



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

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 longue



Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long 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 Université de Bordeaux, INSERM UMR 1219, Epicene Team, 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 CHRU de Lille, service de pneumo-allergologie, 59000 Lille, France

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

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

^h CHG Côte Basque, Bayonne, France

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

Disponible sur Internet le 17 novembre 2021

* Auteur correspondant. Service des maladies respiratoires, pôle cardiothoracique, groupe Sud, 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.2021.08.002>

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

^j Espace Santé li, La Seyne-sur-Mer, France^k CHRU de Lille, service d'explorations fonctionnelles, 59000 Lille, France^l Service de pneumo-allergologie, CHR Orléans, Orléans, France

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–corticoïdes 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 de celui 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 les AMM en France, 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

Une approche diagnostique rigoureuse doit être respectée devant toute suspicion d'asthme, afin d'éviter les sous ou sur-diagnostic, ces derniers représentant 30 % des cas dans une série récente chez l'adulte [3].

Les recommandations internationales récentes (BTS/SIGN, GINA, NICE) proposent cependant des stratégies diagnostiques sensiblement différentes.

En l'absence de *gold standard*, l'association de symptômes évocateurs est un élément fort du diagnostic.

Les recommandations GINA et NICE insistent sur la nécessité de coupler les données cliniques à un élément objectif, démontrant la présence d'une obstruction variable ou d'une inflammation bronchique évocatrice d'asthme [4,5]. Les recommandations BTS/SIGN sont plus nuancées quant à la nécessité de tests objectifs initiaux seulement dans les cas de forte probabilité clinique [6].

Les éléments clés du diagnostic sont les symptômes et l'obstruction variable des voies aériennes. L'autre élément est la démonstration d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS).

Le diagnostic est basé sur l'évaluation clinique (probabilité pré-test) et confirmé par la démonstration objective d'une obstruction bronchique variable ou d'une HRBNS.

Tous les éléments diagnostiques ont un taux significatif de faux positifs et de faux négatifs [6]. L'impact des tests diagnostiques dépend de la probabilité clinique pré-test.

Les tests diagnostiques sont en règle effectués à un moment précis alors que l'asthme est par définition variable. En cas de négativité initiale, il est utile de comparer les résultats des tests en période asymptomatique et symptomatique.

Les patients n'ayant ni symptôme ni traitement depuis un an sont considérés comme ayant un asthme inactif.

Approche clinique pratique

Les symptômes

Les symptômes isolés (toux, sifflements, dyspnée) ne sont ni sensibles ni spécifiques (Fig. 1A–D). C'est leur association qui renforce la probabilité clinique d'asthme, ainsi que leur variabilité.

Selon le GINA

Le profil de symptômes est important car ces derniers peuvent être dus à des maladies aiguës ou chroniques autres que l'asthme :

- les caractéristiques suivantes sont typiques d'asthme et quand elles sont présentes elles augmentent la probabilité que le patient soit asthmatique. La présence de plus d'un symptôme (sifflement, dyspnée, toux, oppression thoracique) est évocatrice d'asthme, en particulier chez l'adulte [4] :
 - les symptômes augmentent la nuit ou au réveil,
 - les symptômes varient dans le temps et en intensité,
 - les symptômes sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, et changement de temps, le rire ou des irritants ;
- des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique, rhinite allergique) quoique non spécifiques augmentent la probabilité d'asthme ;
- les caractéristiques suivantes diminuent la probabilité que les symptômes respiratoires soient liés à l'asthme :
 - toux isolée sans autre symptôme respiratoire,
 - toux productive chronique,
 - dyspnée associée à des vertiges, paresthésie, flou visuel,
 - douleur thoracique,
 - dyspnée à l'exercice avec bruits inspiratoires.

À l'inverse, l'absence de symptôme ou signe suggérant un diagnostic alternatif est importante, en particulier la BPCO, les bronchectasies, le syndrome d'hyperventilation, les symptômes liés à une anxiété/panique, une dysfonction des cordes vocales. Les trois derniers diagnostics peuvent d'ailleurs s'associer à un asthme authentique et en majorer les symptômes (cf. chapitre asthme difficile).

La sensibilité des symptômes individuels varie fortement d'une étude à l'autre [6]. Un score clinique a été proposé par Tomita et al., mais n'a pas été validé dans d'autres séries [7].

Les signes d'examen

Les sibilants à l'auscultation sont plus spécifiques que les sifflements décrits à l'interrogatoire du patient ou de son entourage [6]. Il est important de s'assurer de l'absence d'un stridor, ou de tout autre signe pouvant suggérer un diagnostic alternatif (hippocratisme digital...).

La distension thoracique est rarement perceptible cliniquement dans l'asthme, contrairement à la BPCO.

Place de l'exploration fonctionnelle respiratoire

La confirmation du diagnostic d'asthme par des arguments fonctionnels objectifs paraît essentielle, compte tenu de la fréquence des sur-diagnosics chez l'adulte, estimée à 30 % dans une étude récente [3].

L'asthme est caractérisé sur le plan fonctionnel par une obstruction bronchique variable au cours du temps. Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) est défini en spirométrie par une limitation des débits expiratoires par rapport aux volumes, soit en pratique par une diminution du rapport VEMS/CV, qu'il s'agisse de la capacité vitale lente (CVL) ou de la capacité vitale forcée (CVF), plus couramment utilisée en routine. Le rapport VEMS/CVmax (la meilleure des deux CV) est le plus sensible [8].

Le seuil définissant l'obstruction bronchique est préférentiellement la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport au seuil fixe de 0,7, exposant à un taux élevé de faux négatifs chez les sujets jeunes et inversement à un taux plus important encore de faux positifs chez les sujets âgés. Il est actuellement nettement préférable d'utiliser la LIN des équations GLI, utilisables de 3 à 95 ans, multi-ethniques et disponibles sur tous les spiromètres récents [9]. Ces équations paraissent de surcroît bien adaptées à la population française d'âge moyen [10]. Il est important de mettre non seulement en évidence une diminution du VEMS, mais aussi du rapport VEMS/CV définissant l'obstruction [4].

La présence d'un TVO basal est loin d'être constante, la sensibilité de la spirométrie est au maximum de 50 %, plus basse encore dans d'autres études (29 %) [11], avec une valeur prédictive positive de 77 % et une valeur prédictive négative de seulement 53 %, insuffisante en pratique clinique. Une spirométrie normale en état stable ou lorsque l'asthme est inactif n'élimine en rien le diagnostic d'asthme.

La spirométrie doit cependant être systématique lors de l'évaluation initiale, pour évaluer la sévérité de l'obstruction bronchique si elle existe [4] (recommandations de la SPLF 2010, GINA, BTS). La spirométrie est également indispensable pour évaluer le risque futur [4,12]. Moins de la moitié des asthmatiques ont cependant bénéficié d'une spirométrie dans leur prise en charge initiale ou dans la première année de suivi [13,14]. Un accès facilité à la spirométrie en médecine générale sous réserve d'une formation adéquate permettrait de limiter les diagnostics par excès [15].

Le DEM25-75 ne peut constituer isolément un critère de TVO, compte tenu de sa variabilité importante chez l'adulte. Il n'est interprétable que chez les patients ayant une CVF dans les limites de la normale, et ne constitue pas un critère de réversibilité sous bronchodilatateur. Il est plus utile dans l'asthme de l'enfant car plus sensible que le VEMS et le rapport VEMS/CV.

Il est important d'effectuer la recherche d'une obstruction bronchique avant tout mise en route de traitement de fond [4].

Le trouble ventilatoire obstructif doit être confirmé, puis la variation de la limitation des débits expiratoires généralement évaluée à partir de la variation du VEMS ou du débit expiratoire de pointe soit spontanément, soit sous traitement (cf. infra).

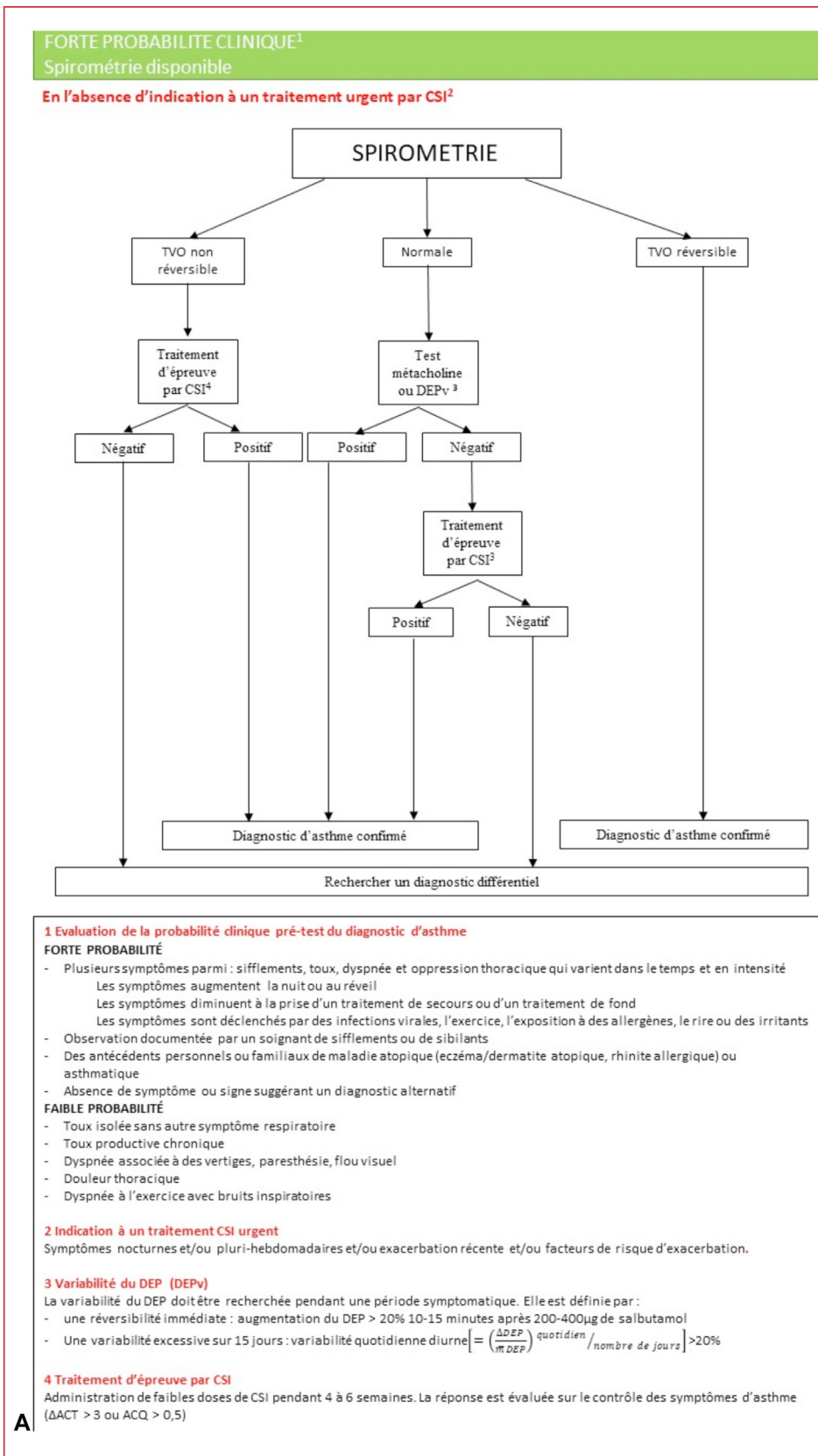


Figure 1. A, B, C, D : Algorithme de prise en charge en fonction de la probabilité clinique et de la disponibilité de la spirométrie .

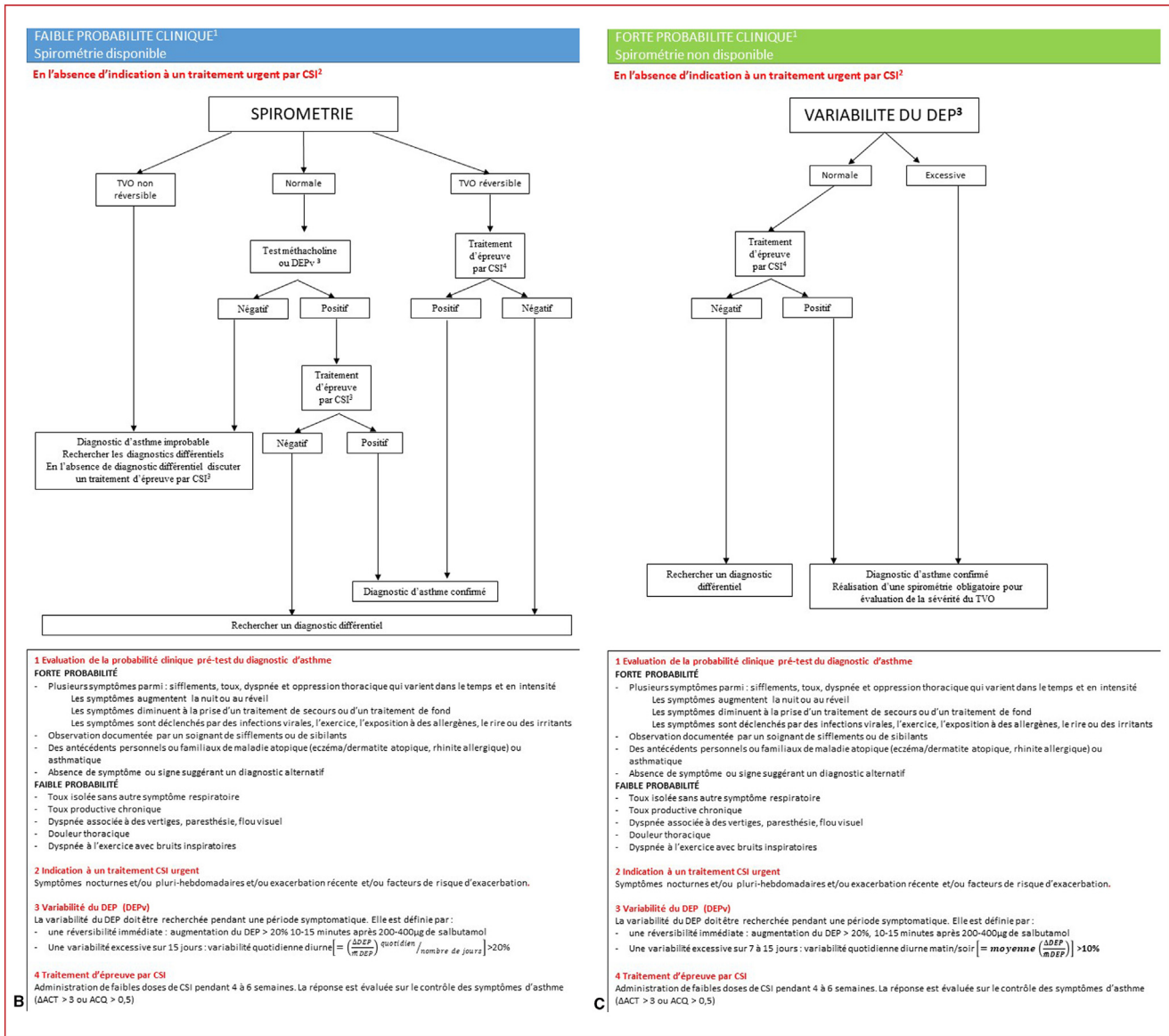


Figure 1. (suite)

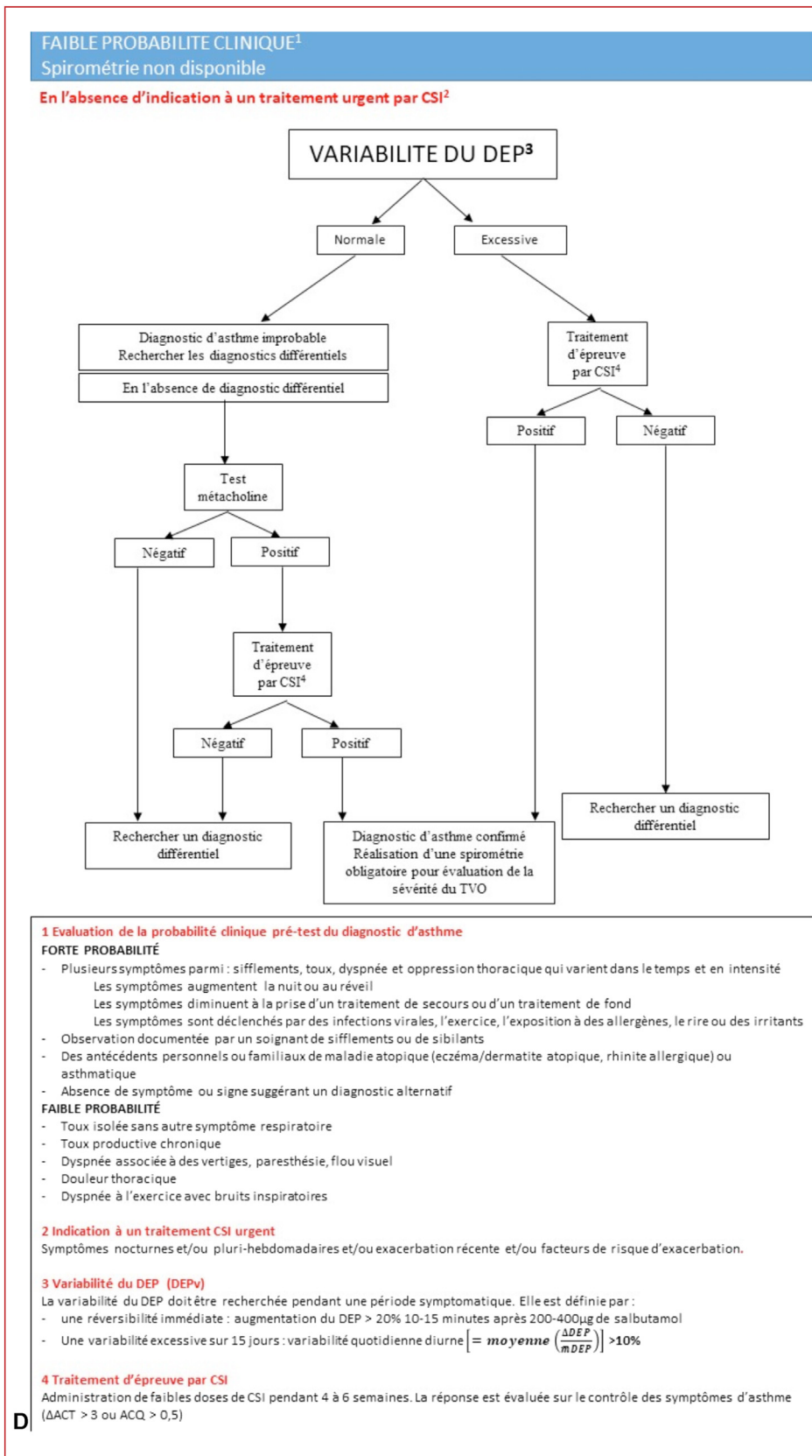


Figure 1. (suite)

Recommandation :

Une spirométrie doit être pratiquée pour toute suspicion d'asthme. Il est recommandé d'effectuer la recherche d'une obstruction bronchique avant toute mise en route de traitement de fond [4].

Place du test de réversibilité

Une variabilité excessive du TVO peut être identifiée sur une journée, d'un jour sur l'autre, d'une saison à l'autre ou de façon saisonnière ou plus souvent en routine par un test de réversibilité à un bronchodilatateur courte action. La réversibilité fait généralement référence à l'amélioration rapide du VEMS ou du débit expiratoire de pointe dans les 10 à 15 minutes qui suivent l'inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action comme le salbutamol à la dose de 400 µg [8], ou une amélioration plus progressive sur plusieurs jours ou semaines après l'introduction d'un traitement de fond efficace comme les corticoïdes inhalés.

La réversibilité spirométrique à court terme sous bronchodilatateur ou à moyen terme sous traitement est actuellement définie chez l'adulte par l'augmentation du VEMS et/ou de la CVF d'au moins 12 % par rapport à la valeur de base et au moins 200 mL [8]. L'obtention d'une réversibilité significative est évocatrice d'asthme, bien qu'une telle réversibilité sous bronchodilatateur puisse être obtenue assez fréquemment dans la BPCO [16]. Un gain supérieur à 400 mL sur le VEMS chez l'adulte est considéré comme très évocateur d'un asthme ou d'un recouvrement asthme-BPCO (ACO). La sensibilité du test de réversibilité est très variable selon les études, de 17 à 69 % [6].

D'une manière générale, plus la réversibilité ou la variabilité de la fonction respiratoire est importante, plus la probabilité d'asthme est élevée. La variabilité de la fonction respiratoire peut diminuer rapidement sous traitement. Inversement, un TVO peu réversible peut s'installer avec le temps chez certains patients (obstruction fixée, en général définie par la persistance d'un rapport VEMS/CV inférieur à la LIN) [17–19]. Inversement, une réversibilité significative sur le VEMS peut être observée chez des patients sans TVO initial, dans moins de 5 % des cas mais chez des sujets pas forcément suspects d'asthme [20]. Une réversibilité significative est cependant exceptionnelle si le VEMS basal est supérieur à 100 % de la théorique. Il peut aussi être observé sous salbutamol une réversibilité des autres volumes pulmonaires correspondant à une réduction de la distension, fréquente dans l'asthme. Il n'y a cependant pas de seuil d'amélioration clairement défini pour ces paramètres, et la valeur diagnostique de cette réversibilité de la distension dans l'asthme est inconnue.

Recommandation :

Un test de bronchodilatation doit être effectué lors de la spirométrie initiale en cas de suspicion d'asthme, même en l'absence de TVO [21].

Le DEP et sa variabilité

La diminution du débit expiratoire de pointe (DEP) ne constitue pas en soi un critère d'obstruction bronchique [21,22]. Néanmoins, un DEP < 80 % théorique peut dépister une obstruction bronchique avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 50 % dans le contexte du diagnostic initial d'asthme ou de BPCO en médecine générale [23].

Un test de réversibilité immédiate peut également être effectué avec une méthodologie identique à la spirométrie (200 à 400 de salbutamol), mais le seuil de réversibilité significative est de 20 % par rapport à la valeur basale.

Mais c'est surtout sa variabilité anormale qui peut être utile en substitut de celle du VEMS, pour la surveillance à domicile.

La variabilité du DEP est évaluée sur une à deux semaines, avec au minimum une mesure matin et soir. Le seuil de variabilité anormale évocatrice d'asthme est de 10 %, en utilisant la formule suivante : différence DEP max–DEP min/moyenne du jour, puis moyennée sur la période analysée [4]. L'utilisation d'un débitmètre de pointe électronique facilite le calcul.

Un autre seuil de 20 % a été proposé en utilisant la formule « DEPmax – DEPmin/DEPmax » [24,25]. La concordance entre ces deux seuils n'est pas établie. La variabilité du DEP est plus élevée en période symptomatique, et diminue sous traitement. La variabilité du DEP peut comme le test d'HRBNS modifier très sensiblement la probabilité pré-test d'asthme, y compris devant un tableau de toux chronique chez l'adulte [25,26]. La sensibilité de ce critère est par contre variable selon les études, parfois basse voire très basse en épidémiologie [27,28]. La sensibilité du test est plus élevée en période symptomatique.

Hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS)

Sur le plan fonctionnel respiratoire la deuxième caractéristique de l'asthme est l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Elle est définie comme une réponse bronchique d'amplitude anormale à un stimulus bronchoconstricteur, direct (méthacholine ou histamine) ou indirect (exercice, mannitol...).

La technique, les critères d'interprétation et les indications des tests d'HRBNS ont été détaillées très récemment [29].

L'indication principale du test à la méthacholine est la confirmation d'un asthme [30].

Cette approche est fondée sur les caractéristiques bayésiennes du test [31,32]. Le gain diagnostique est faible en cas de probabilité clinique initiale basse, compte tenu de la spécificité moyenne du test (de l'ordre de 50 %). Une HRBNS est en effet retrouvée dans de nombreuses pathologies respiratoires (asthme, BPCO, mucoviscidose...), dans la rhinite allergique sans asthme et même dans la population générale surtout chez les sujets atopiques.

La sensibilité du test à la méthacholine est classiquement proche de 100 %, résultat obtenu sur une population d'étudiants américains avec un faible effectif d'asthmatiques. Des études plus récentes ont montré un taux de faux négatifs de l'ordre de 10 à 20 %, en particulier chez les patients en période asymptomatique ou en cas de traitement par CSI [29]. Les tests de provocation non spécifiques sont considérés de sensibilité modérée par GINA, avec une spécificité limitée.

Les propositions de GINA et de la BTS proposent un contrôle après 2–4 semaines de sevrage du CSI en cas de négativité initiale chez un patient restant suspect d'asthme, bien qu'il existe peu de données sur la cinétique de réapparition d'une HRBNS basale. D'autres auteurs ont validé l'utilisation de cette stratégie, avec la réapparition d'une HRBNS chez une proportion significative de patients initialement négatifs [3,33]. Dans la deuxième étude, le taux de positifs après sevrage médicamenteux n'était cependant que de 19 % [33].

La limite de cette attitude est la disponibilité réduite de ces tests en pratique clinique, en tout cas en France, rendant difficile un contrôle quelques semaines après sevrage des CSI.

Un test à la méthacholine positif a été retrouvé récemment chez 43 % des patients ayant un test de réversibilité immédiate négatif en spirométrie [33,34]. Une positivité du test était plus fréquente en cas de TVO significatif sur la spirométrie. Néanmoins, le diagnostic d'asthme était finalement retenu pas le pneumologue chez 12 % des patients n'ayant ni réversibilité immédiate, ni HRBNS significative à la méthacholine, soit initialement, soit après sevrage du traitement de fond.

Le test au mannitol, considéré comme moins sensible mais plus spécifique de l'asthme que le test à la méthacholine [28,30,33], n'est pas disponible en France [35].

En cas de manifestations isolées à l'effort il est préconisé de recourir préférentiellement à un test d'exercice avec recherche de bronchospasme, plus sensible dans cette indication que le test à la méthacholine [29].

Recommandation :

Il est recommandé de réaliser un test à la méthacholine ou une mesure de la variabilité du DEP en cas de spirométrie normale.

NO exhalé

Le NO exhalé a été proposé depuis une vingtaine d'années comme test diagnostique d'asthme, compte tenu de sa corrélation démontrée avec l'inflammation bronchique à éosinophiles [36,37], qu'elle soit d'origine allergique ou pas.

La fraction expirée de NO ou FeNO peut être mesurée par chemoluminescence (méthode de référence) ou par analyseur électrochimique, nettement plus accessible. La mesure la plus courante s'effectue à un débit expiratoire de 50 mL/seconde (FeNO50), d'autres mesures multidébits permettent d'estimer le NO dit alvéolaire, du domaine de la recherche. Seul la FeNO50 est utilisée en routine clinique. Le coût unitaire de la mesure reste cependant élevé quel que soit l'analyseur utilisé et le test n'est toujours pas remboursé à ce jour en France.

La valeur diagnostique de FeNO reste encore controversée dans la littérature [38,39]. Les populations incluses dans les études consacrées aux performances diagnostiques de FeNO sont très diverses, et les critères diagnostiques de l'asthme également variables, en l'absence de *gold standard*. Les seuils significatifs de FeNO varient entre 12 et 55 ppb, mais la valeur la plus souvent retenue est celle de 40 ppb chez l'adulte [5]. Des valeurs de FeNO élevées

peuvent être observées dans la bronchite éosinophile ou la rhinite allergique isolée sans asthme. Inversement, la FENO est fortement diminuée par le tabagisme et les CSI [40]. En fonction des études, la sensibilité de FENO varie de 43 à 88 %, avec une spécificité de 60 à 92 % [5]. On peut considérer qu'environ 1/5^e des patients avec FENO élevée n'ont pas d'asthme, et à l'inverse une proportion équivalente sont des faux négatifs du test [6].

Le test est mis très en avant par les dernières recommandations britanniques NICE [5] et de la Société de pneumologie italienne [41], et proposé en cas de spirométrie normale ou de diagnostic non confirmé par les autres tests usuels. Le seuil proposé comme significatif est de 40 ppb chez l'adulte.

Les recommandations BTS SIGN positionnent le NO exhalé comme l'une des méthodes de mise en évidence d'une inflammation éosinophile, en cas de probabilité intermédiaire d'asthme [6] avec en alternative les tests cutanés allergéniques ou les dosages d'IgE spécifiques, ou la recherche d'une éosinophilie sanguine.

Cette attitude n'est pas retenue par les propositions GINA, qui ne considèrent pas le NO exhalé dans les outils diagnostiques principaux [4].

La place de FeNO dans le diagnostic d'asthme reste actuellement débattue.

Recommandation :

Les éléments clés du diagnostic d'asthme sont les symptômes et l'obstruction variable des voies aériennes. L'autre élément est la démonstration d'une hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS).

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

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

Faut-il faire un bilan allergologique chez tous les asthmatiques ?

Un ensemble d'arguments plaide pour la réalisation systématique d'un bilan allergologique chez l'asthmatique.

L'association sensibilisations aux allergènes et le risque d'asthme

La sensibilisation aux pneumallergènes définie par la présence de tests cutanés positifs et/ou d'IgE spécifiques sériques est un facteur de risque reconnu d'apparition de l'asthme que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte et quelles que soient les régions du monde comme l'ont bien démontré de nombreuses études épidémiologiques internationales [42–45].

Ces quinze dernières années, est apparue la notion de quantification des sensibilisations atopiques, conduisant au constat que la somme des taux d'IgE spécifiques et/ou de la taille des prick-tests aux différents pneumallergènes était un meilleur marqueur de risque de la survenue, de

la persistance et de la sévérité de l'asthme chez l'enfant que la simple observation d'un test biologique ou cutané « d'allergie » positif [46–49]. Des constatations identiques ont également été faites chez l'adulte [50].

Par ailleurs, les connaissances physiopathologiques récentes indiquent qu'à côté de leur rôle de stimulation de l'immunité adaptative conduisant à la synthèse d'IgE, certaines molécules d'allergènes pourraient également avoir un rôle sur l'immunité innée via la stimulation de l'épithélium et des ILC2 [51]. Ceci pourrait expliquer que certains allergènes puissent avoir un potentiel plus asthmogène que d'autres en raison de leur fonctions enzymatiques ou protéiques.

Le rôle de l'allergie sur le contrôle de l'asthme

Le rôle de l'allergie dans l'asthme est renforcé par l'observation que les visites aux urgences et les hospitalisations pour asthme sont plus fréquentes chez les enfants asthmatiques sensibilisés et exposés à domicile à des niveaux élevés d'allergènes domestiques [52]. Des données similaires ont été retrouvées chez des enfants sensibilisés aux moisissures lors d'épisodes d'exposition aux moisissures extérieures [53]. Dans une revue générale publiée en 2014 incluant 27 études consacrées à l'identification des facteurs de risque environnementaux de mauvais contrôle de l'asthme et d'exacerbation chez l'enfant, l'exposition aux allergènes est associée à une augmentation du risque de l'ordre d'un facteur 2 à 3 [54]. Chez l'adulte, dans une très large étude de cohorte coréenne ayant observé 22 130 asthmatiques de plus de 20 ans, l'allergie définie par la présence d'une rhinite allergique est un facteur de risque constamment retrouvé d'exacerbation quelle que soit la tranche d'âge considérée et le niveau de sévérité de l'asthme [55].

Chez l'adulte comme chez l'enfant asthmatique sensibilisés aux pneumallergènes, le risque d'exacerbation sévère nécessitant une hospitalisation est également accru par un effet synergique entre l'exposition à des niveaux élevés d'allergènes et l'infection virale [56,57].

Enfin, chez l'enfant asthmatique la présence d'allergie alimentaire est associée à une sévérité plus importante de la maladie caractérisée par un contrôle de l'asthme plus difficile nécessitant un niveau thérapeutique plus élevé [58,59].

La prise en charge de l'allergie et le contrôle de l'asthme

L'allergie respiratoire peut être prise en charge par des mesures spécifiques comme l'éviction allergénique, l'immunothérapie allergénique (ITA) et dans les formes les plus sévères l'administration d'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE). Les effets positifs observés avec chacune des mesures confirment le rôle de l'allergie respiratoire dans l'asthme et en conséquence l'intérêt de l'enquête allergologique pour guider la prise en charge des patients.

L'efficacité de l'éviction allergénique reste un sujet de controverse en raison de la complexité des études et de la multiplicité des mesures utilisées. Cependant, une étude récente de design très simple a comparé l'efficacité d'une housse anti-acariens à une housse placebo chez 284 enfants asthmatiques sensibilisés aux acariens et venant

d'être hospitalisés pour une exacerbation d'asthme [60]. À un an le risque de consultations aux urgences était diminué de 45 % dans le groupe ayant bénéficié de la housse anti-acariens comparativement à la housse placebo. L'intervention d'un(e) conseiller(ère) médicale en environnement intérieur (CMEI) est susceptible d'améliorer l'adhésion aux mesures d'éviction et par voie de conséquence le contrôle de la maladie confirmant ainsi le rôle potentiel de l'éviction allergénique sur la prise en charge de la maladie [61].

Concernant l'ITA, des études récentes en double aveugle contre placebo ont démontré que l'ITA aux acariens par voie sublinguale permettait la diminution de la corticothérapie inhalée et réduisait le risque d'exacerbation après diminution du traitement de fond chez des patients asthmatiques [62,63].

Enfin l'utilisation de l'anticorps monoclonal omalizumab dans le traitement du phénotype asthme sévère allergique a largement fait la preuve de son efficacité que ce soit dans des essais cliniques ou en vraie vie [64,65].

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'ITA aux acariens ou le recours à une biothérapie anti-IgE pour les formes les plus sévères d'asthme allergique. L'enquête allergologique dans l'asthme doit donc être systématique.

Quelle est la place des différents tests dans le bilan allergologique ?

Les tests cutanés (prick-tests)

L'exposition à un allergène respiratoire, ou plus rarement alimentaire, doit être recherchée à l'interrogatoire car est à la fois un facteur prédisposant et un facteur aggravant de la maladie asthmatique [66,67].

Les tests cutanés aux pneumallergènes sont recommandés en première intention dans le bilan allergologique d'un patient asthmatique. La seule contre-indication aux prick-tests est cutanée, en cas de pathologie cutanée évolutive (dermatose ou infection cutanée active) [67].

Même si les réactions systémiques sont rarissimes, il est déconseillé de réaliser les prick-tests chez une femme enceinte ou chez un patient dont l'asthme n'est pas contrôlé [68].

Les tests cutanés aux trophallergènes ne sont pratiqués que s'il existe une suspicion clinique d'allergie alimentaire [67].

La précaution indispensable avant tout bilan cutané repose sur la recherche des médicaments modifiant la réactivité cutanée. Les médicaments antihistaminiques

notamment doivent être arrêtés avant les tests cutanés selon les délais recommandés [68].

Quels allergènes tester (ou quelle batterie) ?

Les tests cutanés aux pneumallergènes sont à réaliser avec les extraits commerciaux d'allergènes standardisés [68]. Le choix des extraits d'allergènes respiratoires repose sur la batterie standard européenne des allergènes respiratoires [69] et doit être adaptée aux particularités régionales pour les allergènes polliniques :

- pollens d'arbres (bétulacées, cyprès, platane, noisetier, olivier) ;
- graminées, herbacées (armoise, ambroisie, plantain) ;
- acariens domestiques (*Dermatophagoïdes pteronyssinus*, *Dermatophagoïdes farinae*) ;
- phanères d'animaux (chat, chien) ;
- moisissures (*alternaria*, *aspergillus*).

Les moisissures de type *cladosporium* et les insectes de type blattes ne sont plus actuellement disponibles. Les tests cutanés aux trophallergènes sont ciblés sur l'allergène déclenchant la symptomatologie clinique et sont à réaliser à l'aide des extraits commerciaux et/ou les extraits natifs [70]. Les tests cutanés sont lus à 15 minutes et ne sont interprétables que si :

- le diamètre du témoin positif est supérieur à 3 mm, témoin d'une réactivité cutanée suffisante (absence de faux négatifs) ;
- le témoin négatif ne doit pas provoquer de réaction non spécifique (absence de faux positifs).

Place respective des différents tests biologiques

Ig E totales

Les Ig E totales n'ont pas leur place dans un bilan systématique d'allergologie d'un patient asthmatique [71,72].

Le dosage des IgE sériques totales n'est pas recommandé en pratique chez l'asthmatique, sauf dans deux situations cliniques : dans le bilan et le phénotypage de l'asthme sévère, et lorsqu'une aspergillose bronchopulmonaire allergique est suspectée [73].

Ce dosage ne doit pas être réalisé comme « dépistage » d'allergie respiratoire, notamment en médecine de ville.

Ig E spécifiques

Les IgE spécifiques peuvent compléter le bilan allergologique, une fois les prick-tests réalisés [63,74].

Ils peuvent être utiles en cas de discordance entre les symptômes rapportés à l'interrogatoire du patient asthmatique, et les résultats des prick-tests. Un résultat $\geq 0,35$ UI est considéré comme significatif.

Ils ont une valeur quantitative et peuvent donc être utiles en cas de polysensibilisation, pour différencier les sensibilisations les plus sévères. Il faut garder le principe qu'ils ne témoignent que d'une sensibilisation, il sera conclu à une allergie seulement s'il est retrouvé une concordance entre les symptômes rapportés par le patient et les sensibilisations retrouvées lors du bilan allergologique. Ils ont toute leur place si les tests cutanés ne sont pas réalisables ou non interprétables. Ce dosage est également recommandé en complément des tests cutanés lorsqu'une immunothérapie spécifique est envisagée. Les IgE spécifiques *aspergillus*

sont à prélever lorsqu'une aspergillose bronchopulmonaire allergique est suspectée.

Éosinophilie

La recherche d'une éosinophilie ne doit pas être considérée comme un critère d'atopie [75].

Ce dosage ne doit pas être réalisé en routine pour tout patient asthmatique non sévère, il n'a pas sa place dans le cadre du bilan allergologique.

Le dosage du taux d'éosinophiles plasmatiques est recommandé dans le bilan des patients asthmatiques sévères (à distance de la prise de corticoïdes oraux), sa valeur élevée permet d'identifier le phénotype d'asthme T2 éosinophilique [76–78], donnant accès à ces patients à des biothérapies anti-IL 5, IL 5R dont l'AMM restreint la prescription aux patients asthmatiques sévères ayant un nombre d'éosinophiles $> 300/\text{mm}^3$ ou anti-IL 4R ayant une AMM pour les patients avec une éosinophilie $> 150/\text{mm}^3$ [79].

Il n'y a pas lieu de surveiller la numération formule sanguine, même s'il existe une élévation des éosinophiles, pour apprécier le contrôle de l'asthme.

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

Quelle est la définition de l'exacerbation ?

La définition de l'exacerbation varie en fonction des recommandations scientifiques nationales et internationales, mais également en fonction des essais thérapeutiques (Fig. 2).

La définition des recommandations de la SPLF de 2016 ainsi que celles de l'ATS-ERS 2011 [80] est une majoration des symptômes respiratoires habituels ou de l'obstruction bronchique de plus de 48 heures et nécessitant une modification de la thérapeutique habituelle. Pour ces deux sociétés savantes, l'exacerbation est dite sévère si sa prise en charge thérapeutique nécessite l'administration de corticoïdes par voie générale pendant au moins 3 jours (ou une majoration de la corticothérapie au long cours), et a fortiori un recours aux urgences ou une hospitalisation. Un rapport de l'ERS/EAACI de 2019 définit l'exacerbation sévère comme une aggravation significative de l'asthme qui nécessite au moins 5 jours de corticoïdes per os [81].

Pour GINA 2020, l'exacerbation est définie par une modification des symptômes ou de l'obstruction bronchique de plus de 48 heures ou, d'emblée, si on constate un débit expiratoire de pointe à moins de 60 % de la valeur théorique ou de la meilleure valeur du patient, nécessitant une intervention thérapeutique dont la prise de corticoïdes par voie générale. Dans cette définition, les critères cliniques de gravité (l'importance de la dyspnée, la saturation artérielle en oxygène, les fréquences cardiaque et respiratoire, le débit expiratoire de pointe) permettent de distinguer l'exacerbation en légère/modérée ou sévère [82].

Les recommandations de la BTS en 2019 classent également l'exacerbation en « *moderate acute, severe acute, life*

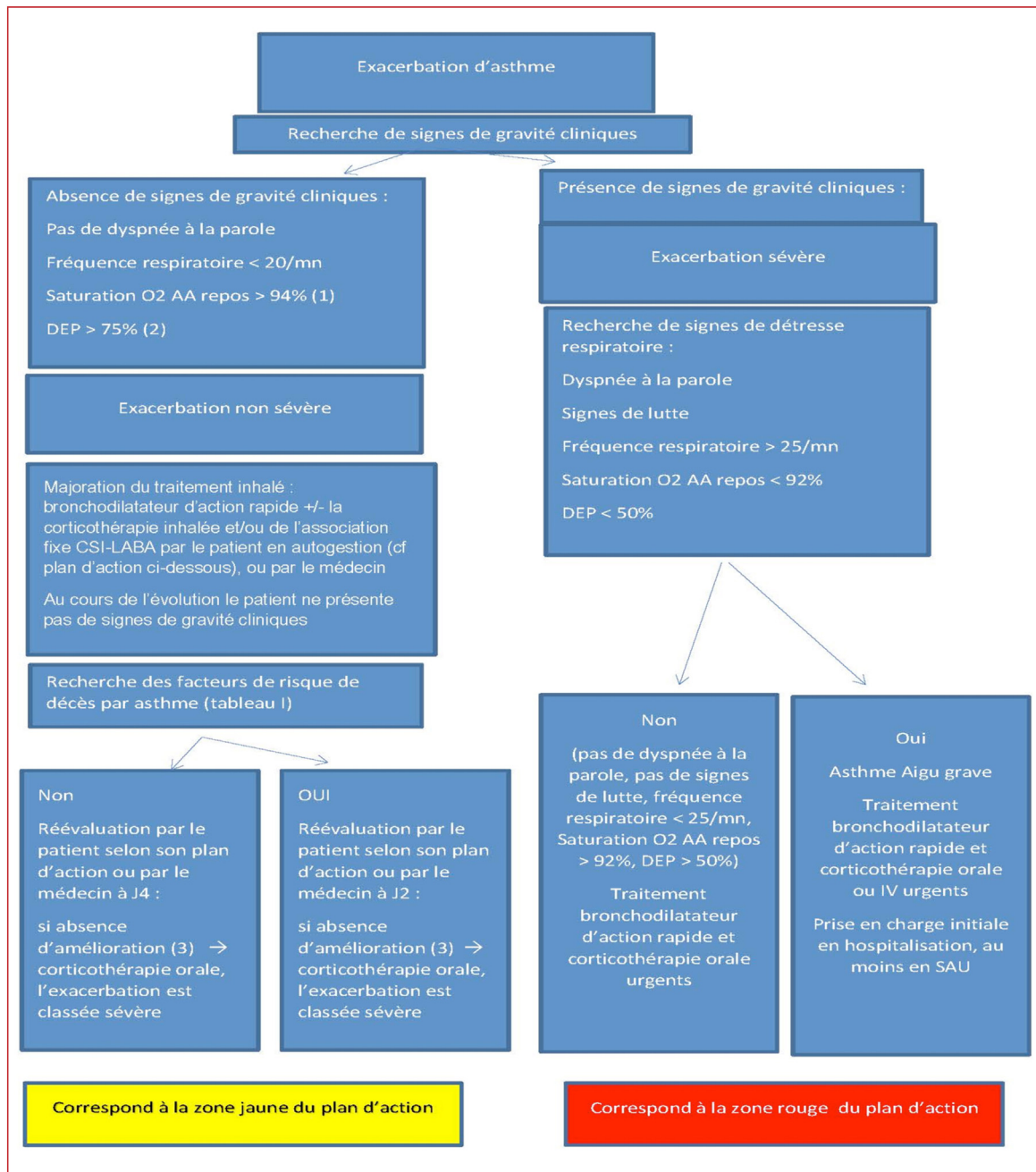


Figure 2. Algorithme de classification de la sévérité de l'exacerbation. Un seul critère clinique de gravité suffit pour classer le patient en exacerbation sévère. Un seul critère clinique de détresse respiratoire suffit pour classer le patient en asthme aigu grave. 1 : le seuil de saturation en O₂ en air ambiant (AA) et au repos est à 94 %, pour les patients qui sont en état de base à plus de 94 %. 2 : le débit expiratoire de pointe (DEP) 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.

threatening, near fatal » en fonction également de la présentation clinique, et toutes relèvent de la corticothérapie systémique [83].

Les essais thérapeutiques les plus anciens (notamment ceux sur la modification du traitement de fond dans les plans d'action et, notamment, la stratégie fond et symptômes) suivaient la définition ATS-ERS. Dans les essais plus récents sur les traitements biologiques, où le taux annuel d'exacerbation est souvent le critère de jugement

principal, celle-ci est définie par une prise de corticoïdes per os (introduction ou majoration) ou une hospitalisation.

Enfin, dans l'évaluation du parcours de soins d'un patient asthmatique difficile, l'un des critères pour définir un asthme sévère comprend le nombre d'exacerbations sur les douze derniers mois. Dans ce cadre, on tient compte des exacerbations nécessitant des corticostéroïdes par voie systémique (au moins deux exacerbations sur l'année) ou une ayant nécessité une hospitalisation. Dans une cohorte

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 bronchodilatateur de courte durée d'action à au moins un flacon par mois
Absence ou inobservance d'un traitement de fond

d'asthmes difficiles et sévères, la prise de corticoïdes oraux et un antécédent d'exacerbation dans les 3 derniers mois sont tous les deux de façon similaire associés au risque futur d'une nouvelle exacerbation dans les 18 mois suivants [84].

Par ailleurs, l'exacerbation sévère suit très souvent une perte de contrôle de la maladie asthmatique. Durant cette période de durée variable, les symptômes respiratoires s'accroissent de façon plus ou moins rapide : dyspnée d'effort, apparition ou modification d'une toux, majoration de l'expectoration, réveils nocturnes, oppression thoracique, recours accru au traitement de secours. Comme cela sera abordé plus loin, cette perte de contrôle assimilée à une exacerbation non sévère, est une période où le patient doit auto-gérer lui-même sa maladie à l'aide notamment d'un plan d'action.

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, du DEP et de la 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.

Les signes de gravité clinique sont définis par au moins l'un des signes suivants : dyspnée à la parole, fréquence respiratoire supérieure à 20/min, Sat O₂ AA < 94 %, DEP < 75 %.

En l'absence de signes de gravité clinique, l'exacerbation est classée non sévère. Dans ce cas, il faut rechercher les facteurs de risque de décès par asthme afin de réévaluer rapidement l'état respiratoire du patient. En l'absence d'amélioration à j2 (pour les patients avec au moins un facteur de risque de décès par asthme), ou à j4 pour les autres, l'exacerbation devient sévère et doit être traitée par des corticoïdes per os. L'absence d'amélioration est l'utilisation d'un traitement de secours inhalé toutes les 6 heures, ou la persistance de réveils nocturnes.

En présence de signes de gravité clinique, l'exacerbation est classée d'emblée sévère, nécessitant des corticoïdes systémiques. Il faut rechercher les signes de détresse respiratoire, définis par au moins un des signes suivants : dyspnée à la parole, signes de lutte (tirage), fréquence respiratoire supérieure à 25/min, Sat O₂ AA < 92 %, DEP < 50 %. Dans ce cas, il s'agit d'un asthme aigu grave nécessitant une prise

en charge hospitalière en urgence. Sinon, l'exacerbation sévère peut être prise en charge en ambulatoire.

Comment prévenir l'exacerbation sévère en cas de perte de contrôle de l'asthme ?

La première question abordée dans la prise en charge thérapeutique de l'exacerbation est l'autogestion par le patient au moment de la perte de contrôle pour prévenir l'exacerbation sévère. En effet, une littérature riche a été publiée ces dernières années sur le sujet.

La majoration de la corticothérapie inhalée

La première question dans l'autogestion par le patient de sa maladie asthmatique est celle de la majoration de sa corticothérapie inhalée en cas de perte de contrôle.

Cinq études randomisées contrôlées ont été publiées entre 2000 et 2018 [85–89]. Il ne s'agit pas de la stratégie fond et symptôme qui sera abordée ultérieurement où le patient prend l'association budésonide/formotérol et béclométhasone/formotérol en traitement de fond et en traitement des symptômes, et peut ainsi faire varier sa charge thérapeutique.

Dans ces cinq études, la définition de la perte de contrôle est différente d'une étude à l'autre : les critères pris en compte dans ces études concernent la fréquence des symptômes, la diminution du débit expiratoire de pointe (par exemple de 15 % sur deux jours consécutifs ou de 30 % sur un seul jour dans l'étude d'Osborne) [87], ou encore la majoration du traitement de secours, par exemple le salbutamol, quatre bouffées en 6 heures ou six bouffées en 24 heures dans l'étude de Jackson [89]. Tous les patients bénéficient d'un plan d'action écrit.

Quatre études concernent les adultes et adolescents jeunes et une étude est pédiatrique. Dans l'étude pédiatrique [89], il est proposé de quintupler la dose de corticothérapie inhalée pendant sept jours ; dans les autres études, il s'agit, soit de doubler, soit de quadrupler la dose de corticoïdes inhalés sur sept ou quatorze jours. L'objectif est de prévenir l'exacerbation sévère et donc, d'éviter la prise de corticothérapie orale. Il s'agit de populations d'asthmatiques ayant tous un traitement de fond et dans trois études [86,88,89], dans les critères d'inclusion, il était indiqué qu'il était obligatoire d'avoir fait au moins une exacerbation sévère dans les douze mois précédents. La durée de suivi de ces études s'étendait de six mois à douze mois.

Une seule étude est positive, avec l'effectif le plus important soit 1922 sujets inclus dont 58 % se retrouvent au cours du suivi dans une période de perte de contrôle. À noter que deux tiers des patients ont un traitement de fond initialement par une association fixe de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateur de longue durée d'action avec une dose médiane de corticoïdes inhalés de 800 µg en équivalent béclométhasone [88].

Le quadruplement des doses dans le groupe traité aboutit à 45 % d'exacerbation nécessitant des corticoïdes par voie générale, versus 52 % dans le groupe témoin ($p=0,002$). On observe donc une diminution de 19 % du nombre d'exacerbations nécessitant des corticoïdes alors que l'objectif de l'étude était d'atteindre 30 %.

Suite à ces essais, les recommandations des autres sociétés savantes sont divergentes. En effet, GINA préconise, en cas d'aggravation du contrôle de l'asthme, pour une période d'une à deux semaines, un quadruplement des doses des corticoïdes inhalés pour les patients ayant comme traitement de fond une corticothérapie inhalée seule à faibles doses et un traitement de secours par un bronchodilatateur de courte durée d'action (niveau de preuve gradué en B par GINA).

Les recommandations récentes du Royaume-Uni concluent qu'ils ne peuvent pas recommander une majoration de la dose des corticoïdes inhalés en cas de perte de contrôle, mais qu'ils ne peuvent pas non plus recommander de ne pas le faire.

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-formotérol, il ne faut pas dépasser la dose maximale quotidienne de l'association fixe selon les données de l'AMM du produit.

La stratégie fond et symptômes

Depuis 2005, plusieurs études randomisées en double aveugle sur des périodes de suivi de six mois à un an ont évalué chez l'adolescent de plus de 12 ans et l'adulte, la stratégie fond et symptômes.

Il s'agit d'utiliser l'association budésonide ou béclométhasone avec le formotérol en traitement de fond et en traitement de secours. La population incluse correspond à des patients asthmatiques le plus souvent modérés à sévères avec un VEMS de base supérieur à 50 %, ayant fait au moins une exacerbation nécessitant des corticoïdes par voie générale sur les 12 derniers mois.

Dans la majorité de ces études, les patients sont partiellement contrôlés au départ avec une utilisation journalière d'une à deux bouffées de traitement de secours. Le critère de jugement principal est le délai de survenue de la première exacerbation sévère de l'asthme (définie par un recours aux urgences et/ou une hospitalisation et/ou un traitement par des corticoïdes per os d'au moins trois jours), et non le taux d'exacerbation qui est l'un des critères secondaires.

Dans l'un des essais, la stratégie budésonide/formotérol (200 µg et 6 µg respectivement matin et soir en stratégie fond et symptômes, jusqu'à 12 bouffées par 24 heures), est

comparée à deux autres bras avec la même association fixe en traitement de fond mais avec du formotérol ou de la terbutaline en traitement de secours.

Le temps de survenue de la première exacerbation est significativement allongé dans le groupe fond et symptômes par rapport aux deux autres groupes. À un an, 13 % du bras fond et symptômes ont fait une exacerbation sévère (nécessitant un recours aux urgences ou une hospitalisation ou une prise de corticoïdes par voie générale d'au moins trois jours), versus 17 % pour le bras formotérol et 22 % pour le bras terbutaline ($p=0,0048$ et $p<0,0001$) [90].

Les résultats vont dans le même sens quand le bras comparateur à la stratégie fond et symptômes est l'association fluticasone/salmétérol (salmétérol/fluticasone 50/500 µg par inhalation deux fois par jour) et terbutaline en cas de besoin [91], ou une plus forte dose de budésonide/formotérol à 400/12 µg × 2 par jour [92].

Enfin une autre étude évaluant la stratégie fond et symptômes avec une association béclométhasone/formotérol (100 µg et 6 µg par inhalation deux fois par jour en fond et symptômes, maximum six inhalations par jour, ou même traitement de fond avec salbutamol 100 µg à la demande) retrouve les mêmes résultats : le délai jusqu'à la première exacerbation est de 209 jours, versus 134 jours et le risque relatif d'une exacerbation sévère est diminué de 36 % (12 % versus 18 %, $p<0,0005$) [93].

La dose quotidienne moyenne de corticoïdes inhalés en équivalent de béclométhasone reste inférieure dans le bras fond et symptômes par rapport aux autres bras (750 versus 1000 µg), le nombre de jours sans prise de corticoïdes par voie orale l'est également (dans le groupe stratégie fond et symptômes, 619 jours de prise de corticoïdes per os pour l'ensemble du groupe, versus 1044 pour le bras budésonide/formotérol et 1132 pour le bras salmétérol/fluticasone) [92].

Une méta-analyse publiée en 2018 [94] évalue cette stratégie fond et symptômes pour les enfants et les adolescents. Plus de seize études randomisées sont prises en compte dont quinze avec l'association budésonide/formotérol en poudre. Quatorze d'entre elles comparent cette stratégie fond et symptômes à une association fixe et un traitement bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande. Les auteurs concluent à une diminution du risque relatif d'exacerbation sévère (nécessitant des corticoïdes par voie générale ou une hospitalisation ou un recours aux urgences) de 0,68 (dose de corticoïdes inhalés identique) à 0,78 (plus forte dose de corticoïdes inhalés associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action), de façon significative.

Ainsi, en cas de perte de contrôle de la maladie asthmatique, une augmentation rapide de la dose de la corticothérapie inhalée, mais également d'un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action, mais d'action rapide, permet pour certains patients un meilleur contrôle de la maladie et empêche la survenue d'une exacerbation sévère. En pratique, l'utilisation inhabituelle du traitement de secours par le patient est souvent un signe annonciateur d'une exacerbation, et c'est cette fenêtre d'opportunité qui permet à la stratégie fond et symptômes d'intervenir précocement, et de réduire la probabilité d'une exacerbation sévère ultérieure [95]. Si l'augmentation du traitement inhalé ne suffit pas et l'exacerbation devient sévère, elle

le devient en moyenne 2 à 4 jours après le début de l'aggravation des symptômes [95,96].

Pour les patients asthmatiques persistants ayant fait au moins une exacerbation sévère dans les douze derniers mois, et avec un VEMS de base > 50 %, la stratégie fond et symptômes (budésonide/formotérol 200 µg/6 µg, une dose fixe matin et soir et une/des bouffée(s) supplémentaire(s) si besoin, ou l'association béclométhasone/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 budésonide/formotérol et béclométhasone/formotérol, tout en tenant compte des préférences du patient et de l'apprentissage du système d'inhalation.

Le traitement de l'exacerbation sévère

Le traitement de l'exacerbation repose toujours sur le socle d'une administration par voie inhalée de traitements bronchodilatateurs de délai d'action rapide à forte dose et de l'administration précoce d'une corticothérapie par voie systémique.

Évaluer les indications d'hospitalisation de l'exacerbation

La décision de l'hospitalisation repose sur la recherche des signes de détresse respiratoire, la réponse au traitement initial, et sur des critères liés au patient.

Critères de détresse respiratoire

Ils sont définis ci-dessus par au moins l'un des signes suivants : dyspnée à la parole, signes de lutte (tirage), polypnée > 25/min, SpO₂ en air ambiant au repos < 92 %, DEP < 50 % de la meilleure valeur habituelle ou de la théorique.

Ces patients peuvent présenter également les signes suivants : sueur, respiration abdominale paradoxale, cyanose, silence auscultatoire, tachycardie > 120/min, signes de cœur pulmonaire aigu, poussée hypertensive, astérisis, agitation, normo- ou hypercapnie artérielle.

La réponse au traitement initial

Toute exacerbation sévère d'asthme présente un caractère urgent de prise en charge avec l'administration d'un traitement bronchodilatateur de délai d'action rapide par voie inhalée et de corticoïdes par voie systémique, comme c'est détaillé plus bas. Pour une prise en charge en ambulatoire, après un séjour dans un service d'accueil des urgences (SAU) par exemple, le patient doit être eupnéique, avec une saturation en oxygène en air ambiant d'au moins 94 %, et un DEP au moins à 60 % de la meilleure valeur habituelle ou de la théorique [97].

Les critères liés au patient sont

Les facteurs de risque de pronostic péjoratif (pouvant faire craindre un besoin de réanimation, voir considérer le risque de décès) : hospitalisation en réanimation ou en soins intensifs avec une ventilation mécanique dans la vie, hospitalisation pour exacerbation dans l'année écoulée, prise

récente (dans les 30 jours précédents) de corticoïdes oraux, consommation d'un traitement bronchodilatateur de courte durée d'action à plus d'un flacon par mois, absence ou inobservance d'un traitement de fond [84,98–100]. Les autres critères sont l'âge, les comorbidités, le contexte psychosocial (maladie psychiatrique, toxicomanie, isolement social, etc.).

Il est proposé d'évaluer les indications de l'hospitalisation par la recherche de signes de détresse respiratoire, la réponse au traitement initial, et une évaluation du « terrain ». Le « terrain » comprend les facteurs de risque de décès par asthme, mais aussi l'âge, les comorbidités et le contexte psychosocial.

Prise en charge initiale de l'exacerbation sévère (en dehors de la réanimation)

(Reprise partielle et modifiée du texte des recommandations de la SPLF de 2016).

La thérapeutique initiale repose essentiellement sur l'administration répétée de bêta-mimétiques de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline) et sur l'introduction précoce (dans la première heure) d'une corticothérapie systémique, et éventuellement l'administration d'une oxygénothérapie selon l'état clinique du patient. L'objectif est de lever le plus rapidement possible l'obstruction bronchique et de corriger l'hypoxémie.

Bêta-2-mimétiques de courte durée d'action (B2CDA)

Les bêta-2-agonistes sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides. Leur index thérapeutique est élevé. L'utilisation d'un bêta-2-mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation (10 bouffées, soit 1 mg). L'utilisation d'une chambre d'inhalation dans ce contexte aigu justifie un entretien régulier du matériel.

La voie nébulisée est actuellement réservée à la prise en charge hospitalière. Elle peut être utilisée exceptionnellement au domicile en post-hospitalisation dans le cadre d'un plan d'action individualisé chez les patients les plus sévères après avis d'un pneumologue. L'injection de terbutaline par voie sous-cutanée n'est pas mentionnée dans les recommandations internationales. Elle peut être une solution d'attente avant un transport médicalisé si la voie nébulisée n'est pas disponible. En nébulisation, l'utilisation combinée d'un B2CDA et d'ipratropium est associée à une augmentation plus importante du DEP et du VEMS.

L'administration répétée de B2CDA est le moyen le plus efficace pour lever l'obstruction bronchique. La dose recommandée est d'utiliser 4 à 10 bouffées toutes les 20 minutes sur la première heure. Après la première heure, la dose de bêta-2-mimétiques varie de 4 à 10 bouffées toutes les 3 à 4 heures à 6 à 10 toutes les 1 à 2 heures.

En nébulisation, à l'hôpital, le patient doit recevoir au moins 2 aérosols de B2CDA (salbutamol ou terbutaline 5 mg) la première heure (H1), puis en fonction de l'évolution (3 à 5 aérosols par exemple pour H1 + H2 inclus), et si il est

hospitalisé un aérosol toutes les 4 à 6 heures dans un premier temps. Pour l'asthme aigu grave, il faut associer aux nébulisations de B2CDA de l'ipratropium (0,5 mg toutes les 8 heures) [97].

Il faut veiller à prévenir 2 risques :

- l'utilisation excessive de bêta-2-agonistes de courte durée d'action SANS la prise concomitante de corticoïdes inhalés et/ou per os les expose à un risque d'aggravation ;
- l'utilisation de fortes doses de bêta-2-agonistes de courte durée d'action les expose à des effets indésirables potentiels : hypokaliémie, tachycardie, troubles du rythme, voir acidose métabolique en cas d'administration systémique (sous-cutanée ou IV).

Corticothérapie systémique

Les corticoïdes oraux doivent être utilisés le plus rapidement possible. La dose recommandée est de 0,5 à 1 mg/kg/j de prednisonne/prednisolone, sans dépasser 60 mg par jour, et poursuivis pendant au moins 5 à 7 jours. L'administration précoce par voie orale est aussi efficace, plus simple et moins coûteuse que la voie intraveineuse. Les corticoïdes administrés par voie systémique dès que possible lors d'une exacerbation réduisent significativement le nombre d'hospitalisations. Il n'est pas nécessaire d'utiliser des posologies supérieures ni de décroître les doses progressivement. Il n'y a pas de place pour les corticoïdes nébulisés dans les exacerbations d'asthme.

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est recommandée pour maintenir une SpO₂ supérieure à 92 %.

Antibiothérapie

En pratique, les exacerbations d'asthme sont rarement liées à une infection bactérienne. L'utilisation d'une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée dans la prise en charge d'une exacerbation d'asthme sauf s'il existe des arguments importants en faveur d'une infection respiratoire basse (fièvre, expectoration purulente, imagerie en faveur d'une pneumonie aiguë bactérienne) ou d'une sinusite aiguë. La corticothérapie orale doit être instaurée de toutes façons, et réévaluée avant d'envisager l'introduction d'un antibiotique.

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.

Certains patients (les asthmes difficiles, ou un contexte psychosocial précaire) devraient être adressés à des écoles de l'asthme. C'est le suivi au long cours qui permettra d'avoir la meilleure observance thérapeutique et le meilleur contrôle de l'asthme [100].

C'est également l'occasion d'évaluer la charge thérapeutique, en traitement de fond, nécessaire au contrôle de l'asthme. Une évaluation de la fonction pulmonaire est recommandée à distance de l'exacerbation (dans un délai de quatre à six semaines). Un patient non contrôlé et/ou exacerbateur fréquent (au moins 2 par an) doit bénéficier d'une évaluation par un pneumologue ; de même, qu'en suivi après la survenue d'une exacerbation avec visite aux urgences.

Si l'état clinique du patient a nécessité des nébulisations de bronchodilatateurs au domicile en post-hospitalisation, il ne faut pas prolonger la prescription sans une réévaluation du rapport bénéfice—risque.

Il faut évaluer le nombre de cures de corticoïdes per os que le patient a pris sur les 12 derniers mois que ce soit en en auto-médication, en autogestion selon un plan d'action, ou prescrits par un médecin, pour calculer sa dose cumulée annuelle.

Intérêt des plans d'action asthme (PAA) chez l'adulte : la gestion par le patient de la perte de contrôle en fonction du plan d'action individualisé

Un plan d'action de l'asthme écrit, en rapport avec le degré de contrôle de l'asthme et la capacité de compréhension/adhésion du patient, associé à une démarche éducative, doit être remis à tous les patients de façon à ce qu'ils sachent reconnaître une aggravation de leur asthme et y réagir [101,102]. Une méta-analyse récente de 27 revues systématiques et 13 études randomisées et contrôlées a révélé que l'autogestion de l'asthme avec un accompagnement thérapeutique, comprenant les PAA, réduit les hospitalisations et les consultations non programmées, et améliore la qualité de vie (niveau B dans leur graduation) [103]. Il est important de souligner que la plupart des études ayant démontré les bienfaits des PAA incluent toujours 2 autres éléments à l'intervention : l'éducation sur l'asthme et le suivi régulier. Une revue *Cochrane* d'études randomisées et contrôlées récemment publiée souligne l'importance de ce point, puisque les PAA seuls ou les PAA jumelés à de l'éducation n'ont pas réduit les visites aux urgences ni les hospitalisations (niveau A dans leur graduation) [101]. Ces résultats soulignent l'importance de fournir un plan d'action de prise en charge de l'asthme, dans une démarche éducative, et avec un suivi régulier, plutôt que de fournir un PAA isolément [104]. Plusieurs options thérapeutiques, permettant au patient d'adapter son traitement inhalé ou oral sont possibles. Elles peuvent être mises en place très rapidement par le patient dès le début de la majoration des symptômes et éviter ainsi l'évolution vers une exacerbation sévère [105].

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.

Pour les médicaments du PAA, il faut inscrire les noms et posologies du traitement inhalé habituel du patient, et lui expliquer les notions de traitement de fond et de traitement de secours. En cas de gêne respiratoire, le patient doit savoir utiliser son traitement de secours.

Le plan d'action peut reposer sur les symptômes, le DEP et le besoin en traitement de secours.

Premier niveau : « zone verte »

La respiration est normale, il n'y a pas de retentissement de l'asthme sur les activités quotidiennes, pas de difficultés à dormir liées à la respiration, pas de toux ni de respiration sifflante. Prise du traitement de fond habituel et du traitement de secours si besoin.

Deuxième niveau : « zone jaune »

Les critères pour initier une augmentation des traitements doivent être définis, par exemple ainsi.

Critères cliniques de symptômes d'asthme par exemple : dyspnée, respiration sifflante, toux lors d'activités, symptômes nocturnes (une nuit suffit), limitation des activités, consommation du bêta-2-mimétique plus de X fois par jour/par semaine, ou critère sur les débits de pointe.

Pour la consommation du traitement de secours, le seuil d'alerte est de 2 bouffées par jour supplémentaires à la prise quotidienne moyenne des 10 derniers jours, et ce sur 2 jours consécutifs.

Si le patient surveille son DEP, une chute de 15 % de son DEP matinal pré-traitement, par rapport à la moyenne des DEP des 10 derniers jours, ou de sa meilleure DEP connue, et ce sur 2 jours consécutifs.

Dans cette zone jaune, le patient ne présente pas de signes de gravité (pas de difficulté à la parole, fréquence respiratoire < 20/min, saturation en oxygène en air ambiant > 94 %, DEP > 75 % de la meilleure valeur). Il s'agit d'une exacerbation non sévère.

Modifications du traitement dans les PAA :

- augmenter les prises du traitement de secours jusqu'à 8 bouffées par jour par exemple : soit le bronchodilatateur d'action rapide, soit l'association budésonide–formotérol et béclo-méthasone–formotérol si le patient a ce traitement en fond et symptômes ;
- augmenter le traitement de fond : pour cette question, il n'existe pas de niveau de preuve élevé pour recommander une option ou une autre. Le choix est fait par le médecin, adapté et personnalisé à chaque patient.

Les options dépendent du traitement de contrôle habituel, à savoir :

- pour les patients traités par des posologies faibles ou moyennes de corticoïdes inhalés : quadrupler la dose de CSI pour 14 jours ;
- association budésonide/formotérol 200 µg/6 µg ou béclo-méthasone/formotérol 100 µg/6 µg en fond et symptômes, augmenter jusqu'à 8 bouffées par jour ;
- autre association fixe (CSI–LABA) : monter à la posologie maximale de l'AMM pour 14 jours.

Le patient doit être éduqué à surveiller l'évolution de son asthme et passer à la zone rouge si besoin.

Malgré l'ensemble des données probantes étayant les PAA et les recommandations uniformément fortes en faveur de leur emploi dans la prise en charge de l'asthme, les études

récentes ont révélé un faible pourcentage de médecins de ville qui rapportent toujours fournir un PAA écrit [106].

Troisième niveau : « zone rouge »

Le patient est en zone rouge, qui représente l'exacerbation sévère :

- si les symptômes du patient en zone orange ne s'améliorent pas à j2 ou j4 (cf. algorithme ci-dessus) :
 - utilisation du traitement de secours toutes les 6 heures, ou persistance de réveils nocturnes,
- ou à tout moment si le patient présente des signes de mauvaise tolérance : tachypnée > 20/min, saturation en O₂ < 94 %, DEP < 75 %.

La prise du bronchodilatateur adrénergique d'action rapide

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-2-mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation [107,108]. L'utilisation d'une chambre d'inhalation dans ce contexte aigu justifie un entretien régulier du matériel [109].

Le patient doit commencer immédiatement une corticothérapie orale

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.

Si son état respiratoire s'améliore, il doit consulter un médecin dans les 24/48 heures et poursuivre le bronchodilatateur adrénergique d'action rapide (par exemple 2 à 4 bouffées toutes les 4 à 6 heures) et la corticothérapie orale. Sinon, il doit consulter en urgence (médecin traitant, son pneumologue, un service d'urgences, ou le SAMU).

Bien entendu, la décision de laisser le patient débiter la corticothérapie orale à domicile doit être partagée avec le patient, discutée et personnalisée, en regard notamment d'autres risques individuels (diabète, ostéoporose, etc.).

Comment prendre en charge un asthme difficile ?

L'asthme difficile à traiter

L'asthme difficile à traiter [110] est un asthme non contrôlé malgré un traitement comprenant :

- des CSI à doses moyennes ou fortes associés à un deuxième traitement comme des LABA ou des antileucotriènes ;

- ou des CS oraux ;
- ou qui nécessite ces traitements pour maintenir un bon contrôle des symptômes et limiter le risque d'exacerbations.

Un asthme est considéré comme difficile à traiter parce qu'il existe des facteurs modifiables non contrôlés. Il est essentiel de vérifier systématiquement si le patient maîtrise la technique d'inhalation du dispositif prescrit, s'assurer que l'observance thérapeutique est correcte, que le tabagisme est sevré, que les comorbidités sont bien prises en charge et bien sûr s'assurer de la certitude diagnostique.

L'asthme sévère

L'asthme sévère chez les patients de plus de 6 ans est défini [111] ainsi :

- c'est un asthme qui requiert des CSI à forte dose associés à un LABA dans l'année précédente ou des corticoïdes par voie systémique plus de 50 % de l'année précédente pour ne pas perdre le contrôle ;
- ou un asthme qui reste non contrôlé malgré l'association thérapeutique décrite précédemment ;
- soit un asthme contrôlé s'aggravant progressivement lors de la diminution progressive des fortes doses de corticoïdes inhalés ou des corticoïdes par voie générale ;
- il est essentiel de vérifier le contrôle de l'asthme [112]. Pour cela, on peut utiliser des questionnaires comme l'ACT, l'ACQ ou le questionnaire en 4 points du Gina [110]. Dans la mesure du possible, on réalisera une mesure de la fonction respiratoire. On identifiera également le nombre d'exacerbations avec prescription de corticothérapie orale (plus ou moins 2 par an).

En connaissant ces définitions, on comprend donc qu'il est impossible de poser rapidement un diagnostic d'asthme sévère. Il faut commencer par poser le diagnostic d'asthme difficile à traiter. À ce stade, il est recommandé d'adresser le patient à un pneumologue habitué à s'occuper d'asthme. Ce dernier va commencer par confirmer le diagnostic d'asthme ou évoquer les diagnostics différentiels, va rechercher des facteurs aggravant les symptômes, les exacerbations et la mauvaise qualité de vie (maîtrise de la technique d'inhalation, vérification de l'observance thérapeutique, la recherche de comorbidités, d'anxiété, de dépression, de difficultés sociales, l'exposition au tabagisme, à des expositions environnementales, allergéniques ou professionnelles, la recherche d'autres prises médicamenteuses comme des β bloquants ou des AINS, la recherche

d'effets secondaires des traitements...). Le spécialiste va ensuite optimiser le traitement du patient (optimisation du traitement médicamenteux, traitement des comorbidités, considérer l'ajout de traitement non biologique comme des anticholinergiques..., éducation thérapeutique, prise en charge non médicamenteuse [sevrage tabagique, perte de poids, activité physique...]).

Le patient sera suivi et la réponse à ces modifications sera réévaluée entre 3 et 6 mois après la mise en place. Si malgré tout l'asthme reste non contrôlé, on se retrouve à ce moment face à un asthme sévère et si le patient n'a pas encore été adressé à un spécialiste, il sera nécessaire de le faire. Si par contre lors de la réévaluation, l'asthme est contrôlé, on essaiera de diminuer la charge thérapeutique. Si la diminution entraîne une perte de contrôle de l'asthme, il s'agit également d'un asthme sévère. Si par contre la décroissance thérapeutique n'entraîne pas de perte de contrôle, cela signifie qu'il ne s'agit pas d'un asthme sévère et le but sera d'ajuster le traitement pour trouver la dose minimum de traitements nécessaire pour contrôler l'asthme.

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 ?

La posologie des CSI conditionne l'augmentation de la dose en cas de non-contrôle. Le [Tableau 2](#) synthétise les équivalences de doses des principaux corticoïdes inhalés disponibles dans les pays francophones. Cette comparabilité des doses intègre les comparaisons effectuées entre les différents médicaments dans les essais cliniques, en tenant compte du peu de comparaisons microgramme à microgramme. À efficacité comparable, le profil de sécurité des traitements disponibles paraît également comparable ; l'administration de fortes doses de corticoïdes inhalés nécessite un avis pneumologique. Les doses faibles à moyennes de budésonide ou de ciclesonide peuvent être administrées en une prise par jour. Le furoate de fluticasone s'administre en une fois par jour.

Tableau 2 Équivalence 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 béclométhasone	200–500	> 500–1000	> 1000
Dipropionate de béclométhasone (particules extra-fines)	100–200	> 200–400	> 400
Budésonide	200–400	> 400–800	> 800
Ciclesonide	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

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.

Approche par étapes

La démarche thérapeutique de la prise en charge de l'asthme est schématisée dans la Fig. 3.

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 [113,114]. Ainsi le bénéfice clinique est atteint dans 90 % des cas avec une dose faible de CSI [115,116] et aucune différence en termes de fonction pulmonaire n'est observée entre une dose faible et une dose moyenne [117]. Le clinicien peut juger de l'opportunité d'une dose de CSI d'emblée supérieure en monothérapie ou en association fixe avec un bêta-2-mimétique de longue durée d'action (BDLA) si le contrôle de l'asthme est médiocre (ACT < 15) ou dans les suites d'une exacerbation : il doit intégrer pour ce choix les paramètres cliniques et fonctionnels de non-contrôle, des antécédents du patient et la possibilité d'action sur les facteurs favorisant ou aggravant. La position concernant l'utilisation d'un bêta-2-mimétique de longue durée d'action en monothérapie est inchangée et reste non recommandée. Un excès de risque de mortalité a été suggéré [118]. Dans une méta-analyse de 2016, les auteurs concluent qu'ils ne peuvent écarter un excès de risque de mortalité avec les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action en monothérapie comparativement au placebo [119]. De plus, il est observé une augmentation des effets secondaires avec les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action en monothérapie. Une étude récente n'a pas retrouvé de différence entre le tiotropium et la mométasone chez des patients asthmatiques non contrôlés avec éosinophilie basse dans l'expectoration [120]. Des données supplémentaires sont nécessaires et en l'état actuel, l'utilisation du tiotropium chez des patients sans corticothérapie inhalée n'est pas recommandée. Plusieurs études randomisées ont également analysé l'effet de l'administration de l'association budésonide–formotérol à la demande chez des patients non contrôlés sous bêta-2-mimétiques de courte durée d'action à la demande. Dans les études SYGMA 1 et 2,

aucune différence n'était observée sur la diminution des exacerbations entre l'association budésonide–formotérol à la demande et le budésonide en traitement de fond avec une dose moindre de corticothérapie inhalée consommée en fin d'étude [121,122]. Cependant, il existait une différence sur le VEMS et sur le contrôle des symptômes en faveur du budésonide en traitement de fond comparativement au formotérol–budésonide à la demande. Dans une autre étude plus récente, réalisée en ouvert, aucune différence n'était observée entre le formotérol–budésonide à la demande et le budésonide en traitement de fond concernant le nombre d'exacerbation [123]. Il existait cependant, un nombre d'exacerbation sévère plus faible dans le bras formotérol–budésonide à la demande comparativement au bras budésonide en entretien. Le contrôle de l'asthme était significativement meilleur dans le bras budésonide comparativement au bras budésonide–formotérol à la demande. L'utilisation du budésonide–formotérol à la demande pourrait être une seconde option thérapeutique chez des patients non contrôlés sous bêta-2-mimétiques de courte durée d'action à la demande proposée par le GINA mais sans AMM européenne. 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 bêta-2-mimétiques de longue durée pour lesquels un effet positif est observé sur les symptômes, la fonction respiratoire et les exacerbations [124]. Une méta-analyse récente est rassurante sur l'effet du salmétérol à long terme lorsqu'il est associé à un CSI [125]. L'augmentation de la dose de CSI est également une option thérapeutique mais cette option est inférieure à l'ajout d'un bêta-2-mimétique de longue durée d'action [126,127]. 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 [128]. 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 [129]. De plus, il existe des alertes de la FDA sur les antileucotriènes concernant une augmentation de risque de dépression et de suicide. L'utilisation de montelukast doit donc se faire en évaluant la balance bénéfique risque. Les antihistaminiques ne sont pas recommandés dans l'asthme en dehors de la présence d'une rhinite allergique ou d'une urticaire.

Chez les patients allergiques aux acariens et présentant une rhinite persistante, une immunothérapie aux acariens en comprimés sublinguaux est recommandée. Une étude randomisée, contrôlée, publiée en 2017, retrouve une réduction significative des exacerbations comparativement au placebo chez des patients sous budésonide 400 à 1200 µg/j avec décroissance du traitement. Compte tenu du fait que ce traitement a une autorisation de mise sur le marché chez des patients ayant un asthme insuffisamment contrôlé avec un traitement par corticoïde inhalé seul, il est préférable d'utiliser l'immunothérapie aux acariens chez des patients ayant un asthme contrôlé sous association CSI/BDLA. 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 ou moyenne et au moins un traitement additionnel

La conduite à tenir est inchangée par rapport aux recommandations précédentes [114]. Chez les patients sous CSI à faible dose et traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI. Chez les patients sous CSI à dose 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. Une dose modérée de théophylline retard est une alternative possible et permet de minimiser les effets secondaires observés avec des doses plus élevées. Ce médicament est une option dans les zones du globe qui n'ont pas accès aux autres thérapeutiques. Les données concernant le montelukast sont peu nombreuses. Une variabilité interindividuelle de réponse a été observée avec parfois une réponse supérieure à l'adjonction de montelukast par rapport à l'adjonction de bêta-2-agoniste à libération prolongée. En cas de mise en place d'un traitement additionnel et en l'absence de réponse, il est recommandé d'interrompre le traitement.

L'effet du tiotropium a été étudié chez des patients traités par CSI à dose moyenne à forte associés à un bêta-2-mimétique de longue durée d'action. Comparativement au placebo, le délai jusqu'à la première exacerbation était significativement allongé et la fonction respiratoire était significativement améliorée avec le tiotropium [130,131]. 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. De plus, il n'y a pas d'études spécifiquement chez les patients avec CSI à dose moyenne associés à un bêta-2-mimétique de longue durée d'action. Pour ces deux raisons, il n'est pas recommandé d'utiliser le tiotropium chez des patients non contrôlés malgré CSI à dose faible ou modérée associés à un bêta-2-mimétique de longue durée d'action.

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

Le tiotropium est une option thérapeutique chez les patients non contrôlés sous CSI forte dose associé à un traitement additionnel bien conduit. Comme indiqué ci-dessus, comparativement au placebo, le délai jusqu'à la première exacerbation était significativement allongé et la fonction respiratoire était significativement améliorée avec le tiotropium chez des patients asthmatiques avec CSI à dose moyenne à forte et traitement additionnel et présentant au moins une exacerbation au cours des 12 derniers mois [130]. Une méta-analyse de 2018 n'a pas retrouvé d'effets sur la réduction du taux d'exacerbation requérant des corticoïdes systémiques ou sur le contrôle de l'asthme [132]. Le traitement est autorisé en France à partir de 12 ans pour des patients asthmatiques sévères ayant fait au moins une exacerbation au cours des 12 derniers mois.

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. Les études suggèrent l'absence d'efficacité dans les asthmes légers à modérés [133]. 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 monothérapie ou en association fixe avec un bêta-2-mimétique de longue durée d'action si le contrôle de l'asthme est médiocre (ACT < 15) ou dans les suites d'une exacerbation ou réunion collégiale d'asthme (RCA). Un phénotypage des patients est indispensable pour décider du choix de la biothérapie à mettre en place. Pour cette raison, il est 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, un dosage d'IgE spécifiques à l'*Aspergillus fumigatus* et un hémogramme avec un compte d'éosinophiles ainsi qu'une mesure du NO exhalé. Les autres examens sont à réaliser en fonction des points d'appel clinique.

L'omalizumab, un 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 perannuel. Le taux d'IgE totales doit être compris entre 30 et 1500 UI/mL, bien que la plupart des études aient été effectuées chez des patients ayant un taux d'IgE inférieur à 700 UI/mL.

Le mépolizumab est un anticorps anti-IL5 et le benralizumab est un anticorps anti-IL5 récepteur. Le mépolizumab 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 $\geq 0,3$ G/L [134,135]. Le benralizumab 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 $\geq 0,3$ G/L [136,137].

Le dupilumab est un anticorps anti-IL 4 récepteur qui cible les 2 ligands de ce récepteur : l'IL 4 et l'IL 13. 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.

Aucune donnée robuste ne permet de faire de choix entre l'omalizumab, le mépolizumab et le benralizumab chez des patients ayant un asthme avec sensibilisation perannuelle et une éosinophilie $\geq 0,3$ G/L. Aucune donnée robuste ne permet de faire de choix entre le mépolizumab et le benralizumab chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé et une éosinophilie $\geq 0,3$ G/L.

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.

Dans une étude randomisée, contrôlée, publiée en 2017, l'azithromycine diminuait significativement le taux d'exacerbation et améliorait la qualité de vie [138]. Aucun critère de réponse n'a été mis en évidence permettant d'identifier les patients bons répondeurs. L'azithromycine est une option thérapeutique dans l'asthme sévère sans qu'un profil de patients répondeurs ne puisse être avancé. En cas de prescription d'un macrolide dans l'asthme sévère, il est recommandé d'utiliser l'azithromycine, seul macrolide pour lequel est démontrée une efficacité dans l'asthme. Il est recommandé d'utiliser l'azithromycine à 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 [A]. Il est recommandé de ne pas prescrire l'azithromycine en cas de QT long ou de perte de l'acuité auditive.

La thermoplastie est une technique endoscopique pour laquelle il a été démontré une réduction du taux d'exacerbations sévères dans une étude randomisée contrôlée [139]. Aucun critère de bonne réponse n'est pour le moment identifié. 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, et des complications oculaires (glaucome, cataracte). Un avis spécialisé peut être requis en cas de détection d'anomalies. Il est recommandé d'introduire un traitement épargneur de corticoïdes à chaque fois que cela est possible.

Quels traitements médicamenteux de l'asthme contrôlé ?

Le concept de désescalade thérapeutique indique implicitement une reconnaissance de l'existence d'effets indésirables significatifs liés à l'utilisation régulière des traitements de l'asthme, et en particulier des stéroïdes inhalés à fortes doses. Il existe aussi des arguments liés aux coûts des traitements en continu de la maladie asthmatique. Ainsi, il est recommandé de rechercher la dose minimale efficace.

Il est évident que cette stratégie n'est applicable que dans le contexte d'une observance thérapeutique optimisée, où tous les facteurs environnementaux et les comorbidités ont été pris en charge notamment le tabagisme.

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.

Concernant l'omalizumab, l'étude XPORT apporte des informations sur l'arrêt de cette biothérapie à 5 ans [140]. Les patients ont, en effet, été randomisés soit dans un bras poursuite de l'omalizumab soit dans un bras placebo après 5 ans de traitement par omalizumab. À un an, la proportion de patients sans exacerbation était de 67 % dans le bras poursuite de l'omalizumab et 47,7 % dans le bras placebo. Ceci signifie que près de la moitié des patients qui ont arrêté l'omalizumab n'ont pas refait d'exacerbations. Il est donc 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.

Concernant le mépolizumab, le benralizumab et le dupilumab, il n'y a pas de données scientifiques sur le délai de traitement. Il semble qu'un arrêt du traitement à 1 an soit à l'origine d'une récurrence des symptômes et des exacerbations [141].

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

Les recommandations sont inchangées. La réduction de 50 % de CSI est la plus utilisée dans les études et la pratique courante. Une méta-analyse de 2017 soulignait le manque d'études pour apporter une conclusion claire mais ils ne retrouvaient pas de différence entre le maintien de la dose de CSI et la diminution de celle-ci en termes de contrôle de l'asthme, d'exacerbation, de qualité de vie ou d'effets secondaires [141]. Dans une étude randomisée, en ouvert, publiée également en 2017, des patients bien contrôlés sous CSI forte dose et bêta-2-mimétiques de longue durée

d'action ont été randomisés pour poursuivre le même traitement ou diminuer de 50 % la dose de CSI [142]. Au terme de l'étude, il n'y avait pas de différence de contrôle de l'asthme sauf pour les patients ayant fait une exacerbation au cours des 12 derniers mois. 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.

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

Il est possible d'arrêter le B2LDA en maintenant le CSI. Il est formellement contre-indiqué de maintenir un traitement par B2LDA en monothérapie. Le remplacement du B2LDA par un antileucotriènes n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'exacerbations. Il faut rester attentif car il est décrit une détérioration de l'asthme à l'arrêt des B2LDA notamment chez les adolescents [143,144].

Patients sous CSI à dose faible

Il est clairement établi que l'inobservance thérapeutique, ou plus simplement l'interruption d'un traitement de fond dans l'asthme persistant, soit à l'origine de la plupart des exacerbations, cette constatation justifie la prescription d'un traitement anti-inflammatoire (CSI faible dose) au long cours [145,146]. L'arrêt des CSI peut éventuellement être envisagé si le contrôle total de l'asthme est maintenu durant au moins une année. Enfin, il n'est pas recommandé de remplacer un CSI à faible dose par des antagonistes des leucotriènes [147].

Patients ne recevant pas de traitement de fond

Il semble légitime de poursuivre la prise de bêta-2-mimétique de courte durée d'action 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.

Quelle place pour l'utilisation des corticoïdes systémiques dans l'asthme ?

Il existe deux situations d'utilisation des corticoïdes oraux dans la prise en charge d'un asthme : soit en cure courte lors d'une exacerbation, soit en continu chez les patients asthmatiques sévères.

L'utilisation des corticoïdes oraux en cure courte lors des exacerbations est recommandée [148,149].

Il faut administrer précocement une corticothérapie systémique intraveineuse ou per os (0,5 mg/kg⁻¹ mg/kg d'équivalent méthylprednisone, maximum 80 mg/jour), à tous les patients adultes présentant une exacerbation sévère d'asthme. Elle réduit significativement le nombre d'hospitalisations [148].

Les corticoïdes oraux au long peuvent être indiqués dans l'asthme sévère non éligible ou en échec de biothérapies. Une corticothérapie orale au long cours peut être proposée pour les patients asthmatiques sévères non contrôlés

[150,151] après avoir discuté l'indication d'une biothérapie en fonction du phénotypage. Les recommandations GINA placent la corticothérapie orale systémique à faible dose en continu dans la prise en charge des patients asthmatiques GINA 5, tout en précisant la nécessité de considérer le rapport bénéfices/risques.

Complications de la corticothérapie systémique : [152–155]

Quatre-vingt-douze pour cent des patients traités au long cours et 75 % de ceux traités ponctuellement présentent au moins une comorbidité potentiellement liée à la corticothérapie.

Cinquante-trois pour cent des patients sous corticoïdes oraux en continu et 20 % de ceux traités de façon discontinue présentent au moins trois complications. Les principales comorbidités observées dans les études étaient :

- les troubles dyspeptiques (64 % des patients traitement continu et 48 % de ceux sous traitement intermittent), l'ostéoporose/ostéopénie (55 %/47 %), l'obésité (54 %/45 %), les troubles dépressifs et anxieux (28 %/14 %), hypertension artérielle (22 %/15 %), l'hypercholestérolémie (17 %/7 %), le diabète de type II (14 %/5 %) et le syndrome d'apnée du sommeil obstructif du sommeil (12 %/4 %), les complications ophtalmiques notamment la cataracte, un risque accru d'infections.

Le coût moyen de prise en charge des patients exposés aux complications d'une corticothérapie orale était 2 à 5 fois supérieur à celui des patients sans corticothérapie orale.

La corticothérapie orale est retrouvée comme étant associée à un excès de mortalité notamment d'origine cardiovasculaire [156].

Pour prévenir et dépister les complications de la corticothérapie systémique, il peut être recommandé d'évaluer la dose cumulée de corticoïdes sur un an, pour tous les patients asthmatiques pris en charge. Les complications d'une corticothérapie systémique quotidienne apparaissent même à faible dose (2,5 mg/j). Il y a un risque d'avoir des complications à partir de 1000 mg par an (soit « approximativement » 2–3 cures de corticoïdes par an).

La prévention de l'ostéoporose lors de l'utilisation d'une corticothérapie systémique fait l'objet de recommandations [157].

Évaluation du risque de fracture chez les patients recevant ou devant recevoir une corticothérapie prolongée pour une durée prévisionnelle de plus de trois mois

Cette évaluation est recommandée quelle que soit la dose de corticoïdes systémiques :

- la recherche d'un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme est nécessaire, il s'agit du principal facteur de risque d'une nouvelle fracture ;
- une ostéodensitométrie peut être indiquée pour les patients ayant une corticothérapie de plus de 3 mois ;
- le dosage du taux sérique de vitamine D n'est pas recommandé ;
- la supplémentation vitaminocalcique est recommandée pour les patients qui ont au moins 3 mois de corticoïdes

orax par an, l'apport calcique peut se faire par l'alimentation (au moins 3 produits laitiers par jour) ;

- un avis spécialisé en consultation d'ostéoporose doit être envisagé en cas de doute.

Il peut également être proposé, dans le suivi des patients asthmatiques dont la dose cumulée de corticoïdes sur un an est élevée, de rechercher des comorbidités notamment en réalisant ; un contrôle régulier du poids, de la pression artérielle, de la glycémie, [151] et consultation d'ophtalmologie et de cardiologie.

Il est nécessaire de réaliser une épargne en corticoïdes oraux dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Il est recommandé de rechercher la dose minimale efficace.

L'objectif majeur est idéalement d'obtenir un sevrage, afin de limiter la survenue des effets indésirables.

Il n'existe pas de stratégie de décroissance validée, mais l'arrêt de la corticothérapie peut être réalisé sans décroissance si la prescription est inférieure à trois semaines. Cependant, la stratégie de décroissance repose sur une évaluation régulière du contrôle et l'évaluation du risque d'insuffisance surrénalienne par un dosage du cortisol sérique du matin [158]. L'utilisation des biothérapies chez les patients asthmatiques sévères et éligibles permet de diminuer la posologie de la corticothérapie orale systémique, que ce soit en utilisation ponctuelle lors des exacerbations, ou en continu [159,160].

Comment gérer l'asthme de la femme au cours de la grossesse ?

Effet de l'asthme sur la grossesse

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour la mère

Les risques de complications maternelles et placentaires ont été analysés dans une méta-analyse publiée en 2014 qui a recensé 40 études de cohortes de femmes enceintes asthmatiques ou non entre 1975 et 2012 [161]. Cette méta-analyse montre que l'asthme maternel est associé à une augmentation du risque maternel de diabète gestationnel (RR : 1,39, IC95 % : 1,17–1,66), de césarienne (RR : 1,31, IC95 % : 1,22–1,39), d'hémorragie pré-partum (RR : 1,25, IC95 % : 1,10–1,42) et post-partum (RR : 1,29, IC95 % : 1,18–1,41), de placenta praevia (RR : 1,23, IC95 % : 1,07–1,40), de décollement placentaire (RR : 1,29, IC95 % : 1,14–1,47) et de rupture prématurée des membranes (RR : 1,21, IC95 % : 1,07–1,37). Depuis 2012, de nouvelles études ont apporté des résultats similaires. Au Canada, une étude de cohorte portant sur 7 772 999 femmes enceintes dont 223 236 (2,9 %) asthmatiques ayant accouché entre 2003 et 2011 a montré une augmentation du taux de complications entre 2003 et 2001 et un risque plus élevé d'hypertension gestationnelle, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de placenta praevia, de rupture prématurée des membranes, de décollement placentaire, de chorioamniotite, d'accouchement prématuré, d'hémorragie du post-partum, de thrombose veineuse, d'accouchement par césarienne et aussi de mortalité maternelle [162]. Des résultats similaires ont été

rapportés en Israël [163], au Danemark [164], en Suède (266 045 grossesses dont 26 586 [9,4 %] asthmatiques) [165]. Il n'y a pas d'étude française.

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour le fœtus

L'asthme maternel est associé à des risques significatifs pour le fœtus qui souffre d'hypoxie pendant les exacerbations d'asthme. Une méta-analyse de 2011 a synthétisé les résultats de 40 études publiées entre 1975 et 2009 [166]. L'asthme maternel est associé à une augmentation du risque de petit poids de naissance (RR : 1,46 ; IC95 % : 1,22–1,75), de retard de croissance intra-utérin (RR : 1,22, IC95 % : 1,14–1,31), de prématurité (RR : 1,41, IC95 % : 1,22–1,61). Le poids des enfants de mères asthmatiques est en moyenne 38 grammes inférieur à celui des enfants de mères non asthmatiques [167]. Ces complications s'accompagnent d'un séjour plus prolongé de l'enfant en hospitalisation à la naissance [168,169]. Par ailleurs, l'analyse de cohortes de prématurés montre que l'asthme maternel double le risque de naissance prématurée (RR : 2,37 ; IC95 % : 1,15–4,88) [170].

Les études sur le risque de malformations congénitales liées à l'asthme maternel rapportent des résultats contradictoires. Parmi 8 études de cohorte [167–169,171–175], une seule a rapporté un risque plus élevé de malformations congénitales chez les femmes asthmatiques [168]. En revanche, toutes les études cas-contrôle ont rapporté une augmentation significative du risque de malformation congénitale chez les enfants nés de mère asthmatique [176–178]. En 2010, une étude de cohorte basée sur une grande population (41 637 grossesses dont 3280 grossesses de 10 099 femmes asthmatiques et 28 357 grossesses de 22 885 femmes non asthmatiques) a montré que l'asthme maternel était associé à un risque plus élevé de malformation congénitale (spina bifida, autres malformations du système nerveux (yeux, oreilles, tête et cou), malformation septale ventriculaire, malformation septale atriale, système circulatoire, système respiratoire, fente palatine et fente labiale, système digestif, et autres malformations musculo-squelettiques) avec une prévalence de 9,5 % versus 7,5 % et aussi de malformation congénitale sévère (5,9 % versus 4,4 %). Après ajustement sur les facteurs confondants, l'asthme était toujours associé à un risque plus élevé de malformation congénitale pour les malformations du système nerveux, du système respiratoire et du système digestif (RR : 1,30, IC95 % : 1,20–1,40) et de malformation congénitale sévère (OR : 1,34, IC95 % : 1,22–1,47) [179]. Une méta-analyse de 2013 a conclu à une augmentation légère du risque de malformations congénitales (RR : 1,11, IC95 % : 1,02–1,21, I(2) : 59,5 %), de fente labiale avec ou sans fente palatine (RR : 1,30, IC95 % : 1,01–1,68, I(2) : 65,6 %), et à l'absence d'augmentation du risque de malformations majeures (RR : 1,31, IC95 % : 0,57–3,02, I(2) : 70,9 %) [180].

Risques liés au mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse

La fréquence et la sévérité de ces complications sont d'autant plus importantes que l'asthme est mal contrôlé pendant la grossesse. Par exemple, les enfants de mères

dont l'asthme est contrôlé ont un poids de naissance inférieur de 36 grammes en moyenne par rapport aux enfants contrôlés alors que cette réduction de poids est de 56 grammes lorsque l'asthme est non contrôlé [167]. Le risque de fausse couche est d'autant plus élevé que l'asthme est non contrôlé avec un risque relatif asthme non contrôlé/asthme contrôlé à 1,26, IC95 % : 1,14–1,41 [181]. D'autres études n'ont pas identifié de lien entre non-contrôle de l'asthme et fréquence/sévérité des complications [165,182,183]. Ces résultats qui semblent contradictoires sont essentiellement liés aux critères de non-contrôle pris en compte et au terme de la grossesse.

En effet, il existe une augmentation du risque de complications lorsque l'asthme n'est pas contrôlé au cours du 1er trimestre de la grossesse [184] et ce d'autant plus que surviennent des exacerbations d'asthme [185]. Une méta-analyse de 2013 a retenu 9 études de bonne qualité publiées entre 1975 et 2012 [186] qui montrent que les exacerbations d'asthme sont associées à un risque plus élevé de petit poids de naissance (<2500 g) (RR : 3,02, IC95 % : 1,87–4,89) et moindre de prématurité (RR : 1,54, IC95 % : 0,89–2,69, NS). Lorsqu'elles surviennent au cours du 1er trimestre de la grossesse, les exacerbations sont associées à une augmentation du risque de malformations congénitales et ce d'autant plus qu'elles sont sévères (RR : 1,64, IC95 % : 1,02–2,64) : taux à 19,1 % en cas d'exacerbations sévères, 11,7 % en cas d'exacerbations légères à modérées et 12,0 % en l'absence d'exacerbation [185,186]. Le traitement de ces exacerbations nécessite l'administration de glucocorticoïdes par voie générale qui sont potentiellement associés à un risque de fœtotoxicité (contrairement aux corticoïdes inhalés utilisés pour le traitement de fond de l'asthme) incluant prématurité, petit poids de naissance, hypoglycémie, et insuffisance surrénalienne fœtales (CRAT). Ces données soulignent l'importance d'une stratégie active de prévention des exacerbations d'asthme au cours de la grossesse. Ceci a été suggéré par une étude randomisée effectuée en Australie, utilisant la fraction exhalée du NO (FeNO) comme critère de bon contrôle de l'asthme. Le groupe de patientes dont l'adaptation du traitement était basée sur le FeNO présentait moins d'exacerbations au cours de la grossesse : dans ce groupe, il y avait également moins d'hospitalisations néonatales (8 [8 %] vs 18 [17 %] ; $p=0,046$). Le suivi des enfants nés des grossesses suivies pendant cette étude montre une réduction des infections respiratoires pendant la première année et une réduction du risque d'asthme entre 4 et 6 ans [187]. L'ensemble de ces données montre qu'une réduction des exacerbations pendant la grossesse serait bénéfique à plus long terme sur la santé respiratoire des enfants [188,189].

Le score de contrôle de l'asthme Asthma Control Test (ACT) a été validé chez la femme enceinte et peut donc être utilisé dans les mêmes conditions qu'habituellement [190].

Effet des traitements de l'asthme sur la grossesse

Sécurité des traitements de fond de l'asthme au cours de la grossesse

La seule façon de prévenir la survenue d'exacerbations d'asthme est de prendre un traitement de fond, qui lorsqu'il

L'objectif thérapeutique est de contrôler l'asthme pendant toute la grossesse quelle que soit la charge thérapeutique nécessaire.

Informez les femmes enceintes de l'importance de bien contrôler l'asthme au cours de la grossesse afin d'éviter les complications pour la mère et l'enfant.

Un suivi mensuel impliquant médecin généraliste, pneumologue et obstétricien est recommandé au cours de la grossesse.

est bien conduit au cours de la grossesse, permet de contrôler la maladie [191] et de réduire les risques de complications de la grossesse au même niveau que ceux de la population générale [172,174,192].

Informez les femmes enceintes de l'importance et de la sécurité de poursuivre les traitements de fond de l'asthme au cours de la grossesse afin de bien contrôler l'asthme.

Ne pas faire de *step-down* au cours de la grossesse.

Corticoïdes inhalés

Le traitement de fond de l'asthme repose sur les corticoïdes inhalés. La sécurité d'utilisation des corticoïdes inhalés au cours de la grossesse n'a pas été évaluée au cours d'essais randomisés comme pour la majorité des médicaments pour des raisons éthiques évidentes. En revanche, elle a été évaluée dans des études de cohorte de grande taille qui ont permis de montrer leur innocuité. Dans une étude de cohorte prospective canadienne portant sur 7376 grossesses, 56,9 % des asthmatiques prenaient des corticoïdes inhalés avec une dose moyenne supérieure à 125 µg/jour d'équivalent fluticasone au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. La prise de corticoïdes inhalés n'était pas associée à une augmentation significative du risque de petit poids de naissance, prématurité, ou retard de croissance intra-utérin [193]. Une étude européenne rétrospective cas-contrôle a analysé les traitements de l'asthme pris par les mères de 76 249 enfants porteurs de malformations congénitales à partir de 13 registres européens. La prise de corticoïdes inhalés n'était associée à aucun risque majeur de fente labiale, fente palatine, atrésie anale ou hypospadias comme suggéré par des études antérieures [194]. Une étude rétrospective de cohorte suédoise portant sur 293 948 naissances (1995–1998) a montré que les 2968 grossesses exposées au budésonide ont donné naissance à des enfants d'âge gestationnel normal, de poids et de tailles normaux mais avec un taux de césarienne plus élevé [195]. Une étude canadienne de cohorte rétrospective (1991–1993) a également montré que les patientes sous corticoïdes inhalés associés ou non à d'autres traitements de fond de l'asthme n'avaient pas de risque plus élevé de complication maternelle ou fœtale en dehors d'un possible risque majoré d'hypertension gravidique (RR : 1,7 ; IC95 % : 1,0–2,9) [171]. Dans une étude californienne ancienne (1992) comparant 31 asthmatiques recevant un corticoïde inhalé à 50 asthmatiques ne prenant pas de traitement de fond et à un groupe contrôle ont

montré que les complications liées à la grossesse étaient plus fréquentes dans les 2 groupes d'asthmatique par rapport au groupe contrôle indépendamment du traitement en dehors du taux de prématurité (54,8 % vs 14,0 %) et de petit poids de naissance (45,2 % vs 14,0 %). Ces analyses ne sont pas ajustées sur le contrôle de l'asthme [173]. Dans l'étude de cohorte anglaise de 2008 portant sur 5124 enfants nés avec des malformations congénitales majeures, il n'y avait pas de lien entre la prise de traitements de l'asthme par la mère et la survenue de malformations congénitales majeures (RR : 1,06, IC95 % : 0,94–1,20) en dehors des cromones qui ne sont plus utilisés dans l'asthme [178]. En ce qui concerne les différents types de molécules, le taux de malformations congénitales graves est similaire pour des doses modérée et élevée de propionate de fluticasone, respectivement RR : 1,1, IC95 % : 0,5–2,3 et RR : 1,2, IC95 % : 0,7–2,0 [196].

Poursuivre le traitement habituel par corticoïdes inhalés au cours de la grossesse.

Ne pas modifier la molécule ou la posologie du corticoïde inhalé en raison de la grossesse s'il permet de contrôler l'asthme.

Prescrire les corticoïdes inhalés à la posologie nécessaire pour contrôler l'asthme selon le même schéma que celui recommandé hors grossesse.

Bêta-2-mimétiques de longue durée d'action

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action peuvent être associés aux corticoïdes inhalés quand ceux-ci ne suffisent pas à contrôler l'asthme. Ils ne devraient jamais être prescrits dans l'asthme en l'absence de corticoïdes inhalés. Les données publiées sur les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action sont nombreuses et rassurantes [197] (CRAT). Dans une étude portant sur 7376 grossesses, 8,8 % étaient exposées à une association par corticoïdes inhalés + bronchodilatateurs de longue durée d'action. L'utilisation des bronchodilatateurs de longue durée d'action en traitement additionnel des corticoïdes inhalés n'était pas associée à une augmentation de la prévalence d'un petit poids de naissance (RR : 0,81, IC95 % : 0,58–1,12), de prématurité (RR : 0,84, IC95 % : 0,61–1,15), ou retard de croissance intra-utérin (RR : 0,92, IC95 % : 0,70–1,20) [193]. Les données du registre anglais de médecine générale entre 1991 et 2002 a comparé les enfants nés de 7911 femmes exposées à un traitement de l'asthme pendant le 1er trimestre de la grossesse à ceux nés de 15 840 femmes non exposées et n'a pas mis en évidence de risque lié aux bêta-2-mimétiques de longue durée d'action (OR : 1,4, IC95 % : 0,3–6,3) [198]. Des résultats équivalents ont été rapportés au Canada à partir de la fusion de 3 bases de données administratives comportant 13 117 grossesses ayant donné naissance à 1242 enfants avec malformations incluant 762 malformations majeures. La prise de bêta-2-mimétiques pendant le 1^{er} trimestre de grossesse n'était pas associée à un risque de malformation (RR : 0,93, IC95 % : 0,80–1,08) ni de malformation majeure (RR : 1,31, IC95 % : 0,74–2,31) [199].

Les bêta-2-mimétiques par voie orale ne sont pas indiqués dans l'asthme mais sont toujours disponibles sur le marché.

Ils ne devraient pas être prescrits dans l'asthme et en particulier chez la femme enceinte chez qui ils produisent chez le fœtus des phénomènes de tachycardie et dysglycémie en rapport avec la perte de la bêta-2 sélectivité au 3^e trimestre de la grossesse.

Poursuivre le traitement habituel par bêta-2-mimétiques de longue durée d'action inhalés au cours de la grossesse.

Prescrire la posologie nécessaire de bêta-2-mimétiques de longue durée d'action pour contrôler l'asthme selon le même schéma que celui recommandé hors grossesse.

Antileucotriènes

Les antileucotriènes peuvent être ajoutés aux corticoïdes inhalés ± associés aux bronchodilatateurs de longue durée d'action si l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par ces traitements. Une étude danoise de cohorte rétrospective portant sur 754 300 grossesses de femmes asthmatiques et non asthmatiques (> 12 semaines) a évalué le risque lié à la prise d'antileucotriènes pendant les 3 mois précédents la grossesse et jusqu'à la fin du 1er trimestre. Les femmes enceintes étaient séparées en 4 groupes : le groupe 1 prenait uniquement des antileucotriènes (n = 401), le groupe 2 prenait des antileucotriènes et d'autres traitements de fond de l'asthme (n = 426), le groupe 3 prenait des traitements de fond de l'asthme mais pas d'antileucotriènes (n = 24 878) et le groupe 4 ne prenait aucun traitement de l'asthme (n = 728 595). La prise d'antileucotriènes était associée à une augmentation du risque de prématurité, de pré-éclampsie et de diabète gestationnel mais pas au risque d'anomalie congénitale majeure (RR : 1,4, IC95 % : 0,9–2,3 pour le groupe 1 et 1,0, IC95 % : 0,6–1,8) pour le groupe 2. Une étude antérieure portant sur de plus petites populations mais avec un design prospectif a montré chez 96 patientes prenant des antileucotriènes comparées à 122 patientes prenant des bronchodilatateurs de courte durée d'action seuls et 346 patientes non asthmatiques, l'absence de lien entre antileucotriènes et complications de la grossesse quelles qu'elles soient [184]. Dans une étude prospective multicentrique internationale portant sur 180 grossesses exposées au montelukast, il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformation fœtale majeure [200]. Enfin, une étude rétrospective des réclamations d'assurance aux USA, couvrant environ 12 millions de personnes et 277 000 grossesses, il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformation congénitale chez les 1535 enfants nés de patientes sous montelukast [201].

Les antileucotriènes peuvent être poursuivis au cours de la grossesse s'ils sont nécessaires pour contrôler l'asthme.

Anticholinergiques inhalés

Il n'y a pas de données publiées chez des femmes enceintes exposées au tiotropium en cours de grossesse. Aucun

élément inquiétant n'a été signalé à ce jour mais la prescription de tiotropium dans la population des femmes en âge de procréer est probablement faible. Le tiotropium n'est pas tératogène chez l'animal. Le passage systémique du tiotropium par voie inhalée est faible.

La prescription d'anticholinergiques au cours de la grossesse doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par un pneumologue expérimenté dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Il est recommandé de ne pas débuter un traitement par anticholinergiques au long cours pendant la grossesse.

Macrolides au long cours

Concernant l'érythromycine, les données publiées sur l'association entre l'exposition in utero et la survenue de malformations cardiaques, anencéphalie, sténose du pylore, atteinte du système nerveux central, épilepsie sont contradictoires. L'érythromycine n'est en général pas la molécule de choix dans l'asthme. Concernant l'azithromycine, il n'y a pas de donnée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Les données animales chez le rongeur ne montrent pas d'effet malformatif. À partir du 2^e trimestre, les données cliniques sont limitées mais rassurantes. Concernant la clarithromycine, il n'y a pas de donnée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Les données animales chez le rongeur ont mis en évidence un risque malformatif (fentes palatines, maladies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées mais rassurantes.

Dans une étude anglo-saxonne portant sur 8632 enfants exposés in utero aux macrolides comparés à 95 973 enfants exposés in utero à la pénicilline, il existait un taux plus élevé de malformations chez les enfants exposés aux macrolides (OR : 1,55, IC95 % : 1,19–2,03) et de malformations cardiovasculaires (OR : 1,62, IC95 % : 1,05–2,51) en cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, un taux plus élevé de malformations génitales (principalement les hypospadias) quel que soit le trimestre d'exposition (OR : 1,58, IC95 % : 1,14–2,19). L'analyse des résultats porte essentiellement sur l'érythromycine (intervalles de confiance très larges pour la clarithromycine et données peu nombreuses pour l'azithromycine) [202]. Une étude effectuée à partir de 4 registres danois concernant des naissances entre 2000 et 2015 de femmes ayant reçu des antibiotiques au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse a recensé 5500 grossesses sous érythromycine et 5037 grossesses sous azithromycine. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de malformation par rapport au groupe de patientes ayant reçu de la pénicilline, mais une augmentation légère du nombre de malformations majeures par rapport au groupe n'ayant pas reçu d'antibiotique (OR : 1,19, IC95 % : 1,03–1,38). Les auteurs expliquent ces derniers résultats par l'existence de facteurs confondants et concluent à l'absence de sur-risque de malformations congénitales y compris cardiaques en cas d'exposition à l'azithromycine au 1^{er} trimestre de la grossesse [203].

Une revue de la littérature portant sur 17 études de cohorte publiées entre 1966 et 2009 retrouvait une

association faible mais statistiquement significative entre l'exposition aux macrolides et la survenue de malformation du système musculosquelettique en comparaison avec un groupe de patientes recevant un antibiotique non macrolide (OR : 1,21, IC95 % : 1,08–1,35) [204].

Une étude prospective effectuée entre 1998 et 2008 à partir d'un registre québécois (135 859 grossesses incluant 914 expositions à l'azithromycine, 734 à l'érythromycine et 686 à la clarithromycine au cours du 1^{er} trimestre) n'a pas mis en évidence de lien entre la prise de macrolide au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et la survenue de malformation congénitale majeure ou de malformation cardiaque [205].

La poursuite de macrolides au long cours au cours de la grossesse doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par un pneumologue expérimenté dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Il est recommandé de ne pas débuter un traitement par macrolides au long cours pendant la grossesse.

Corticoïdes oraux au long cours

Les corticoïdes oraux au long peuvent être indiqués dans l'asthme sévère non éligible ou en échec de biothérapies. D'une façon générale, la posologie minimale nécessaire à contrôler l'asthme doit être recherchée au cours d'un schéma de décroissance. Le recours à une corticothérapie orale au long cours est de plus en plus restreint depuis la disponibilité des biothérapies. Une étude américaine prospective a montré l'absence d'association entre la corticothérapie orale au long cours et la survenue de malformations congénitales majeures quel que soit le trimestre d'exposition [206] mais retrouvait un lien dose-dépendant entre la prise de corticoïdes oraux et le risque de pré-éclampsie (OR : 2, $p = 0,027$) et de petit poids de naissance. Dans une étude hongroise issue d'un registre sur les malformations congénitales et portant sur 20 830 malformations congénitales et 35 727 contrôles entre 1980 et 1994 a retrouvé l'absence de lien entre la prise de corticoïdes oraux (1,55 % et 1,41 % des grossesses respectivement) et la survenue de malformation congénitale [207]. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude anglaise portant sur 5124 enfants nés avec des malformations congénitales majeures comparés à 30 053 contrôles (OR : 1,23 ; IC95 % : 0,89–1,69) [178]. Des études effectuées sur des petits effectifs ont initialement rapporté un risque plus élevé de fente labio-palatine en cas de prise de corticoïdes oraux au cours de la grossesse [208] (OR : 3,35, IC95 % : 1,97–5,69). Cette association n'a pas été retrouvée dans des études ultérieures portant sur de plus grandes populations : cohorte suédoise de 576 873 grossesses incluant 18,1 fentes labiales pour 10 000 grossesses entre 195 et 2001 (OR : 1,94 ; IC95 % : 0,78–3,99) [209] ; cohorte internationale portant sur 2372 enfants avec fente palatine versus 5922 contrôles (OR : 1,0 ; IC95 % : 0,7–1,4) [210]. L'association entre fente palatine et prise de corticoïdes oraux au cours de la grossesse n'est donc pas certaine et le bénéfice/risque est donc élevé dans l'asthme sévère cortico-réquerant. La prednisolone est métabolisée à 90 % par les enzymes placentaires,

ce qui en fait le corticoïde de choix au cours de la grossesse. Les recommandations de la British Thoracic Society (SIGN 158 révisée en 2019) sont de poursuivre la corticothérapie systémique au long cours dans l'asthme sévère à la dose nécessaire pour contrôler l'asthme.

Il est recommandé d'utiliser la corticothérapie orale au long cours lorsqu'elle est indiquée chez la femme enceinte ayant un asthme sévère de la même façon qu'en dehors de la grossesse en concertation avec un pneumologue expérimenté dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Les corticoïdes oraux ne doivent pas être interrompus en raison de la survenue d'une grossesse.

La femme enceinte doit être informée que les bénéfices des corticoïdes oraux sont supérieurs aux risques.

Omalizumab

L'étude observationnelle prospective sur l'utilisation et la sécurité du Xolair® (omalizumab) pendant la grossesse (étude EXPECT) a évalué dans la population américaine l'évolution des grossesses et des enfants des femmes recevant de l'omalizumab. Les données issues des 250 femmes incluses dans EXPECT ont été comparées à celle de 1153 femmes appariées pour la sévérité de l'asthme (cohorte québécoise QECC). La prévalence des malformations congénitales majeures était similaire dans les deux cohortes (8,1 % dans la cohorte EXPECT versus 8,9 % dans la cohorte QECC), de même que le nombre de naissances d'enfants vivants (99,1 % versus 99,3 %). Le taux de prématurité semblait plus élevé dans la cohorte EXPECT (15 %) que dans la cohorte QECC (11,3 %). Néanmoins, cette différence semble équivalente à celle observée entre les populations générales américaine (9,8 à 12,8 %) et canadienne (7,8 %) et pourrait faire intervenir un biais de confusion lié à l'obésité [211]. Une prise de position récente de l'EAACI propose essentiellement à partir des données de l'étude EXPECT de poursuivre l'omalizumab au cours de la grossesse [212].

Il est recommandé de ne pas interrompre un traitement par omalizumab en raison de la survenue d'une grossesse.

Il est recommandé de ne pas retarder l'initiation d'un traitement par omalizumab en raison d'une grossesse s'il est indiqué pour contrôler l'asthme ou effectuer une épargne cortisonique.

Mepolizumab/benralizumab

Il n'existe aucune donnée sur les anti-IL5/IL5R au cours de la grossesse dans l'asthme.

Les traitements de l'allergie [169]

Les corticoïdes intra-nasaux peuvent être utilisés sans soucis. Tous les antihistaminiques peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement à l'exception de l'azélastine qui n'est pas recommandée pendant la grossesse mais autorisée

Il est recommandé de discuter de façon collégiale de la poursuite ou non des anti-IL5/IL5R au cours de la grossesse avec une équipe pneumologique experte dans la prise en charge de l'asthme sévère.

Il est recommandé de ne pas débuter un traitement par anti-IL5/IL5R au cours de la grossesse.

pendant l'allaitement. On évite les molécules de première génération comme l'hydroxyzine car il existerait peut-être un risque accru de démence [169]. L'immunothérapie allergénique (y compris contre les hyménoptères) n'est pas instaurée pendant la grossesse mais poursuivie si débutée avant le début de la grossesse.

Les traitements du sevrage tabagique

Les substituts nicotiques quel que soit leur forme d'administration sont autorisés pendant la grossesse et l'allaitement (même si la nicotine passe dans le lait). Par contre, il est contre-indiqué d'utiliser la varénicline et le bupropion pendant la grossesse et l'allaitement.

Vaccinations

La vaccination antigrippale est recommandée chez les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse. En cas de voyage en zone d'endémie, on peut réaliser les vaccins contre les hépatites A et B, le vaccin diphtérie-tétanos-polio, les vaccins contre le méningocoque et la fièvre jaune.

Exacerbations au cours de la grossesse

Les exacerbations d'asthme sont le facteur de risque principal de complications pour le fœtus et ce d'autant plus qu'elles sont sévères [185,186,213]. Les exacerbations d'asthme doivent être traitées chez la femme enceinte comme en dehors de la grossesse. Pourtant, les femmes enceintes restent insuffisamment traitées. Dans une étude prospective ayant analysé 51 femmes enceintes et 500 femmes non enceintes admises aux urgences d'un hôpital de Boston pour exacerbation d'asthme, les femmes enceintes recevaient moins fréquemment un traitement approprié avec des corticoïdes et de ce fait étaient plus à risque d'avoir une exacerbation persistante à deux semaines [214]. Les traitements de l'exacerbation devraient être réalisés comme en dehors de la grossesse avec des bêta-2-mimétiques par voie nébulisée et l'administration précoce de corticoïdes (cf. chapitre sur la sécurité des traitements de l'asthme). En cas d'hypoxémie, une oxygénothérapie doit être administrée pour maintenir une SpO₂ entre 94 et 98 % afin d'éviter une hypoxie maternelle ou fœtale, comme recommandé en dehors de la grossesse.

Il est recommandé de traiter les exacerbations d'asthme chez la femme enceinte comme hors grossesse, notamment en administrant précocement une corticothérapie systémique à la dose et la durée habituellement recommandées.

Pictogrammes femmes enceintes

Un décret du 14 avril 2017, qui modifie l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique, et ses arrêtés d'application, a imposé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques. La décision d'apposer le pictogramme femme enceinte a été de la responsabilité des laboratoires uniquement sans concertation avec l'ANSM ni les sociétés savantes. Sur la base de données d'expérimentation animale, certains laboratoires ont apposé le pictogramme « xxx + grossesse = danger » sur les boîtes des médicaments de fond de l'asthme incluant les corticoïdes inhalés mais aussi certaines boîtes de traitement de secours. La décision d'apposition des pictogrammes femmes enceintes ayant été motivée par des préoccupations de protection juridique et non de rationnel médical, le pictogramme n'apparaît pas sur tous les médicaments d'une même classe en fonction du laboratoire qui commercialise le médicament. L'ensemble de la communauté médicale incluant l'Académie nationale de médecine a souligné la perte de chance pour les patientes qui feraient le choix d'arrêter leur traitement et la difficulté dans laquelle le pictogramme « femmes enceintes » plonge les professionnels de santé.

Il est recommandé de ne pas se référer aux pictogrammes femmes enceintes mais au Centre de référence des agents tératogène (<https://lecrat.fr/>) pour évaluer le risque tératogène d'un médicament de l'asthme.

Il est recommandé d'informer les femmes en âge de procréer, en particulier celles exprimant un désir de grossesse, de l'existence des pictogrammes femmes enceintes et de leur signification (Fig. 4).

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

Pollution intérieure

Dans certaines sociétés, l'Homme passe 70 à 90 % de son temps dans des lieux clos dans lesquels il peut être exposé à de nombreux polluants [215–218]. L'air intérieur est 5 à 7 fois plus pollué que l'air extérieur.

Tabagisme passif ou environnemental

Il s'agit du polluant intérieur le plus important. (La fumée de tabac contient plus de 4000 substances chimiques potentiellement carcinogènes, mutagènes, toxiques et/ou pro-inflammatoire et de nombreuses études ont montré que le tabagisme parental augmente le risque d'asthme [219]).

Qu'est-ce que la pollution intérieure ?

Tout composant ou objet de l'environnement intérieur peut être source de pollution [220] :

- produits de consommation courante (emballages alimentaires, textiles, jouets, cosmétiques) ;
- produits d'entretien ;
- mobilier et décoration ;
- matériaux de construction des bâtiments ;
- appareils de combustion (gazinière, chaudière, poêle, bougies, encens, chauffe-eau, etc.) ;
- rôle des bougies, diffuseurs de parfum d'intérieur, d'huiles essentielles ;
- modes de vie (tabagisme, présence d'animaux domestiques...).

La pollution extérieure participe aussi à la modification de l'air intérieur (particules fines, oxydes d'azote, dioxyde de soufre, fumées noires, le plomb, cadmium, pollens, etc.).

Les polluants de l'air intérieur peuvent être classés en 3 catégories :

- les polluants chimiques les plus fréquemment rencontrés sont : l'ammoniac, les composés organiques volatils

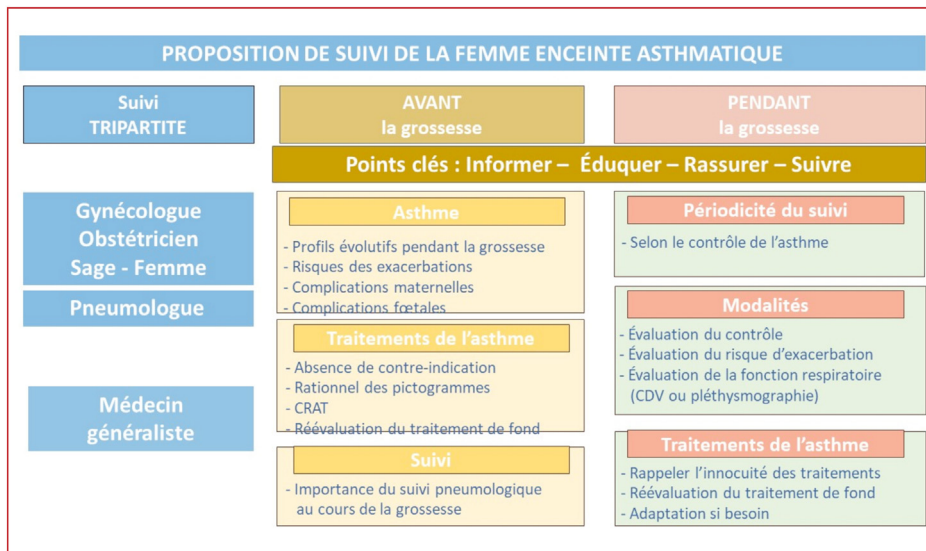


Figure 4. Proposition de suivi d'après le groupe femmes et poumons de la Société de pneumologie de langue française (SPLF).

(COV), les phtalates, les éthers de glycol, le limonène, les oxydes d'azote (NO_x) ;

- les bio-contaminants ou polluants biologiques : moisissures, virus, bactéries, insectes (blattes), acariens, poils d'animaux, pollens ;
- les particules et fibres : amiante, fibres minérales artificielles, particules inertes.

L'exposition aux polluants chimiques intérieurs peut-elle induire ou aggraver un asthme ?

En dehors du tabac, il existe des preuves scientifiques pour affirmer que la pollution intérieure peut être responsable d'apparition d'asthme de novo, de son mauvais contrôle et d'exacerbations. Sont incriminés en particulier les COV [221–223], les phtalates [224–226], le limonène [222,223,227] et le dioxyde d'azote [228].

Il est donc recommandé :

- de limiter l'utilisation des produits ménagers industriels a fortiori sous forme de spray et ceux contenant de la javel ou autre désinfectant, du limonène (parfum agrume) ou des huiles essentielles en spray.
En cas d'utilisation de ces produits, il est préconisé d'aérer pendant et après les tâches ménagères, et de ne pas les réaliser durant la grossesse ou en présence des jeunes enfants.
- de limiter la libération de phtalates en évitant le réchauffage des contenants alimentaires plastiques et la pose de sols PVC ;
- d'augmenter l'aération du logement pendant et après la cuisson aux gaz notamment dans les foyers de personnes asthmatiques.

Asthme et moisissures

Le terme « moisissures » fait référence dans le langage courant aux tâches apparaissant entre autres sur les aliments ou dans l'habitat, correspondant à un stade avancé de développement de champignons microscopiques. L'humidité favorise leur développement dans les environnements intérieurs (cloisons, matière isolante, faux plafonds, etc.).

Chez l'adulte, il est prouvé que l'exposition aux moisissures sur le lieu de travail, peut entraîner un asthme de novo ou des exacerbations d'un asthme préexistant. Dans la population générale adulte, il semble exister un lien entre exposition aux moisissures au domicile et asthme [229–231].

Chez l'enfant, l'exposition aux moisissures (sur le lieu de vie ou autre) peut entraîner un asthme de novo ou des exacerbations d'un asthme préexistant [230]. L'association entre sensibilisation à *A. alternata* et sévérité de l'asthme est connue depuis longtemps [232]. L'exposition aux moisissures pourrait ainsi participer à l'accroissement des inégalités sociales de santé par l'intermédiaire de logements insalubres ou dégradés.

Quels sont les composants pathogènes de la pollution extérieure ?

La pollution induite par le trafic routier est multiforme et ne se résume pas à l'émission de gaz d'échappement. La dégradation des revêtements routiers y participe et il existe des

mécanismes chimiques de recombinaison moléculaire aboutissant à des polluants secondaires. Selon les chiffres de 2017, l'évolution des émissions de polluants dans l'air est globalement plutôt en baisse [233]. Dans la composition de cette pollution on trouve au premier plan les particules fines (PM_{2,5}) avec en particulier le carbone suie (*black carbon*), les oxydes d'azote, l'ozone, les composés organiques volatiles, le dioxyde de soufre [234].

Il existe une interaction entre pollens et pollution, avec une augmentation du risque d'exacerbations d'asthme chez les allergiques exposés à un pic de pollution.

La combustion du bois est globalement responsable de la production de particules plus volumineuses (PM 10), de polluants organiques persistants (dioxine, furane) mais aussi de composés volatiles organiques. En particulier les émissions françaises de benzène sont pour plus de 50 % attribuables au chauffage au bois [233].

De nombreuses difficultés méthodologiques et métrologiques subsistent qui, additionnées aux variations temporo-spatiales de la pollution urbaine et à son aspect protéiforme, rendent pour l'instant difficile l'établissement de liens précis entre un composant particulier et l'asthme. De plus la classification actuelle bénéficierait d'une classification plus pertinente en intégrant la toxicité des particules émises en plus de leur masse totale [235].

Les modifications génétiques ou épigénétiques induites par la pollution sont à l'origine des lésions inflammatoires de l'épithélium bronchique et d'une augmentation de la réponse inflammatoire allergénique. Ces mécanismes qui conduisent à l'apparition d'un asthme ou à son aggravation, sont liés en particulier aux particules fines (PM_{2,5} qui pénètrent le plus facilement au-delà des voies aériennes supérieures), aux oxydes d'azote (produits par les moteurs diesel en grande quantité en conditions normales d'utilisation) et à l'ozone.

Chez un asthmatique connu, la pollution peut-elle être responsable d'une exacerbation ou induire un asthme de novo ?

L'exposition à la pollution atmosphérique augmente le risque de non contrôle de l'asthme et d'altération de la fonction respiratoire, en particulier chez les sujets fortement exposés à l'ozone et aux PM₁₀ [236,237]. L'exposition au long cours au NO₂ augmente le recours aux urgences chez des asthmatiques connus et traités [238].

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 [239]. Il existe un lien entre pollution aux oxydes d'azote et apparition d'asthme [240] et il semble exister un lien entre pollution aux particules fines ou aux oxydes d'azote et respiration sifflante et dyspnée [241].

La proximité du domicile à côté d'un axe routier (200 mètres ou moins) fréquenté pourrait être un facteur d'apparition d'asthme de novo [242].

Par contre, une méta-analyse de 2018 retrouve des résultats discordants concernant l'exposition au long cours à l'ozone chez l'adulte [243].

Compte tenu de ces données scientifiques, les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique du 15 novembre 2013 restent d'actualité

« En cas de pic de pollution, réduisez, voire évitez, les activités physiques et sportives intenses (dont les compétitions), autant en plein air qu'à l'intérieur.

Si vous ressentez des symptômes, et que ceux-ci sont moins gênants quand vous restez à l'intérieur, privilégiez des sorties plus brèves qui demandent moins d'effort que d'habitude.

Évitez de sortir en début de matinée ou en fin de journée et aux abords des grands axes routiers (renseignez-vous auprès de votre Association régionale agréée de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) sur les sites les plus pollués).

En cas de symptômes ou d'inquiétude, prenez conseil auprès de votre médecin ou pharmacien.

Messages spécifiques en cas d'épisode de pollution à l'ozone : Les activités physiques et sportives intenses intérieures peuvent être maintenues.

Évitez de sortir en début d'après-midi entre 12 h et 16 h. »

Asthme et pesticides

Quelle est la définition et l'origine des pesticides ?

Les produits désignés comme pesticides sont des produits qui sont utilisés pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables. Ces organismes indésirables peuvent être des plantes, des animaux (insectes, acariens...), des champignons ou des bactéries. " [244]

L'exposition aux pesticides est à la fois alimentaire (denrées, eau) mais également respiratoire (inhalations, fumigations). Elle est aggravée par plusieurs facteurs (tabagisme, activité physique) et dépend du conditionnement et du mode d'utilisation des pesticides (aérosol solide, liquide, poudre, etc.).

L'exposition aux pesticides peut-elle induire ou aggraver un asthme ?

Malgré leur hétérogénéité et des difficultés météorologiques, de nombreuses études semblent montrer qu'il existe, chez l'enfant et chez l'adulte, un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque d'asthme [245–251]. L'exposition professionnelle aux pesticides semble associée à un risque accru d'asthme incident [252].

L'évaluation environnementale est une donnée importante dans la prise en charge de l'asthme, à la fois sur le plan domestique et également professionnel (non abordé ici). L'objectif de cette synthèse est de porter à la connaissance de tout professionnel de santé prenant en charge un patient asthmatique, la nécessité de rechercher des facteurs environnementaux, et de solliciter le cas échéant en fonction des possibilités territoriales, l'accès à un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI).

On ne dispose pas encore d'études sur le port de masques dans le cadre de la pandémie actuelle ; quid de son impact vis-à-vis de la pollution extérieure en réduisant l'exposition de nos patients asthmatiques.

Remerciements

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.

Déclaration de liens d'intérêts

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, AstraZeneca, 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 aperçu 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 AstraZeneca, Chiesi, Novartis, Sanofi. Au cours des 5 dernières années, M. Russier a été investigateur principal d'études cliniques promues par les Laboratoires AstraZeneca. 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.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2021 [Available from: <http://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.

- [3] Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269–79.
- [4] GINA. Global strategy for asthma prevention and management; 2020.
- [5] NICE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management; 2020.
- [6] BTS/SIGN. British guideline on the management of asthma; 2019.
- [7] Tomita K, Sano H, Chiba Y, et al. A scoring algorithm for predicting the presence of adult asthma: a prospective derivation study. *Prim Care Respir J* 2013;22:51–8.
- [8] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- [9] Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- [10] Hulo S, de Broucker V, Giovannelli J, et al. Global Lung Function Initiative reference equations better describe a middle-aged, healthy French population than the European Community for Steel and Coal values. *Eur Respir J* 2016;48:1779–81.
- [11] Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051–7.
- [12] Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151–61.
- [13] Sokol KC, Sharma G, Lin YL, et al. Choosing wisely: adherence by physicians to recommended use of spirometry in the diagnosis and management of adult asthma. *Am J Med* 2015;128:502–8.
- [14] Gershon AS, Victor JC, Guan J, et al. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: a population study. *Chest* 2012;141:1190–6.
- [15] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012–20.
- [16] Perez T, Garcia G, Roche N, et al. Guidelines for clinical practice. Management of COPD. Update 2012: pulmonary function tests. Full length text. *Rev Mal Respir* 2014;31:263–94.
- [17] Zhang L, He L, Gong J, et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016 [9868704].
- [18] Bennett GH, Carpenter L, Hao W, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120 [164–168 e161].
- [19] Mogensen I, Alving K, Dahlen SE, et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2019;49:155–62.
- [20] Hegewald MJ, Townsend RG, Abbott JT, et al. Bronchodilator response in patients with normal baseline spirometry. *Respir Care* 2012;57:1564–70.
- [21] Bonay M. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010. *Rev Mal Respir* 2011;28:1183–92.
- [22] Dean BW, Birnie EE, Whitmore GA, et al. Between-visit variability in FEV1 as a diagnostic test for asthma in adults. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1039–46.
- [23] Thorat YT, Salvi SS, Kodgule RR. Peak flow meter with a questionnaire and mini-spirometer to help detect asthma and COPD in real-life clinical practice: a cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:32.
- [24] Johns DP, Abramson M, Bowes G. Evaluation of a new ambulatory spirometer for measuring forced expiratory volume in one second and peak expiratory flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1245–50.
- [25] Parameswaran K, Belda J, Sears MR. Use of peak flow variability and methacholine responsiveness in predicting changes from pre-test diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1358–62.
- [26] Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, et al. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. *Eur Respir J* 1998;12:842–7.
- [27] den Otter JJ, Reijnen GM, van den Bosch WJ, et al. Testing bronchial hyper-responsiveness: provocation or peak expiratory flow variability? *Br J Gen Pract* 1997;47:487–92.
- [28] Kunzli N, Stutz EZ, Perruchoud AP, et al. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. The SPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:427–34.
- [29] Plantier L, Beydon N, Chambellan A, et al. Guidelines for methacholine provocation testing. *Rev Mal Respir* 2018;35:759–75.
- [30] Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyper-responsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:185–245.
- [31] Perpina M, Pellicer C, de Diego A, et al. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149–54.
- [32] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- [33] Selvanathan J, Aaron SD, Sykes JR, et al. Performance characteristics of spirometry with negative bronchodilator response and methacholine challenge testing and implications for asthma diagnosis. *Chest* 2020;158:479–90.
- [34] Schneider A, Gindner L, Tilemann L, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
- [35] Brannan JD, Porsbjerg C, Anderson SD. Inhaled mannitol as a test for bronchial hyper-responsiveness. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:457–68.
- [36] Berry MA, Shaw DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1175–9.
- [37] Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;65:1039–44.
- [38] Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 2017;72:109–16.
- [39] Harnan SE, Essat M, Gomersall T, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in adults: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2017;47:410–29.
- [40] Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010;138:682–92.
- [41] Heffler E, Carpagnano GE, Favero E, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip Respir Med* 2020;15:36.
- [42] Addo-Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, et al. Risk factors for asthma in urban Ghana. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:363–8.
- [43] Siroux V, Orszczyn MP, Paty E, et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:746–51.

- [44] Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, et al. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low petkeeping frequency. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1389–94.
- [45] Simpson BM, Custovic A, Simpson A, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy* 2001;31:391–9.
- [46] Lodrup Carlsen KC, Soderstrom L, Mowinckel P, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy* 2010;65:1134–40.
- [47] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, et al. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744–9.
- [48] Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91:405–9.
- [49] Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100–6.
- [50] Marinho S, Simpson A, Marsden P, et al. Quantification of atopy, lung function and airway hypersensitivity in adults. *Clin Transl Allergy* 2011;1:16.
- [51] Triggiani M, De Feo G, Cardamone C, et al. The emerging role of innate immunity in respiratory allergy. *Int Trends Immunol* 2015;3:28–32.
- [52] Sala KA, Carroll CL, Tang YS, et al. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma* 2011;48:558–64.
- [53] Kang HR, Song HJ, Nam JH, et al. Risk factors of asthma exacerbation based on asthma severity: a nationwide population-based observational study in South Korea. *BMJ Open* 2018;8:e020825.
- [54] Dick S, Doust E, Cowie H, et al. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e003827.
- [55] Tham R, Dharmage SC, Taylor PE, et al. Outdoor fungi and child asthma health service attendances. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:439–49.
- [56] Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
- [57] Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376–82.
- [58] Krogulska A, Dynowski J, Funkowicz M, et al. Prevalence and clinical impact of IgE mediated food allergy in school children with asthma: a double-blind placebo-controlled food challenge study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:547–56.
- [59] Wang J, Liu AH. Food allergies and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:249–54.
- [60] Murray CS, Foden P, Sumner H, et al. Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:150–8.
- [61] De Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. Scientific Committee of the MIEC study. *Allergy* 2003;58:27–33.
- [62] Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568–75.
- [63] Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715–25.
- [64] Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
- [65] Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51 [1702523].
- [66] Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of asthmatic patients. *Rev Mal Respir* 2016;33:279–325.
- [67] Tetu L, Didier A. Explorations allergologiques de l'asthme. EMC Pneumologie Paris: Elsevier Masson SAS; 2009 [6-039-A-41].
- [68] Pelletier de Chambure D, Chenivesse C. Les tests cutanés aux allergènes respiratoires. *Lett Pneumol* 2019;22:101–2.
- [69] Bousquet J, et al. Practical guide to skin prick-tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18–24.
- [70] Paty E, Rancé F, Deschildre A, et al. Enquête allergologique chez l'enfant. *Allergol Pediatr* 2007;77-84:77–84.
- [71] Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur asthme et allergie. *Rev Mal Respir* 2007;24:753–67.
- [72] Tetu L, Didier A. Explorations allergologiques de l'asthme. EMC Pneumologie Paris: Elsevier Masson SAS; 2009 [6-039-A-41].
- [73] Kim H, Ellis AK, Fischer D, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:48.
- [74] HAS. Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic le suivi des maladies allergiques. Document HAS; 2005.
- [75] Lewis SA, Pavord ID, Stringer JR, et al. The relation between peripheral blood leukocyte counts and respiratory symptoms, atopy, lung function, and airway responsiveness in adults. *Chest* 2001;119:105–14.
- [76] Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017;49 [1700634].
- [77] Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:414–20.
- [78] Bousquet J, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50 [1701782].
- [79] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55 [1900588].
- [80] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
- [81] Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and Key research questions. *Eur Respir J* 2019;54 [1900900].
- [82] GINA 2020. [Internet. Cité 8 mai 2020. Disponible sur : <https://ginasthma.org/>].
- [83] Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society (Scotland), Healthcare Improvement Scotland. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline; 2019.
- [84] Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481–9.

- [85] Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117:440–6.
- [86] Harrison T, Osborne J, Newton S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271–5.
- [87] Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598–602.
- [88] McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:902–10.
- [89] Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018;378:891–901.
- [90] Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744–53.
- [91] Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437–46.
- [92] Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations: SMART vs. BUD/FORM and SAL/FLU. *Int J Clin Pract* 2007;61:725–36.
- [93] Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23–31.
- [94] Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. 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.
- [95] Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012;13:59.
- [96] Rabe K, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaled for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246–56.
- [97] SFMU 2018. [Internet. Cité 8 mai 2020. Disponible sur : <https://www.sfm.org/fr/publications/recommandations-de-la-sfm/prise-en-charge-de-l-exacerbation-severe-d-asthme-recommandations-formalisees-d-experts/con.id/466>].
- [98] Alvarez G, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265–70.
- [99] Healthcare Quality Improvement Partnership, Royal College of Physicians of London. Why asthma still kills: the National review of asthma deaths (NRAD). Confidential enquiry report, May 2014; 2014.
- [100] Schatz M, Racheffsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124-2:535–42.
- [101] Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011859.
- [102] Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review the key components. *Thorax* 2004;59:94–9.
- [103] Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017;15:64.
- [104] Ring N, Jepson R, Hoskins G, et al. Understanding what helps or hinders asthma action plan use: a systematic review and synthesis of the qualitative literature. *Patient Educ Couns* 2011;85:e131–43.
- [105] Kuhn L, Reeves K, Taylor Y, et al. Patients with a longer duration of symptoms of acute asthma are more likely to require admission to hospital. *Emerg Med* 2002;14:142–5.
- [106] Kouri A, Kaplan A, Boulet LP, et al. Nouvel outil factuel pour orienter la création de plans d'action pour l'asthme chez les adultes. *Can Fam Physician* 2019;65:e51–5.
- [107] Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000052.
- [108] Newman KB, Milne S, Hamilton C, et al. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002;121:1036–41.
- [109] Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673–8.
- [110] GINA. GINA difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. A GINA Pocket Guide for Health Professionals; 2018.
- [111] Kian Fan C, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [112] Raheerison C, Bourdin A, Bonniaud P, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (full length text). *Rev Mal Respir* 2016;33:279–325.
- [113] Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003135.
- [114] Raheerison C, Bourdin A, Bonniaud P, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF) (full length text). *Rev Mal Respir* 2016;33:279–325.
- [115] Holt S, Herxheimer A, Suder A, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. Commentary: dosage needs systematic and critical review. *BMJ* 2001;323:253.
- [116] Masoli M, Holt S, Weatherall M, et al. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2004;23:552–8.
- [117] Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Clinical dose–response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax* 2004;59:16–20.
- [118] Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15–26.
- [119] Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD010314.
- [120] Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019;380:2009–19.
- [121] O'byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865–76.

- [122] Bateman ED, Reddel HK, O'byrne PM, et al. As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877–87.
- [123] Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide–formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020–30.
- [124] Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:923–32.
- [125] Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD006922.
- [126] Bergmann K-C, Lindemann L, Steinkamp G. Salmeterol/fluticasone propionate (50/250 μg) combination is superior to double dose fluticasone (500 μg) for the treatment of symptomatic moderate asthma. *Swiss Med Wkly* 2004;134:50–8.
- [127] Bateman ED, Bantje TA, Gomes MJ, et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high-dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003;2:275–81.
- [128] Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:367–76.
- [129] Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD003137.
- [130] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198–207.
- [131] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [132] Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. 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;319:1473–84.
- [133] Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, et al. Benralizumab for patients with mild-to-moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568–76.
- [134] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- [135] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- [136] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115–27.
- [137] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–58.
- [138] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659–68.
- [139] Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116–24.
- [140] Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140 [162–169.e2].
- [141] Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921–3.
- [142] Usmani OS, Kempainen A, Gardener E, et al. A randomized pragmatic trial of changing to and stepping down fluticasone/formoterol in asthma. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2017;5 [1378–87. e5].
- [143] Koenig SM, Ostrom N, Pearlman D, et al. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus are “stepped-down”. *J Asthma* 2008;45:681–7.
- [144] Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, et al. Long-acting β_2 -agonist step-off in patients with controlled asthma: systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1365–75.
- [145] Hagan J, Samant S, Volcheck G, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510–6.
- [146] Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650–7.
- [147] Peters S, Anthonisen N, Castro M, et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027–39.
- [148] Rowe BH, Sevcik W, Villa-Roel C. Management of severe acute asthma in the emergency department. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:335–41.
- [149] Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001740.
- [150] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2019.
- [151] Chung KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [152] Volmer T, Effenberger T, Trautner C, et al. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J* 2018;52 [1800703].
- [153] Dalal AA, et al. Dose-response relationship between long-term systemic corticosteroid use and related complications in patients with severe asthma. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:833–47.
- [154] Sweeney J, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71:339–46.
- [155] Lefebvre P, et al. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2017;33:57–65.
- [156] Bourdin A, Molinari N, Vachier I, et al. Mortality: a neglected outcome in OCS-treated severe asthma. *Eur Respir J* 2017;50 [1701486].
- [157] Briot K, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493–501.

- [158] Société française d'endocrinologie. Diagnostiquer l'insuffisance surrénale sans Synacthène® : utilisation du dosage du cortisol sérique à 8 h/8 h 30 du matin; 2013 <http://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/130805/is%20sans/synacthene/simplifie/oc.pdf>.
- [159] Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1249–51.
- [160] Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010;104:1381–5.
- [161] Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:934–42.
- [162] Baghlaif H, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, et al. Pregnancy outcomes among women with asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1325–31.
- [163] Shaked E, Wainstock T, Sheiner E, et al. Maternal asthma: pregnancy course and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:103–8.
- [164] Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Low risk of adverse obstetrical and perinatal outcome in pregnancies complicated by asthma: a case-control study. *Respir Med* 2016;120:124–30.
- [165] Rejnö G, Lundholm C, Gong T, et al. Asthma during pregnancy in a population-based study – pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. *PLoS One* 2014;9:e104755.
- [166] Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:812–22.
- [167] Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:625–30.
- [168] Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091–5.
- [169] Liu S, Wen SW, Demissie K, et al. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:90–6.
- [170] Sorensen TK, Dempsey JC, Xiao R, et al. Maternal asthma and risk of preterm delivery. *Ann Epidemiol* 2003;13:267–72.
- [171] Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:435–40.
- [172] Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5–12.
- [173] Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, et al. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:963–7.
- [174] Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1170–4.
- [175] Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:117–21.
- [176] Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, et al. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:161–8.
- [177] Tamási L, Somoskövi A, Müller V, et al. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. *J Asthma* 2006;43:81–6.
- [178] Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008;63:981–7.
- [179] Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, et al. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:216–22.
- [180] Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011;118:1314–23.
- [181] Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013;28:908–15.
- [182] Blais L, Kettani FZ, Forget A. Associations of maternal asthma severity and control with pregnancy complications. *J Asthma* 2014;51:391–8.
- [183] Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51:411–4.
- [184] Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:618–25.
- [185] Blais L, Kettani FZ, Forget A, et al. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax* 2015;70:647–52.
- [186] Namazy JA, Murphy VE, Powell H, et al. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;41:1082–90.
- [187] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983–90.
- [188] Mattes J, Murphy VE, Powell H, et al. Prenatal origins of bronchiolitis: protective effect of optimised asthma management during pregnancy. *Thorax* 2014;69:383–4.
- [189] Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142 [1765–1772.e4].
- [190] Monteiro de Aguiar M, Rizzo JÂ, de Melo Junior EF, et al. Validation of the Asthma Control Test in pregnant asthmatic women. *Respir Med* 2014;108:1589–93.
- [191] Grzeskowiak LE, Smith B, Roy A, et al. Patterns, predictors and outcomes of asthma control and exacerbations during pregnancy: a prospective cohort study. *ERJ Open Res* 2016;2 [00054–2015].
- [192] Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014;145:1046–54.
- [193] Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013;68:724–30.
- [194] Garne E, Hansen AV, Morris J, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136 [1496–1502.e7].
- [195] Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736–42.
- [196] Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, et al. Safety of fluticasone propionate prescribed for asthma during pregnancy: a UK population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3 [772–9.e3].
- [197] <https://www.lecrat.fr/>.
- [198] Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, et al. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy* 2013;33:363–8.
- [199] Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91:937–47.

- [200] Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1259–64.
- [201] Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, et al. Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129 [251–4.e1-6].
- [202] Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, et al. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population-based cohort study. *BMJ* 2020;368:m331.
- [203] Damkier P, Brønniche LMS, Korch-Frandsen JFB, et al. In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221 [648.e1–648.e15].
- [204] Mallah N, Tohidinik HR, Etmnan M, et al. Prenatal exposure to macrolides and risk of congenital malformations: a meta-analysis. *Drug Saf* 2020;43:211–21.
- [205] Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, et al. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1241–8.
- [206] Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301–6.
- [207] Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335–40.
- [208] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–92.
- [209] Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624–8.
- [210] Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:499–506.
- [211] Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145 [528–536.e1].
- [212] Pfaller B, Yepes-Nuñez JJ, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: an EAACI position paper. *Allergy* 2021;76:71–89.
- [213] Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1379–84 [1384.e1].
- [214] McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, et al. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med* 2011;105:1434–40.
- [215] World Health Organization, editor. *Who guidelines for indoor air quality: selected pollutants*. Copenhagen: WHO; 2010 [454 p.].
- [216] Grimaldi F, Pareil DP. Polluants de l'air intérieur. *Rev Francoph Lab* 2006;380:29–33.
- [217] Spengler JD, Sexton K. Indoor air pollution: a public health perspective. *Science* 1983;221:9–17.
- [218] Qualité de l'air intérieur [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [Cité 28 mai 2019. Disponible sur : <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/qualite-lair-interieur>].
- [219] Heinrich J. Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health* 2011;214:1–25.
- [220] Habre R, et al. Sources of indoor air pollution in New York City residences of asthmatic children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2014;24:269–78.
- [221] Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011;111:425–34.
- [222] Madureira J, Paciência I, Cavaleiro-Rufo J, et al. Indoor pollutant exposure among children with and without asthma in Porto, Portugal, during the cold season. *Environ Sci Pollut Res* 2016;23:20539–52.
- [223] Delmas C, Weiler A-S, Ortega S, et al. Mesure de la concentration aérienne de COV terpéniques (dont le limonène) selon plusieurs procédures lors de pulvérisations d'un mélange d'huiles essentielles. *Rev Fr Allergol* 2016;56:357–63.
- [224] Bradlee CA, Staples CA, Hutzinger O, editors. *Phthalate esters*. Berlin: Springer; 2003 [353 p. The handbook of environmental chemistry Anthropogenic compounds].
- [225] Jaakkola JJK, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008;116:845–53.
- [226] Robinson L, Miller R. The impact of bisphenol a and phthalates on allergy, asthma, and immune function: a review of latest findings. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:379–87.
- [227] Is residential ambient air limonene associated with asthma? Findings from the Canadian Health Measures Survey. Elsevier Enhanced Reader. [Internet. Cité 17 juin 2019. Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0269749117349163?token=FC4CFECA3D203510A0B1ABE5D52069D4A99A3FBC537753A4483B6C73EFBA9CFC7C79A1E1DCE4F44D7C751A3A6C96CDD3>].
- [228] Paulin LM, Williams DL, Peng R, et al. 24-hour nitrogen dioxide concentration is associated with cooking behaviors and an increase in rescue medication use in children with asthma. *Environ Res* 2017;159:118–23.
- [229] Rapport Anses moisissures dans le bâti (1).pdf.
- [230] Sinclair R, Russell C, Kray G, et al. Asthma risk associated with indoor mold contamination in hispanic communities in eastern Coachella Valley, California. *J Environ Public Health* 2018;2018:1–7.
- [231] Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies. *Eur Respir Rev* 2018;27 [170137].
- [232] *Alternaria alternata* allergens: markers of exposure, phylogeny and risk of fungi-induced respiratory allergy. Elsevier Enhanced Reader. [Internet. Cité 9 juill 2019].
- [233] SECTEN – CITEPA. [Internet. Cited 2019 May 13. Available from: <https://www.citepa.org/fr/activites/inventaires-des-emissions/secten#Emi.totales.ttes.annees>].
- [234] Charpin D, Paireon J-C, Annesi-Maesano I, et al. La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire. Document d'experts du groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir* 2016;33:484–508.
- [235] Park M, Joo HS, Lee K, et al. Differential toxicities of fine particulate matters from various sources. *Sci Rep* [Internet] 2018;8 [Cited 2019 May 13. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-35398-0>].
- [236] Jacquemin B, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:796–802.
- [237] Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Rev Mal Respir* 2015;32:822–40.
- [238] Anenberg SC, et al. Estimates of the Global Burden of Ambient PM_{2.5}. O. pdf; 2018.

- [239] Outdoor air pollution and new-onset airway disease. An official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:387–98.
- [240] Modig L, Toren K, Janson C, et al. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J* 2009;33:1261–7.
- [241] Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Residential air pollution and associations with wheeze and shortness of breath in adults: a combined analysis of cross-sectional data from two large European cohorts. *Environ Health Perspect* 2017;125 [097025].
- [242] Bowatte G, Lodge CJ, Knibbs LD, et al. Traffic related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Environ Int* 2018;113:170–6.
- [243] Zu K, Shi L, Prueitt RL, et al. Critical review of long-term ozone exposure and asthma development. *Inhal Toxicol* 2018;30:99–113.
- [244] Pesticides, pollutions diffuses [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [Cité 18 juin 2019. Disponible sur : <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/pesticides-pollutions-diffuses>].
- [245] Schwartz NA, von Glascoe CA, Torres V, et al. “Where they (live, work and) spray”: pesticide exposure, childhood asthma and environmental justice among Mexican-American farmworkers. *Health Place* 2015;32: 83–92.
- [246] Salameh PR, Baldi I, Brochard P, et al. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J* 2003;22:507–12.
- [247] Residential pesticide use is associated with children’s respiratory symptoms. [Internet. Cité 13 juin 2019. Disponible sur : <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22995816>].
- [248] Pesticides exposure by air in vineyard rural area and respiratory health in children – A pilot study. Elsevier Enhanced Reader. [Internet. Cité 13 juin 2019. Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0013935118305723?token=8B3AB4A6AD46212D714B5205F7BA9E64C914C98CCCA8D822D28922D921D4343C26907339B25F3C1E455E97EBC3C2ABF6>].
- [249] Cherry N, Beach J, Senthilselvan A, et al. Pesticide use and asthma in Alberta grain farmers. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:526.
- [250] Mamane A, Raheison C, Tessier J-F, et al. Environmental exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015;24:462–73.
- [251] Raanan R, Harley KG, Balmes JR, et al. Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS Cohort. *Environ Health Perspect* 2015;123:179–85.
- [252] Mamane A, Baldi I, Tessier J-F, et al. Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015;24:306–19.