

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 19

11 janvier 2021

ML
1613

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre l'asthmep. 145

Message Important à propos du Copyright

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

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

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

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 19 (ML 1613)

11 janvier 2021

ML
1613

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre l'asthmep. 145

► Médicaments contre l'asthme

TABLEAUX

Traitement de l'asthme	p. 146
Bronchodilatateurs à action brève par inhalation contre l'asthme	p. 147
Corticostéroïdes par inhalation et bronchodilatateurs à action prolongée contre l'asthme	p. 148
D'autres médicaments contre l'asthme	p. 149
Quelques médicaments par inhalation contre l'asthme (en anglais)	en ligne
Utilisation correcte des inhalateurs contre l'asthme (en anglais)	en ligne

Le traitement de l'asthme vise à maîtriser les symptômes, à prévenir les exacerbations et à maintenir une fonction respiratoire normale^{1,2}. Le présent article ne traite pas de la prise en charge des exacerbations aiguës de l'asthme à l'urgence.

TRAITEMENT DES SYMPTÔMES AIGUS

ABAB PAR INHALATION – Les agonistes bêta₂ à action brève (ABAB) par inhalation **albutérol** (**salbutamol** au Canada), **terbutaline** (non commercialisée aux É.-U.) et **lévalbutérol** (non commercialisé au Canada) sont utilisés pour soulager rapidement les symptômes d'asthme. Leur effet commence en 5 minutes, culmine à 15 à 60 minutes et dure de 4 à 6 heures. Ils ne réduisent pas l'inflammation des voies respiratoires et ne doivent être utilisés qu'au besoin pour soulager les symptômes ou prévenir la bronchoconstriction d'effort. Chez les patients dont l'asthme est bien maîtrisé, les ABAB ne sont nécessaires que peu fréquemment (≤ 2 jours/semaine). L'efficacité et l'innocuité de l'albutérol et du lévalbutérol racémiques sont comparables.

Un nouvel inhalateur d'**épinéphrine** à hydrofluoroalcane (HFA) (*Primatene Mist*; non homologué au Canada) est maintenant commercialisé en vente libre aux États-Unis pour soulager temporairement les symptômes légers d'asthme intermittent chez les patients de ≥ 12 ans. Il est moins coûteux que les inhalateurs sur ordonnance, mais l'inhalation d'épinéphrine pour l'autotraitement de l'asthme pourrait retarder le traitement des exacerbations et entraîner la prise en charge inadéquate de l'asthme chronique.

Résumé : Médicaments contre l'asthme

- ▶ Les agonistes bêta₂ à action brève (ABAB) par inhalation sont utilisés au besoin pour soulager les symptômes aigus et prévenir la bronchoconstriction d'effort.
- ▶ Les corticostéroïdes par inhalation (CSI) sont le traitement d'entretien le plus efficace de l'asthme de toute gravité.
- ▶ Le traitement quotidien par un CSI à faible dose contient l'inflammation des voies respiratoires, et réduit les symptômes et les exacerbations. L'emploi au besoin d'un CSI à faible dose associé à un ABAB, ou d'un CSI à faible dose associé à l'agoniste bêta₂ à action prolongée (ABAP) formotérol réduit également le risque d'exacerbations.
- ▶ Chez les patients toujours symptomatiques malgré une corticothérapie par inhalation et une bonne technique d'inhalation, l'association CSI/ABAP et ABAB au besoin ou l'association CSI/formotérol en traitement d'entretien et de secours (SMART) est recommandée.
- ▶ Chez les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé malgré un traitement par CSI/ABAP à dose moyenne ou forte, l'ajout d'un antimuscarinique à action prolongée (AMAP) par inhalation améliore la fonction respiratoire.
- ▶ Chez les patients atteints d'asthme allergique modéré à grave, l'ajout de l'anticorps monoclonal anti-IgE omalizumab améliore la maîtrise de l'asthme.
- ▶ Chez les patients atteints d'asthme éosinophilique modéré à grave, l'ajout d'un anticorps monoclonal anti-IL-5 (mépilizumab, reslizumab ou benralizumab) ou de l'anticorps anti-IL-4 dupilumab réduit les exacerbations et les doses de corticostéroïdes par voie orale.
- ▶ Chez certains patients atteints d'asthme allergique, l'immunothérapie dirigée contre l'allergène peut être utile.

Effets indésirables – Les ABAB par inhalation causent tremblements, tachycardie, allongement de l'intervalle QT, hyperglycémie, hypokaliémie et hypomagnésémie, surtout à fortes doses.

AMAB PAR INHALATION – L'antimuscarinique à action brève (AMAB) par inhalation **bromure d'ipratropium** est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et est utilisé hors indication au besoin pour soulager les symptômes d'asthme chez les patients qui ne tolèrent pas les ABAB; il est également utilisé en association avec un ABAB pour traiter la bronchoconstriction aiguë. Les ABAB commencent à agir plus rapidement.

Effets indésirables – L'ipratropium cause la sécheresse buccale et l'irritation pharyngée.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

CORTICOSTÉROÏDES PAR INHALATION – Un corticostéroïde par inhalation (CSI) est le traitement d'entretien le plus efficace de l'asthme, quelle qu'en soit la gravité. Dans des études avec répartition aléatoire et contrôlées, les CSI se sont montrés être efficaces pour prévenir les symptômes, les exacerbations et les décès dus à l'asthme. Aux doses habituelles, tous les CSI sont d'efficacité semblable. Les patients dont l'asthme est bien maîtrisé qui arrêtent de prendre leur CSI présentent un risque accru d'exacerbations. Chez les patients atteints d'asthme léger qui prennent leur CSI de façon irrégulière, il a été démontré que la prise d'un CSI à faible dose à chaque inhalation d'ABAB (emploi hors indication) réduit le risque d'exacerbations graves³.

Effets indésirables – Les effets indésirables localisés des CSI sont candidose buccale (muguet), dysphonie, et toux et bronchospasme réflexes. Ces effets sont réduits en ajoutant une chambre d'espacement (chambre de rétention à valve) à l'aérosol-doseur et en se rinçant la bouche après l'inhalation. Le ciclesonide et le dipropionate de béclo méthasone, deux promédicaments qui sont activés dans les poumons, ont moins tendance à causer des effets indésirables oropharyngés et généralisés⁴.

Les CSI pris régulièrement à doses faibles ou moyennes pourraient légèrement ralentir la croissance, en particulier chez les enfants prépubères. Dans une étude, une dose moyenne de budésonide (400 µg/jour) pendant 4 à 6 ans a réduit la taille moyenne adulte de 1,2 cm par rapport à un placebo⁵.

Les doses faibles ou moyennes de CSI ne produisent généralement pas d'effets indésirables cliniquement pertinents sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Les patients qui doivent prendre de fortes doses de CSI doivent être surveillés pour détecter une suppression de l'axe HHS, des modifications de la densité osseuse et l'apparition de cataractes ou de glaucome.

ABAP PAR INHALATION – L'ajout d'un agoniste bêta₂ à action prolongée (ABAP) par inhalation, tel que le **salmétérol** ou le **formotérol**, à un CSI améliore la fonction respiratoire, diminue les symptômes ainsi que les exacerbations et réduit l'utilisation de secours des ABAB.

Une association de CSI/formotérol à faible dose peut être utilisée au besoin (hors indication) au lieu d'un traitement d'entretien quotidien par CSI seulement. Le début d'action du formotérol est comparable à celui de l'albutérol et est plus rapide que celui du salmétérol. Quatre études avec répartition aléatoire de 52 semaines totalisant > 9500 patients de ≥ 12 ans ont évalué l'efficacité de l'association **budésonide/formotérol au besoin** (dans un inhalateur de poudre sèche; commercialisé au Canada, mais pas aux États-Unis) pour le traitement de l'asthme léger ou modéré. L'association budésonide/formotérol au besoin était au moins aussi efficace que le traitement d'entretien par le budésonide et un ABAB au besoin pour prévenir les exacerbations graves, mais elle était moins efficace pour maîtriser les symptômes d'asthme. L'exposition aux corticostéroïdes était considérablement réduite sous le traitement ponctuel comparativement au traitement d'entretien⁶⁻⁹.

Tableau 1. Traitement de l'asthme¹

Gravité de l'asthme	Schéma recommandé ²
Léger intermittent	
Traitement préféré	ABAB PRN ³
Autres options	CSI à faible dose ⁴ + ABAB PRN CSI à faible dose ⁴ /formotérol ⁵ PRN
Léger persistant	
Traitement préféré	CSI à faible dose tous les jours ⁴ + ABAB PRN CSI à faible dose ⁴ + ABAB PRN CSI à faible dose ⁴ /formotérol ⁵ PRN
Autres options	Antileucotriène ou théophylline tous les jours + ABAB PRN
Modéré persistant	
Traitement préféré	CSI à dose faible à moyenne ⁴ /formotérol ⁵ tous les jours et PRN
Autres options	CSI à dose moyenne tous les jours ⁴ + ABAB PRN CSI à dose faible à moyenne ⁴ /ABAP tous les jours + ABAB PRN CSI ⁴ à dose faible à moyenne + AMAP ⁶ ou antileucotriène ou théophylline tous les jours + ABAB PRN
Grave persistant	
Traitement préféré	CSI à dose moyenne à forte ⁴ /ABAP + AMAP ⁶ tous les jours + ABAB PRN ⁷
Autres options	CSI à dose moyenne à forte ⁴ /ABAP tous les jours + ABAB PRN ⁷ CSI à forte dose ⁴ + antileucotriène tous les jours + ABAB PRN ⁷ CSI à forte dose ⁴ /ABAP + corticostéroïde oral tous les jours + ABAB PRN ⁷

CSI : corticostéroïde par inhalation; ABAP : agoniste bêta₂ à action prolongée; AMAP : antimuscarinique à action prolongée par inhalation; ABAB : agoniste bêta₂ à action brève; PRN : au besoin

1. D'après Expert Panel Working Group of the NHLBI. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:1217 et Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 (accessible à : www.ginasthma.org). Consulté le 3 décembre 2020.
2. Pour les patients de ≥ 12 ans. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse.
3. GINA (*Global Initiative for Asthma*) ne recommande plus les ABAB au besoin seulement pour le traitement de l'asthme chez les adolescents et les adultes en raison d'un risque accru d'exacerbation grave par rapport au traitement régulier ou au besoin à base de CSI.
4. La dose idéale de CSI est la dose la plus faible permettant de maintenir la maîtrise de l'asthme. Les doses faibles, moyennes et fortes recommandées se trouvent à : medicalletter.org/TML-article-1613b.
5. Les données disponibles se rapportent seulement à l'association budésonide à faible dose/formotérol en inhalateur de poudre sèche (non commercialisé aux États-Unis, mais commercialisé au Canada).
6. Le tiotropium (AMAP) seul et l'umécridinium (AMAP) en association avec la fluticasone (CSI) et le vilantérol (ABAP) sont homologués par la FDA dans un seul inhalateur pour le traitement d'entretien de l'asthme. Au Canada, le tiotropium et la trithérapie associant le CSI mométasone, l'AMAP glycopyrronium et l'ABAP indacatérol (*Enerzair Breezhaler*) sont homologués pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les adultes.
7. Si l'asthme grave reste non maîtrisé, il est possible d'ajouter l'omalizumab chez les patients atteints d'asthme allergique, ou un anticorps anti-interleukine (IL)-5 ou anti-IL-4 chez les personnes atteintes d'asthme éosinophilique. Lorsque les autres traitements échouent, la thermoplastie bronchique peut être envisagée.

Une méta-analyse d'études avec répartition aléatoire comptant plus de 22 000 patients atteints d'asthme persistant a montré que l'association **budésonide/formotérol en traitement d'entretien et de secours (SMART)** réduisait le risque d'exacerbation de l'asthme par rapport à un CSI avec ou sans ABAP en traitement d'entretien et un ABAB pour soulager les symptômes¹⁰.

Tableau 2. Bronchodilatateurs à action brève par inhalation contre l'asthme

Médicament	Quelques présentations commercialisées au Canada ¹²	Posologie habituelle au Canada (adultes) ¹²	Posologie habituelle au Canada (enfants) ¹²	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹³
Agonistes bêta₂ à action brève (ABAB) par inhalation					
Salbutamol; albutérol aux É.-U.					
<i>ProAir HFA</i> (Teva)	AD HFA (60 ² ou 200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	≥ 4 ans : 90-180 µg q4-6h PRN	66,90 ³ \$	N.H.C.
générique	90 µg/inh.			36,00 ³	N.H.C.
<i>Proventil HFA</i> (Merck)				79,70 ³	N.H.C.
générique				46,90 ³	N.H.C.
<i>Ventolin HFA</i> (GSK)	AD HFA (200 inh./unité)	100-200 µg PRN (max. 800 µg/j)	4-12 ans : 100-200 µg PRN (max. 400 µg/j)	55,40 ³	6,30 ³ \$
générique (Prasco) ¹⁴	100 µg/inh.			36,00 ³	5,00 ³
<i>ProAir Respiclick</i> (Teva)	IPS (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	≥ 4 ans : 90-180 µg q4-6h PRN	62,50 ³	N.H.C.
	90 µg/inh.				
<i>ProAir Digihaler</i> ⁴ (Teva)	IPS (200 inh./unité)	90-180 µg q4-6h PRN	≥ 4 ans : 90-180 µg q4-6h PRN	146,70 ³	N.H.C.
	90 µg/inh.				
<i>Ventolin Diskus</i> (GSK)	IPS (60 inh./unité)	200 µg q4-6h PRN (max. 800 µg/j)	≥ 4 ans : 200 µg q4-6h PRN (max. 800 µg/j)	N.D.	10,50 ¹⁶
	200 µg/inh.				
<i>Ventolin Nebules</i> (GSK)	solution pour nébulisation ⁵	2,5-5 mg q6h PRN	5-12 ans : 1,25-2,5 mg q6h PRN	N.D.	64,30 ⁶
	2,5, 5 mg/2,5 mL				
générique – flacons à dose unique ¹⁵	solution pour nébulisation ⁵	1,25-5 mg q4-8h PRN	2-4 ans : 0,63-2,5 mg q4-6h PRN	17,50 ⁶	36,20 ⁶
	0,63, 1,25, 2,5 mg/3 mL				
Lévalbutérol –					
<i>Xopenex HFA</i> (Sunovion)	AD HFA (200 inh./unité)	90 µg q4-6h PRN	≥ 4 ans : 90 µg q4-6h PRN	68,20 ³	N.H.C.
	45 µg/inh.				
<i>Xopenex</i> (Sunovion)	solution pour nébulisation ⁵	0,63-1,25 mg 3 f.p.j.	6-11 ans : 0,31-0,63 mg 3 f.p.j.	1044,00 ⁷	N.H.C.
générique – fioles à dose unique	0,31, 0,63, 1,25 mg/3 mL	q6-8h PRN	q6-8h PRN	170,00 ⁷	N.H.C.
Terbutaline – <i>Bricanyl Turbuhaler</i> (AstraZeneca)	IPS (100 inh./unité)	500 µg q4-6h PRN	> 6 ans : 500 µg q4-6h PRN	N.D.	9,00 ⁷
	500 µg/inh.				
Épinéphrine par inhalation					
<i>Primatene Mist</i> (Amphastar) ⁸	AD HFA (160 inh./unité)	0,125-0,25 mg q4h PRN (max. 1 mg/24 h)	≥ 12 ans : 0,125-0,25 mg q4h PRN (max. 1 mg/24 h)	28,00 ⁹	N.H.C.
	0,125 mg/inh.				
Antimuscarinique à action brève (AMAB) par inhalation					
Ipratropium ¹⁰ – <i>Atrovent HFA</i> (Boehringer Ingelheim)	AD HFA (200 inh./unité)	2 inh. (40 µg) 3-4 f.p.j.	—	411,40 ³	21,40 ³
générique – fioles à dose unique ¹⁵	20 µg/inh.				
	solution pour nébulisation	250-500 µg 4 f.p.j. PRN	5-12 ans : 125-250 µg 4 f.p.j. PRN	15,00 ⁷	65,90 ⁷
	125-250 µg/inh. (1 et 2 mL)				
Association agoniste bêta₂ à action brève/antimuscarinique à action brève					
Salbutamol (albutérol aux É.-U.)/ipratropium ¹⁰ –					
<i>Combivent Respimat</i> (Boehringer Ingelheim)	IBF (120 inh./unité)	1 inh. 4 f.p.j. PRN	—	426,50 ¹¹	31,70 ¹¹
générique	100 µg/20 µg/inh.				
	solution pour nébulisation	2,5 mg/0,5 mg 4 f.p.j. PRN	—	78,00 ¹¹	96,80 ¹¹
	2,5 mg/0,5 mg/3 mL				

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Seul *Ventolin HFA* est présenté en aérosol-doseur à 60 inh./unité.

3. Prix de 200 inhalations.

4. Comporte un code QR et un module électronique intégré qui détecte, enregistre et stocke automatiquement les données sur les événements de l'inhalateur tels que la date et l'heure de l'inhalation et le débit inspiratoire de pointe. L'appareil peut être synchronisé et transmettre les données à l'application mobile par Bluetooth. *ProAir Digihaler* est muni d'une pile au lithium-dioxyde de manganèse.

5. Les solutions nébulisées peuvent être administrées à des patients très jeunes, très âgés, ainsi qu'aux personnes incapables d'utiliser des inhalateurs pressurisés. L'administration du médicament demande plus de temps et l'appareil pourrait ne pas être portatif. La solution d'albutérol à 0,5 % par inhalation est maintenant présentée en concentré à grand volume (20 mL) et sans agent de conservation (Lettre Médicale 2020; 44:125; non commercialisée au Canada).

6. Prix de 100 doses de 2,5 mg.

7. Prix de 100 doses.

8. En vente libre.

9. Prix approximatif à www.walgreens.com. Consulté le 3 décembre 2020.

10. Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans les cas d'asthme.

11. Prix de 120 doses.

12. Les préparations américaines et les posologies adultes et pédiatriques pourraient différer. Pour voir la version américaine, aller à medicalletter.org/TML-issue-1613.

13. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

14. Fabricants variés au Canada.

15. Nébuliseur à dose unique au Canada.

16. Prix de 60 doses.

Effets indésirables – Les ABAP causent tremblements, hyperglycémie, hypokaliémie, tachycardie, allongement de l'intervalle QT et autres effets cardiaques. Un ABAP en monothérapie augmente le risque de décès lié à l'asthme et est donc contre-indiqué. En décembre 2017, la mise en garde encadrée relative au risque accru d'hospitalisation et de décès liés à l'asthme a été retirée de la monographie des produits d'association contenant un CSI et un ABAP parce que des études d'innocuité exigées par la FDA ayant comparé l'association CSI/ABAP à un CSI seulement chez > 41 000 adultes et enfants atteints d'asthme persistant

ont révélé que l'association n'était pas associée à un risque accru d'événements indésirables graves liés à l'asthme¹¹⁻¹³.

AMAP PAR INHALATION – L'antimuscarinique à action prolongée (AMAP) par inhalation **bromure de tiotropium** est homologué par la FDA pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients de ≥ 6 ans; il est homologué par Santé Canada pour le traitement d'entretien chez les adultes qui demeurent symptomatiques sous une association CSI/ABAP et ont subi au moins une exacerbation grave dans les 12 mois précédents. Chez les patients atteints d'asthme

Tableau 3. Corticostéroïdes par inhalation et bronchodilatateurs à action prolongée contre l'asthme

Médicament	Quelques présentations commercialisées au Canada	Posologie habituelle au Canada (adultes) ¹⁰	Posologie habituelle au Canada (enfants) ¹⁰	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹¹
Corticostéroïdes par inhalation (CSI)²					
Dipropionate de bécloéthasone – QVAR Redihaler (Teva) QVAR (Valeant)	AD HFA (120 inh./unité) 40, 80 µg/inh. AD HFA (200 inh./unité) 50, 100 µg/inh.	40-320 µg 2 f.p.j. ³ 50-400 µg 2 f.p.j. ³	4-11 ans : 40-80 µg 2 f.p.j. 5-11 ans : 50-100 µg 2 f.p.j. ³	190,20 \$ N.D.	N.H.C. 38,00 ¹²
Budésonide – Pulmicort Turbuhaler; Pulmicort Flexhaler aux É.-U. (AstraZeneca) Pulmicort Nebuamp; Pulmicort Respules aux É.-U. (AstraZeneca) ampoules à usage unique – générique	IPS (200 inh./unité) 100, 200, 400 µg/inh. suspension pour nébulisation ⁴ 0,25, 0,5 mg, 1 mg/2 mL	200-1200 µg 2 f.p.j. ³ 1-2 mg 2 f.p.j. ³	6-12 ans : 100-200 µg 2 f.p.j. ³ 3 mois-12 ans : 0,25-0,5 mg 2 f.p.j. ³	248,20 872,00 ⁵ 238,00 ⁵	35,00 ¹² 101,10 ⁶ N.H.C.
Ciclésionide – Covis Pharma BV; Alvesco aux É.-U. (Sunovion)	AD HFA (120 inh./unité) 100, 200 µg/inh.	100-800 µg 1 f.p.j. ³	6-11 ans : 100-200 µg 1 f.p.j. ³	274,20	49,50 ¹³
Furoate de fluticasone – Arnuity Ellipta (GSK)	IPS (30 inh./unité) 100, 200 µg/inh.	100-200 µg 1 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 100-200 µg 1 f.p.j. ³	178,80	42,30
Propionate de fluticasone – Flovent Diskus (GSK)	IPS (60 inh./unité) 100, 250, 500 µg/coque	100-1000 µg 2 f.p.j. ³	4-16 ans : 100-200 µg 2 f.p.j. ³	192,80	27,50
Flovent HFA (GSK)	AD HFA (120 inh./unité) 50, 125, 250 µg/inh.	100-1000 µg 2 f.p.j. ³	1-4 ans : 100 µg 2 f.p.j. ³ > 4-16 ans : 100-200 µg 2 f.p.j. ³	192,80	27,50
ArmonAir Digihaler ⁶ (Teva)	IPS (60 inh./unité) 55, 113, 232 µg/inh.	55-232 µg 2 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 55-232 µg 2 f.p.j. ³	239,00	N.H.C.
Furoate de mométasone – Asmanex HFA (Merck)	AD HFA (120 inh./unité) 50, 100, 200 µg/inh.	200-400 µg 2 f.p.j. ³	5-11 ans : 100-200 µg 2 f.p.j. ³	191,40	N.H.C.
Asmanex Twisthaler (Merck)	IPS (30 inh./unité) 100, 200, 400 µg/inh.	200-800 µg/jour en 1 ou 2 doses divisées ³	4-11 ans : 100 µg par jour le soir ³	191,60	41,00
Agonistes bêta₂ à action prolongée (ABAP) par inhalation⁷					
Formotérol – Perforomist (Mylan)	solution pour nébulisation ⁶ 20 µg/2 mL	20 µg 2 f.p.j.	—	1062,00	N.H.C.
Oxeze Turbuhaler (AstraZeneca)	IPS (60 inh./unité) 6, 12 µg/inh.	6-12 µg 2 f.p.j.	4-16 ans : 6-12 µg 2 f.p.j.	N.D.	35,50
Foradil (Novartis)	IPS (60 inh./unité) 12 µg/inh.	12 µg 2 f.p.j.	4-16 ans : 12 µg 2 f.p.j.	N.D.	56,60
Salmétérol – Serevent Diskus (GSK)	IPS (60 inh./unité) 50 µg/coque	50 µg 2 f.p.j.	≥ 4 ans : 50 µg 2 f.p.j.	399,20	59,80
Associations corticostéroïde par inhalation/agoniste bêta₂ à action prolongée					
Budésonide/formotérol – Symbicort (AstraZeneca)	IPS (120 inh./unité) 100, 200 µg/6 µg/inh.	2 inh. 2 f.p.j. ^{3,8}	> 12 ans : 1-2 inh. 1 ou 2 f.p.j. ^{3,8}	318,80	73,40
Furoate de fluticasone/vilantérol – Breo Ellipta (GSK)	IPS (30 inh./unité) 100, 200 µg/25 µg/inh.	1 inh. 1 f.p.j. ³	—	361,80	91,40
Propionate de fluticasone/salmétérol – Advair Diskus (GSK)	IPS (60 inh./unité) ⁹ 100, 250, 500 µg/50 µg/coque	1 inh. 2 f.p.j. ³	4-11 ans : 1 inh. (100/50 µg) 2 f.p.j. ³	317,10	92,60
générique (Prasco)	IPS (28, 60 inh./unité) 100, 250, 500 µg/50 µg/coque	1 inh. 2 f.p.j. ³	4-11 ans : 1 inh. (100/50 µg) 2 f.p.j. ³	285,00	N.H.C.
Wixela Inhub ⁹ (Mylan)	IPS (60 inh./unité) 100, 250, 500 µg/50 µg/coque	1 inh. 2 f.p.j. ³	4-11 ans : 1 inh. (100/50 µg) 2 f.p.j. ³	93,70	42,40
Advair HFA (GSK)	AD HFA (120 inh./unité) 125, 250 µg/25 µg/inh.	2 inh. 2 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 2 inh. 2 f.p.j. ³	317,10	110,90
AirDuo Respiclick (Teva)	IPS (60 inh./unité) 55, 113, 232 µg/14 µg/inh.	1 inh. 2 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 1 inh. 2 f.p.j. ³	320,20	N.H.C.
générique	IPS (60 inh./unité) 55, 113, 232 µg/14 µg/inh.	1 inh. 2 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 1 inh. 2 f.p.j. ³	95,40	N.H.C.
AirDuo Digihaler ⁶ (Teva)	IPS (60 inh./unité) 55, 113, 232 µg/14 µg/inh.	1 inh. 2 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 1 inh. 2 f.p.j. ³	399,00	N.H.C.
Mométasone/formotérol – Zenhale; Dulera aux É.-U. (Merck)	AD HFA (120 inh./unité) 100, 200 µg/5 µg/inh.	2 inh. 2 f.p.j. ^{3,8}	≥ 12 ans : 2 inh. 2 f.p.j. ³	311,40	103,30
Mométasone/indacatérol – Atecura Breezhaler (Novartis)	IPS (30 inh./unité) 80, 160, 320 µg/150 µg/inh.	1 inh. 1 f.p.j. ³	≥ 12 ans : 1 inh. 1 f.p.j. ³	N.D.	61,30
Antimuscarinique à action prolongée (AMAP) par inhalation					
Tiotropium – Spiriva Respimat (Boehringer Ingelheim)	IBF (60 inh./unité) 2,5 µg/inh.	2 inh. 1 f.p.j.	—	455,20	57,30
Associations corticostéroïdes par inhalation/antimuscarinique à action prolongée/agoniste bêta₂ à action prolongée					
Furoate de fluticasone/umécliclidinium/vilantérol – Trelegy Ellipta ¹⁴ (GSK)	IPS (30 inh./unité) 100, 200 µg/62,5 µg/25 µg/inh.	1 inh. 1 f.p.j. ³	—	573,20	140,50
Mométasone/glycopyrronium/indacatérol – Eneza Breezhaler (Novartis)	IPS (30 inh./unité) 160/50/150 µg/inh.	1 inh. 1 f.p.j. ³	—	N.D.	108,50

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Les doses de CSI faibles, moyennes et fortes recommandées se trouvent à : medicalletter.org/TML-article-1613b.

3. La dose repose sur la gravité de l'atteinte et/ou le traitement antérieur de l'asthme. Consulter la notice d'emballage pour connaître les renseignements posologiques précis.

4. Les solutions nébulisées sont utilisées chez les patients très jeunes ou très âgés, ainsi que chez les autres personnes qui sont incapables d'utiliser des inhalateurs pressurisés.

5. Prix de 100 doses à 0,25 mg.

6. Comporte un code QR et un module électronique intégré qui détecte, enregistre et stocke automatiquement les données sur les événements de l'inhalateur tels que la date et l'heure de l'inhalation et le débit inspiratoire de pointe. L'appareil peut être synchronisé et transmettre les données à l'application mobile par Bluetooth.

7. Homologué par Santé Canada et la FDA exclusivement chez les patients asthmatiques en concomitance avec un CSI. La monothérapie est contre-indiquée.

8. Les lignes directrices recommandent également l'association CSI/formotérol en traitement d'entretien et de secours (éprouvé seulement avec l'association budésonide/formotérol en inhalateur de poudre sèche; cette indication n'est pas homologuée par la FDA, mais elle est homologuée par Santé Canada). La dose du traitement d'entretien est de 1 à 2 inhalations 1 ou 2 fois par jour et de 1 à 2 inhalations au besoin (maximum de 12 inhalations/jour [≥ 12 ans] ou 8 inhalations/jour [4 à 11 ans]) (voir la référence 1).

9. Équivalent générique d'Advair Diskus qui utilise un dispositif d'administration différent. Wixela Inhub n'est présenté qu'en inhalateur de 60 inh./unité.

10. Les préparations américaines et les posologies adultes et pédiatriques pourraient différer. Pour voir la version américaine, aller à medicalletter.org/TML-issue-1613.

11. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

12. Prix de 200 doses.

13. Prix de 120 doses.

14. Non indiqué pour le traitement de l'asthme au Canada.

Tableau 4. D'autres médicaments contre l'asthme

Médicament	Quelques présentations commercialisées	Posologie habituelle (adultes)	Posologie habituelle (enfants)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹⁵
Antileucotriènes					
Montélukast – générique <i>Singulair</i> (Merck)	co. à 10 mg; co. à croquer à 4, 5 mg; granules oraux de 4 mg	10 mg PO 1 f.p.j. le soir ^{2,3}	≥ 1 an : 4 ou 5 mg PO 1 f.p.j. le soir ^{2,4}	9,90 \$ 228,30	53,20 \$ 79,30
Zafirlukast – générique <i>Accolate</i> (Par)	co. à 10, 20 mg	20 mg PO 2 f.p.j. ²	5-11 ans : 10 mg PO 2 f.p.j. ² ≥ 12 ans : 20 mg PO 2 f.p.j. ²	91,00 227,60	N.H.C. N.H.C.
Zileuton – <i>Zyflo</i> (Chiesi) libération prolongée – générique	co. à 600 mg co. ER à 600 mg	600 mg PO 4 f.p.j. ² 1200 mg PO 2 f.p.j. ²	≥ 12 ans : 600 mg PO 4 f.p.j. ² ≥ 12 ans : 1200 mg PO 2 f.p.j. ²	3759,00 3222,00	N.H.C. N.H.C.
Anticorps anti-immunoglobuline E (IgE)					
Omalizumab – <i>Xolair</i> (Novartis; Genentech aux É.-U.)	fioles à dose unique de 150 mg; seringues préremplies à dose unique de 75 mg/0,5 mL, 150 mg/mL	150-300 mg SC q4 sem. ou 225-375 mg SC q2 sem. ⁵	6-11 ans : 75-300 mg SC q4 sem. ou 225-375 mg q2 sem. ⁵	1128,50 ⁶	663,40 ⁶
Anticorps anti-interleukine-5 (IL-5) et anticorps dirigés contre la sous-unité alpha des récepteurs de l'interleukine-5 (IL-5)⁷					
Benralizumab – <i>Fasenra</i> (AstraZeneca)	seringues, auto-injecteurs préremplis à dose unique de 30 mg/mL	30 mg SC q4 sem. x 3, puis q8 sem.	≥ 12 ans : 30 mg SC q4 sem. x 3, puis q8 sem.	5043,70 ⁶	4090,20 ⁶
Mépolizumab – <i>Nucala</i> (GSK)	fioles à dose unique de 100 mg; seringues, auto-injecteurs préremplis à dose unique de 100 mg/mL ⁸	100 mg SC q4 sem.	6-11 ans : 40 mg SC q4 sem. ≥ 12 ans : 100 mg SC q4 sem.	3074,10 ⁶	2045,10 ⁶
Reslizumab – <i>Cinqair</i> (Teva)	fioles à usage unique de 100 mg/10 mL	3 mg/kg IV q4 sem.	—	2853,00 ⁶	1920,00 ¹⁷
Anticorps dirigés contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-4 (IL-4)					
Dupilumab – <i>Dupixent</i> (Sanofi-Aventis; Sanofi/Regeneron aux É.-U.)	seringues préremplies à dose unique de 200 mg/1,14 mL, 300 mg/2 mL; stylos préremplis à dose unique de 300 mg/2 mL ¹⁶	400 mg SC puis 200 mg q2 sem. ou 600 mg SC puis 300 mg q2 sem. ^{9,10}	≥ 12 ans : 400 mg SC puis 200 mg q2 sem. ou 600 mg SC puis 300 mg q2 sem. ^{9,10}	3110,10 ¹¹	1919,90 ¹⁸
Théophylline¹²					
générique	co. ER à 100, 200, 300, 400, 450, 600 mg; sol. de 80 mg/15 mL	300-600 mg PO 1 f.p.j. ou divisée 2 f.p.j.	12-20 mg/kg/jour PO (max. 600 mg/jour) ¹⁴	15,80	8,00
<i>Elixophyllin</i> (Nostrum Labs)	sol. de 80 mg/15 mL	300-600 mg/jour PO divisée 3 ou 4 f.p.j.		1260,30	N.H.C.
<i>Theo-24</i> (Auxilium) <i>Uniphyll</i> (Elvium Life Sciences)	caps. ER à 100, 200, 300, 400 mg co. ER à 400, 600 mg	300-600 mg PO 1 f.p.j. ¹³ 400-800 mg PO 1 f.p.j.	≥ 12 ans : 400-800 mg PO 1 f.p.j.	82,20 N.D.	N.H.C. 11,80

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour; ER : libération prolongée

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 novembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Le montélukast est pris 1 fois par jour le soir, avec ou sans nourriture. Les granules de montélukast sont pris dans les 15 minutes suivant l'ouverture du sachet. Le zafirlukast est pris 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Le zileuton est pris dans l'heure qui suit les repas du matin et du soir.
- Pour la bronchoconstriction d'effort, la dose est d'un comprimé à 10 mg chez les patients de ≥ 15 ans et d'un comprimé à croquer à 5 mg chez les enfants de 6 à 14 ans, à prendre au moins 2 heures avant l'effort.
- Dose chez les enfants de 12 à 23 mois : un sachet de 4 mg de granules; de 2 à 5 ans : un comprimé à croquer à 4 mg ou un sachet de 4 mg de granules; de 6 à 14 ans : un comprimé à croquer à 5 mg.
- La dose dépend du poids du patient et du taux sérique total d'IgE. Consulter la notice d'emballage pour connaître les renseignements posologiques précis.
- Prix d'un seul traitement. Pour le reslizumab, le prix est calculé pour un patient de 70 kg (3 flacons).
- Le mépolizumab et le reslizumab ciblent l'IL-5 et le benralizumab cible la sous-unité alpha des récepteurs de l'IL-5.
- Les seringues et les stylos préremplis de mépolizumab sont réservés aux patients de ≥ 12 ans.
- La dose de charge initiale est administrée en 2 injections à deux endroits différents.
- La dose chez les patients atteints d'asthme dépendant des corticostéroïdes par voie orale ou de dermatite atopique modérée à grave connexe est de 600 mg s.c., puis de 300 mg toutes les 2 semaines.
- Prix de 2 doses de 200 mg.
- Les préparations à libération prolongée ne sont pas interchangeables.
- Si *Theo-24* est pris < 1 h avant un repas riche en graisses, la dose complète de 24 heures pourrait être libérée en 4 heures seulement.
- Posologie pour les nourrissons : 0,2 x (âge en semaines) + 5 = dose en mg/kg/jour. L'intervalle posologique recommandé varie selon les préparations (voir la notice d'emballage).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible recommandée chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).
- Le stylo prérempli n'est pas commercialisé au Canada.
- Prix de 3 fioles selon le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (mars 2019). Accessible à <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sf0591-cinqair-cdec-rec-f.pdf>.
- Prix de deux doses de 200 mg selon le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (juin 2020). Accessible à <https://www.cadth.ca/fr/dupilumab-0>.

modéré à grave, l'ajout du tiotropium à un CSI améliore la fonction respiratoire et diminue légèrement les symptômes et le risque d'exacerbation. Dans une étude, le traitement par un CSI et un AMAP a augmenté le risque d'hospitalisations et de décès liés à l'asthme chez les patients de race noire, comparativement au traitement par CSI/ABAP¹⁴. L'ajout de tiotropium au traitement par CSI/ABAP améliore la fonction respiratoire chez les patients atteints d'asthme grave non maîtrisé et réduit le besoin de corticostéroïdes de secours par voie orale, mais il ne semble pas réduire le risque d'exacerbations ni soulager les symptômes^{14,15}.

D'autres AMAP par inhalation sont également efficaces pour traiter l'asthme. L'inhalateur contenant 3 médicaments, le CSI furoate de fluticasone, l'AMAP **umécridinium** et l'ABAP vilantérol (*Trelegy Ellipta*), déjà homologué pour la MPOC, est maintenant homologué par la FDA pour le traitement

d'entretien de l'asthme chez les adultes; au Canada, il n'est homologué que contre la MPOC. Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 2436 adultes atteints d'asthme modéré à grave non maîtrisé, la trithérapie a amélioré la fonction respiratoire, mais n'a pas significativement réduit le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme par rapport à l'association furoate de fluticasone/vilantérol¹⁶. Au Canada, la trithérapie associant le CSI mométasone, l'AMAP glycopyrronium et l'ABAP indacatérol (*Enerzair Breezhaler*) est homologuée pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les adultes.

Effets indésirables – Les AMAP par inhalation sont peu absorbés dans la grande circulation et sont généralement bien tolérés. Ils causent généralement la sécheresse buccale. Irritation pharyngée, augmentation de la pression intraoculaire et rétention urinaire sont possibles.

ANTILEUCOTRIÈNES – Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes **montélukast** et **zafirlukast** (non commercialisé au Canada) peuvent être utilisés à la place d'un CSI à faible dose chez les patients qui refusent les CSI ou sont incapables de les prendre. Les antileucotriènes sont moins efficaces que les CSI pour maîtriser l'asthme. Ils sont aussi généralement moins efficaces que les ABAP par inhalation en traitement d'appoint chez les patients dont l'asthme est mal maîtrisé à l'emploi d'un CSI seul. L'inhibiteur de la 5-lipoxygénase **zileuton** (non homologué au Canada) cause davantage d'effets indésirables que les antileucotriènes et son utilisation se limite généralement au traitement d'appoint de l'asthme grave.

Effets indésirables – Des événements neuropsychiatriques sont possibles chez les patients sous antileucotriènes. Santé Canada et la FDA exigent désormais une mise en garde encadrée dans la monographie du montélukast, car des événements neuropsychiatriques graves, y compris des suicides, ont été signalés pendant et après son utilisation¹⁷. Le zafirlukast et (surtout) le zileuton peuvent causer des lésions hépatiques mortelles. Une granulomatose éosinophile avec polyangéite a été signalée rarement sous le montélukast et le zafirlukast; dans certains cas, elle était associée au sevrage des corticostéroïdes oraux.

THÉOPHYLLINE – La commercialisation d'autres options thérapeutiques plus sûres a significativement réduit le recours à la théophylline contre l'asthme persistant. Elle est utilisée occasionnellement chez les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un CSI et un ABAP. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques de théophylline pour maintenir les pointes entre 10 et 15 µg/mL.

Effets indésirables – La théophylline cause nausées, vomissements, nervosité, céphalées et insomnie, et elle interagit avec de nombreux autres médicaments. À de fortes concentrations sériques, elle cause l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, la tachycardie, les arythmies cardiaques, l'irritabilité neuromusculaire, les convulsions et la mort.

CORTICOSTÉROÏDES ORAUX – Les corticostéroïdes par voie orale servent couramment au traitement des exacerbations graves de l'asthme. Leur emploi prolongé comme médicament d'entretien doit être réservé à la petite minorité de patients atteints d'asthme persistant grave et non maîtrisé.

ÉCHEC DU TRAITEMENT STANDARD – L'échec du traitement pharmacologique est souvent le résultat de l'inobservance du traitement prescrit, d'une mauvaise technique d'inhalation, de comorbidités non maîtrisées, d'un mauvais diagnostic ou d'une exposition continue à des irritants environnementaux. Le tabagisme et l'exposition à la fumée secondaire causent l'hyperréactivité des voies respiratoires et réduisent l'efficacité des CSI. Certains patients asthmatiques sous aspirine ou d'autres AINS pourraient présenter des symptômes d'asthme aigus. Les bêtabloquants non sélectifs par voie orale ou ophtalmique, comme le propranolol ou le timolol, ont tendance à réduire l'effet bronchodilatateur des agonistes bêta₂ endogènes et exogènes chez les patients asthmatiques.

AGENTS BIOLOGIQUES – Omalizumab – L'anticorps monoclonal recombinant anti-IgE omalizumab (*Xolair*) administré par voie sous-cutanée est homologué par Santé Canada et la FDA chez les patients de ≥ 6 ans atteints d'asthme allergique persistant modéré à grave et non maîtrisé par un CSI et qui présentent une sensibilisation connue à des allergènes atmosphériques spécifiques, tels que moisissures, pollen ou phanères d'animaux. L'ajout de l'omalizumab au traitement standard améliore la fonction respiratoire et la maîtrise de l'asthme et réduit les exacerbations, les doses d'entretien de CSI et les hospitalisations chez les patients atteints d'asthme allergique, sans égard au taux initial d'éosinophiles; les améliorations se maintiennent pendant ≥ 4 ans avec la poursuite du traitement¹⁸.

Effets indésirables – L'omalizumab cause des douleurs et des ecchymoses au point d'injection. Sa monographie comporte une mise en garde encadrée concernant un risque d'anaphylaxie. L'omalizumab doit généralement être administré dans un centre médicalisé par des soignants aptes à prendre en charge les réactions anaphylactiques potentiellement mortelles. La FDA se penche maintenant sur l'homologation de l'autoadministration à domicile par certains patients sélectionnés, qui est temporairement offerte aux patients pendant la pandémie de COVID-19. Les symptômes d'anaphylaxie peuvent se manifester plus de deux heures après l'injection. Les patients qui reçoivent l'omalizumab doivent savoir comment s'injecter rapidement l'adrénaline en cas d'anaphylaxie.

Anticorps anti-interleukine-5 (IL-5) – Les anticorps monoclonaux anti-IL-5 mépolizumab (*Nucala*) et reslizumab (*Cinqair*), ainsi que l'anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha des récepteurs de l'IL-5 benralizumab (*Fasenra*) sont homologués par Santé Canada et la FDA en appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave. Il est possible d'administrer les injections sous-cutanées de mépolizumab et de benralizumab à domicile au moyen d'un auto-injecteur; le reslizumab s'administre en perfusion i.v. pendant 20 à 50 minutes.

Chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave, le **mépolizumab** a réduit de 40 à 60 % la fréquence des exacerbations cliniquement significatives par rapport au placebo; il a également un effet d'épargne des corticostéroïdes par voie orale (dose médiane réduite de 50 % c. 0 % avec le placebo)¹⁹. Dans une étude menée en mode ouvert auprès de patients atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé malgré une corticothérapie par inhalation à forte dose, d'autres anti-asthmatiques de fond et l'omalizumab, le fait de remplacer l'omalizumab par le mépolizumab a significativement amélioré la maîtrise de l'asthme et réduit les exacerbations²⁰.

Chez les patients atteints d'asthme éosinophilique modéré à grave, le **reslizumab** a réduit de 54 % la fréquence des exacerbations cliniquement significatives par rapport à un placebo²¹. Il s'est montré être plus efficace chez les patients atteints d'asthme tardif (apparu après 40 ans) que chez les patients dont l'atteinte est apparue précocement²². Le reslizumab n'est pas homologué par Santé Canada ou la FDA chez les patients de < 18 ans, car le taux annuel d'exacerbations chez ces patients était deux fois plus élevé sous le médicament que sous le placebo.

Le **benralizumab** a réduit d'environ 30 à 50 % le taux d'exacerbation chez les patients de 12 à 75 ans atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé. Chez les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave qui prenaient des corticostéroïdes par voie orale depuis au moins 6 mois, l'ajout du benralizumab a significativement réduit la dose quotidienne orale médiane de corticostéroïdes (de 75 c. 25 % sous le placebo)²³.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquemment liés au mépolizumab étaient réactions au point d'injection, céphalées, dorsalgie et fatigue. Le reslizumab est associé à une douleur oropharyngée, à une hausse de la créatine phosphokinase, aux myalgies et, rarement, à des cancers. Les effets indésirables rapportés plus souvent sous le benralizumab que sous le placebo dans les études cliniques étaient céphalées, fièvre et pharyngite. Des réactions d'hypersensibilité se sont produites sous les trois médicaments; seule la monographie du reslizumab comporte une mise en garde encadrée concernant le risque d'anaphylaxie.

Anticorps anti-interleukine 4 (IL-4) – L'antagoniste de la sous-unité alpha des récepteurs de l'IL-4 **dupilumab** (*Dupixent*), qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, est homologué par la FDA en traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique modéré à grave ou de l'asthme dépendant des corticostéroïdes par voie orale²⁴. Au Canada, il est homologué en traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave ou de l'asthme dépendant des corticostéroïdes par voie orale. Dans deux études avec répartition aléatoire et à double insu menées auprès de > 2700 patients sous des doses moyennes à fortes de corticostéroïdes par inhalation et un ou deux autres traitements de fond de l'asthme, l'ajout du dupilumab a significativement réduit d'environ 50 à 70 % le taux annuel d'exacerbations graves par rapport au placebo^{25,26}. Dans une étude avec répartition aléatoire de 24 semaines menée auprès de 210 patients atteints d'asthme grave et traités par une dose orale quotidienne de corticostéroïdes, l'ajout de dupilumab a entraîné une réduction moyenne de 70 % de la dose de corticostéroïdes par voie orale, comparativement à 42 % à l'ajout d'un placebo²⁷. La réduction du taux d'exacerbation et les améliorations de la fonction respiratoire se sont maintenues jusqu'à 3 ans avec la poursuite du traitement²⁸.

Effets indésirables – Dans les études cliniques, l'effet indésirable le plus couramment lié au dupilumab était les réactions au point d'injection (14-18 %). Pneumonie à éosinophiles et vascularite compatible avec la granulomatose éosinophile avec polyangéite ont été signalées; une relation de cause à effet n'a pas été établie. Des conjonctivites ont été observées chez les patients sous le dupilumab. L'éosinophilie transitoire est courante. L'anaphylaxie est rare.

IMMUNOTHÉRAPIE ALLERGÉNIQUE – Chez certains patients atteints d'asthme allergique, l'immunothérapie spécifique pourrait atténuer de façon prolongée les symptômes d'asthme, les exacerbations et le besoin médicamenteux²⁹. Les données actuelles favorisent les injections sous-cutanées plutôt que les comprimés sublinguaux¹.

THERMOPLASTIE BRONCHIQUE – Homologuée par Santé Canada et la FDA chez les adultes atteints d'asthme persistant grave non maîtrisé par un CSI et un ABAP, la thermoplastie bronchique n'améliore pas la fonction respiratoire, mais elle améliore légèrement la qualité de vie liée à l'asthme et elle réduit le taux d'exacerbation; ces effets pourraient durer jusqu'à 5 ans³⁰. L'efficacité et l'innocuité prolongées de l'intervention sont inconnues. Aggravation de l'asthme, hémoptysies, atelectasies et infections des voies respiratoires inférieures nécessitant l'hospitalisation sont survenues pendant et après le traitement^{1,31}.

BRONCHOCONSTRICTION D'EFFORT – L'utilisation d'un ABAB juste avant l'effort prévient la bronchoconstriction d'effort pendant 2 à 4 heures après l'inhalation. Chez les patients qui continuent à présenter des symptômes malgré l'utilisation d'un ABAB avant l'effort ou qui doivent utiliser l'ABAB tous les jours, il faut instaurer ou augmenter la dose du traitement d'entretien par CSI. L'antileucotriène montélukast est homologué par Santé Canada et la FDA pour prévenir la bronchoconstriction d'effort; il s'est révélé être efficace dès 2 heures après son administration et jusqu'à 24 heures plus tard.

GROSSESSE – Les symptômes d'asthme mal maîtrisés et les exacerbations aiguës augmentent le risque de complications, notamment de prééclampsie, de césarienne, de mortalité périnatale, de naissance prématurée et de faible poids à la naissance³².

L'**albutérol** est l'ABAB à favoriser pendant la grossesse. Les **CSI** (le **budésonide** est celui qui a fait l'objet du plus d'études) sont préférables pour le traitement d'entretien durant la grossesse. Ils réduisent le risque d'exacerbation chez la mère et ne semblent pas avoir un effet néfaste sur la fonction surrénalienne du fœtus. Les **ABAP** (utilisés avec les CSI), la **théophylline** et le **montélukast** semblent être sûrs pendant la grossesse. Des cas de tératogénicité chez les animaux ont été signalés avec le **zileuton**.

Une étude d'observation prospective menée auprès de 230 femmes enceintes exposées à l'**omalizumab**, dont 83 % avaient été exposées pendant les 3 trimestres de la grossesse, n'a pas donné lieu à un risque accru de malformations congénitales majeures³³. L'**immunothérapie allergénique** et l'**omalizumab** ne doivent généralement pas être instaurés pendant la grossesse, mais ils peuvent être poursuivis (sans en augmenter la dose) chez les patientes qui les reçoivent déjà. Il n'existe pas d'études adéquates sur les **anticorps anti-IL-5** chez les femmes enceintes; les études animales n'ont pas fait ressortir de préjudice pour le fœtus. Les rapports de cas relatifs à l'emploi du **dupilumab** chez les femmes enceintes n'ont pas révélé de risque lié au médicament pour la mère ou le fœtus, mais des données supplémentaires sont nécessaires. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Quelques médicaments par inhalation contre l'asthme (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1613b>

Utilisation correcte des inhalateurs contre l'asthme (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1613c>

1. Expert Panel Working Group of the NHLBI. 2020 focused updates to the asthma management guidelines: a report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:1217.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). Accessible à : www.ginasthma.org. Consulté le 3 décembre 2020.
3. K Sumino et coll. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:176.
4. JK Mukker et coll. Ciclesonide: a pro-soft drug approach for mitigation of side effects of inhaled corticosteroids. *J Pharm Sci* 2016; 105:2509.
5. HW Kelly et coll. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367:904.
6. PM O'Byrne et coll. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1865.
7. ED Bateman et coll. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1877.
8. R Beasley et coll. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380:2020.
9. J Hardy et coll. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:919.
10. DM Sobieraj et coll. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1485.
11. DA Stempel et coll. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:840.
12. Busse WW et coll. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β 2-agonists. *N Engl J Med* 2018; 378:2497.
13. FDA Drug Safety Communication. December 20, 2017. Accessible à : www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm. Consulté le 3 décembre 2020.
14. DM Sobieraj et coll. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1473.
15. KM Kew et K Dahri. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD011721.
16. LA Lee et coll. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2020 Sep 9 (epub).
17. En bref – Événements neuropsychiatriques sous le montélukast. *Lettre Médicale* 2020; 44:17.
18. KM MacDonald et coll. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:553.
19. Mépolizumab (Nucala) pour traiter l'asthme à éosinophiles sévère. *Lettre Médicale* 2016; 39:143.
20. KR Chapman et coll. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; 74:1716.
21. Le reslizumab (Cinqair) contre l'asthme éosinophilique grave. *Lettre Médicale* 2016; 40:43.
22. G Brusselle et coll. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43:39.
23. Benralizumab (Fasenra) dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave. *Lettre Médicale* 2018; 41:195.
24. Dupilumab (Dupixent) contre l'asthme. *Lettre Médicale* 2019; 42:166.
25. S Wenzel et coll. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388:31.
26. M Castro et coll. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:2486.
27. KF Rabe et coll. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:2475.
28. M Wechsler et coll. Dupilumab is well tolerated and shows sustained efficacy in patients with asthma: Liberty Asthma Traverse. 78th Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); virtual meeting; Nov. 13-15, 2020. Abstract P219.
29. K Xu et coll. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: a meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121:186.
30. NC Thomson. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2019; 12:375.
31. PI Bonta et coll. Bronchial thermoplasty in severe asthma: best practice recommendations from an expert panel. *Respiration* 2018; 95:289.
32. H Wang et coll. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Can Respir J* 2020; 2020:9046842.
33. JA Namazy et coll. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145:528.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

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

ACCREDITATION INFORMATION:

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

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

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



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



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



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

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

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

MISSION:

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

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

GOAL:

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

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

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

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Amy Faucard, MLS, Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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

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

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

CREDIT:

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

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

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

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

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1613 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #111-120 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

Drugs for Asthma	
1. The goal of asthma therapy is to: a. control symptoms b. reduce exacerbations c. improve lung function d. all of the above	6. The labeling of the leukotriene receptor antagonist montelukast includes a boxed warning about the risk of: a. neuropsychiatric adverse events, including suicide b. hepatotoxicity c. anaphylactic reactions d. exacerbation of heart failure
2. In patients with asthma, inhaled SABAs are recommended for: a. reduction of inflammation b. as-needed relief of acute symptoms c. maintenance treatment d. both maintenance and as-needed treatment	7. Use of omalizumab should be restricted to patients with: a. severe asthma b. allergic asthma c. high eosinophil counts d. all of the above
3. The most effective maintenance treatment for asthma of any severity is: a. an inhaled SABA b. an inhaled SAMA c. an ICS d. an inhaled LABA	8. In patients with severe eosinophilic asthma, the monoclonal antibodies that target interleukin-5 (IL-5) or the IL-5 receptor: a. reduce the frequency of exacerbations b. have an oral corticosteroid-sparing effect c. can cause hypersensitivity reactions d. all of the above
4. Compared to maintenance treatment with budesonide plus as-needed SABA, as-needed use of budesonide/formoterol: a. reduced symptoms b. reduced corticosteroid exposure c. reduced symptoms and exacerbations d. was as effective in reducing symptoms and exacerbations	9. In a clinical trial in patients with severe asthma who were taking daily oral corticosteroids, addition of dupilumab led to a mean reduction in the daily oral corticosteroid dose of: a. 30% b. 50% c. 70% d. >90%
5. Addition of a LAMA to an ICS/LABA combination can: a. reduce symptoms b. decrease exacerbations c. improve lung function d. all of the above	10. An FDA-approved alternative to a SABA for prevention of exercise-induced bronchoconstriction is: a. an ICS b. montelukast c. fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol d. omalizumab

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-613-H01-P; Release: December 10, 2020, Expire: December 10, 2021

Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022

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

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

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

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

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale