à angle fermé - Hypertrophie bénigne de la prostate	2 inhalations 3 à 4 fois par jour au besoin	<b>Métabolisme :</b> <i>Estérases (partiel)</i>  <b>Interactions :</b> -Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (ex: amitriptyline, dimenhydrinate, paroxétine).	Couvert
<b>Anticholinergiques à longue durée d'action (ACLA)</b>				
<b>Acclidinium</b> (Turdoza Genuair, 400 mcg/inh.)	<b>Effets indésirables possibles :</b> Céphalées (4%), xérostomie (4 – 16%), dysgueusie (<1%), rétention urinaire (<1%), palpitations (1 – 3%).	1 inhalation 2 fois par jour	<b>Métabolisme :</b> -Acclidinium – estérases -Glycopyrronium – multiples enzymes CYP -Tiotropium – CYP2D6, CYP3A4 -Uméclidinium – CYP2D6  <b>Interactions :</b> -Médicaments anticholinergiques (ex : amitriptyline, dimenhydrinate, paroxétine).	Couvert
<b>Glycopyrronium</b> (Seebri Breezhaler, 50 mcg/inh.)	<i>N.B. les incidences rapportées diffèrent entre les différentes molécules</i>	1 inhalation 1 fois par jour		Couvert
<b>Tiotropium</b> (Spiriva Handihaler, 18 mcg/inh) (Spiriva Respimat, 2,5 mcg/inh.)	<b>Précautions :</b> - Glaucome à angle fermé -Hypertrophie bénigne de la prostate	<b>Handihaler :</b> 1 inhalation 1 fois par jour <b>Respimat :</b> 2 inhalations 1 fois par jour		Couvert
<b>Uméclidinium</b> (Incruse Ellipta, 62.5 mcg/inh)		1 inhalation 1 fois par jour		Couvert
<b>B<sub>2</sub> agonistes à courte durée d'action (BACA)</b>				
<b>Salbutamol</b> (Aiomir, aérosol-doseur 100 mcg/inh.) (Ventolin HFA, aérosol doseur, 100 mcg/inh.) (Ventolin Diskus, 200 mcg/inh.)	<b>Effets indésirables possibles:</b> Tremblements (5 – 7%), tachycardie/palpitations (1 – 7%), nervosité (1 – 10%), céphalées (3 -7%).  <b>Précautions:</b> - Patients atteints de maladies cardiovasculaires, surtout lorsqu'elles sont instables.	<b>Aiomir/ Ventolin HFA:</b> 2 inhalations au besoin  <b>Ventolin Diskus:</b> 1 inhalation au besoin	<b>Métabolisme :</b> -Salbutamol – estérification -Terbutaline – conjugaison  <b>Interactions :</b> -Médicaments ayant des propriétés bêta-adrénergiques ou bêta-bloquantes -Diurétiques thiazidiques (risque d'hypokaliémie si dose élevée de BACA en situation aigüe)	<b>Aiomir :</b> Couvert <b>HFA:</b> Couvert  <b>Diskus:</b> <b>Médicament d'exception</b> RE112 RE113
<b>Terbutaline</b> (Bricanyl Turbuhaler, 0,5 mg/inh.)		1 inhalation au besoin		Couvert

Médicaments (Produits commerciaux)	Effets indésirables, précautions et contre-indications	Posologie de départ gériatrique suggérée	Métabolisme – Interactions médicamenteuses principales	Statut RAMQ
<b>β<sub>2</sub> agonistes à longue durée d'action (BALA)</b>				
<b>Formotérol</b> (Oxeze Turbuhaler, 6 mcg et 12 mcg/inh.)	<b>Effets indésirables possibles:</b> Tremblements (2 – 8%), tachycardie/palpitations (12 – 20%), céphalées (5 – 17%).  <i>N.B. les incidences rapportées diffèrent entre les différentes molécules</i>	1 – 2 inhalations 2 fois par jour	<b>Métabolisme hépatique:</b> -Formotérol – Glucoronidation, CYP2D6, CYP2C9 -Salmétérol – CYP3A4  <b>Interactions :</b> -Médicaments ayant des propriétés bêta-adrénergiques ou bêta-bloquantes  -Inhibiteurs puissants du 3A4 avec salmétérol (Ex: clarithromycine, ketoconazole, ritonavir)	Couvert
<b>Salmétérol</b> (Serevent Diskus, 50 mcg/inh)	<b>Précautions:</b> - Patients atteints de maladies cardiovasculaires, surtout lorsqu'elles sont instables.  <b>Contre-indications :</b> Allergie aux protéines bovines (pour les dispositifs qui contiennent du lactose, soit Diskus et Breezhaler)	1 inhalation 2 fois par jour		Couvert
<b>Combinaisons ACLA/ BALA</b>				
<b>Acélinium/Formotérol</b> (Duaklir Genuair, 400/12 mcg/ inh.)	<i>Se référer aux sections sur les agonistes β<sub>2</sub> adrénergique à longue durée d'action et les anticholinergiques à longue durée d'action ci-haut</i>	1 inhalation 2 fois par jour	<i>Se référer aux sections sur les agonistes β<sub>2</sub> adrénergique à longue durée d'action et les anticholinergiques à longue durée d'action ci-haut</i>  -Indacatérol – UGT1A1	Non couvert
<b>Glycopyrronium/ Indacatérol</b> (Ultibro Breezhaler, 50/110 mcg/inh.)		1 inhalation 1 fois par jour		<b>Médicaments d'exception</b>  RE176 (demande initiale)  RE177 (poursuite du traitement)
<b>Tiotropium/Olodatérol</b> (Inspiro Respimat, 2,5/2,5 mcg / inh.)		2 inhalations 1 fois par jour		
<b>Uméclidinium/ Vilantérol</b> (Anoro Ellipta 62,5/25 mcg/inh.)		1 inhalation 1 fois par jour		
<b>Combinaisons BALA/CSI</b>				
<b>Budésonide/ Formotérol</b> (Symbicort Turbuhaler 100/6 & 200/6 mcg/inh.)	<b>Effets indésirables possibles :</b> <b>CSI :</b> Céphalées (5-21%), pneumonies (2 – 18%), candidoses oro-pharyngées (1-10%).	2 inhalations 2 fois par jour	<b>Métabolisme hépatique</b> <b>CSI :</b> CYP3A4 (Majoritaire)  <b>Interactions:</b> CSI + antirétroviraux (ex: atazanavir, cobicistat, ritonavir; <i>risque augmenté de suppression surrénalienne et du syndrome de Cushing, le béclométazone ou le ciclésonide sont de bonnes options en présence de ces agents</i> )	<b>Médicaments d'exception</b>  RE172 (demande initiale)  RE173 (poursuite du traitement)
<b>Fluticasone furoate/Vilantérol</b> (Breo Ellipta 100/25 & 200/25 mcg/inh.)	<b>BALA :</b> <i>Se référer à la section sur les agonistes β<sub>2</sub> adrénergique à longue durée d'action ci-haut</i>  <b>Précautions :</b> Patients à risque élevé de pneumonies (voir annexe 2)	1 inhalation 1 fois par jour (À noter que la formulation 250/25mcg/inh. n'est pas indiquée ni recommandée en MPOC)		



Médicaments (Produits commerciaux)	Effets indésirables, précautions et contre-indications	Posologie de départ gériatrique suggérée	Métabolisme – Interactions médicamenteuses principales	Statut RAMQ
<b>Fluticasone propionate/ Salmétérol</b> (Advair Aérosol-doseur 125/25 & 250/25 mcg/inh.) (Advair Diskus 100/50, 250/50 & 500/50 mcg/inh.) (Wixela Inhub 100/50, 250/50 & 500/50 mcg/inh.)		<b>Aérosol-doseur</b> : 2 inhalations 2 fois par jour <b>Diskus</b> : 1 inhalation 2 fois par jour <b>Wixela</b> : 1 inhalation 2 fois par jour		
<b>Combinaisons ACLA/BALA/ CSI</b>				
<b>Fluticasone Furoate/ Uméclidinium/ Vilantérol</b> (Trelegy Ellipta 100/62,5/25 & 200/62,5/25 mcg/inh.)	Se référer aux sections sur les agonistes β2 adrénergique à longue durée d'action, les anticholinergiques à longue durée d'action et les corticostéroïdes inhalés ci-haut	1 inhalation 1 fois par jour  (À noter que la formulation 200/62,5/25mcg n'est pas indiquée ni recommandée en MPOC)	Se référer aux sections sur les agonistes β2 adrénergique à longue durée d'action, les anticholinergiques à longue durée d'action et les corticostéroïdes inhalés ci-haut	<b>Médicaments d'exception</b> RE384 RE385 RE386
<b>Budésonide/Glycopyrronium/Formotérol</b> (Breztri Aerosphere 182/8,2/5,8 mcg/inh.)		2 inhalations 2 fois par jour		
<b>Traitements oraux</b>				
<b>Azithromycine</b> (Antibiotique macrolide)	<b>Effets indésirables possibles :</b> Diarrhées (4-12%), nausées/vomissements (3-14%). Effets secondaires rares, mais graves : Hépatotoxicité, infection à clostridium difficile, ototoxicité <b>Précautions :</b> - Résistance bactérienne - Prolongation du QT, torsades de pointe <b>Contre-indications :</b> - Antécédents d'ictère cholestatique ou de dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure d'azithromycine	250 mg po 1 fois par jour  OU  500 mg po 3 fois par semaine	<b>Métabolisme hépatique:</b> CYP3A4 (35%)  <b>Interactions:</b> -Médicaments allongeant l'intervalle QT -Warfarine	Couvert

## Médicaments à éviter

**Parmi les critères de Beers 2023 [31]:** On recommande d'éviter la combinaison théophylline-ciprofloxacine (interaction avec risque augmenté de toxicité à la théophylline). Toutefois, la théophylline n'est plus recommandée.

### Parmi les critères US-FORTA [32] :

- Médicaments classés C, soit « les médicaments présentant des profils d'efficacité/sécurité discutables chez les personnes âgées, doivent être évités ou omis en présence d'une polypharmacie importante, d'une absence de bénéfices ou d'apparition d'effets secondaires; explorez des alternatives »: théophylline, roflumilast, agents mucolytiques.

La théophylline n'est plus recommandée dans le traitement de la MPOC puisque les risques d'effets indésirables (ex : nausées, vomissements, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, céphalées, insomnie, palpitations, tachyarythmies, agitation, irritabilité, dépression et anxiété) et d'interactions médicamenteuses (avec les médicaments métabolisés au niveau du CYP1A2 et du CYP3A4) surpassent les bénéfices associés.

Le roflumilast est associé aux effets indésirables suivants: perte de poids (7 – 20%), perte d'appétit (2%), diarrhée (3 – 9%), nausées (1 – 5%), vomissements (1 – 2%), tremblements (1 – 2%), insomnie (1%), anxiété (1%), dépression (1%). Ainsi, ils sont déconseillés chez les patients ayant un faible IMC ou ceux ayant des maladies psychiatriques

Parmi les agents mucolytiques, les effets indésirables possibles qui sont associés à la N-acétylcystéine sont un rash (4 – 5%), de la diarrhée, des nausées (2 – 7%), des vomissements (9 – 12%), une élévation des enzymes hépatiques (cas rapportés), et le bronchospasme (cas rapportés). C'est pourquoi ils ne sont pas recommandés chez la personne âgée.

- Médicaments classés D, soit « à éviter autant que possible chez la personne âgée, éviter en première intention, utiliser des alternatives »: utilisation chronique de corticostéroïdes systémiques, antitussifs.

## CAS CLINIQUE 1

*Madame Patenaude, âgée de 83 ans, vit avec son conjoint dans leur maison. Elle est connue pour diabète, MCAS, HTA, DLP et MPOC. Elle présente aussi des troubles neurocognitifs majeurs depuis 2 ans. Elle est autonome dans ses AVQ, mais son mari s'occupe des AVD depuis quelques mois. Elle a cessé de fumer il y a 10 ans avec une historique tabagique de 35 paquets-années (PA). Elle prend comme médicament l'association **glycopyrronium/ Indacatérol** (Ultibro Breezhaler<sup>md</sup>) et elle n'a pas eu besoin de son plan d'action pour EAMPOC cette année.*

*Elle est admise à l'hôpital aujourd'hui pour toux, expectorations verdâtres et majoration de sa dyspnée qui est maintenant au moindre effort. Sa saturation est de 86% AA et celle-ci remonte à 92% avec des lunettes nasales à 1 L/min. Elle ne fait pas de fièvre et sa tension artérielle est à 132/75 mmHg. Elle présente quelques sibilances expiratoires bilatérales à l'auscultation pulmonaire. Son test COVID est négatif et sa radiographie pulmonaire est normale.*

### Approche initiale (arrivée à l'UCDG)

Le médecin de l'urgence lui prescrit de l'**amoxicilline-clavulanate** (Clavulin<sup>md</sup>) pour 7 jours et de la prednisone 40 mg PO DIE pour 5 jours. La patiente est admise en UCDG. Toutefois, 2 jours après son admission, elle devient très confuse et un délirium est rapidement diagnostiqué. Le médecin décide donc de diminuer la prednisone à 25 mg PO DIE en conservant la même durée totale de traitement.

### Mi-séjour

La patiente s'est bien améliorée. Ses expectorations sont dorénavant blanchâtres et elle est moins dyspnéique. Son oxygène a aussi été sevré. Son délirium est résolu. Toutefois, elle a encore besoin de quelques jours de physiothérapie avant de pouvoir retourner à la maison.

## Planification au congé / suivi

L'inhalothérapeute décide de réviser la technique d'inhalation de Madame Patenaude avant son congé. Elle réalise que la patiente oublie de mettre une nouvelle capsule dans son inhalateur avant d'inspirer profondément dans le dispositif. En effet, l'époux avait noté dans les derniers mois que la patiente oubliait souvent de changer la capsule après chaque utilisation de l'association **Glycopyrronium/ Indacatérol** (Ultibro<sup>md</sup>). Le médecin décide de changer l'inhalateur de Madame Patenaude pour un dispositif plus facile d'utilisation, soit l'Ellipta<sup>md</sup>. Il lui prescrit donc l'association **Uméclidinium/ Vilantérol** (Anoro Ellipta<sup>md</sup>) afin de garder la combinaison ACLA/BALA. L'inhalothérapeute enseigne la technique d'utilisation de la nouvelle pompe à la patiente, mais aussi à son conjoint qui sera en mesure de lui rappeler si cela s'avère nécessaire. Le médecin prévoit un rendez-vous de suivi dans 1 mois et il garde en tête qu'il pourra majorer le traitement à une trithérapie si la patiente demeure à haut risque d'EAMPOC malgré une prise adéquate de son inhalateur.

## CAS CLINIQUE 2

*Monsieur Simard, 78 ans, est un patient que vous vous voyez en **clinique externe** en suivi d'une précédente hospitalisation en UCDG pour une chute d'origine multifactorielle. Il est connu pour plusieurs comorbidités et une polymédication à plus d'une dizaine de médicaments actifs quotidiennement, et autant d'autres prescrits mais mis en veilleuse. Vous le voyez au bureau avec son fils, tous deux voudraient profiter du changement de médecin traitant pour passer à travers ses médicaments et voir s'il est possible d'en faire le ménage. Entre autres, il est atteint d'une MPOC emphysémateuse, pour laquelle il est actuellement traité avec l'association **Fluticasone Furoate/ Uméclidinium/ Vilantérol** (Trelegy Ellipta<sup>md</sup>) 1 inh DIE. Ce traitement avait été initié il y a 6 ans par un pneumologue qui l'avait évalué à la suite de deux exacerbations modérées à moins de trois mois d'intervalle durant l'hiver alors qu'il était sous Tiotropium et Fumarate de Formoterol. Depuis ses exacerbations, le patient a cessé de fumer, et il n'est plus suivi par son pneumologue depuis quelques années car la maladie pulmonaire était stable. Quand vous l'évaluez, il a une dyspnée avec une classe fonctionnelle mMRC 2/4 et un dosage d'éosinophiles sanguin à 100. Il n'a pas d'antécédent d'asthme.*

### Évaluation

Vous réévaluez ses prescriptions et remarquez qu'une tentative de désescalader le traitement par inhalateur n'a jamais été faite, en l'occurrence de tenter de cesser la corticothérapie inhalée car il n'a pas eu d'exacerbations depuis plusieurs années. De plus, vous ne suspectez pas de composante asthmatique sous-jacente aux symptômes.

### Traitement

Vous procédez donc à modifier l'association **Fluticasone Furoate/ Uméclidinium/ Vilantérol** (Trelegy Ellipta<sup>md</sup>) pour l'association **Uméclidinium/ Vilantérol** (Anoro Ellipta<sup>md</sup>), cessant donc la corticothérapie en inhalation tout en maintenant la bithérapie bronchodilatatrice à longue action (BALA/ACLA). Vous vous assurez aussi de repasser avec lui la technique d'utilisation de l'inhalateur ainsi que les critères pour reconnaître une exacerbation des symptômes et, le cas échéant, lesquels devraient entraîner l'utilisation d'un plan d'action. Le patient et son fils sont avisés de vous contacter si le patient présente une détérioration des symptômes respiratoires.

### Suivi

Vous le réévaluez après 2 mois. À votre satisfaction, il est stable avec le nouveau traitement et sa dyspnée demeure à mMRC 2/4. Il n'a pas eu d'exacerbation, et vous continuez l'association **Uméclidinium/ Vilantérol** (Anoro Ellipta<sup>md</sup>), en prenant note de suivre les renouvellements de son plan d'action au prochain rendez-vous pour valider si des exacerbations ont eu lieu sans que vous en soyez avisé.

## ANNEXE 1 – RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gravel J, Hill J, Clerc D, Vasil N, Hoang LUA, Latour J, Tessier D, Morin S, Flamand-Villeneuve J *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3<sup>ième</sup> édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2022, [https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/09/RUSHGQ\\_Guide\\_gestion\\_medicamentuse\\_3ieme\\_edition\\_28sept2022.pdf](https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/09/RUSHGQ_Guide_gestion_medicamentuse_3ieme_edition_28sept2022.pdf).
2. Doucet M-E, Rochette L: **Surveillance de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) : prévalence, incidence et mortalité au Québec de 2001 à 2011**. Montréal (Québec, Canada): Institut national de santé publique du Québec; 2017.
3. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabas A, Cherkaski HH, Gulsvik A, Nielsen R, Bateman E *et al*: **Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study**. *Am J Respir Crit Care Med* 2021, **203**(11):1353-1365.
4. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, Unit NRGRH: **Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis**. *Lancet Respir Med* 2022, **10**(5):447-458.
5. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P: **Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies**. *BMJ Open* 2019, **9**(6):e028150.
6. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M: **Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality**. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, **187**(7):721-727.
7. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, Rushton L, Cullinan P: **The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort**. *Eur Respir J* 2019, **54**(1).
8. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, Lynch DA, Criner GJ, Silverman EK, Crapo JD *et al*: **Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD**. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, **190**(7):756-762.
9. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G: **Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey**. *Am J Epidemiol* 2002, **156**(8):738-746.
10. Xu X, Laird N, Dockery DW, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST: **Age, period, and cohort effects on pulmonary function in a 24-year longitudinal study**. *Am J Epidemiol* 1995, **141**(6):554-566.
11. Lalonde M, Heneman B: **La prévention du tabagisme chez les jeunes : avis scientifique**. Montréal (Québec, Canada): Institut national de santé publique du Québec; 2004.
12. Leclerc BS, Lasnier B: **Surveillance de l'usage du tabac au Québec**. Montréal (Québec, Canada): Institut national de santé publique du Québec; 2011.
13. Lasnier B, Tremblay M: **Le vapotage chez les Québécois : données de l'Enquête québécoise sur le tabac et les produits de vapotage 2020**. Montréal (Québec, Canada): Institut national de santé publique du Québec; 2022.
14. Plante E, Deschênes S-M, Tremblay E, Lochhead L, Tardif M, Truchon C, Lévesque A: **Maladie pulmonaire obstructive chronique : repérage, diagnostic, usage optimal des médicaments et des dispositifs d'inhalation, et prise en charge globale**. Québec (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS); 2022, [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage\\_optimal/INESSS\\_MPOC\\_GN.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_MPOC_GN.pdf)
15. Kaplan A: **The older patient and obstructive airway diseases: limitations from spirometry to devices**. *Canadian Geriatrics Society Journal* 2020, <https://static1.squarespace.com/static/63599251a953f80dd1922762/t/636bf8a3ad374e15ed95a3ca/1668020388364/5.+THE+OLDER+PATIENT+AND+OBSTRUCTIVE+AIRWAY+DISEASES-+LIMITATIONS+FROM+SPIROMETRY+TO+DEVICES.pdf>, **10**(2):1-10.
16. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R *et al*: **Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update**. *Can Respir J* 2007, **14 Suppl B**(Suppl B):5B-32B.
17. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, Montes de Oca M *et al*: **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary**. *Am J Respir Crit Care Med* 2023, **207**(7):819-837.
18. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne M-F, *al. e*: **Canadian Thoracic**

- Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence.** *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2019, **3**(4):210-232.
19. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP: **Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**(5):675-679.
  20. Gellert C, Schottker B, Brenner H: **Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis.** *Arch Intern Med* 2012, **172**(11):837-844.
  21. Dechman G, Wilson CR: **Evidence underlying breathing retraining in people with stable chronic obstructive pulmonary disease.** *Phys Ther* 2004, **84**(12):1189-1197.
  22. Oostrik L, Bourbeau J, Doiron D, Ross B, Zhi-Li P, Aaron SD, Chapman KR, Hernandez P, Maltais F, Marciniuk DD *et al*: **Physical Activity and Symptom Burden in COPD: The Canadian Obstructive Lung Disease Study.** *Chronic Obstr Pulm Dis* 2023, **10**(1):89-101.
  23. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, Man WD *et al*: **British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults.** *Thorax* 2013, **68** Suppl 2:ii1-30.
  24. Plante E, Deschênes S-M, Tremblay E, Lochhead L, Tardif M, Truchon C, Lévesque A: **Exacerbation aiguë de la MPOC (EAMPOC).** Québec (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS); 2023, [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/INESSS\\_GUO\\_EAMPOC.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/INESSS_GUO_EAMPOC.pdf).
  25. Plante E, Deschênes S-M, Tremblay E, Lochhead L, Tardif M, Truchon C, Lévesque A: **Aide au choix du dispositif d'inhalation pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).** Québec (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS); 2022, [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage\\_optimal/INESSS\\_MPOC\\_GN.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_MPOC_GN.pdf).
  26. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS): **Protocole médical national: Initier un traitement pharmacologique pour une exacerbation aiguë de la maladie pulmonaire obstructive chronique présumée bactérienne.** Québec (Québec, Canada): INESSS; 2022, [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances\\_collectives/EAMPOC/INESSS\\_Protocole\\_médical\\_national\\_EAMPOC\\_Final.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/EAMPOC/INESSS_Protocole_médical_national_EAMPOC_Final.pdf).
  27. Plante E, Deschênes S-M, Tremblay E, Lochhead L, Tardif M, Lévesque A, Truchon C: **Guide d'usage optimal: Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).** Québec (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS); 2022, [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage\\_optimal/INESSS\\_MPOC\\_GUO\\_FR.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Usage_optimal/INESSS_MPOC_GUO_FR.pdf).
  28. Fried TR, Vaz Fragoso CA, Rabow MW: **Caring for the older person with chronic obstructive pulmonary disease.** *JAMA* 2012, **308**(12):1254-1263.
  29. Lexicomp: **Lexi-Drugs.** In.; 2023, <http://online.lexi.com>
  30. MICRODEX (base de données pharmaceutiques): **Drugs Monograph (abonnement institutionnel requis);** 2023.
  31. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2023 updated AGS BeersCriteria for potentially inappropriate medication use in older adults.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2023, <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgs.18372>, March 2023:1-30.
  32. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Raters F: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults.** *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439 e439-439 e413.
  33. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, Investigators US: **A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease.** *N Engl J Med* 2008, **359**(15):1543-1554.
  34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J, investigators T: **Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.** *N Engl J Med* 2007, **356**(8):775-789.
  35. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF *et al*: **Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD.** *N Engl J Med* 2016, **374**(23):2222-2234.
  36. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J *et al*: **Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD.** *N Engl J Med* 2020, **383**(1):35-48.
  37. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE *et al*: **Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD.** *N Engl J Med* 2018, **378**(18):1671-1680.
  38. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM, Investigators P-C: **Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD.** *N Engl J Med* 2011, **364**(12):1093-1103.
  39. Melani AS: **Long-acting muscarinic antagonists.** *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015, **8**(4):479-501.

40. Barnes PJ: **Bronchodilators: Basic Pharmacology**. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Edited by Calverley PMA, Pride NB. Boston, MA (United States): Springer; 1995.
41. Anzueto A, Miravittles M: **Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease - a review of clinical development**. *Respir Res* 2020, **21**(1):199.
42. Karner C, Chong J, Poole P: **Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **2014**(7):CD009285.
43. Ni H, Soe Z, Moe S: **Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, **2014**(9):CD010509.
44. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, Manzetti GM, Perduno A, Shute J, Rogliani P: **The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review**. *Eur Respir Rev* 2022, **31**(164).
45. Chong J, Karner C, Poole P: **Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **2012**(9):CD009157.
46. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R: **Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease**. *Life Sci* 1999, **64**(6-7):457-464.
47. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S: **Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety**. *Chest* 2006, **130**(6):1695-1703.
48. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, Fu L, Anderson GM, Rochon PA, Gill SS: **Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study**. *Arch Intern Med* 2011, **171**(10):914-920.
49. Miyazaki H, Suda T, Otsuka A, Nagata M, Ozono S, Hashimoto D, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Chida K: **Tiotropium does not affect lower urinary tract functions in COPD patients with benign prostatic hyperplasia**. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, **21**(6):879-883.
50. Kew KM, Mavergames C, Walters JA: **Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(10):CD010177.
51. 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 Med* 2013, **13**:26.
52. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ: **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**(1):CD010139.
53. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ: **The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review**. *N Engl J Med* 2011, **365**(24):2247-2249.
54. Steiropoulos P, Archontogeorgis K, Nena E, Bouros D: **New developments in the management of COPD: clinical utility of indacaterol 75 mug**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, **9**:1-7.
55. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, Paggiaro P: **Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, **9**:697-714.
56. Beier J, Fuhr R, Seoane B, Massana E, de Miquel G, Pujol H, Ruiz S: **Efficacy, safety, and tolerability of once-daily abediterol in patients with stable, persistent asthma: a Phase II, randomized, 7-day, crossover study**. *Pharmacol Res Perspect* 2017, **5**(5).
57. Beier J, Fuhr R, Massana E, Jimenez E, Seoane B, de Miquel G, Ruiz S: **Abediterol (LAS100977), a novel long-acting beta2-agonist: efficacy, safety and tolerability in persistent asthma**. *Respir Med* 2014, **108**(10):1424-1429.
58. Cazzola M, Molimard M: **The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD**. *Pulm Pharmacol Ther* 2010, **23**(4):257-267.
59. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST: **Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD**. *COPD* 2009, **6**(1):17-25.
60. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P: **Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease**. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003794.
61. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, Patalano F, Fogel R, Kostikas K: **LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, **12**:907-922.
62. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, Tan PT, Ng K: **Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, **13**:3203-3231.
63. Calzetta L, Di Marco F, Blasi F, Cazzola M, Centanni S, Micheletto C, Rossi A, Rogliani P: **Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical**

- outcomes in COPD: A network meta-analysis.** *Pulm Pharmacol Ther* 2019, **59**:101855.
64. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vazquez-Niebla JC, Mohammed J, Nunez A, Urrutia G: **Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD.** *Eur Respir Rev* 2021, **30**(160).
65. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F *et al*: **Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD.** *Ann Am Thorac Soc* 2015, **12**(1):27-34.
66. Izquierdo JL, Cosio BG: **The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, **13**:3539-3547.
67. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Sanford L *et al*: **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**(3):210-223.
68. Singh S, Loke YK, Furberg CD: **Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 2008, **300**(12):1439-1450.
69. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S: **The safety of tiotropium--the FDA's conclusions.** *N Engl J Med* 2010, **363**(12):1097-1099.
70. Yang M, Li Y, Jiang Y, Guo S, He JQ, Sin DD: **Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis.** *Eur Respir J* 2023, **61**(2).
71. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC *et al*: **Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.** *N Engl J Med* 2011, **365**(8):689-698.
72. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y: **Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, **13**:3813-3829.

## ANNEXE 2 – SPÉCIFICITÉS ASSOCIÉES À CHAQUE CLASSE DE MÉDICAMENTS RESPIRATOIRES POUR LA MPOC

De nombreuses études randomisées contrôlées de grande envergure ont façonné l'approche de traitement pour la MPOC, mais peu de patients très âgés ou fragiles étaient inclus. Dans certaines des études clés, la moyenne d'âge était d'environ 65 ans et environ 10% des sujets étaient âgés de 75 ans et plus [33-37]. De plus, plusieurs de ces études excluaient les patients ayant certaines comorbidités (ex : asthme, insuffisance rénale, hypertrophie bénigne de la prostate, maladie cardiovasculaire sévère) [38].

### ACLA

Les anticholinergiques à longue action (ACLA) atténuent la bronchoconstriction en bloquant principalement les récepteurs M3 des muscles lisses au niveau pulmonaire [39, 40]. Ils procurent un effet bronchodilatateur à long terme, en plus de réduire l'hyperinflation pulmonaire [39]. Ils permettent d'atténuer la dyspnée au repos et à l'effort [41]. Deux revues systématiques (n=23 309 et 9547 patients) démontrent que les ACLA en monothérapie sont associés à une amélioration significative de la qualité de vie ainsi qu'une diminution des risques d'EAMPOC, incluant celles nécessitant une hospitalisation, comparativement au placebo ou autre comparateur (ex : BALA). Une réduction de la mortalité de toutes causes ou d'un ralentissement significatif du déclin de la fonction respiratoire n'ont pas été démontrés [42, 43]. Les données probantes suggèrent aussi que les ACLA pourraient procurer des bénéfices au niveau de la toux et de l'hypersécrétion de mucus [44]. Une autre revue systématique ayant inclus 12 223 patients suggère que le tiotropium est supérieur aux BALA dans la réduction du nombre d'EAMPOC [45]. Le profil d'innocuité des ACLA est globalement favorable. L'effet secondaire le plus souvent rapporté est la xérostomie [46]. Certaines données indiquent une augmentation du risque de rétention urinaire alors que d'autres études identifient une différence non significative comparativement au placebo [47-49].

### BALA

Les  $\beta_2$  agonistes à longue durée d'action (BALA) provoquent une relaxation des muscles lisses et réduisent l'hyperinflation pulmonaire. Comparativement au placebo, le formotérol et le salmétérol sont efficaces pour améliorer la qualité de vie et la tolérance à l'effort, réduire la dyspnée, et réduire le nombre d'exacerbations (incluant les hospitalisations) [50-52]. Ils ne ralentissent pas le déclin de la fonction respiratoire [50] et ne réduisent pas la mortalité [50]. Les doses à utiliser sont fixes et il est peu avantageux d'augmenter les doses au-delà des posologies usuelles [53-55]. Le profil d'innocuité des BALA est globalement favorable, mais certains effets secondaires peuvent survenir comme une augmentation de la fréquence cardiaque et des palpitations [17]. À haute dose, ils peuvent également causer de la nervosité et un tremblement léger des mains, qui peut être plus marqué en gériatrie [17, 56, 57].

### ACLA/BALA

La combinaison ACLA/BALA permet de combiner deux mécanismes d'action, sans augmenter de manière significative la survenue d'effets secondaires [58]. Elle est plus efficace que la monothérapie pour améliorer la dyspnée et réduire le risque d'EAMPOC [34, 59-61].

### BALA/CSI

L'association BALA/CSI (corticostéroïde en inhalation) réduit la fréquence des EAMPOC et améliore la qualité de vie sans avoir d'impact significatif sur la mortalité, comparativement à la monothérapie BALA ou CSI. Dans une étude clé, les sujets sous CSI avaient un plus grand risque de pneumonie, mais pas de plus grand risque de fracture ni d'atteinte oculaire [34]. Comparativement à l'association BALA/CSI, la combinaison ACLA/BALA améliore davantage la fonction respiratoire et la dyspnée, mais les risques d'EAMPOC sont généralement similaires, voir possiblement inférieurs selon la population étudiée [35, 62, 63].



## Effets secondaires des CSI

Certaines études rapportent que les corticostéroïdes en inhalation (CSI) peuvent accroître le risque de pneumonie (RR : 1,41; IC 95% 1,23-1,61), de candidose orale (RR 2,89; IC 95% 2,36-3,55) et de dysphonie (RR 3,77; IC 95% 2,81-5,05) [64]. Les facteurs de risque de pneumonie identifiés sont le tabagisme actif, l'âge de 55 ans ou plus, les antécédents de pneumonie et/ou exacerbations, un IMC <25 kg/m<sup>2</sup> et les patients ayant une obstruction sévère des voies respiratoires [65]. Parmi 8 études randomisées contrôlées, seulement 2 études ont identifié une diminution de la densité minérale osseuse. Tandis que les résultats obtenus dans 4 des 5 études cas-témoins ont démontré un risque augmenté de fracture associé à l'utilisation de CSI, les résultats obtenus à partir de 9 études randomisées contrôlées et 5 études de cohorte ne sont pas arrivés aux mêmes conclusions. Quant aux risques de diabète, de problèmes oculaires (glaucome, cataracte) et d'hypertension, les données disponibles n'indiquent pas une augmentation statistiquement significative de ces risques. Une intensification des doses est associée à une incidence accrue d'effets secondaires sans nécessairement apporter de bénéfices supplémentaires [66, 67].

## ACLA/BALA/CSI

La trithérapie ACLA/BALA/CSI permet de réduire de manière statistiquement significative la fréquence des exacerbations, incluant des hospitalisations pour MPOC comparativement aux bithérapies ACLA/BALA et BALA/CSI auprès de patients avec une MPOC symptomatique (score CAT > 10) et avec un antécédent d'exacerbation dans la dernière année [36, 37]. L'association glycopyrrolate/formotérol/budésonide (ACLA/BALA/CSI) était associée à un taux de décès de 1,3% comparativement à 2,3% des patients sous ACLA/BALA chez les sujets MPOC symptomatiques ayant une histoire d'exacerbations sévères ou récurrentes. [37]. Chez le même type de sujets, le taux de mortalité était de 4,8 par 1000 patients année dans le groupe uméclidinium/vilantérol/fluticasone furoate (ACLA/BALA/CSI) comparativement à 8,7 par 1000 patients année dans le groupe ACLA/BALA [36].

## Innocuité cardiovasculaire des médicaments inhalés

Selon une méta-analyse, l'utilisation des ACLA a été associée à un risque d'évènements cardiovasculaires plus élevé que dans le groupe placebo, mais elle comportait certains biais [68]. D'autres études n'ont pas trouvé les mêmes résultats [33, 69]. Dans une récente méta-analyse, les associations ACLA/BALA/CSI et ACLA/BALA ont augmenté en absolu de 0,2 et 0,3% le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs comparativement à l'utilisation d'une association BALA/CSI [70].

## Traitements oraux

Chez les patients qui présentent toujours des exacerbations malgré un traitement inhalé optimal, l'ajout de l'azithromycine ou du roflumilast pourrait être considéré [17]. Toutefois, le profil d'innocuité est à considérer. Par exemple, le roflumilast peut causer une perte d'appétit et de poids, il est donc déconseillé chez les patients âgés ayant un faible IMC. L'azithromycine a été étudiée et prouvée efficace pour réduire le nombre d'exacerbations après 12 mois de suivi chez une population à haut risque d'EAMPOC [71, 72]. L'utilisation régulière à long terme d'azithromycine est associée à certains risques dont la résistance bactérienne aux macrolides, la prolongation de l'intervalle QTc, et une atteinte de la fonction auditive, qui peut être réversible à l'arrêt du traitement [71].

## ANNEXE 3 – MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES EXACERBATIONS AIGÜES DE LA MPOC

Références consultées [24, 26, 27, 29, 30]

Médicaments	Effets indésirables, précautions et contre-indications	Posologie de départ gériatrique suggérée	Métabolisme – Interactions médicamenteuses principales (liste non exhaustive)	Statut RAMQ
<b>Antibiotiques si absence de facteurs de risque de résistance*</b>				
<b>Amoxicilline</b>	<b>Effets indésirables possibles :</b> diarrhées (>1%), nausées (>1%), vomissement (>1%).	1000 mg 3 fois par jour pour 5-7 jours  <i>-Ajustement posologique requis en insuffisance rénale si ClCr &lt; 30 ml/min</i>	<b>Métabolisme hépatique:</b> Substrat des OAT 1/3  <b>Interactions potentielles:</b> - Méthotrexate (augmentation de concentration potentielle, impact à évaluer selon autres facteurs de risque de toxicité au méthotrexate) - Mycophénolate (pénicilline peuvent réduire les concentrations des métabolites actifs du mycophénolate, suivi de la thérapie est recommandé)	Couvert
<b>Clarithromycine</b>	<b>Effets indésirables possibles :</b> Diarrhées (3- 6%), dysgueusie (3-7%), douleur abdominale (2- 3%), dyspepsie (2%), nausées (3%)  <b>Précautions :</b> <i>-Attention à la prolongation de l'intervalle QT et de la présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle Qt et de torsades de pointe (ex : éviter si Qtc &gt; 500 ms ou présence d'interactions médicamenteuses)</i> <i>- Insuffisance hépatique grave</i>	500 mg 2 fois par jour pour 5-7 jours Ou 1000 mg 1 fois par jour pour 5-7 jours <b>(formulation XL)</b> <i>-Ajustement posologique requis en insuffisance rénale si ClCr &lt; 30 ml/min</i>	<b>Métabolisme hépatique:</b> Substrat majeur du CYP3A4  Inhibiteur puissant du CYP3A4 <b>Interactions potentielles:</b> -Substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4. -Interaction pharmacodynamique avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT.	Couvert
<b>Doxycycline</b>	<b>Effets indésirables possibles :</b> Diarrhées, nausées (8-13%), vomissements (8%), oesophagite (importance d'une prise debout ou assis avec 240 mL d'eau).  <b>Précautions :</b> <i>-Anomalie de l'oesophage</i>	100 mg 2 fois par jour pour 5-7 jours	Pas métabolisé au niveau hépatique <b>Interactions potentielles:</b> -Warfarine -Antiacides, multivitamines (calcium, fer, magnésium, aluminium; espacer les prises) -Anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine, phénytoïne; peuvent réduire les concentrations sériques de doxycycline)	Couvert
<b>Azithromycine</b>	<b>Effets indésirables possibles :</b> Diarrhées (4-12%), nausées (3-14%), vomissements (13%),  <b>Précautions :</b> <i>-Insuffisance hépatique grave</i>	500 mg 1 fois par jour (jour 1) puis 250 mg 1 fois par jour (du 2 <sup>e</sup> au 5 <sup>e</sup> jour)	<b>Métabolisme hépatique:</b> CYP3A4 (35%)  <b>Interactions potentielles:</b> <i>-Médicaments allongeant l'intervalle QT</i> <i>-Warfarine</i>	Couvert

	<p>-Attention à la prolongation de l'intervalle QT et de la présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle Qt et de torsades de pointe (ex : éviter si Qtc &gt; 500 ms ou présence d'interactions médicamenteuses)</p> <p><b>Contre-indications :</b></p> <p>- Antécédents d'ictère cholestatique ou de dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure d'azithromycine</p>			
<b>Antibiotiques de choix lorsque risque de résistance</b>				
<b>Amoxicilline-Clavulanate</b>	<p><b>Effets indésirables possibles :</b> Diarrhées (3-34%), nausées (3%).</p>	<p>875/125mg 2 fois par jour pour 5-7 jours (Formulation 7 :1 avec administration deux fois par jour mieux tolérée).</p> <p>- Ajustement posologique en insuffisance rénale si ClCr &lt; 30 ml/min</p>	Se référer à la section Amoxicilline	Couvert
<b>Lévofloxacine</b>	<p><b>Effets indésirables possibles :</b> Céphalées (6-10%), insomnie (2-4%), étourdissements (3%).</p> <p>-Effets secondaires rares, mais graves et rapportés: rupture du tendon, neuropathie périphérique, neurotoxicité (ex : confusion)</p> <p><b>Précautions :</b></p> <p>-Les fluoroquinolones ont été associées à un risque augmenté de tendinite ou de rupture du tendon. Ce risque est plus grand chez les 60 ans et plus</p> <p>-Prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointe</p>	<p>750 mg 1 fois par jour pour 5-7 jours</p> <p>- Ajustement posologique en insuffisance rénale si ClCr &lt; 50 ml/min</p>	<p><b>Métabolisme hépatique:</b> Substrat du OAT1/3</p> <p><b>Interactions potentielles:</b></p> <p>-Antiacides, multivitamines (calcium, fer, magnésium, aluminium; espacer les prises)</p> <p>- Interaction pharmacodynamique avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT (ex: amiodarone)</p> <p>-Warfarine</p>	Couvert
<b>Corticostéroïde systémique</b>				
<b>Prednisone</b>	<p><b>Effets indésirables possibles :</b> Hyperglycémie, hypertension, insomnie, irritation gastro-intestinale, rétention hydrosodée, anxiété, délirium (confusion possible chez les personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs, surtout si doses élevées), trouble de l'humeur.</p> <p><b>Précautions :</b></p> <p>-Diabète mal contrôlé</p> <p>-Infarctus du myocarde récent</p> <p>-Insuffisance cardiaque congestive</p> <p>-Maladie gastro-intestinale (p. ex. : anastomose intestinale récente, colite ulcéreuse non spécifique, diverticulite, ulcère gastro-duodéal, ulcère peptique)</p> <p>-Troubles neurocognitifs</p> <p>-Tuberculose</p> <p><b>Contre-indications:</b></p> <p>-Antécédents ou épisode actif d'une atteinte oculaire à herpès simplex</p> <p>-Infection fongique systémique</p>	<p>40-50 mg 1 fois par jour pour 5 jours</p> <p>Ou</p> <p>25 mg 1 fois par jour pour 5 jours pour les personnes frêles ou de petit poids, polymédication, antécédent de délirium, maladie psychiatrique concomitante, diabète mal contrôlé</p>	<p><b>Métabolisme hépatique:</b> Substrat majeur CYP3A4</p> <p><b>Interactions potentielles:</b></p> <p>-Anti-inflammatoire non stéroïdien</p> <p>-Inhibiteurs ou inducteurs CYP3A4 (p. ex. : diltiazem, tacrolimus)</p> <p>-Warfarine</p>	Couvert

\* **Facteurs de risque de résistance :** VEMS < 50 %, exacerbations fréquentes (> 3 exacerbations/année), comorbidité majeure (p. ex. : maladie cardiaque, cancer du poumon), oxygénothérapie, corticothérapie orale chronique, utilisation d'antibiotiques au cours du dernier mois.