



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



TEXTES OFFICIELS

Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte



Updated guidelines for management of asthmatic patients (from 12 years and older). Short version

C. Raherison-Semjen^{a,*}, L. Guilleminault^{b,c},
I. Billiard^d, C. Chenivresse^e, A. De Oliveira^f,
A. Izadifar^g, A. Lorenzo^f, C. Nocent^h, J.P. Osterⁱ,
M. Padovani^j, T. Perez^k, M. Russier^l, M. Steinecker^f,
A. Didier^{a,b}

^a Inserm UMR 1219, Epicene Team, université de Bordeaux, Bordeaux, France

^b Pôle des voies respiratoires, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^c Institut Toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity) Inserm UMR1291
– CNRS UMR5051 – université Toulouse III, CRISALIS F-CRIN, Toulouse, France

^d Clinique Pasteur, Toulouse, France

^e Service de pneumo-allergologie, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^f Département de médecine générale, Sorbonne université, Paris, France

^g Département de pneumologie du centre cardiologique du Nord, Saint-Denis, France

^h CHG Côte Basque, Bayonne, France

ⁱ Service de pneumologie, centre hospitalier Louis Pasteur, Colmar, France

^j Espace Santé II, La Seyne-sur-Mer, France

^k Service d'explorations fonctionnelles, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^l Service pneumo allergologie, CHR Orléans, Orléans, France

Reçu le 24 mai 2021 ; accepté le 17 juin 2021

Disponible sur Internet le 26 novembre 2021

* Auteur correspondant. Pôle cardioThoracique Groupe Sud, service des maladies respiratoires, CHU Bordeaux, avenue Magellan, 33604 Pessac, France.

Adresse e-mail : chantal.raherison@chu-bordeaux.fr (C. Raherison-Semjen).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.08.004>

0761-8425/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

Avant-propos

À l'heure où nous publions la mise à jour des recommandations françaises sur la prise en charge de l'asthme de l'adulte et de l'adolescent, le guide GINA 2021 [1] vient de paraître.

La SPLF avait déjà lors de l'édition du GINA 2019 [2] exprimé ses réserves concernant l'indication en première intention de l'association fixe formotérol-corticostéroïdes inhalés (CSI) dès le stade 2.

L'analyse des données de la littérature avait mis en exergue des points suivants :

- la stratégie formotérol-budésonide à la demande (ALD) était supérieure à terbutaline seule ALD sur le critère de contrôle de l'asthme mais légèrement inférieure à un traitement de fond par CSI à dose faible ;
- la stratégie formotérol-budésonide ALD et les CSI faible dose en continu avaient la même efficacité sur le risque d'exacerbation sévère, supérieure aux beta 2 mimétiques de courte durée d'action (B2CDA) ;
- la stratégie formotérol-budésonide ALD permettait de réduire de 20 % la consommation de CSI ;
- il n'y avait pas d'effets indésirables notables pour l'une ou l'autre des stratégies sur un suivi de 52 semaines, notamment dans le bras terbutaline à la demande ;
- en dehors de l'impact sur les exacerbations sévères, non différent des CSI en continu et supérieur aux B2CDA, on manquait de données spécifiques sur les autres critères (contrôle, fonction) chez l'adolescent pour l'association formotérol-budésonide ALD ;
- une seule association formotérol-budésonide parmi les associations fixes disponibles sur le marché, avait fait l'objet d'études publiées ;
- dans les deux études Sygma 1 et Sygma 2, les résultats obtenus ne pouvaient être extrapolés à la population asthmatique du palier 1 qui n'a pas été incluse dans ces études ;
- il y avait lieu de garder une place pour l'utilisation des B2CDA à la demande pour traiter la crise d'asthme et soulager les symptômes, et d'évaluer cela comme un des éléments du contrôle de l'asthme.

Dans les propositions du GINA 2021, bien qu'il n'y ait pas de données nouvelles publiées concernant le stade 1, le GINA persiste sur le choix premier de l'association formotérol-CSI à la demande, tout en laissant le choix d'un B2CDA mais en second choix.

Nous avons fait le choix de garder une cohérence avec les données de la littérature scientifique et des données AMM ce qui explique les différences avec les propositions du GINA 2021.

Ces considérations vont probablement conduire à envisager une nouvelle définition de l'asthme léger dans l'année sous l'égide de l'ATS.

Par ailleurs dans les paliers 3 et 4 le GINA 2021 priorise très clairement le traitement fond et symptômes par une association formotérol-CSI. Cette possibilité existait déjà dans les versions précédentes au même rang que les autres options et aucune donnée nouvelle ne permet d'expliquer que ce choix soit maintenant prioritaire dans cette nouvelle version.

Comment faire le diagnostic initial d'asthme ?

Introduction

Le diagnostic d'asthme repose sur l'association de symptômes évocateurs d'asthme et d'une obstruction variable des voies aériennes.

Les symptômes évocateurs d'asthme sont l'association de plusieurs symptômes (toux, dyspnée, sifflement), variables dans le temps et en intensité, qui augmentent la nuit ou au réveil, sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, changements de temps, rires, irritants.

La recherche d'une obstruction variable des voies aériennes repose sur la spirométrie ou en l'absence de possibilité de réaliser une spirométrie sur la variabilité du débit expiratoire de pointe (Fig. 1).

Recommandation 1

Devant des symptômes évocateurs d'asthme, il est recommandé de réaliser :

- une spirométrie à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif variable si celle-ci est disponible :
 - avec test de réversibilité en cas de trouble ventilatoire obstructif,
 - ou test de bronchoconstriction en l'absence de trouble ventilatoire obstructif ;
- une variabilité des débits expiratoires mesurés sur au moins 15 jours à l'aide d'un débit expiratoire de pointe si la spirométrie n'est pas disponible.

Recommandation 2

En présence de critères de gravité (symptômes fréquents et/ou graves), il est recommandé de débiter un traitement de fond immédiatement, sans attendre les explorations fonctionnelles respiratoires.

En l'absence de critères de gravité (symptômes fréquents et/ou graves), il est recommandé d'effectuer la recherche d'une obstruction bronchique avant tout mise en route de traitement de fond.

Recommandation 3

En cas de manifestations isolées à l'effort il est proposé de recourir préférentiellement à un test d'exercice avec recherche d'obstruction des voies aériennes induites par l'exercice, plus sensible dans cette indication que le test à la métHacholine.

Recommandation 4

Il n'est pas recommandé d'utiliser le NO exhalé (FeNO) pour le diagnostic d'asthme.

Recommandation 5

En cas de doute diagnostique persistant après l'évaluation clinique et fonctionnelle, en particulier en cas de

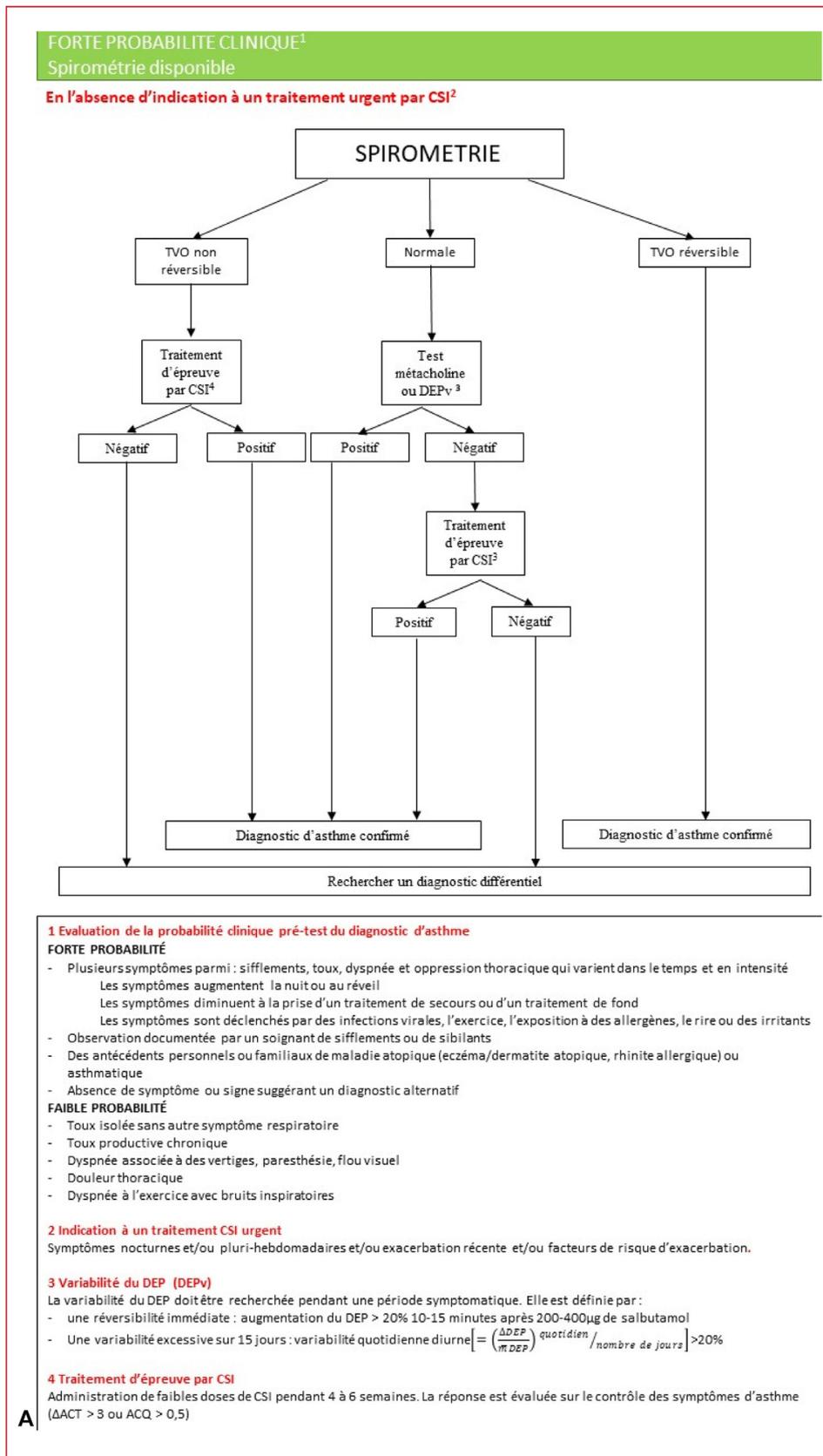


Figure 1. a, b, c, d : prise en charge diagnostique.

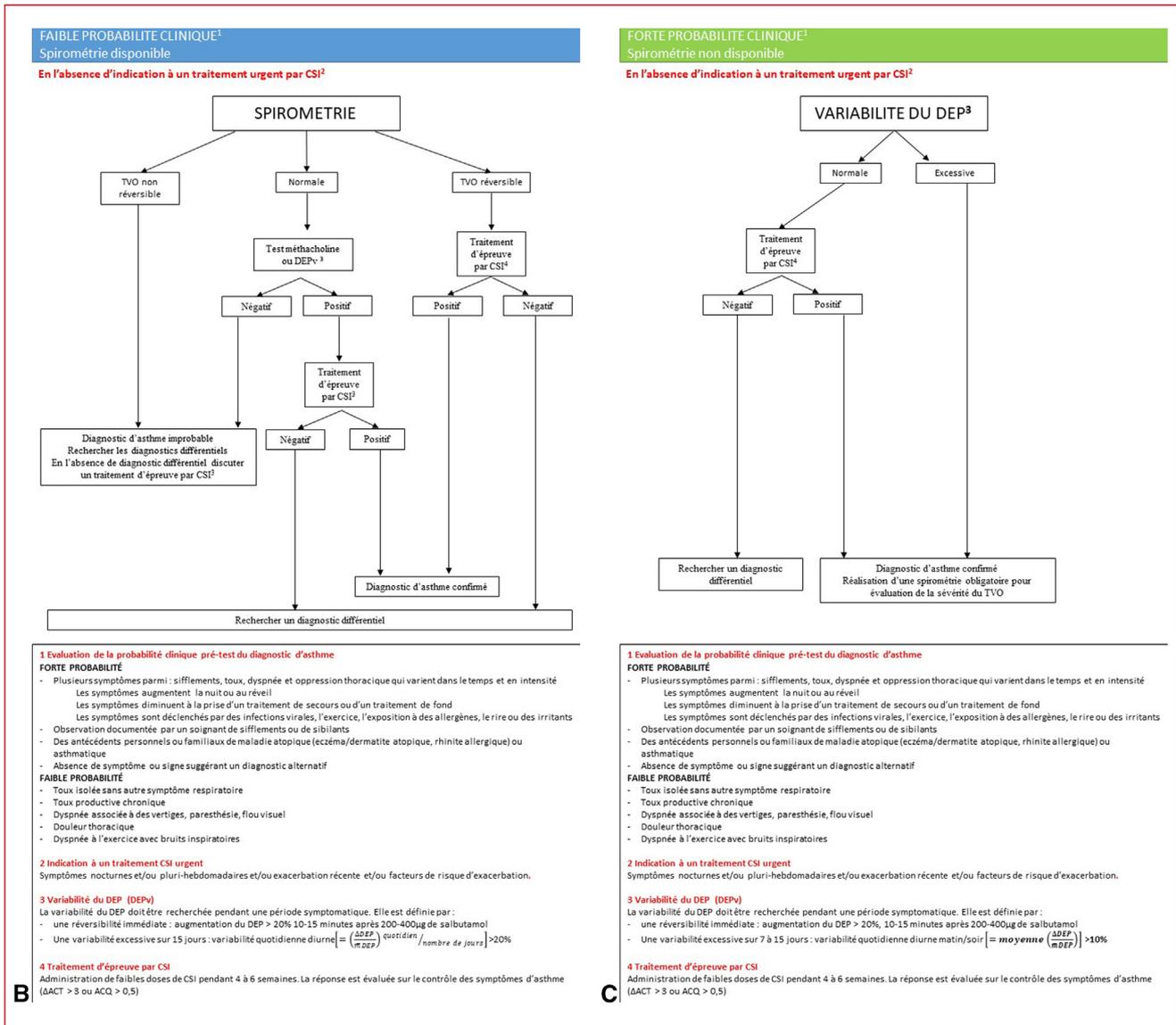


Figure 1. (Suite)

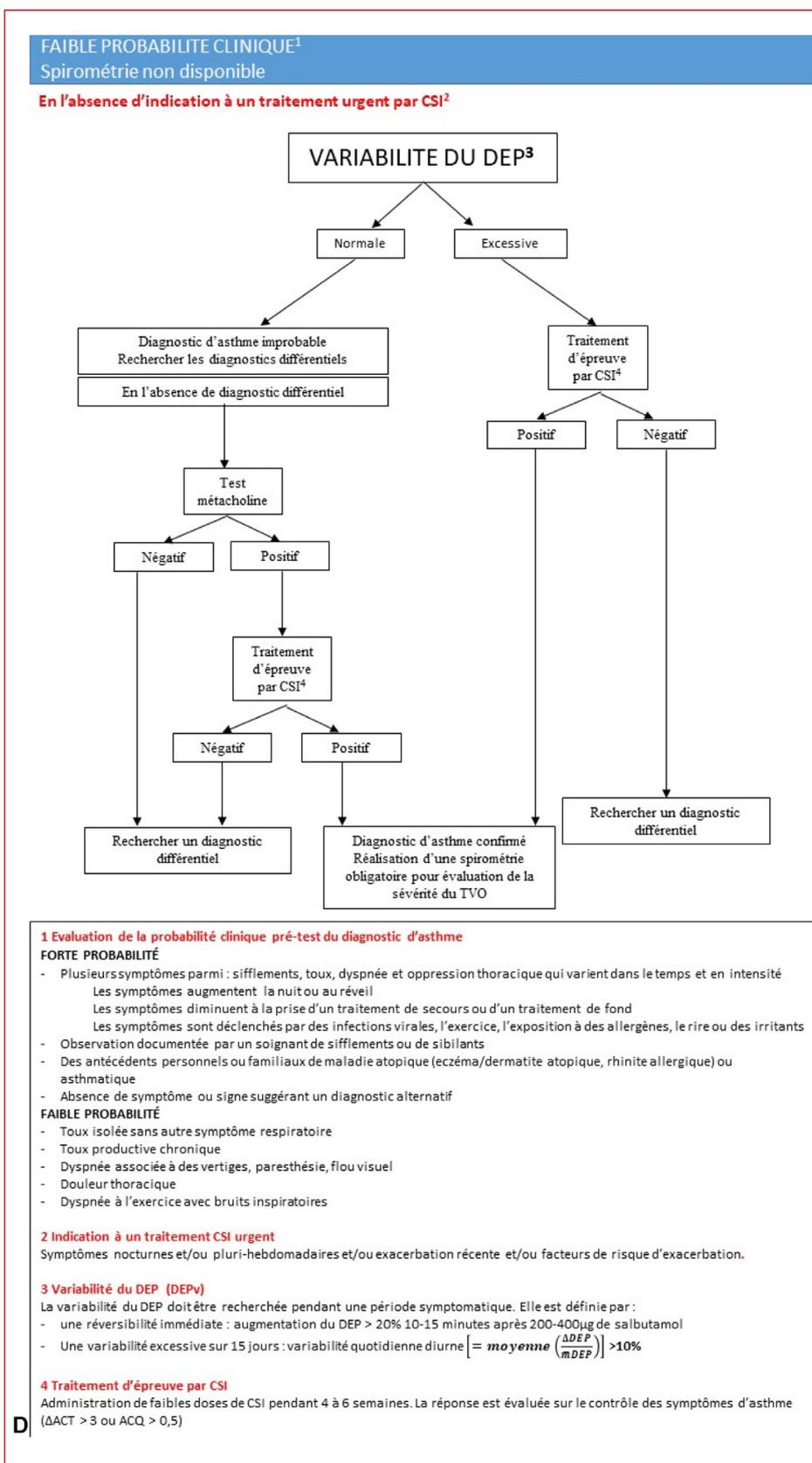


Figure 1. (Suite)

discordance entre les symptômes et les résultats d'explorations fonctionnelles respiratoires, il est recommandé de réaliser un traitement d'épreuve par corticoïdes inhalés avec une évaluation objective de son efficacité.

Quel bilan allergologique faut-il faire chez l'asthmatique ?

Introduction

L'allergie respiratoire est fréquente chez l'asthmatique enfant ou adulte. Elle est étroitement associée à l'apparition de la maladie et à sa persistance. La positivité de l'enquête allergologique permet de définir le phénotype allergique de l'asthme, de guider la prise en charge vers des mesures d'éviction adaptées aux allergènes identifiés et le cas échéant de proposer des traitements spécifiques comme l'immunothérapie allergénique (ITA) aux acariens ou le recours à une biothérapie anti-IgE pour les formes les plus sévères d'asthme allergique.

Recommandation 1

L'enquête allergologique dans l'asthme doit être systématique.

Recommandation 2

Les tests cutanés aux pneumallergènes sont recommandés en première intention dans le bilan allergologique d'un patient asthmatique. Le choix des extraits d'allergènes respiratoires à tester repose sur la batterie standard européenne des allergènes respiratoires et doit être adapté aux particularités régionales pour les allergènes polliniques.

Recommandation 3

Les dosages d'IgE spécifiques peuvent compléter le bilan allergologique, en cas de discordance entre les symptômes rapportés à l'interrogatoire du patient et les résultats des prick tests ou lorsque les cutanés ne sont pas réalisables ou non interprétables.

Le dosage des IgE sériques totales n'est pas recommandé chez l'asthmatique, sauf dans deux situations cliniques : le bilan et le phénotypage de l'asthme sévère et lorsqu'une aspergillose bronchopulmonaire allergique est suspectée.

Recommandation 4

La détermination du taux d'éosinophiles sanguin est recommandée dans le bilan des patients asthmatiques sévères (si possible à distance de la prise de corticoïdes oraux), et participe à l'identification du phénotype d'asthme T2.

Comment prendre en charge une exacerbation d'asthme ?

Il s'agit d'une mise à jour par rapport aux recommandations de 2016. Les auteurs ont fait le choix de développer

Tableau 1 Identification des patients à risque de décès par asthme : un seul critère suffit parmi les items suivants.

Hospitalisation en réanimation pour un asthme aigu grave dans la vie
Hospitalisation pour une exacerbation d'asthme dans l'année écoulée
Prise récente (dans les 30 jours précédents) de corticoïdes oraux
Consommation d'un traitement broncho-dilatateur de courte durée d'action à au moins un flacon par mois
Absence ou inobservance d'un traitement de fond

les aspects suivants : la définition de l'exacerbation, la prévention de l'exacerbation sévère et les plans d'action de l'asthme (PAA).

Quelle est la définition de l'exacerbation ?

Il est proposé de définir l'exacerbation d'asthme par une majoration des symptômes respiratoires et/ou de l'obstruction bronchique (chute du DEP matinal d'au moins 15 % par rapport à la meilleure valeur ou la valeur théorique), au-delà des variations quotidiennes, qui nécessite une modification du traitement habituel. L'exacerbation est classée non sévère ou sévère en fonction des critères cliniques, de DEP et de réponse au traitement bronchodilatateur, définis dans l'algorithme ci-dessous (Fig. 2). Les patients à risque de décès par asthme (Tableau 1) doivent faire l'objet d'une attention particulière.

Patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation dans les 12 mois précédents

Pour les patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation dans les 12 mois précédents, il est recommandé d'établir un plan d'action en précisant l'identification des signes d'aggravation de la maladie et la conduite à tenir (augmentation du traitement bronchodilatateur de courte durée d'action, éventuellement prise de corticoïdes par voie générale).

Dans le cas d'une exacerbation non sévère, l'option de quadruplement de la dose de la corticothérapie inhalée pour une période de 14 jours peut être proposée aux patients qui remplissent les critères suivants : posologies faibles ou moyennes de corticothérapie inhalée en traitement de fond, qui disposent d'un plan d'action détaillé et auquel ils ont été formés (cf. ci-dessous). Pour les patients traités par une association fixe, en dehors d'une association de corticoïdes inhalés-FORMOTEROL, il ne faut pas dépasser la dose maximale quotidienne de l'association fixe selon les données de l'AMM du produit.

Patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation sévère dans les douze derniers mois

Pour les patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation sévère dans les douze derniers

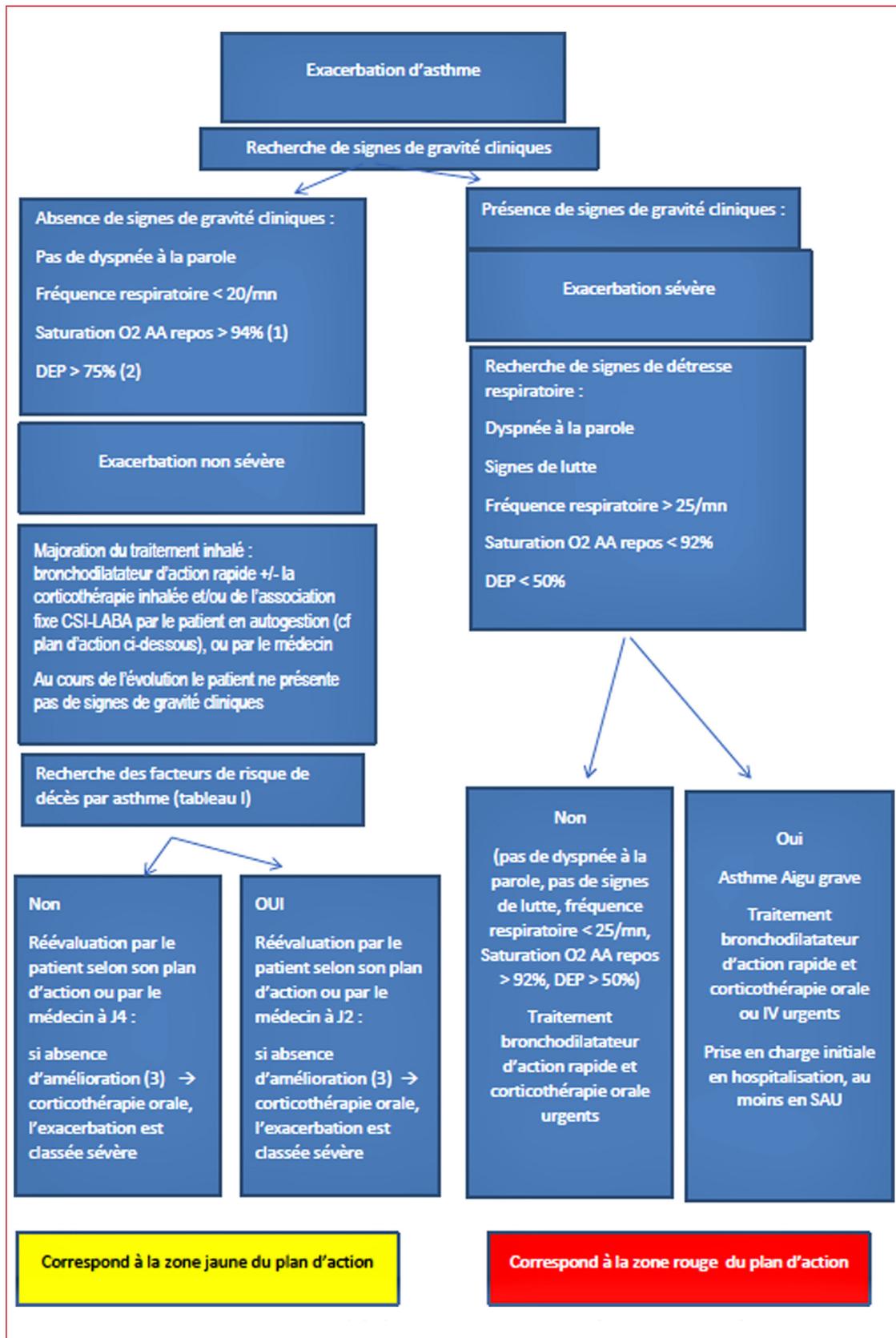


Figure 2. 1 : Le seuil de saturation en O2 en air ambiant (AA) et au repos est à 94 %, pour les patients qui sont en état de base à plus de 94 %. 2 : Le DEP (débit expiratoire de pointe) est évalué en pourcentage par rapport à la meilleure valeur connue du patient sur les 12 derniers mois ou à la valeur théorique. 3 : L'absence d'amélioration est l'utilisation d'un traitement de secours inhalé toutes les 6 heures, ou la persistance de réveils nocturnes.

mois, et avec un VEMS de base > 50 %, la stratégie fond et symptômes (budesonide/formotérol 200 µg/6 µg, une dose fixe matin et soir et une/des bouffée (s) supplémentaire (s) si besoin, ou l'association béclométasone/formotérol 100 µg/6 µg même schéma ; avec un maximum de huit bouffées par jour) permet une réduction significative du délai de survenu de la première exacerbation sévère. Si dans le plan d'action le médecin préconise une modification du traitement de fond par le patient en cas de perte de contrôle, il est recommandé de choisir la stratégie fond et symptômes par une association budésone/formotérol ou béclométasone/formotérol, tout en tenant compte des préférences du patient et de l'apprentissage du système d'inhalation.

Le traitement initial de l'exacerbation sévère

La prise du bronchodilatateur adrénergique d'action rapide doit être régulière et importante (par exemple 4 à 10 bouffées de salbutamol toutes les 20 minutes durant la première heure). Si le patient dispose d'une chambre d'inhalation et d'un aérosol doseur, il faut conseiller ce mode d'administration. L'utilisation d'un bêta-2mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation.

Le patient doit commencer immédiatement une corticothérapie orale selon les modalités ci-dessous, et avoir recours à un médecin. Pour les patients qui ont déjà fait une exacerbation, il est recommandé de prescrire de façon anticipée cette corticothérapie orale de secours sur l'ordonnance et expliquer le PAA à chaque consultation de suivi. Pour les adultes la prednisolone ou un équivalent à 0,5–1 mg/kg/jour, sans dépasser 60 mg/jour, généralement pendant 5–7 jours (si résolution du bronchospasme). Un arrêt progressif n'est pas nécessaire si le traitement a été administré pendant moins de 2 semaines.

Que faire après une exacerbation en médecine de ville ou en post-urgence ?

La réévaluation médicale doit se faire deux à sept jours après la visite initiale en fonction du contexte médical. Lors de la visite de suivi, le médecin doit évaluer la réponse au traitement de l'exacerbation, et réévaluer les facteurs déclenchant potentiels. C'est également l'occasion d'avoir une démarche éducative individualisée centrée sur :

- l'observance thérapeutique ;
- la bonne manipulation des systèmes d'inhalation (cf. le guide Zephyr de la SPLF) ;
- le contrôle des facteurs aggravants : le sevrage tabagique, les allergies, les vaccinations, la pollution intérieure et extérieure, et l'activité physique ;
- revoir ou élaborer le plan d'action : l'expliquer et l'adapter.

Le plan d'action de l'asthme écrit doit préciser :

- les médicaments antiasthmatiques habituels du patient ;
- comment reconnaître une aggravation de l'asthme et comment y réagir ?
- que faire en l'absence d'amélioration des symptômes.

Comment prendre en charge un asthme difficile ?

Définitions :

- asthme difficile : c'est un asthme non contrôlé malgré un traitement comprenant des CSI à dose moyenne ou forte associés à des bronchodilatateurs de longue durée d'action ou anti-leucotriènes ou des CS oraux ou qui nécessite ces traitements pour maintenir le contrôle de l'asthme. Dans l'asthme difficile il existe des facteurs modifiables non contrôlés (technique d'inhalation, observance thérapeutique, tabagisme, comorbidités) ;
- asthme sévère : c'est un asthme qui requiert des CSI à forte dose associés à un LABA ou des corticostéroïdes oraux (CS) oraux 50 % de l'année précédente pour ne pas perdre le contrôle ou un asthme non contrôlé malgré les traitements décrits auparavant soit un asthme dont on perd le contrôle dès la diminution des CSI ou CS oraux.

Le diagnostic d'asthme sévère prend donc du temps, nécessite d'être posé par un pneumologue habitué à suivre des asthmes sévères afin de rechercher tous les facteurs confondants, les facteurs de mauvais contrôle et d'optimiser le traitement de fond. Il faut réévaluer le patient entre 3 et 6 mois et ce temps est nécessaire pour envisager le diagnostic d'asthme sévère.

Quelles stratégies thérapeutiques ?

Quelles sont les nouveautés thérapeutiques dans la prise en charge de l'asthme par rapport aux recommandations de 2016 ?

Quels traitements médicamenteux de l'asthme non contrôlé ?

Approche par étapes

Le traitement de l'asthme repose sur le traitement de fond quotidien dont la pierre angulaire est la corticothérapie inhalée. L'adaptation de la posologie des CSI et l'association avec d'autres contrôleurs se base sur une démarche thérapeutique schématisée Fig. 3. Le Tableau 2 synthétise les équivalences de doses des principaux corticoïdes inhalés disponibles dans les pays francophones. L'administration de fortes doses de corticoïdes inhalés nécessite un avis pneumologique. Les doses faibles à moyennes de budesonide ou de ciclesonide peuvent être administrées en une prise par jour. Le furoate de fluticasone s'administre en une fois par jour.

Patients ne recevant pas de traitement de fond

Comme indiqué dans les précédentes recommandations, l'instauration d'un CSI à dose faible est suffisante pour obtenir un contrôle de l'asthme dans la majorité des cas. Ainsi le bénéfice clinique est atteint dans 90 % des cas avec une dose faible de CSI et aucune différence en termes de fonction pulmonaire n'est observé entre une dose faible et une dose moyenne. L'utilisation d'un bêta2 mimétique de longue durée d'action en monothérapie

Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités					
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond		CSI dose faible ou CSI/formotérol à la demande	CSI dose faible +BDLA	CSI dose moyenne +BDLA	CSI dose forte +BDLA Si non contrôlé Ajout tiotropium Ajout anti-IgE ou anti-IL5 /IL5R anti-IL4 ou thermoplastie
Traitements de secours	BDCA à la demande				
	CSI-formotérol à la demande*				
Autres traitements de fond	CSI dose faible	LTRA	CSI dose moyenne CSI dose faible +LTRA** CSI dose faible +théophylline***	CSI dose forte CSI dose forte +LTRA** CSI dose forte +théophylline***	OCS faible dose
Traitement de secours	BDCA à la demande				
	Ajout ITA si allergie aux acariens				

* En palier 3,4 ou 5, associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol
**Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide
***Si pas d'accès aux autres thérapeutiques

Figure 3. Adaptation du traitement de fond.

Tableau 2 Equivalence de dose concernant la dose journalière de corticoïdes inhalés pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans. D'après le GINA 2021.

	Dose faible	Dose moyenne	Dose forte
Dipropionate de béclo méthasone	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionate de béclo méthasone (particules extra-fines)	100–200	>200–400	>400
Budésonide	200–400	>400–800	>800
Ciclésone	80–160	>160–320	>320
Furoate de fluticasone	100		200
Propionate de fluticasone	100–250	>250–500	>500
Furoate de Mométasone (poudre sèche)	200–400	>400	

reste non recommandée. Un excès de risque de mortalité a été suggéré. L'utilisation du tiotropium chez des patients sans corticothérapie inhalée n'est pas recommandée. L'utilisation du budésonide-formotérol à la demande est une option thérapeutique chez des patients non contrôlés sous beta2 mimétiques de courte durée d'action à la demande. Cependant l'effet à long terme sur le déclin du VEMS et sur le remodelage bronchique n'est pas connu.

Patients sous CSI à dose faible ou moyenne

Comme indiqué dans les précédentes recommandations, il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel chez les patients non contrôlés malgré un CSI à dose faible ou moyenne. La littérature la plus abondante a été obtenue pour les beta2 mimétiques de longue durée pour lesquels un effet positif est observé sur les symptômes, la fonction respiratoire et les exacerbations. L'augmentation de la dose de CSI est également une option thérapeutique mais cette option est inférieure à l'ajout d'un beta2mimétique de longue durée d'action. Le schéma en « fond et symptôme »

en utilisant l'association d'un CSI-formotérol en traitement de fond et également à la demande est un schéma validé. Le tiotropium améliore la fonction respiratoire et le contrôle de l'asthme chez les patients sous CSI à dose moyenne mais l'effet est comparable au salmétérol. Compte-tenu de l'absence de formes combinées CSI-tiotropium et du fait que le tiotropium n'ait une autorisation de mise sur le marché en France que chez les patients ayant un asthme sévère, l'utilisation du tiotropium à ce stade de la prise en charge n'est pas recommandée. L'adjonction de montelukast est aussi une option thérapeutique mais a un effet inférieur à celui observé avec l'adjonction d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sur la plupart des paramètres de contrôle. De plus, il existe des alertes de la FDA sur les anti-leucotriènes concernant une augmentation de risque de dépression et de suicide. L'utilisation de motelukast doit donc se faire en évaluant la balance bénéfice risque. Les anti-histaminiques ne sont pas recommandés dans l'asthme en dehors de la présence d'une rhinite allergique ou d'une urticaire.

Patients ayant une corticothérapie inhalée à dose faible ou moyenne et au moins un traitement additionnel

La conduite à tenir est inchangée par rapport aux recommandations précédentes. Chez les patients sous CSI à dose faible ou moyenne et traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI. L'ajout d'un autre traitement additionnel est une alternative mais reste anecdotique. Les données concernant le montelukast sont peu nombreuses et les alertes sur le risque de suicide doit faire évaluer la balance bénéfique risque. En cas de mise en place d'un traitement additionnel autre qu'un beta2mimétique de longue durée d'action et en l'absence de réponse, il est recommandé d'interrompre le traitement.

Un effet bénéfique du tiotropium a été retrouvé chez des patients traités par CSI à dose moyenne à forte associés à un beta2 mimétique de longue durée d'action mais en France, le tiotropium n'a une autorisation de mise sur le marché que chez les asthmes sévères avec au moins une exacerbation au cours des 12 derniers mois.

Patients sous corticothérapie inhalée à forte dose et prenant au moins un traitement additionnel (asthme sévère non contrôlé)

Ce paragraphe est destiné à détailler la prise en charge des patients asthmatiques sévères non contrôlés. La définition des asthmes sévères impose de respecter une démarche rigoureuse. Il est donc recommandé de s'assurer de la véracité du diagnostic d'asthme, de l'observance et de la bonne technique de prise des médicaments inhalés et du traitement des comorbidités maintenant identifiées sous le vocable « éléments traitables » avant de poser le diagnostic d'asthme sévère.

Le tiotropium est une option thérapeutique chez les patients non contrôlés sous CSI forte dose associé à un traitement additionnel bien conduit.

Compte-tenu du libellé des autorisations de mise sur le marché et des études cliniques randomisées qui ont été menées, il n'est pas recommandé de prescrire une biothérapie en l'absence de CSI forte dose associée à un traitement additionnel ou de corticothérapie orale au long cours. Il est recommandé de contrôler l'indication et l'efficacité des biothérapies en milieu pneumologique ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant un asthme sévère. Il est recommandé de discuter de l'indication des biothérapies en réunion de concertation asthme (RCA). Un phénotypage des patients est indispensable pour décider du choix de la biothérapie à mettre en place. Il est donc recommandé de réaliser des tests allergologiques aux pneumallergènes courants sous la forme de prick tests ou à défaut d'IgE spécifiques. Il est également recommandé de réaliser un dosage d'IgE totales et un hémogramme avec un compte d'éosinophiles. Les autres examens sont à réaliser en fonction des points d'appel clinique.

L'omalizumab, anticorps anti-IgE, est indiqué chez des patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un VEMS inférieur à 80 % de la valeur théorique et un contexte d'asthme allergique avec des tests cutanés et/ou des IgE

spécifiques positifs pour au moins un pneumallergène per annuel.

Le mépolizumab est un anticorps anti-IL5 et le benralizumab est un anticorps anti-IL5 récepteur. Le mépolizumab et le benralizumab sont indiqués chez des patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un compte d'éosinophiles sanguins $\geq 0,3$ G/l. Le dupilumab est un anticorps anti-IL4 récepteur qui cible les 2 ligands de ce récepteur : l'IL4 et l'IL13. Le dupilumab est indiqué chez des patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un compte d'éosinophiles sanguins $\geq 0,15$ G/l ou un FENO ≥ 20 ppb.

Il est recommandé de fixer un objectif d'efficacité avant la mise en route d'une biothérapie. Il est recommandé d'évaluer le traitement à 4 mois pour l'omalizumab et à 6 mois pour le mépolizumab, le benralizumab et le dupilumab. En cas d'inefficacité, il est recommandé d'arrêter le traitement et de discuter de la suite de la prise en charge en RCA. Chez des patients dont l'évaluation est équivoque, il est possible d'étendre le délai à 12 mois ; cependant il est recommandé de prendre une décision sur la nécessité de poursuivre ou d'arrêter le traitement à 12 mois.

L'azithromycine est une option thérapeutique dans l'asthme sévère. En cas de prescription d'un macrolide dans l'asthme sévère, il est recommandé d'utiliser l'azithromycine 500 mg 3 fois par semaine. Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme à la recherche d'un QT long et de rechercher à l'interrogatoire une perte de l'acuité auditive.

Il est recommandé de contrôler l'indication et l'efficacité de la thermoplastie en milieu pneumologique ayant l'expérience de cette technique. Il est recommandé de ne pas utiliser la thermoplastie pour les patients ayant un asthme non sévère ou pour les patients ayant un asthme sévère et une indication à une biothérapie ou considérés comme répondeurs à une biothérapie.

Une attention particulière doit être portée à la recherche des effets indésirables de la corticothérapie orale, en particulier par le contrôle régulier de la glycémie et la glycosurie, de la pression artérielle et de la fragilisation osseuse par l'ostéodensitométrie. Un avis spécialisé peut être requis en cas de détection d'anomalies.

Quels traitements médicamenteux de l'asthme contrôlé ?

Il est recommandé de rechercher la dose minimale efficace du traitement inhalé et ainsi de réduire les thérapeutiques en cas de contrôle.

Patients sous biothérapie

Peu de données sont disponibles quant à la conduite à tenir des patients contrôlés sous biothérapies. Il n'y a pas de données justifiant l'arrêt du traitement inhalé. Il est recommandé de discuter de l'arrêt de l'omalizumab après 5 ans de traitement dans un contexte d'asthme avec contrôle optimal tout en reprenant l'éducation vis-à-vis du traitement inhalé afin de s'assurer de la poursuite du traitement inhalé dans de bonnes conditions.

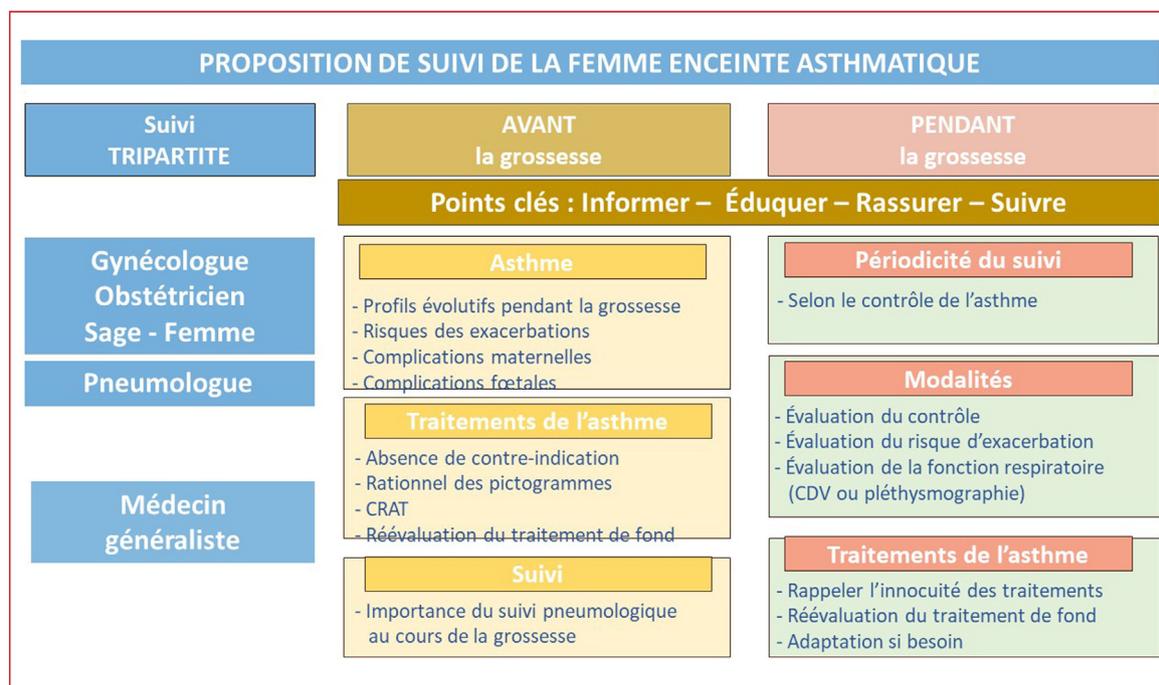


Figure 4. Proposition de suivi de la femme enceinte asthmatique.

Concernant le mépolizumab, le benralizumab et le dupilumab, il n'y a pas de données scientifiques sur le délai de traitement.

Patients sous corticothérapie inhalée à dose forte ou moyenne et prenant au moins un traitement additionnel

Une réduction de la thérapeutique est recommandée dans ce contexte. Il est recommandé de diminuer la dose de CSI de 50 % en cas de contrôle optimal de l'asthme sur les 3 derniers mois sauf chez les patients ayant fait une exacerbation au cours des 12 derniers mois.

Chez les patients allergiques aux acariens et présentant une rhinite, une immunothérapie aux acariens en comprimés sub-linguaux est recommandée. Une évaluation à un an est recommandée pour décider de la poursuite ou de l'arrêt du traitement.

Patients ayant une corticothérapie inhalée à dose faible et au moins un traitement additionnel

Il est possible d'arrêter le beta2 mimétique de longue durée d'action en maintenant le CSI. Il est formellement contre-indiqué de maintenir un traitement par B2LDA en monothérapie. Le remplacement du B2LDA par un anti-leucotriènes n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'exacerbations.

Patients sous CSI à dose faible

L'arrêt des CSI peut éventuellement être envisagé si le contrôle total de l'asthme a été maintenu au moins une année. Enfin, il n'est pas recommandé de remplacer un CSI à faible dose par des antagonistes des leucotriènes.

Patients ne recevant pas de traitement de fond

Il semble légitime de poursuivre la prise de beta2 mimétique à la demande chez un patient contrôlé avec cette thérapeutique. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du budésonide-formotérol à la demande chez des patients contrôlés sans traitement de fond.

Comment gérer l'asthme de la femme au cours de la grossesse ? (Fig. 4)

Effets de l'asthme sur la grossesse

- De nombreuses études internationales montrent une augmentation du risque de complications maternelles chez les femmes asthmatiques (diabète gestationnel, hémorragies de la délivrance, césarienne, placenta prævia, décollement placentaire, rupture prématurée des membranes, HTA et pré-éclampsie, accouchement prématuré).
- Il existe également un risque de complications fœtales avec un petit poids de naissance, un retard de croissance intra-utérine et un risque de prématurité. Il existe une augmentation légère du risque de malformation congénitale (fente labiale avec ou sans fente palatine) et l'absence d'augmentation de risque de malformation majeure.
- Le risque de complication est d'autant plus important que l'asthme n'est pas contrôlé, surtout pendant le premier trimestre de la grossesse et que surviennent des exacerbations.
- Il est donc recommandé d'optimiser le contrôle de l'asthme pendant la grossesse et de prévenir la survenue d'exacerbations. Un suivi rapproché est recommandé

impliquant le médecin généraliste, l'obstétricien et le pneumologue.

Effets des traitements de l'asthme sur la grossesse

- Pour prévenir le risque d'exacerbation d'asthme pendant la grossesse, il faut prescrire un traitement de fond adapté à la sévérité de l'asthme, informer la patiente de la sécurité de ce traitement et ne pas décroître les doses thérapeutiques pendant la grossesse.
- Corticoïdes inhalés : les nombreuses études publiées ne retrouvent pas d'augmentation du risque de complications materno-fœtales lorsque la mère prend des corticoïdes inhalés. On peut conclure à une sécurité d'utilisation. Il n'y a pas de préférence d'une molécule sur une autre donc il est recommandé de ne pas modifier le traitement pendant la grossesse.
- B2 mimétiques de longue durée d'action : ils ne doivent pas être utilisés sans corticoïdes inhalés. Leur association aux corticoïdes inhalés est indiquée si le contrôle n'est pas obtenu avec les corticoïdes inhalés seuls et il n'a pas été montré d'augmentation de risque de complications materno-fœtales. Il faut donc poursuivre le traitement inhalé à la dose permettant d'obtenir un bon contrôle. Par contre, il est recommandé de ne pas utiliser les formes orales pendant la grossesse.
- Anti-leucotriènes : il existe moins de données mais ces molécules ne sont pas associées à une augmentation du risque materno-fœtal. Elles doivent être poursuivies pendant la grossesse si elles permettent d'obtenir le contrôle de l'asthme.
- Anti-cholinergiques de longue durée : il n'y a pas de publication chez la femme enceinte asthmatique. Il s'agit d'un traitement réservé aux asthmes sévères. La poursuite sera évaluée en fonction du rapport bénéfices-risques mais n'est pas contre-indiquée. Par contre, on évitera l'instauration de ce traitement pendant la grossesse.
- Macrolides au long cours : il ne s'agit pas d'un traitement classique dans l'asthme. Les études sur les risques malformatifs liés à l'usage de cette classe thérapeutique pendant la grossesse sont contradictoires et on recommande de maintenir ce traitement s'il est indispensable au bon contrôle de l'asthme. Par contre, on ne débute pas ce traitement pendant la grossesse.
- Corticoïdes oraux au long cours : la corticothérapie est utilisée en cas d'asthme sévère et doit être maintenue si elle est la seule option thérapeutique et qu'elle permet le contrôle de l'asthme. La décision de maintenir une corticothérapie orale au cours d'une grossesse doit se faire en concertation avec un pneumologue expert de l'asthme sévère. La molécule privilégiée est la prednisolone qui est métabolisée à 90 % par les enzymes placentaires. Les bénéfices si la prescription est conforme aux recommandations sont supérieures aux risques.
- L'omalizumab : il n'a pas été montré de majoration des risques materno-fœtaux sous cette biothérapie et il est actuellement recommandé de ne pas interrompre le traitement par omalizumab en cas de grossesse. Il est également recommandé de ne pas retarder la mise sous ce traitement si l'état de la patiente le nécessite même en cas de désir de grossesse ou de grossesse en cours.
- Mepolizumab/benralizumab : il n'existe pas de données. Il est recommandé de ne pas commencer ces traitements en cas de grossesse et de discuter collégalement de la poursuite ou non de ces traitements au cours de la grossesse par une équipe de pneumologues experts de l'asthme sévère.
- Dupilumab : il n'existe pas de données. Il est recommandé de ne pas commencer ces traitements en cas de grossesse et de discuter collégalement de la poursuite ou non de ces traitements au cours de la grossesse par une équipe de pneumologues experts de l'asthme sévère.
- Traitements de l'allergie : pas de restriction sur l'utilisation des corticoïdes intra-nasaux ni sur les anti-histaminiques à l'exception de l'azelastine (en évitant les molécules de première génération). L'immunothérapie allergénique peut également être poursuivie mais non instaurée pendant la grossesse.
- Les traitements du sevrage tabagique : les substituts nicotiques sont poursuivis alors que le bupropion et la varénicline sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Exacerbations au cours de la grossesse

Elles représentent le facteur de risque principal de complications fœtales et doivent être systématiquement traitées comme en dehors de la grossesse avec utilisation précoce d'une corticothérapie systémique, d'oxygène en cas d'hypoxémie, et de bronchodilatateurs (β_2 mimétiques en nébulisation).

Pictogrammes « femmes enceintes »

Les pictogrammes « femmes enceintes » ont été apposés sur les boîtes de médicaments de fond et de secours de l'asthme par les laboratoires dans un but de protection juridique sans rationnel médical. Il est reconnu que les patientes qui arrêtent leur traitement à cause de ces pictogrammes perdent des chances et il est recommandé d'en parler aux asthmatiques en âge de procréer avant même le début de la grossesse.

Bilan des facteurs environnementaux dans la prise en charge de l'asthme ?

De nombreuses difficultés méthodologiques et métrologiques rendent difficiles l'établissement de liens précis entre un composant particulier de pollution et un asthme. Cependant il ressort des données scientifiques actuelles :

- Ce qui est prouvé :
- l'air intérieur (domicile) est 5 à 7 fois plus pollué que l'air extérieur ;
- le tabagisme passif ou actif est le polluant intérieur le plus important. Il existe de nombreuses preuves scientifiques de l'effet délétère du tabac sur l'incidence d'un asthme novo et sur l'aggravation d'un asthme existant ;
- du fait de la présence de composés organiques volatiles, de phtalates, de limonène et de dioxyde d'azote, la

pollution intérieure peut être responsable de l'apparition d'asthme, de son mauvais contrôle et d'exacerbations ;

- chez l'adulte, l'exposition aux moisissures sur le lieu de travail, peut entraîner un asthme de novo ou des exacerbations d'un asthme préexistant ;
- l'exposition à la pollution atmosphérique augmente le risque de non contrôle de l'asthme et d'altération de la fonction respiratoire, en particulier par l'intermédiaire de l'ozone et de combustion de biomasse. Chez l'adulte, il existe des preuves suffisantes pour affirmer que la pollution induite par le trafic routier peut être à l'origine d'un asthme de novo, en particulier par l'intermédiaire des oxydes d'azote et des particules fines (gaz d'échappement).

Ce qui semble être lié :

- dans la population générale, il semble exister un lien entre exposition aux moisissures au domicile et asthme tant chez l'adulte que chez l'enfant ;
- il semble exister un lien entre l'exposition professionnelle ou domestique aux pesticides et le risque d'apparition d'un asthme.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, M. Russier a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Astra Zeneca, Chiesi, Novartis, Sanofi. Au cours des 5 dernières années, M. Russier a été investigateur principal d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca.

Au cours des 5 dernières années, A. Lorenzo a reçu des laboratoires Novartis : Invitation congrès ERS.

Au cours des 5 dernières années, C. RAHERISON SEMJEN a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, / actions de formation / conseil / participation à des groupes d'experts / travaux de recherche, de la part des Laboratoires ALK, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi.

Au cours des 5 dernières années, L. Guilleminault a perçu des honoraires ou des financements de la part de ALK, AstraZeneca, Bayer, Chiesi, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Sanofi et Stallergènes pour participation à un congrès, Communications, Actions de formation, Travaux de recherche, Participation à des groupes d'experts, Rédaction d'articles ou documents, conseils et expertises.

Au cours de ces 5 dernières années, I. BILLIART a perçu des honoraires ou des financements de la part de NOVARTIS, GSK, ASTRA ZENECA pour participation à Actions de formation, Participation à des groupes d'experts,

Au cours de ces 5 dernières années, Cécile Chenivresse a perçu des honoraires ou des financements de la part de ALK-Abello, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKlein, Nouveau Souffle, Novartis, Sanofi-Regeneron, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Santelys, TEVA

Au cours des 5 dernières années, A. Lorenzo a reçu des laboratoires Novartis: Invitation congrès ERS.

Au cours des 5 dernières années, C. Nocent-Ejnain a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires GSK, AstraZeneca, Novartis, ALK, Mundipharma, Chiesi, Menhari, Sanofi, Isis Medical, sos oxygene.

Au cours des 5 dernières années, M. Russier a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Astra Zeneca, Chiesi, Novartis, Sanofi. Au cours des 5 dernières années, M. Russier a été investigateur principal d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca.

Au cours de ces 5 dernières années, A. DIDIER a perçu des honoraires ou des financements de la part de AstraZeneca, GSK, Chiesi, Stallergènes, ALK, Novartis, Boehringer Ingelheim, BMS, Menarini, Sanofi, Zambon, pour participation à des congrès, participation à des groupes d'experts, missions de conseils et d'expertises.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le document a été relu par le Conseil Scientifique de la SPLF (B. Maitre, C. Leroyer) et les membres du groupe de relecture : B. Stach, P. Bonniaud, D. Holtea, L. Portel.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. Available from: www.ginasthma.org.
- [2] Raheison C, Deschildre A, Garcia G, et al. Management of mild asthma in 2019–2020: What about new international therapeutic proposals (GINA 2019)? *Rev Mal Respir* 2020;37:427–32.