



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

ASTHME DIFFICILE À TRAITER ET ASTHME SÉVÈRE

**chez les patients adolescents et
adultes**

Diagnostic et prise en charge

*Un guide de poche GINA
pour les professionnels de la santé*

V. 2.0 Avril 2019

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GINA

ASTHME DIFFICILE À TRAITER ET ASTHME SÉVÈRE

**chez les patients adolescents et
adultes**

Diagnostic et prise en charge

*Un guide de poche GINA
pour les professionnels de la santé*

V. 2.0 Avril 2019

Abréviations utilisées dans ce guide de poche

+++, **++**, **+** : Les signes plus indiquent la force d'une association

ABAP : Agonistes bêta-2 à action prolongée

ABCA : Agonistes bêta-2 à courte durée d'action

ABPA : Aspergillose bronchopulmonaire allergique

AERD : Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine

AINS : Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien

ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AOS : Apnée obstructive du sommeil

BNP : Peptide natriurétique de type B

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, également MPOC

CRP : Protéine C-réactive

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CSO : Corticostéroïdes oraux

CVF : Capacité vitale forcée

DCV : Dysfonction des cordes vocales (maintenant intégrée dans Obstruction inductible des voies aériennes supérieures)

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone dans les poumons

DPI : Inhalateur à poudre sèche

ECR : Essai contrôlé randomisé

FeNO : Fraction expirée de monoxyde d'azote

GP : Médecin généraliste ; médecin traitant

Hors RCP : Hors résumé des caractéristiques du produit

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

Ⓛ : Vérifier les critères d'admissibilité locaux pour des thérapies biologiques spécifiques, car ceux-ci peuvent être différents de ceux indiqués

LM/LTRA : Modificateur de leucotriène / antagoniste des récepteurs des leucotriènes

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique, également BPCO

NFS : Numération formule sanguine ou Hémogramme complet

pMDI : Inhalateur doseur pressurisé

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SC : Sous-cutané

TDM/TDM HRV : Tomodensitométrie ; tomodensitométrie à haute résolution

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde

Table des matières

| | |
|--|---|
| Abréviations utilisées dans ce guide de poche | 2 |
| Objectif de ce guide de poche | 4 |
| Comment utiliser ce guide de poche | 5 |
| Définitions : asthme non contrôlé, difficile à traiter et sévère | 6 |
| Prévalence : combien de personnes souffrent d'asthme sévère ? | |
| Importance : l'impact de l'asthme sévère | 7 |
| Arbre décisionnel pour l'asthme sévère : diagnostic et prise en charge | 8 |

Évaluer et prendre en charge les patients adultes et adolescents atteints d'asthme difficile à traiter

| TRAITEMENT DE GÉNÉRALISTE OU DE SPÉCIALISTE | | Décision Arbre | Détail Pages |
|---|---|-------------------|-----------------|
| 1 | Confirmer le diagnostic (asthme ou diagnostics différentiels) | 8 | 16 |
| 2 | Rechercher les facteurs contribuant aux symptômes, exacerbations et mauvaise qualité de vie | 8 | 17 |
| 3 | Optimiser la prise en charge | 8 | 18 |
| 4 | Réévaluer la réponse après ~3-6 mois | 9 | 19 |

Évaluer et traiter les phénotypes de l'asthme sévère

SOINS SPÉCIALISÉS ; CLINIQUE SPÉCIALISÉE DANS L'ASTHME SÉVÈRE SI DISPONIBLE

| | | | |
|----|---|----|----|
| 5 | Évaluer le phénotype de l'asthme sévère et les facteurs contribuant aux symptômes, à la qualité de vie et aux exacerbations | 10 | 20 |
| 6a | Envisager des traitements non biologiques | 11 | 22 |
| 6b | Envisager des traitements biologiques d'appoint de type 2 ciblés | 12 | 23 |

Surveiller / Gérer le traitement de l'asthme sévère

SOINS SPÉCIALISÉS ET DE PREMIÈRE LIGNE EN COLLABORATION

| | | | |
|---|---|----|----|
| 7 | Réévaluer la réponse au traitement | 14 | 28 |
| 8 | Continuer d'optimiser la prise en charge comme indiqué à la section 3 | 15 | 29 |

| | |
|---|----|
| Glossaire des classes de médicaments pour l'asthme | 31 |
| Remerciements, publications GINA, autres ressources sur l'asthme sévère | 34 |
| Références | 35 |

Objectif de ce guide de poche

L'objectif de ce guide de poche est de fournir aux professionnels de la santé un résumé pratique sur la manière d'identifier, d'évaluer et de gérer l'asthme difficile à traiter et sévère chez les adolescents et les adultes. Il est destiné aux médecins (généralistes, médecins traitants), pneumologues et autres professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des personnes souffrant d'asthme.

Vous trouverez plus de détails et d'outils pratiques pour la gestion de l'asthme dans la pratique clinique, en particulier pour les soins de première ligne, dans le rapport de stratégie GINA 2019 et son annexe, ainsi que dans la boîte à outils GINA en ligne, disponible à l'adresse www.ginasthma.org.

Comment le guide de poche a-t-il été développé ?

Les recommandations de ce guide de poche sont fondées sur des données probantes provenant d'examen systématiques et d'essais contrôlés randomisés de qualité ou, à défaut, de données d'observation solides, ainsi que sur le consensus de cliniciens et de chercheurs experts.

Le développement du guide de poche et de l'arbre de décision a inclus une vaste collaboration avec des experts en conception centrée sur l'être humain, afin d'améliorer l'utilité de ces ressources pour les utilisateurs finaux. Cela a impliqué la traduction des organigrammes de haut niveau et des informations textuelles existants dans un format visuel plus détaillé, ainsi que l'application de principes d'architecture de l'information et de création de diagrammes.

*Ce **Guide de poche GINA** se veut un guide pratique à l'intention des professionnels de la santé sur l'évaluation et la gestion de l'asthme difficile à traiter et sévère. Il ne contient PAS toutes les informations nécessaires à la gestion de l'asthme. Le guide de poche doit être utilisé avec le rapport complet GINA 2019. Les professionnels de la santé doivent également utiliser leur propre jugement clinique et prendre en compte les restrictions locales ou les exigences du payeur. GINA ne peut être tenue pour responsable des soins de santé inappropriés liés à l'utilisation de ce document, y compris de toute utilisation non conforme aux réglementations ou directives locales ou nationales applicables.*

Définitions : asthme non contrôlé, difficile à traiter et sévère

Pour comprendre les définitions de l'asthme difficile à traiter et sévère, il faut commencer par le concept d'asthme non contrôlé. **L'asthme non contrôlé** comprend un ou les deux éléments suivants :

- Mauvais contrôle des symptômes (symptômes fréquents ou utilisation de médicaments de soulagement, activité limitée par l'asthme, réveil nocturne dû à l'asthme)
- Exacerbations fréquentes (≥ 2 /an) nécessitant des corticostéroïdes oraux (CSO), ou exacerbations sévères (≥ 1 /an) nécessitant une hospitalisation

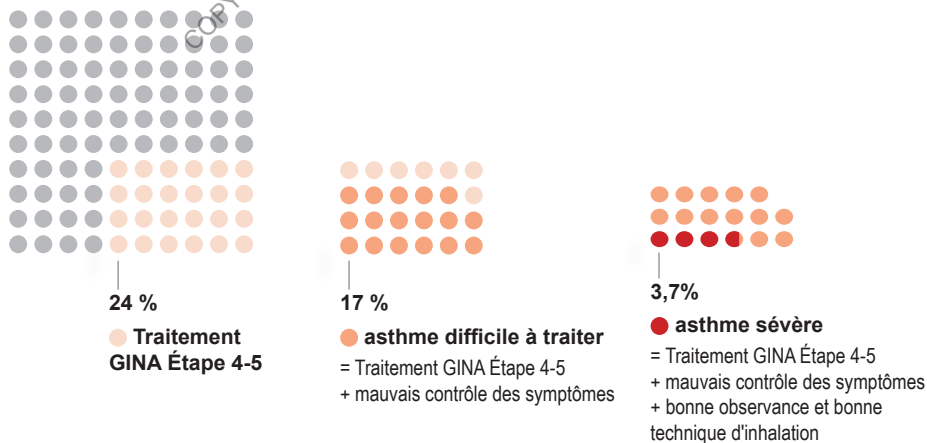
L'asthme difficile à traiter¹ est l'asthme non contrôlé malgré le traitement par GINA Étape 4 ou 5 (par exemple, corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne ou élevée avec un deuxième contrôleur ou requérant un CSO d'entretien), ou nécessitant un tel traitement pour maintenir un bon contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbations. Cela ne signifie pas un « patient difficile ». Dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables, tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise observance, le tabagisme ou des comorbidités, ou encore en raison d'un diagnostic incorrect.

L'asthme sévère¹ est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter (encadré 1). Cela signifie un asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à dose élevée est diminué.¹ En conséquence, l'« asthme sévère » est à l'heure actuelle une interprétation rétrospective. On l'appelle parfois « asthme sévère réfractaire »¹ car il est défini comme étant relativement réfractaire malgré optimisation du traitement inhalé. Cependant, avec l'avènement des thérapies biologiques, le mot « réfractaire » n'est plus approprié.

L'asthme n'est pas classé comme sévère s'il s'améliore nettement lorsque des facteurs contributifs tels que la technique d'inhalation et l'observance sont pris en compte.¹

Prévalence : combien de personnes souffrent d'asthme sévère ?

Encadré 1. Quelle proportion d'adultes souffre d'asthme difficile à traiter ou sévère ?



Ces données proviennent d'une enquête néerlandaise sur la population de personnes âgées de 18 ans et plus souffrant d'asthme²

Importance : l'impact de l'asthme sévère

La perspective du patient

Les patients souffrant d'asthme sévère souffrent de nombreux symptômes, exacerbations et effets secondaires liés aux médicaments. Un essoufflement fréquent, une respiration sifflante, une oppression thoracique et une toux nuisent à la vie quotidienne, au sommeil et à l'activité physique, et les patients présentent souvent des exacerbations sévères ou imprévisibles (également appelées attaques ou poussées sévères).

Les effets indésirables liés aux médicaments sont particulièrement fréquents et problématiques avec les CSO,³ qui constituaient auparavant l'un des piliers du traitement de l'asthme sévère. Les effets indésirables des CSO à long terme comprennent l'obésité, le diabète, l'ostéoporose, la cataracte liée au diabète, l'hypertension et l'insuffisance surrénalienne ; les effets secondaires psychologiques, tels que la dépression et l'anxiété, sont particulièrement préoccupants pour les patients.⁴ Même l'utilisation à court terme des CSO est associée à des troubles du sommeil et à un risque accru d'infection, de fracture et de thromboembolie.⁵ Les stratégies visant à réduire au minimum le besoin de CSO sont donc une priorité absolue.

L'asthme sévère interfère souvent avec la vie familiale, sociale et professionnelle, limite les choix de carrière et les options de vacances, et affecte la santé émotionnelle et mentale. Les patients asthmatiques sévères se sentent souvent seuls et mal compris, car leur expérience est très différente de celle de la plupart des asthmatiques.⁴

Adolescents présentant un asthme sévère

L'adolescence est une période de grand développement psychologique et physiologique qui peut avoir un impact sur la gestion de l'asthme. Il est essentiel de veiller à ce que l'adolescent(e) comprenne bien son état et son traitement et dispose des connaissances appropriées pour permettre une autogestion soutenue. Le processus de transition des soins pédiatriques aux soins pour adultes devrait aider l'adolescent(e) à acquérir une plus grande autonomie et une plus grande responsabilité envers sa santé et son bien-être.

Utilisation des soins de santé et coûts

L'asthme sévère entraîne des coûts de santé très élevés en raison des médicaments, des visites chez le médecin, des hospitalisations et des coûts des effets secondaires des CSO. Dans une étude britannique, les coûts de soins de santé par patient étaient supérieurs à ceux du diabète de type 2, de l'AVC ou de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).⁶ Selon une étude canadienne, l'asthme sévère non contrôlé représenterait plus de 60 % du coût de l'asthme.⁷

Les patients asthmatiques sévères et leurs familles supportent également un fardeau financier important, non seulement pour les soins médicaux et les médicaments, mais également pour la perte de revenus et les choix de carrière.

Arbre décisionnel pour l'asthme sévère : diagnostic et prise en charge

SOINS DE PREMIÈRE LIGNE OU SPÉCIALISÉS

Évaluer et prendre en charge les patients adultes et adolescents

Envisager de consulter un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère à n'importe quel stade

DIAGNOSTIC :
« Asthme
difficile à
traiter »

1 Confirmer le diagnostic
(asthme/diagnostics
différentiels)

3 Optimiser la prise en
charge, y compris :

2 Rechercher les facteurs
contribuant aux symptômes,
aux exacerbations et à la
mauvaise qualité de vie :

Pour les adolescents
et les adultes
présentant des
symptômes et ou des
exacerbations malgré
le traitement par GINA
Étape 4, ou prenant
des CSO d'entretien

- Technique d'inhalation incorrecte
- Observance sous-optimale
- Comorbidités, y compris obésité, RGO, rhinosinusite chronique, OSA
- Facteurs de risque et déclencheurs modifiables à la maison ou au travail, y compris le tabagisme, les expositions environnementales, l'exposition aux allergènes (si sensibilisé par des tests cutanés aux allergènes courants ou des IgE spécifiques) ; médicaments tels que les bêta-bloquants et les AINS
- Utilisation excessive de traitements de soulagement par ABCA
- Effets secondaires des médicaments
- Anxiété, dépression et difficultés sociales

- Éducation sur l'asthme
- Optimiser le traitement (par exemple, vérifier et corriger la technique d'inhalation et l'observance ; passer au traitement d'entretien et de soulagement par CSI-formotérol, le cas échéant)
- Traiter les comorbidités et les facteurs de risque modifiables
- Envisager un traitement d'appoint non biologique (p. ex. ABAP, tiotropium, LMLTRA, s'ils ne sont pas déjà utilisés)
- Envisager des interventions non pharmacologiques (par ex., cesser de fumer, faire de l'exercice, perdre du poids, éliminer les sécrétions bronchiques, vacciner contre la grippe)
- Envisager d'essayer des doses élevées de CSI, si ce n'est pas déjà fait

Clé



décision,
filtres



intervention,
traitement



diagnostic,
confirmation

Pour plus de détails

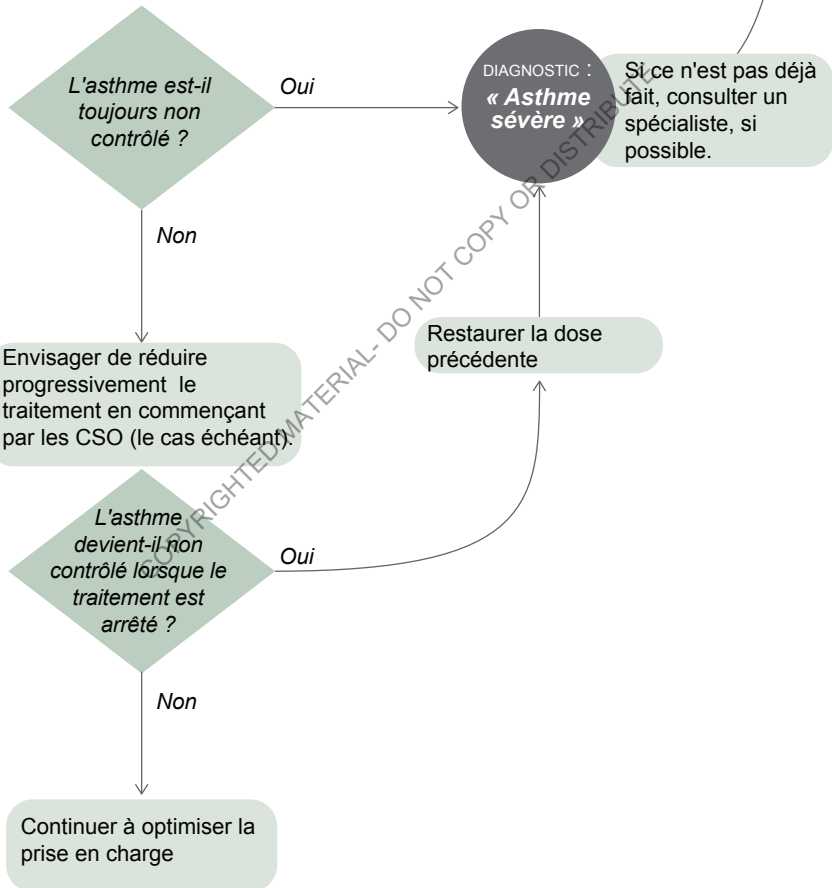
→ pages 16~17

→ page 18

Patients atteints d'asthme difficile à traiter

Envisager de consulter un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère à n'importe quel stade

→ **4** Évaluer la réponse après environ 3 à 6 mois



→ page 19

Évaluer et traiter les phénotypes de l'asthme sévère

Continuer à optimiser la prise en charge comme dans la section 3 (y compris la technique d'ir

5 Évaluer le phénotype de l'asthme sévère et les facteurs contribuant aux symptômes, à la qualité de vie et aux exacerbations

Évaluer le phénotype de l'asthme sévère pendant le traitement par CSI à forte dose (ou la dose la plus faible possible de CSO)

Inflammation de type 2

Le patient est-il susceptible d'avoir une inflammation résiduelle des voies respiratoires de type 2 ?

Remarque : ce ne sont pas les critères pour le traitement biologique d'appoint (voir 6b)

- Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ et/ou
- FeNO ≥ 20 ppb et/ou
- Éosinophiles dans les expectorations $\geq 2\%$, et/ou
- L'asthme est d'origine allergique selon l'évaluation clinique
- Besoin de CSO de maintien (répéter la mesure des éosinophiles sanguins et de la FeNO jusqu'à 3 fois, à la plus faible dose possible de CSO)

Oui

Non

Rechercher des comorbidités/diagnostics différentiels et traiter/orienter le cas échéant

- Considérer les NFS, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, précipitines fongiques, CXR et/ou TDM HRV thoracique ; DLCO
- Tests cutanés aux allergènes courants ou IgE spécifique pour les allergènes pertinents, si cela n'a pas déjà été fait
- Autres tests dirigés (par exemple ANCA, TDM des sinus, BNP, échocardiogramme) sur la base de la suspicion clinique

Considérer le besoin d'un soutien social/psychologique

Impliquer les soins de l'équipe multidisciplinaire (si disponible)

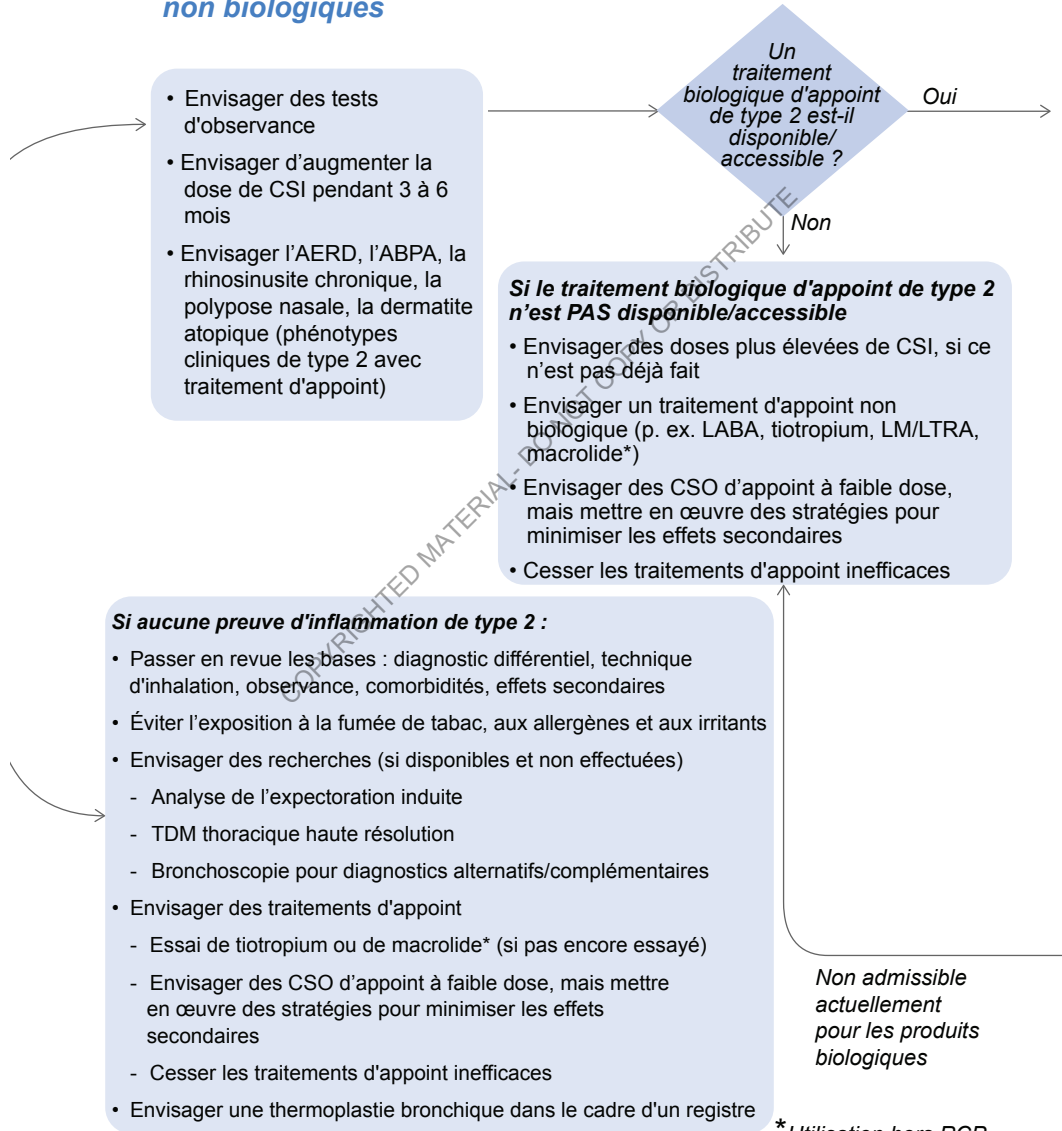
Inviter le patient à s'inscrire au registre (si disponible) ou à l'essai clinique (le cas échéant)

Pour plus de détails

→ page 20

halation, l'observance, les comorbidités)

→ **6a** Envisager des traitements non biologiques



→ page 22

Évaluer et traiter les phénotypes de l'asthme sévère *suite*

Continuer à optimiser la prise en charge comme dans la section 3 (y compris la technique d'inh)

→ **6b** Envisager des **traitements biologiques d'appoint de type 2 ciblés**

- Envisager des traitements biologiques d'appoint de type 2 ciblés chez les patients présentant des exacerbations ou un mauvais contrôle des symptômes sous haute doses de CSI-ABAP avec ^L
- des marqueurs éosinophiles ou allergiques
- un besoin de CSO d'appoint
- Tenir compte des **critères d'admissibilité du payeur local** et des **prédicteurs de la réponse** lors du choix entre les traitements disponibles
- Tenir également compte du coût, de la fréquence d'administration, de la voie d'administration (SC ou IV), des préférences du patient

Quel produit biologique est approprié pour commencer ?

Anti-IgE
Le patient est-il admissible aux **anti-IgE** pour l'asthme allergique sévère ?

- Sensibilisation sur tests cutanés aux allergènes courants ou IgE spécifiques ^L
- Taux d'IgE sériques total et poids dans les limites du dosage ^L
- Exacerbations au cours de l'année passée ^L

Non ↓ Non

Anti-IL5 / Anti-IL5R
Le patient est-il admissible aux **anti-IL5 / anti-IL5R** pour l'asthme éosinophilique sévère ?

- Exacerbations au cours de l'année passée ^L
- Éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$ ^L

Non ↓ Non

Anti-IL4R
Le patient est-il admissible aux **anti-IL4R** pour l'asthme éosinophilique sévère / de type 2 ?

- Exacerbations au cours de l'année passée ^L
- Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ ^L ou FeNO ≥ 25 ppb ^L
- ... ou besoin de CSO de maintien ^L ?

Admissible à aucun des deux ? Revenir à la section **6a**

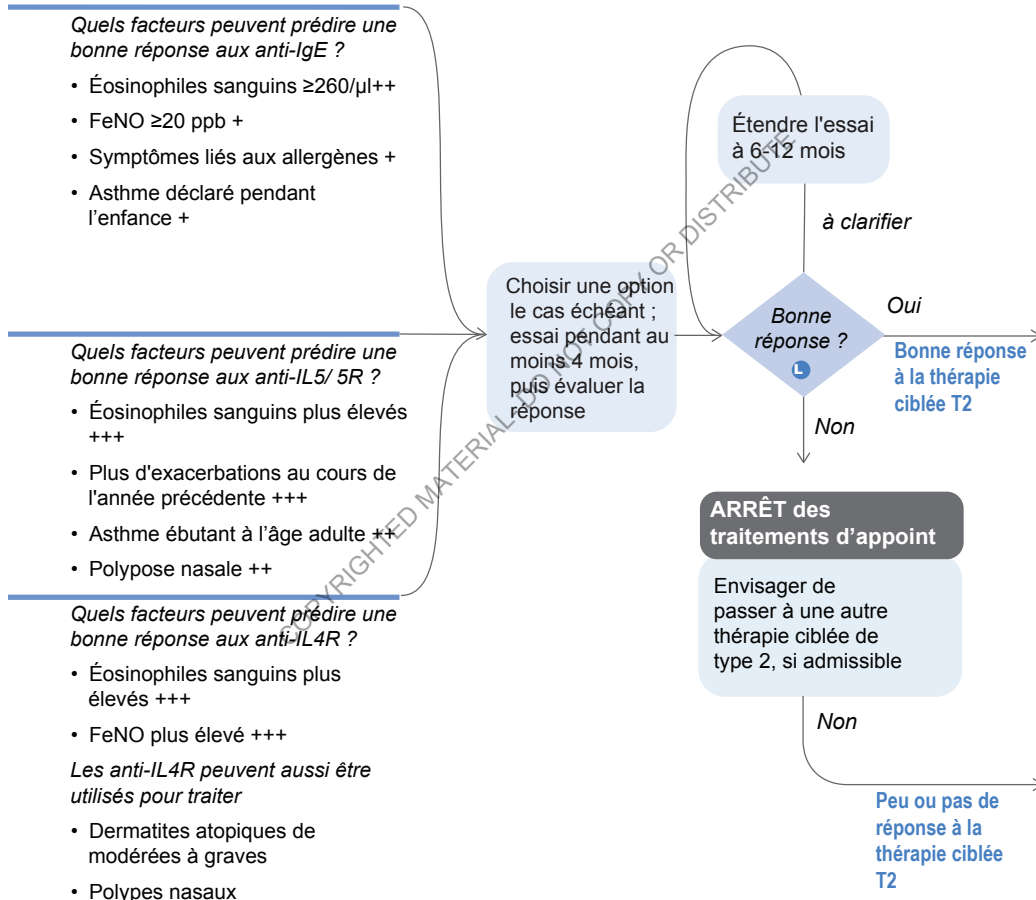
^L Vérifier les critères d'admissibilité locaux pour les traitements biologiques spécifiques, car ils peuvent être différents de ceux indiqués

Pour plus de détails

→ pages 23~27

RE SI DISPONIBLE

alation, l'observance, les comorbidités)



Surveiller/Gérer le traitement de l'asthme sévère

Continuer à optimiser la prise en charge

7 Réévaluer la réponse

- Asthme : contrôle de symptômes, exacerbations, fonction pulmonaire
- Comorbidités de type 2, par ex. polypose nasale, dermatite atopique
- Médicaments : intensité du traitement, effets secondaires, accessibilité
- Satisfaction du patient

Si bonne réponse à la thérapie ciblée de type 2

Oui

- Réévaluer le patient tous les 3 à 6 mois ^L
- Pour les **traitements par voie orale** : envisager d'abord de diminuer/ d'arrêter les CSO, puis d'arrêter d'autres traitements d'appoint
- Pour les **traitements par inhalation** : envisager de diminuer après 3-6 mois ; continuer au moins la dose modérée de CSI
- Réévaluer le besoin d'un traitement biologique continu
- Ordre de réduction basé sur les bénéfices observés, les effets secondaires potentiels, le coût et les préférences du patient

Si pas de bonne réponse à la thérapie ciblée de type 2


Non

- Suspendre le traitement biologique
- Passer en revue les bases : diagnostic différentiel, technique d'inhalation, observance, comorbidités, effets secondaires, soutien émotionnel
- Envisager une TDM thoracique haute résolution (si cela n'a pas été fait)
- Réévaluer le phénotype et les options de traitement
 - Analyse de l'expectoration induite (si disponible)
 - Envisager un macrolide* d'appoint
 - Envisager des CSO d'appoint à faible dose, mais mettre en oeuvre des stratégies pour minimiser les effets secondaires
 - Envisager une bronchoscopie pour diagnostics alternatifs/ complémentaires
 - Envisager une thermoplastie bronchique dans le cadre d'un registre
- Cesser les traitements d'appoint inefficaces
- Ne pas arrêter les CSI

Pour plus de détails

*Utilisation hors RCP

→ page 28



→ **8** Continuer d'optimiser la prise en charge
comme indiqué à la section 3, incluant :

- Technique d'inhalation
- Observance
- Gestion de la comorbidité
- Besoins sociaux/émotionnels des patients
- Communication bidirectionnelle avec le généraliste pour des soins continus

Remarque :

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

EN DÉTAIL

Évaluer et prendre en charge les patients adultes et adolescents atteints d'asthme difficile à traiter

Soins par **MÉDECIN GÉNÉRALISTE OU SPÉCIALISTE**

1 Confirmer le diagnostic (asthme ou diagnostics différentiels)

Un asthme difficile à traiter est défini si le patient présente des symptômes persistants et/ou des exacerbations en dépit de la prescription du traitement GINA Étape 4-5 (par exemple, un CSI à dose moyenne ou élevée avec un autre contrôleur, tel qu'un ABAP ou des corticostéroïdes oraux d'entretien (CSO)). Cela ne signifie pas un « patient difficile ».

Envisager de consulter un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère à n'importe quel stade, particulièrement si :

- Il est difficile de confirmer le diagnostic d'asthme
- Le patient a fréquemment recours aux soins de santé d'urgence
- Le patient a besoin de CSO fréquents ou d'entretien
- Un asthme professionnel est suspecté
- Une allergie alimentaire ou une anaphylaxie sont présentes, car cela augmente le risque de décès
- Les symptômes suggèrent une cause infectieuse ou cardiaque
- Les symptômes suggèrent des complications telles que la présence de bronchectasies
- Des comorbidités multiples sont présentes

Les symptômes sont-ils dus à l'asthme ?

Effectuer une analyse minutieuse des antécédents et un examen physique afin de déterminer si les symptômes sont typiques de l'asthme ou s'ils sont probablement dus à un autre diagnostic ou à une comorbidité. Enquêter sur la suspicion clinique.

- **Dyspnée** : MPOC, obésité, maladie cardiaque, déconditionnement
- **Toux** : obstruction inductible du larynx (également appelée dysfonction des cordes vocales, DCV), syndrome de la toux originant des voies respiratoires supérieures (également appelé écoulement post-nasal), reflux gastro-œsophagien (RGO), bronchectasie, inhibiteurs de l'IECA : bronchectasies, inhibiteurs de l'angiotensine convertase
- **Respiration sifflante** : obésité, MPOC, trachéobronchomalacie, DCV

Comment peut-on confirmer le diagnostic d'asthme ?

Effectuer une spirométrie avant et après bronchodilatateur pour évaluer la fonction pulmonaire initiale et rechercher des preuves objectives de la limitation du débit aérien expiratoire. Si le test de réversibilité initial est négatif (< 200 ml ou augmentation du VEMS₁ <12 %), envisager de répéter l'opération en cas de symptômes. Vérifier la courbe complète débit-volume pour évaluer l'obstruction des voies respiratoires supérieures. Si la spirométrie est normale ou n'est pas disponible, fournir au patient un journal de débit de pointe permettant d'évaluer la variabilité ; envisager un test de provocation bronchique si le patient est en mesure de retenir les bronchodilatateurs (agonistes bêta-2 à courte durée d'action (ABCA) pendant plus de 6 heures, ABAP pendant 2 jours maximum, en fonction de la durée d'action).

Voir Gina 2019 pour plus de détails sur les tests de diagnostic et pour d'autres tests objectifs

La limitation du débit aérien peut être persistante chez les patients asthmatiques de longue date, en raison du remodelage des parois des voies respiratoires ou du développement limité des poumons chez l'enfant. Il est important de documenter la fonction pulmonaire lorsque le diagnostic d'asthme est posé pour la première fois.

L'avis d'un spécialiste doit être obtenu si les antécédents sont évocateurs d'asthme, mais que le diagnostic ne peut pas être confirmé par spirométrie.

2 Rechercher les facteurs contribuant aux symptômes et aux exacerbations

Envisager systématiquement les facteurs pouvant contribuer à l'apparition de symptômes ou d'exacerbations non contrôlés ou à une mauvaise qualité de vie et pouvant être traités. Les facteurs modifiables les plus importants incluent :

- **Technique d'inhalation incorrecte** (constaté jusqu'à 80 % des patients) : demander au patient de montrer comment il utilise son inhalateur ; comparer avec une liste de contrôle ou une vidéo
- **Observance sous-optimale** (patients asthmatiques jusqu'à 75 %) : poser des questions empathiques sur la fréquence d'utilisation (par exemple, « De nombreux patients n'utilisent pas leur inhalateur tel que prescrit. Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours par semaine l'avez-vous utilisé - pas du tout, un jour par semaine, 2, 3 ou plus ? Trouvez-vous plus facile de vous souvenir de votre inhalateur le matin ou le soir ? »).⁸ S'informer des obstacles à l'utilisation des médicaments, y compris des coûts, et des préoccupations concernant la nécessité ou les effets secondaires. Vérifier les dates sur les inhalateurs et consulter les données de distribution, le cas échéant.
- **Comorbidités** : passer en revue les antécédents et l'examen des comorbidités pouvant contribuer aux symptômes respiratoires, aux exacerbations ou à une mauvaise qualité de vie. Celles-ci incluent anxiété et dépression, obésité, déconditionnement, rhinosinusite chronique, obstruction laryngée inductible (souvent appelée DCV), RGO, MPOC, apnée obstructive du sommeil, bronchectasie, maladie cardiaque et cyphose due à l'ostéoporose. Enquêter sur la suspicion clinique.
- **Facteurs de risque et déclencheurs modifiables** : identifier les facteurs qui augmentent le risque d'exacerbations, par ex. tabagisme, exposition environnementale au tabac, autres expositions environnementales à la maison ou au travail, y compris les allergènes (si sensibilisé), pollution de l'air intérieur et extérieur, moisissures et produits chimiques nocifs, et médicaments tels que bêta-bloquants ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Pour les allergènes, vérifier la sensibilisation en utilisant des tests cutanés ou des IgE spécifiques.
- **L'utilisation régulière ou excessive d'ABCA** entraîne une régulation à la baisse des récepteurs bêta et un manque de réponse⁹, ce qui entraîne une utilisation accrue. La surutilisation peut aussi être habituelle. La distribution de ≥ 3 cartouches d'ABCA par an (en moyenne 1,5 bouffée par jour ou plus) est associée à un risque accru de visite aux urgences ou d'hospitalisation indépendante de la gravité¹⁰, et la distribution de ≥ 12 cartouches par an (une par mois) augmente le risque de décès¹¹. Les risques sont plus élevés avec les ABCA nébulisés.

suite

Évaluer et prendre en charge les patients adultes et adolescents atteints d'asthme difficile à traiter *suite*

- **Anxiété, dépression et problèmes sociaux et économiques** : ils sont très fréquents chez les patients présentant un asthme difficile⁴ et contribuent aux symptômes, à une dégradation de la qualité de vie et à une observance médiocre.
- **Effets secondaires des médicaments** : des effets systémiques, en particulier en cas de CSO fréquents ou continus, ou de CSI à fortes doses à long terme, peuvent contribuer à une mauvaise qualité de vie et augmenter les risques de mauvaise observance. Des effets secondaires locaux de la dysphonie ou du muguet (candidiase bucco-pharyngée) peuvent survenir avec une forte dose de CSI ou des CSI puissants, en particulier si la technique d'inhalation est médiocre. Envisager les interactions médicamenteuses, y compris le risque d'insuffisance surrénalienne, lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la P450 tels que l'itraconazole.

3 Réévaluer et optimiser la prise en charge

Évaluer et optimiser le traitement de l'asthme, des comorbidités et des facteurs de risque identifiés dans la Section 2. Pour plus de détails, voir Gina 2019 Chapitre 3.⁸

- **Fournir un enseignement sur l'autogestion de l'asthme** et confirmer que le patient dispose d'un plan d'action personnalisé écrit ou électronique sur l'asthme et sait comment l'utiliser. Se référer à un éducateur sur l'asthme, si disponible.
- **Optimiser les médicaments de contrôle inhalés** : confirmer que l'inhalateur convient au patient ; contrôler et corriger la technique d'inhalation avec une méthode de démonstration physique et de reformulation par le patient, vérifier à nouveau la technique d'inhalation à chaque visite.¹² Aborder les obstacles intentionnels et non intentionnels à l'observance.¹³ Pour les patients ayant des antécédents d'exacerbations, passer au traitement d'entretien et de soulagement par CSI-formotérol, le cas échéant, afin de réduire le risque d'exacerbations.¹⁴
- **Traiter les comorbidités et les facteurs de risque modifiables** identifiés dans la section 2, lorsqu'il existe des preuves de bénéfices ; cependant, il n'y a aucune preuve pour soutenir le traitement de routine du RGO asymptomatique. Éviter les médicaments qui aggravent l'asthme (bêta-bloquants, y compris les gouttes pour les yeux, aspirine et autres AINS chez les patients présentant une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine). Se référer à la gestion des problèmes de santé mentale, le cas échéant.
- **Envisager un traitement d'appoint non pharmacologique**, par ex. cessation tabagique, exercice physique, régime alimentaire sain, perte de poids, stratégies d'élimination du mucus, vaccination antigrippale, exercices de respiration, évitement des allergènes, si possible, pour les patients sensibilisés et exposés. Pour plus de détails, voir Gina 2019 Encadré 3.9.
- **Envisager d'essayer des médicaments non biologiques** ajoutés aux CSI à dose moyenne/élevée, par ex. ABAP, tiotropium, modificateur de leucotriène, si cela n'a pas déjà été fait (voir le glossaire)
- **Envisager d'essayer des doses plus élevées de CSI**, si ce n'est pas le cas actuellement.

4 Réévaluer la réponse après 3~6 mois

Planifier une visite d'examen pour évaluer la réponse aux interventions ci-dessus. Le moment de la visite d'examen dépend de l'urgence clinique et des modifications apportées au traitement.

Lors de l'évaluation de la réponse au traitement, évaluer en particulier :

- Le contrôle des symptômes : fréquence des symptômes, utilisation des analgésiques, réveil nocturne dû à l'asthme, limitation de l'activité
- Les exacerbations depuis la visite précédente et comment elles ont été gérées
- Les effets secondaires des médicaments
- La technique d'inhalation et l'observance
- La fonction pulmonaire
- La satisfaction et les préoccupations du patient

→ **L'asthme est-il toujours non contrôlé, malgré un traitement optimisé ?**

OUI : si l'asthme n'est toujours pas contrôlé, le diagnostic d'asthme sévère est confirmé. Si ce n'est pas déjà fait, diriger le patient vers un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère, si possible.

NON : si l'asthme est maintenant bien contrôlé, envisager d'abandonner le traitement. Commencer par diminuer interrompre les CSO en premier (le cas échéant), puis supprimer tout autre traitement d'appoint, puis diminuer la dose de CSI (ne pas arrêter les CSI). Voir Gina 2019 Encadré 3-7 pour savoir comment réduire graduellement l'intensité du traitement.

→ **L'asthme devient-il non contrôlé lorsque le traitement est arrêté ?**

OUI : si les symptômes de l'asthme deviennent non contrôlés ou si une exacerbation se produit lorsque le traitement à forte dose est réduit, le diagnostic d'asthme sévère est confirmé. Rétablir la dose précédente du patient pour retrouver une bonne maîtrise de l'asthme et consulter un spécialiste ou une clinique spécialisée dans l'asthme sévère, si possible, si cela n'a pas déjà été fait.

NON : si les symptômes et les exacerbations restent bien maîtrisés malgré l'abandon du traitement, le patient ne présente pas d'asthme sévère. Continuer à optimiser la prise en charge.

5 Évaluer le phénotype de l'asthme sévère et autres contributeurs

Une évaluation et une prise en charge plus poussées doivent être effectuées par un spécialiste, de préférence dans une clinique multidisciplinaire spécialisée dans l'asthme sévère, si disponible. L'équipe peut inclure un éducateur certifié dans le domaine de l'asthme et des professionnels de la santé issus de domaines tels que l'orthophonie, l'ORL, le travail social et la santé mentale.

L'évaluation comprend :

- Évaluation du phénotype inflammatoire du patient: Type 2 ou non de type 2 ?
- Évaluation plus détaillée des comorbidités et des diagnostics différentiels
- Nécessité d'un soutien social/psychologique⁴
- Inviter le patient à s'inscrire au registre (si disponible) ou à l'essai clinique (le cas échéant)

Qu'est-ce qu'une inflammation de type 2 ?

L'inflammation de type 2 touche environ 50 % des personnes souffrant d'asthme sévère. Elle se caractérise par des cytokines telles que l'interleukine (IL) -4, l'IL-5 et l'IL-13, qui sont souvent produites par le système immunitaire adaptatif lors de la reconnaissance des allergènes. Elle peut également être activée par des virus, des bactéries et des irritants qui stimulent le système immunitaire inné via la production d'IL-33, d'IL-25 et de lymphopoïétine stromale thymique (LPST) par les cellules épithéliales. L'inflammation de type 2 est souvent caractérisée par des éosinophiles ou une augmentation du FeNO et elle peut être accompagnée d'une atopie, tandis que l'inflammation non de type 2 est souvent caractérisée par des neutrophiles.¹⁵ Chez de nombreux patients asthmatiques, l'inflammation de type 2 s'améliore rapidement lorsque les CSI sont pris régulièrement et correctement ; elle est classée comme asthme léger ou modéré. Dans les cas d'asthme sévère, l'inflammation de type 2 peut être relativement réfractaire aux CSI à fortes doses. Elle peut répondre aux CSO mais leurs effets indésirables sévères³ signifient que des traitements alternatifs doivent être recherchés.

Est-ce que les patients pourraient avoir une inflammation réfractaire de type 2 ?

La possibilité d'une inflammation réfractaire de type 2 doit être envisagée si l'un des symptômes suivants est détecté alors que le patient prend des CSI à forte dose ou quotidiennement :

- Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ et/ou
- FeNO $\geq 20\text{ppb}$, et/ou
- Éosinophiles dans les expectorations $\geq 2\%$, et/ou
- L'asthme est d'origine allergique selon l'évaluation clinique

Les patients qui requièrent des CSO de maintien peuvent également avoir une inflammation de type 2. Cependant, les biomarqueurs d'inflammation de type 2 (éosinophiles sanguins, éosinophiles d'expectoration et FeNO) sont souvent supprimés par les CSO. Si possible donc, ces tests doivent être exécutés avant de commencer les CSO (un traitement bref ou de maintien) ou avec une dose aussi faible que possible de CSO.

Les critères ci-dessus sont suggérées pour une évaluation de départ ; ceux qui concernent les éosinophiles sanguins et le FeNO sont basés sur les taux les plus bas associés à la réponses à certains éléments biologiques. Il ne s'agit pas de critères d'éligibilité pour un traitement biologique ciblé de type 2 dont ils peuvent différer – voir section **6b** et les critères locaux¹⁵. Envisager de répéter les éosinophiles sanguins et le FeNO jusqu'à 3 fois (par exemple, quand l'asthme empire, avant de donner les CSO) avant d'assumer qu'il ne s'agit pas d'un asthme de type 2.

Pourquoi le phénotype inflammatoire est-il évalué sur des CSI à forte dose ?

- La plupart des preuves d'ECR sur les produits biologiques ciblés de type 2 concernent ces patients.
- Actuellement, le coût élevé des thérapies biologiques empêche généralement leur utilisation clinique généralisée chez les patients présentant des symptômes ou des exacerbations et des biomarqueurs de type 2 susceptibles de réagir aux CSI lorsqu'ils sont pris correctement.
- Les problèmes de traitement par CSI modifiables, tels qu'une mauvaise observance et une technique d'inhalation incorrecte, sont des causes courantes d'inflammation non contrôlée de type 2.

Quels autres tests peuvent être envisagés au niveau des spécialistes ?

Des investigations supplémentaires peuvent être appropriées pour identifier les comorbidités moins communes et les diagnostics différentiels contribuant aux symptômes et/ou aux exacerbations. Les tests doivent être basés sur des suspicions cliniques et peuvent inclure :

- Tests sanguins : NFS, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, précipitines fongiques, y compris à l'Aspergillus
- Tests d'allergie pour les allergènes cliniquement pertinents : test cutané ou IgE spécifique, si cela n'a pas déjà été fait
- Autres examens pulmonaires : DLCO ; CXR ou TDM thoracique haute résolution
- Autres tests dirigés, par exemple ANCA, TDM des sinus, BNP, échocardiogramme
- Envisager de rechercher des infections parasitaires si un traitement biologique ciblé de type 2 est envisagé ; cela est dû au fait que l'infection parasitaire peut être la cause de l'éosinophilie sanguine et que le traitement ciblé de type 2 chez un patient présentant une infection parasitaire non traitée pourrait potentiellement conduire à une maladie disséminée

Envisager de référer le patient à un psychologue ou un psychiatre

Diriger les patients vers les services de soutien, le cas échéant, pour les aider à faire face au fardeau émotionnel, social et financier de l'asthme et de son traitement, y compris pendant et après des exacerbations sévères.⁴ Envisager la nécessité d'un renvoi psychologique ou psychiatrique pour les patients souffrant d'anxiété et/ou de dépression.

Impliquer les soins de l'équipe multidisciplinaire (si disponible)

L'évaluation multidisciplinaire et le traitement des patients souffrant d'asthme sévère augmentent l'identification des comorbidités et améliorent les résultats.¹⁶

Évaluer et traiter les phénotypes de l'asthme sévère *suite*

Inviter le patient à s'inscrire à un registre (si disponible) ou une étude clinique (le cas échéant)

La collecte systématique de données aidera à comprendre les mécanismes et le fardeau de l'asthme sévère. Il existe un besoin urgent d'essais cliniques pragmatiques sur l'asthme sévère, y compris des études contrôlées avec traitement comparateur actif.

6a Si AUCUNE preuve d'inflammation de type 2

Si le patient ne présente aucun signe d'inflammation persistante de type 2 (section 5) :

- **Passer en revue les éléments de base** susceptibles de contribuer aux symptômes ou aux exacerbations : diagnostic différentiel, technique d'inhalation, observance, comorbidités, effets secondaires des médicaments (section 2)
- **Recommander d'éviter les expositions pertinentes** (fumée de tabac, pollution, allergènes en cas de sensibilisation et de signes indiquant des bénéfices du sevrage, irritants, infections). Poser des questions sur les expositions à la maison et au travail
- **Envisager des examens diagnostiques supplémentaires** (s'ils sont disponibles et non encore réalisés) : analyse de l'expectoration pour confirmer le phénotype inflammatoire, TDM thoracique à haute résolution, bronchoscopie pour exclure les comorbidités inhabituelles ou diagnostics alternatifs tels que trachéobronchomalacie ou sténose sous-glottique ; laryngoscopie fonctionnelle pour obstruction inducible des voies aériennes supérieures.
- **Envisager d'essayer un traitement d'appoint non biologique** si cela n'a pas déjà été fait, par ex. tiotropium, modificateur des leucotriènes, macrolide à faible dose¹⁷ (utilisation hors RCP ; tenir compte du potentiel de résistance aux antibiotiques). Envisager des CSO d'appoint à faible dose, mais mettre en œuvre des stratégies telles que le traitement sur deux jours pour minimiser les effets secondaires. Cesser les traitements d'appoint inefficaces.
- **Envisager une thermoplastie bronchique** dans le cadre d'un registre. Cependant, les preuves d'efficacité et d'innocuité à long terme sont limitées.^{18,19}

Aucune option biologique n'est actuellement disponible pour l'asthme sévère non de type 2.

6a Options non biologiques s'il y a une PREUVE d'inflammation de type 2

Chez les patients présentant des biomarqueurs de type 2 élevés malgré des CSI à forte dose (voir section 5), envisager d'abord les options non biologiques, en raison du coût élevé actuel de la thérapie biologique :

- **Évaluer objectivement l'observance** en surveillant les dossiers de prescription ou d'administration de médicaments, les niveaux de prednisone dans le sang²⁰, ou la surveillance électronique par inhalateur²¹. Dans une étude, la suppression du taux élevé de FeNO après 5 jours de traitement sous observation directe était un indicateur d'une mauvaise observance passée.²²
- **Envisager des phénotypes cliniques de type 2** pour lesquels un traitement d'appoint spécifique est disponible (voir le rapport GINA 2019, chapitre 3D). Par exemple, dans le cas d'une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (AERD), envisager

un modificateur de leucotriène d'appoint et éventuellement une désensibilisation à l'aspirine. Pour l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), envisager un agent d'appoint CSO ± antifongique. En cas de rhinosinusite chronique et/ou de polypose nasale, envisager des corticostéroïdes intranasaux intensifs ; un avis chirurgical peut être nécessaire. Pour les patients souffrant de dermatite atopique, un traitement topique de type stéroïdien ou non-stéroïdien pourrait être utile.

- **Envisager d'augmenter la dose de CSI** pendant 3 à 6 mois et évaluer à nouveau

6b Envisager des traitements biologiques d'appoint de type 2 ciblés

Si disponibles et accessibles, envisager des traitements biologiques ciblés d'appoint de type 2 chez les patients présentant des exacerbations ou un mauvais contrôle des symptômes malgré la prise de fortes doses de CSI-ABAP et qui ont des biomarqueurs allergiques ou éosinophiles ou qui ont besoin de CSO.

Le cas échéant, effectuer un test d'infection parasitaire et traiter le cas échéant avant de commencer un traitement de type 2 ciblé (voir section 5).

Déterminer s'il faut commencer par les anti-IgE, les anti-IL5/5R ou les anti-IL4R

Lors du choix entre les traitements disponibles, envisager ce qui suit :

- Le patient satisfait-il aux critères d'admissibilité du payeur local ?
- Prédicteurs de la réponse asthmatique (voir ci-dessous)
- Coût
- Fréquence de dosage
- Mode d'administration (SC ou IV ; auto-administration potentielle)
- Préférence du patient

Les critères d'admissibilité du payeur local pour le traitement biologique peuvent varier considérablement ; ils sont indiqués ici par le symbole. [Ⓛ] Il est urgent de procéder à des comparaisons directes entre différents produits biologiques chez les patients admissibles à plus d'un produit biologique.

Pour tout traitement biologique, suivre les instructions du fabricant et/ou de l'autorité de réglementation relatives à la conservation, à l'administration et à la durée du suivi après administration. Fournir au patient des conseils sur les mesures à prendre s'il éprouve des effets indésirables, notamment des réactions d'hypersensibilité.

→ Anti-IgE d'appoint pour l'asthme allergique sévère

Actuellement approuvé : omalizumab pour les âges ≥ 6 ans, [Ⓛ] administré par injection sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, avec une dose basée sur le poids et les IgE sériques [Ⓛ]. L'auto-administration peut-être une option [Ⓛ].

Mécanisme : se lie à la partie Fc de l'IgE libre, empêche la liaison de l'IgE aux récepteurs FcεR1, réduit l'IgE libre et réduit l'expression des récepteurs

Évaluer et traiter les phénotypes de l'asthme sévère *suite*

Les critères d'admissibilité varient d'un payeur à l'autre, mais incluent généralement :

- Sensibilisation sur tests cutanés aux allergènes courants ou IgE spécifiques, ^L et
- IgE sériques totales et poids corporel dans la plage posologique locale, ^L et
- Plus que le nombre spécifié d'exacerbations au cours de la dernière année ^L

Indiquer les critères d'admissibilité locaux ici :

.....

.....

.....

.....

Avantages : ECR dans l'asthme sévère : Diminution de 34 % des exacerbations sévères²³, mais pas de différence significative en termes de symptômes ou de qualité de vie²⁴. Dans les études ouvertes chez des patients souffrant d'asthme allergique sévère et d'au moins 1 exacerbation sévère au cours des 12 derniers mois, le taux d'exacerbation a diminué de 50 à 65 %^{25, 26}, une amélioration significative de la qualité de vie a été constatée²⁵, ainsi qu'une réduction de 40-50 % de la dose de CSO^{25, 26}.

Facteurs prédictifs potentiels d'une bonne réponse de l'asthme :

- Le niveau initial d'IgE ne prédit pas la probabilité de réponse²⁵
- Dans les ECR : une diminution plus importante des exacerbations a été observée (cf. placebo) si éosinophiles sanguins $\geq 260/\mu\text{l}$ ^{27, 28} ou FeNO ≥ 20 ppb²⁷, mais dans une vaste étude observationnelle, les exacerbations étaient réduites avec des éosinophiles sanguins faibles ou élevés^{26, 29}
- Asthme déclaré pendant l'enfance
- Antécédents cliniques suggérant des symptômes liés à des allergènes

Effets indésirables : réactions au site d'injection ; anaphylaxie chez environ 0,2 % des patients

Essai initial suggéré : au moins 4 mois

→ **Anti-IL5 ou anti-IL5R d'appoint pour les asthmes éosinophiliques sévères**

Actuellement approuvé : Pour les âges ≥ 12 ans : ^L mépolizumab (anti-IL5), 100 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, et benralizumab (anti-récepteur du récepteur IL-5), 30 mg par injection SC toutes les 4 semaines pour 3 doses puis toutes les 8 semaines. Pour les âges ≥ 18 ans : reslizumab (anti-IL5), 3 mg/kg par IV toutes les 4 semaines.

Mécanisme : le mépolizumab et le reslizumab se lient à l'IL-5 en circulation ; le benralizumab se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5, ce qui entraîne la lyse des éosinophiles.

Critères d'admissibilité : ils varient selon les produits et les payeurs, mais incluent généralement :

→ Traitement d'appoint anti-IL4R pour asthme sévère éosinophilique/de Type 2 ou pour patients ayant besoin de CSO d'entretien

Approbations actuelles ^L : pour tranches d'âge ≥ 12 ans : dupilumab (anti-IL4 récepteur alpha), 200 mg or 300 mg par injection SC toutes les 2 semaines pour asthme sévère éosinophilique/de type 2 ; 300 mg par injection SC toutes les 2 semaines pour asthme sévère dépendant d'un traitement CSO ou en cas de dermatite atopique modérée à sévère. Un traitement par auto-administration peut être une option. ^L

Mécanisme : liaison au récepteur alpha de l'interleukine 4 (IL-4) bloquant simultanément le signalement IL-4 et IL-13

Critères d'éligibilité : ils varient en fonction des payeurs, mais ils incluent en général :

- Plus d'un certain nombre d'exacerbations graves au cours de la dernière année ; ^L
- Des biomarqueurs de type 2 au-dessus d'un niveau spécifié (par ex., éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{l}$ ^L ou FeNO ≥ 25 ppb ^L) ; OU
- Besoin de CSO d'entretien ^L

Le Dupilumab est également indiqué pour le traitement des dermatites atopiques de modérée à graves³⁵ et peut apporter une amélioration dans les polyposes nasales.³⁶

Écrire vos critères d'éligibilité ici :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Résultats : ECR chez les patients avec asthme sévère non contrôlé (ACQ-5 $\geq 1,5$) avec au moins une exacerbation au cours de l'année précédente : l'anti-IL4R a entraîné une baisse de ~50 % des exacerbations graves et a considérablement augmenté la qualité de la vie, le contrôle des symptômes et la fonction pulmonaire³⁷. Chez les patients avec un asthme grave dépendant des CSO, sans exigence minimale en termes de numération globulaire d'éosinophiles ou de FeNO, un traitement avec anti-IL4R a entraîné une réduction de la dose de CSO de 28 % par rapport à un placebo³⁸.

Prédicteurs potentiels de bonne réponse à l'asthme :

- Numération glomérulaire plus élevée des éosinophiles (forte prédictivité³⁷)
- FeNO³⁷ plus élevé

Effets indésirables : réactions au niveau du site d'injection ; éosinophilie sanguine transitoire

Essai initial suggéré : au moins 4 mois

→ **Examiner la réponse à un essai initial de thérapie ciblée de type 2 d'appoint**

- À ce jour, il n'existe pas de critères bien définis pour une bonne réponse, mais envisager les critères suivants : exacerbations, contrôle des symptômes, fonction pulmonaire, effets secondaires, intensité du traitement (notamment, dose de CSO) et satisfaction du patient.
- Si la réponse est équivoque, envisager d'étendre l'essai à 6-12 mois¹.
- S'il n'y a pas de réponse, arrêter le traitement biologique et envisager de passer à l'essai d'un traitement ciblé de type 2 différent, si celui-ci est disponible et si le patient est admissible ; ¹ évaluer la réponse comme ci-dessus.

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

7 Réévaluer la réponse et les implications pour le traitement

Évaluer la réponse du patient au traitement biologique d'appoint après 3-4 mois et tous les 3-6 mois ¹ pour les soins continus, y compris :

- Asthme : contrôle des symptômes – par ex., test de contrôle d'asthme, questionnaire de contrôle d'asthme ; fréquence et gravité des exacerbations (par ex., si des CSO sont requis), fonction pulmonaire
- Comorbidités de type 2, par ex. polypose nasale, dermatite atopique
- Médicaments : intensité du traitement, dont dose de CSO, effets secondaires, accessibilité
- Satisfaction du patient

→ **Si le patient a bien répondu à la thérapie ciblée de type 2 :**

Réévaluer le besoin de chaque médicament pour l'asthme (y compris le médicament biologique) tous les 3 à 6 mois, ¹ mais ne pas arrêter complètement le traitement par inhalation.

Baser l'ordre de réduction ou d'arrêt des traitements d'appoint sur les bénéfices observés lorsqu'ils sont engagés, sur les facteurs de risque du patient, sur les effets indésirables des médicaments, sur le coût et sur la satisfaction du patient.

Pour les traitements par voie orale, envisager d'abord de diminuer ou d'arrêter progressivement les CSO, en raison de leurs effets indésirables importants. La diminution peut s'appuyer sur une surveillance par Internet du contrôle des symptômes et de la FeNO.³⁴ Surveiller le risque d'insuffisance surrénalienne chez les patients, et conseiller le patient et le médecin traitant sur la nécessité de prendre des doses supplémentaires de corticostéroïdes en cas de blessure, de maladie ou de chirurgie pendant une période allant jusqu'à 6 mois après la cessation des CSO à long terme. Réévaluer la présence d'ostéoporose et la nécessité de stratégies préventives, y compris les bisphosphonates.⁴⁰

Pour les traitements par inhalation, envisager de réduire la dose de CSI après 3-6 mois, mais ne pas arrêter complètement le traitement par inhalation. L'avis consensuel actuel est de maintenir au moins une dose modérée de CSI. Il convient de rappeler aux patients l'importance de continuer leur produit de contrôle par inhalation.

Pour les traitements biologiques, selon les recommandations actuelles pour un patient avec une bonne réponse, un essai d'élimination du médicament biologique ne peut pas être envisagé avant au moins 12 mois de traitement, l'asthme reste bien contrôlé avec un traitement par CSI à dose moyenne et (pour l'asthme allergique) qu'il n'existe plus d'exposition à un déclencheur allergique bien documenté. ¹ Il existe peu d'études sur l'arrêt du traitement (traitement biologique).^{41,42} Dans ces études, le contrôle des symptômes a empiré et / ou les exacerbations sont revenues pour de nombreux patients (mais pas tous) après la suspension du biolog.

→ **Si le patient n'a PAS eu de bonne réponse à aucune des thérapies ciblées de type 2 :**

Passer en revue les bases des facteurs contribuant aux symptômes, aux exacerbations et à la mauvaise qualité de vie (voir section 2) : diagnostic, technique d'inhalation, observance, facteurs de risque modifiables et déclencheurs, y compris tabagisme et autres expositions environnementales à la maison ou au travail, comorbidités, effets secondaires des médicaments ou interactions médicamenteuses, problèmes socio-économiques et de santé mentale.

Envisager des examens complémentaires (si cela n'a pas déjà été fait) : TDM thoracique à haute résolution ; expectoration induite pour confirmer le phénotype inflammatoire, envisager une référence si disponible, y compris pour le diagnostic de conditions alternatives.

Réévaluer les options de traitement (si cela n'a pas déjà été fait), telles que macrolide à faible dose¹⁷ (utilisation hors RCP ; envisager le potentiel de résistance aux antibiotiques) ; envisager des CSO d'entretien à faible dose d'appoint, mais mettre en œuvre des stratégies telles que le traitement alternatif et les bisphosphonates d'appoint⁴⁰ afin de minimiser les effets secondaires et avertir le patient qu'il a besoin d'un traitement supplémentaires aux corticostéroïdes pendant la maladie ou l'opération chirurgicale. Envisager une thermoplastie bronchique dans le cadre d'un registre.

Arrêter les traitements d'appoint inefficaces, mais ne pas arrêter complètement les CSI

8 Continuer à optimiser les soins aux patients en collaboration avec ces derniers

La prise en charge continue d'un patient souffrant d'asthme sévère implique une **collaboration** entre le patient, le médecin traitant, le ou les spécialistes et d'autres professionnels de la santé, afin d'optimiser les résultats cliniques et la satisfaction du patient.

Réévaluer le patient tous les 3 à 6 mois ^L y compris :

- Les mesures cliniques de l'asthme (contrôle des symptômes, exacerbations, fonction pulmonaire) - voir Gina 2019 pour plus de détails
- Les comorbidités¹⁶
- Les facteurs de risque d'exacerbations du patient
- Les traitements (contrôle de la technique d'inhalation et de l'observance ; examen de la nécessité de traitements d'appoint ; évaluation des effets secondaires, dont les CSI ; optimisation de la gestion de la comorbidité et des stratégies non pharmacologiques)
- Les besoins sociaux et émotionnels du patient⁴

La fréquence et le lieu optimaux d'examen (médecin généraliste ou spécialiste) dépendent du contrôle de l'asthme et des facteurs de risque et des comorbidités du patient, ainsi que de sa confiance en l'autogestion. Ils peuvent également dépendre des exigences du payeur local et de la disponibilité de médecins spécialistes. ^L

Gérer et surveiller le traitement de l'asthme sévère *suite*

Communiquer régulièrement concernant :

- Le résultat des visites de réévaluation (comme ci-dessus)
- Les préoccupations des patients
- Le plan d'action en cas d'aggravation de l'asthme ou d'autres risques
- Les modifications apportées aux médicaments (asthme et non asthme) ; effets secondaires potentiels
- Les indications et coordonnées pour un examen accéléré

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Glossaire des classes de médicaments pour l'asthme

Pour plus de détails, voir le rapport complet GINA 2019 et l'Annexe (www.ginasthma.org) et les informations sur les produits provenant des fabricants et les critères d'éligibilité du payeur.

| Médicaments | Action et utilisation | Effets indésirables |
|---|--|---|
| Médicaments de contrôle | | |
| Corticostéroïdes inhalés (CSI) | | |
| (aérosols-doseurs pressurisés ou inhalateurs à poudre sèche) p. ex. béclométasone, budésonide, ciclesonide, propionate de fluticasone, furoate de fluticasone, mométasone, triamcinolone | Les CSI sont les anti-inflammatoires les plus efficaces contre l'asthme. Les CSI réduisent les symptômes, augmentent la fonction pulmonaire, améliorent la qualité de vie et réduisent le risque d'exacerbations et d'hospitalisations ou de décès liés à l'asthme. Les CSI diffèrent par leur puissance et leur biodisponibilité, mais l'essentiel des avantages est visible à faibles doses (voir le rapport GINA, encadré 3-6, pour les doses faibles, moyennes et élevées de différents CSI). | La plupart des patients utilisant les CSI ne ressentent aucun effet secondaire. Les effets secondaires locaux comprennent la candidose oropharyngée et la dysphonie ; celles-ci peuvent être réduites en utilisant une chambre d'espacement avec les aérosols-doseurs pressurisés, en plus de se gargariser avec de l'eau (que l'on crache) après l'inhalation du médicament. Les doses élevées à long terme augmentent le risque d'effets secondaires systémiques tels que l'ostéoporose, la cataracte et le glaucome. |
| Combinaisons de CSI et de bronchodilatateurs agonistes bêta-2 à action prolongée (CSI-ABAP) | | |
| (aérosols-doseurs pressurisés ou inhalateurs à poudre sèche) p. ex. béclométasone-formotérol, budésonide-formotérol, furoate de fluticasone-vilantérol, propionate de fluticasone-formotérol, propionate de fluticasone-salmétérol et mométasone-formotérol. | Lorsqu'une faible dose de CSI seuls ne permet pas de contrôler efficacement l'asthme, l'ajout d'ABAP aux CSI améliore les symptômes et la fonction pulmonaire et réduit les exacerbations chez plus rapidement et chez un plus grand nombre de patients, plutôt que de doubler la dose des CSI. Deux schémas thérapeutiques sont disponibles : l'association à faible dose de béclométasone ou de budésonide avec du formotérol pour le traitement d'entretien et de soulagement ; les CSI-ABAP à faible dose avec ABCA comme médication de secours. | Le composant ABAP peut être associé à une tachycardie, des maux de tête ou des crampes. L'ABAP ne doit pas être utilisé sans CSI dans l'asthme en raison du risque accru d'effets indésirables graves. |
| Modificateurs de leucotriènes | | |
| (comprimés) par ex. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton | Ciblent une partie de la voie inflammatoire dans l'asthme. Utilisés en option pour la thérapie de contrôle, en particulier chez les enfants. Utilisés seuls, ils sont moins efficaces que les CSI à faible dose ; ajoutés aux CSI, ils sont moins efficaces que les CSI-ABAP. | Peu d'effets secondaires dans les études contrôlées par placebo, à l'exception des tests de fonction hépatique élevés avec zileuton et zafirlukast. |

| Médicaments | Action et utilisation | Effets indésirables |
|---|--|--|
| Chromones | | |
| (aérosols-doseurs pressurisés ou inhalateurs à poudre sèche) par ex. cromoglycate de sodium et nédocromil sodique | Rôle très limité dans le traitement à long terme de l'asthme. Effet anti-inflammatoire faible, moins efficace que les CSI à faible dose. Nécessitent un entretien méticuleux des inhalateurs. | Les effets secondaires sont rares, mais incluent la toux causée par l'inhalation et l'inconfort du pharynx. |
| Médicaments de contrôle d'appoint | | |
| Anticholinergique à action prolongée | | |
| (tiotropium, inhalateur, ≥ 6 ans ^L) | Option d'appoint à l'étape 4 ou 5 par inhalateur pour les patients ayant des antécédents d'exacerbations malgré la prise de CSI ± ABAP | Les effets secondaires sont rares mais incluent une bouche sèche. |
| Anti-IgE | | |
| (omalizumab, SC, ≥ 6 ans ^L) | Une option d'appoint pour les patients souffrant d'asthme allergique sévère non contrôlé par CSI-ABAP à haute dose ^L | Les réactions au site d'injection sont courantes mais mineures. L'anaphylaxie est rare. |
| Anti-IL5/anti-IL5R | | |
| (mépilizumab anti-IL5 [SC, ≥12 ou ≥6 ans ^L], reslizumab [IV, ≥18 ans] ou récepteur anti-IL5 benralizumab [SC, ≥12 ans]) | Options d'appoint pour les patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère non contrôlé avec traitement par CSI-ABAP à haute dose ^L | Les maux de tête et les réactions au site d'injection sont fréquents mais mineurs. |
| Anti-IL4R | | |
| (dupilumab, SC ≥12 ans ^L) | Une option d'appoint pour les patients avec asthme grave éosinophilique / de type 2 non contrôlé par CSI-ABAP à haute dose ou demandant des CSO d'entretien. Également approuvé pour traitement de la dermatite atopique de modérée à grave. L'auto-administration peut être admise ^L | Des réactions sont fréquentes au point d'injection, mais mineures. Une éosinophilie sanguine se présente chez environ 13 % des patients. |

Glossaire des classes de médicaments pour l'asthme *suite*

| Médicaments | Action et utilisation | Effets indésirables |
|--|---|---|
| Médicaments de soulagement | | |
| Corticostéroïdes systémiques | | |
| (comprimés, suspension ou injection IM ou IV), par ex. prednisonne, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone | <p>Un traitement à court terme (habituellement de 5 à 7 jours chez l'adulte) est important dans le traitement des exacerbations aiguës sévères, les effets principaux étant observés après 4 à 6 heures. La corticothérapie orale (CSO) est préférée à la thérapie IM ou IV et est aussi efficace pour prévenir les rechutes. Une diminution est nécessaire si le traitement est administré pendant plus de 2 semaines.</p> <p>Un traitement à long terme avec CSO peut être nécessaire chez certains patients souffrant d'asthme sévère, mais les effets secondaires sont problématiques</p> | <p>Utilisation à court terme : certains effets indésirables, par ex. troubles du sommeil, RGO, augmentation de l'appétit, hyperglycémie, changements d'humeur.</p> <p>Utilisation à long terme : limitée par des effets indésirables systémiques importants, par ex. cataracte, glaucome, hypertension, diabète, insuffisance surrénalienne, ostéoporose. Évaluer le risque des CSO et traiter de manière appropriée.</p> |
| Bronchodilatateurs agonistes bêta-2 à courte durée d'action par voie inhalée (ABCA) | | |
| (aérosol-doseur pressurisé, DPI et, rarement, solution pour nébulisation ou injection) p. ex. salbutamol (albuterol), terbutaline. | Les ABCA inhalés soulagent rapidement les symptômes et la bronchoconstriction, y compris en cas d'exacerbation aiguë, ainsi que pour le traitement préalable de la bronchoconstriction induite par l'exercice. Les ABCA ne doivent être utilisés qu'au besoin, à la dose et à la fréquence les plus faibles. | Des tremblements et des tachycardies sont fréquemment rapportés lors de la première utilisation des ABCA. La tolérance à une utilisation régulière se développe rapidement. Une utilisation excessive ou une réponse médiocre indique une maîtrise médiocre de l'asthme. |
| CSI-formatérol à faible dose | | |
| (béclométasone-formatérol ou budésonide-formatérol) | Ceci est le médicament de soulagement pour les patients à qui l'on a prescrit un traitement d'entretien et de soulagement. Il réduit le risque d'exacerbations par rapport à l'utilisation des ABCA, avec un contrôle des symptômes similaire. | Comme pour CSI-ABAP ci-dessus |
| Anticholinergiques à courte durée d'action | | |
| (aérosol-doseur pressurisé ou DPI) p. ex. bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium. Peut être combiné avec des ABCA. | Utilisation à long terme l'ipratropium est un médicament de soulagement moins efficace que les ABCA. Utilisation à court terme dans l'asthme aigu : l'ipratropium inhalé ajouté aux ABCA réduit le risque d'hospitalisation | Sécheresse de la bouche ou goût amer. |

Remerciements

Les activités de Global Initiative of Asthma sont soutenues par les travaux des membres du conseil d'administration et des comités de GINA (énumérés ci-dessous). Les membres des comités GINA sont seuls responsables des déclarations et des recommandations présentées dans cette publication et dans d'autres publications de GINA. GINA a collaboré avec Tomoko Ichikawa, MS (Institut de design, Institut de technologie de l'Illinois, Chicago, États-Unis) et Hugh Musick, MBA (Programme de conception de services de santé, Université de l'Illinois à Chicago, Chicago, États-Unis) pour élaborer ce Guide de poche sur l'asthme sévère. Nous remercions Alan Kaplan, Ewa Nizankowska-Mogilnicka, Chau Ngo Quy, Ruxandra Ulmeanu, Elisabeth Bel et Sally Wenzel pour leur précieuse contribution au Guide de poche.

Conseil d'administration de GINA (2019)

Louis-Philippe Boulet*, Canada, Président ; Eric Bateman, Afrique du Sud ; Guy Brusselle, Belgique ; Alvaro Cruz*, Brésil ; J Mark Fitzgerald, Canada ; Hiromasa Inoue, Japon ; Jerry Krishnan*, États-Unis ; Mark Levy, Royaume-Uni ; Jiangtao Lin, Chine ; Søren Pedersen, Danemark ; Helen Reddel*, Australie ; Arzu Yorgancioglu*, Turquie.

Directeur du programme GINA Rebecca Decker, États-Unis

Comité scientifique GINA (2019)

Helen Reddel, Australie, Présidente ; Leonard Bacharier, États-Unis ; Eric Bateman, Afrique du Sud ; Allan Becker, Canada ; Louis-Philippe Boulet, Guy Brusselle, Belgique ; Roland Buhl, Allemagne ; Louise Fleming, Royaume-Uni ; Johan de Jongste, Pays-Bas ; J Mark Fitzgerald, Canada ; Hiromasa Inoue, Japon ; Fanny Wai-san Ko, Hong Kong ; Jerry Krishnan, États-Unis* ; Søren Pedersen, Danemark ; Aziz Sheikh, Royaume-Uni.

Comité de diffusion et de mise en œuvre GINA (2019)

Mark Levy, Royaume-Uni, Président ; autres membres indiqués par des astérisques (*) ci-dessus.

Publications GINA

- **Stratégie mondiale de gestion et de prévention de l'asthme (2019)**. Ce rapport propose une approche intégrée de l'asthme pouvant être adaptée à un large éventail de systèmes de santé. Le rapport présente un format convivial avec de nombreux tableaux de synthèse et organigrammes pratiques à utiliser dans la pratique clinique. Il est mis à jour chaque année.
- **Annexe GINA en ligne (2019)**. Informations détaillées à l'appui du rapport principal GINA. Mise à jour chaque année.
- **Guide de poche sur la gestion et la prévention de l'asthme pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans (2019)**. Résumé destiné aux prestataires de soins de santé primaires, à utiliser conjointement avec le rapport principal GINA.
- **Guide de poche sur la gestion et la prévention de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins (mis à jour en 2019)**. Un résumé des informations relatives aux soins des patients d'âge préscolaire souffrant d'asthme ou de respiration sifflante, à utiliser conjointement avec le rapport principal GINA.
- **Diagnostic de chevauchement asthme-MPOC (2018)**. Ceci est une copie indépendant du chapitre correspondant du rapport principal GINA. Il est coédité par GINA et GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique), www.goldcopd.org).
- **Des aides à la pratique clinique et des outils de mise en œuvre** sont disponibles sur le site Web de GINA www.ginasthma.org

Autres ressources pour l'asthme sévère

Boîte à outils pour l'asthme sévère - Centre australien d'excellence dans le traitement de l'asthme sévère

<https://toolkit.severeasthma.org.au/>

Références

1. Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;**43**:343-73
2. Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**135**:896-902
3. Lefebvre P, et al, Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**136**:1488-95
4. Foster JM, et al, "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 2017;**50**:1700765
5. Waljee AK, et al, Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. *BMJ*, 2017;**357**:j1415
6. O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;**70**:376-8
7. Sadatsafavi M, et al, Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010;**17**:74-80
8. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Mis à jour en 2019. 2019. www.ginasthma.org
9. Hancox RJ, et al, Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*, 2000;**94**:767-71
10. Stanford RH, et al, Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012;**109**:403-7
11. Suissa S, et al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000;**343**:332-6
12. Basheti IA, et al, Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns*, 2008;**72**: 26-33
13. Normansell R, et al, Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**4**:Cd012226
14. Sobieraj DM, et al, Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2018;**319**:1485-96
15. Israel E, et al, Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*, 2017;**377**:965-76
16. Clark VL, et al., Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017;**22**:1262-1275
17. Gibson PG, 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**:659-668
18. Wechsler ME, et al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;**132**:1295-302
19. Castro 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
20. Gamble J, et al, The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;**180**:817-22

21. Chan AH, et al, Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;**3**:335-49
22. McNicholl DM, et al, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;**186**:1102-8
23. Hanania NA, et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011;**154**:573-82
24. Normansell R, et al, Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: Cd003559
25. Brusselle G, et al, "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009;**103**:1633-42
26. Humbert M, et al, Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*, 2018;**51**:1702523
27. Hanania NA, et al, Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;**187**:804-11
28. Casale TB, et al, Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, 2018;**73**:490-7
29. Busse WW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*, 2018;**51**:1800730
30. Farne HA, et al, Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**9**: Cd010834
31. Gevaert P, et al, Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;**128**:969-95.e8.
32. Ortega HG, et al, Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*, 2016;**4**:549-56
33. Brusselle G, et al, Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017;**43**:39-45
34. FitzGerald JM, et al, Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*, 2018;**6**:51-64.
35. Simpson EL et al. Two Phase 3 trials of duplimab versus placebo in atopic dermatitis, *N Engl J Med*. 2017; **376**:1090-1.
36. Bachert C. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;**315**:469-79.
37. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma, *N Engl J Med*. 2018; **378**:2486-96.
38. Rabe KF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma, *N Engl J Med*. 2018; **378**:2475-85.
39. Hashimoto S, et al, Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 2011;**66**:514-20

40. Grossman JM, et al, American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*, 2010;**62**:1515-26
41. Haldar P, 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
42. Ledford D, et al, A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;**140**:162-9

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Remarque

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY OR DISTRIBUTE