



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 β_2 -mimétiques (syn. β_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). La vaccination des femmes enceintes ainsi que l'administration de nirsévimab aux nourrissons sont des stratégies de prévention efficaces (voir respectivement 12.1.1.18., Folia de janvier 2024, et 11.4.2., Folia d'août 2024). Le traitement de la bronchiolite consiste en premier lieu à prendre des mesures de soutien¹, avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque² et aux symptômes d'alarme d'un épuisement³ nécessitant le renvoi vers un service d'urgences.⁴ Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [voir Folia d'octobre 2016].⁵
 - 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 β_2 -mimétique à courte durée d'action est utilisé.⁶ 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].⁶
- *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).
 - 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.).
 - Vaccination contre le VRS sur base individuelle chez les adultes de plus de 60 ans avec de l'asthme (voir 12.1.1.18.).
 - Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.
 - Certains médicaments peuvent détériorer l'asthme ou diminuer l'efficacité du traitement de l'asthme (notamment les β -bloquants).



- Les β_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^{7 8}, mais les corticostéroïdes inhalés (CSI) doivent être introduits dès détérioration de l'asthme, ou en cas d'utilisation trop fréquente du SABA (p.ex. plus de 2x/semaine).^{9 10} Certains guidelines déconseillent l'utilisation des SABA et préfèrent d'emblée les associations CSI + formotérol. Ces recommandations ne sont pas basées sur des études d'efficacité réalisées dans le groupe spécifique des patients avec asthme léger sans facteurs d'exacerbations, mais sur base d'arguments de sécurité : trop de patients utilisent uniquement un SABA en monothérapie, de façon excessive, et ce mésusage est à l'origine de décès.¹¹
- Les β_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).^{12 13} Ils ont une place en cas de crise asthmatique.⁹ Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.¹⁴
- L'association d'un CSI + formotérol 'à la demande' chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans est une alternative étayée à l'utilisation d'un CSI en continu et d'un SABA à la demande chez les patients avec un asthme à risque d'exacerbation.^{15 16} Les résultats sont cliniquement équivalents sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie.^{17 18} L'utilisation chez des enfants plus jeunes est moins bien étayée.
- 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 β_2 -mimétiques.¹⁰ Plusieurs guidelines ne les recommandent plus dans le traitement de l'asthme.^{11 10 19 20}
- 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.¹⁰ Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux β_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.²¹
- 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.^{22 11}
 - 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).¹⁰
 - 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.⁹ 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.²³
 - Un β_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.⁹ Il est formellement contre-indiqué d'utiliser des LABA en monothérapie (c-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.¹⁰ Des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.²⁴
 - Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager de diminuer la dose du traitement combiné.¹⁰ L'arrêt complet d'un CSI n'est pas conseillé. La décision de diminuer ou arrêter le LABA dépend du schéma de traitement du patient.¹¹
 - 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*).²⁵ 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.¹⁰

- 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 ans²²) atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées.²⁶ 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'exacerbations²⁷, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie ou la mortalité²⁸.
- 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.¹⁰
- 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.²⁹
- 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 dose¹⁰ [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 dose³⁰ [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).
 - 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.).
 - Vaccination contre le VRS sur base individuelle chez les adultes de plus de 60 ans avec BPCO (voir 12.1.1.18.).
 - L'arrêt du tabagisme empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO.³¹
 - 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.³²
 - Selon divers guidelines, la revalidation pulmonaire doit être proposée aux patients atteints de BPCO: des données indiquent une légère amélioration de la dyspnée, la condition physique et la qualité de vie.^{33 34 35}
 - Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO.
 - Les β_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.³³
 - Les β_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. 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.^{34 33}

- 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.³⁴
- 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.^{36 33} Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie.³¹
- Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire.³⁷ 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.^{31 33} Certaines données montrent une supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA^{38 39} [voir *Folia de mars 2024*]. Les associations CSI + LABA exposent à un risque de pneumonies. La possibilité d'associer un CSI à un LAMA n'a pas fait l'objet d'études.³³
- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines^{31 33} 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 $> 300/\mu\text{L}$, ainsi qu'un léger bénéfice sur la qualité de vie⁴⁰, 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.³¹
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité.³¹ 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.³¹ Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne.³¹ Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité^{41 42}. 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.³¹
- 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.⁴³
- Une oxygénothérapie en ambulatoire est à envisager en cas d'hypoxémie sévère.^{44 45}
- 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.^{33 46 47} Une augmentation de la mortalité a été observée en cas d'utilisation de doses élevées.⁴⁸
- Traitement des exacerbations de BPCO.⁴⁹
 - En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un β_2 -mimétique à courte durée d'action (SABA⁵⁰) ou un anticholinergique à courte durée d'action (SAMA), ou d'en augmenter les doses. Les SABA agissent plus rapidement que les SAMA.⁵⁰
 - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique (voir 5.4.) sont indiqués⁵⁰ à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours⁵¹ (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours⁵⁰).
 - 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.].



- Chez les patients âgés, la prise en charge de l'asthme et la BPCO est la même que chez les personnes plus jeunes (voir la rubrique "Positionnement"). Les recommandations pour les patients âgés sont basées sur des extrapolations d'études réalisées chez des adultes plus jeunes. Les études spécifiques à la personne âgée sont limitées.
- Etant donné leur plus grande vulnérabilité, les patients âgés sont une population cible pour la vaccination contre l'influenza, les pneumocoques, le COVID-19 et le VRS (voir la rubrique "Positionnement"). Les données cliniques concernant la protection réelle dans ces groupes sont cependant très limitées.
- Le choix du traitement doit tenir compte des comorbidités, des interactions médicamenteuses et du risque d'effets indésirables.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
 - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
 - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse. D'autres médicaments sont également sélectionnés pour le traitement de l'asthme et la BPCO chez la personne âgée. Pour les consulter, voir 5.4..

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 essuyer les chambres d'expansion en plastique et de les laisser sécher à l'air afin de minimiser 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 [voir *Folia de juin 2023*]. Le plus nocif est le gaz HFA 227ea (équivalent à > 20 kg CO₂/inhalateur), suivi par le gaz HFA 134a (1-20 kg CO₂/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. Bêta₂-mimétiques

L'effet des β_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 β_2 . On distingue les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta₂-agonists* ou SABA: fénotérol, salbutamol) et les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (*long-acting beta₂-agonists* ou LABA: formotérol, indacatérol, olodatérol, salmétérol, vilantérol).

Positionnement

- Asthme
 - Voir 4.1.
 - Les β_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'exacerbation⁷, mais les corticostéroïdes inhalés (CSI) doivent être introduits dès détérioration de l'asthme, ou en cas d'utilisation trop fréquente du SABA (p.ex. plus de 2x/semaine).^{9 10} Certains guidelines déconseillent l'utilisation des SABA et préfèrent d'emblée les associations CSI + formotérol. Ces recommandations ne sont pas basées sur des études d'efficacité réalisées dans le groupe spécifique des patients avec



asthme léger sans facteurs de risque d'exacerbations, mais sur base d'arguments de sécurité : trop de patients utilisent uniquement un SABA en monothérapie, de façon excessive, et ce mésusage est à l'origine de décès.¹¹

- Les β_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). Ils ont une place en cas de crise asthmatique.⁹ Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.¹⁴
- Dans l'asthme, les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI)⁵² : des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.²⁴
- 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.^{53 24}
- 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).⁵² Cette stratégie semble apporter une légère plus-value pour la prévention des exacerbations.⁵³
- 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 β_2 -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- Aucun guideline ne propose de 1^{er} choix parmi les différents β_2 -mimétiques.

Indications (synthèse du RCP)

- β_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.
- Palpitations, tachycardie, augmentation de la pression artérielle, arythmies (rare).
- 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.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - 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 β_2 -mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
 - Salbutamol, salmétérol et formotérol: les données sont nombreuses et rassurantes.
 - Indacatérol, olodatérol et vilantérol: les données sont limitées, et leur absorption systémique non négligeable (de l'ordre de 30%).
 - Fénotérol: les données sont limitées mais l'absorption systémique est faible.
- L'effet relaxant des β_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 cas d'administration systémique ou d'abus des formes à inhaler proche de l'accouchement, il existe un risque de tachycardie, hypoglycémie ou tremblement chez le nouveau-né.
- En ce qui concerne l'usage des β_2 -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.
- Allaitement
 - Les β_2 -mimétiques ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel.
 - Le salbutamol est utilisé depuis longtemps chez les femmes allaitantes sans effet indésirable rapporté chez les enfants allaités.
 - Les données concernant les autres β_2 -mimétiques sont très limitées, mais il est peu probable qu'ils puissent avoir un effet négatif sur l'enfant allaité.
- Voir 4.1..
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
 - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
 - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Diminution de l'effet des β_2 -mimétiques en cas d'association à des β -bloquants (en particulier les non sélectifs), y compris lors de l'utilisation de β -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 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).
- Le salmétérol est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).
- Le vilantérol est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).



Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie ou d'une affection cardio-vasculaire instable (p.ex. infarctus du myocarde récent, arythmies potentiellement fatales, insuffisance cardiaque sévère), les β_2 -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.
- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.

Administration et posologie

- Les β_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. Bêta₂-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

4.1.1.2. Bêta₂-mimétiques à longue durée d'action (LABA)

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 β_2 -mimétiques à courte durée d'action⁵⁴ (*short-acting beta₂-agonists* ou SABA), ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA.⁵⁵ Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β_2 -mimétiques.²⁴
 - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans⁵⁶) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI).⁵² L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.⁵² L'aclidinium et l'uméclidinium 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 β_2 -mimétiques.³¹ Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.³¹
 - 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 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 notamment: 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 ou lors d'augmentation de dose.⁵⁷
- Rarement: bronchospasme paradoxal.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - 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.
- Allaitement
 - Le passage des anticholinergiques au niveau plasmatique chez la mère ainsi que l'absorption digestive par l'enfant sont très faibles. Le risque d'effet indésirable chez l'enfant est peu probable.
- Voir 4.1.>Positionnement>Patients âgés.
- Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets anticholinergiques. Une réduction de dose peut être nécessaire.
- Prudence chez les personnes âgées avec affection cardiovasculaire instable, glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate prononcée ou rétention urinaire due à une obstruction au niveau du col vésical.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
 - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion.
 - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

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'hyperthyroïdie ou 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").
- Prudence en cas d'hypertrophie de la prostate, d'obstruction vésicale ou de glaucome à angle fermé.

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)

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

4.1.3. Bêta₂-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.

Contre-indications

- Voir 4.1.1. et 4.1.2..

Effets indésirables

- Voir 4.1.1. et 4.1.2..

Grossesse et allaitement

- Ceux des différents constituants: voir 4.1.1. (β_2 -mimétiques) et 4.1.2. (anticholinergiques).
- Voir 4.1.1. et 4.1.2..
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix, dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Voir 4.1.1. et 4.1.2..

Précautions particulières

- Voir 4.1.1. et 4.1.2..

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.⁵²
 - L'administration systémique de corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire en cas de crise d'asthme sévère ou d'asthme sévère.⁵⁸
- BPCO:
 - Voir 4.1.
 - L'efficacité des CSI n'est démontrée que chez les patients atteints de BPCO avec des exacerbations fréquentes.³⁴ 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 $\geq 300/\mu\text{l}$.^{59 34}
 - L'administration de corticostéroïdes par voie systémique peut s'avérer nécessaire en cas d'exacerbations sévères de BPCO.⁶⁰
- Certains dispositifs libèrent des particules ultrafines, ce qui permet une meilleure déposition pulmonaire; un bénéfice clinique additionnel de ces formes n'est pas prouvé.⁶¹
- 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.^{62 63}

Indications (synthèse du RCP)

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

Contre-indications

- Tuberculose pulmonaire.

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 μg 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. 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 en cas d'utilisation dans la BPCO.⁶⁴
- Risque d'infection à mycobactéries.

Grossesse et allaitement

- Grossesse
 - 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 des *corticostéroïdes inhalés* pendant la grossesse sont nombreuses et rassurantes. Un risque tératogène existe pour les corticostéroïdes *par voie systémique*, qui doit être mis en balance avec la sévérité de l'asthme (voir 5.4.).



- Allaitement
 - Les corticostéroïdes inhalés sont très peu absorbés au niveau systémique, et a fortiori excrétés au niveau du lait maternel. Il est peu probable que leur utilisation pendant l'allaitement soit néfaste pour l'enfant.
- Voir 4.1.>Positionnement>Patients âgés.
- Risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, notamment en cas d'insuffisance rénale: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Il est essentiel de choisir un dispositif d'inhalation adapté au patient, d'enseigner la technique d'inhalation correcte et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- Le choix du dispositif d'inhalation doit prendre en compte le statut cognitif, la capacité de coordination main-respiration et la force d'inspiration.
 - L'utilisation d'un aérosol doseur nécessite une bonne coordination main-poumon. Chez les personnes âgées avec un statut cognitif limité ou une mauvaise coordination main-poumon, il est préférable d'utiliser un aérosol doseur avec chambre d'expansion. Certains aérosols doseurs équipés d'une valve-doseuse qui s'ouvre lors de l'inspiration (Autohaler®) peuvent aussi être utilisés en cas de mauvaise coordination main-poumon.
 - Les dispositifs de poudre à inhaler nécessitent une force d'inspiration suffisante et ne conviennent pas pour les patients âgés dont la force d'inspiration est diminuée.
- Le sigle "80+" à côté de certains médicaments indique qu'ils font partie des sélections du *Formulaire de soins aux personnes âgées*. En cliquant sur ce sigle, vous accéderez aux détails expliquant ce choix dans la fiche médicamenteuse.

Interactions

- Le budésonide et la fluticasone sont des substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. 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 Id. dans Intro.6.3.).
- La mométasone est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- En particulier chez les personnes âgées: risque d'effets indésirables systémiques en cas d'utilisation prolongée de doses élevées, notamment en cas d'insuffisance rénale: diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome à angle ouvert, amincissement de la peau et lésions cutanées.
- Solution pour nébulisation: éviter tout contact de la solution avec les yeux.

Administration et posologie

- Le risque de candidose peut être réduit en utilisant une chambre d'expansion et en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation.
- 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

4.1.4.2. Nébulisation

4.1.5. Bêta₂-mimétique à longue durée d'action + corticostéroïde inhalé (LABA + CSI)

Positionnement

- Asthme:
 - Voir 4.1.
 - Des associations d'un β_2 -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".²⁴
- 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

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

Effets indésirables

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

Interactions

- Voir 4.1.1. et 4.1.4.

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.
- En particulier chez l'enfant, les doses de LABA + CSI nécessaires afin d'obtenir un contrôle suffisant de



l'asthme doivent être aussi faibles que possible.

4.1.6. Bêta₂-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 ans⁵⁶) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI).⁵² L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair.⁵² L'acéclidinium et l'umécridinium 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 ou une exacerbation nécessitant une hospitalisation se produisent malgré un traitement par bithérapie (LAMA + LABA ou LABA + CSI)^{34 35}, surtout en cas d'éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{L}$.³⁴ La plus-value clinique de la trithérapie n'est pas claire: une légère diminution des exacerbations est observée surtout en cas d'éosinophilie $> 300/\mu\text{L}$, 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 béclo-méthasone + formotérol + glycopyrronium: aussi traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte insuffisamment contrôlé sous bithérapie.

Contre-indications

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

Effets indésirables

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

Grossesse et allaitement

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

Interactions

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.

Précautions particulières

- Voir 4.1.1., 4.1.2. et 4.1.4.



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.^{24 65}
- Le montélukast a aussi l'indication prévention de l'asthme d'effort dans le RCP. Il y a très peu de données étayant cette indication.⁶⁶
- Dans la rhinoconjonctivite allergique (rhume des foins), le montélukast ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H1 oraux⁶⁷, 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.³⁴

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 1c. 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.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque incertaine.

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 β_2 -mimétiques inhalés à longue durée d'action ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.⁵²
- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.³⁴
- 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.
- Les concentrations plasmatiques de la théophylline peuvent augmenter pendant la grossesse, avec un risque de surdosage maternel.
- 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.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable et d'une marge thérapeutique-toxique étroite.

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 β_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, en cas de grossesse, 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.

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.^{68 69}
- Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive, puisque la toux est un mécanisme protecteur en cas de production de sécrétions.⁷⁰
- La toux chronique (> 8 semaines chez les adultes et toux quotidienne pendant au moins 4 semaines chez les enfants⁷¹) 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.⁷²
- 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.⁷³ 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.⁷⁰
 - 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.
 - 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 dextrométhorphan a des propriétés semblables à celles des opioïdes, et est aussi, comme la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Un usage abusif du dextrométhorphan 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.

Indications (synthèse du RCP)

- Toux non-productive (toux sèche) mais voir Positionnement.

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.
- Dextrométhorphan: 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 en-dessous de 30 mois et 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 dextrométhorphan.
- Codéine et dérivés: aussi somnolence et sédation; dépression respiratoire (en cas de surdosage).
- Dextrométhorphan, noscapine: aussi excitation, confusion, ataxie et dépression respiratoire en cas de surdosage.
- Clopéragine: 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 opioïdes (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 dextrométhorphan peuvent être utilisés brièvement au cours de la grossesse ou de l'allaitement.



- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

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 1c. 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 1c. 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.

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.
- Mucolytiques et expectorants 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'acétylcystéine, la carbocystéine et la bromhexine sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 2 ans.
 - La guaifénésine est contre-indiquée en-dessous de 6 ans.
- 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.⁷⁴
- 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.^{74 75}
- 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.⁷⁴ Elle n'a pas été étudiée dans les bronchectasies dues à d'autres étiologies.⁷⁶
- L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (voir 20.1.1.7).⁷⁵

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.

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^{ème} et 3^{ème} 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.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

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

4.2.2.2. Bromhexine

4.2.2.3. Dornase alfa

4.2.2.4. Mucolytiques et expectorants divers

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.



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.⁷⁷

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.

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).⁷⁸

4.3.3. Médicaments de la fibrose pulmonaire

Le nintédanib est un inhibiteur de plusieurs tyrosine kinases.

La pirféridone 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 pirféridone et nintédanib.^{79 80}

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).
- Pirféridone: antécédent d'angio-œdème sous pirféridone, 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.
- Pirféridone: troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue, hépatotoxicité (parfois fatale) et toxicité hématologique.



Grossesse et allaitement

- Le nintédanib est contre-indiqué pendant la grossesse.
- Pirfénidone: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement par manque de données.
- Aucun médicament de ce groupe ne figure dans le *Formulaire de soins aux personnes âgées*, parce qu'ils concernent une prise en charge qui n'est pas courante en première ligne de soins.

Interactions

- La pirfénidone est un substrat du CYP1A2, dont l'effet est entre autres réduit par la fumée de cigarette (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*); l'arrêt brutal du tabagisme peut ainsi entraîner une augmentation importante des taux plasmatiques de pirfénidone. 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.
- Pirfénidone: contrôle de la fonction hépatique avant et pendant toute la durée du traitement.

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 (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**, *Acute Asthma Exacerbation in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-15)
11. **Global Initiative for Asthma**, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2023) Full Report*, 2023
12. **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)
13. **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)



14. **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)
15. **Amrol D. J.**, *How Does Single Maintenance and Reliever Therapy Fare in the Real World?*, NEJM J Watch, 2022
16. **Rédaction Prescrire**, *Asthme modéré à sévère non contrôlé*, La Revue Prescrire, 2023
17. **Crossingham I. ; Turner S. ; Ramakrishnan S. ; Fries A. ; Gowell M. ; Yasmin F. ; Richardson R. ; Webb P. ; O'Boyle E. ; Hinks T. S. C.**, *Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2>
18. **Crossingham Iain ; Turner Sally ; Ramakrishnan Sanjay ; Fries Anastasia ; Gowell Matthew ; Yasmin Farhat ; Richardson Rebekah ; Webb Philip ; O'Boyle Emily ; Hinks Timothy Stopford Christopher**, *Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review*, BMJ Evid Based Med, 2022, <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/27/3/178.full.pdf>
19. **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-BgkqhkiG9w0BBWagggGvMIIBqWIBADCCAAQGCSqGSIb3DQEHAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMen55zLYbYKEn5qM_AgEQgIIBdcPi4FvCt1AG3AKylail0mv6FH08AbcESTzu1b5R0RsdC_u57PnHgkktvZ8KC82vDN67y4-jlLcBIK9kZIZTJqqz6qqyMFIP_KNe-ML5n8AafQsjAKfhLoav7dYPkjk6SEDlyMlePa-t3kPq_NtV_sBXIDFprvoHILpJxsSCQuFhWSZbvRxQFZln95EJxbFLsMOOWISNZolzm5_0YLLiyQzh7MAKF_bfIDTGk3BEt4mo_22PzS5-UBz4nAd64funUjHRb_E2Qqg2mY6HmNXvRU9_JFwSjnpS3Boq7yxrzK2fv_cicqw-_NjOLIPfi6l7shpIUthZ99gSdvh9ql0dZj1qD-3WkibYIUslzcOt5IEAmqQPevRC7GSPgKdeKNtCLicvqWWPL3C16pOMWwM--MrRnhPJeBB89susBl7dL8WvFuKDbTqOus6Kmh1lA2jEqB49L3MWqnrMHLB4451edDYO5sQ3psq58OR8MIWft-1iaxUgHq8
20. **Bottema J. W. ; Bourma M. ; Broekhuizen L. ; Et al.**, *Astma bij volwassenen*, NHG, 2020
21. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation in adults>Diagnosis>Recommandations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/diagnosis-recommendations>
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. **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)
24. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
25. **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)
26. **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)
27. **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)
28. **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>
29. **Dynamed**, *Asthma in Adults and Adolescents>Management>Medications>Antimicrobial Agents>Macrolide*



- Antibiotics, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/asthma-in-adults-and-adolescents#GUID-0D9FF0F3-E40F-464D-B87B-86DDC89C7C67> (consulté le 2023-10-16)
30. **BMJ Best Practice, Asthma In Adults>Management>Treatment algorithm**, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-16)
31. **BMJ Best Practice, COPD>Management>Approach**, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/management-approach> (consulté le 2023-10-16)
32. **Dynamed, COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations**, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/copd#MEDICATIONS> (consulté le 2023-10-16)
33. **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**
34. **BMJ Best Practice, COPD>Management>Treatment algorithm**, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-16)
35. **Burge Angela T ; Cox Narelle S ; Abramson Michael J ; Holland Anne E, Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).**, *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297320>
36. **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>
37. **Dynamed, COPD>Management>Medications>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Recommendations>GOLD Medication Algorithms**, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/copd#MEDICATIONS> (consulté le 2023-10-16)
38. **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
39. **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>
40. **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>
41. **Herath Samantha C ; Normansell Rebecca ; Maisey Samantha ; Poole Phillippa, Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD).**, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188>
42. **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>
43. **Dynamed, Acute Exacerbation of COPD>Diagnosis>Blood Tests**, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/acute-exacerbation-of-copd#GUID-FAA40DAF-2ABD-4882-B84D-F0F0FAC14559> (consulté le 2023-10-17)
44. **BMJ Best Practice, Management>Treatment algorithm**, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/7/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-17)
45. **error : authors is missing, Oxygen Delivery**, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/procedure/oxygen-delivery-16#GUID-2329B9D6-E438-44A0-B78F-AAAB8F2B6F3D> (consulté le 2025-02-20)
46. **The Medical Letter, Nalmefene Nasal Spray (Opvee) for Reversal of Opioid Overdose**, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 2023



47. **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
48. **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>
49. **Moore Anna ; Hylton Hannah ; Long Alex ; Patel Irem**, *Managing COPD exacerbations in primary care*, Drug Ther Bull, 2024, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/7/102.full.pdf>
50. **BMJ Best Practice**, *Acute exacerbation of COPD>Management>recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000086/management-recommendations> (consulté le 2023-10-17)
51. **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)
52. **BMJ Best Practice**, *Asthma in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/44/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-17)
53. **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)
54. **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)
55. **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 (consulté le 2023-10-19)
56. **BMJ Best Practice**, *Asthma in children>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
57. **Huang Wei-Ching ; Yang Avery Shuei-He ; Tsai Daniel Hsiang-Te ; Shao Shih-Chieh ; Lin Swu-Jane ; Lai Edward Chia-Cheng**, *Association between recently raised anticholinergic burden and risk of acute cardiovascular events: nationwide case-case-time-control study*, BMJ, 2023, <https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2023-076045.full.pdf>
58. **BMJ Best Practice**, *Acute asthma exacerbation>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000085/treatment-algorithm> (consulté le 2023-10-19)
59. **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)
60. **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)
61. **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)
62. **BMJ Best Practice**, *Croup>Management>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/681/management-approach>
63. **De Bont E. G. P. M. & #13; Greving ; Et al.**, *NHG-Standaard Acut Hoesten (M78)*, NHG, 2024
64. **Rédaction Prescrire**, *Corticoïdes inhalés et BPCO : infections pulmonaires*, La Revue Prescrire, 2024
65. **Dynamed**, *Antileukotrienes for Asthma in Adults and Adolescents>Overview*, 2023
66. **error : authors is missing**, *Exercise-Induced Bronchoconstriction>Management>Medications>Leukotriene*



- Antagonists (LTRA)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/exercise-induced-bronchoconstriction-1#LEUKOTRIENE_ANTAGONISTS (consulté le 2024-02-17)
67. **BMJ Best Practice**, *Allergic rhinitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/232/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
68. **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)
69. **Peter J Gill ; Igbo J Onakpoya ; Francine Buchanan ; Kathryn A Birnie ; Ann Van den Bruel**, *Treatments for cough and common cold in children*, *BMJ*, 2024, <https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075306.full.pdf>
70. **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 (consulté le 2023-10-19)
71. **BMJ Best Practice**, *Assessment of Chronic Cough>Summary (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/69?q=Assessment%20of%20chronic%20cough>
72. **Dynamed**, *Cough - Approach to the Patient>Differential Diagnosis>Chronic Cough*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/cough-approach-to-the-patient#GUID-A168A75B-7E6B-41F5-AD9A-93605BE871D3> (consulté le 2023-10-19)
73. **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>
74. **BMJ Best Practice**, *Cystic fibrosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/403/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
75. **Dynamed**, *Acetylcysteine>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/acetylcysteine> (consulté le 2023-10-19)
76. **BMJ Best Practice**, *Bronchiectasies>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1007/management-approach> (consulté le 2023-10-19)
77. **Dynamed**, *Doxapram>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/doxapram> (consulté le 2023-10-19)
78. **Dynamed**, *Management of Respiratory Distress Syndrome (RDS) of the Newborn>Surfactant*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-respiratory-distress-syndrome-rds-of-the-newborn#GUID-34DBAEDE-1FA9-4B30-86DC-C9A969B353B1> (consulté le 2023-10-19)
79. **BMJ Best Practice**, *Idiopathic pulmonary fibrosis>Approach (BMJ Best Practice)*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/446/management-approach>
80. **Maher Toby M.**, *Interstitial Lung Disease: A Review*, *JAMA*, 2024, <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3669> | <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2817849> | [Version : 26/05/2025](https://watermark.silverchair.com/jama_maher_2024_rv_240008_1713178801.89657.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAac485ysgAAA08wggNLBqkqhkiG9w0BBwaggM8MIIDOABADCCAzEGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMj3bEKdGWJLdVyfETAqEgqIIdArFjrFQ3imK3T0ajADhszC3Fet1uKqI8VOCdbZ6je5JJYVfki4yoXmtRIF3ISMbJAICZ6eLXPdZ9RXfvByYxR5h7qVsKn9z6VwG_NtJ51yFllcMkQP6w_8rLxiThHzqJULzQfmLRey-LCmLwRrSOHJWSc46njt3Z99x5kFsjRnWweaQPbKkGI96UTR5zs7Se5_P4-Pq4GbbdGW0GklqCOAS23H9Z-U_rppwU46bFNmfRA--wmrvJZDN-NkrM5Cv9Uxa6jK7WRzFccWo4JLBYvJuxEWCbteoMI5TkbdBffKoNvFXIx825WmBF5Jt0FYAhziNqdbx9OCeUvgVlKmn2MRLtQH6DK2g1BC-CnKPXptZ1CaLk8f5gvWv7V5_FyDvg7RgSuRx547v46oQfheUBF7BjRkXE-79mYztQqDnb2q4OB4Ku80oj27ufxAX4QFkIM_rGFeVWv8ZUB9SKLlorxtYLL6TSIKfsuyxS9pSwWbAzWv07z231marmXnPfnY7SXeyErUFjrjzEQz5XufyWuHfs5jM4DdDE_ACQo_l52AbOzaEpaK2QT1_L_wuj6zjPZL8qwTYCdnvQ8PU86HX4gvnr3aWUNJOE5WBYlgD82QqUiiW9hAqe7slxTAhSLjzEfGs2boPKHXsAQs0sHLGFyhafQGWKAHhYWg1KjSsrC2T3WSDOp8ZDzGcXBdewCYW70Zn0fQkaO-4R8d6M-UWwtSw7AxdF0Fk6elilkor8Cxsu7r1P6YhMh6A52kWRrGjUVZ49AZlbrsNtR11ddP4Hd_8pyGzWR_wsr4P-</p></div><div data-bbox=)



supSGPnP_NQOYSJSocpQZFBQUmDAIHdBpQxKEXBBZxIBt2g4AQTh2Esj89nioJ9a8zCbTwlxDNCmj-
KT3lpC-cV8GKnYJYK3NCIM5LCQhCCcSyb3afmxNL7arVuX42EftXdZPmAudFegW8gL12B2Kj-
JX9XxXuAUIVSLbZyDbO8TB5LNRFRcn4zuhtb-wDww3_Z7XI3aLJ3bGniPS56ICYIBHmc