



## 4. Système respiratoire

- 4.1. Asthme et BPCO
- 4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants
- 4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

### 4.1. Asthme et BPCO

Dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) on utilise surtout:

- des  $\beta_2$ -mimétiques (syn.  $\beta_2$ -agonistes) à courte durée d'action (SABA) ou à longue durée d'action (LABA)
- des anticholinergiques (syn. parasymphaticolytiques ou antagonistes des récepteurs muscariniques) à courte durée d'action (SAMA) ou à longue durée d'action (LAMA)
- des corticostéroïdes inhalés (CSI).

Ont une place limitée:

- les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (uniquement dans l'asthme)
- la théophylline
- les anticorps monoclonaux utilisés dans l'asthme (repris en 12.3.2.2., 12.3.2.7.7. et 12.4.3. et dans la BPCO (repris en 12.3.2.2.2.)).
- les corticostéroïdes systémiques (voir 5.4.).

### Positionnement

- *Bronchiolite et wheezing chez les jeunes enfants*
  - Chez les enfants en dessous de l'âge de 1 an, un épisode aigu de wheezing et de toux est souvent dû à une bronchiolite provoquée par une infection, par exemple par le virus respiratoire syncytial (VRS). Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien<sup>1</sup>, avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque<sup>2</sup> et aux symptômes d'alarme d'un épuisement<sup>3</sup> nécessitant le renvoi vers un service d'urgences.<sup>4</sup> Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [voir Folia d'octobre 2016].<sup>5</sup>
  - Chez les enfants de moins de 5 ans présentant un épisode aigu de wheezing dans le cadre d'une hyperréactivité bronchique, des bronchodilatateurs par voie inhalée sont toujours indiqués. Un  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action est utilisé.<sup>6</sup> En l'absence de réponse ou en cas d'apparition de symptômes d'alarme, une hospitalisation d'urgence s'impose [voir Folia de février 2017].<sup>6</sup>
- *Asthme*
  - Des informations détaillées sur la prise en charge de l'asthme peuvent être obtenues dans les recommandations de "GINA" (*Global Initiative for Asthma*, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)).
  - Vaccinations recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS):
    - Vaccination contre l'influenza chez les enfants à partir de 6 mois et les adultes présentant un asthme sévère (voir 12.1.1.5.).
    - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (voir 12.1.2.6.).
    - Vaccination contre la COVID-19 (voir 12.1.1.16.).
  - Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.
    - Les  $\beta_2$ -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA) sont administrés quand les symptômes l'exigent (à la demande) dans l'asthme léger sans facteur de risque d'exacerbation<sup>7 8</sup>, mais les corticostéroïdes inhalés (CSI) doivent être introduits dès détérioration de l'asthme, ou en cas d'utilisation trop fréquente du SABA.<sup>9</sup>
    - Les  $\beta_2$ -mimétiques inhalés ont une place à titre préventif et thérapeutique dans l'asthme d'effort (c-à-d. 10 à 15 minutes avant l'effort pour les courtes durée d'action, et 30 minutes avant pour les



- longues durée d'action formotérol et salmétérol).<sup>10 11</sup> Ils ont une place en cas de crise asthmatique.<sup>9</sup> Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.<sup>12</sup>
- La nécessité d'une utilisation plus fréquente ou régulière (p.ex. plus de 2x/semaine) de SABA à courte durée d'action dans l'asthme signifie que l'affection n'est pas contrôlée et qu'un traitement d'entretien par CSI doit être instauré ou que le traitement d'entretien existant doit être réévalué (technique d'inhalation, observance du traitement, dosage).<sup>13</sup>
  - L'association d'un CSI + formotérol 'à la demande' chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans est une alternative étayée chez les patients avec un asthme à risque d'exacerbation<sup>14 15</sup>.
  - Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des SABA, ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les  $\beta_2$ -mimétiques.<sup>13</sup> Plusieurs guidelines ne les recommandent plus dans le traitement de l'asthme.<sup>16 13 17 18</sup>
  - Des corticostéroïdes à usage systémique sont indiqués en cas d'exacerbation sévère, à dose suffisamment élevée: chez l'adulte 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant environ 7 jours.<sup>13</sup> Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux  $\beta_2$ -mimétiques, de débit expiratoire de pointe inférieur à 33% de la valeur prédite normale et/ou de saturation en oxygène inférieure à 92% à l'air ambiant.<sup>19</sup>
  - Traitement d'entretien de l'asthme (*voir aussi Folia de septembre 2020*).
    - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien de l'asthme.
    - Le traitement d'entretien est adapté au cas par cas, en fonction du contrôle des symptômes. Avant toute majoration de traitement, il faut vérifier si le patient est exposé à des facteurs d'aggravation et s'il utilise correctement son traitement (observance, technique d'inhalation, dosage).<sup>13</sup>
    - L'administration par inhalation de corticostéroïdes permet d'obtenir un effet favorable tout en évitant en grande partie les effets indésirables qui surviennent lors d'une administration systémique.<sup>9</sup> Quel que soit le degré de sévérité de l'asthme, le plus grand bénéfice est en général déjà obtenu avec des doses faibles de CSI.<sup>20</sup>
    - Un  $\beta_2$ -mimétique inhalé à longue durée d'action (LABA, formotérol ou salmétérol) peut être associé au CSI chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans (ou exceptionnellement plus jeunes) en cas de contrôle insuffisant dans l'asthme modéré et sévère.<sup>9</sup> Il est formellement contre-indiqué d'utiliser des LABA en monothérapie (c.-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.<sup>13</sup>
    - Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager de diminuer la dose du traitement combiné.<sup>13</sup> L'arrêt complet d'un CSI n'est pas conseillé. Le plan par étapes suivant est proposé par GINA 2023.<sup>16</sup>
      - Diminution progressive du CSI
      - Diminution du LABA
      - Arrêt du LABA en continu
      - Arrêt du CSI en continu
      - Garder à la demande: une association CSI + formotérol ou un CSI avec un SABA.
    - Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes en monothérapie peuvent être une alternative dans les cas légers, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, mais leur effet est moins prononcé, et ils exposent à un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves (*voir Folia d'août 2021*).<sup>21</sup> Dans l'asthme plus sévère et en cas de réponse insuffisante aux CSI, ils peuvent y être associés et constituent une alternative à l'association d'un LABA à un CSI.<sup>13</sup>
    - Le tiotropium, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), est proposé comme traitement adjuvant (trithérapie CSI + LABA + LAMA) comme alternative à l'augmentation de la dose de CSI + LABA chez les patients adultes (et exceptionnellement à partir de 6 ans<sup>22</sup>) atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA +



CSI à des doses modérées.<sup>23</sup> Le glycopyrronium (un autre LAMA) en association fixe CSI + LABA + LAMA a aussi l'indication asthme chez l'adulte uniquement selon le RCP. L'ajout d'un LAMA pourrait diminuer le risque d'exacerbations<sup>24</sup>, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie ou la mortalité<sup>25</sup>.

- La théophylline est parfois utilisée comme traitement adjuvant dans l'asthme sévère, mais son efficacité est limitée et il a une marge thérapeutique-toxique étroite.<sup>13</sup>
- La place de l'administration chronique de (néo)macrolides dans l'asthme n'est pas claire. Chez des patients adultes souffrant d'asthme sévère mal contrôlé, on a observé un effet limité de l'azithromycine sur le nombre d'exacerbations. Un tel traitement doit être effectué de manière très restrictive et doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.<sup>26</sup>
- Lomalizumab a comme indication selon le RCP le traitement des patients présentant un asthme allergique sévère avec hypersensibilité IgE-dépendante avérée et avec exacerbations sévères, qui ne répond pas à un traitement de fond classique à forte dose<sup>15</sup> [voir 12.4.3].
- Le benralizumab, le dupilumab, le mépolizumab et le reslizumab ont comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère avec un taux élevé d'éosinophiles chez les patients avec exacerbations sévères qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à forte dose<sup>27</sup> [voir 12.3.2.2.].
- Le tézépelumab a comme indication selon le RCP le traitement de l'asthme sévère qui ne répond pas à un traitement d'entretien classique à forte dose [voir 12.3.2.7.7].
- *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*
  - Des informations détaillées sur la prise en charge de la BPCO peuvent être trouvées dans les recommandations "GOLD" (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
  - Vaccinations recommandées par le CSS:
    - Vaccination contre l'influenza (voir 12.1.1.5.).
    - Vaccination anti-pneumococcique chez les adultes à partir de 50 ans (voir 12.1.2.6.).
    - Vaccination contre la COVID-19 (voir 12.1.1.16.).
  - L'arrêt du tabagisme empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO.<sup>28</sup> Certaines données suggèrent un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire avec le traitement médicamenteux de la BPCO, mais ceci demande confirmation. Le traitement médicamenteux améliore la qualité de vie et réduit le risque d'exacerbations.<sup>29</sup>
  - Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO [voir *Folia de juin 2018*].
    - Les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action (SABA) et les anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA) sont recommandés dans les formes légères de BPCO lorsque les symptômes l'exigent (à la demande), en monothérapie ou en association.<sup>30</sup>
    - Les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA) sont recommandés comme traitement d'entretien chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations.<sup>31</sup> <sup>30</sup> Le choix entre un LAMA ou un LABA se fait de préférence individuellement, entre autres en fonction du profil d'effets indésirables. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.<sup>31</sup>
    - Dans la BPCO, les LABA ne doivent pas être systématiquement utilisés en association à un corticostéroïde inhalé (CSI), contrairement à ce qui est établi dans l'asthme.<sup>31</sup>
    - Les effets de l'ajout d'un CSI sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire sont plus faibles dans la BPCO que dans l'asthme.<sup>32</sup> <sup>30</sup> Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie.<sup>28</sup>
    - Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire.<sup>33</sup> Si aucune amélioration n'est constatée après plusieurs mois de traitement par les CSI, il est conseillé d'arrêter ce traitement.
    - Si une monothérapie est insuffisante pour contrôler les symptômes, ou en cas d'exacerbations, les



guidelines conseillent une association LABA + LAMA.<sup>28 30</sup> Certaines données montrent une supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA<sup>34 35</sup> [voir *Folia de mars 2024*]. Les associations CSI + LABA exposent à un risque de pneumonies. La possibilité de donner un CSI et un LAMA n'a pas fait l'objet d'études.<sup>30</sup>

- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines<sup>28 30</sup> chez les patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque élevé d'exacerbations en cas d'éosinophilie, lorsque les exacerbations se poursuivent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI); la plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie  $\geq 300/\mu\text{L}$ , ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie<sup>36</sup>, mais aussi une augmentation du risque de pneumonie.
- Le dupilumab a comme indication dans le RCP le traitement des adultes atteints de BPCO avec éosinophilie insuffisamment contrôlés sous trithérapie [voir 12.3.2.2.2.].
- Le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.<sup>28</sup>
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité.<sup>28</sup> Il y a un gain sur le risque d'exacerbations lors d'un traitement continu par des macrolides (le mieux étayé pour l'azithromycine) chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbations élevé malgré un traitement optimal par des bronchodilatateurs + CSI.<sup>28</sup> Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.<sup>28</sup> Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité<sup>37 38</sup>. Enfin, il subsiste une incertitude quant à la posologie et la durée de traitement optimales, ainsi qu'au groupe cible ayant le plus grand bénéfice.<sup>28</sup>
- Chez les patients ayant des taux bas de vitamine D ( $< 25\text{nmol/L}$ ), la prise de vitamine D semble diminuer le risque d'exacerbations modérées à sévères.<sup>39</sup>
- Une oxygénothérapie à domicile est à envisager en cas d'hypoxémie sévère.<sup>40</sup>
- L'usage d'opioïdes à faible dose (*off label*) est proposé chez des patients palliatifs présentant une dyspnée sévère sur base de quelques études, mais les données sont contradictoires.<sup>30 41 42</sup> Une augmentation de la mortalité a été observée en cas d'utilisation de doses élevées.<sup>45</sup>
- Traitement des exacerbations de BPCO.
  - En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action (SABA<sup>44</sup>) ou un anticholinergique à courte durée d'action (SAMA), ou d'en augmenter les doses. Les SABA agissent plus rapidement que les SAMA.<sup>44</sup>
  - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique sont indiqués<sup>44</sup> à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours<sup>45</sup> (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours<sup>44</sup>) [voir *Folia d'avril 2014*].
  - La décision d'ajouter des antibiotiques dépendra de la sévérité de l'exacerbation et de son caractère infectieux bactérien (dyspnée, fièvre, quantité et couleur des expectorations, valeur de CRP, infiltrat à la radiographie...), de la gravité de l'affection chronique et des caractéristiques du patient [voir aussi 11.5.2.9.].

## Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Pour la plupart des médicaments antiasthmatiques, les données n'indiquent pas de risque de tératogénéité, à l'exception des corticostéroïdes *par voie systémique*, pour lesquels un risque tératogène doit être mis en balance avec la sévérité de l'asthme (voir 5.4.). Le risque de tératogénéité pour les corticostéroïdes *inhalés* est minime parce qu'il n'y a quasi pas d'absorption systémique.



- Pour les médicaments mis sur le marché depuis peu de temps en particulier, il convient de mettre en balance les avantages et les inconvénients potentiels pour la patiente et le fœtus.

## Administration et posologie

- En ce qui concerne les médicaments inhalés dans l'asthme et la BPCO, différentes formes d'administration sont disponibles. Il convient d'être particulièrement attentif aux caractéristiques des dispositifs d'administration, à leur compatibilité avec la chambre d'expansion, à la technique d'inhalation ainsi qu'au nettoyage du matériel réutilisable. Il est souhaitable de vérifier régulièrement la technique d'inhalation, en particulier chez les personnes âgées et les enfants. Une démonstration avec un dispositif placebo, combinée à l'explication de la maladie et des conseils sur la façon de traiter les exacerbations réduit le nombre d'exacerbations liées à la BPCO ou à l'asthme de près de 30% [voir *Folia de janvier 2020*]. (films d'instruction via <https://belgianrespiratorysociety.be/fr/inhalation-videos>).
- Dans le cadre de la prise en charge de l'asthme et de la BPCO, un entretien de Bon Usage des Médicaments peut être réalisé par le pharmacien, à la demande du patient, du médecin ou du pharmacien [voir *Folia de septembre 2024*].
- *Solution ou suspension pour inhalation en flacon pressurisé*
  - Il s'agit d'une solution ou suspension pour inhalation, dans un flacon pressurisé muni d'une valve doseuse. Un aérosol est créé par nébulisation, grâce à la libération d'un gaz propulseur ou à une énergie mécanique (Respimat®).
  - Certains systèmes sont équipés d'une valve doseuse déclenchée par la respiration (Autohaler®, K-haler®).
  - L'ajout d'une chambre d'expansion à un aérosol doseur a l'avantage de requérir moins de synchronisation entre le moment de libération de la dose et celui de l'inhalation et diminue la déposition oropharyngée. Il est recommandé de nettoyer les chambres d'expansion en plastique ou en métal à l'aide d'un détergent, initialement et ensuite chaque semaine; il est préférable de ne pas rincer les chambres d'expansion en plastique et de les laisser sécher à l'air afin de minimaliser la présence d'électricité statique sur leurs parois.
  - Chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez certaines personnes âgées, tout médicament à inhaler devrait être administré avec un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion. Chez les enfants de moins de 4 ans, on utilise généralement aussi un masque. Certaines chambres d'expansion émettent un signal auditif lorsque l'usage est correct.
- *Poudre à inhaler*
  - Il s'agit d'une poudre dans un inhalateur. La poudre à inhaler est parfois répartie dans des capsules ou dans une cartouche adaptée à l'inhalateur. L'aérosol est généré par une dispersion, ce qui nécessite une force d'inhalation suffisamment puissante.
  - Cette forme permet de séparer le moment de libération de la dose de celui de l'inhalation.
  - Chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients avec une capacité à inhaler fortement diminuée, la poudre à inhaler n'est pas conseillée. Chez les autres patients, la poudre à inhaler est une bonne alternative aux aérosols doseurs combinés à une chambre d'expansion.
- Les gaz propulseurs utilisés dans les solutions ou suspensions pour inhalation contribuent à l'effet de serre. Le plus nocif est le gaz HFA 227ea (équivalent à > 20 kg CO<sub>2</sub>/inhalateur), suivi par le gaz HFA 134a (1-20 kg CO<sub>2</sub>/inhalateur). Dans notre Répertoire, les aérosols doseurs contenant du gaz HFA sont indiqués par la mention "HFA" au niveau de la spécialité. Les dispositifs qui libèrent l'aérosol de façon mécanique (Respimat®) ainsi que les inhalateurs à poudre ne contiennent pas de gaz propulseur. Le choix du type de dispositif se fait en fonction des caractéristiques du patient. Si c'est approprié pour le patient, un inhalateur à poudre ou un aérosol doseur sans gaz propulseur sont plus écologiques.
- *Solution ou suspension pour nébuliseur*
  - La déposition pulmonaire est plus faible avec le nébuliseur qu'avec l'aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion; l'utilisation chronique d'un nébuliseur est seulement indiquée lorsque l'usage correct d'un aérosol doseur combiné à une chambre d'expansion n'est pas possible.



- Pour obtenir une nébulisation efficace, il est préférable d'utiliser un volume total de 3 à 4 ml, éventuellement en diluant avec une solution saline physiologique et un nébuliseur validé.
- Il est important que les bronchodilatateurs entrent le moins possible en contact avec les yeux, vu le risque de crise de glaucome chez des patients atteints d'un glaucome à angle fermé. Dans ce cas, l'utilisation d'un embout buccal est préférable au masque.
- Les nébuliseurs provoquent un risque de dissémination de pathogènes. Il est important de nettoyer le nébuliseur pour minimiser le risque de contamination par des pathogènes tels que le Pseudomonas.

#### 4.1.1. Bêta<sub>2</sub>-mimétiques

L'effet des  $\beta_2$ -mimétiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par stimulation des récepteurs  $\beta_2$ . On distingue les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta<sub>2</sub>-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta<sub>2</sub>-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol).

#### Positionnement

- Asthme
  - Voir 4.1.
  - Dans l'asthme, les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI)<sup>46</sup> : des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.<sup>47</sup>
  - Pour les patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations, une association CSI + formotérol quand les symptômes le justifient (à la demande) est un traitement étayé.<sup>48 47</sup>
  - Pour les patients avec un asthme modéré à sévère, une association CSI + formotérol peut être prise à la fois comme traitement d'entretien et comme traitement à la demande (stratégie MART).<sup>46</sup> Cette stratégie semble apporter une légère plus-value pour la prévention des exacerbations.<sup>48</sup>
  - Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi des LABA chez les enfants, surtout de moins de 12 ans, sont plus limitées que chez les adultes. Par conséquent, l'évaluation de la balance bénéfice-risque est plus difficile.
- BPCO: voir 4.1.
- En ce qui concerne l'usage des  $\beta_2$ -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- Aucun guideline ne propose de 1<sup>er</sup> choix parmi les différents  $\beta_2$ -mimétiques.

#### Indications (synthèse du RCP)

- $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action: traitement à la demande de l'asthme et de la BPCO, et prévention et traitement de l'asthme d'effort ou des symptômes asthmatiques causés par l'exposition à des allergènes.
- Formotérol et salmétérol: aussi prévention de l'asthme d'effort.
- Formotérol, salmétérol et vilantérol: traitement d'entretien de l'asthme (en association avec des CSI) et de la BPCO, suivant un schéma fixe.
- Formotérol (+ CSI ,voir rubrique Positionnement): aussi traitement d'appoint dans l'asthme (à la demande).
- Indacatérol et olodatérol: uniquement traitement d'entretien de la BPCO.
- Salbutamol injectable: tocolyse et état de mal asthmatique.

#### Contre-indications

- Pour les contre-indications du salbutamol utilisé comme tocolytique par voie intraveineuse: voir 6.4.2.

#### Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une



administration par voie systémique.

- Nervosité, insomnie, céphalées, tremblements, tachycardie.
- Hypokaliémie à fortes doses en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation.
- Rarement: bronchospasme paradoxal (surtout chez le jeune enfant); hyperlactatémie transitoire.
- Pour les effets indésirables du salbutamol utilisé comme tocolytique, voir 6.4.2.
- LABA: suspicion d'événements cardio-vasculaires en début de traitement.

## Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les  $\beta_2$ -mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
- L'effet relaxant des  $\beta_2$ -mimétiques sur la paroi utérine est beaucoup plus faible en cas d'inhalation que lors de l'administration par voie systémique, mais la prudence est néanmoins de mise en ce qui concerne la possibilité d'une atonie utérine.
- En ce qui concerne l'usage des  $\beta_2$ -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.

## Interactions

- Diminution de l'effet des  $\beta_2$ -mimétiques en cas d'association à des  $\beta$ -bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de  $\beta$ -bloquants sous forme de collyre (voir 1.5.).
- Risque accru d'hypokaliémie en cas de prise concomitante de médicaments provoquant une hypokaliémie, p.ex. des diurétiques ou la théophylline.
- L'indacatérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les  $\beta_2$ -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.

## Administration et posologie

- Les  $\beta_2$ -mimétiques sont le plus souvent administrés par inhalation (voir 4.1.).
- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.

### 4.1.1.1. Bêta<sub>2</sub>-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

#### Salbutamol

Posol.

- adulte: asthme (à la demande et prévention de l'asthme d'effort : 1 à 15 minutes avant l'effort) et BPCO (à la



demande):

- susp. inhal. (flacon press.) et poudre inhal.: jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 µg
- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)
  - enfant: asthme (à la demande et prévention de l'asthme d'effort : 1 à 15 minutes avant l'effort):
- susp. inhal. (flacon press.; 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion) et poudre inhal. (à partir de 6 ans): jusqu'à 4 x p.j. 100 à 200 µg
- sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)

<b>AIROMIR (Teva)</b> salbutamol (sulfate) susp. inhal. (flacon press.) Autohaler [déclenché par la resp.] 200 dos. 100 µg / 1 dos. R/ 15,11 € (chambre d'expansion pas indispensable pour Autohaler; contient: gaz propulseur HFA 134a)	salbutamol (sulfate) poudre inhal. (cart.) [Novolizer] 200 dos. 100 µg / 1 dos. R/ 11,90 € (+ 1 Novolizer)	sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes] 1 x 10 ml 5 mg / 1 ml R/ b 8,38 €
<b>NOVOLIZER SALBUTAMOL (Viatris)</b>	<b>VENTOLIN (GSK)</b> salbutamol (sulfate) susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur] 200 dos. 100 µg / 1 dos. R/ b 9,15 €	<b>VENTOLIN (GSK)</b> salbutamol (sulfate) sol. inj. i.m./i.v./s.c. [amp.] 5 x 500 µg / 1 ml R/ b 8,45 € sol. perf. à diluer i.v. [amp.] 1 x 5 ml 1 mg / 1 ml U.H. [3 €]

#### 4.1.1.2. Bêta<sub>2</sub>-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

##### Formotérol

Posol.

- adulte:
  - traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 12 µg
  - prévention de l'asthme d'effort: 12 µg 15 minutes avant l'effort
- enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 5 ans non recommandé; 6 à 18 ans: 2 x p.j. 12 µg

<b>FORADIL (Sandoz)</b> formotérol, fumarate poudre inhal. (gél.) [Aerolizer] 60 x 12 µg R/ b 24,51 € (+ 1 Aerolizer)	(contient: gaz propulseur HFA 134a)
<b>FORMAGAL (SMB)</b> formotérol, fumarate poudre inhal. (gél.) [inhalateur] 60 x 12 µg (9 µg lib.) R/ b 23,14 € 180 x 12 µg (9 µg lib.) R/ b 44,76 €	<b>NOVOLIZER FORMOTEROL (Viatris)</b> formotérol, fumarate poudre inhal. (cart.) [Novolizer] 60 dos. 12 µg / 1 dos. (10,2 µg lib.) R/ b 28,27 € (+ 1 Novolizer)
<b>FORMOAIR (Chiesi)</b> formotérol, fumarate sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur] 100 dos. 12 µg / 1 dos. (10,1 µg lib.) R/ b 43,04 €	





## Indacatérol

*Posol.*

adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 150 à 300 µg

*ONBREZ (Novartis Pharma)*

indacatérol (maléate)

poudre inhal. (gél.) Breezhaler

30 x 150 µg (120 µg lib.) R/ b  36,12 €

90 x 150 µg (120 µg lib.) R/ b  84,86 €

30 x 300 µg (240 µg lib.) R/ b  34,16 €

90 x 300 µg (240 µg lib.) R/ b  86,82 €

## Olodatérol

*Posol.*

adulte: traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 5 µg

*STRIVERDI (Boehringer Ingelheim)*

olodatérol (chlorhydrate)

sol. inhal. (cart.) Respimat

60 dos. 2,5 µg / 1 dos. R/ 40,73 €

(+ 1 Respimat)

## Salmétérol

*Posol.*

- adulte:

- traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé) et de la BPCO: 2 x p.j. 50 µg
- prévention de l'asthme d'effort (à partir de 12 ans): 50 µg 30 minutes avant l'effort.

- enfant: traitement d'entretien de l'asthme (toujours en association avec un corticostéroïde inhalé): 0 à 4 ans non recommandé; 5 à 18 ans: 2 x p.j. 50 µg

*SEREVENT (GSK)*

salmétérol (xinafoate)

poudre inhal. (unidose) Diskus

60 dos. 50 µg / 1 dos. R/ b  28,91 €

susp. inhal. (flacon press.) Evohaler

120 dos. 25 µg / 1 dos. R/ b  28,91 €

### 4.1.2. Anticholinergiques

L'effet des anticholinergiques en cas de bronchospasme repose surtout sur la bronchodilatation par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, mais aussi sur un effet protecteur contre divers stimuli par inhibition des récepteurs muscariniques. Ces médicaments ont également des effets anti-sécrétoires plus discrets.

On distingue les anticholinergiques à courte durée d'action (*short-acting muscarinic antagonists* ou SAMA: ipratropium) et les anticholinergiques à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonists* ou LAMA: aclidinium, glycopyrronium, tiotropium et uméclidinium).



## Positionnement

- Les effets indésirables observés lors d'un traitement anticholinergique systémique (*voir Intro.6.2.3.*) sont en grande partie évités lors d'un traitement par inhalation.
- Asthme:
  - *Voir 4.1.*
  - Les SAMA peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action<sup>49</sup> (*short-acting beta<sub>2</sub>-agonists* ou SABA), ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA.<sup>50</sup> Les anticholinergiques agissent plus lentement que les  $\beta_2$ -mimétiques.<sup>47</sup>
  - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans<sup>51</sup>) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI).<sup>46</sup> L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.<sup>46</sup> L'acéclidinium et l'umécridinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- BPCO:
  - *Voir 4.1.*
  - Les anticholinergiques inhalés sont surtout utilisés dans la BPCO. Ils peuvent être administrés en monothérapie ou exercer un effet complémentaire lorsqu'ils sont associés à des  $\beta_2$ -mimétiques.<sup>28</sup> Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.<sup>28</sup>
  - Glycopyrronium: *voir Folia de janvier 2019.*

## Indications (synthèse du RCP)

- Anticholinergiques à courte durée d'action: traitement symptomatique de l'asthme et de la BPCO (à la demande).
- Anticholinergiques à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO.
- Tiotropium et glycopyrronium en solution à inhaler: aussi comme traitement d'entretien dans l'asthme sévère (en association à un CSI + LABA).

## Effets indésirables

- Lors d'un traitement par inhalation, des effets systémiques peuvent apparaître, mais moins que lors d'une administration par voie systémique. Les effets indésirables anticholinergiques sont: sécheresse de la bouche, palpitations cardiaques, constipation, difficultés à la miction, rétention urinaire (*voir Intro.6.2.3.*).
- La possibilité d'effets indésirables cardiaques graves dus aux LAMA reste controversée mais les données récentes sont rassurantes; néanmoins il persiste une suspicion d'événements cardiovasculaires en début de traitement.
- Rarement: bronchospasme paradoxal.

## Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données n'indiquent pas de risque de toxicité pour les anticholinergiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.

## Interactions

- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments avec des propriétés anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).



- Luméclidinium est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.).

### Précautions particulières

- Eviter le contact avec les yeux: risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé, douleur ou sensation désagréable au niveau des yeux, troubles visuels et œdème de la cornée.
- Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies cardiaques pouvant être fatales, insuffisance cardiaque sévère), les anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique "Effets indésirables").

### Administration et posologie

- Voir 4.1. en ce qui concerne les formes destinées à l'inhalation.

#### 4.1.2.1. Anticholinergiques à courte durée d'action (SAMA)

##### Ipratropium

*Posol.*

- adulte: asthme (à la demande) et BPCO (à la demande):
  - sol. inhal. (flacon press.): 3 à 4 x p.j. 40 µg
  - sol. inhal. nébul.: jusqu'à 4 x p.j. 0,25 à 0,50 mg
- enfant: asthme (à la demande):
  - sol. inhal. (flacon press.; 0-3 ans: +chambre d'expansion +masque, 4-6 ans: +chambre d'expansion): 3 à 4 x p.j. 40 µg
  - sol. inhal. nébul.: 0 à 5 ans 2 x p.j. 0,25 à 0,50 mg; 5 à 18 ans 2 x p.j. 0,50 mg

*ATROVENT (Boehringer Ingelheim)*

ipratropium, bromure

sol. inhal. (flacon press.) HFA

200 dos. 20 µg / 1 dos. R/ b € 10,90

sol. inhal. nébul. (unidose)

20 x 0,25 mg / 2 ml R/ b € 10,42

20 x 0,5 mg / 2 ml R/ b € 12,69

#### 4.1.2.2. Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)

##### Aclidinium

*Posol.*

traitement d'entretien de la BPCO: 2 x p.j. 322 µg

*BRETARIS (Covis)*

aclidinium (bromure)

poudre inhal. Genuair

1 x 60 dos. 322 µg / 1 dos. R/ b € 38,94

3 x 60 dos. 322 µg / 1 dos. R/ b € 91,80

##### Glycopyrronium

*Posol.*

traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 50 µg

*SEEBRI (Novartis Pharma)*



glycopyrronium (bromure)  
poudre inhal. (gél.) Breezhaler

30 x 50 µg (44 µg lib.) R/ b 42,99 €

90 x 50 µg (44 µg lib.) R/ b 101,79 €

## Tiotropium

*Posol.*

traitement d'entretien de la BPCO:

- *poudre à inhaler*: 1 x p.j. 7 à 10 µg (dose lib.)

- *sol. inhal.*: 1 x p.j. 5 µg

traitement d'entretien de l'asthme:

- *sol. inhal.*: à partir de 6 ans: 1 x p.j. 5 µg

*SPIRIVA (Boehringer Ingelheim)*

tiotropium (bromure)

sol. inhal. (cart.) Respimat

1 x 60 dos. 2,5 µg / 1 dos. R/ 35,31 €

3 x 60 dos. 2,5 µg / 1 dos. R/ 80,44 €

poudre inhal. (gél.) [Handihaler]

30 x 18 µg (10 µg lib.) R/ 35,38 €

*TIOTRAXA (SMB)*

tiotropium (bromure)

poudre inhal. (gél.) [Vertical-Haler]

30 x 7 µg (7 µg lib.) R/ b 22,74 €

90 x 7 µg (7 µg lib.) R/ b 52,95 €

(+ 1 Vertical-Haler)

## Uméclidinium

*Posol.*

traitement d'entretien de la BPCO: 1 x p.j. 55 µg

*INCRUSE (GSK)*

uméclidinium (bromure)

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. 55 µg / 1 dos. R/ b 42,99 €

3 x 30 dos. 55 µg / 1 dos. R/ b 101,79 €

### 4.1.3. Bêta<sub>2</sub>-mimétique + anticholinergique

#### Positionnement

- Voir 4.1.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Associations à courte durée d'action: à la demande en cas d'asthme et de BPCO.
- Associations à longue durée d'action: traitement d'entretien de la BPCO suivant un schéma fixe.




## Effets indésirables, grossesse et allaitement, interactions, précautions particulières, administration et posologie


- Ceux des différents constituants: voir 4.1.1. ( $\beta_2$ -mimétiques) et 4.1.2. (anticholinergiques).

### Associations à courte durée d'action (SABA + SAMA)

#### COMBIVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromure 0,5 mg / 2,5 ml  
salbutamol (sulfate) 2,5 mg / 2,5 ml  
sol. inhal. nébul. (unidose)


20 x 2,5 ml R/ b  12,39 €

60 x 2,5 ml R/ b  22,13 €


Posol. BPCO: 3 à 4 x/jour 1 ampoule

#### DUOVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromure 20 µg / 1 dos.  
fénotérol, bromhydrate 50 µg / 1 dos.  
sol. inhal. (flacon press.) HFA [inhalateur]

200 dos. R/ b  12,06 €


ipratropium, bromure 0,5 mg / 4 ml  
fénotérol, bromhydrate 1,25 mg / 4 ml  
sol. inhal. nébul. (unidose)


20 x 4 ml R/ b  13,92 €

### Associations à longue durée d'action (LABA + LAMA)

#### ANORO (GSK)

umécldinium (bromure) 55 µg / 1 dos.  
vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.  
poudre inhal. (unidose) Ellipta


1 x 30 dos. R/ b  49,80 €

3 x 30 dos. R/ b  128,98 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x/jour 1 dose

#### DUAKLIR (Covis)


aclidinium (bromure) 343 µg / 1 dos. (340 µg lib.)  
formotérol, fumarate 12 µg / 1 dos. (11,8 µg lib.)  
poudre inhal. Genuair


3 x 60 dos. R/ b  128,98 €


Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 2 x/jour 1 dose

#### SPIOLTO (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure) 2,5 µg / 1 dos.  
olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg / 1 dos.  
sol. inhal. (cart.) Respimat

1 x 60 dos. R/ b  49,80 €

3 x 60 dos. R/ b  128,98 €

3 x 60 dos. R/ b  127,76 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x/jour 2 doses

#### ULTIBRO (Novartis Pharma)

indacatérol (maléate) 85 µg  
glycopyrronium (bromure) 43 µg

poudre inhal. (gél.) Breezhaler

30 R/ b  49,80 €

90 R/ b  128,98 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x/jour 1 dose (+ 1 Breezhaler)

#### YANIMO (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromure) 2,5 µg / 1 dos.  
olodatérol (chlorhydrate) 2,5 µg / 1 dos.  
sol. inhal. (cart.) Respimat

1 x 60 dos. R/ 55,90 €

Posol. traitement d'entretien de la BPCO: 1 x/jour 2 doses (+ 1 Respimat)

### 4.1.4. Corticostéroïdes inhalés (CSI)

Les corticostéroïdes inhalés agissent surtout par leur effet anti-inflammatoire, et sont particulièrement efficaces sur l'inflammation de type éosinophilique des voies respiratoires observée dans l'asthme.

#### Positionnement

- Asthme:
  - Voir 4.1.
  - Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la base du traitement d'entretien.<sup>46</sup>



- L'administration systémique de corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire en cas de crise d'asthme sévère ou d'asthme sévère.<sup>52</sup>
- BPCO:
  - Voir 4.1.
  - L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints de BPCO avec des exacerbations fréquentes.<sup>31</sup> Selon les recommandations GOLD ils jouent surtout un rôle chez les patients atteints de BPCO avec une composante asthmatique et en cas d'éosinophilie sanguine  $\geq 300/\mu\text{l}$ .<sup>53 31</sup>
  - L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.<sup>54</sup>
- Certains dispositifs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.<sup>55</sup>
- Laryngite sous-glottique aiguë (faux croup): la nébulisation de corticostéroïdes a une place établie dans les formes sévères (en combinaison avec d'autres mesures); pour les formes plus légères, une administration orale de corticostéroïdes est proposée.<sup>56</sup>

## Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien.
- BPCO: traitement d'entretien de certaines formes sévères de BPCO.

## Effets indésirables

- Effets indésirables systémiques (voir 5.4.), surtout lors d'un usage prolongé de doses élevées; une insuffisance cortico-surrénalienne a été constatée chez les enfants à partir de doses journalières de 800  $\mu\text{g}$  de budésonide ou équivalent; d'autres effets indésirables systémiques tels qu'un retard de croissance ont été observés à doses plus faibles, et un effet négatif limité sur la taille finale ne peut être exclu [voir *Folia d'avril 2013*]. Chez l'adulte, une augmentation du risque fracturaire est possible.
- Enrouement, pharyngite et candidose orale, pharyngée et œsophagienne souvent asymptomatique; le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
- Risque accru de pneumonie et d'infections à mycobactéries en cas d'utilisation dans la BPCO.

## Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Pour la plupart des médicaments antiasthmatiques, les données n'indiquent pas de risque de tératogénicité, à l'exception des corticostéroïdes *par voie systémique*, pour lesquels un risque tératogène doit être mis en balance avec la sévérité de l'asthme (voir 5.4.). Le risque de tératogénicité pour les corticostéroïdes *inhalés* est minime parce qu'il n'y a quasi pas d'absorption systémique.

## Interactions

- Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*) avec un risque d'effets systémiques (entre autres syndrome de Cushing) lors de l'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entre autres l'association de fluticasone et du ritonavir). Le budésonide est de plus un substrat de la P-gp (voir *Tableau 1d. dans Intro.6.3.*).
- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).



## Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- La posologie doit être adaptée individuellement en fonction de la gravité de l'affection et du schéma thérapeutique global; la dose varie également selon la forme d'administration (aérosol doseur avec ou sans chambre d'expansion, poudre à inhaler, solution ou suspension pour nébuliseur, voir 4.1.).
- La posologie de départ est généralement faible; celle-ci peut être éventuellement augmentée en tenant compte du fait que le rapport bénéfice/risque est surtout favorable aux doses faibles.
- Lorsque la situation est stabilisée, il faut essayer de diminuer la dose.

### 4.1.4.1. Aérosol ou poudre

#### Béclométasone

*Posol.*

traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte: 2 x p.j. 50 à 400 µg (max. 800 µg p.j.) (faible dose: 100 à 200 µg p.j.; dose moyenne : > 200 à 400 µg p.j.; dose élevée: > 400 µg p.j.)
- enfant: 5 à 18 ans: 2 x p.j. 50 à 100 µg

*QVAR (Teva)*

béclométasone, dipropionate

sol. inhal. (flacon press.) Autohaler [déclenché par la resp.]

200 dos. 50 µg / 1 dos. R/ b € 14,12

200 dos. 100 µg / 1 dos. R/ b € 19,72

(chambre d'expansion pas indispensable; contient: gaz propulseur HFA 134a)

#### Budésonide

*Posol.*

- traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte: 1 à 2 x p.j. 200 à 800 µg (max. 1.600 µg p.j.) (faible dose: 200 à 400 µg p.j.; dose moyenne: > 400 à 800 µg p.j.; dose élevée: > 800 µg p.j.)
- enfant > 7 ans: 2 x p.j. 200 µg

- traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère (uniquement Turbohaler): 2 x p.j. 400 µg

*BUDESONIDE (Orion)*

budésonide

poudre inhal. Easyhaler

200 dos. 200 µg / 1 dos. R/ b € 20,27

*NOVOLIZER BUDESONIDE (Viatris)*

budésonide

poudre inhal. (cart.) [Novolizer]

1 x 200 dos. 200 µg / 1 dos. R/ b € 19,98

2 x 200 dos. 200 µg / 1 dos. R/ b € 32,41

(+ 1 Novolizer)



## Fluticasone

### Posol.

- traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte: 2 x p.j. 100 à 500 µg (max. 2.000 µg p.j.) (faible dose: 100 à 250 µg p.j.; dose moyenne: > 250 à 500 µg p.j.; dose élevée: > 500 µg p.j.)
- enfant: 1 à 6 ans: 2 x p.j. 100 µg; > 7 ans: 2 x p.j. 200 µg

- traitement d'entretien de la BPCO sévère à très sévère: 2 x p.j. 500 µg

### FLIXOTIDE (GSK)

fluticasone, propionate

poudre inhal. (unidose) Diskus

60 dos. 100 µg / 1 dos. R/ b 12,84 €

60 dos. 250 µg / 1 dos. R/ b 21,38 €

60 dos. 500 µg / 1 dos. R/ b 30,48 €

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. 50 µg / 1 dos. R/ b 12,67 €

120 dos. 250 µg / 1 dos. R/ b 30,48 €

### 4.1.4.2. Nébulisation

## Budésonide

### Posol.

traitement d'entretien de l'asthme adulte et enfant: 250 µg à 2 mg p.j.

### BUDESONIDE EG (EG)

budésonide

susp. inhal. nébul. (unidose)

20 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 21,56 €

60 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 44,17 €

20 x 1 mg / 2 ml R/ b 31,90 €

60 x 1 mg / 2 ml R/ b 70,92 €

### BUDESONIDE TEVA (Teva)

budésonide

susp. inhal. nébul. (unidose)

20 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 20,03 €

60 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 42,48 €

20 x 1 mg / 2 ml R/ b 29,66 €

60 x 1 mg / 2 ml R/ b 67,99 €

### BUDESONID SANDOZ (Sandoz)

budésonide

susp. inhal. nébul. (unidose)

20 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 20,03 €

60 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 40,86 €

20 x 1 mg / 2 ml R/ b 29,66 €

60 x 1 mg / 2 ml R/ b 65,04 €

### PULMICORT (AstraZeneca)

budésonide

susp. inhal. nébul. (unidose)

20 x 0,5 mg / 2 ml R/ b 21,56 €

20 x 1 mg / 2 ml R/ b 31,90 €

## Fluticasone

La fluticasone à nébuliser n'est plus disponible depuis novembre 2021.

### Posol.

traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte: 2 x p.j. 500 µg à 1 mg

- enfant: 2 x p.j. 250 à 500 µg





### 4.1.5. Bêta<sub>2</sub>-mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + CSI)

#### Positionnement

- Asthme:
  - Voir 4.1.
  - Des associations d'un β<sub>2</sub>-mimétique à longue durée d'action (LABA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI) peuvent être utilisées dans le traitement d'entretien de l'asthme persistant. Lorsque l'asthme est bien contrôlé, il faut envisager d'arrêter les LABA, et de poursuivre le traitement uniquement avec des CSI, de diminuer les doses du traitement combiné, ou (uniquement pour le formotérol) de passer à une stratégie "à la demande".<sup>47</sup>
- BPCO:
  - Voir 4.1.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien en cas de contrôle insuffisant par un CSI seul. Certaines associations avec le formotérol peuvent aussi être utilisées à la demande.
- BPCO avec des exacerbations fréquentes. Toutes les spécialités n'ont pas la BPCO comme indication dans le RCP.

#### Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

#### Administration et posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction du schéma thérapeutique global et des modalités d'administration. Les posologies mentionnées sont celles qui figurent dans le RCP; elles ne sont données qu'à titre indicatif. Les posologies destinées aux enfants sont aussi basées sur les sites *Kinderformularium* et *British National Formulary (BNF) for Children*; elles ne sont données qu'à titre indicatif.
- Chez l'enfant, les doses de LABA + CSI nécessaires afin d'obtenir un contrôle suffisant de l'asthme doivent être aussi faibles que possible.

##### AIRBUFO (Sandoz)

budésonide 160 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 4,5 µg / 1 dos.  
poudre inhal. (unidose) Forspiro  
2 x 60 dos. R/ b Ⓣ 29,55 €  
6 x 60 dos. R/ b Ⓣ 76,62 €  
budésonide 320 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 9 µg / 1 dos.  
poudre inhal. (unidose) Forspiro  
1 x 60 dos. R/ b Ⓣ 30,64 €  
3 x 60 dos. R/ b Ⓣ 74,95 €  
*Posol.*

##### ATECTURA (Novartis Pharma)

indacatérol (acétate) 125 µg  
mométasone, furoate 62,5 µg

poudre inhal. (gél.) Breezhaler

90 R/ b Ⓣ 93,07 €  
indacatérol (acétate) 125 µg  
mométasone, furoate 127,5 µg  
poudre inhal. (gél.) Breezhaler  
90 R/ b Ⓣ 93,07 €  
indacatérol (acétate) 125 µg  
mométasone, furoate 260 µg  
poudre inhal. (gél.) Breezhaler  
90 R/ b Ⓣ 93,07 €

*Posol.* asthme, traitement d'entretien  
chez l'adulte et l'enfant à partir de 12  
ans: 1 gél. 1 x/jour  
(+ 3 Breezhaler)

##### BUFOMIX (Orion)

budésonide 80 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 4,5 µg / 1 dos.  
poudre inhal. Easyhaler  
1 x 120 dos. R/ b Ⓣ 26,60 €  
budésonide 160 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 4,5 µg / 1 dos.  
poudre inhal. Easyhaler  
1 x 120 dos. R/ b Ⓣ 32,90 €  
3 x 120 dos. R/ b Ⓣ 76,62 €  
budésonide 320 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 9 µg / 1 dos.  
poudre inhal. Easyhaler  
1 x 60 dos. R/ b Ⓣ 32,90 €  
3 x 60 dos. R/ b Ⓣ 76,62 €  
*Posol.*



### FLUTIFORM (Mundipharma)

fluticasone, propionate 50 µg / 1 dos.  
(46 µg lib.)

formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos. (4,5 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 34,75 €

fluticasone, propionate 125 µg / 1 dos.  
(115 µg lib.)

formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos. (4,5 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 43,24 €

fluticasone, propionate 250 µg / 1 dos.  
(230 µg lib.)

formotérol, fumarate 10 µg / 1 dos. (9 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 59,55 €

(contient: gaz propulseur HFA 227ea)

### FLUTISACOMBO (EG)

salmétérol (xinafoate) 25 µg / 1 dos.  
(21 µg lib.)

fluticasone, propionate 250 µg / 1 dos.  
(220 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 31,41 €

*Posol.* asthme, traitement d'entretien chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans: 2 x/jour 2 doses

(contient: gaz propulseur HFA 134a)

### FLUTISAMIX (Orion)

salmétérol (xinafoate) 50 µg / 1 dos.  
(48 µg lib.)

fluticasone, propionate 250 µg / 1 dos.  
(238 µg lib.)

poudre inhal. Easyhaler

1 x 60 dos. R/ b 26,92 €

2 x 60 dos. R/ b 42,70 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg / 1 dos.  
(48 µg lib.)

fluticasone, propionate 500 µg / 1 dos.  
(476 µg lib.)

poudre inhal. Easyhaler

1 x 60 dos. R/ b 33,75 €

2 x 60 dos. R/ b 55,08 €

### INUVAIR (Chiesi)

béclométasone, dipropionate 100 µg / 1 dos.

formotérol, fumarate 6 µg / 1 dos.

poudre inhal. Nexthaler

1 x 120 dos. R/ b 42,95 €

3 x 120 dos. R/ b 93,07 €

sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 42,95 €

béclométasone, dipropionate 200 µg / 1 dos.

formotérol, fumarate 6 µg / 1 dos.

poudre inhal. Nexthaler

120 dos. R/ b 39,52 €

sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 39,43 €

*Posol.*

### RELVAR (GSK)

fluticasone, furoate 92 µg / 1 dos.

vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 50,98 €

3 x 30 dos. R/ b 109,98 €

fluticasone, furoate 184 µg / 1 dos.

vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 50,98 €

3 x 30 dos. R/ b 117,28 €

*Posol.*

### RELVAR (Abacus)

fluticasone, furoate 92 µg / 1 dos.

vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 50,98 €

3 x 30 dos. R/ b 109,98 €

fluticasone, furoate 184 µg / 1 dos.

vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 50,98 €

*Posol.*

(distribution parallèle)

### RELVAR (PI-Pharma)

fluticasone, furoate 92 µg / 1 dos.

vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.

poudre inhal. (unidose) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 50,98 €

3 x 30 dos. R/ b 109,98 €

*Posol.*

(distribution parallèle)

### SERETIDE (GSK)

salmétérol (xinafoate) 25 µg / 1 dos.  
(21 µg lib.)

fluticasone, propionate 50 µg / 1 dos.  
(44 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 23,52 €

salmétérol (xinafoate) 25 µg / 1 dos.  
(21 µg lib.)

fluticasone, propionate 125 µg / 1 dos.  
(110 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 28,64 €

salmétérol (xinafoate) 25 µg / 1 dos.  
(21 µg lib.)

fluticasone, propionate 250 µg / 1 dos.  
(220 µg lib.)

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 36,09 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg / 1 dos. (47 µg lib.)

fluticasone, propionate 100 µg / 1 dos.  
(92 µg lib.)

poudre inhal. (unidose) Diskus

60 dos. R/ b 26,07 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg / 1 dos. (47 µg lib.)

fluticasone, propionate 250 µg / 1 dos.  
(231 µg lib.)

poudre inhal. (unidose) Diskus

60 dos. R/ b 28,64 €

salmétérol (xinafoate) 50 µg / 1 dos. (47 µg lib.)

fluticasone, propionate 500 µg / 1 dos.  
(460 µg lib.)

poudre inhal. (unidose) Diskus

60 dos. R/ b 36,08 €

### SYMBICORT (AstraZeneca)

budésonide 160 µg / 1 dos.

formotérol, fumarate 4,5 µg / 1 dos.

poudre inhal. Turbohaler

1 x 120 dos. R/ b 32,90 €

3 x 120 dos. R/ b 76,62 €

susp. inhal. (flacon press.) [inhalateur]

120 dos. R/ b 34,38 €

budésonide 320 µg / 1 dos.

formotérol, fumarate 9 µg / 1 dos.

poudre inhal. Forte Turbohaler

1 x 60 dos. R/ b 32,90 €

3 x 60 dos. R/ b 76,62 €

### ZEPHIRUS (SMB)



budésonide 120 µg  
salmétérol (xinafoate) 20 µg  
poudre inhal. (gél.) [inhalateur]

60 R/ b 17,50 €  
180 R/ b 39,18 €

budésonide 240 µg  
salmétérol (xinafoate) 20 µg  
poudre inhal. (gél.) [inhalateur]

60 R/ b 19,76 €  
180 R/ b 45,12 €

*Posol.* asthme, traitement d'entretien  
chez l'adulte: 1 gél. 2 x/jour  
(+ 1 inhalateur)

#### 4.1.6. Bêta<sub>2</sub>-mimétique à longue durée d'action + anticholinergique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + LAMA + CSI)

##### Positionnement

- Asthme:
  - Voir 4.1.
  - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans<sup>51</sup>) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β<sub>2</sub>-mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI).<sup>46</sup> L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.<sup>46</sup> L'acéclidinium et l'uméclicidinium n'ont pas le traitement de l'asthme comme indication dans le RCP.
- BPCO:
  - Voir 4.1.
  - Une trithérapie LABA + LAMA + CSI est proposée chez les patients présentant des symptômes sévères et lorsque au moins deux exacerbations moyennes ou sévères se produisent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI)<sup>31 30</sup>, surtout en cas d'éosinophilie sanguine ≥ 300/µL.<sup>31</sup> La plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie > 300/µL, ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie. On observe par contre une augmentation du risque de pneumonie.

##### Indications (synthèse du RCP)

- Association indacatérol + glycopyrronium + mométasone: traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.
- Autres associations: traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère chez les adultes chez qui une bithérapie CSI + LABA ou LAMA + LABA n'est pas suffisamment efficace.
- Association béclométasone + formotérol + glycopyrronium: aussi traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.

##### Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

###### ENERZAIR (Novartis Pharma)

indacatérol (acétate) 114 µg  
glycopyrronium (bromure) 46 µg  
mométasone, furoate 136 µg  
poudre inhal. (gél.) Breezhaler

90 R/ b 163,79 €

*Posol.* asthme, traitement d'entretien de la forme sévère chez l'adulte: 1 gél. 1 x/jour  
(+ 1 Breezhaler)

###### TRELEGY (GSK)

fluticasone, furoate 92 µg / 1 dos.  
uméclicidinium (bromure) 55 µg / 1 dos.  
vilantérol (trifénatate) 22 µg / 1 dos.  
poudre inhal. (unidosé) Ellipta

1 x 30 dos. R/ b 63,34 €

3 x 30 dos. R/ b 163,79 €

*Posol.* BPCO, traitement d'entretien des formes modérées à sévères: 1 x/jour 1 dose

###### TRIMBOW (Chiesi)

béclométasone, dipropionate 88 µg / 1 dos.  
formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos.  
glycopyrronium (bromure) 9 µg / 1 dos.  
poudre inhal. [Nexthaler]

1 x 120 dos. R/ b 63,99 €

3 x 120 dos. R/ b 165,44 €

béclométasone, dipropionate 87 µg / 1 dos.



formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos.	sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]	budésonide 160 µg / 1 dos.
glycopyrronium (bromure) 9 µg / 1 dos.	1 x 120 dos. R/ b 63,34 €	susp. inhal. (flacon press.) Aerosphere
sol. inhal. (flacon press.) [inhalateur]	3 x 120 dos. R/ b 163,79 €	1 x 120 dos. R/ b 63,34 €
1 x 120 dos. R/ b 63,99 €		3 x 120 dos. R/ b 163,79 €
3 x 120 dos. R/ b 165,44 €	<i>TRIXEO (AstraZeneca)</i>	<i>Posol</i> . BPCO, traitement d'entretien des
béclométasone, dipropionate 172 µg / 1 dos.	formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos.	formes modérées à sévères: 2 x/jour 2
formotérol, fumarate 5 µg / 1 dos.	glycopyrronium (bromure) 7,2 µg / 1 dos.	doses
glycopyrronium (bromure) 9 µg / 1 dos.		(contient: gaz propulseur HFA 134a)

#### 4.1.7. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes exercent à la fois une action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice.

##### Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: traitement d'entretien, comme alternative aux corticostéroïdes inhalés dans les formes légères, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, et comme traitement complémentaire dans les formes plus sévères. Ils sont moins efficaces que les CSI et exposent à des effets indésirables neuropsychiatriques rares mais potentiellement graves.<sup>47 57</sup>
- Dans la rhinoconjonctivite allergique (rhume des foins), le montélukast ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H1 oraux<sup>58</sup>, mais les données pour le montélukast sont beaucoup moins nombreuses. Il pourrait avoir une place chez les patients qui souffrent également d'asthme (voir 12.4.1.). La rhinoconjonctivite allergique n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP.
- Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'ont pas de place dans la BPCO et n'ont pas cette indication dans le RCP.<sup>31</sup>

##### Indications (synthèse du RCP)

- Asthme: traitement d'entretien, prévention de l'asthme d'effort.

##### Effets indésirables

- Céphalées, troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques avec rarement hyperbilirubinémie et hépatite.
- Rare: troubles neuropsychiatriques tels que rêves anormaux, insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, hallucinations, désorientation, pensées et comportements suicidaires, troubles obsessionnels compulsifs, bégaiement [voir *Folia de décembre 2019*]; syndrome de Churg-Strauss (vascularite systémique), surtout observés lors de la diminution de la dose des corticostéroïdes administrés par voie systémique.

##### Interactions

- Le montélukast est un substrat du CYP2C8 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

##### Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- Les données d'utilisation du montélukast pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes.



## Montelukast

### Posol.

traitement d'entretien de l'asthme:

- adulte et adolescent > 15 ans: 10 mg p.j. en 1 prise
- enfant: 6 m-5 ans: 4 mg p.j. et 6-14 ans: 5 mg p.j.

### MONTELUKAST AB (Aurobindo)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 17,59 €

98 x 10 mg R/ b € 49,98 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 17,59 €

98 x 4 mg R/ b € 47,49 €

28 x 5 mg R/ b € 17,59 €

98 x 5 mg R/ b € 49,98 €

### MONTELUKAST EG (EG)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 17,60 €

98 x 10 mg R/ b € 50,05 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 17,60 €

98 x 4 mg R/ b € 48,10 €

28 x 5 mg R/ b € 17,60 €

98 x 5 mg R/ b € 50,05 €

### MONTELUKAST EG (Impexeco)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

98 x 10 mg R/ b € 50,05 €  
(importation parallèle)

### MONTELUKAST KRKA (KRKA)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 17,59 €

98 x 10 mg R/ b € 49,98 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 17,59 €

98 x 4 mg R/ b € 47,49 €

28 x 5 mg R/ b € 17,59 €

98 x 5 mg R/ b € 49,98 €

### MONTELUKAST SANDOZ (Sandoz)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 18,33 €

56 x 10 mg R/ b € 30,43 €

98 x 10 mg R/ b € 50,02 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 18,18 €

98 x 4 mg R/ b € 49,39 €

28 x 5 mg R/ b € 18,18 €

98 x 5 mg R/ b € 50,02 €

### MONTELUKAST SANDOZ (Impexeco)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

98 x 10 mg R/ b € 50,02 €  
(importation parallèle)

### MONTELUKAST TEVA (Teva)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 18,33 €

56 x 10 mg R/ b € 31,33 €

98 x 10 mg R/ b € 50,40 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 18,33 €

98 x 4 mg R/ b € 47,51 €

28 x 5 mg R/ b € 18,33 €

98 x 5 mg R/ b € 50,40 €

gran. (sachet)

28 x 4 mg R/ b € 18,33 €

98 x 4 mg R/ b € 47,51 €

### MONTELUKAST TEVA (Impexeco)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

98 x 10 mg R/ b € 50,40 €  
(importation parallèle)

### SINGULAIR (Organon)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

28 x 10 mg R/ b € 18,19 €

98 x 10 mg R/ b € 51,86 €

compr. à croquer

28 x 4 mg R/ b € 18,19 €

98 x 4 mg R/ b € 49,39 €

28 x 5 mg R/ b € 18,19 €

98 x 5 mg R/ b € 51,86 €

### SINGULAIR (PI-Pharma)

montelukast (sodium)

compr. pellic.

98 x 10 mg R/ b € 51,86 €  
(importation parallèle)

## 4.1.8. Théophylline

La théophylline agit surtout par un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires et possède un effet anti-inflammatoire.

### Positionnement

- Voir 4.1.
- Asthme: la théophylline est encore utilisée exceptionnellement comme traitement d'entretien de l'asthme sévère, surtout lorsque les corticostéroïdes inhalés en association à des  $\beta_2$ -mimétiques inhalés à longue durée d'action ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.<sup>46</sup>



- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.<sup>59</sup>
- La théophylline a une balance bénéfice-risque négative chez l'enfant et la personne âgée en raison de ses effets secondaires possibles et de sa marge thérapeutique-toxique étroite.

## Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de fond de l'asthme et de la BPCO (mais voir rubrique Positionnement).

## Effets indésirables

- **La théophylline est un médicament avec une marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Troubles gastro-intestinaux, effets centraux (insomnie, anxiété, irritabilité, agitation), palpitations.
- Surtout en cas de surdosage (théophyllinémie > 20 µg/ml), aussi effets métaboliques comme hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque, convulsions. Un surdosage peut avoir une issue fatale.

## Grossesse et allaitement

- Un contrôle sous-optimal de l'asthme pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes, telles qu'un faible poids de naissance, la nécessité d'une césarienne et l'apparition d'une hypertension gravidique. Un contrôle adéquat de l'asthme diminue probablement ces risques. Les principes généraux de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte ne diffèrent pas de ceux chez les autres patients asthmatiques. Une exacerbation aiguë nécessite une prise en charge en urgence tant pour traiter l'asthme de la patiente que pour éviter l'hypoxie fœtale.
- L'utilisation au premier trimestre est possible, mais un autre traitement est préférable en fin de grossesse et pendant l'allaitement en raison d'un risque d'
  - inhibition des contractions utérines et prolongement du travail, et de
  - toxicité chez le nouveau-né (tachycardie, nervosité, vomissements) lors de l'utilisation en fin de grossesse, pendant le travail ou l'allaitement.

## Interactions

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments qui peuvent provoquer des convulsions (voir Intro.6.2.8).
- Hautes doses de théophylline: augmentation du risque d'hypokaliémie en association aux  $\beta_2$ -mimétiques (surtout en cas d'administration parentérale ou lors de nébulisation).
- Diminution de l'effet de l'adénosine.
- L'érythromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la théophylline.
- La théophylline est un substrat du CYP1A2, avec entre autres une diminution de son effet par la fumée de cigarettes et un effet renforcé en cas d'association avec la ciprofloxacine et la norfloxacine (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3). L'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante de la théophyllinémie.

## Précautions particulières

- **La théophylline présente une marge thérapeutique-toxique étroite, et des variations importantes de sa vitesse de métabolisation.**
- La prudence s'impose chez les enfants, chez les personnes âgées, chez les patients présentant des arythmies ou d'autres maladies cardiaques, chez les patients atteints d'hypertension, d'épilepsie, d'hyperthyroïdie ou d'un ulcère peptique, et chez les patients présentant un risque d'hypokaliémie.
- En cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, les doses doivent être réduites.
- Chez les enfants, il existe des règles particulières pour déterminer la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- Une concentration plasmatique de théophylline entre 10 et 20 µg/ml est traditionnellement considérée comme optimale, mais une concentration plasmatique entre 5 et 15 µg/ml pourrait être aussi efficace avec moins d'effets indésirables.



## Posologie

- La dose doit être adaptée individuellement en fonction de l'effet thérapeutique, des taux plasmatiques et des effets indésirables éventuels (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).

*Posol.*

traitement d'entretien de l'asthme: débiter par 300 à 600 mg p.j.; augmenter la dose de 25% tous les trois jours, en se basant de préférence sur la théophyllinémie. Dose journalière à administrer en 1 prise

**XANTHIUM (SMB)** 

théophylline

gél. lib. prol.

60 x 200 mg R/ b  8,95 €

60 x 300 mg R/ b  10,19 €

60 x 400 mg R/ b  11,03 €

## 4.2. Antitussifs, mucolytiques et expectorants

### 4.2.1. Antitussifs

#### Positionnement

- La toux aiguë ou subaiguë ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux. La cause de la toux doit toujours être recherchée; dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection aiguë des voies respiratoires dont l'évolution est spontanément favorable.<sup>60</sup>
- Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive, puisque la toux est un mécanisme protecteur en cas de production de sécrétions.<sup>61</sup>
- La toux chronique (> 8 semaines chez les adultes et toux quotidienne pendant au moins 4 semaines chez les enfants<sup>62</sup>) peut être causée par l'exposition au tabac, certains médicaments (p.ex. IECA), une pathologie ORL ou pulmonaire, un reflux gastro-œsophagien ou par une hypersensibilité du réflexe de toux. Dans les affections pulmonaires obstructives, la toux est souvent due à l'obstruction des voies respiratoires, et des bronchodilatateurs et/ou des corticostéroïdes inhalés sont alors indiqués.<sup>63</sup>
- L'efficacité des antitussifs en cas de toux sèche n'est pas suffisamment étayée, tant chez l'enfant que chez l'adulte. La codéine, le dextrométhorphan et la noscapine comme antitussifs ont fait l'objet d'études limitées.<sup>64</sup> Il existe peu ou pas de données concernant les autres antitussifs.
- Antitussifs chez l'enfant [*voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) d'avril 2013 et de juin 2015*].
  - Les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans, et sont à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans.
  - Pour les enfants plus âgés, il revient au médecin de décider, mais vu le manque de données solides et le risque d'effets indésirables graves, il ne semble pas souhaitable de prescrire des antitussifs.
  - Il faut informer les parents des enfants qui toussent que le traitement antitussif peut masquer les signes d'alarme d'une pneumonie ou d'autres complications graves.<sup>61</sup>
  - L'extrapolation des doses adultes aux enfants n'est pas étayée, et des études de dosages spécifiques à l'enfant font généralement défaut.
- Codéine et dérivés (dihydrocodéine, éthylmorphine)
  - La codéine est une prodrogue qui est métabolisée en morphine.
  - Ces antitussifs peuvent être à l'origine d'un usage abusif. Toutes les préparations à base de codéine sont soumises à prescription depuis 2013 [*voir Folia de mars 2013*].



- La codéine peut aussi être prescrite en magistrale sous forme de sirop: "Sirop sans sucre pour adultes à 15 mg de codéine phosphate/5 ml FTM".
- La codéine est aussi utilisée comme analgésique (*voir 8.3*).
- Le dextrométophane a des propriétés semblables à celles des opioïdes, et est aussi, comme la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Un usage abusif du dextrométophane a été décrit, en particulier chez les adolescents, afin d'obtenir des effets psychotropes (*voir Folia d'août 2019*).
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est accru.

## Contre-indications

- **Tous les antitussifs sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans** et sont à déconseiller chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.
- La codéine, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans et sont à déconseiller chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans qui présentent des problèmes respiratoires.
- Crise d'asthme aiguë, insuffisance respiratoire.
- Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: aussi celles des opioïdes (*voir 8.3*).
- Codéine et éthylmorphine: aussi les femmes allaitantes, les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6.
- Dextrométophane: aussi l'association avec des IMAO et l'insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Les suppositoires qui contiennent des dérivés terpéniques (entre autres eucalyptol, camphre) sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ces antitussifs dits "naturels" sont également à déconseiller avant l'âge de 12 ans.
- Sur le site Web "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

## Effets indésirables

- Chez les personnes âgées et les enfants, des effets indésirables graves surviennent plus fréquemment, même aux doses habituelles.
- Vertiges, troubles gastro-intestinaux.
- Dépendance: rare lors d'un usage normal, mais usage abusif possible, surtout avec la codéine et le dextrométophane.
- Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).
- Dextrométophane, noscapine: aussi excitation, confusion, ataxie et dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Clopérasatine: aussi des effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3*).
- Suppositoires à base de dérivés terpéniques (eucalyptol...): troubles neurologiques, notamment des convulsions, lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, des troubles digestifs, vertiges et difficultés respiratoires peuvent aussi apparaître.

## Grossesse et allaitement

- **La prise d'antitussifs avec des propriétés morphiniques (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine) en fin de grossesse et pendant l'accouchement peut entraîner chez le nouveau-né une dépression respiratoire ainsi que des manifestations de sevrage.**
- **La codéine et l'éthylmorphine sont contre-indiquées en période d'allaitement:** avec la codéine, des problèmes sérieux chez l'enfant ont été décrits lorsque la mère est un métaboliseur ultrarapide de la codéine.
- La noscapine et le dextrométophane peuvent être utilisés brièvement au cours de la grossesse ou de l'allaitement.





## Interactions

- Codéine, dihydrocodéine et éthylmorphine, et, dans une moindre mesure, dextrométhorphan et noscapine: sédation excessive, et dépression respiratoire en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- Dextrométhorphan: syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres substances à action sérotoninergique (voir Intro.6.2.4.).
- La codéine (prodrogue), le dextrométhorphan, la dihydrocodéine et l'éthylmorphine (prodrogue) sont des substrats du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec entre autres une conversion ralentie de la codéine et de l'éthylmorphine en morphine en cas d'association à un inhibiteur du CYP2D6.
- La noscapine est un inhibiteur du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.), avec augmentation de l'effet des antagonistes de la vitamine K.

## Précautions particulières

- Codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine: la prudence s'impose chez les patients insuffisants rénaux en raison d'un renforcement d'effet; la prudence s'impose chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'un risque accru de coma.

## Codéine

*Posol.*  
adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

### BRONCHODINE (Pharmacobel)

codéine, phosphate  
sirop sol.  
180 ml 10 mg / 5 ml R/ 11,38 €

### TOULARYNX CODEINE (Qualiphar)

codéine, phosphate  
sirop sol.  
180 ml 3,83 mg / 5 ml R/ 11,38 €

## Dextrométhorphan

*Posol.*  
adulte: jusqu'à 4 x p.j. 10 à 30 mg


### ACATAR MONO (SMB)

dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
125 ml 15 mg / 5 ml 7,83 €

### BISOLVON TOUX SÈCHE (Opella)

dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
180 ml 10 mg / 5 ml 10,78 €

### BRONCHOSDAL


DEXTROMETHORPHAN (Johnson & Johnson Consumer)   
dextrométhorphan, bromhydrate

sirop sol. (sans sucre)  
200 ml 10 mg / 5 ml 10,66 €

### DEXTROMETHORPHAN TEVA (Teva)

dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
180 ml 7,5 mg / 5 ml 6,93 €

### TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN

(Qualiphar)   
dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
180 ml 7,5 mg / 5 ml 9,62 €  
sirop sol. (sans sucre) Goût eucalyptus

180 ml 7,5 mg / 5 ml 10,93 €  
sirop sol. (sans sucre) Forte  
160 ml 15 mg / 5 ml 11,31 €  
200 ml 15 mg / 5 ml 12,48 €

### VICKS TOUX SÈCHE (Procter & Gamble)

dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol.  
180 ml 6,65 mg / 5 ml 7,28 €

### ZIRORPHAN (I.D. Phar)

dextrométhorphan, bromhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
150 ml 7,5 mg / 5 ml 8,70 €



## Dihydrocodéine

*Posol.*  
adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg

*PARACODINE (DHL Pharma Logistics)*  
dihydrocodéine, hydrogénotartrate  
compr. enr.  
20 x 10 mg R/ 3,92 €  
sirop sol.  
150 ml 12 mg / 5 ml R/ 10,00 €

## Éthylmorphine

*Posol.*  
adulte: jusqu'à 3 x p.j. 5 à 20 mg

*CODETHYLIN (BePharBel)*  
éthylmorphine, chlorhydrate  
compr.  
50 x 5 mg R/ 14,78 €

## Noscapine

*Posol.*  
adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg

*NOSCA-MéRéPRINE (Cooper Consumer Health)*  
noscapine, chlorhydrate  
compr. enr.  
20 x 15 mg 7,50 €  
40 x 15 mg 11,50 €  
sirop sol.  
150 ml 5 mg / 5 ml 8,50 €  
300 ml 5 mg / 5 ml 12,50 €

## Autres antitussifs

### Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

*EUPHON (Mayoly)*  
Sisymbrium officinale [extrait sec]  
pâte à sucer orophar.  
50 x 10 mg 7,44 €

*LEVOTUSS (Therabel)*  
lévodropropizine

sirop sol.  
200 ml 30 mg / 5 ml R/ 8,93 €

*LYSOTOSSIL (Zambon)*  
clopéastine, chlorhydrate  
compr.  
30 x 10 mg 6,33 €  
clopéastine, fendizoate

sirop sol.  
200 ml 17,7 mg / 5 ml 9,19 €

*THERAFIXX-TUSSO (Haleon)*  
butamirate, citrate  
sirop sol. (sans sucre) Adulte  
200 ml 7,5 mg / 5 ml 9,48 €



## 4.2.2. Mucolytiques et expectorants

### Positionnement

- L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte.
- Concernant l'emploi chez l'enfant, voir les recommandations de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) du 25 avril 2013 et du 3 juin 2013.
- L'utilité des mucolytiques et des expectorants, en prévention des exacerbations de BPCO, n'est pas clairement établie. Un effet très limité a été retrouvé, mais l'interprétation de ces résultats est difficile en raison des nombreuses limites méthodologiques des études publiées.<sup>31</sup>
- Dans des indications spécifiques, comme la mucoviscidose et en cas de ventilation assistée, les mucolytiques peuvent être utiles en inhalation ou en instillation dans la trachée.<sup>65 66</sup>
- Les associations sont obsolètes: leur efficacité n'est pas prouvée et le risque d'effets indésirables est plus élevé. Les préparations composées contre la toux et le rhume ont été retirées du marché en 2020. Cette décision de l'AFMPS ne s'applique pas aux préparations composées contre la toux à base de plantes qui restent autorisées sur base de "l'usage traditionnel".
- La dornase alfa diminue la viscosité et l'adhésivité des expectorations en cas de mucoviscidose.<sup>65</sup> Elle n'a pas été étudiée dans les bronchectasies dues à d'autres étiologies.<sup>67</sup>
- L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (voir 20.1.1.7).<sup>66</sup>

### Indications (synthèse du RCP)

- Affections des voies respiratoires supérieures avec toux productive.
- Acétylcystéine: aussi intoxication aiguë au paracétamol.
- Dornase alfa: mucoviscidose.

### Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans.
- Guaïfénésine: enfants de moins de 6 ans.
- Erdostéine: également insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique (RCP).

### Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux en cas d'administration orale.
- Acétylcystéine: aussi réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à un œdème angioneurotique ou un bronchospasme) lors d'une administration intraveineuse en cas d'intoxication aiguë au paracétamol.
- Ambroxol et bromhexine: rarement aussi réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves [voir Folia de juillet 2015].

### Grossesse et allaitement

- Grossesse
  - L'acétylcystéine et la dornase alfa peuvent être utilisées pendant la grossesse.
  - La bromhexine peut être utilisée au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres.
  - Il n'y a pas suffisamment de données concernant les autres mucolytiques.
- Allaitement
  - L'acétylcystéine, la dornase alfa et la bromhexine sont probablement sûres pendant l'allaitement.
  - Il n'y a pas suffisamment de données concernant la carbocistéine.

### Précautions particulières

- La prudence s'impose en cas (d'antécédents) d'ulcère peptique.



- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

## Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité de ces médicaments en cas de toux et d'expectorations et dans la prévention des exacerbations de BPCO, aucune posologie n'est mentionnée.

### 4.2.2.1. Dérivés de la cystéine

#### Acétylcystéine

##### ACETYLCYSTEINE EG (EG)

acétylcystéine

gél.

30 x 200 mg 7,01 €

compr. efferv.

10 x 600 mg 6,47 €

30 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 11,41 €

60 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 15,25 €

sol. (gran., sachet)

30 x 200 mg 7,01 €

10 x 600 mg 6,02 €

30 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 11,41 €

60 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 15,25 €

##### LYSOMUCIL (Zambon)

acétylcystéine

compr.

10 x 600 mg 6,36 €

30 x 600 mg 12,90 €

compr. efferv.

14 x 600 mg 7,98 €

30 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 11,43 €

60 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 15,29 €

sol. (gran., sachet)

30 x 200 mg 7,50 €

14 x 600 mg 8,72 €

30 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 11,43 €

60 x 600 mg a<sup>†</sup> ⊖ 15,29 €

sirop sol. (sans sucre) Junior

100 ml 100 mg / 5 ml 6,08 €

sirop sol. (sans sucre)

200 ml 200 mg / 5 ml 10,06 €

sol. inj./perf./instill./inhal. nébul. i.m./i.v./auric./endotrach./inhal./nas. [amp.]

20 x 300 mg / 3 ml R/ a<sup>†</sup> ○ 13,48 €

#### Carbocistéine

##### MUCO RHINATHIOL (Opella)

carbocistéine

sirop sol. Enfants



200 ml 100 mg / 5 ml 8,99 €  
sirop sol. (sans sucre) Adultes Sans sucre  
250 ml 250 mg / 5 ml 10,43 €

**SIROXYL CARBOCISTÉINE (Melisana)**

carbocistéine  
sirop sol. Enfants  
125 ml 100 mg / 5 ml (2 %) 4,53 €  
sirop sol.  
250 ml 250 mg / 5 ml (5 %) 7,89 €  
sirop sol. (sans sucre) Sans Sucre  
300 ml 250 mg / 5 ml (5 %) 10,00 €

**Erdostéine**

**MUCODOX (Cooper Consumer Health)**

erdostéine  
gél.  
14 x 300 mg 10,70 €  
56 x 300 mg 30,73 €

**4.2.2.2. Bromhexine**

**BISOLVON TOUX GRASSE (Opella)**  
bromhexine, chlorhydrate  
compr. (séc. quantit.)  
50 x 8 mg 11,49 €  
sirop sol. (sans sucre)  
200 ml 8 mg / 5 ml 11,36 €  
sol. inhal. nébul. [flac. compte-gouttes]

100 ml 2 mg / 1 ml (0,2 %) 9,53 €  
**BROMHEXINE EG (EG)**  
bromhexine, chlorhydrate  
compr. (séc. non quantit.)  
50 x 8 mg 9,07 €

**TOULARYNX BROMHEXINE (Qualiphar)**  
bromhexine, chlorhydrate  
sirop sol. (sans sucre)  
180 ml 5 mg / 5 ml 12,14 €

**4.2.2.3. Dornase alfa**

**PULMOZYME (Roche)**  
dornase alfa [biosynthétique]  
sol. inhal. nébul. [amp.]  
30 x 2,5 mg / 2,5 ml R/a 484,56 €

**4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers**

**BRONCHOSEDAL HERBAL (Johnson & Johnson Consumer)**  
Hedera helix [extrait sec]  
sirop sol. (sans sucre)  
100 ml 41,25 mg / 5 ml 11,95 €

**BRONCHOSEDAL MUCUS (Johnson & Johnson Consumer)**  
guaïfénésine  
sirop sol. Menthol  
150 ml 100 mg / 5 ml 10,48 €  
sirop sol. Miel & Citron

300 ml 100 mg / 5 ml 13,84 €  
**HEDERA-MéRéPRINE (Vemedia)**  
Hedera helix [extrait sec]  
sirop sol. (sans sucre)  
150 ml 27 mg / 5 ml 12,50 €



<i>PULMOCAP THYMUS (Conforma)</i> Thymi herba [extrait fluide] sirop sol. (sans sucre) 200 ml 550 mg / 5 ml 11,96 €	250 ml 750 mg / 5 ml 13,15 €		Thymus vulgaris [extrait fluide] sirop sol. (sans sucre) 180 ml 325 mg / 5 ml 11,38 €
<i>THYMOSEPTINE (Tilman)</i> Thymus vulgaris [extrait fluide] sirop sol. 150 ml 750 mg / 5 ml 9,86 €	<i>TOULARYNX (Qualiphar)</i> guaïfénésine sirop sol. (sans sucre) 180 ml 66 mg / 5 ml 10,94 €	<i>GUAIFENESINE</i>	<i>VICKS TOUX GRASSE (Procter &amp; Gamble)</i> guaïfénésine sirop sol. 180 ml 66 mg / 5 ml 7,28 €
	<i>TOULARYNX THYM (Qualiphar)</i>		

### 4.2.3. Préparations à base de plantes

Ce chapitre concerne les préparations à base de plantes, approuvées sur base de « l'usage traditionnel » [voir *Folia d'avril 2011*].

#### Posologie

- Etant donné les incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, aucune posologie n'est mentionnée.

*BRONCHOSTOP DUO (Perrigo)*  
Thymi herba [extrait sec] 51,1 mg  
Althaea radix [extrait sec] 4,5 mg  
past.  
20 8,99 €  
Thymi herba [extrait sec] 0,04 g / 5 ml  
Althaea radix [extrait fluide] 0,276 g / 5 ml  
sirop sol.  
120 ml 9,99 €  
200 ml 12,99 €

## 4.3. Médicaments divers dans des pathologies respiratoires

### 4.3.1. Analeptiques respiratoires

#### 4.3.1.1. Doxapram

##### Positionnement

- Le doxapram n'a qu'une place très limitée, p.ex. dans l'insuffisance respiratoire postopératoire.<sup>68</sup>

*DOPRAM (Eumedica)*  
doxapram, chlorhydrate  
sol. inj./perf. i.v. [amp.]  
5 x 5 ml 20 mg / 1 ml U.H. [41 €]

#### 4.3.1.2. Caféine

##### Positionnement

- La caféine est utilisée dans l'apnée chez les prématurés, les céphalées post-ponction durale et l'apnée



postopératoire (cette dernière n'est pas mentionnée dans le RCP).

### Indications (synthèse du RCP)

- Cafeine Sterop®: céphalées post-ponction durale.
- Gencebok®: apnée primaire du nouveau-né prématuré.

#### CAFEINE STEROP (Sterop)

caféine

sol. inj./perf. i.v. [amp.]

10 x 25 mg / 2 ml U.H. [17 €]

sol. perf. i.v. [amp.]

10 x 250 mg / 1 ml R/

#### GENCEBOK (Gennisium)

caféine, citrate

sol. perf./buv. i.v./or. [amp.]

50 x 10 mg / 1 ml (éq. caféine 5 mg/1 ml) U.H. [396 €]

(administration par perfusion ou par sonde naso-gastrique)

### 4.3.2. Surfactants

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie de l'insuffisance respiratoire du nouveau-né (syndrome de détresse respiratoire et maladie des membranes hyalines).<sup>69</sup>

#### CUROSURF (Chiesi)

surfactant [origine porcine]

susp. instill. endotrach.

1 x 120 mg / 1,5 ml U.H. [499 €]

1 x 240 mg / 3 ml U.H. [892 €]

### 4.3.3. Médicaments de la fibrose pulmonaire

Le nintédanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases.

La pirfénidone est un immunosuppresseur avec des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires.

#### Positionnement

- Un léger ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire (critères spirométriques) a été observé avec ces médicaments. La mortalité est probablement diminuée sous pirfénidone.<sup>70</sup>

#### Indications (synthèse du RCP)

- Fibrose pulmonaire idiopathique.
- Nintédanib: aussi certaines formes de pneumopathies interstitielles diffuses.

#### Contre-indications

- Nintédanib: **grossesse**, allergie à l'arachide ou au soja (RCP).
- Pirfénidone: antécédent d'angio-œdème sous pirfénidone, traitement concomitant par fluvoxamine (voir rubrique Interactions), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).



## Effets indésirables

- Nintédanib: diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, hémorragies et thrombo-embolies, rarement atteinte hépatique grave, anévrisme et dissection aortique.
- Pírfénidone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité (parfois fatale) et toxicité hématologique.

## Grossesse et allaitement


- Le nintédanib est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Pírfénidone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement par manque de données.

## Interactions

- La pírfénidone est un substrat du CYP1A2, dont l'effet est entre autres réduit par la fumée de cigarette (voir *Tableau 1c. dans Intro.6.3.*); l'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante des taux plasmatiques de pírfénidone. Selon le RCP, l'usage concomitant de la fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2) est contre-indiqué.

## Précautions particulières


- Nintédanib: contrôle de la tension artérielle et de la fonction hépatique.
- Pírfénidone: contrôle de la fonction hépatique avant et pendant toute la durée du traitement.

**ESBRIET (Roche)**   
pírfénidone  
compr. pellic.  
252 x 267 mg U.H. [2.046 €]  
84 x 801 mg U.H. [2.046 €]

nintédanib (ésilate)  
caps. molle  
60 x 100 mg U.H. [2.248 €]  
60 x 150 mg U.H. [2.248 €]

60 x 100 mg U.H. [2.248 €]  
(distribution parallèle)

**OFEV (Abacus)**  
nintédanib (ésilate)  
caps. molle

**PIRFENIDONE ACCORD (Accord)**   
pírfénidone  
compr. pellic.  
252 x 267 mg U.H. [732 €]  
84 x 801 mg U.H. [732 €]

**OFEV (Boehringer Ingelheim)**

## Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-13)
2. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>History and examn>Risk Factors*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/history-exam> (consulté le 2023-10-13)
3. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Diagnosis>Criteria*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/criteria> (consulté le 2023-10-13)
4. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Follow Up>Monitoring*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/monitoring> (consulté le 2023-10-13)
5. **BMJ Best Practice**, *Bronchiolitis>Management>Approach>Treatments with limited or no evidence*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/28/management-approach> (consulté le 2023-10-13)
6. **Dynamed**, *Wheezing in Children - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/wheezing-in-children-approach-to-the-patient#MANAGEMENT> (consulté le 2023-10-13)
7. **Dynamed**, *Asthma Exacerbation in Adults and Adolescents>Overview and Recommendations>Management*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-exacerbation-in-adults-and-adolescents#MANAGEMENT\\_RECOMMENDATIONS](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-exacerbation-in-adults-and-adolescents#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS) (consulté le 2023-10-13)





8. **BMJ Best Practice**, *Asthma in children>Management>Treatment Algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782/treatment-algorithm#!> (consulté le 2023-10-13)
9. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Treatment Algorithms*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-13)
10. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach> Exercise-induced bronchoconstriction*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-13)
11. **Dynamed**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Management Overview*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction#GUID-FF4E3444-F679-42BC-A421-5EBC5806B78E> (consulté le 2023-10-13)
12. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management, Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-13)
13. **BMJ Best Practice**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-15)
14. **Amrol D. J.**, *How Does Single Maintenance and Reliever Therapy Fare in the Real World?*, NEJM J Watch, 2022
15. **Rédaction Prescrire**, *Asthme modéré à sévère non contrôlé*, La Revue Prescrire, 2023
16. **Global Initiative for Asthma**, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2023) Full Report*, 2023
17. **Schofield Pat**, *The Assessment of Pain in Older People: UK National Guidelines*, Age and Ageing, 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afx192>[https://watermark.silverchair.com/afx192.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAclwggG-BgkqhkiG9w0BBwagggGvMIIBqwIBADCCAAQGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMen55zLYbYKEn5qM\\_AgEQgIIBdcPi4FvCt1AG3AKylail0mv6FH08AbcESTzu1b5R0RsdC\\_u57PnHgkktvZ8KC82vDN67y4-jLlcBIK9kZIJTJqqz6qqyMFIP\\_KNe-ML5n8AafQsjAKfhLoav7dYPkjk6SEDIyMlePa-t3kPq\\_NtV\\_sBXIDFprvoHILpJxsSCQuFhWSZbvRxQFZln95EJxbFLsMOOwISNZolzm5\\_0YLLiyQzh7MAKF\\_bfIDTGk3BEt4mo\\_22PzS5-UBz4nAd64funUjHRb\\_E2Qqg2mY6HmNXvRU9\\_JFwSjnpS3Boq7yxrzK2fv\\_cicqw-\\_NjOLIPfi6l7shpIUthZ99gSdvh9ql0dZj1qD-3WkibYIUslzcOt5lEAmqQPEvRC7GSPgKdeKNtCLicvqwWPL3C16pOMWwM--MrRnhPJeBB89susBl7dL8WvFuKDbTqOus6Kmh1lA2jEqB49L3MWqnrMHLB4451edDYO5sQ3psq58OR8MIWft-1iaxUgHq8](https://watermark.silverchair.com/afx192.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAclwggG-BgkqhkiG9w0BBwagggGvMIIBqwIBADCCAAQGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMen55zLYbYKEn5qM_AgEQgIIBdcPi4FvCt1AG3AKylail0mv6FH08AbcESTzu1b5R0RsdC_u57PnHgkktvZ8KC82vDN67y4-jLlcBIK9kZIJTJqqz6qqyMFIP_KNe-ML5n8AafQsjAKfhLoav7dYPkjk6SEDIyMlePa-t3kPq_NtV_sBXIDFprvoHILpJxsSCQuFhWSZbvRxQFZln95EJxbFLsMOOwISNZolzm5_0YLLiyQzh7MAKF_bfIDTGk3BEt4mo_22PzS5-UBz4nAd64funUjHRb_E2Qqg2mY6HmNXvRU9_JFwSjnpS3Boq7yxrzK2fv_cicqw-_NjOLIPfi6l7shpIUthZ99gSdvh9ql0dZj1qD-3WkibYIUslzcOt5lEAmqQPEvRC7GSPgKdeKNtCLicvqwWPL3C16pOMWwM--MrRnhPJeBB89susBl7dL8WvFuKDbTqOus6Kmh1lA2jEqB49L3MWqnrMHLB4451edDYO5sQ3psq58OR8MIWft-1iaxUgHq8)
18. **Bottema J. W. ; Bourma M. ; Broekhuizen L. ; Et al.**, *Astma bij volwassenen*, NHG, 2020
19. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation in adults>Diagnosis>Recommandations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/diagnosis-recommendations>
20. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Dosing>Dose Comparisons*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#LOWER> (consulté le 2023-10-15)
21. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Global Initiative for Asthma (GINA) Stepwise Medication Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-16)
22. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Management Overview*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-16)
23. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach> National Institute for Health and Care Excellence. Algorithm F: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over. 2017 [internet publication]; used with permission*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-16)
24. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Triple Combination Therapy*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-16)
25. **Oba Y. ; Anwer S. ; Maduke T. ; Patel T. ; Dias S.**, *Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and*



- adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36472162>
26. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide Antibiotics*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-16)
  27. **BMJ Best Practice**, *Asthma In Adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-16)
  28. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach> (consulté le 2023-10-16)
  29. **Dynamed**, *COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/copd#MEDICATIONS> (consulté le 2023-10-16)
  30. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease**, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2024)-Full Report, 2023*
  31. **BMJ Best Practice**, *COPD>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-16)
  32. **Yang I. A. ; Ferry O. R. ; Clarke M. S. ; Sim E. H. ; Fong K. M.**, *Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36971693>
  33. **Dynamed**, *COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations>GOLD Medication Algorithms*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/copd#MEDICATIONS> (consulté le 2023-10-16)
  34. **Feldman William B. ; Avorn Jerry ; Kesselheim Aaron S. ; Gagne Joshua J.**, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Pneumonia Hospitalizations Among New Users of Combination Maintenance Inhalers*, *JAMA Internal Medicine*, 2023, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1245> | [https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2804685/jamainternal\\_feldman\\_2023\\_oi\\_230026\\_1683309170.6501.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2804685/jamainternal_feldman_2023_oi_230026_1683309170.6501.pdf)
  35. **Fukuda N. ; Horita N. ; Kaneko A. ; Goto A. ; Kaneko T. ; Ota E. ; Kew K. M.**, *Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub3>
  36. **van Geffen W. H. ; Tan D. J. ; Walters J. A. E. ; Walters E. H.**, *Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011600.pub3>
  37. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Philippa**, *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188>
  38. **Ni Wentao ; Shao Xiaodi ; Cai Xuejiu ; Wei Chuanqi ; Cui Junchang ; Wang Rui ; Liu Youning**, *Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis.*, *PLoS One*, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812085>
  39. **Dynamed**, *Acute Exacerbation of COPD>Diagnosis>Blood Tests*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/acute-exacerbation-of-copd#GUID-FAA40DAF-2ABD-4882-B84D-F0F0FAC14559> (consulté le 2023-10-17)
  40. **BMJ Best Practice**, *Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-17)
  41. **The Medical Letter**, *Nalmefene Nasal Spray (Opvee) for Reversal of Opioid Overdose*, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2023
  42. **Verberkt Cornelia A. ; van den Beuken-van Everdingen Marieke H. J. ; Schols Jos M. G. A. ; Hameleers Niels ; Wouters Emiel F. M. ; Janssen Daisy J. A.**, *Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial*, *JAMA Internal*



- Medicine, 2020, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3134>[https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2769373/jamainternal\\_verberkt\\_2020\\_oi\\_200048\\_1601661062.79677.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2769373/jamainternal_verberkt_2020_oi_200048_1601661062.79677.pdf)
43. **Ekstrom M. P. ; Bornefalk-Hermansson A. ; Abernethy A. P. ; Currow D. C.**, *Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study*, *BMJ*, 2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24482539>
  44. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/management-recommendations> (consulté le 2023-10-17)
  45. **Dynamed**, *Acute Exacerbation of COPD>Overview and Recommendations>Management>Site of Care*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/acute-exacerbation-of-copd#GUID-9F7E4C56-C615-4F50-B912-1523AD8CA3CC> (consulté le 2023-10-17)
  46. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-17)
  47. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
  48. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Long-Acting Beta-2 Agonists (LABAs)*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-19)
  49. **Dynamed**, *Ipratropium for Acute Asthma in Adults and Adolescents>Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/ipratropium-for-acute-asthma-in-adults-and-adolescents> (consulté le 2023-10-19)
  50. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Anticholinergic Agents*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#ANTICHOLINERGIC\\_AGENTS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#ANTICHOLINERGIC_AGENTS) (consulté le 2023-10-19)
  51. **BMJ Best Practice**, *Asthma in children>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
  52. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-19)
  53. **GOLD**, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [internet publication]*, <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (consulté le 2023-10-19)
  54. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-19)
  55. **Dynamed**, *Inhaled Corticosteroids for Chronic Asthma in Adults and Adolescents>Efficacy>Comparative Efficacy of Different Inhaled Corticosteroids*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/inhaled-corticosteroids-for-chronic-asthma-in-adults-and-adolescents#COMPEFFICS> (consulté le 2023-10-19)
  56. **BMJ Best Practice**, *Croup>Management>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/681/management-approach>
  57. **Dynamed**, *Antileukotrienes for Asthma in Adults and Adolescents>Overview, 2023*
  58. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
  59. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-19)
  60. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#GUID-A44CE183-4BB7-456E-8F22-596B25DE3F76> (consulté le 2023-10-19)
  61. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#MANAGEMENT\\_RECOMMENDATIONS](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS) (consulté le 2023-10-19)



62. **BMJ Best Practice**, *Assessment of Chronic Cough>Summary (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69?q=Assessment%20of%20chronic%20cough>
63. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>Differential Diagnosis>Chronic Cough*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#GUID-A168A75B-7E6B-41F5-AD9A-93605BE871D3> (consulté le 2023-10-19)
64. **Smith S. M. ; Schroeder K. ; Fahey T.**, *Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420096>
65. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
66. **Dynamed**, *Acetylcysteine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/drug-monograph/acetylcysteine> (consulté le 2023-10-19)
67. **BMJ Best Practice**, *Bronchiectasies>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1007/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
68. **Dynamed**, *Doxapram>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/drug-monograph/doxapram> (consulté le 2023-10-19)
69. **Dynamed**, *Management of Respiratory Distress Syndrome (RDS) of the Newborn>Surfactant*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/management/management-of-respiratory-distress-syndrome-rds-of-the-newborn#GUID-34DBAEDE-1FA9-4B30-86DC-C9A969B353B1> (consulté le 2023-10-19)
70. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic pulmonary fibrosis>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/446/management-approach>