



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 -mimétiques (syn. β -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., 12.3.2.7.6. et 12.4.3.).
- 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, avec une attention particulière à une évolution grave de la bronchiolite chez les enfants présentant des facteurs de risque et aux symptômes d'alarme d'un épuisement nécessitant le renvoi vers un service d'urgences. Ni les bronchodilatateurs par voie inhalée, ni la corticothérapie inhalée n'ont une plus-value avérée dans la bronchiolite [voir Folia d'octobre 2016].
 - 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 -mimétique à courte durée d'action est utilisé. 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].
- *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.).
 - Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme.
 - Les β -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, mais les corticostéroïdes inhalés (CSI) doivent être introduits dès détérioration de l'asthme, ou en cas d'utilisation trop fréquente du SABA.
 - Les β -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.



- Leur usage prolongé et régulier selon un schéma fixe est à déconseiller.
- 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).
 - 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.
 - 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 -mimétiques. Plusieurs guidelines ne les recommandent plus dans le traitement de l'asthme.
 - 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. Une hospitalisation s'impose en cas de dyspnée sévère, de réponse insuffisante aux β -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.
 - 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).
 - 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. 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.
 - Un β -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. Il est formellement contre-indiqué d'utiliser des LABA en monothérapie (c.-à-d. sans association avec un CSI) dans l'asthme.
 - Chez les patients bien contrôlés, il faut envisager de diminuer la dose du traitement combiné. L'arrêt complet d'un CSI n'est pas conseillé. Le plan par étapes suivant est proposé par GINA 2023.
 - 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*). 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.
 - 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) atteints d'une obstruction persistante des voies respiratoires malgré un traitement optimal par un LABA + CSI à des doses modérées. 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, mais ne semble pas avoir d'effet sur la qualité de vie



- ou la mortalité.
- 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.
 - 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.
 - L'omalizumab 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 [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 [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 12.3.2.7.6.].
 - *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.).
 - L'arrêt du tabagisme empêche la détérioration de la fonction respiratoire à long terme dans la BPCO. 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.
 - Traitement symptomatique et traitement d'entretien de la BPCO [voir *Folia de juin 2018*].
 - Les β -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.
 - Les β -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. 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'exacerbation.
 - 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.
 - 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. Les CSI exposent à un risque accru de pneumonie.
 - Chez les patients atteints de BPCO, une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du CSI est nécessaire. 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. Certaines données montrent une



supériorité de ces associations par rapport aux CSI + LABA [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.

- Une trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est proposée par certains guidelines 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 vie, mais aussi une augmentation du risque de pneumonie.
- Le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- Le rôle de l'administration chronique de (néo)macrolides dans la BPCO est très limité. 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. Ceci doit être mis en balance avec les effets indésirables et le risque d'un impact négatif sur la résistance bactérienne. Il n'y a pas non plus de bénéfice sur la détérioration de la fonction pulmonaire et sur la mortalité. 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.
- 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.
- Une oxygénothérapie à domicile est à envisager en cas d'hypoxémie sévère.
- 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. Une augmentation de la mortalité a été observée en cas d'utilisation de doses élevées.
- Traitement des exacerbations de BPCO.
 - En cas d'exacerbation, il convient d'instaurer un β -mimétique à courte durée d'action (SABA) ou un anticholinergique à courte durée d'action (SAMA), ou d'en augmenter les doses. Les SABA agissent plus rapidement que les SAMA.
 - En cas d'exacerbation sévère, des corticostéroïdes par voie systémique sont indiqués à dose suffisamment élevée: 30 à 40 mg de (méthyl)prednisolone par jour pendant 5 jours (ce qui est aussi efficace que 7 à 14 jours) [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 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.
- 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 www.bvpv-sbip.be/documents-de-travail/inhalation-videos/?lang=fr).
- *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 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. Bêta-mimétiques

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

Positionnement

- Asthme
 - Voir 4.1.
 - Dans l'asthme, les β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) doivent toujours être utilisés en association à des corticostéroïdes inhalés (CSI): des données indiquent une augmentation des exacerbations et de la mortalité lorsqu'ils ne sont pas associés à des CSI.
 - 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.
 - 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). Cette stratégie semble apporter une légère plus-value pour la prévention des exacerbations.
 - 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 -mimétiques comme tocolytiques, voir 6.4.2.
- Aucun guideline ne propose de 1 choix parmi les différents β -mimétiques.

Indications (synthèse du RCP)

- β -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 β -mimétiques. Le risque de problèmes systémiques lors de l'administration par inhalation est minime.
- L'effet relaxant des β -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 β -mimétiques dans le cadre de la tocolyse, voir 6.4.2.

Interactions

- Diminution de l'effet des β -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 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 β -mimétiques doivent être utilisés avec prudence.

Administration et posologie

- Les β -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-mimétiques à courte durée d'action (SABA)

4.1.1.2. Bêta-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 -mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta-agonists* ou SABA), ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA. Les anticholinergiques agissent plus lentement que les β -mimétiques.
 - Le tiotropium en aérosol doseur est proposé comme traitement adjuvant (*add-on*) chez les patients adultes (exceptionnellement à partir de 6 ans) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI). L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. 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 -mimétiques. Les LAMA semblent légèrement plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations.
 - 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.).

- L'uméclidinium 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)

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

4.1.3. Bêta-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. (β_2 -mimétiques) et 4.1.2. (anticholinergiques).

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



- 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.

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 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 [*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 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.*).

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

4.1.4.2. Nébulisation

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

Positionnement

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

4.1.6. Bêta-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) atteints d'asthme modéré à sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal par β -mimétiques à longue durée d'action (LABA) + corticostéroïde inhalé (CSI). L'effet de l'ajout de tiotropium sur le risque d'exacerbations n'est pas clair. L'aclidinium et l'umécldinium 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), surtout en cas d'éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{L}$. 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 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.

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.
- Dans la rhinoconjonctivite allergique (rhume des foins), le montélukast ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H1 oraux, 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.

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.

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 -mimétiques inhalés à longue durée d'action ou à des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ne suffisent pas.
- BPCO: le rôle de la théophylline dans la BPCO est très limité.
- 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 $\mu\text{g/ml}$), 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 β -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"*).

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.
- Les antitussifs n'ont aucun sens en cas de toux productive, puisque la toux est un mécanisme protecteur en cas de production de sécrétions.
- La toux chronique (> 8 semaines chez les adultes et toux quotidienne pendant au moins 4 semaines chez les enfants) 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.
- 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. 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.

- 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 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.

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 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 "genesmiddelenbijlevercirrose.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.
- 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 dextrométorphan 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.

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.
- 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.
- 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. Elle n'a pas été étudiée dans les bronchectasies dues à d'autres étiologies.
- L'acétylcystéine est utilisée par voie intraveineuse dans le traitement de l'intoxication aiguë au paracétamol (*voir 20.1.1.7.*).

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 et 3 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

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.

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)

- Caféine 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).

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.

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.
- Pirfénidone: 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.

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.