

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 12

5 octobre 2020

ML
1606

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre la MPOCp. 89

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 12 (ML 1606)

5 octobre 2020

ML
1606

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre la MPOCp. 89

► Médicaments contre la MPOC

TABLEAUX

Bronchodilatateurs par inhalation contre la MPOC	p. 90
Facilité d'emploi des bronchodilatateurs à action prolongée par inhalation	p. 91
Corticostéroïdes et associations corticostéroïde/bronchodilatateur par inhalation contre la MPOC	p. 92
Autres médicaments contre la MPOC	p. 93
Traitement de la MPOC	p. 94
Bronchodilatateurs à action brève par inhalation contre la MPOC (en anglais).....	en ligne
Bronchodilatateurs à action prolongée par inhalation contre la MPOC (en anglais).....	en ligne
Corticostéroïdes par inhalation contre la MPOC (en anglais)	en ligne
Utilisation correcte des inhalateurs dans les cas de MPOC (en anglais).....	en ligne

Les principaux objectifs du traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) consistent à soulager les symptômes, à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations et à prévenir la progression de la maladie. Plusieurs lignes directrices et articles de synthèse sur le traitement de la MPOC ont été publiés ces dernières années¹⁻⁵. Le présent article n'aborde pas le traitement des exacerbations aiguës.

ABANDON DU TABAC – Le tabagisme est la principale cause de MPOC aux États-Unis. L'abandon du tabac est bénéfique pour la santé à tous les stades de la maladie et ralentit le déclin de la fonction respiratoire. Les modifications comportementales et la pharmacothérapie aident les patients à arrêter de fumer. La varénicline (*Champix* et génériques; *Chantix* aux É.-U.) semble être le médicament le plus efficace pour traiter la dépendance au tabac. La thérapie de remplacement de la nicotine et le bupropion (*Zyban* et autres) sont également efficaces. Le traitement d'association s'est avéré être plus efficace que la monothérapie⁶.

VACCINS – La vaccination annuelle contre la grippe saisonnière réduit l'incidence des exacerbations aiguës et des infections des voies respiratoires inférieures chez les patients atteints de MPOC⁷⁻⁹. Les vaccins antipneumococciques (PCV13 et PPSV23) réduisent l'incidence des exacerbations aiguës et de la pneumonie à pneumocoque. Le vaccin PPSV23 est recommandé chez tous les patients atteints de

Résumé : Médicaments contre la MPOC

- ▶ Les patients atteints de MPOC doivent arrêter de fumer; la pharmacothérapie est utile à cette fin.
- ▶ Les vaccins antigrippaux et antipneumococciques diminuent l'incidence des exacerbations et des infections des voies respiratoires inférieures.
- ▶ La réadaptation pulmonaire doit être envisagée chez tous les patients.
- ▶ La maîtrise de la technique d'inhalation doit être évaluée chez tous les patients.
- ▶ Les patients présentant une dyspnée occasionnelle peuvent utiliser un bronchodilatateur à action brève par inhalation au besoin pour soulager les symptômes aigus.
- ▶ Chez les patients dont les symptômes sont modérés à graves ou qui présentent un historique d'exacerbations, le traitement régulier par un bronchodilatateur à action prolongée par inhalation (antimuscarinique ou agoniste bêta₂) soulage les symptômes, améliore la fonction respiratoire et réduit la fréquence des exacerbations.
- ▶ Un traitement associant un antimuscarinique à action prolongée (AMAP) par inhalation et un agoniste bêta₂ à action prolongée (ABAP) par inhalation ou associant un corticostéroïde par inhalation (CSI) et un ABAP est utilisé chez les patients pour lesquels la monothérapie est insuffisante pour obtenir la maîtrise.
- ▶ La trithérapie est recommandée chez les patients atteints de MPOC modérée à grave pour laquelle un ABAP ajouté à un AMAP ou à un CSI est insuffisant pour obtenir la maîtrise.
- ▶ Les patients asthmatiques ou dont l'éosinophilie sanguine est élevée pourraient plus probablement bénéficier de l'ajout d'un CSI.
- ▶ Il est possible d'ajouter l'inhibiteur de la phosphodiesterase-4 par voie orale roflumilast (*Daxas*; *Daliresp* aux É.-U.) chez les patients atteints de bronchite chronique qui continuent de présenter des exacerbations sous le traitement par inhalation maximal.
- ▶ On peut envisager d'ajouter l'antibiotique macrolide azithromycine (*Zithromax* et génériques) chez les non-fumeurs qui continuent de présenter des exacerbations sous le traitement par inhalation maximal.
- ▶ L'oxygénothérapie prolonge la survie des patients qui présentent une hypoxémie grave.

MPOC. Le vaccin PCV13 est également recommandé chez les personnes de ≥ 65 ans^{1,10}. Il faut attendre au moins un an entre les deux vaccins.

RÉADAPTATION PULMONAIRE – Les bienfaits des programmes de réadaptation pulmonaire chez les patients atteints de MPOC sont bien établis. La réadaptation pulmonaire soulage la dyspnée et améliore la capacité fonctionnelle et la qualité de vie; elle réduit en outre le nombre d'hospitalisations¹¹.

Tableau 1. Bronchodilatateurs par inhalation contre la MPOC

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Dispositif d'administration ¹	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹³
Antimuscarinique à action brève par inhalation					
Ipratropium – <i>Atrovent HFA</i> (Boehringer Ingelheim)	17 µg/inh.	AD HFA (200 inh./unité)	2 inh. 4 f.p.j. PRN	411,40 \$	21,40 \$
générique	sol. de 200 µg/mL ¹⁴	Nébuliseur ³	500 µg 4 f.p.j. PRN	17,60 ⁴	131,80 ⁴
Agonistes bêta₂ à action brève par inhalation⁵					
Salbutamol (albutérol aux É.-U.) – <i>ProAir HFA</i> (Teva)	90 µg/inh.	AD HFA (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	66,90	N.H.C.
générique				36,00	N.H.C.
<i>Proventil HFA</i> (Merck)	90 µg/inh.	AD HFA (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	79,70	N.H.C.
générique				36,00	N.H.C.
<i>Ventolin HFA</i> (GSK)	90 µg/inh. ¹⁵	AD HFA (60 ou 200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN ¹⁶	55,40	6,30
<i>ProAir Respiclick</i> (Teva)	90 µg/inh.	IPS (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	62,50	N.H.C.
<i>ProAir Digihaler</i> ⁶ (Teva)	90 µg/inh.	IPS (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	146,70	N.H.C.
<i>Aiomir</i> (Teva)	100 µg/inh.	AD HFA 200 inh./unité	100-200 µg q4-6h PRN	N.D.	6,20
générique				N.D.	5,00
<i>Ventolin Diskus</i> (GSK)	200 µg/dose	IPS (60 inh./unité)		N.D.	10,50 ¹⁹
<i>Ventolin Nebules</i> (GSK)	1 mg/mL; 2 mg/mL	Nébuliseur	2,5-5 mg q6h PRN	N.D.	64,25 ⁷
générique				N.D.	37,30 ⁷
générique aux É.-U.	sol. de 0,63, 1,25, 2,5 mg/3 mL	Nébuliseur ³	1,25-5 mg q4-8h PRN	17,50 ⁷	N.H.C.
Lévalbutérol – <i>Xopenex HFA</i> (Sunovion)	45 µg/inh.	AD HFA (200 inh./unité)	90 µg q4-6h PRN	68,20	N.H.C.
<i>Xopenex</i> (Akorn)	sol. de 0,31, 0,63, 1,25 mg/3 mL	Nébuliseur ³	0,63-1,25 mg 3 f.p.j. PRN	1044,00 ⁴	N.H.C.
générique				315,50 ⁴	N.H.C.
Association agoniste bêta₂ à action brève/antimuscarinique à action brève par inhalation					
Salbutamol (albutérol aux É.-U.)/ipratropium – <i>Combivent Respimat</i> (Boehringer Ingelheim)	100 µg/20 µg/inh.	Inhalateur bruite (120 inh./unité)	1 inh. 4 f.p.j. PRN	426,50 ⁸	31,70 ⁸
générique	sol. de 2,5 mg/0,5 mg/3 mL	Nébuliseur ³	2,5 mg/0,5 mg 4 f.p.j. PRN	66,90 ⁸	96,80 ⁸
Antimuscariniques à action prolongée (AMAP) par inhalation⁹					
Aclidinium – <i>Tudorza Genuair</i> (AstraZeneca); <i>Tudorza Pressair</i> (Circassia) aux É.-U.	400 µg/inh.	IPS (30, 60 inh./unité) ¹⁷	1 inh. 2 f.p.j.	571,50	56,00
Glycopyrronium; glycopyrrolate aux É.-U. – <i>Lonhala Magnair</i> (Sunovion)	sol. de 25 µg/mL	Nébuliseur ^{3,10}	25 µg 2 f.p.j.	1132,80	N.H.C.
<i>Seebri Breezhaler</i> (Novartis)	50 µg/gélule	IPS (30 inh./unité)	1 inh. 1 f.p.j.	N.D.	56,00
Révérénacine – <i>Yupelri</i> (Mylan)	175 µg/3 mL	Nébuliseur ³	175 µg 1 f.p.j. ¹¹	1103,40	N.H.C.
Tiotropium – <i>Spiriva Handihaler</i> (Boehringer Ingelheim)	18 µg/gélule	IPS (5, 30, 90 inh./unité) ¹⁸	18 µg ¹² 1 f.p.j.	455,20	57,30
<i>Spiriva Respimat</i>	2,5 µg/inh.	Inhalateur bruite (60 inh./unité)	2 inh. 1 f.p.j.	455,20	57,30
Uméclidinium – <i>Incruse Ellipta</i> (GSK)	62,5 µg/inh.	IPS (7, 30 inh./unité) ¹⁸	1 inh. 1 f.p.j.	343,80	52,80
Agonistes bêta₂ à action prolongée (ABAP) par inhalation					
Arformotérol – <i>Brovana</i> (Sunovion)	sol. de 15 µg/2 mL	Nébuliseur ³	15 µg 2 f.p.j.	1072,80	N.H.C.
Formotérol – <i>Perforomist</i> (Mylan)	sol. de 20 µg/2 mL	Nébuliseur ³	20 µg 2 f.p.j.	1041,00	N.H.C.
<i>Foradil</i> (Novartis)	12 µg/gélule	IPS (60 inh./unité)	12 µg 2 f.p.j.	N.D.	56,60
<i>Oxeze Turbuhaler</i> (AstraZeneca)	6, 12 µg/inh.	IPS (60 inh./unité)	12 µg 2 f.p.j.	N.D.	47,30
Olodatérol – <i>Striverdi Respimat</i> (Boehringer Ingelheim)	2,5 µg/inh.	Inhalateur bruite (60 inh./unité)	2 inh. 1 f.p.j.	224,50	N.H.C.
Salmétérol – <i>Serevent Diskus</i> (GSK)	50 µg/coque	IPS (28, 60 inh./unité) ¹⁷	1 inh. 2 f.p.j.	399,20	59,80
Associations antimuscarinique à action prolongée/agoniste bêta₂ à action prolongée (associations AMAP/ABAP) par inhalation⁹					
Aclidinium/formotérol – <i>Duaklir Genuair</i> ; <i>Duaklir Pressair</i> aux É.-U. (Circassia)	400 µg/12 µg/inh.	IPS (30, 60 inh./unité) ¹⁷	1 inh. 2 f.p.j.	995,00	63,30
Glycopyrronium (glycopyrrolate aux É.-U.)/formotérol – <i>Bevespi Aerosphere</i> (AstraZeneca)	9 µg/4,8 µg/inh.	AD HFA (120 inh./unité)	2 inh. 2 f.p.j.	383,60	N.H.C.
Glycopyrronium (glycopyrrolate aux É.-U.)/indacatérol – <i>Ultibro Breezhaler</i> (Novartis)	50 µg/110 µg/gélule	IPS 30 inh./unité	2 inh. 2 f.p.j.	N.D.	81,80
Tiotropium/olodatérol – <i>Inspiroto Respimat</i> ; <i>Stiolto Respimat</i> aux É.-U. (Boehringer Ingelheim)	2,5 µg/2,5 µg/inh.	Inhalateur bruite (60 inh./unité)	2 inh. 1 f.p.j.	421,50	67,20
Uméclidinium/vilantérol – <i>Anoro Ellipta</i> (GSK)	62,5 µg/25 µg/inh.	IPS (7, 30 inh./unité) ¹⁸	1 inh. 1 f.p.j.	421,90	90,10

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; AD : aérosol-doseur; HFA : hydrofluoroalcanes; IPS : inhalateur de poudre sèche; f.p.j. : fois par jour; sol. : solution; inh. : inhalation

- Il faut s'assurer que tous les patients maîtrisent bien la technique d'inhalation.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie recommandée la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 août 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Les solutions nébulisées peuvent être administrées à des patients très jeunes, très âgés, ainsi qu'aux personnes incapables d'utiliser des inhalateurs à main. L'administration du médicament demande plus de temps et l'appareil n'est pas toujours portatif. Les nébuliseurs et médicaments nébulisés pourraient être remboursés aux États-Unis à titre d'équipement médical durable en vertu du programme Medicare, Partie B.
- Prix pour 100 doses.
- Non homologué par Santé Canada ni la FDA pour le traitement de la MPOC.
- Comporte un code QR et un module électronique intégré qui détecte, enregistre et stocke automatiquement les données sur les événements de l'inhalateur tels que le débit inspiratoire de pointe. L'appareil peut être synchronisé et transmettre les données à l'application mobile par Bluetooth. *ProAir Digihaler* est muni d'une pile au lithium-dioxyde de manganèse.
- Prix pour 100 doses de 2,5 mg.
- Prix pour 120 doses.
- Seebri Neohaler* (glycopyrronium), *Ultibro Neohaler* (glycopyrronium/indacatérol) et *Arcapta Neohaler* (indacatérol) ne sont plus commercialisés aux États-Unis depuis le 1^{er} avril 2020.
- La solution de glycopyrronium pour inhalation doit être utilisée exclusivement avec le nébuliseur portatif *Magnair*. Chaque dose doit être administrée sur 2 à 3 minutes.
- Non recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il faut surveiller les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) pour détecter les effets anticholinergiques généraux.
- Contenu d'une gélule; deux inhalations de poudre sont nécessaires pour administrer la dose complète.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie recommandée la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2020).
- Solution de 250 µg/mL au Canada.
- 100 µg/inhalation au Canada.
- Au Canada, 100-200 µg toutes les 4-6 h au besoin.
- 60 inhalations/unité au Canada.
- 30 inhalations/unité au Canada.
- Prix pour 60 inhalations.

BRONCHODILATEURS À ACTION BRÈVE PAR INHALATION

– Chez les patients occasionnellement dyspnéiques, un bronchodilatateur à action brève par inhalation permet de soulager les symptômes aigus. Les médicaments à action brève, soit notamment les **agonistes bêta₂** par inhalation comme le salbutamol et l'**antimuscarinique** ipratropium, soulagent les symptômes et améliorent le VEMS (volume expiratoire maximal seconde). Les agonistes bêta₂ à action brève (ABAB) commencent à agir plus rapidement que l'ipratropium, mais celui-ci a un effet plus durable (6-8 h c. 3-6 h). L'association d'un ABAB et de l'ipratropium est plus efficace que l'un ou l'autre des médicaments seuls. L'association ipratropium/salbutamol est présentée dans un seul inhalateur (voir le Tableau 1).

Il n'est pas recommandé d'utiliser un bronchodilatateur à action brève par inhalation pour le traitement régulier de la MPOC, mais les patients sous traitement d'entretien doivent avoir un bronchodilatateur à action brève à portée de main pour soulager les symptômes aigus au besoin.

BRONCHODILATEURS À ACTION PROLONGÉE PAR INHALATION

– Le traitement régulier avec un bronchodilatateur à action prolongée par inhalation (un agoniste bêta₂ ou un antimuscarinique) est recommandé chez les patients qui présentent des symptômes modérés à graves ou des antécédents d'exacerbations. En monothérapie, les antimuscariniques à action prolongée (AMAP) se sont avérés être plus efficaces que les agonistes bêta₂ à action prolongée (ABAP) pour prévenir les exacerbations¹.

AMAP – Les AMAP agissent pendant 12 à 24 heures. Ils ont montré pouvoir améliorer la fonction respiratoire et réduire les exacerbations ainsi que les hospitalisations¹²⁻¹⁷. Quatre (cinq aux É.-U.) AMAP par inhalation sont commercialisés seuls ou en association à dose fixe avec d'autres médicaments (voir les Tableaux 1 et 3).

Effets indésirables – L'absorption générale des AMAP par inhalation est limitée. Ils causent fréquemment la sécheresse buccale. Irritation pharyngée, rétention urinaire et hausse de la pression intraoculaire sont possibles; les antimuscariniques par inhalation doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ainsi que chez les patients atteints d'hypertrophie de la prostate ou d'obstruction du col vésical symptomatiques.

Les données concernant les risques cardiovasculaires des AMAP chez les patients atteints de MPOC sont contradictoires; des méta-analyses et des études de cohorte ont rapporté un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par antimuscariniques¹⁸⁻²¹, mais les résultats d'études contrôlées avec répartition aléatoire n'ont pas confirmé ce risque²²⁻²⁴.

ABAP – Les ABAP produisent une bronchodilatation soutenue pendant au moins 12 heures. Ils ont montré réduire la fréquence des exacerbations chez les patients atteints de MPOC et améliorer la fonction respiratoire ainsi que la qualité de vie²⁵. Plusieurs ABAP par inhalation sont présentés seuls ou en association à dose fixe avec d'autres médicaments (voir les Tableaux 1 et 3).

Effets indésirables – Les agonistes bêta₂ par inhalation causent tachycardie, palpitations, allongement de l'intervalle

Tableau 2. Facilité d'emploi des bronchodilatateurs à action prolongée par inhalation***Inhalateurs *Aerosphere*[†]**

Bevespi Aerosphere[†] (glycopyrronium/formotérol), *Breztri Aerosphere*[†] (budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol)

- ▶ Aérosol-doseur; coordination de l'inspiration et de l'actionnement manuel nécessaire; la distribution du médicament dépend de la capacité à inspirer lentement et profondément
- ▶ Facile à assembler; doit être amorcé
- ▶ Un compteur indique le nombre approximatif de doses qu'il reste dans l'inhalateur
- ▶ Deux prises par jour

Inhalateurs *Diskus*

Advair Diskus (propionate de fluticasone/salmétérol), *Serevent Diskus* (salmétérol)

- ▶ Inhalateur de poudre sèche; la distribution du médicament dans les poumons dépend de la capacité à inspirer rapidement et profondément
- ▶ Un compteur indique le nombre de doses qu'il reste dans l'inhalateur
- ▶ Deux prises par jour

Inhalateurs *Ellipta*

Anoro Ellipta (umécliclinium/vilantérol), *Breo Ellipta* (furoate de fluticasone/vilantérol), *Incruse Ellipta* (umécliclinium), *Trelegy Ellipta* (furoate de fluticasone/umécliclinium/vilantérol)

- ▶ Inhalateur de poudre sèche; la distribution du médicament dans les poumons dépend de la capacité à inspirer longuement, régulièrement et profondément
- ▶ Pas d'assemblage ni d'amorçage requis
- ▶ Un compteur indique le nombre de doses qu'il reste dans l'inhalateur
- ▶ Des doses peuvent être perdues si l'inhalateur est ouvert ou fermé accidentellement
- ▶ Une prise par jour

Inhalateur *Handihaler*

Spiriva Handihaler (tiotropium)

- ▶ Inhalateur de poudre sèche; la distribution du médicament dans les poumons dépend de la capacité à inspirer rapidement et profondément
- ▶ L'insertion des gélules dans le dispositif peut être difficile pour certains patients
- ▶ Une prise par jour

Inhalateurs *Genuair* (*Pressair* aux É.-U.)

Duaklir Genuair; *Duaklir Pressair* aux É.-U. (aclidinium/formotérol), *Tudorza Genuair*; *Tudorza Pressair* aux É.-U. (aclidinium)

- ▶ Inhalateur de poudre sèche; la distribution du médicament dans les poumons dépend de la capacité à inspirer puissamment et profondément
- ▶ Pas d'assemblage requis
- ▶ Deux prises par jour

Inhalateur *Resplick*

AirDuo Resplick[†] (propionate de fluticasone/salmétérol)

- ▶ Inhalateur de poudre sèche; la distribution du médicament dans les poumons dépend de la capacité à inspirer rapidement et profondément
- ▶ Un compteur indique le nombre de doses qu'il reste dans l'inhalateur
- ▶ Des doses peuvent être perdues si l'inhalateur est ouvert ou fermé accidentellement
- ▶ Deux prises par jour

Inhalateurs *Respimat*

Spiriva Respimat (tiotropium), *Inspiroto Respimat*; *Stiolto Respimat* aux É.-U. (tiotropium/olodatérol), *Striverdi Respimat*[†] (olodatérol)

- ▶ Inhalateur de bruite fine; la distribution du médicament dans les poumons ne dépend pas de l'amplitude de l'inspiration
- ▶ L'assemblage peut être difficile pour certains patients
- ▶ Un compteur indique le nombre approximatif de doses qu'il reste dans l'inhalateur
- ▶ Une prise par jour

*Un mode d'emploi détaillé de l'inhalateur se trouve dans le tableau publié en ligne intitulé Utilisation correcte des inhalateurs dans les cas de MPOC (en anglais). Accessible à : <http://secure.medicalletter.org/TML-article-1606e>. Consulté le 27 août 2020.

[†] Non commercialisé au Canada

Tableau 3 : Corticostéroïdes et associations corticostéroïde/bronchodilatateur par inhalation contre la MPOC

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Dispositif d'administration ¹	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁵
Corticostéroïdes par inhalation (CSI)^{3,4}					
Dipropionate de bécloéthasone – QVAR Redihaler (Teva) QVAR (Valeant)	40, 80 µg/inh. 50, 100 µg/inh.	AD HFA ⁵ (120 inh./unité) AD HFA (200 inh./unité)	40-320 µg 2 f.p.j. 50-400 µg 2 f.p.j.	190,20 \$ N.D.	N.H.C. 38,00 \$ ³⁰
Budésonide ⁶ – Pulmicort Flexhaler (AstraZeneca) Pulmicort Turbuhaler	90, 180 µg/inh. 100, 200, 400 µg/inh.	IPS (60, 120 inh./unité) IPS (200 inh./unité)	180-720 µg 2 f.p.j. 200-400 µg 2 f.p.j.	248,20 N.D.	35,40 ³⁰ 35,40 ³⁰
Ciclésone – Alvesco (AstraZeneca; Covis aux É.-U.)	80, 160 µg/inh.	AD HFA (60 inh./unité)	80-320 µg 2 f.p.j.	274,20	49,50
Furoate de fluticasone – Arnuity Ellipta (GSK)	100, 200 µg/inh.	IPS (14, 30 inh./unité) ¹⁹	100-200 µg 1 f.p.j.	178,80	42,30
Propionate de fluticasone – Flovent Diskus (GSK) Flovent HFA Aermony Respiclick; ArmonAir Respiclick aux É.-U. (Teva) ArmonAir Digihaler ⁷	50, 100, 250 µg/coque ²⁰ 44, 110, 220 µg/inh. ²² 55, 113, 232 µg/inh. 55, 113, 232 µg/inh.	IPS (28, 60 inh./unité) ²¹ AD HFA (120 inh./unité) IPS (60 inh./unité)	100-1000 µg 2 f.p.j. 88-880 µg 2 f.p.j. ²³ 55-232 µg 2 f.p.j.	192,80 192,80 169,30	27,50 27,50 N.H.C.
Furoate de mométasone – Asmanex HFA (Merck) Asmanex Twisthaler	50, 100, 200 µg/inh. 110, 220 µg/inh. ²⁴	AD HFA (120 inh./unité) IPS (30, 60, 120 inh./unité) ²⁵	200-400 µg 2 f.p.j. 220-880 µg 1 f.p.j. le soir ou 220 µg 2 f.p.j. ²⁶	224,90 191,60	N.H.C. 41,00
Associations corticostéroïde par inhalation/agoniste bêta₂ à action prolongée (associations CSI/ABAP)					
Propionate de fluticasone/salmétérol – Advair Diskus ⁸ (GSK) Wixela Inhub ^{8,10} (Mylan) Advair HFA ³ AirDuo Respiclick ³ (Teva) générique ¹¹ AirDuo Digihaler ^{3,7}	100, 250, 500 µg/50 µg/ coque 45, 115, 230 µg/21 µg/inh. ²⁷ 55, 113, 232 µg/14 µg/inh. 55, 113, 232 µg/14 µg/inh.	IPS (28, 60 inh./unité) ^{9,21} AD HFA (60, 120 inh./unité) ²⁸ IPS (60 inh./unité)	250/50 µg 2 f.p.j. 2 inh. 2 f.p.j. 1 inh. 2 f.p.j. 1 inh. 2 f.p.j.	393,90 116,40 317,10 320,20 95,40 P.E.C. ¹²	110,90 50,80 110,90 N.H.C. N.H.C. N.H.C.
Furoate de fluticasone/vilantérol – Breo Ellipta ¹³ (GSK)	100, 200 µg/25 µg/inh.	IPS (14, 30 inh./unité) ¹⁹	1 inh. 1 f.p.j.	361,80	91,40
Budésonide/formotérol – générique ¹¹ Symbicort ¹⁴ (AstraZeneca)	80, 160 µg/4,5 µg/inh. ²⁹	AD HFA (60, 120 inh./unité) ²⁸	2 inh. 2 f.p.j.	250,10 364,40	N.H.C. 95,30
Associations corticostéroïdes par inhalation/antimuscarinique à action prolongée/agoniste bêta₂ à action prolongée (CSI/AMAP/ABAP)					
Budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol – Breztri Aerosphere (AstraZeneca)	160 µg/9 µg/4,8 µg/inh.	AD HFA (28, 120 inh./unité)	2 inh. 2 f.p.j.	590,40	N.H.C.
Furoate de fluticasone/umécldinium/ vilantérol – Trelegy Ellipta (GSK)	100 µg/62,5 µg/25 µg/inh.	IPS (14, 30 inh./unité) ¹⁹	1 inh. 1 f.p.j.	573,20	139,50

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; P.E.C. : pas encore commercialisé; AD : aérosol-doseur; HFA : hydrofluoroalcane; IPS : inhalateur de poudre sèche; f.p.j. : fois par jour; sol. solution; inh. : inhalation

- Il faut s'assurer que tous les patients maîtrisent bien la technique d'inhalation.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 août 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Non homologué par Santé Canada ni par la FDA pour le traitement de la MPOC.
- Les corticostéroïdes par inhalation ne sont pas recommandés en monothérapie pour le traitement de la MPOC.
- Le Redihaler est un aérosol-doseur activé par la respiration et n'exige pas que l'inhalation et l'actionnement soient coordonnés.
- Le budésonide est aussi présenté en suspension pour nébulisation (Pulmicort Nebuamps [Pulmicort Respules aux É.-U.] et génériques) qui est homologuée par Santé Canada et la FDA exclusivement pour le traitement de l'asthme chez les enfants de 1 à 8 ans.
- Comporte un code QR et un module électronique intégré qui détecte, enregistre et stocke automatiquement les données sur les événements de l'inhalateur tels que le débit inspiratoire de pointe. L'appareil peut être synchronisé et transmettre les données à l'application mobile par Bluetooth. ArmonAir Digihaler et AirDuo Digihaler sont munis d'une pile au lithium-dioxyde de manganèse.
- Les doses de 250/50 et 500/50 µg sont homologuées par Santé Canada pour le traitement de la MPOC. Seule la dose de 250/50 µg est homologuée par la FDA pour le traitement de la MPOC.
- Wixela Inhub n'est présenté qu'en inhalateur de 60 inhalations par unité.
- Équivalent générique d'Advair Diskus.
- Générique autorisé.
- Commercialisation attendue en 2020 dans certains réseaux de santé.
- Seule la dose de 100/25 µg est homologuée par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la MPOC.
- Les doses de 100/6 et 200/6 µg sont homologuées par Santé Canada pour le traitement de la MPOC. Seule la dose de 160/4,5 µg est homologuée par la FDA pour le traitement de la MPOC.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2020).
- 100, 200 µg/inhalation au Canada.
- 120 inhalations par unité au Canada.
- 100-400 µg 2 fois par jour au Canada.
- 30 inhalations par unité au Canada.
- 100, 250, 500 µg/coque au Canada.
- 60 inhalations par unité au Canada.
- 50, 125, 250 µg/inhalation au Canada.
- 100-1000 µg 2 fois par jour au Canada.
- 100, 200, 400 µg/inhalation au Canada.
- 30, 60 inhalations par unité au Canada.
- 200-800 µg une fois par jour, le soir ou 200 µg 2 fois par jour au Canada.
- 125, 250 µg/25 µg/inhalation au Canada.
- 120 inhalations par unité au Canada.
- 100, 200 µg/6 µg/inhalation au Canada.
- Prix pour 200 inhalations dans la présentation à la posologie la plus faible.

QT, hypokaliémie, tremblements et crampes musculaires, céphalées, insomnie et hausse de la glycémie. Des cas d'angine instable et d'infarctus du myocarde ont été rapportés. La tolérance apparaît à l'emploi continu. La monothérapie par ABAP est associée à un risque accru de décès lié à l'asthme; il n'existe à ce jour aucune donnée indiquant que les patients atteints de MPOC présentent un risque semblable.

Associations de bronchodilatateurs à action prolongée – La bithérapie par bronchodilatateur est plus efficace que la monothérapie; elle est recommandée chez les patients dont l'état est mal maîtrisé sous un seul médicament²⁶. L'association AMAP et ABAP améliore la fonction respiratoire et soulage les symptômes; elle réduirait aussi le taux d'exacerbation chez les patients atteints de MPOC^{27,28}. Quatre associations AMAP/ABAP à doses fixes sont commercialisées (voir le Tableau 1).

Tableau 4. Autres médicaments contre la MPOC

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁷
Inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE-4)				
Roflumilast – <i>Daxas</i> ; <i>Daliresp</i> aux É.-U. (AstraZeneca)	co. à 250, 500 µg ⁸	500 µg PO 1 f.p.j. ²	382,90 \$	70,70 \$
Antibiotique macrolide				
Azithromycine ³ – générique <i>Zithromax</i> (Pfizer)	co. à 250, 500, 600 mg; susp. de 100 mg/5 mL, 200 mg/5 mL ⁹	250 mg PO 1 f.p.j. ou 500 mg 3 fois par semaine	56,80 63,80	28,20 172,10
Méthylxanthine				
Théophylline ^{4,5} – générique <i>Elixophyllin</i> (Nostrum Labs)	co. ER à 100, 200, 300, 400, 450, 600 mg; sol. de 80 mg/15 mL ¹⁰ sol. de 80 mg/15 mL	300-600 mg PO 1 f.p.j. ou fractionnés 2 f.p.j. 300-600 mg/jour PO fractionnés 3 ou 4 f.p.j.	15,80 1261,30	8,00 N.H.C.
<i>Theo-24</i> (Auxilium) <i>Uniphyll</i> (Purdue)	caps. ER à 100, 200, 300, 400 mg ¹¹ caps. ER à 400, 600 mg	300-600 mg PO 1 f.p.j. ⁶ 400-600 mg 1 f.p.j.	82,20 N.D.	N.H.C. 11,80
<p>1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 août 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.</p> <p>2. Posologie d'entretien habituelle. La dose initiale recommandée est de 250 µg 1 fois par jour pendant 4 semaines.</p> <p>3. Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de la MPOC.</p> <p>4. Les présentations à libération prolongée ne sont pas toujours interchangeables.</p> <p>5. Une surveillance périodique est recommandée pour maintenir les concentrations sériques de pointe entre 6 et 12 µg/mL.</p> <p>6. <i>Theo-24</i> ne doit pas être pris < 1 heure avant un repas riche en matières grasses; la dose complète de 24 heures pourrait être libérée en 4 heures et ainsi induire une toxicité.</p> <p>7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2020).</p> <p>8. Comprimés à 500 µg au Canada.</p> <p>9. Comprimés à 250, 600 mg; suspension de 100 mg/5 mL, 200 mg/5 mL au Canada.</p> <p>10. Comprimés à 250 mg; suspension de 100 mg/5 mL, 200 mg/5 mL au Canada.</p> <p>11. Les comprimés à libération prolongée à 450 et 600 mg ne sont pas commercialisés au Canada.</p>				

CORTICOSTÉROÏDES PAR INHALATION (CSI) – Les CSI ne doivent pas être utilisés en monothérapie pour traiter la MPOC. Un CSI ajouté à un ABAP améliore légèrement la fonction respiratoire et réduit les exacerbations²⁹. Il est recommandé d'ajouter un CSI chez les patients atteints de MPOC modérée à très grave qui continuent de subir des exacerbations malgré la prise d'un bronchodilatateur à action prolongée, surtout en présence d'asthme ou lorsque l'éosinophilie sanguine est supérieure à 300 cellules/µL (on s'attend moins à une réponse chez les patients dont le taux est inférieur à 100 cellules/µL). Plusieurs associations à doses fixes de CSI et d'ABAP sont commercialisées (voir le Tableau 3).

Effets indésirables – Les effets indésirables localisés des CSI sont candidose et dysphonie. L'absorption générale des CSI cause ecchymoses, cataractes, réduction de la densité minérale osseuse et risque accru de fractures. L'emploi d'un CSI chez les patients atteints de MPOC est associé à un risque accru de pneumonie³⁰.

AMAP/ABAP c. CSI/ABAP – Dans une étude avec répartition aléatoire et contrôlée de 52 semaines (FLAME) menée auprès de 1680 patients atteints de MPOC, les patients sous l'association AMAP/ABAP ont présenté 11 % moins d'exacerbations, un délai plus long avant la première exacerbation et une incidence inférieure de pneumonie que les patients sous l'association CSI/ABAP. Le taux de mortalité et les autres effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes³¹. Dans une étude de cohorte comptant 3954 patients, l'incidence des exacerbations était semblable sous l'association AMAP/ABAP ou CSI/ABAP, mais l'incidence de pneumonie était inférieure sous l'association AMAP/ABAP³². Dans l'étude IMPACT avec répartition aléatoire et contrôlée ayant comparé les associations AMAP/ABAP, CSI/ABAP et la

trithérapie, le taux annuel d'exacerbations modérées ou graves était inférieur sous le traitement par CSI/ABAP que sous l'association AMAP/ABAP³³. Dans les trois études, les patients dont l'éosinophilie sanguine était élevée avaient plus tendance à bénéficier de l'association CSI/ABAP.

TRITHÉRAPIES – L'ajout d'un troisième médicament réduit les exacerbations et les symptômes; il améliore également la fonction respiratoire et la qualité de vie.

Dans deux études avec répartition aléatoire et contrôlées (IMPACT, TRIBUTE), le traitement par deux triples associations différentes dans un seul inhalateur (CSI/AMAP/ABAP) a légèrement réduit le nombre d'exacerbations de la MPOC par rapport au traitement par AMAP/ABAP^{33,34}. Dans une analyse *a posteriori* des résultats de l'étude IMPACT, la mortalité toutes causes était significativement plus faible sous la trithérapie (2,36 %) que sous l'association AMAP/ABAP (3,19 %)³⁵.

Une étude avec répartition aléatoire et contrôlée (ETHOS) a comparé la trithérapie avec un CSI à faible dose (budésonide à 160 µg), la trithérapie avec un CSI à forte dose (budésonide à 320 µg), la bithérapie avec l'association AMAP/ABAP et la bithérapie avec l'association ABAP/CSI à forte dose chez 8509 patients atteints de MPOC modérée à très grave. Les deux trithérapies à base de CSI ont réduit le taux annuel d'exacerbations modérées à graves par rapport à la bithérapie. La trithérapie avec un CSI à forte dose a significativement réduit la mortalité globale par rapport à la bithérapie AMAP/ABAP, mais ce n'était pas le cas de la trithérapie avec un CSI à faible dose. L'incidence de pneumonies était plus élevée sous les traitements contenant un CSI que sous la bithérapie par AMAP/ABAP³⁶.

Un inhalateur (deux aux É.-U.) contenant des doses fixes de CSI, d'AMAP et d'ABAP est commercialisé (voir le Tableau 3).

Tableau 5. Traitement de la MPOC^{1,2}

Dyspnée ou autres symptômes occasionnels; ≤ 1 exacerbation³	
	Ipratropium par inhalation au besoin
	ou Agoniste bêta ₂ à action brève par inhalation au besoin
	ou AMAP
	ou ABAP
Dyspnée ou symptômes modérés à graves; ≤ 1 exacerbation³	
Initial	AMAP
	ou ABAP
Symptômes persistants ou graves	AMAP + ABAP
Dyspnée ou autres symptômes occasionnels; ≥ 1 exacerbation⁴	
Initial	AMAP
Autres exacerbations	AMAP + ABAP
	ou CSI + ABAP ⁵
Dyspnée ou autres symptômes modérés à graves; ≥ 1 exacerbation⁴	
Initial	AMAP
	ou AMAP + ABAP
	ou CSI + ABAP ⁵
Autres exacerbations	CSI + ABAP + AMAP
	ou CSI + ABAP + AMAP + roflumilast ⁶
	ou CSI + ABAP + AMAP + azithromycine ⁷

CSI : corticostéroïde par inhalation; ABAP : agoniste bêta₂ à action prolongée; AMAP : antimuscarinique à action prolongée

- D'après : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2017. Accessible à : <http://goldcopd.org>. Consulté le 27 août 2020. La dyspnée et les symptômes doivent être évalués à l'aide des critères mMRC (Modified British Medical Research Council) et CAT (COPD Assessment Test), respectivement.
- On peut ajouter un anticholinergique et un agoniste bêta₂ à action brève à tout schéma thérapeutique pour soulager les symptômes aigus.
- Exacerbation n'ayant pas entraîné l'hospitalisation.
- Au moins 1 exacerbation ayant entraîné l'hospitalisation ou au moins 2 exacerbations.
- L'association CSI/ABAP peut être envisagée en premier choix chez les patients atteints à la fois d'asthme et de MPOC ou qui présentent une éosinophilie sanguine de ≥ 300 cellules/μL, ou une éosinophilie sanguine ≥ 100 cellules/μL et ≥ 2 exacerbations modérées ou ≥ 1 hospitalisation pour exacerbation.
- Chez les patients dont le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite et atteints de bronchite chronique.
- Ou un autre macrolide. Envisager chez les patients non-fumeurs actuels.

ARRÊT DU CSI – Dans une étude, 2485 patients atteints de MPOC sous trithérapie ont été répartis aléatoirement pour poursuivre la trithérapie ou réduire progressivement la dose de CSI pendant 12 semaines. Le délai avant la première exacerbation modérée ou grave dans les 12 mois suivants était semblable dans les deux groupes, mais une réduction statistiquement significative du VEMS en fin de dose a été observée dans le groupe ayant progressivement réduit la dose de CSI; la signification clinique de cette observation n'a pas été élucidée³⁷. Une analyse *a posteriori* a montré que le risque d'exacerbation était significativement plus élevé dans le groupe réduction progressive du CSI que dans le groupe poursuite du traitement à la même dose, chez les patients qui présentaient initialement une éosinophilie sanguine ≥ 300 cellules/μL³⁸. Dans une autre étude, 527 patients atteints de MPOC modérée à grave sous trithérapie prolongée et sans exacerbations fréquentes ont été répartis aléatoirement pour poursuivre

la trithérapie ou passer à une bithérapie par AMAP/ABAP. Une réduction significative du VEMS en fin de dose a été observée dans le groupe qui avait arrêté le CSI, et les patients dont l'éosinophilie sanguine était > 300 cellules/μL présentaient un risque supérieur d'exacerbations³⁹.

ROFLUMILAST – Le roflumilast (*Daxas*; *Daliresp* aux É.-U.) est un inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE4) par voie orale ayant reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA chez les patients atteints de MPOC grave associée à la bronchite chronique et à un historique d'exacerbations. Il réduit l'inflammation en augmentant le taux intracellulaire d'AMPc; il ne cause pas la bronchodilatation⁴⁰. Un traitement unquotidien par le roflumilast améliore légèrement la fonction respiratoire et réduit la fréquence des exacerbations, mais ce médicament ne semble pas atténuer les symptômes ni améliorer la qualité de vie^{41,42}.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus courants liés au roflumilast sont les nausées et diarrhées. Une perte pondérale significative ainsi que des modifications de l'humeur et du comportement ont également été signalées.

Interactions médicamenteuses – Le roflumilast est métabolisé par les CYP3A4 et 1A2; les médicaments qui inhibent le CYP3A4 ou qui inhibent à la fois les CYP3A4 et 1A2, comme la cimétidine, l'érythromycine, le kétoconazole et la fluvoxamine augmentent les concentrations du roflumilast⁴³. Les inducteurs puissants des isoenzymes du cytochrome P450, comme la rifampine et la carbamazépine réduisent l'efficacité du roflumilast et doivent être évités.

AZITHROMYCINE – Les antibiotiques macrolides sont dotés d'effets anti-inflammatoires. L'emploi hors indication de l'azithromycine (*Zithromax* et génériques) une fois par jour ou trois fois par semaine a montré réduire le risque d'exacerbations sur un an et améliorer la qualité de vie des patients atteints de MPOC qui continuent de présenter des exacerbations, surtout les non-fumeurs^{44,45}.

Effets indésirables – L'azithromycine est associée à une perte auditive, à l'allongement de l'intervalle QT et à l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens.

Interactions médicamenteuses – L'utilisation avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT peut avoir des effets additifs⁴⁶. L'azithromycine pourrait augmenter le risque de toxicité de la digoxine, de la cyclosporine et du tacrolimus.

THÉOPHYLLINE – La bronchodilatation est le principal mode d'action de la théophylline; à faibles concentrations, elle aurait des effets anti-inflammatoires⁴⁷. La théophylline ne réduit pas le risque d'exacerbations et n'est généralement pas recommandée pour le traitement de la MPOC⁴⁸. Son indice thérapeutique est étroit; la surveillance périodique est par conséquent nécessaire pour maintenir les concentrations sériques de pointe entre 6 et 12 μg/mL.

Effets indésirables – Les effets indésirables proportionnels à la dose de la théophylline sont les nausées, la nervosité, les céphalées et l'insomnie. Vomissements, hypokaliémie, hyperglycémie, tachycardie, arythmies cardiaques, tremblements, irritabilité neuromusculaire et crises convulsives peuvent se produire à des concentrations sériques supratherapeutiques.

Interactions médicamenteuses – La théophylline est métabolisée dans le foie, principalement par les CYP1A2 et 3A4; tout inhibiteur ou inducteur de ces enzymes affecte donc les concentrations sériques de la théophylline⁴³.

OXYGÉNOTHÉRAPIE – Chez les patients présentant une hypoxémie grave, l'oxygénothérapie à long terme prolonge la survie et améliore la qualité de vie⁴⁹. Dans une étude, l'oxygénothérapie prolongée n'a pas réduit la mortalité ni prolongé le délai avant la première hospitalisation chez les patients qui présentaient une hypoxémie légère à modérée⁵⁰.

MORPHINE À FAIBLE DOSE – Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 124 patients atteints de MPOC associée à un essoufflement modéré à très grave malgré la pharmacothérapie et la réadaptation pulmonaire, le traitement par 10 mg de morphine à libération retardée deux fois par jour pendant 4 semaines a soulagé l'essoufflement par rapport au placebo seulement chez les sujets dont la dyspnée était grave; aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la PaCO₂ artérielle^{51,52}. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne : Tableaux comparateurs

Bronchodilatateurs à action brève par inhalation contre la MPOC (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1606b>

Bronchodilatateurs à action prolongée par inhalation contre la MPOC (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1606c>

Corticostéroïdes par inhalation contre la MPOC (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1606d>

Utilisation correcte des inhalateurs dans les cas de MPOC (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1606e>

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2020 report. Accessible à : www.goldcopd.org. Consulté le 27 août 2020.
2. L Nici et coll. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:e56.
3. BR Celli et JA Wedzicha. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381:1257.
4. CM Riley et FC Scirba. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *JAMA* 2019; 321:786.
5. WW Labaki et SR Rosenberg. Chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2020; 173:ITC17.
6. Médicaments antitabagiques. *Lettre Médicale* 2019; 43:57.
7. Vaccins antigrippaux 2019-2020. *Lettre Médicale* 2019; 43:113.
8. S Mulpuru et coll. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD. *Chest* 2019; 155:69.
9. F Froes et coll. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:3457.
10. CDC. Pneumococcal vaccine timing for adults. June 25, 2020. Accessible à : www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html. Consulté le 27 août 2020.

11. B McCarthy et coll. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD003793.
12. DP Tashkin et coll. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543.
13. M Decramer et coll. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171.
14. Bromure d'acélinium (Tudorza Pressair) contre la BPCO. *Lettre Médicale* 2013; 36:75.
15. Seebri Neohaler et Utibron Neohaler contre la MPOC. *Lettre Médicale* 2016; 40:1.
16. Uméclidinium (Incruse Ellipta) pour traiter la MPOC. *Lettre Médicale* 2015; 39:21.
17. Révéfénacine (Yupelri) dans le traitement de la MPOC. *Lettre Médicale* 2019; 42:174.
18. S Singh et coll. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:1439.
19. KMC Verhamme et coll. Use of tiotropium Respimat soft mist inhaler versus Handihaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42:606.
20. S Singh et coll. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342:d3215.
21. MT Wang et coll. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2018; 178:229.
22. B Celli et coll. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137:20.
23. RA Wise et coll. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369:1491.
24. RA Wise et coll. Effect of acélinium bromide on major cardiovascular events and exacerbations in high-risk patients with chronic obstructive pulmonary disease: the ASCENT-COPD randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:1693.
25. KM Kew et coll. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD010177.
26. M Lipari et coll. Dual- versus mono-bronchodilator therapy in moderate to severe COPD: a meta-analysis. *Annals Pharmacother* 2020; 54:1232
27. HA Farne et CJ Cates. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10:CD008989.
28. H Ni et coll. Combined acélinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD011594.
29. LJ Nannini et coll. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD006829.
30. KM Kew et A Seniukovich. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD010115.
31. JA Wedzicha et coll. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374:2222.

32. S Suissa et coll. Comparative effectiveness and safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS treatment of COPD in real-world clinical practice. *Chest* 2019; 155:1158.
33. DA Lipson et coll. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378:1671.
34. A Papi et coll. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391:1076.
35. DA Lipson et coll. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1508.
36. KF Rabe et coll. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383:35.
37. H Magnusson et coll. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371:1285.
38. H Watz et coll. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:390.
39. KR Chapman et coll. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:329.
40. Roflumilast (Daliresp) contre la BPCO. *Lettre Médicale* 2011; 35:35.
41. PMA Calverley et coll. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685.
42. J Chong et coll. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD002309.
43. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019 November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
44. RK Albert et coll. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365:689.
45. S Uzun et coll. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:361.
46. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 27 août 2020.
47. PJ Barnes. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:901.
48. G Devereux et coll. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320:1548.
49. JK Stoller et coll. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *CHEST* 2010; 138:179.
50. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group et coll. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375:1617.
51. CA Verberkt et coll. Effect of sustained-release morphine for refractory breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease on health status: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020 August 17 (epub).
52. EW Widera. The role of opioids in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic breathlessness. *JAMA Intern Med* 2020 August 17 (epub).

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P, Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: *The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartialles sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. *The Medical Letter* ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:

The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:

Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:

Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):

1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

Questions sur la licence

d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.

Get Connected:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

The
Medical
Letter

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from *The Medical Letter* in the format that's right for you!

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- ▶ **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2020. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of COPD.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of COPD and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1606 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

Drugs for COPD	
<p>1. Which of the following is a goal of treatment for COPD?</p> <ol style="list-style-type: none">relieve symptomsreduce the frequency and severity of exacerbationsprevent disease progressionall of the above <p>2. The primary cause of COPD in the US is:</p> <ol style="list-style-type: none">obesityallergiescigarette smokingair pollution <p>3. A 68-year-old woman with COPD treated with LAMA/LABA dual therapy experiences dyspnea occasionally during her morning walk. She does not have a history of asthma. Which of the following should you recommend?</p> <ol style="list-style-type: none">switch to an inhaled corticosteroidas needed use of an inhaled short-acting bronchodilatoraddition of azithromycinshe shouldn't take walks <p>4. In COPD patients at increased risk for exacerbations, which of the following would be the most effective choice for initial monotherapy?</p> <ol style="list-style-type: none">a LAMAa LABAa short-acting bronchodilatoran inhaled corticosteroid <p>5. Which of the following adverse effects is associated with use of a LAMA?</p> <ol style="list-style-type: none">hypokalemiainsomniaincreases in intraocular pressurehyperglycemia	<p>6. Which of the following adverse effects is associated with use of a LABA?</p> <ol style="list-style-type: none">dry mouthQT interval prolongationurinary retentioncandidiasis <p>7. Dual therapy with a LAMA and a LABA:</p> <ol style="list-style-type: none">is more effective than long-acting bronchodilator monotherapyis most likely to be effective in those with blood eosinophil counts ≥ 300 cells/mcLmust be administered as 2 separate inhalersall of the above <p>8. In clinical trials, compared to LAMA/LABA dual therapy, triple therapy with an ICS/LABA/LAMA:</p> <ol style="list-style-type: none">reduced exacerbationsreduced mortalityincreased the incidence of pneumoniaall of the above <p>9. Withdrawal of the ICS from a triple therapy regimen has led to:</p> <ol style="list-style-type: none">fewer exacerbationslower mortalityhigher mortalitya reduction in trough FEV₁ <p>10. Roflumilast is FDA-approved for use in COPD patients with:</p> <ol style="list-style-type: none">mild to moderate symptomssevere symptoms associated with chronic bronchitissevere symptoms associated with asthmablood eosinophil counts >300 cells/mcL

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-606-H01-P; Release: September 3, 2020, Expire: September 3, 2021
Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022