



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



TEXTES OFFICIELS

Recommandations de prise en charge de l'asthme sévère de l'adulte

French guidelines for severe asthma management

J.-M. Perotin^{a,*,b}, L. Guilleminault^{b,c},
C. Chenivesse^{b,d}, J.-P. Oster^e, L. Portel^f, G. Garcia^{b,g},
E. Blanchard^h, G. Peifferⁱ, J. Perriot^j, A. Bourdin^{b,k},
J.-F. Papon^l, G. Chassagnon^{m,n}, E. Burnet^o,
V. Doyen^p, C. Taille^{b,q}, C. Barnig^{b,r}

^a Inserm, CHU de Reims, P3Cell UMR-S1250, université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

^b CRISALIS, F-CRIN Inserm Network, Toulouse, France

^c Infinity – institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires, CRISALIS, Inserm UMR1291 – CNRS UMR5051, hôpital Larrey pôle des voies respiratoires, CHU de Toulouse, université de Toulouse, Toulouse, France

^d Center for Infection and Immunity of Lille (CIIL), Institut Pasteur de Lille, U1019, UMR 9017, Inserm, CNRS, CHU de Lille, université de Lille, Lille, France

^e Service de pneumologie, centre hospitalier de Colmar, Colmar, France

^f Service de pneumologie, centre hospitalier Robert-Boulin, Libourne, France

^g Service de pneumologie, hôpital André-Mignot, centre hospitalier de Versailles, Versailles, France

^h Service de pneumologie, CHU de Bordeaux, site Haut Lévêque, Pessac, France

ⁱ Service de pneumologie, hôpital de Mercy, CHR Metz-Thionville, Metz, France

^j Dispensaire Émile-Roux – CLAT 63, Clermont-Ferrand, France

^k Service de pneumologie allergologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

^l Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, hôpital Bicêtre, AP–HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^m Université Paris Cité, 75006 Paris, France

ⁿ Service de radiologie, Cochin Hospital, AP–HP, Paris, France

^o Service de pneumologie, centre de référence de la mucoviscidose, hôpital Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^p Service de pneumologie, centre hospitalier universitaire UCL Namur, université catholique de Louvain, Yvoir, Belgique

* Auteur-correspondant : Service des maladies respiratoires, Inserm UMR-S 1250 P3Cell, CHU de Reims, rue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Adresse e-mail : jmperotin-collard@chu-reims.fr (J.-M. Perotin).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2026.07.005>

0761-8425/© 2026 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Pour citer cet article : J.-M. Perotin, L. Guilleminault, C. Chenivesse et al., Recommandations de prise en charge de l'asthme sévère de l'adulte, *Revue des Maladies Respiratoires*, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2026.07.005>

^q Inserm, UMR 1149, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, université Paris Cité, Paris, France

^r Service de pneumologie, EFS, Inserm, UMR RIGHT, CHU de Besançon, université Marie-et-Louis-Pasteur, Besançon, France

Reçu le 1^{er} juillet 2026 ; accepté le 1^{er} juillet 2026

Abréviations

ACLA	Anticholinergique de longue durée d'action
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ABPA	Aspergillose bronchopulmonaire allergique
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
β2CA	β2-agoniste de courte durée d'action
β2LA	β2-agoniste de longue durée d'action
CSO	Corticostéroïde oral
CSI	Corticostéroïde inhalé
DA	Dermatite atopique
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FeNO	Fraction exhalée du monoxyde d'azote
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GEPA	Granulomatose éosinophile avec polyangéite
G2A	Groupe Asthme & Allergies
HAS	Haute Autorité de santé
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
DIPNECH	Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique
ITA	Immunothérapie allergénique
MARS	<i>Medication Adherence Report Scale</i>
OLI	Obstruction laryngée inducible
PNS	Polypose nasosinusienne
RQTH	Reconnaissance de qualité de travailleur handicapé
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RCA	Réunion de Concertation Asthme
SAQ	Severe Asthma Questionnaire
SNOT-22	<i>Sino-Nasal-Outcome-Test-22</i>
SPLF	Société de pneumologie de langue française
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SAHOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SHV	Syndrome d'hyperventilation
STOVAS	Syndrome de toux des voies aériennes supérieures
SHE	Syndrome hyperéosinophilique
TNS	Traitement nicotinique de substitution

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires dont la fréquence, la morbidité et la mortalité constituent des enjeux de santé publique. En France, on estime que 4 millions de personnes sont asthmatiques. Le diagnostic de l'asthme repose sur la présence de symptômes évocateurs (classiquement toux, dyspnée, sifflements, oppression thoracique, variables en intensité et dans le temps), et la mise en évidence d'une obstruction bronchique variable ou d'une hyperréactivité bronchique

non spécifique. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) constituent la pierre angulaire du schéma thérapeutique qui doit être adapté par étapes en fonction du contrôle de l'asthme, en modulant la posologie du CSI ou en leur associant des traitements, dont les β2-agonistes de longue durée d'action (β2LA). Les recommandations SPLF/SP2A de prise en charge et de suivi du patient asthmatique adulte ont été actualisées en 2021 [1].

Entre 2 et 5 % des adultes asthmatiques présentent une forme sévère de l'asthme, définie comme un asthme qui nécessite, pour être contrôlé, un traitement par CSI à forte dose associé à un β2LA et/ou un autre traitement de fond, ou un corticostéroïde oral (CSO) ≥ 50 % de l'année précédente, ou restant non contrôlé malgré ce traitement [2]. Le contrôle de l'asthme est une notion composite, prenant en compte à la fois la persistance des symptômes de l'asthme et leur fréquence, la nécessité de recours au traitement de secours et la survenue d'exacerbations. Il peut être évalué à l'aide de différents questionnaires prenant en compte les symptômes dans un délai court précédant l'évaluation, qui est de 7 jours pour le questionnaire Asthma Control Questionnaire (ACQ) [3] ou 4 semaines pour le questionnaire Asthma Control Test (ACT) [4] (Tableau 1). Une variation d'au moins 0,5 point pour l'ACQ-7 [5] et 3 points pour l'ACT est considérée comme cliniquement significative [5,6]. La survenue de plus d'une exacerbation par an nécessitant un traitement par une cure courte de CSO est reconnue comme un critère d'asthme non contrôlé [2,7].

Objectifs des recommandations

Il n'existe à ce jour aucune recommandation spécifique en France concernant la prise en charge de l'asthme sévère de l'adulte. Dans cette perspective, le groupe Asthme & Allergies (G2A), à l'initiative de la présidence de la SPLF en 2023, a lancé un projet d'élaboration de recommandations adaptées aux avancées récentes. Celles-ci ont pour objectif de définir les bonnes pratiques de prise en charge de l'asthme sévère de l'adulte en France, de guider les cliniciens à chaque étape du parcours diagnostique et thérapeutique et d'harmoniser les pratiques.

La prise en charge peut être structurée autour de 5 questions clés :

- est-ce un asthme ? Une confirmation du diagnostic de l'asthme est indispensable, idéalement dès le début de la prise en charge. Cette étape repose avant tout sur l'élimination des diagnostics différentiels : quand et comment les rechercher ?
- est-ce un asthme sévère ? Cette étape vise à confirmer la sévérité de l'asthme, en distinguant l'asthme sévère de l'asthme difficile à contrôler en raison de facteurs modi-

Tableau 1 Outils de mesure validés du contrôle de l’asthme : ACQ et ACT [3,4].

	Questionnaire de contrôle de l’asthme (ACQ)	Test de contrôle de l’asthme (ACT)
Période évaluée	7 jours	4 semaines
Nombre de questions	6 questions + valeur du VEMS	5 questions
Score total	0 à 6	5 à 25
Interprétation		
Bon contrôle	0 à 0,74	20 à 25
Contrôle partiel	0,75 à 1,24	15 à 19
Non contrôle	1,25 à 6	5 à 14

fiables et/ou aggravants, dont la prise en charge peut améliorer le contrôle ;

- quel est le phénotype de l’asthme ? Cette étape est essentielle pour caractériser le profil des patients et orienter les choix thérapeutiques ;
- quels examens réaliser pour le bilan initial de l’asthme sévère ? Cette étape permet de documenter les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, biologiques et radiologiques nécessaires à l’évaluation complète du patient ;
- quelle stratégie thérapeutique proposer ? Elle repose d’une part sur l’optimisation des mesures non pharmacologiques et d’autre part sur le choix et les modalités du traitement, qui sera ajusté selon la réponse observée et confrontée aux objectifs thérapeutiques initiaux.

Méthodologie

Organisation générale

Ces recommandations sont le résultat du travail d’un groupe d’experts réunis par le G2A. Dans un premier temps, le comité d’organisation du G2A a défini les objectifs des recommandations et la méthodologie utilisée. Les différents champs d’application des recommandations et les questions à traiter ont ensuite été définis par le groupe d’experts lors d’une première réunion. Les questions ont été formulées selon le format *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO). La composition du groupe de rédacteurs, la méthodologie et le plan ont été discutés et validés lors de la présentation du projet au Conseil scientifique de la SPLF le 21 mars 2024.

Pour chaque question, les experts rédacteurs ont réalisé une recherche bibliographique systématique à partir des principales bases de données médicales. Les preuves disponibles ont été présentées et discutées collectivement lors d’une deuxième réunion, puis ont conduit à la formulation d’une proposition de recommandation selon la méthodologie *Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), accompagnée d’un argumentaire et d’une bibliographie détaillée. Lorsque les données étaient insuffisantes pour appliquer la méthode GRADE, une recommandation fondée sur un accord professionnel a été formulée. Une première version du texte a ensuite été relue, corrigée et validée par l’ensemble du comité rédactionnel ainsi qu’un comité expert élargi dont 3 représentants de patients et une infirmière en pratique avancée.

Validation des recommandations

Les propositions de recommandations pour lesquelles un accord professionnel était formulé ont ensuite été soumises au vote d’un groupe élargi d’experts selon une méthodologie Delphi [8]. La participation était réservée à des cliniciens impliqués dans la prise en charge de l’asthme sévère, d’activité libérale, hospitalière, universitaire ou mixte. Les participants devaient suivre au moins 30 nouveaux patients asthmatiques sévères par an, prescrire des biothérapies avec au moins 20 initiations annuelles et justifier d’au moins 5 ans d’expérience dans ce domaine (liste des experts votant en [annexe 1](#)).

Les opinions des experts ont été recueillies via une plateforme en ligne (Medical Education Corpus, Paris, France). Les experts indiquaient leur niveau d’accord avec chaque proposition à l’aide d’une échelle de Likert en neuf points. Les scores étaient regroupés en trois catégories (1–3 = désaccord ; 4–6 = incertitude ; 7–9 = accord). Une proposition était considérée comme ayant atteint un fort consensus lorsque plus de 75 % des réponses étaient ≥ 7 et que la médiane des scores était ≥ 8 ; un bon consensus était retenu lorsqu’un seul de ces deux critères était rempli [9]. En cas d’absence de validation, la recommandation était reformulée par le comité scientifique puis soumise à une nouvelle cotation jusqu’à l’obtention d’un consensus.

Au total, 57 assertions ont été mises au vote. Après le premier tour de vote, 46 recommandations avec accord professionnel ont recueilli un « fort consensus » et 5 un « bon consensus ». Pour 6 propositions n’ayant pas atteint de consensus, un second tour de vote a été organisé. À l’issue de ce deuxième tour, 4 recommandations supplémentaires ont atteint un fort consensus. Les 2 propositions restantes ont été soumises à un troisième tour de vote : l’une a obtenu un fort consensus et l’autre n’a pas atteint de consensus.

La version finale du texte a été relue par le comité d’organisation puis soumise pour validation au Conseil scientifique de la SPLF qui l’a discutée en session le 28 mai 2026. L’ensemble des données présentées ne concerne donc que les informations disponibles à cette date.

Confirmer le diagnostic d’asthme : quand et comment rechercher un diagnostic différentiel ?

Le surdiagnostic de l’asthme est estimé à 30 % des patients asthmatiques. Un diagnostic différentiel est retrouvé chez

Tableau 2 Principaux diagnostics différentiels (liste non exhaustive) à évoquer selon le symptôme respiratoire prédominant.

Symptôme	Sous-catégorie	Diagnostics différentiels
Dyspnée	Effort	– BPCO/Emphysème – Cardiopathie – Obésité – Déconditionnement – SHV
	Repos	– BPCO/Emphysème sévère – Cardiopathie sévère – Obésité sévère – SHV
	Paroxystique	– SHV – OLI
Toux	Productive	– BPCO – Bronchectasies (cf. paragraphe « atypies radiologiques ») – DIPNECH – Bronchiolite oblitérante
	Sèche	– DIPNECH – Bronchiolite oblitérante – Toux médicamenteuse (IEC) – STOVAS – RGO – OLI
Sifflements		– Obésité– BPCO– Trachéobronchomalacie, tumeur/sténose trachéale– OLI

SHV : syndrome d'hyperventilation ; OLI : obstruction laryngée inducible ; DIPNECH : hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; STOVAS : syndrome de toux des voies aériennes supérieures ; RGO : reflux gastro-œsophagien.

5 à 12 % des patients explorés pour asthme difficile [10,11]. Ainsi, le diagnostic d'asthme doit être systématiquement remis en question lorsqu'il ne répond pas à un traitement inhalé efficace bien conduit (asthme difficile) ou qu'il présente des atypies [1]. Dans le cadre de l'asthme difficile, la recherche d'un diagnostic différentiel ou associé doit être systématique, comprenant un interrogatoire et un examen physique, puis des examens complémentaires adaptés à la probabilité clinique [2,7]. Cette étape est essentiellement clinique et ne saurait donc reposer uniquement sur des examens paracliniques. Cette démarche doit être expliquée au patient pour lui permettre d'être acteur dans son parcours de soins.

Atypies cliniques

La description des symptômes par le patient est une phase essentielle du diagnostic de l'asthme. Si aucun n'est spécifique, l'association de plusieurs symptômes tels que la dyspnée, la toux ou les sifflements, ainsi que leur variabilité au fil du temps et des traitements, est évocatrice d'asthme. En revanche, lorsqu'ils apparaissent de manière isolée ou qu'ils persistent de manière continue, ou qu'ils sont associés à des manifestations extra-respiratoires, la probabilité d'un asthme diminue [1] (Tableaux 2 et 3). La présence d'atypies cliniques doit faire envisager d'autres diagnostics.

Ces atypies sont fréquentes dans l'asthme sévère : 50 % des patients avec un asthme sévère présentent une dyspnée invalidante (mMRC ≥ 2) [12] et 41 à 48 % ont une toux chro-

nique [13,14]. La dyspnée pouvant être multifactorielle chez l'asthmatique, une épreuve fonctionnelle à l'exercice peut être utile en cas de difficulté diagnostique [15].

Atypies de la fonction respiratoire

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est un outil central dans le diagnostic et le suivi de l'asthme. Dans les formes typiques, l'asthme se caractérise par une obstruction bronchique variable et réversible. L'EFR est toutefois fréquemment normale dans l'asthme. Un déclin rapide et inexpliqué de la fonction respiratoire est une présentation atypique devant faire rechercher des diagnostics alternatifs ou associés [16,17]. Une diminution du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO), habituellement normal dans l'asthme, ou la présence d'une hypoxémie persistante entre les exacerbations doit amener à envisager un chevauchement avec d'autres pathologies respiratoires chroniques [18–21].

Atypies biologiques

L'éosinophilie chez l'asthmatique est habituellement modérée, avec des valeurs habituellement inférieures à $1,5 \times 10^9/L$ (i.e., $< 1,5 g/L$). Une hyperéosinophilie $\geq 1,5 g/L$ doit faire rechercher des formes d'asthme particulières telles que la granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA), l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ou une cause non liée à l'asthme telles qu'une parasi-

Tableau 3 Diagnostics différentiels de l'asthme sévère et éléments d'orientation (liste non exhaustive).

Diagnostic alternatif	Atypie clinique	Atypie radiologique	Examens utiles, liste non exhaustive
Trouble ventilatoire obstructif BPCO [37]	Tabac > 30 PA, début > 35 ans Exposition professionnelle ou domestique Dyspnée d'effort Toux, bronchite chronique Exacerbations peu corticostensibles	Emphysème	Spirométrie pré et post-bronchodilatation, mesure de la diffusion du CO, scanner thoracique, dosage d'α1 anti-trypsin
Trouble ventilatoire obstructif possible Bronchectasies, mucoviscidose [38,39]	Bronchorrhée chronique, hémoptysie, recours fréquent aux antibiotiques Colonisation bactérienne Apparition ou modification récente des symptômes, toux productive persistante, moules bronchiques	Bronchectasies kystiques, diffuses, prédominant dans les lobes supérieurs, bouchons muqueux Bronchectasies proximales, bouchons muqueux spontanément hyperdenses, verre dépoli, atelectasies	Scanner thoracique NFS, IgE totales, IgE spécifiques fongiques dont <i>Aspergillus fumigatus</i> , IgG spécifiques antifongiques dont <i>Aspergillus fumigatus</i> , prick test <i>Aspergillus</i>
Mycoses bronchopulmonaires allergiques (dont ABPA) ^a [40]			Scanner thoracique en inspiration et expiration
Bronchiolite oblitérante [41]	Dyspnée d'effort prédominante Exacerbations infectieuses Colonisation bactérienne (<i>Haemophilus influenzae</i> ++) Toux chronique	Atténuation en mosaïque, trappage aérique en expiration	
Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH)		Nodules diffus (> 10), solides, bien limités, bilatéraux, de topographie péribronchovasculaire, périphériques Aspect en mosaïque Piégeage expiratoire	Scanner en expiration, analyse en <i>minimum intensity projection</i> (minIP)
Sarcoïdose [42]	Manifestations extra-respiratoires	Micronodules, infiltrats, adénomégalies médiastinales	Scanner thoracique, endoscopie bronchique
Obstruction des voies aériennes centrales ou proximales (sténose trachéale ou bronchique) [43]	Toux prédominante, dyspnée laryngée, aux 2 temps	Sténose trachéale ou des bronches lobaires ou intermédiaires	Spirométrie expiratoire et inspiratoire forcée Scanner thoracique, endoscopie bronchique Recherche d'ANCA Recherche de signes de polychondrite
Dyskinésie ciliaire primitive [44]	Rhinosinusite chronique, otite, détresse respiratoire néonatale	Bronchectasies, <i>situs inversus</i>	NO nasal, scanner thoracique, analyse microscopique des cils, tests génétiques
Déficit immunitaire primitif [45]	Bronchopneumonies itératives, Infections extra-pulmonaires Colonisation bronchique	Bronchectasies	Dosage pondéral des immunoglobulines et des sous-classes d'IgG, phénotypage lymphocytaire, analyses génétiques

Tableau 3 (Suite)

Diagnostic alternatif	Atypie clinique	Atypie radiologique	Examens utiles, liste non exhaustive
Maladie associée aux IgG4 (MAG4) avec atteinte pulmonaire [46]	Signes extra-respiratoires	Épaississements péribronchovasculaires, nodules, verre dépoli, adénopathies médiastinales	Dosage pondéral des sous-classes d'IgG Biopsie bronchique
Granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPa) ^a [47]	Rhinosinusite chronique sévère, otite Signes extra-respiratoires Altération de l'état général	Nodules Verre dépoli Condensations	Recherche d'ANCA NFS
Pas de trouble ventilatoire obstructif Syndrome d'hyperventilation ^a [48]	Dyspnée de repos, palpitations, vertiges, douleur thoracique. Pas de symptôme nocturne. Pas/peu de réponse aux traitements de l'asthme	Non	Questionnaire de Nijmegen, test d'hyperventilation provoquée, gaz du sang artériels Épreuve fonctionnelle à l'exercice
Dyskinésie laryngée ou OLI ^a [49]	Dyspnée paroxystique inspiratoire et/ou dysphonie et gêne laryngée Dyspnée bruyante Crises déclenchées par les odeurs ou l'exercice Sensations anormales dans la gorge telles que douleur sourde, démangeaison, douleur ou sensation de corps étranger, serrement, et/ou intolérance à une légère pression sur le cou Modifications de la voix Pas de réponse aux traitements de l'asthme Début/arrêt brutal des crises En cas d'intubation lors d'une crise, les pressions nécessaires à la ventilation sont remarquablement basses par rapport à la sévérité de la crise	Non	Questionnaire dédié (VCDQ), vidéo de la crise, laryngoscopie per-critique Épreuve fonctionnelle à l'exercice Aplatissement de la boucle inspiratoire des courbes débit-volume
Syndrome de toux des voies aériennes supérieures (STOVAS) ^a	Symptômes nasaux prédominants	Non	Évaluation ORL
Reflux gastro-œsophagien (RGO) ^a	Symptômes posturaux et post-prandiaux, toux prédominante	Non	Test thérapeutique en cas de symptôme de RGO
Insuffisance cardiaque	Dyspnée d'effort, orthopnée, œdèmes périphériques, cardiopathie connue	Cardiomégalie, verre dépoli, pleurésie	Évaluation cardiologique

Tableau 3 (Suite)

Diagnostic alternatif	Atypie clinique	Atypie radiologique	Examens utiles, liste non exhaustive
Toux chronique par excès de sensibilité [50]	EFR normales, pas d'HRB, peu ou pas de toux nocturne	Non	
Trouble factice [51]	Incohérences cliniques, sévérité inhabituelle (intubations répétées, dépendance de très hautes doses de corticoïdes. . .)	Non	Évaluation psychiatrique
^a Peut être associé à une pathologie asthmatique.			

tose ou un syndrome hyperéosinophilique (SHE) [22]. Une hyperéosinophilie extrême > 5,0 g/L impose des explorations spécifiques sans délai [23].

Atypies radiologiques

Le scanner thoracique est rarement normal dans l'asthme sévère, les anomalies bronchiques et bronchiolaires observées n'étant toutefois pas spécifiques de l'asthme. Il est fréquemment observé un épaississement des parois bronchiques (62 %) et des bronchectasies (40 %). Il est également décrit du piégeage (7,6 %), de l'emphysème (8 %) [24], une réduction de la lumière bronchique et des bouchons muqueux [25–27], des images en verre dépoli, voire de rares cas de véritables sténoses bronchiques accompagnées de troubles de ventilation [28].

Les bronchectasies observées chez les patients asthmatiques sont habituellement cylindriques, ont un ratio du diamètre bronche/artère inférieur à 1,5 [29], et prédominent dans les lobes inférieurs. Des bronchectasies ayant d'autres caractéristiques font suspecter un diagnostic différentiel ou l'association à une ABPA. Des bronchectasies focales peuvent être observées chez des patients ayant été traités par thermoplastie bronchique [30]. La découverte de bronchectasies cylindriques au cours du bilan d'un asthme ne doit donc pas amener systématiquement à l'exclusion du diagnostic d'asthme en faveur de celui de bronchectasies.

L'atteinte des voies aériennes se manifeste principalement par un piégeage distal, souvent dans les zones drainées par des bronches proximales obstruées par des bouchons muqueux, avec, dans 10 à 20 % des cas, uniquement de petites opacités centrolobulaires témoignant alors éventuellement de bouchons muqueux distaux [29]. Une profusion de micronodules centrolobulaires doit faire rechercher d'autres causes de bronchiolite, notamment infectieuses. L'association de nodules pulmonaires bien limités et d'un aspect en mosaïque des densités pulmonaires avec piégeage expiratoire doit faire évoquer une hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH) [31]. Les impactions mucoïdes denses (densité > 70 UH ou densité supérieure à celle des muscles érecteurs du rachis) et/ou déformantes font évoquer une ABPA.

Recommandation n° 1

- Face à un asthme difficile de l'adulte, il est recommandé, avant une escalade thérapeutique et/ou l'initiation d'une biothérapie, d'adopter une démarche structurée et systématique à la recherche d'un diagnostic différentiel et/ou d'une pathologie associée (grade A).
- Il est recommandé de rechercher de manière systématique à l'interrogatoire et à l'examen clinique des éléments évoquant un diagnostic différentiel (dyspnée, toux, sifflements isolés et/ou persistants sans variabilité dans le temps ou en intensité, signes extra thoraciques) (grade C).
- Il est recommandé de considérer un diagnostic différentiel ou une pathologie associée en cas de VEMS < 40 %, de déclin rapide du VEMS, de DLCO réduite ou d'hypoxémie persistante hors exacerbations (grade C).
- Il est recommandé de considérer un diagnostic différentiel ou une pathologie associée en cas d'hyperéosinophilie $\geq 1,5$ g/L (accord professionnel).
- Lorsqu'un scanner thoracique est réalisé, il est recommandé de rechercher systématiquement des atypies radiologiques (bronchectasies non cylindriques et/ou diamètre bronche/artère > 1,5, micronodulation bronchiolaire profuse, nodules pulmonaires, impactions mucoïdes denses) (grade C).

Confirmer la sévérité de l'asthme : quels facteurs modifiables et/ou aggravants rechercher ?

Évaluer l'adhésion et la technique de prise des traitements inhalés

L'adhésion thérapeutique (concordance entre le comportement du patient et les prescriptions médicales) est une problématique majeure dans le cadre des pathologies chroniques (Tableau 4). Dans l'asthme, une faible observance thérapeutique aux CSI est associée à une altération de

Tableau 4 Questionnaires permettant d'évaluer l'observance thérapeutique dans l'asthme sévère.

Questionnaire	Type	Nombre d'items	Domaine exploré
<i>Test of Adherence to Inhalers</i> (TAI) [56]	Spécifiques inhalateurs	10 ou 12 items	Adhésion, technique d'inhalation, comportements intentionnels et non intentionnels
<i>Medication Adherence Report Scale</i> (MARS) [58]	Générique	5 à 10 items	Comportement global vis-à-vis du traitement

la fonction respiratoire, un surrisque d'exacerbations et d'utilisation de CSO, une surconsommation de β_2 -agoniste de courte durée d'action (β_2 CA) et une fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) élevée [32,33]. Malgré cela, une faible observance thérapeutique aux CSI est observée chez près de 60 % des adultes asthmatiques [33–35], avec une importante variabilité intra-individuelle dans le temps. La technique de prise des traitements inhalés est estimée imparfaite dans 25 à 38 % des cas [36].

L'adhésion thérapeutique dans l'asthme est associée à différents facteurs :

- la sévérité de l'asthme, avec une observance meilleure dans l'asthme sévère. Dans une cohorte nationale suédoise de patients asthmatiques adultes, une mauvaise observance était décrite chez 82 % des asthmes de palier 2 GINA, versus 62 % des asthmes de palier 5 GINA [34] ;
- l'âge du patient, avec une observance meilleure chez les patients de plus de 50 ans, ou avec un diagnostic au-delà de 60 ans [32] ;
- les modalités de traitement et de suivi (polymédication, suivi sur plusieurs sites) ;
- une mauvaise observance est associée à des signes d'anxiété et de dépression [52], voire de « burnout (fatigue) de l'asthme », notamment en population adolescente et jeune adulte [53].

Dans l'asthme sévère, une bonne adhésion thérapeutique était rapportée par 64 % des patients inclus dans les cohortes françaises d'asthmatiques sévères (RAMSES, FASE-CPHG) [54,55], avec une technique de prise jugée correcte dans 79 % des cas [54]. Nous ne disposons toutefois que de peu d'outils pour évaluer l'observance thérapeutique réelle des patients asthmatiques sévères. Ces outils sont :

- l'évaluation déclarative du patient et la vérification/correction des techniques de prise de façon systématique lors des visites de suivi et des exacerbations. Un questionnement empathique sur les difficultés éventuelles à prendre régulièrement le traitement, les oublis, la tolérance du traitement inhalé permet d'affiner cette évaluation ;
- l'utilisation d'auto-questionnaires explorant l'observance thérapeutique spécifique aux traitements inhalés (test d'adhésion aux inhalateurs [56]) ou non spécifique à l'asthme tels que le *Medication Adherence Report Scale* (MARS) (Tableau 5) ;
- le suivi thérapeutique à distance utilisant des outils numériques ou des dispositifs inhalés « intelligents », connectés et intégrant un capteur de prise. L'utilisation de ces outils a été associée à un allongement de la durée de

bonne observance du traitement inhalé, une diminution de recours au traitement de secours et une amélioration du contrôle de l'asthme, sans impact démontré sur la fréquence d'exacerbation [57].

L'observance thérapeutique et la technique de prise des traitements inhalés font partie des éléments rapportés par le patient (PROS ou *patient-reported outcomes*) récemment proposés pour être inclus dans la prise en charge en routine de l'asthme sévère, au même titre que l'évaluation du contrôle, de la dyspnée et de la qualité de vie [59]. Elles font également partie des objectifs généraux de l'éducation thérapeutique (voir chapitre dédié). Le guide ZEPHIR est un outil d'aide à l'utilisation des traitements inhalés, sous forme de courtes vidéos (<http://www.guidezephir.fr/>).

Recommandation n° 2

- Il est recommandé d'évaluer l'observance des traitements de l'asthme et la technique de prise des traitements inhalés à chaque consultation et avant toute modification de traitement (grade C).

Rechercher les facteurs aggravants

Allergies respiratoires

Jusqu'à 70 % des patients asthmatiques sévères présentent une sensibilisation allergique à au moins un aéro-allergène [54,60,61]. Dans le cadre de l'asthme sévère de phénotype allergique, comme dans l'asthme allergique non sévère, l'exposition aux aéro-allergènes auxquels le patient est sensibilisé peut s'associer à une altération du contrôle et à la survenue d'exacerbations [62]. Une stratégie de mesures combinées d'éviction allergénique peut permettre d'améliorer le contrôle de l'asthme. Il existe toutefois peu de données sur l'impact d'une éviction allergénique dans l'asthme sévère [63–65].

Une allergie alimentaire est rapportée par 12 % des patients asthmatiques sévères adultes [66,67]. Celles-ci sont associées à un risque plus élevé d'exacerbation grave avec hospitalisation. Le bilan allergologique permet d'en préciser le mécanisme et de déterminer les mesures d'éviction et la trousse d'urgence nécessaires.

Environnement intérieur

L'environnement intérieur est source d'expositions à des irritants et allergènes susceptibles d'aggraver les symptômes respiratoires. Outre les aéro-allergènes classiques,

Tableau 5 Examens utiles au diagnostic positif, diagnostic différentiel et au phénotypage des patients asthmatiques sévères.

Examen	Bilan		Intérêt		
	Minimal	Optionnel	Diagnostic positif	Diagnostic différentiel	Phénotypage
Épreuves fonctionnelles respiratoires					
Spirométrie pré- et post-bronchodilatation	+		+	+	
Épreuve d'effort		+		+	
Test d'hyperventilation		+		+	
FeNO ^a	+				+
DLCO		+		+	
Mesure pléthysmographique des volumes pulmonaires		+		+	
Endoscopie bronchique	+		+		
Imagerie					
Scanner thoracique en inspiration ^b	+			+	
Scanner thoracique en expiration		+		+	
Bilan allergologique					
Tests cutanés pour les pneumallergènes (ou dosage d'IgE spécifiques)	+				+
Biologie					
NFS	+			+	+
Expectoration induite		+			+
IgE totales	+			+	+
IgE spécifiques moisissures	+			+	+
Dosage d'α1 anti-trypsine		+		+	
Dosage pondéral des immunoglobulines et des sous-classes d'IgG		+		+	
ANCA	+			+	
Sérologie aspergillaire	+			+	
Questionnaires					
Évaluation du contrôle (ACQ, ACT)	+				
Évaluation de l'observance (p. ex : MARS)	+				
Questionnaire de Nijmegen		+		+	
Questionnaire Anxiété et Dépression (HADS)		+			
Questionnaire qualité de vie (mini AQLQ, SAQ)		+			
Autres					
Évaluation ORL		+		+	+
Scanner sinusien		+		+	+
Échographie cardiaque		+		+	
Conseiller en environnement intérieur		+			
Éducation thérapeutique	+				

^a En cas d'éosinophiles < 0,15 g/L sur trois NFS distinctes.

^b Cf. paragraphe « Atypies radiologiques ».

il convient de rechercher la présence de moisissures, l'utilisation de parfums d'intérieur, combustibles domestiques, fumée de tabac ou de produits ménagers irritants, et d'évaluer la qualité de l'aération [68,69]. L'intervention d'un conseiller en environnement intérieur (CEI) est utile pour objectiver la qualité de l'environnement domestique et proposer des mesures adaptées [70].

Exposition professionnelle

Au total, 30 à 40 % des asthmatiques seraient exposés à un agent potentiellement irritant ou allergénique respiratoire sur leur lieu de travail. L'asthme professionnel représente 5 à 10 % de la population asthmatique active jeune [71]. Parmi les actifs présentant un asthme professionnel, 16 % ont un asthme sévère [72]. L'exposition sur le lieu de travail

Recommandation n° 3a

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher systématiquement une sensibilisation allergique aux pneumallergènes (par prick tests et/ou IgE spécifiques) (grade A), de rechercher une exposition domestique ou professionnelle à un/plusieurs pneumallergènes (grade A) et de donner des conseils d'éviction adaptés lorsqu'une relation temporelle entre symptômes et exposition existe (accord professionnel).

Recommandation n° 3b

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé d'évaluer l'environnement domestique du patient à la recherche d'expositions aux irritants et aux moisissures et de proposer des conseils adaptés, comprenant au minimum l'aération régulière des lieux de vie (accord professionnel).

à des agents irritants ou sensibilisants de haut poids moléculaire ou de bas poids moléculaire est associée à un surrisque d'asthme non contrôlé et d'exacerbations sévères [73].

Recommandation n° 3c

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher une exposition professionnelle à des allergènes ou irritants respiratoires (grade B). En cas d'exposition professionnelle à des irritants chez un asthmatique sévère, ou d'asthme sévère professionnel confirmé, il est recommandé de conseiller au minimum une adaptation du poste de travail (accord professionnel), et il est suggéré de discuter au cas par cas d'un reclassement professionnel en collaboration avec le médecin du travail (accord professionnel).

Rhinite, rhino-sinusite chronique et polypose nasosinusienne

La rhinite allergique, la rhino-sinusite chronique et la polypose nasosinusienne (PNS) sont des comorbidités fréquentes concernant 58 % des patients asthmatiques sévères en France [54,61]. Elles sont associées à une altération du contrôle de l'asthme [74] et de la qualité de vie [75]. L'atteinte rhino-sinusienne doit être recherchée de manière systématique par l'interrogatoire (rhinorrhée, obstruction nasale, prurit, éternuements, anosmie). Les antécédents de chirurgie des sinus orientent vers l'existence d'une rhino-sinusite chronique. Le traitement de la rhinite et de la sinusite (dont les traitements locaux par lavages de nez et les corticostéroïdes nasaux) permet d'améliorer significativement le contrôle de l'asthme [76]. La radiographie standard des sinus n'est pas recommandée. Le scanner des sinus sans injection, lorsqu'il est disponible, doit faire rechercher des images unilatérales ou des signes de lyse osseuse qui sont une indication à

un avis ORL d'emblée. Une évaluation spécialisée oto-rhino-laryngologique est indispensable d'emblée en cas d'atypies ORL cliniques (obstruction nasale unilatérale, douleurs craniofaciales unilatérales permanentes, épistaxis) ou scanographiques (images unilatérales, lyse osseuse), et en cas de persistance des symptômes malgré des soins locaux [75].

Recommandation n° 3d

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher par l'interrogatoire et de traiter le cas échéant une pathologie rhinosinusienne (rhinite, rhino-sinusite, polypose nasosinusienne) (grade A).
- Une évaluation spécialisée oto-rhino-laryngologique est recommandée d'emblée en cas d'atypies ORL cliniques ou scanographiques (accord professionnel).

Intolérance à l'aspirine

Une intolérance à l'aspirine et aux AINS concerne 15 à 20 % des asthmatiques sévères et 30 à 40 % des asthmatiques avec PNS. Elle s'associe à un risque d'exacerbations. Malgré une sensibilité de l'interrogatoire faible [77,78], il est nécessaire de rechercher des épisodes antérieurs de réactions respiratoires aux AINS. En cas de doute sur le diagnostic et/ou d'indication à l'utilisation d'un AINS, des explorations spécialisées sont nécessaires.

Recommandation n° 3e

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher une intolérance à l'aspirine et aux AINS par l'interrogatoire (grade C). En cas de doute diagnostique ou de nécessité d'utiliser un AINS, une évaluation allergologique est recommandée (accord professionnel).

Tabagisme actif et passif

En France, près de 40 % des asthmatiques sévères ont une histoire tabagique, dont 5 à 10 % ont un tabagisme non sévère [54,61]. Le tabagisme actif est un marqueur prédictif de sévérité de l'asthme. Il s'associe à une augmentation de la morbi-mortalité, une réduction du contrôle, un déclin accéléré de la fonction respiratoire [79–82] et une moindre réponse aux traitements, incluant les corticostéroïdes [83,84] et les biothérapies [85]. L'exposition passive au tabagisme s'associe à une plus grande sévérité de l'asthme et à un surrisque d'exacerbation grave [86]. Le tabagisme représente l'un des principaux éléments modifiables chez l'asthmatique sévère [87]. La consommation de cannabis fumé, de chicha (narguilé) et d'autres produits inhalés expose les patients asthmatiques à des irritants et particules susceptibles de majorer les symptômes et les exacerbations ainsi que d'altérer le contrôle de l'asthme avec un impact suggéré sur l'inflammation bronchique et la fonction respiratoire [88]. L'usage de la cigarette électronique comme outil de sevrage tabagique reste débattu dans l'asthme. Les aérosols délivrés contiennent des composés

irritants (aldéhydes, particules fines, arômes) susceptibles d'induire une hyperréactivité bronchique et d'exacerber les symptômes [89]. L'impact de la cigarette électronique sur le contrôle de l'asthme n'est pas clairement établi.

Recommandation n° 3f

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé d'évaluer la consommation et l'exposition tabagique et aux toxiques inhalés (grade A). Il est recommandé d'encourager le sevrage tabagique pour le patient et sa famille, et de proposer des conseils et ressources thérapeutiques adaptées aux besoins du patient (grade A).

Obésité

La prévalence de l'obésité chez les asthmatiques sévères est de 30 % (15 % dans la population générale française) [54,61]. L'obésité est un facteur de risque indépendant d'aggravation de l'asthme [74,90], impliquant de multiples mécanismes dont des facteurs mécaniques, inflammatoires et hormonaux [91,92]. L'obésité contribue à une diminution de la capacité pulmonaire et une augmentation de l'inflammation systémique, avec un asthme plus difficile à contrôler et une réponse réduite aux CSI [91,92]. De plus, l'obésité peut s'associer à d'autres comorbidités telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO) et le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) [93]. Le phénotype asthme/obésité a été identifié dans les études de cluster [94,95], caractérisé par une prédominance féminine, un asthme d'apparition tardive, souvent non atopique, et une réponse réduite aux corticoïdes inhalés.

Recommandation n° 3g

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher une obésité et les comorbidités associées (accord professionnel). Il est recommandé de prévenir le développement ou l'aggravation de l'obésité particulièrement en cas de cures répétées de corticoïdes systémiques par une prise en charge multidisciplinaire (accord professionnel).

Reflux gastro-œsophagien

Le RGO est observé chez près de 30 % des patients présentant un asthme [74,96], jusqu'à 40 % dans l'asthme sévère [61]. Un RGO symptomatique est associé à un moins bon contrôle de l'asthme, à une altération de la qualité de vie et à un risque accru d'exacerbation. Le traitement d'un RGO symptomatique par des inhibiteurs de la pompe à protons permet d'améliorer modestement l'asthme non contrôlé [97,98]. Dans le cadre de l'asthme, l'utilité de la réalisation d'une pH-métrie en l'absence de symptômes évocateurs de RGO n'a pas été montrée [99].

Recommandation n° 3h

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher par l'interrogatoire un RGO et de le traiter s'il est symptomatique (grade A).

Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

Dans les cohortes françaises, 11 à 14 % des asthmatiques sévères présentent un SAHOS [54,61]. Asthme et SAHOS interagissent, l'un pouvant influencer la sévérité de l'autre. L'inflammation des voies aériennes et systémiques, les interactions neuro-immunitaires et les corticostéroïdes pourraient prédisposer les patients asthmatiques au SAHOS ; l'hypoxie intermittente nocturne majeure l'inflammation des voies aériennes et favorise le remodelage tissulaire, aggravant l'asthme [100]. Le SAHOS est associé à un surrisque d'exacerbations et une altération de la qualité de vie et du contrôle de l'asthme [101]. Le traitement du SAHOS par pression positive continue (PPC) chez les patients asthmatiques sévères permet une diminution des exacerbations, une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie, le niveau de preuve restant toutefois faible [102,103]. En cas d'asthme mal contrôlé, le traitement par PPC peut toutefois être difficile à tolérer [104].

Recommandation n° 3i

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher par l'interrogatoire des éléments évocateurs d'un SAHOS (grade B). La réalisation d'une polygraphie ventilatoire ou d'une polysomnographie n'est recommandée qu'en cas de suspicion clinique de SAHOS, afin de confirmer le diagnostic et de proposer un traitement spécifique (grade B).

Troubles fonctionnels respiratoires

Le syndrome d'hyperventilation (SHV) correspond à un trouble chronique de la mécanique ventilatoire, responsable d'épisodes dyspnéiques et d'une hypocapnie, associé à divers symptômes [48]. Un SHV est présent chez près de 40 % des patients asthmatiques, avec un impact important sur le contrôle de l'asthme [105]. Il se manifeste par un tableau clinique évocateur associant des épisodes dyspnéiques brutaux, une respiration rapide et superficielle, des palpitations, vertiges, douleurs thoraciques, paresthésies des extrémités. Le SHV pur ne comprend classiquement pas de symptômes nocturnes. Les traitements par bronchodilatateurs de courte durée d'action ne sont que peu voire pas efficaces sur les symptômes, avec une utilisation souvent inappropriée de ces traitements. La rééducation respiratoire du SHV peut significativement améliorer les symptômes et le contrôle global de l'asthme [106]. Le questionnaire de Nijmegen peut aider au dépistage du SHV même s'il n'a pas été spécifiquement validé dans l'asthme sévère. Le diagnostic peut être confirmé par une épreuve d'effort

cardiorespiratoire avec évaluation de la VO₂max, un test d'hyperventilation provoquée ou des gaz du sang [48].

Une obstruction laryngée induite (ILO, ou dyskinésie laryngée) peut s'associer à l'asthme. Caractérisée par des épisodes de dyspnée sifflante inspiratoire et un caractère souvent paroxystique, l'ILO est parfois associée à un stridor et peut survenir à l'effort ou lors d'exposition aux irritants ou au stress. Les bronchodilatateurs sont inefficaces. Son diagnostic repose sur l'interrogatoire, les questionnaires dédiés (VCDQ), l'analyse de vidéos de crise, l'exploration fonctionnelle à l'exercice qui peut montrer un aplatissement de la boucle inspiratoire des courbes débit-volume, et surtout la laryngoscopie per-critique qui confirme la fermeture paradoxale en inspiration des cordes vocales [49]. Le traitement repose sur l'information et la compréhension du mécanisme par le patient, et la rééducation orthophonique respiratoire et vocale, complétés par la prise en charge des comorbidités associées (reflux, anxiété, rhinite) [107].

Recommandation n° 3j

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher la présence de troubles fonctionnels respiratoires associés (syndrome d'hyperventilation, obstruction laryngée induite) (accord professionnel).

Facteurs psychologiques et psychosociaux

L'anxiété et la dépression sont fréquemment associées à l'asthme sévère, représentant respectivement 40 % et 15–20 % des patients, et dont les symptômes peuvent être aggravés par la corticothérapie systémique et les exacerbations [54,61]. Ces comorbidités peuvent être dépistées à l'aide de questionnaires validés comme le *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [108]. Ces pathologies peuvent influencer la perception des symptômes respiratoires, réduire l'observance thérapeutique et diminuer la qualité de vie des patients asthmatiques en participant au fardeau de l'asthme [109]. La qualité de vie liée à l'asthme peut être évaluée par des questionnaires standardisés validés comme l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ ou miniAQLQ), le St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ou le Severe Asthma Questionnaire (SAQ), seul outil validé exclusivement dans une population d'asthme sévère [110,111]. Une prise en charge psychologique et psychosociale adaptée peut améliorer la qualité de vie liée à l'asthme [112]. Les patients asthmatiques sévères présentant un trouble anxieux et/ou dépressif doivent bénéficier d'un avis spécialisé et d'une prise en charge globale adaptée.

Comment phénotyper l'asthme sévère ?

L'hétérogénéité clinique et évolutive de l'asthme sévère a amené à la réalisation d'études en clusters, dont l'objectif était de déterminer des sous-groupes de patients présentant des caractéristiques communes. Ces études ont permis d'identifier plusieurs phénotypes d'asthme sévère, caractérisés par des profils inflammatoires différents, pour lesquels

Recommandation n° 3k

- Lors du bilan diagnostique d'asthme sévère, il est recommandé de rechercher des symptômes évocateurs d'anxiété et/ou de dépression et d'évaluer la qualité de vie, de préférence avec des questionnaires standardisés (accord professionnel). Un avis spécialisé est recommandé en cas de symptômes évocateurs d'anxiété et/ou de dépression (accord professionnel).

des biomarqueurs ont été définis et des traitements ciblés ont été développés (biothérapies). La définition des phénotypes de l'asthme sévère repose ainsi sur une combinaison de biomarqueurs et de caractéristiques cliniques incluant l'âge de début, la fonction respiratoire, l'existence de maladies atopiques associées et les comorbidités dont l'obésité et la rhinosinusite chronique avec ou sans PNS [113,114].

Selon les mécanismes immunologiques et inflammatoires prédominants, l'asthme sévère est classé en deux phénotypes inflammatoires principaux : phénotype T2 élevé et phénotype T2 bas [115]. Un phénotype inflammatoire T2 élevé est retenu en présence d'au moins un biomarqueur parmi ceux proposés [7,116–118] :

- valeur de polynucléaires éosinophiles sanguins > 0,15 g/L ;
- valeur de polynucléaires éosinophiles > 2 % dans les expectorations induites ;
- mesure de la FeNO $\geq$ 20 ppb.

Par défaut, un phénotype inflammatoire T2 bas est défini par l'absence des 3 critères ci-dessus.

Asthme sévère de phénotype inflammatoire T2 élevé

Plus de 80 % des patients atteints d'asthme sévère présentent une inflammation de type 2 [119,120]. L'asthme de phénotype inflammatoire T2 élevé comprend différentes présentations cliniques :

- asthme sévère allergique : caractérisé par un début précoce, un contexte atopique, une sensibilisation à au moins un pneumallergène avec des symptômes induits par l'exposition à un pneumallergène perannuel [94,116,121]. Il peut être associé à d'autres maladies atopiques (dermatite atopique, allergies alimentaires) ;
- asthme tardif sévère éosinophile : classiquement caractérisé par un début plus tardif, une PNS ou rhinosinusite chronique associée, fréquente, avec ou sans intolérance aux AINS [122] ;
- asthme sévère avec sensibilisation fongique : caractérisé par une valeur d'IgE totales très élevée, une sensibilisation fongique (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Botrytis*, *Trichophyllum*), un dosage d'IgG fongiques négatif, l'absence de critères scanographiques pour une mycose bronchopulmonaire allergique. Chez ces patients, il existe souvent une altération fonctionnelle respiratoire marquée et un surrisque d'exacerbation grave [123] ;
- asthme exacerbé par les AINS : classiquement caractérisé par un début plus tardif (30–40 ans), une PNS, une altération fonctionnelle respiratoire, une valeur élevée de polynucléaires éosinophiles sériques, l'absence

d'atopie. La prise d'AINS induit dans l'heure qui suit la survenue d'une exacerbation d'asthme potentiellement sévère, une obstruction nasale et une rhinorrhée, voire un flush du visage et des signes digestifs [124].

Plusieurs phénotypes cliniques pouvant coexister, il peut être nécessaire de déterminer le phénotype clinique prédominant afin de guider la stratégie thérapeutique. La coexistence d'une PNS est un marqueur clinique de phénotype inflammatoire T2 élevé et est associée à des exacerbations plus fréquentes [125].

Asthme sévère de phénotype inflammatoire T2 bas

Environ 20 % des patients présentent un asthme sévère sans signe biologique apparent d'inflammation de type 2. L'inflammation bronchique peut être neutrophilique ou paucigranulocytaire, mais aucun biomarqueur robuste n'a été validé pour ce profil. Dans les analyses de clusters, l'asthme sévère T2 bas (précédemment considéré comme « non T2 ») apparaît fréquemment associé à l'obésité, avec un phénotype de début tardif, souvent féminin, caractérisé par une dyspnée d'effort prédominante, des comorbidités métaboliques fréquentes (notamment SAHOS et HTA), une altération marquée du contrôle et de la qualité de vie et une réponse limitée à la corticothérapie [126,127]. Ce phénotype inflammatoire T2 bas constitue néanmoins un ensemble hétérogène de présentations cliniques [128].

Mesures des biomarqueurs

Les valeurs des biomarqueurs pouvant évoluer dans le temps ou être diminuées par un traitement par corticostéroïdes oraux [129], il est important de répéter leur mesure sur au moins trois prélèvements faits à distance de la prise de corticoïdes systémiques, notamment au cours des exacerbations, avant d'exclure un phénotype T2 élevé. Les valeurs « historiques » du taux de polynucléaires éosinophiles sanguins peuvent être utiles [130]. En cas d'absence persistante d'éosinophilie, une mesure de la FeNO (non remboursée en France) est recommandée avant de conclure à un phénotype inflammatoire T2 bas.

Quels sont les examens utiles pour le bilan initial de l'asthme sévère ?

Les examens utiles au diagnostic positif, au diagnostic différentiel et au phénotypage des patients asthmatiques sévères sont présentés dans le [Tableau 5](#).

Comment optimiser la prise en charge de l'asthme sévère ?

Comment optimiser le sevrage tabagique ?

Le sevrage tabagique améliore le contrôle de l'asthme et la qualité de vie du patient. Il diminue l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique, la fréquence et la sévérité des exacerbations, le recours aux traitements d'urgence et

Recommandation n° 4

- Il est recommandé de déterminer et de documenter le phénotype clinique et inflammatoire de l'asthme sévère avant de débuter une biothérapie (grade A).
- Il est recommandé de déterminer le phénotype clinique d'asthme sévère en fonction des caractéristiques cliniques du patient, de l'histoire de la maladie asthmatique et des comorbidités (grade A).
- Il est recommandé de déterminer le phénotype inflammatoire de l'asthme sévère à partir de l'évaluation de biomarqueurs (éosinophiles sanguins > 0,15 g/L, FeNO > 20 ppb) et/ou des comorbidités de type T2 associées (maladie atopique, polyposse nasosinusienne) et/ou de la présence de symptômes d'asthme induits par l'exposition à un pneumallergène perannuel auquel le patient est sensibilisé (grade A).
- Il est recommandé de mesurer les éosinophiles sanguins à distance d'une corticothérapie systémique, et de répéter cette mesure sur au moins 3 prélèvements en cas d'éosinophilie sanguine < 0,15 g/L (accord professionnel). En cas d'absence persistante d'éosinophilie sanguine (< 0,15 g/L) sur au moins trois prélèvements réalisés à distance de la prise de corticoïdes systémiques, il est recommandé de mesurer la FeNO avant de conclure à un phénotype inflammatoire T2 bas (accord professionnel).
- Il est recommandé de déterminer un phénotype inflammatoire T2 bas par défaut, en l'absence de biomarqueur T2 élevé (grade A).

Recommandation n° 5

- Il est recommandé, pour tout patient asthmatique sévère, de réaliser au moins une fois, et avant une intensification thérapeutique ou l'instauration d'une biothérapie, les examens suivants : spirométrie pré- et post-bronchodilatation, scanner thoracique en inspiration, bilan allergologique pour les pneumallergènes (prick test et/ou IgE spécifiques), dosage des polynucléaires éosinophiles sériques, IgE totales, IgE spécifiques antifongiques, sérologie aspergillaire et ANCA (accord professionnel).

les doses de CSI [131–135]. Le conseil d'arrêt du tabac est nécessairement individualisé. Il requiert l'évaluation de la dépendance (test de Fagerström), la recherche d'un trouble anxieux et/ou dépressif associé (échelle HADS) [136] et de l'usage d'autres substances psychoactives (alcool, cannabis, opiacés, cocaïne...) [137].

La prise en charge du sevrage tabagique du patient asthmatique sévère, comme pour la population générale, comprend l'association d'un soutien psychologique et comportemental, associé si besoin à un traitement médicamenteux, comprenant en première intention les traitements nicotiniques de substitution (TNS), et en deuxième intention en cas d'échec des TNS bien utilisés, varénicline ou bupropion [138,139]. Un suivi initial hebdomadaire dans le premier mois, puis mensuel pendant les 3 à 6 mois suivants

est recommandé [140]. L'hypnose peut présenter un intérêt pour certains patients. L'éducation thérapeutique du patient participe à l'arrêt du tabac [141,142].

L'usage de la cigarette électronique avec e-liquide contenant de la nicotine est une aide efficace au sevrage tabagique [143]. Cependant, son usage reste débattu dans l'asthme [144,145]. Le sevrage du cannabis est également recommandé, avec un suivi en addictologie ou en consultation jeunes consommateurs [146].

Recommandation n° 6

- Dans le cadre du sevrage tabagique, il est recommandé d'évaluer la dépendance, en utilisant le test de Fagerström (grade A) et l'existence de trouble anxieux et/ou dépressif à l'aide d'un questionnaire dédié (Echelle HADS) (accord professionnel).
- Dans le cadre du sevrage tabagique, il est recommandé d'assurer un soutien psychologique et comportemental, associé si besoin à un traitement médicamenteux (grade A).
- Dans le cadre de l'aide médicamenteuse au sevrage tabagique, il est recommandé d'utiliser des traitements nicotiniques de substitution en première intention (grade A).

Comment prendre en charge l'obésité ?

Une réduction pondérale, par mesures hygiénodététiques ou chirurgie bariatrique, a montré un impact sur l'asthme dans des études de design différents, d'effectif souvent limité et n'incluant pas spécifiquement de patients asthmatiques sévères [91]. Ainsi, une étude prospective en ouvert a montré sur 22 patients qu'une perte de poids via un régime alimentaire et la prise de sibutramine ou orlistat était associée à une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction pulmonaire [147]. Une étude randomisée australienne a déterminé qu'une perte de poids de 5–10 % permettait d'améliorer les paramètres de l'asthme, aucun asthmatique sévère n'ayant toutefois été inclus [148]. Dans une étude randomisée brésilienne, un régime diététique associé à un réentraînement à l'effort était plus efficace sur la perte de poids, le contrôle de l'asthme et la tolérance à l'effort qu'un régime diététique avec des étirements [149]. Le réentraînement à l'effort était basé sur des exercices aérobiques et de résistance (deux séances par semaine pendant 3 mois) avec une intensité de l'entraînement aérobie de 50–75 % de la VO_2 pic. Les patients effectuaient des exercices de résistance pour les principaux groupes musculaires, utilisaient un accéléromètre et complétaient un journal d'activité physique. Une prise en charge multimodale des patients asthmatiques sévères en situation d'obésité est nécessaire [150].

Il n'existe actuellement aucune étude randomisée contrôlée sur l'effet de la chirurgie bariatrique dans l'asthme ou l'asthme sévère. Des données issues d'études rétrospectives ou prospectives non contrôlées suggèrent un effet sur le contrôle de l'asthme, la diminution des traitements, la prévention des exacerbations et l'amélioration de la fonction pulmonaire [151–154]. Dans une méta-analyse

récente de 13 études, la chirurgie bariatrique permettait un arrêt des traitements anti-asthmatiques chez 54 % des patients [155]. Cependant, cette méta-analyse s'appuyait sur des études peu robustes. Les recommandations de la HAS pour la prise en charge de l'obésité doivent être appliquées aux patients asthmatiques sévères [156].

Bien qu'une inflammation T2 bas soit habituellement observée dans l'asthme associé à l'obésité, une inflammation de type T2 peut être présente chez ces patients [157]. L'effet des biothérapies chez des sujets en situation d'obésité sur la réduction des exacerbations semble identique aux sujets normo-pondéraux (analyses post-hoc des études randomisées) [158,159]. Elles ont également un impact sur la perte de poids des sujets en situation d'obésité, particulièrement ceux traités par CSO au long cours [160,161].

Les agonistes du GLP-1, utilisés dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, ont montré des effets bénéfiques sur le contrôle de l'asthme et la réduction des exacerbations chez les patients asthmatiques en situation d'obésité [162]. Toutefois, aucune donnée spécifique n'est actuellement disponible chez les patients présentant un asthme sévère.

Recommandation n° 7

- Il est recommandé que les patients asthmatiques sévères en situation d'obésité bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire assurée par une équipe spécialisée (accord professionnel).
- Dans le cadre d'un programme de réduction pondérale des patients asthmatiques sévères en situation d'obésité, il est recommandé d'associer un régime diététique à un réentraînement à l'effort basé sur un entraînement aérobie de 50–75 % de la VO_2 pic, en l'absence de contre-indication et en collaboration avec une équipe spécialisée (grade A).
- Chez les patients asthmatiques sévères en situation d'obésité, une chirurgie bariatrique peut être discutée, en fonction de la balance bénéfice-risque et selon les recommandations de prise en charge de l'obésité de la HAS (grade C).
- Chez les patients asthmatiques sévères en situation d'obésité, l'utilisation d'agonistes du GLP-1 peut être envisagée dans le cadre de la prise en charge de l'obésité, en suivant les recommandations en vigueur et sous surveillance spécialisée (accord professionnel).
- Chez les patients asthmatiques sévères en situation d'obésité et avec une indication à une biothérapie, il est recommandé de ne pas retarder l'instauration de la biothérapie (grade C). Il est recommandé d'associer une prise en charge de réduction pondérale à la biothérapie (accord professionnel).

Quelle prise en charge sociale et administrative ?

Comme de nombreuses maladies chroniques, l'asthme est marqué par des disparités sociales. La prévalence de l'asthme est en effet plus élevée dans les ménages au

revenu < 550 euros par unité de consommation, chez les personnes au chômage et celles n'ayant pas atteint le premier cycle de scolarité [163,164]. Dans l'étude FASE-CPHG, 63 % des patients asthmatiques sévères avaient un niveau d'études inférieur au baccalauréat et 58 % étaient inactifs ou retraités [61]. Le statut socioéconomique est associé à plusieurs facteurs favorisants ou comorbidités de l'asthme sévère, dont l'obésité [165], le tabagisme [166] et les expositions domestiques, notamment dans les logements insalubres. Une étude récente coréenne portant sur 115 asthmatiques sévères a montré une majoration du risque d'exacerbation chez les patients vivant dans des logements dont la cuisine et la salle de séjour n'étaient pas séparées [167]. Les disparités géographiques et sociales peuvent également jouer un rôle en termes d'accès aux soins [54] et de recours au traitement chez les asthmatiques sévères [164].

Une exonération du ticket modérateur peut être proposée. Les affections de longue durée (ALD) nécessitent par définition un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. En cas d'ALD, le médecin traitant établit un protocole de soins, périodiquement révisable, définissant les actes et les prestations nécessités par le traitement de la pathologie pour lesquels la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée. L'exonération initiale est accordée pour une durée de 10 ans, renouvelable. L'asthme sévère peut relever de l'exonération du ticket modérateur s'il répond à des critères précis de sévérité clinique et de traitements. Les actes et prestations concernent les consultations médicales, actes de biologie, explorations fonctionnelles respiratoires et autres explorations, traitements et vaccinations, ainsi que les dispositifs médicaux définis selon les recommandations de la HAS [168].

La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) est une décision administrative qui permet de bénéficier d'un ensemble de mesures favorisant le maintien dans l'emploi ou l'accès à un nouvel emploi. Les conditions d'obtention de la RQTH sont : (1) les possibilités d'obtenir ou de conserver un emploi sont réduites du fait de la dégradation d'au moins une fonction physique, sensorielle, mentale ou psychique, et (2) être âgé de plus de 16 ans, voire 15 ans en cas d'apprentissage. La demande de RQTH est individuelle. Le patient ou son représentant légal doit en faire la demande auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) du lieu de résidence du demandeur. Le médecin du travail disposant de formulaires spécifiques permettant de bénéficier d'une procédure accélérée, il est conseillé d'initier la demande par son intermédiaire. La RQTH est accordée par la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) pour une durée de 1 à 10 ans et est renouvelable à vie en cas de handicap définitif [169].

Activité physique et réadaptation respiratoire

Activité physique

L'activité physique doit être encouragée chez tous les patients asthmatiques sévères, car elle contribue à améliorer la tolérance à l'effort et la dyspnée, tout en participant au contrôle pondéral et en réduisant les symptômes dépressifs fréquemment associés [170,171]. Le patient peut être accompagné par un éducateur ou un coach sportif formé,

Recommandation n°8

- Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients asthmatiques sévères dont le statut socioéconomique et le niveau éducatif sont bas (accord professionnel).
- Il est recommandé de rechercher un potentiel handicap professionnel chez tous les patients asthmatiques sévères et de les informer de la possibilité d'une reconnaissance de qualité de travailleur handicapé (RQTH) (accord professionnel).

afin de construire un programme individualisé et sécurisé (Maisons Sport-Santé). Lorsqu'une activité physique adaptée est indiquée, elle doit être encadrée par un kinésithérapeute, un enseignant à l'activité physique adaptée (EAPA) ou autre professionnel de santé qualifié [172].

Réadaptation respiratoire

La réadaptation respiratoire (RR) est une intervention globale et personnalisée intégrant un réentraînement à l'exercice avec reprise d'activité physique adaptée, une éducation thérapeutique, un bilan et un suivi nutritionnel et une prise en charge psychosociale. Elle a pour objectifs l'amélioration de la capacité fonctionnelle à l'effort, le développement de changements de comportement nécessaires à l'amélioration de sa santé et de sa qualité de vie, et l'adhésion à long terme à ces comportements. En termes de symptômes, les objectifs sont l'amélioration de l'essoufflement et de la tolérance à l'effort dans les activités de la vie quotidienne et une amélioration de la qualité de vie avec une reprise des activités sociales et des sorties.

Un programme de RR de 4 à 12 semaines a montré un bénéfice dans l'asthme en termes de capacité à l'exercice et de qualité de vie. L'impact sur le contrôle de l'asthme n'est cependant pas montré. Quelques études ont montré un bénéfice dans l'asthme sévère, avec une amélioration de la dyspnée et de la fatigue, une amélioration des capacités à l'exercice et, pour une étude, une amélioration du score de contrôle ACQ et une diminution du nombre de cures courtes de CSO, avec des bénéfices maintenus jusqu'à plus d'un an après la RR [173–176]. Les effectifs inclus dans ces études sont toutefois limités et ces données doivent être confirmées par des évaluations futures.

La RR doit être proposée aux patients asthmatiques sévères qui présentent une dyspnée, une intolérance à l'exercice ou une diminution de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne malgré une prise en charge optimale de l'asthme et en l'absence de contre-indication cardiovasculaire. Les modalités de la RR sont adaptées à chaque patient, débutant par une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire au repos et à l'effort. Il est recommandé d'initier la RR par un stage d'au moins 12 séances (habituellement 20) sur une période de 6 à 12 semaines, comprenant un réentraînement à l'effort en endurance et en force, des séances d'éducation thérapeutique sur les mesures hygiénodietétiques, la relaxation et des exercices de respiration ou de cohérence cardiaque. Elle est assurée par une équipe pluridisciplinaire.

Pour un maintien à long terme des bénéfices de la RR, il est proposé de maintenir une activité physique adap-

tée 3 à 5 fois par semaine pendant 30 à 45 minutes, à une intensité suffisante (seuil de dyspnée), d'intégrer cette activité physique dans la vie quotidienne et de poursuivre l'accompagnement. Une plaquette d'information sur la réhabilitation respiratoire est disponible sur la page du Groupe Alvéole du site internet de la SPLF [177].

Recommandation n° 9

- Il est recommandé d'encourager tout asthmatique sévère à avoir une activité physique régulière, adaptée à ses capacités (grade B).
- Il est recommandé de proposer un programme de réadaptation respiratoire aux patients asthmatiques sévères qui présentent une dyspnée, une intolérance à l'exercice ou une diminution de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne malgré un traitement médicamenteux optimisé (grade A).

Quelle éducation thérapeutique ?

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge des patients asthmatiques, en particulier dans l'asthme non contrôlé et l'asthme sévère. L'ETP est définie comme un ensemble d'activités coordonnées, impliquant une méthode pédagogique partant des connaissances antérieures, des représentations, des croyances et des expériences singulières des patients pour élaborer avec eux de nouveaux savoirs utiles leur permettant de devenir acteurs dans la gestion de leur pathologie chronique (bilan éducatif partagé). Il s'agit d'une approche centrée sur le patient, ses besoins, ses connaissances, ses compétences et ses ressources. Dans l'asthme, l'ETP vise à renforcer l'alliance thérapeutique, l'observance des soins et les compétences du patient, notamment en matière d'autogestion en cas de symptômes d'asthme ou d'exacerbation, afin d'améliorer le contrôle de la maladie et la qualité de vie.

Les patients asthmatiques sévères expriment des besoins fréquents et variés en termes d'éducation thérapeutique [178]. Les programmes d'ETP sont conçus pour être adaptés à chaque patient en fonction des besoins, du contexte socioculturel et des souhaits du patient. Ils comprennent généralement des informations sur l'asthme, une formation à l'utilisation correcte des inhalateurs, une formation à l'autogestion des symptômes de l'asthme, basée sur l'autoévaluation des symptômes et du débit expiratoire de pointe, l'utilisation d'un plan d'action écrit [179] et la notion de décision partagée avec l'équipe soignante.

L'ETP peut être réalisée dans le cadre de séances individuelles ou en groupe, en présentiel ou en distanciel, avec des outils le plus souvent différents d'un centre d'ETP à l'autre. L'ETP peut être réalisée par des médecins, des infirmiers ou des kinésithérapeutes formés à l'ETP et peut faire intervenir un patient témoin ou partenaire. Le pharmacien devient progressivement un acteur important de l'environnement éducatif.

La liste des structures d'ETP dédiées à l'asthme en France est disponible sur le site Asthme et Allergies (<https://rezoaa.org>).

Les outils digitaux (inhalateur connecté, applications mobiles) montrent un intérêt pour les changements de comportement et d'attitude des patients face à leur traitement, en particulier pour les outils ayant un contenu ludique et interactif [180]. Toutefois, leur hétérogénéité rend difficile l'évaluation de leur efficacité et de leur pertinence [181].

Recommandation n° 10

- Il est recommandé de proposer systématiquement aux patients asthmatiques sévères de participer à un programme d'éducation thérapeutique (accord professionnel).

Quelle prise en charge vaccinale ?

Les exacerbations d'asthme d'origine virale sont fréquentes (60–80 % des exacerbations). Elles impliquent notamment le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus grippe et le métapneumovirus [182]. Le rôle du SARS-CoV-2 dans l'exacerbation d'asthme est débattu [182,183]. L'asthme est associé à un surrisque d'infection invasive à pneumocoque compliquant volontiers une infection virale [184], un surrisque de zona [185] et un risque d'infection respiratoire plus sévère pour la grippe, le VRS et la coqueluche [186–190]. La vaccination est efficace pour prévenir ces infections [191].

Chaque consultation ou hospitalisation est une opportunité de vaccination. Les co-administrations vaccinales sont possibles avec des sites d'injection différents. L'usage est de se limiter à 3 vaccins le même jour [192]. Un épisode infectieux non sévère ou une exacerbation d'origine non allergique ne contre-indique pas la vaccination (<https://guide-vaccination.fr>). Chez le patient allergique, la vaccination est possible en l'absence d'allergie grave connue à l'un des composants du vaccin ou d'antécédents de réaction allergique grave lors d'une précédente injection [193]. En particulier, la vaccination grippale par un vaccin cultivé sur œuf est possible chez l'allergique à l'œuf [194]. Il est possible d'administrer les vaccinations recommandées sans adaptation particulière chez les patients sous biothérapie, y compris les vaccins vivants [195]. Il est toutefois conseillé de ne pas administrer la biothérapie et la vaccination le même jour afin de pouvoir différencier les événements indésirables potentiels. Il n'y a pas d'arguments pour une moins bonne efficacité/tolérance de la vaccination en cas de traitement par biothérapie [196]. Il n'y a pas de risque de dégradation du contrôle de l'asthme ni de moindre efficacité de la biothérapie en cas de vaccination. L'entourage des patients asthmatiques sévères et le personnel soignant doivent être spécifiquement vaccinés contre la grippe, le SARS-CoV-2, la coqueluche et le VRS (à partir de 65 ans) [197]. Un guide pratique de vaccination en pneumologie est disponible sur le site de la SPLF

(<https://guide-vaccination.fr>).

Recommandation n° 11

- Il est recommandé de vacciner les patients asthmatiques sévères contre :
 - la grippe annuelle à dose standard (ou haute dose ou vaccin avec adjuvant chez les sujets de 65 ans et plus) (grade B) ;
 - le SARS-CoV-2 selon les recommandations en vigueur avec des vaccins adaptés à l'épidémiologie (grade C) ;
 - le pneumocoque selon les recommandations en vigueur (grade C) ;
 - le VRS à partir de 65 ans (grade C) ;
 - la coqueluche lors des rappels dTP à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans et à chaque grossesse (accord professionnel) ;
 - le zona à partir de 65 ans en population générale et à partir de 18 ans chez l'immunodéprimé (dont corticothérapie orale au long cours) (accord professionnel).
- Il est recommandé d'administrer les vaccinations indiquées sans adaptation particulière chez les patients sous biothérapie (accord professionnel).
- Il est recommandé de ne pas administrer l'injection de biothérapie et la vaccination le même jour afin de pouvoir différencier les événements indésirables potentiels (accord professionnel).
- Il est recommandé que l'entourage des patients asthmatiques sévères (à partir de 65 ans) et le personnel soignant soient vaccinés contre la grippe, le SARS-CoV-2, la coqueluche et le VRS (accord professionnel)

Quelle est la stratégie thérapeutique médicamenteuse dans l'asthme sévère ?

Quelle place/quels risques pour les anticholinergiques ?

Les traitements inhalés anticholinergiques, par leur action sur les récepteurs à l'acétylcholine, agissent sur la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, l'inflammation et le remodelage des voies aériennes [198]. Dans l'asthme sévère, un traitement par anticholinergiques de longue durée d'action (ACLA) peut être associé à une association CSI/ β 2LA (trithérapie).

Les études portant sur l'effet d'une triple thérapie inhalée dans l'asthme sévère [199–202] ont montré une efficacité globale en termes de réduction de la fréquence des exacerbations sévères et d'amélioration du VEMS à 24–26 semaines de traitement comparativement à une bithérapie CSI/ β 2LA. Dans une méta-analyse récente, l'efficacité de la triple thérapie a été observée pour les patients ayant au moins 1 exacerbation dans l'année précédant l'initiation du traitement : il n'était pas observé de différence entre une triple thérapie et une association CSI/ β 2LA chez les patients n'ayant pas d'exacerbation

avant l'initiation du traitement [203]. En dehors du nombre d'exacerbations dans l'année précédente, il n'existe pas de critère d'efficacité d'un traitement par ACLA.

Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité d'un traitement additionnel par ACLA à une biothérapie.

Les principaux effets indésirables décrits des ACLA sont des réactions d'hypersensibilité immédiate, des bronchospasmes paradoxaux et une aggravation du glaucome aigu à angle étroit et de la rétention urinaire [204]. Ces deux dernières pathologies nécessitent donc une surveillance étroite en cas d'utilisation des anticholinergiques.

Recommandation n° 12

- Il est recommandé d'utiliser préférentiellement un β 2LA plutôt qu'un ACLA en association avec un CSI dans le cadre d'une bithérapie inhalée pour le traitement d'un asthme sévère (accord professionnel). En cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication à un β 2LA, il est recommandé de maintenir un traitement de fond par CSI, seuls ou associés à un ACLA (accord professionnel).
- Il est recommandé de considérer comme option thérapeutique une triple thérapie associant CSI, β 2LA et ACLA chez les patients asthmatiques sévères ayant au moins une exacerbation dans les 12 mois précédant, sans qu'une prescription d'une triple thérapie inhalée ne soit un préalable indispensable à la prescription d'une biothérapie (grade A).
- Il est recommandé de ne pas prescrire d'anticholinergique de longue durée d'action en l'absence d'exacerbation au cours des 12 derniers mois chez des patients traités par CSI/ β 2LA (grade A).

Quelle place/quels risques pour l'azithromycine ?

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques dont les propriétés immunomodulatrices ont été montrées dans une étude portant sur la panbronchiolite diffuse [205]. Les macrolides et particulièrement l'azithromycine sont utilisés dans de nombreuses indications en pneumologie, dont plusieurs affections bronchiques chroniques, toutefois en dehors du cadre de l'AMM.

Plusieurs études randomisées contrôlées ont été réalisées dans l'asthme sévère. Dans l'étude AZISAST, 109 patients asthmatiques sévères ont reçu soit un placebo ($n=54$) soit de l'azithromycine (250 mg 3 fois par semaine, $n=55$) pendant 26 semaines [199] ; la différence en termes de nombre d'exacerbations sévères n'était pas statistiquement significative. Dans une analyse post-hoc, le nombre d'exacerbations sévères était diminué chez les patients non éosinophiliques (éosinophilie sanguine $\leq 0,2$ g/L). Plus récemment, l'essai randomisé contrôlé AMAZES a montré une efficacité significative de l'azithromycine 500 mg 3 fois par semaine comparativement à un placebo sur la réduction des exacerbations chez les asthmatiques sévères quel que soit le profil inflammatoire des patients [206]. Dans une analyse post-hoc, une diminution de la charge en *Haemophilus influenzae* était observée mais

avec une augmentation globale des résistances bactériennes [207]. Le rapport coût/efficacité est favorable à l'utilisation de l'azithromycine pour la prévention des exacerbations sévères pour les patients asthmatiques sévères [208]. Une méta-analyse (25 études, 1973 patients) a montré une réduction significative des exacerbations sévères d'asthme avec l'azithromycine ; cependant, les données étaient principalement menées par l'étude AMAZES qui a inclus 420 patients. Aucune étude n'a comparé l'azithromycine aux biothérapies. L'intérêt de l'utilisation de l'azithromycine en traitement aigu des exacerbations n'a pas été démontré [209].

La durée optimale du traitement par azithromycine n'est pas établie mais est classiquement de plusieurs mois. Le bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué, et le traitement par azithromycine doit être arrêté en l'absence de critère objectif d'efficacité.

Des effets indésirables graves cardiovasculaires ont été décrits (torsade de pointe, décès) lorsque l'azithromycine est administrée en traitement de courte durée, même si cet effet indésirable reste débattu [210,211]. Aucun effet indésirable cardiovasculaire grave chez des patients avec des pathologies pulmonaires chroniques traités par azithromycine au long cours n'a été observé dans des études rétrospectives [212,213]. Un QT long est un facteur de risque de ce type d'effets indésirables et justifie la réalisation systématique d'un électrocardiogramme avant le début du traitement.

Une toxicité otologique dose-dépendante a été décrite [214]. Une baisse significative de l'audition a été montrée chez 25 % des patients atteints de BPCO traités par azithromycine 250 mg par jour pendant 1 an contre 20 % dans le groupe placebo ($p=0,04$) [215]. Il est suggéré de limiter l'utilisation d'azithromycine en cas de troubles auditifs préexistants, justifiant la réalisation d'un audiogramme préalable, ou d'apparition de troubles auditifs en cours de traitement.

Recommandation n° 13

- L'azithromycine peut être une option thérapeutique pour la prévention des exacerbations d'asthme dans l'asthme sévère de l'adulte (grade A). Il est suggéré de proposer un traitement par azithromycine aux patients asthmatiques sévères non contrôlés non éligibles aux biothérapies, dans le respect des contre-indications, et après discussion en réunion de concertation asthme (accord professionnel).
- En cas d'utilisation de l'azithromycine pour la prévention des exacerbations dans l'asthme sévère, il est recommandé d'utiliser la posologie de 500 mg 3 fois par semaine (grade B).
- Il est indispensable de réaliser un électrocardiogramme et un audiogramme avant le début d'un traitement par azithromycine (grade A).

Quelle place/quels risques pour l'immunothérapie allergénique ?

L'immunothérapie allergénique (ITA) consiste en l'administration de faibles doses d'allergène afin d'induire une tolérance immunologique. L'ITA aux acariens est recommandée par la SPLF dans le traitement de l'asthme allergique [216]. Le positionnement de l'ITA aux acariens dans le traitement de l'asthme sévère n'est pas abordé explicitement dans ces recommandations. Pour les autres pneumallergènes, les données sont insuffisantes pour recommander une désensibilisation dans l'asthme sévère. Il est important de rappeler que l'asthme non contrôlé est une contre-indication à l'ITA.

Les données sur l'efficacité de l'ITA dans l'asthme sévère sont parcellaires. Une étude randomisée contrôlée a comparé l'effet de l'ITA aux acariens à un placebo sur la réduction des exacerbations modérées à sévères chez des patients asthmatiques non contrôlés (ACQ5 entre 1 et 1,5) malgré une dose de CSI entre 400 et 1200 µg/j [217]. Dans cette étude, la corticothérapie inhalée était progressivement diminuée afin d'analyser l'effet de l'immunothérapie. Comparativement au groupe placebo, le groupe traité par ITA aux acariens présentait une diminution significative des exacerbations modérées à sévères. Une méta-analyse récente concluait qu'il n'était pas possible de se prononcer sur l'effet de l'ITA dans l'asthme sévère faute de données scientifiques robustes [218]. Il n'existe pas de données concernant l'ITA dans l'asthme pour les autres pneumallergènes (phanères d'animaux, pollens, moisissures).

Dans les études anciennes d'ITA administrée par voie sous-cutanée, les patients asthmatiques non contrôlés présentaient un risque plus élevé de réactions systémiques, plus fréquentes et plus sévères pour les pneumallergènes [219,220]. Les études plus récentes, incluant l'ITA sous-cutanée, sont plus rassurantes. Une étude rétrospective incluant 65 855 patients dont 1072 asthmatiques sévères a montré une proportion de réactions sévères de grade III ou IV similaire entre les asthmes sévères et non sévères [221]. Dans les études randomisées sur l'ITA sublinguale, aucune réaction systémique n'a été observée chez les patients asthmatiques dans la majorité d'entre elles [222]. Une contre-indication historique de l'ITA est un VEMS < 70 %, des études anciennes ayant montré un surrisque de déséquilibre de l'asthme avec l'ITA sous-cutanée si le VEMS était < 70 % [223]. Aucune étude n'a été réalisée avec l'ITA sublinguale.

L'association d'un traitement par biothérapie et d'une ITA a été suggérée, mais les données scientifiques sont insuffisantes pour émettre des recommandations [224,225].

Recommandation n° 14

- Il est recommandé que l'initiation d'une immunothérapie allergénique sublinguale aux acariens dans l'asthme sévère soit discutée au cas par cas en réunion de concertation asthme uniquement chez des patients sans exacerbation, contrôlés sous traitement (y compris sous biothérapie), avec un VEMS ≥ 70 % (accord professionnel).

Tableau 6 Principales complications induites par la corticothérapie orale [237].

Principales complications	OR si dose > 10 mg/j	OR si dose 5–10 mg/j
Infections	2,43	2,25
Troubles gastro-intestinaux	1,96	2,02
Trouble musculaire ou squelettique, ostéoporose	2,42	2,28
Pathologie cardiovasculaire, HTA	1,73	1,77
Pathologie métabolique, obésité	1,35	1,32
Trouble psychiatrique, anxiété, dépression	1,74	1,73
Dermatoporose	1,66	1,42
Cataracte	1,19	1,09

Quelle place/quels risques pour la corticothérapie orale ?

Les corticostéroïdes systémiques ont une place non débattue dans la prise en charge des exacerbations d'asthme, avec une dose recommandée maximale de 0,5 mg/kg/j pour une durée d'environ 5 jours. Une décroissance progressive des doses semble inutile [226].

Les CSO ne doivent être prescrits au long cours qu'en ultime recours dans la prise en charge des patients asthmatiques sévères [227], la plupart des biothérapies ayant montré leur efficacité d'épargne cortisonique [228–230]. On notera qu'il existe dans ces études de nombreux patients des bras placebo pour lesquels un sevrage cortisonique a pu être obtenu, suggérant qu'une part importante des patients est traitée par CSO de manière inappropriée [231].

La majorité des patients asthmatiques sévères, jusqu'à 93 % dans une étude britannique [232], présente des effets indésirables attribuables à un traitement par CSO. Le risque de présenter un ou plusieurs effets indésirables, aigus ou chroniques, augmente avec la dose cumulée de CSO [233]. Dans l'asthme, de nombreuses études ont été menées sur le sujet et ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature [234] et d'un consensus professionnel [235]. Un groupe d'experts sous l'égide de la SPLF a émis des propositions pratiques [236], recommandant notamment de calculer la dose annuelle de corticothérapie reçue en incluant les cures courtes et la corticothérapie inhalée, et d'adresser les patients asthmatiques traités par CSO au long cours ou avec une dose annuelle cumulée ≥ 1 g dans un centre spécialisé.

Les principales complications sont résumées dans le Tableau 6 [237]. L'ostéoporose, les complications cardiovasculaires, l'augmentation du risque d'infection (pneumonie, zona), le diabète, les troubles anxiodépressifs, l'obésité [238] apparaissent peu réversibles, même s'il existe très peu de données sur ces points. L'introduction précoce des biothérapies peut limiter leur apparition [239].

L'insuffisance surrénalienne est une pathologie grave, survenant classiquement lors de la décroissance d'une corticothérapie prolongée. Une insuffisance surrénalienne doit être recherchée avant de diminuer la posologie de CSO en dessous des doses physiologiques (5 mg/j prednisone ou 15 mg/j hydrocortisone), chez les patients à risque d'insuffisance surrénalienne. Le risque est associé à la posologie et à la durée de CSO, estimé à 2,4 % pour une dose < 10 mg/j (équival. prednisone), 8,5 % pour une dose 10–20 mg/j, 21,5 % pour une dose > 20 mg/j

[237]. L'insuffisance surrénalienne n'est toutefois que rarement définitive. Dans l'étude PONENTE, moins de 30 % des patients avaient un statut d'insuffisance surrénalienne complète à la fin de l'année de sevrage et environ 16 % une insuffisance surrénalienne relative [240].

Recommandation n° 15

- Il est recommandé d'utiliser une corticothérapie systémique en cure courte dans le traitement d'une exacerbation grave d'asthme (grade A).
- Il est recommandé chez les asthmatiques sévères de calculer la dose annuelle de corticothérapie reçue en incluant les cures courtes (accord Professionnel).
- Il est recommandé une diminution systématique et supervisée de la corticothérapie systémique continue en utilisant des marqueurs objectifs de contrôle de la maladie (accord professionnel).
- Il est recommandé d'évaluer systématiquement chez les patients asthmatiques sévères sous corticothérapie systémique (cures répétés et/ou au long cours) : poids, taille, tension artérielle, ostéodensitométrie, évaluation du risque fracturaire, glycémie à jeun/HbA1c, bilan lipidique (accord professionnel).
- Il est recommandé de rechercher systématiquement une insuffisance surrénalienne lors de la diminution ou du sevrage d'une corticothérapie systémique (accord professionnel).

Quelle place/quels risques pour les biothérapies ?

Quand introduire une biothérapie ?

Les biothérapies de l'asthme ont marqué une avancée significative dans la prise en charge de l'asthme sévère [241]. Toutes les biothérapies actuellement disponibles pour le traitement de l'asthme sévère sont des anticorps monoclonaux qui ciblent des éléments clés de la réponse inflammatoire des voies aériennes. Cinq biothérapies administrées par voie sous-cutanée sont disponibles en France : omalizumab (Xolair®), mépolizumab (Nucala®), benralizumab (Fasenra®), dupilumab (Dupixent®) et tézépélumab (Tezspire®) [242]. Le reslizumab (Cinqaero®), administré par voie intraveineuse, est également disponible mais n'est pas remboursé à ce jour ; son utilisation reste donc limitée

à certains contextes spécifiques [243]. Le depemokimab, un anticorps anti-IL-5 de demi-vie ultra-longue, n'est pas disponible en France au moment de la rédaction de ces recommandations [244].

Ces biothérapies ont démontré, dans les essais cliniques, une réduction significative du nombre d'exacerbations graves, un gain en qualité de vie et une amélioration du VEMS, avec une efficacité particulièrement marquée chez les patients présentant une inflammation T2 élevée persistante. Certaines molécules ont également montré un effet d'épargne cortisonique, permettant de diminuer la dose ou d'arrêter les CSO chez une proportion importante de patients. Les caractéristiques spécifiques de chaque molécule, leurs modalités pratiques d'administration et leurs résultats d'efficacité sont détaillés dans le [Tableau 7](#).

Dans l'ensemble des essais cliniques de phase 3 ayant démontré l'efficacité des biothérapies, ces dernières ont systématiquement été évaluées en association avec un traitement inhalé optimisé (CSI $\pm$ β 2LA et autres contrôleurs), qui était maintenu pendant toute la durée de l'étude. Aucune biothérapie n'a été testée en monothérapie. L'ensemble de ces données conforte la place des biothérapies comme traitement additionnel dans l'asthme sévère, dans le respect des autorisations de mise sur le marché (AMM) propres à chaque molécule [242]. Il convient de souligner qu'un effet placebo important est observé dans les essais de phase 3. La plupart des études comportent une période initiale d'observation et d'optimisation du traitement inhalé avant la randomisation, permettant déjà une amélioration clinique notable liée à la correction des facteurs de non-contrôle [250,258,259]. Ceci souligne l'importance des étapes d'optimisation de la prise en charge préalable détaillées ci-dessus avant l'introduction d'une biothérapie.

Des biosimilaires ont récemment été développés. Un biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence. Des données d'efficacité ont été publiées pour 2 biosimilaires d'omalizumab : (i) un essai randomisé contrôlé comparant le biosimilaire P043 à omalizumab dans une population asthmatique allergique modéré à sévère ($n=256$) montrant une équivalence en termes de réduction du nombre d'exacerbations, VEMS et score ACT [260] ; et (ii) un essai randomisé contrôlé comparant le biosimilaire CT-P39 à omalizumab dans l'indication urticaire chronique spontanée ($n=619$), montrant une efficacité et un profil de sécurité équivalents [261]. Cette molécule, commercialisée sous le nom d'Omlyclo®, est disponible dans les indications asthme sévère allergique à partir de 12 ans, polyposse nasosinusienne et urticaire chronique spontanée.

Comment choisir la biothérapie ?

Dans la pratique, une proportion significative de patients est éligible à plusieurs biothérapies. Ainsi, le choix d'une biothérapie doit être discuté au cours d'une réunion de concertation asthme (RCA), en tenant compte des données d'efficacité des traitements, de l'existence de biomarqueurs d'efficacité, du statut allergique, de la présence d'une comorbidité potentiellement traitable par la biothérapie (PNS, dermatite atopique) comme détaillé ci-après et

Recommandation n° 16

- Il est recommandé de proposer un traitement par biothérapie chez les patients atteints d'asthme sévère, défini comme un asthme non contrôlé malgré un traitement de fond inhalé optimisé (CSI à forte dose + β 2LA $\pm$ un autre traitement de fond), et après prise en charge des facteurs associés de non-contrôle (technique d'inhalation, observance, comorbidités, expositions) et en présence d'au moins deux exacerbations ayant nécessité une cure courte de corticoïdes oraux dans les 12 mois précédents (grade A).
- Il est recommandé de maintenir un traitement de fond inhalé contenant au minimum un CSI chez les patients traités par biothérapie pour asthme sévère (grade A).
- Il est suggéré d'utiliser les biosimilaires de biothérapies dans les mêmes conditions que la molécule de référence, en respectant les indications de l'AMM (grade B).

dans le [Tableau 7](#). Le choix d'une biothérapie doit également tenir compte des projets de grossesse [262]. Il doit enfin prendre en compte les préférences du patient, notamment en termes de fréquence des injections. En effet, les objectifs du médecin pouvant différer de ceux du patient [263,264], l'introduction du traitement doit être le fruit d'une décision médicale partagée avec le patient, après information loyale et claire sur les modalités d'utilisation, les bénéfices attendus et effets indésirables possibles.

Selon les marqueurs biologiques et cliniques d'efficacité

Différents biomarqueurs d'efficacité des biothérapies ont été identifiés. Un taux élevé d'éosinophiles sanguins et une valeur élevée de la FeNO avant l'initiation du traitement ont été décrits comme facteurs prédictifs de réponse à certaines biothérapies ([Tableau 7](#), [Fig. 1](#)) [265].

Le choix d'une biothérapie peut également être guidé par les caractéristiques cliniques associées. Ainsi, plusieurs molécules ont montré une efficacité dans la PNS, même si toutes ne disposent pas de l'AMM dans cette indication. De même, certaines biothérapies présentent un intérêt particulier chez les patients avec asthme allergique ou en présence de comorbidités atopiques telles que la dermatite atopique, renforçant leur pertinence dans ces contextes ([Tableau 7](#), [Fig. 1](#)).

Selon l'efficacité comparée

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'efficacité des biothérapies de l'asthme entre elles. Cependant, plusieurs études ont cherché à les comparer de façon indirecte, dans le cadre de méta-analyses ou d'études observationnelles.

Trois méta-analyses ont été récemment publiées :

- Nopsoson et al. [266] ont inclus 10 essais randomisés contrôlés (patients ≥ 12 ans, éosinophiles sanguins $\geq 0,3$ g/L, $n=9201$ sujets) et n'ont pas montré de différence cliniquement significative entre tézépelumab, mépolizumab, benralizumab et dupilumab sur le taux

Tableau 7 Caractéristiques des biothérapies disponibles en France.

	Omalizumab	Mépolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tézépelumab	Ref.
Mécanisme d'action	Anti-IgE	Anti-IL5	Anti-IL5R α	Anti-IL4R α	Anti-TSLP	[241]
Indication	Asthme sévère allergique	Asthme sévère éosinophile	Asthme sévère éosinophile	Asthme sévère T2	Asthme sévère	[242]
Mise à disposition en France	2006	2018	2019	2021	2023	[242]
Présentation	Seringue pré-remplie et stylo	Seringue pré-remplie et stylo	Seringue pré-remplie et stylo	Seringue pré-remplie et stylo	Seringue pré-remplie et stylo	[242]
Dosage et schéma d'administration	auto-injecteur 75 à 600 mg s.c. toutes les 2 à 4 semaines, selon le poids corporel et le niveau initial des IgE totales sériques	auto-injecteur 100 mg s.c. toutes les 4 semaines	auto-injecteur 30 mg s.c. toutes les 4 semaines (3 premières doses) puis toutes les 8 semaines	auto-injecteur Dose initiale 600 mg s.c, puis 300 mg ^a (ou 400 mg s.c, puis 200 mg) tous les 14 jours	auto-injecteur 210 mg s.c toutes les 4 semaines	[242]
Biomarqueur prédictif d'efficacité	PNE sanguins et FeNO élevés	PNE sanguins et FeNO élevés, PNS	PNE sanguins et FeNO élevés, PNS	PNE sanguins et FeNO élevés PNS	PNE sanguins et FeNO élevés PNS	[228,245–249]
Effet sur						
Exacerbations	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	[247,250–254]
Symptômes	Inconstant	Oui	Oui	Oui	Oui	[247,249,253–256]
VEMS	Inconstant	Oui	Oui	Oui	Oui	[247,249,253–256]
Qualité de vie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	[247,249,253–256]
Épargne cortisonique	Pas d'étude spécifique	Oui	Oui	Oui	Non	[228,230,231,240,257]
Autres indications en France au 09 juin 2026	Urticaire chronique spontanée	PNS, GEPA, SHE		PNS, dermatite atopique, prurigo nodulaire		[242]

^a Si CSO, dermatite atopique ou polypose nasosinusienne.

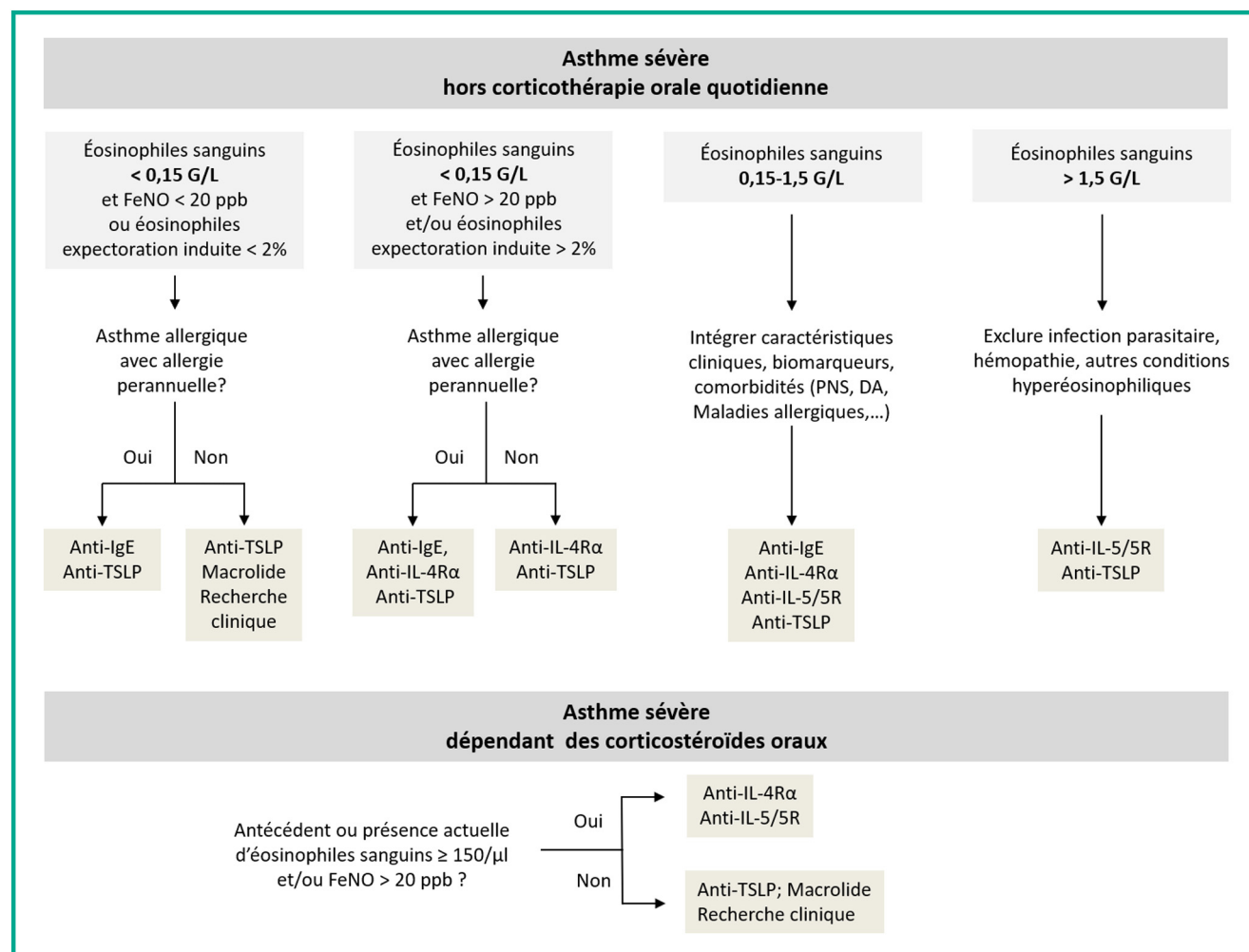


Figure 1. Algorithme de prise en charge par biothérapies dans l'asthme sévère.

d'exacerbations, le VEMS pré-bronchodilatation ou le contrôle de l'asthme (score ACQ) ;

- la méta-analyse de Phinyo et al. [267] incluant 7 essais randomisés contrôlés portant sur des patients asthmatiques sévères cortico-requérants ($n = 1052$ sujets) n'a pas montré de différence de réduction de la dose de CSO entre benralizumab, dupilumab et mépilizumab ;
- la méta-analyse de Menzies-Gow et al. [268] incluant 16 essais randomisés contrôlés (patients ≥ 12 ans) n'a pas montré de différence significative entre tézépelumab, mépilizumab, benralizumab, dupilumab, omalizumab et reslizumab sur le taux annualisé d'exacerbations.

Des études observationnelles multicentriques prospective ($n = 1$) et rétrospectives ($n = 5$) ont montré :

- l'absence de différence significative entre reslizumab, mépilizumab et dupilumab à 12 mois sur le taux d'exacerbation, le VEMS et le contrôle de l'asthme (score ACT, $n = 141$) [269] ;
- l'absence de différence entre mépilizumab, benralizumab et dupilumab à 12 mois sur un score composite (modification score ACT, dose de CSO, nombre d'exacerbations, $n = 280$) [270] ;

- l'absence de différence significative entre mépilizumab et omalizumab chez les sujets asthmatiques sévères éosinophiles et atopiques, sur les paramètres d'exacerbation et de contrôle (score ACT). Il existait une diminution du taux d'éosinophiles plus importante chez les sujets traités par mépilizumab comparativement à omalizumab ($n = 181$) [271] ;
- l'absence de différence significative entre omalizumab, benralizumab/mépilizumab et dupilumab pour les paramètres associés à l'asthme dans une population asthmatique sévère avec PNS. Un traitement par dupilumab était associé à une amélioration plus importante des symptômes associés à la PNS ($n = 107$) [272] ;
- une seule étude a montré un nombre moyen d'exacerbations plus faible chez les patients traités par dupilumab comparativement à omalizumab, mépilizumab et benralizumab (étude de cohorte en vie réelle, $n = 5538$) [273].

Selon la tolérance

Dans le cadre de la tolérance des biothérapies, il a été suggéré d'éviter l'initiation de dupilumab en cas d'éosinophilie très marquée (par exemple, $> 1,5$ g/L), compte tenu du risque potentiel d'exacerbation ou de complications liées

à l'hyperéosinophilie (notamment des cas de vascularite et de pneumopathie à éosinophiles) [274]. Lors du passage de mepolizumab à dupilumab, une vigilance particulière s'impose, certains cas de perte de contrôle de l'asthme associée à une élévation importante des éosinophiles ayant été rapportés [275].

Recommandation n° 17a

- Il est recommandé de discuter de l'indication et du choix de la biothérapie au cours d'une réunion de concertation asthme (RCA) (accord professionnel).
- Il est recommandé de prendre en compte les préférences et les objectifs des patients lors du choix d'une biothérapie, dans le cadre d'une décision médicale partagée (accord professionnel).
- Il est recommandé de prendre en compte les facteurs prédictifs de réponse (marqueurs phénotypiques cliniques et biologiques) lors du choix d'une biothérapie (accord professionnel).
- En cas d'éosinophilie > 1,5 g/L, il est recommandé d'utiliser préférentiellement mepolizumab, benralizumab ou tézépélumab (accord professionnel).

Chez le sujet âgé

Il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité et la sécurité des biothérapies chez le sujet âgé. Toutefois, quelques études observationnelles, rétrospectives et à effectifs limités suggèrent une efficacité et une tolérance similaire en population âgée [276–280].

Recommandation n° 17b

- Il est recommandé de ne pas limiter l'utilisation de biothérapie en raison de l'âge du patient pour le traitement de l'asthme sévère de l'adulte (accord professionnel).

Chez le sujet tabagique

Dans une analyse du registre danois d'asthmatiques sévères incluant 724 patients bio-naïfs dont 44 % avaient un tabagisme sévère et 1 % un tabagisme actif, il n'a pas été montré de différence d'efficacité de la biothérapie selon l'histoire tabagique (nombre de paquets-années, durée) [281].

Recommandation n° 17c

- Il est recommandé de ne pas limiter l'utilisation de biothérapie en raison d'une histoire significative passée de tabagisme pour le traitement de l'asthme sévère de l'adulte (accord professionnel).

Chez la femme en âge de procréer

Les biothérapies actuellement disponibles présentent une structure IgG capable de franchir le placenta, principalement après le troisième trimestre. Il existe ainsi une exposition possible du fœtus in utero, mais une fois la période d'organogenèse terminée [262,282,283]. De plus, les données issues des essais cliniques et des rapports de

pharmacovigilance sont rassurantes quant au risque de tératogénicité. Une étude comparant les données du registre EXPECT (250 femmes exposées à omalizumab pendant la grossesse) à un groupe contrôle non exposé (asthme modéré à sévère) n'a pas montré de surrisque d'anomalie congénitale majeure dans le groupe exposé [284]. Il n'existe pas d'étude similaire pour les autres biothérapies. Les données de pharmacovigilance ne montrent pas de signal d'alerte. Les études réalisées chez le primate n'ont pas montré d'impact délétère de mepolizumab, benralizumab, dupilumab et tézépélumab [285]. Un consensus international publié en 2025 [262] indique que les biothérapies peuvent être poursuivies ou initiées pendant la grossesse selon les mêmes critères que chez les patientes non enceintes, dans le cadre d'une décision partagée, et qu'elles peuvent également être utilisées en période de conception et d'allaitement. En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, une déclaration de pharmacovigilance est indispensable.

Recommandation n° 17d

- Il est recommandé d'informer et de documenter la discussion sur un éventuel projet de grossesse au moment d'initier une biothérapie (accord professionnel).
- En cas de grossesse, la décision de débuter une biothérapie (ou d'arrêter/maintenir la biothérapie si la grossesse survient en cours de traitement) doit être discutée de façon pluridisciplinaire et au cours d'une réunion de concertation en asthme sévère (RCA), en tenant compte des souhaits de la patiente (accord professionnel).
- Il est recommandé, chez la femme asthmatique sévère enceinte ou ayant un projet de grossesse, d'utiliser préférentiellement l'omalizumab lorsqu'il est indiqué. En l'absence d'indication à l'omalizumab, il est recommandé que le choix de l'utilisation de mepolizumab, benralizumab, dupilumab ou tézépélumab repose sur une discussion individualisée, en réunion de concertation asthme, et dans le cadre d'une décision partagée (accord professionnel).
- En cas d'allaitement, il est possible d'initier ou de poursuivre une biothérapie après information et dans le cadre d'une décision médicale partagée, discutée au cours d'une réunion de concertation asthme (accord professionnel).

Comment évaluer la réponse aux biothérapies ?

Les objectifs du traitement des patients asthmatiques sévères comprennent :

- l'amélioration du contrôle des symptômes (peu ou pas de symptômes, pas de retentissement sur le sommeil, pas de limitation de l'activité physique) ;
- la minimisation du risque lié à l'asthme (pas ou peu d'exacerbations, meilleure fonction pulmonaire possible) ;

- la minimisation du risque médicamenteux (pas de CSO au long cours, pas d'effets indésirables médicamenteux).

L'évaluation de la réponse clinique aux biothérapies nécessite une évaluation précise des paramètres cliniques et fonctionnels en amont du traitement, intégrant les paramètres choisis comme objectifs médicaux (exacerbations, dose annuelle cumulée de CSO, contrôle des symptômes), les paramètres personnels choisis par le patient et un bilan objectif et chiffré (ACT, ACQ, SNOT-22, fonction pulmonaire). L'évaluation de la réponse est idéalement réalisée après 6 mois de traitement [286].

Diminution des exacerbations

Les exacerbations sont définies comme des « phases d'augmentation progressive des symptômes de l'asthme et/ou de diminution de la fonction pulmonaire qui dépassent le niveau habituel de variabilité pour le patient et qui nécessitent un changement ou une intensification du traitement sur plusieurs jours » [287]. La réduction des exacerbations graves (traitement hospitalier, nécessité de CSO) est primordiale afin d'influencer positivement le pronostic et l'évolution de la maladie.

L'objectif est d'obtenir une réduction de plus de 50 % des exacerbations. Une réduction inférieure à 50 % indique une réponse possiblement insuffisante même s'il n'y a pas de seuil de réduction consensuel dans la littérature.

Diminution de la dose de corticoïdes oraux en traitement quotidien

L'objectif est de limiter les effets secondaires des CSO. Une différence minimale cliniquement pertinente (MCID) n'est pas validée pour la réduction de la dose de CSO, mais les études contrôlées dédiées à leur réduction montrent une réduction moyenne de la dose de corticothérapie orale d'environ 50 % pour le mepolizumab, le benralizumab et le dupilumab (réduction possible limitée par la durée des études) [288–290]. Les études ouvertes ont montré que l'arrêt complet du traitement était un objectif accessible.

L'objectif est d'obtenir un arrêt des CSO ou une diminution de la dose journalière de plus de 75 %. La réponse est jugée possiblement insuffisante si la réduction de la dose quotidienne est < 50 % ou la dose cumulée annuelle reste ≥ 1 g.

Amélioration du contrôle de l'asthme

L'évaluation du contrôle de l'asthme est indissociable de l'évaluation de la réponse clinique et doit être réalisée à chaque consultation, par questionnaire, chez tous les patients souffrant d'asthme sévère. Dans les essais randomisés comme dans les études de cohorte en vie réelle, les modifications des scores de contrôle peuvent toutefois être modestes. En effet, ces scores évaluent les symptômes sur des périodes courtes et intègrent des symptômes qui peuvent être plurifactoriels.

Une bonne réponse au traitement biologique peut être identifiée par une amélioration du score ACT ≥ 6 points, ou une amélioration ≥ 3 points et un score final ≥ 20 points (bon contrôle) (ou une diminution du score ACQ d'au moins 0,5 points), associée à une réduction significative des exacerbations. Une réponse inadéquate au traitement bio-

logique sera retenue en cas d'amélioration < 3 points et/ou ACT < 20 (ou diminution de l'ACQ < 0,5 points) et l'absence d'effet sur les exacerbations.

Critères supplémentaires spécifiques au patient

Des critères supplémentaires permettent d'évaluer la réponse au traitement :

- la fonction pulmonaire doit être évaluée régulièrement. Aucune valeur seuil ne peut être retenue pour ce paramètre en raison d'une diversité inter-individuelle majeure, l'objectif étant le maintien de la meilleure valeur individuelle. Les essais cliniques de phase III montrent un gain possible de VEMS de 100 à 400 mL [249,259,291]. L'absence d'amélioration ne doit toutefois pas être considérée comme un échec du traitement ;
- les études interventionnelles et observationnelles ont montré une amélioration importante des scores de qualité de vie comme les questionnaires SGRQ (395), AQLQ ou le questionnaire européen sur la qualité de vie en 5 dimensions (EQ-5D). Ces scores peuvent être utilisés individuellement ;
- l'évolution sous biothérapie des comorbidités telles que la PNS ou la dermatite atopique est un élément à prendre en compte. Une réponse différentielle entre l'asthme et la comorbidité peut survenir et doit être documentée [292] ;
- les études de vraie vie ont mis en évidence une amélioration de l'absentéisme scolaire et professionnel, mais il n'existe aucune évaluation dans les études contrôlées ;
- la préférence et la satisfaction des patients sont également des paramètres incontournables à prendre en compte.

Évaluation de la tolérance des biologiques

Les biothérapies de l'asthme sont généralement bien tolérées [293,294]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent des réactions au site d'injection, des infections bénignes (principalement respiratoires hautes) et des céphalées. Certaines molécules peuvent être associées à des effets spécifiques. Des arthralgies ont été rapportées sous anti-IL5/5R [295]. Sous dupilumab, il convient de surveiller la survenue d'une hyperéosinophilie transitoire, observée dans environ 4–13 % des cas, habituellement asymptomatique mais parfois associée à des manifestations cliniques (exacerbation, pneumopathie éosinophilique, vascularite type GEPA) [296]. Le risque paraît plus marqué en cas d'éosinophilie sanguine initiale très élevée. Ces situations doivent être anticipées. La tolérance du traitement par biothérapie doit être régulièrement surveillée. En cas de suspicion d'effets secondaires, une discussion avec une équipe de pharmacovigilance pourra permettre de déterminer l'imputabilité du traitement en cause et d'aider à la décision d'interruption ou de poursuite du traitement. En cas de survenue d'un effet indésirable, une déclaration de pharmacovigilance doit être réalisée.

L'objectif du traitement est-il d'obtenir la rémission ?

La définition actuelle de la rémission n'est pas consensuelle [297,298]. Elle comprend au minimum : (i) l'absence

de symptômes ou un score ACT > 20 (ou > 23 selon les auteurs) ; (ii) l'optimisation et la stabilité de la fonction pulmonaire ; (iii) la disparition des exacerbations ; et (iv) l'absence de recours aux CSO. Certains pays ont ajouté à ces critères l'absence d'absentéisme scolaire ou professionnel, l'utilisation d'une dose modérée de CSI, l'utilisation du traitement de secours moins d'une fois par mois.

L'évaluation de l'efficacité à 6 mois a pour objectif de décider de la poursuite ou non du traitement biologique choisi. Cette évaluation n'a pas pour objectif de déterminer si la rémission est atteinte ou non. L'obtention de la rémission est un objectif différent qui nécessite le plus souvent une durée de traitement plus longue.

Recommandation n° 18

- Il est recommandé de définir les objectifs médicaux et personnels du patient, intégrant des paramètres objectifs et chiffrés, avant l'instauration d'une biothérapie (accord professionnel).
- Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement par biothérapie après 6 mois de traitement sur les objectifs déterminés avant l'instauration du traitement (accord professionnel).
- Afin d'évaluer la réponse à la biothérapie, il est recommandé d'évaluer par ordre de priorité : (1) la réduction de la fréquence et de la gravité des exacerbations et des hospitalisations ; (2) la diminution du recours à la corticothérapie orale et la diminution de la dose annuelle cumulée ; (3) l'amélioration du contrôle des symptômes et de la qualité de vie ; (4) l'obtention de la meilleure fonction respiratoire possible (accord professionnel). La décision de poursuivre ou non le traitement doit rester individuelle, partagée avec le patient et prendre en compte la satisfaction et la tolérance (accord professionnel).
- Il est recommandé d'évaluer de façon objective la réponse de l'ensemble des pathologies cibles de la biothérapie (asthme sévère, dermatite atopique, PNS, urticaire) (accord professionnel).

Quelle adaptation du traitement chez un patient contrôlé sous biothérapie ?

Peut-on réduire le traitement inhalé de fond en cas d'asthme bien contrôlé ?

De nombreux patients réduisent spontanément leur traitement inhalé de fond lorsque le contrôle de l'asthme est amélioré, en particulier après l'instauration d'une biothérapie. L'essai randomisé de phase IV SHAMAL a évalué cette stratégie chez des patients atteints d'asthme éosinophilique sévère contrôlé sous benralizumab : il a montré qu'une réduction progressive des CSI-formotérol était possible pour la majorité des patients, avec maintien d'un bon contrôle clinique et d'un faible taux d'exacerbations [299]. Toutefois, une augmentation des biomarqueurs inflammatoires (éosinophiles sanguins, FeNO) et une diminution modeste mais significative du VEMS ont été observées, particulièrement chez les patients ayant réduit de façon plus marquée

ou ayant interrompu complètement leur traitement inhalé de fond. Ainsi, cette pratique doit rester prudente et strictement surveillée.

Peut-on arrêter la biothérapie ?

Les biothérapies peuvent être vécues par les patients comme une contrainte sur le long terme [300], notamment en raison du nombre d'injections. Si la tolérance de ces traitements est bonne dans l'ensemble, leur tolérance sur de très longues périodes (> 5 ans) n'a pas été évaluée, en dehors d'omalizumab et de dupilumab [301]. D'autre part, le coût lié aux biothérapies est important. Pour toutes ces raisons, la question de l'arrêt de la biothérapie, une fois le contrôle obtenu, peut se poser.

Il est démontré qu'un arrêt après un an de traitement par omalizumab [302,303], mépolizumab [159,304] ou dupilumab [300], ou après deux ans de traitement par tézépélumab est associé à une perte de contrôle rapide de l'asthme [305].

Pour des durées de traitement plus longues, il est montré pour l'omalizumab et le mépolizumab que les patients qui arrêtent le traitement ont plus de risque de présenter une exacerbation ou d'avoir un moins bon contrôle que ceux qui poursuivent le traitement. L'étude XPORT [306], randomisée, incluant 176 patients, a montré qu'un arrêt du traitement par omalizumab après 5 ans était accompagné d'une perte de contrôle jugée « acceptable » (ACT : -2,88 dans le groupe arrêt vs 1,16 dans le groupe poursuite, $p=0,18$). Dans cette étude, la persistance d'un bon contrôle était associée à la valeur des éosinophiles à l'arrêt du traitement. Dans une cohorte de 49 patients [307] volontaires pour arrêter omalizumab après 6 ans de traitement, une altération du contrôle de l'asthme, définie par une exacerbation ou plus et une modification de l'ACT dans l'année suivant l'arrêt, était observée dans 24 % des cas la 1^{re} année [306], avec un taux annuel d'exacerbation maximal de 2 événements/an. Dans une étude rétrospective française [303] dans laquelle 61 patients bien contrôlés avaient arrêté omalizumab, une perte de contrôle était notée chez 34 (55,7 %) patients (69,2 % chez ceux traités < 1 an, 59,2 % chez ceux traités 1–2 ans, 46,1 % chez ceux traités > 2 ans). La perte de contrôle survenait en moyenne 13 mois après l'arrêt et était moins fréquente chez les patients parfaitement bien contrôlés avant l'arrêt. Dans une large étude réalisée à partir des données du SNDS en France [308], on observe, chez les patients ayant arrêté omalizumab avec un contrôle jugé bon lors de l'arrêt, une proportion de patients adultes bien contrôlés et n'ayant pas repris omalizumab de 70 %, 39 % et 24 % à 1, 2 et 3 ans après l'arrêt. De plus, au cours des deux ans qui suivent l'arrêt du traitement, la proportion de patients hospitalisés pour asthme passe de 0 à 1,3 % et la proportion de patients ayant utilisé des CSO passe de 20 à 33,3 %.

L'étude COMET [309] a évalué l'impact de l'arrêt de mépolizumab chez des patients ayant été traités au moins 3 ans dans le cadre d'un essai clinique. Les patients randomisés dans le bras « arrêt de traitement » avaient un placebo. Dans l'année qui a suivi l'arrêt, la proportion de patients ayant fait une exacerbation était de 59 % dans le groupe arrêt versus 46 % chez ceux qui ont continué (OR : 1,99 ; IC 95 % : 1,19–3,32 ; $p=0,009$). Globalement, 15 % des

patients du groupe placebo (arrêt) et 13 % des patients du groupe mépolizumab ont fait deux exacerbations ou plus au cours des 52 semaines de suivi. Le nombre d'exacerbations dans l'année précédant l'arrêt était un facteur de risque de nouvelle exacerbation après l'arrêt. Après 52 semaines, les scores ACQ des groupes n'étaient pas significativement différents, mais la proportion de patients ayant eu une augmentation d'au moins 0,5 point d'ACQ au cours du suivi était plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe mépolizumab (79,0 % et 63,1 %), visible dès 12 semaines. Le score de St George et le VEMS ne variaient pas de manière significativement différente entre les deux groupes.

Les données actuelles identifient donc plusieurs trajectoires possibles après l'arrêt de la biothérapie, avec un risque de rechute, sans que ne soient identifiés de facteurs prédictifs clairs. Des études randomisées sont en cours (NCT04763447, NCT06818019) pour évaluer l'impact de l'arrêt du traitement après 3 ans et identifier la population de patients à risque de rechute précoce.

Si le patient est demandeur d'un arrêt de la biothérapie après au moins 3 ans de traitement, et qu'il présente un bon contrôle de l'asthme (pas d'exacerbation dans l'année précédente, pas de CSO, ACT > 20, fonction respiratoire stable), il est indispensable de s'assurer qu'il en comprend les enjeux et les incertitudes, notamment en l'informant des éléments suivants :

- il n'y a habituellement pas d'effet on/off. La perte de contrôle de l'asthme, si elle survient, est un processus habituellement progressif, sur plusieurs mois après l'arrêt du traitement et se manifeste souvent par la survenue d'une exacerbation ou l'augmentation des symptômes d'asthme ;
- en cas de perte de contrôle à l'arrêt du traitement, le niveau de non-contrôle ne rejoint pas celui mesuré avant le début de la biothérapie ;
- une augmentation du traitement de fond ou une reprise ultérieure d'une biothérapie pourra potentiellement être nécessaire ;
- on ne sait pas si la reprise du traitement est associée à la reprise de l'effet avec la même taille d'effet (dans l'étude de Molimard [303], 4/20 patients qui reprenaient l'omalizumab après une rechute n'observaient pas de réponse) ;
- certaines comorbidités de l'asthme (urticaire, dermatite atopique, PNS) contrôlées par la biothérapie peuvent s'aggraver également à l'arrêt du traitement [310–314] ;
- en cas d'allergie alimentaire, le seuil de tolérance augmente sous omalizumab. Certains patients peuvent avoir réintroduit des aliments sous traitement. Il est important de les informer que cette tolérance peut se modifier à l'arrêt du traitement [315–317]. Un avis allergologique peut être nécessaire.

Peut-on espacer les doses de biothérapie en cas d'asthme bien contrôlé ?

L'espacement des doses de biothérapies est couramment pratiqué dans le cadre des maladies inflammatoires du tube digestif ou des maladies articulaires. Cela permet de réduire la charge du traitement pour le patient, de réduire l'exposition au médicament et de réduire les coûts liés au traitement. Un espacement des doses de dupilumab (toutes

les 4 semaines) est fréquemment réalisé dans les indications de dermatite atopique [318–320] et de PNS [321]. Cependant, dans un essai randomisé, l'espacement des doses toutes les 4 ou 8 semaines était associé à une diminution de l'effet [322], faisant conclure les auteurs qu'il était préférable de maintenir les injections toutes les deux semaines.

Dans l'asthme, un essai prospectif de 52 semaines a été mené chez 73 patients sous mépolizumab ou benralizumab depuis plus de 12 mois, n'ayant pas fait d'exacerbation dans les 12 derniers mois, ne prenant pas de CSO et dont le taux d'éosinophiles était < 0,3 g/L [323]. Les CSI étaient prescrits à forte dose avant toute modification de la biothérapie. Dans le bras « espacement de doses », le temps entre deux injections était augmenté à 6 puis 9 semaines pour le mépolizumab et à 12 puis 18 semaines pour le benralizumab. En cas de stabilité du VEMS et des éosinophiles sanguins et en l'absence d'exacerbation, le traitement pouvait être interrompu. En cas de baisse du VEMS > 15 %, d'une augmentation des éosinophiles > 0,3 g/L ou de la survenue d'une exacerbation, le patient revenait à l'intervalle précédent. Au total, la majorité des patients a pu espacer les injections : 8/37 patients (22 %) sont restés stables 22 semaines après la dernière injection, 14/37 (38 %) ont toléré un espacement des doses de 125 % et 7/37 (18 %) un espacement de 50 %. Huit (22 %) n'ont pas pu modifier l'intervalle entre deux injections. Aucun élément prédictif de l'échec de l'espacement des doses n'a été identifié. L'observance du traitement de fond n'était pas contrôlée et il n'y avait pas d'étude de pharmacodynamie. Dans cette étude, l'espacement des doses nécessitait donc un suivi de la NFS et un suivi de la spirométrie et des visites médicales rapprochées. Une telle stratégie, qui fait utiliser le traitement en dehors du libellé de l'AMM, modifie donc clairement le suivi habituel et nécessiterait d'être confirmée avant de pouvoir être appliquée.

Recommandation n° 19

- Il est proposé d'envisager une réduction progressive de la dose de CSI au cas par cas chez les patients sévères bien contrôlés sous biothérapie, dans le cadre d'une décision partagée et avec un suivi des symptômes, de la fonction respiratoire et des biomarqueurs (accord professionnel).
- Il est proposé de ne pas arrêter la biothérapie avant au moins 3 ans de traitement quand elle est bien tolérée et efficace (accord professionnel).
- En l'absence de données dans l'asthme sévère, il n'est pas recommandé d'espacer les doses de la biothérapie, en dehors du cadre d'un essai clinique (accord professionnel).

Quelle adaptation chez un patient non contrôlé sous biothérapie ?

Faut-il refaire un bilan chez un patient non contrôlé sous biothérapie ?

Près de 20 % des patients asthmatiques sévères traités par une biothérapie sont considérés comme non contrôlés après 1 an de traitement [324]. Un contrôle optimal (symptômes,

exacerbations, fonction respiratoire, CSO) n'est obtenu que chez 25–30 % des patients [324,325]. Une réponse à la biothérapie peut être dissociée selon les comorbidités : un bon contrôle de l'asthme peut par exemple coexister avec une PNS non contrôlée, et inversement [326]. De nombreux facteurs liés à une réponse incomplète ou à une non-réponse à la biothérapie sont à prendre en compte.

En cas de non-contrôle, l'observance du traitement inhalé doit être réévaluée : l'inobservance ou l'absence de traitement de fond par CSI est associée à une moins bonne réponse de la biothérapie sur la réduction des exacerbations et de la consommation de CSO [327] et à une fonction respiratoire plus altérée [328]. L'observance de la biothérapie doit également être évaluée : 12–25 % des patients recevraient leur biothérapie moins de 75 % du temps [308,329]. Les facteurs liés à l'inobservance sont la fréquence des injections, et possiblement l'auto-administration du traitement et les coûts financiers [329].

Le non-contrôle sous biothérapie peut être lié à la persistance de pathologies aggravant l'asthme. Le RGO, la PNS, le SAHOS, l'obésité, le déconditionnement, le SHV, l'ILO et la dépression sont des facteurs associés au mauvais contrôle de l'asthme sévère sous biothérapie [324,325,330]. La dyspnée persistante peut être liée à d'autres facteurs que l'asthme, notamment un déconditionnement. Son étiologie doit être réévaluée, notamment en cas d'amélioration des critères objectifs d'efficacité (exacerbations, CSO).

L'auto-immunité et la présence d'anticorps neutralisants anti-médicament peuvent interférer avec l'efficacité des biothérapies [331]. Certains patients non-répondeurs au mépolizumab présenteraient des anticorps anti-péroxydase des éosinophiles (marqueur de l'activité des éosinophiles des voies respiratoires) à des taux plus élevés, et la présence de ces anticorps pourrait être prédictive de l'absence de réponse au mépolizumab [332]. Par ailleurs, les biothérapies sont susceptibles d'être immunogènes, c'est-à-dire d'entraîner la formation d'anticorps anti-médicaments pouvant impacter l'efficacité des biothérapies et augmenter l'incidence des effets indésirables. On estime que 1–7 % des patients développent des anticorps anti-biothérapie [333]. La place de l'évaluation de l'auto-immunité et du dosage des anticorps anti-médicaments, non disponibles en routine, reste à déterminer [331].

Recommandation n° 20a

- Il est recommandé, en cas de non-contrôle de l'asthme sévère sous biothérapie, d'évaluer l'observance du traitement de fond inhalé et de la biothérapie (grade B).
- Il est recommandé, en cas de non-contrôle de l'asthme sévère sous biothérapie, de rechercher les facteurs aggravants ou les pathologies associées pouvant participer au non-contrôle de l'asthme (grade C).
- En cas de symptômes naso-sinusiens persistants sous biothérapie, il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'ORL pour un avis spécialisé et une décision thérapeutique pluridisciplinaire (accord professionnel).

Comment choisir une nouvelle biothérapie ?

Le traitement par biothérapie modifie le niveau des biomarqueurs (valeur d'éosinophiles sanguins, FeNO), dont l'interprétation devient difficile [334–338]. De plus, la sévérité et le contrôle des comorbidités associées à l'asthme (PNS, dermatite atopique) peuvent être modifiés par les biothérapies. Il est proposé de considérer à la fois les données phénotypiques actuelles et le phénotype initial (marqueurs biologiques, comorbidités) pour choisir une nouvelle biothérapie.

Toutes les stratégies de changement de biothérapie (« switch ») ont été rapportées comme efficaces dans des études à faible niveau de preuve (études observationnelles principalement) [339]. Il existe peu de données comparant différentes stratégies de changement. Des études de vraie vie suggèrent que l'efficacité des biothérapies est moins bonne en cas de changement vers une autre biothérapie qu'en première ligne, avec une diminution du nombre de patients potentiellement répondeurs en cas d'échec d'un traitement de première ligne [340,341]. Il existe dans ces études un biais temporel majeur, les changements décrits ayant été faits principalement des biothérapies les plus anciennes vers les plus récentes [342].

La plupart des données concernent les changements de biothérapie soit au sein d'une même classe (de mépolizumab vers benralizumab ou inversement) soit vers une autre classe thérapeutique (de omalizumab vers mépolizumab ou benralizumab ; de mépolizumab ou de benralizumab vers dupilumab ou tézépélumab). Dans un essai randomisé émulé, le changement vers une autre classe thérapeutique (mépolizumab ou benralizumab vers dupilumab) était associé à une réduction plus importante de l'utilisation de CSO comparé à un changement intra-classe, sans différence sur le contrôle de l'asthme [343]. Une mesure de la FeNO élevée sous mépolizumab ou benralizumab est par ailleurs prédictive d'une meilleure réponse après changement vers dupilumab [344].

Il n'existe actuellement pas de données sur le changement de biothérapie chez un patient en échec de dupilumab ou de tézépélumab.

Recommandation n° 20b

- En cas d'échec de mépolizumab ou de benralizumab, il est recommandé de privilégier un changement de classe thérapeutique en cas de FeNO élevée sous traitement (grade B).

Peut-on associer 2 biothérapies ?

Le seul essai randomisé contrôlé évaluant une association de biothérapie dans l'asthme sévère n'a pas montré de supériorité d'efficacité [345]. En effet, une étude évaluant le dupilumab et l'itépékimab, un anticorps anti-IL33 n'ayant actuellement pas d'indication dans l'asthme sévère [345], montrait une réduction comparable du taux d'exacerbation lorsqu'ils étaient utilisés seuls ou en association, chez des patients avec un asthme sévère. En dehors de cette étude, il n'existe pas de données robustes concernant l'administration de deux biothérapies concomitantes. Diffé-

rentes associations de biothérapies ont été rapportées dans des séries de cas avec une bonne efficacité et une bonne tolérance pour des patients ayant des indications multiples de biothérapies [346,347]. Compte tenu du coût de ces traitements, il est proposé de discuter au cas par cas et de privilégier une biothérapie active sur l'ensemble des indications plutôt qu'une association de biothérapies.

Recommandation n° 21

- Il est recommandé de ne pas associer plusieurs biothérapies ciblant l'inflammation T2 pour le traitement de l'asthme sévère (accord professionnel).
- En cas d'indications multiples de biothérapies (présence concomitante de PNS ou de dermatite atopique notamment), il est recommandé de privilégier, lors d'une discussion pluridisciplinaire, une biothérapie ayant une autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble des indications (accord professionnel).

Quel délai doit être respecté lors du changement entre deux biothérapies ?

La demi-vie d'élimination des biothérapies approuvées pour le traitement de l'asthme sévère varie entre 15 et 30 jours [348]. L'élimination complète d'un médicament est estimée à 5 fois sa demi-vie d'élimination (soit entre 3 et 5 mois pour les biothérapies). Dans la plupart des essais de phase 3 évaluant l'efficacité des biothérapies, un délai de 4 à 6 mois entre l'inclusion et la dernière injection de la biothérapie précédente est appliqué, principalement pour ne pas biaiser les résultats d'efficacité de la nouvelle biothérapie [334–337]. En dehors de ces essais, il n'existe aucun rationnel pour une période d'arrêt (« wash-out ») lors d'un changement de biothérapie vers mepolizumab, benralizumab ou omalizumab. De plus, une initiation rapide d'une nouvelle biothérapie (sans période d'arrêt) peut être nécessaire pour les patients symptomatiques et ayant des exacerbations fréquentes. Différentes études ont d'ailleurs confirmé qu'au-delà d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme et des exacerbations, le changement de omalizumab vers mepolizumab ou benralizumab sans période d'arrêt chez des asthmatiques sévères non contrôlés était parfaitement toléré [349].

Concernant le changement vers dupilumab, des précautions s'imposent néanmoins. En effet, bien qu'une hyperéosinophilie transitoire et le plus souvent asymptomatique soit rapportée chez environ 20 % des patients atteints d'asthme sévère après l'initiation de dupilumab [350], des manifestations systémiques liées à une hyperéosinophilie ont été décrites lors du changement de mepolizumab ou benralizumab vers dupilumab [351–353]. Ces manifestations apparaissaient dans les 3 mois suivant l'instauration de dupilumab, probablement liées d'une part à la levée du blocage de la voie IL-5 (en lien avec l'arrêt de mepolizumab ou benralizumab) et d'autre part à une augmentation de l'éosinophilie sanguine sous dupilumab. Concernant le changement vers le tézépelumab, il n'y a pas de données disponibles sur ce sujet.

L'opportunité d'une période d'arrêt avant le début d'une nouvelle biothérapie, dont la durée serait adaptée au profil du patient et à son niveau de contrôle, n'est actuellement pas déterminée.

Conclusion

La prise en charge de l'asthme sévère repose sur une stratégie structurée intégrant les traitements de fond, la gestion des comorbidités et l'évaluation régulière de la réponse thérapeutique. Les biothérapies ont profondément modifié le pronostic, mais leur utilisation nécessite une sélection rigoureuse et un suivi adapté.

La réunion de concertation asthme (RCA) constitue un élément central de ce dispositif, en permettant une discussion collégiale des indications et des adaptations de traitement. Les essais thérapeutiques représentent par ailleurs une approche pertinente pour affiner la stratégie dans les situations de réponse partielle ou d'échec.

Le développement d'une recherche transversale, intégrant les dimensions cliniques, biologiques, fonctionnelles, radiologiques et psychosociales, apparaît essentiel pour améliorer la compréhension des trajectoires de patients et optimiser les prises en charge. L'ancrage de ces travaux dans des réseaux nationaux [354] permettra de disposer de données de vie réelle robustes, indispensables pour guider l'évolution des recommandations futures.

Déclaration de liens d'intérêts

J.M. Perotin déclare des activités d'expertise et/ou une prise en charge de frais de déplacement de la part des laboratoires AstraZeneca, GSK, Stallergenes Greer, Sanofi, ALK, en dehors du cadre des travaux présentés. L. Guilleminault déclare avoir reçu des subventions de recherche, des honoraires et un soutien non financier de la part d'AstraZeneca, des honoraires et un soutien non financier de la part de GSK, Novartis, Sanofi, Celltrion, Menarini et Chiesi ainsi que des honoraires et une subvention de la part de Bayer et des honoraires de la part de MSD en dehors du cadre des travaux présentés. C. Chenivresse déclare avoir reçu des bourses de recherche de AstraZeneca, GSK, Novartis, Santelys, des honoraires de ALK-Abello, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Celltrion, Chiesi, GSK, Sanofi et des financements de congrès par AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Celltrion, Chiesi, Novartis, Sanofi, en dehors du cadre des travaux présentés. J.P. Oster n'a rien à déclarer. L. Portel déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conférencier de la part d'AstraZeneca, GSK, Sanofi ; de conseil de la part d'AstraZeneca, Sanofi ; soutien non financier de la part d'ALK, AstraZeneca, Sanofi, en dehors du cadre des travaux présentés. G. Garcia déclare avoir été investigateur pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Sanofi, Celltrion, a eu des activités d'expertise ou de conseil pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Sanofi, Chiesi, ALK, LeoPharma, en dehors du cadre des travaux présentés. E. Blanchard déclare avoir perçu des honoraires pour actions de formation pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Chiesi, Pfizer, MSD, Moderna, GILEAD, SANOFI, Boehringer Ingelheim, GSK, Seqirus Vifor, et a participé à des groupes

d'experts à visée de conseils pour le compte de Pfizer, MSD, AstraZeneca, SEQRUS, Moderna, GSK, en dehors du cadre des travaux présentés. G. Peiffer n'a rien à déclarer. J. Perriot n'a rien à déclarer. A. Bourdin déclare des honoraires et soutien non financier des laboratoires Boehringer Ingelheim, Novartis, AstraZeneca, Sanofi Regeneron, GSK, Chiesi, AB science, Celltrion, Cipla, Areteia, en dehors du cadre des travaux présentés. J.F. Papon déclare des honoraires et soutien non financier pour des activités d'orateur invité de la part de GlaxoSmithKline, SANOFI-Genzyme, Medtronic, Amplifon, Audika ; Conseil/animation de formations : ALK-Abello, SANOFI-Genzyme, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Aptar ; Investigateur dans protocole de recherche clinique : SANOFI-Genzyme, AstraZeneca, en dehors du cadre des travaux présentés. G. Chassagnon déclare des honoraires de la part de Boehringer Ingelheim, Chiesi SA, Gleamer SA et Insmed, en dehors du cadre des travaux présentés. E. Burnet déclare un lien d'intérêt avec les laboratoires Chiesi et Vertex, en dehors du cadre des travaux présentés. V. Doyen déclare avoir reçu des grants des laboratoires Astra-Zeneca, Chiesi, GSK, et a participé a un advisory board pour le laboratoire Chiesi, en dehors du cadre des travaux présentés. C. Taille déclare des activités d'investigatrice pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Sanofi, Celltrion, et d'expertise ou de conseil pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi, Chiesi, Stallergenes, LeoPharma, en dehors du cadre des travaux présentés. C. Barnig déclare une activité d'investigatrice pour des essais cliniques pour GlaxoSmithKline, Sanofi-Regeneron et AstraZeneca ; Membre d'une association qui reçoit des dons et des subventions : AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Regeneron, ALK et Stallergènes.

Remerciements

K. Alagh, A. Balliere, P. Berger, A. Beurnier, F.X. Blanc, P. Bonniaud, P. Chanez, J. Charriot, D. Cherioux, P. Claude Roux, B. Degano, T. Didi, C. Dupin, S. Fry, M. Garinat, P.O. Girodet, C. Goyard, E. Guillois, N. Just, A. Justet, M. Larrousse, M. Le Brun, A. Magnan, G. Mahay, Y. Mansour, P. Martin, C. Maurer, S. Mortada, C. Nocent, H. Ouk-sel, A. Ozier, C. Raherison, N. Roche, C. Saint-Raymond, E. Taupiac, S. Valery, A. Vial-Dupuy, G. Vignal ; Société de pneumologie de langue française, Société française d'allergologie, Association française de rhinologie, Société d'imagerie thoracique, asthme et allergies, Association des asthmatiques sévères.

Annexe 1. Liste des experts votants (Delphi)

Khuder Alagha, Patrick Berger, Antoine Beurnier, François-Xavier Blanc, Philippe Bonniaud, Pascal Chanez, Jérémy Charriot, Pauline Claude Roux, Bruno Degano, Toufik Didi, Clairelyne Dupin, Stéphanie Fry, Maud Garinat, Pierre-Olivier Girodet, Céline Goyard, Elliott Guillois, Nicolas Just, Alexandre Justet, Mathieu Larrousse, Mathilde Le Brun, Antoine Magnan, Guillaume Mahay, Yasmina Mansour, Pascale Martin, Cyril Maurer, Sadek Mortada, Cécilia Nocent, Hakima Ouk-sel, Annaig Ozier, Chantal Raherison, Nicolas

Roche, Christel Saint-Raymond, Solene Valery, Amandine Vial-Dupuy, Guillaume Vignal.

Références

- [1] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Updated guidelines (2021) for management and follow-up of asthmatic patients of the French Society of Pneumology (SPLF) and the French Society of Pediatric Pneumology and Allergology (SP2A). Short version. *Respir Med Res* 2022;81:100898.
- [2] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [3] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902–7.
- [4] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59–65.
- [5] Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying "well-controlled" and "not well-controlled" asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616–21.
- [6] Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719–23.e1.
- [7] [2025] GINA Strategy Report. Global Initiative for Asthma (GINA). 2025.
- [8] Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica (CA): RAND Corporation; 2001.
- [9] McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm* 2016;38:655–62.
- [10] Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)* 2019;15:e20–7.
- [11] Bègne C, Justet A, Dupin C, Taillé C. Evaluation in a severe asthma expert center improves asthma outcomes regardless of step-up in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1439–42.e2.
- [12] Lewthwaite H, Gibson PG, Guerrero PDU, Smith A, Clark VL, Vertigan AE, et al. Understanding breathlessness burden and psychophysiological correlates in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:2754–63.e17.
- [13] Lee HY, Lee Y, Lee S-E, Sim DW, Kang N, Lee B-J, et al. Relationships between chronic cough and asthma control and quality of life in patients with severe asthma: a 6-month longitudinal analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:533–41.e3.
- [14] Holmes J, O'Neill V, McGarvey LP, Heaney LG. Adverse perception of cough in patients with severe asthma: a discrete choice experiment. *ERJ Open Res* 2023;9:00442–2022.
- [15] Soumagne T, Garcia G, Frija J, Chenivresse C, Perez T, Plantier L, et al. Uncovering treatable traits in severe asthma: the role of cardiopulmonary exercise testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:2174–6.
- [16] Thamrin C, Nydegger R, Stern G, Chanez P, Wenzel SE, Watt RA, et al. Associations between fluctuations in lung function and asthma control in two populations with differing asthma severity. *Thorax* 2011;66:1036–42.
- [17] Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882–9.

- [18] Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985) 2008;104:394–403.
- [19] Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24:122–8.
- [20] Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011;140:1055–63.
- [21] Alshabanat A, Zafari S, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136065.
- [22] Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, Pavord ID. Workup of severe asthma. *Chest* 2021;160:2019–29.
- [23] Kahn J-E, Legrand F, Capron M, Prin L. Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques. *EMC Hematol* 2011;6:1–16.
- [24] Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwistle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009;136:1521–8.
- [25] Luzzi S, Pianigiani T, DiIroba A, Meocci M, Salvadori E, Picchi B, et al. Computed tomography in severe asthma assessment: a systematic review. *J Asthma* 2025;62:919–28.
- [26] Zamarron E, Romero D, Fernández-Lahera J, Villasante C, Pinilla I, Barranco P, et al. Should we consider paranasal and chest computed tomography in severe asthma patients? *Respir Med* 2020;169:106013.
- [27] Debray M-P, Ghanem M, Khalil A, Taillé C. Lung imaging in severe asthma. *Rev Mal Respir* 2021;38:41–57.
- [28] Phillips-Houlbracq M, Debray M-P, Guyard A, Khoury R, Dombret M-C, Le Brun M, et al. Multifocal bronchial stenosis and extensive lobar atelectasis as a rare radiologic feature of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:341–3.e1.
- [29] Silva CIS, Colby TV, Müller NL. Asthma and associated conditions: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:817–24.
- [30] Thibaut de Ménonville C, Debray M-P, Alavoine L, Dombret M-C, Khalil A, Brillet P-Y, et al. Focal bronchial dilations after thermoplasty for severe asthma. *ERJ Open Res* 2020;6:00117–2020.
- [31] Le Guen P, Poté N, Debray M-P, Gounant V, Crestani B, Taillé C. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Rev Mal Respir* 2025;42:262–73.
- [32] Rackow P, Drennan A, Pinnock H, Dima AL. Optimizing adherence to medication to improve outcomes in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2025;31:262–9.
- [33] Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1288–93.
- [34] Packham S, Ödling M, Bossios A, Konradsen JR, Stridsman C. Adherence to inhaled corticosteroid therapy and treatment escalation in the Swedish adult asthma population. *Respir Med* 2024;231:107714.
- [35] Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Seheult J, Mokoka M, D'Arcy S, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018;51:1701126.
- [36] Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1071–81.e9.
- [37] Singh D, Stockley R, Anzueto A, Agusti A, Bourbeau J, Celli BR, et al. GOLD Science Committee recommendations for the use of pre- and post-bronchodilator spirometry for the diagnosis of COPD. *Eur Respir J* 2025;65:2401603.
- [38] Barker AF, Karamooz E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: a review. *JAMA* 2025;334:253–64.
- [39] Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2024;63:2400518.
- [40] Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA Working Group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J* 2024;63:2400061.
- [41] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014;370:1820–8.
- [42] Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e26–51.
- [43] Mahmood K, Frazer-Green L, Gonzalez AV, Shofer SL, Argento AC, Welsby I, et al. Management of central airway obstruction: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest* 2025;167:283–95.
- [44] Despotes KA, Zariwala MA, Davis SD, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells* 2024;13:974.
- [45] Hampson FA, Chandra A, Screaton NJ, Condliffe A, Kumararatne DS, Exley AR, et al. Respiratory disease in common variable immunodeficiency and other primary immunodeficiency disorders. *Clin Radiol* 2012;67:587–95.
- [46] Muller R, Ebbo M, Habert P, Daniel L, Briantais A, Chanez P, et al. Thoracic manifestations of IgG4-related disease. *Respirology* 2023;28:120–31.
- [47] Berti A, Boukhil S, Groh M, Cornec D. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: the multifaceted spectrum of clinical manifestations at different stages of the disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:51–61.
- [48] Soumagne T, Garcia G, Fria J, Chenivresse C, Perez T, Plantier L, et al. Diagnosis of dysfunctional breathing in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:2052–9.e5.
- [49] Laurent O, Muiard L. Traduction du vocal cord dysfunction questionnaire (VCDQ) n.d.
- [50] Guilleminault L, Demoulin-Alexikova S, de Gabory L, Varannes SBD, Brouquières D, Balaguer M, et al. Guidelines for the management of chronic cough in adults. Endorsed by the French speaking society of respiratory diseases (Société de pneumologie de langue française, SPLF), the Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL), the Société française de phoniatry et de laryngologie (SFPL), the Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE). *Respir Med Res* 2023;83:101011.
- [51] Larhant C, Lassus A, Morelot-Panzini C, Taupinard E, Geoffroy P-A, Taillé C. Factitious severe asthma: a diagnostic challenge in the era of biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:1228–30.
- [52] Naveen KH, Kumar P, Sharma PP, Goel AD, Aneja J, Gupta MK, et al. Symptoms of depression and inhaler adherence among adolescents with asthma: is there an association? *Pediatr Pulmonol* 2025;60:e71098.
- [53] Sweeney R, Crosby LE, Guilbert TW, Plevinsky JM, Noser AE, Ramsey RR. Disparities in adolescent controller medication adherence, treatment barriers, and asthma control. *Pediatr Pulmonol* 2024;59:3288–97.
- [54] Perotin J-M, Gauquelin L, Just N, Devouassoux G, Chenivresse C, Bourdin A, et al. Severe asthma care trajectories: the French RAMSES cohort. *ERJ Open Res* 2024;10:00837–2023.
- [55] Maurer C, Raheison-Semjen C, Lemaire B, Didi T, Nocent-Ejnaini C, Parrat E, et al. Severe adult asthma and treatment

- adherence: results of the FASE-CPHG study. *Rev Mal Respir* 2021;38:962–71.
- [56] Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the “Test of the Adherence to Inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:142–52.
- [57] Mosnaim G, Carrasquel M, Ewing T, Berty A, Snedden M. Remote monitoring in asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2025;34:240143.
- [58] Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: a measurement tool for eliciting patients’ reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1281–8.
- [59] Martínez-Moragón E, Antepara Ercoreca I, Muñoz García M, PROs-SA group of experts, Casas Maldonado F, Calvin Lamas M, et al. Patient-reported outcome measures in severe asthma: an expert consensus. *J Asthma* 2024;61:619–31.
- [60] Gueçamburu M, Dupont A, Djidonou B, Thibaut de Ménonville C, Barakat L, Laborier F, et al. Monosensitization vs polysensitization in severe asthma: implications for disease severity. *J Asthma Allergy* 2025;18:683–94.
- [61] Portel L, Parrat E, Nocent-Ejnaini C, Mangiapan G, Prud’homme A, Oster J-P, et al. FASE-CPHG study: a panoramic snapshot of difficult-to-treat, severe asthma in French nonacademic hospitals. *ERJ Open Res* 2019;5:00069–2019.
- [62] Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwiderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812–8.
- [63] Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home environmental interventions for house dust mite. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1–7.
- [64] D’Amato G, Ortega OPM, Annesi-Maesano I, D’Amato M. Prevention of allergic asthma with allergen avoidance measures and the role of exposome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:8.
- [65] Zuiani C, Custovic A. Update on house dust mite allergen avoidance measures for asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:50.
- [66] Gueçamburu M, Dupont A, Djidonou B, Thibaut de Ménonville C, Barakat L, Laborier F, et al. Monosensitization vs polysensitization in severe asthma: implications for disease severity. *J Asthma Allergy* 2025;18:683–94.
- [67] Pelletier de Chambure D, Fry S, Chenivresse C. Association between the presence of food allergy and asthma outcomes in allergic asthmatic adults: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1652–4.
- [68] Gautier C, Caillaud D, Charpin D. Effets non allergiques des moisissures domestiques sur la santé. *Rev Mal Respir* 2018;35:652–8.
- [69] Pacheco Da Silva E, Sit G, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, et al. Household use of green and homemade cleaning products, wipe application mode, and asthma among French adults from the CONSTANCES cohort. *Indoor Air* 2022;32.
- [70] Vagner A, Reboux G, Nicoullaud V, Blanchon L, Scherer P, Collet E, et al. Activité du conseil médical en environnement intérieur (CMEI) en Bourgogne : évaluation auprès des médecins et des patients. *Rev Mal Respir* 2013;30:764–73.
- [71] Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999;353:1750–4.
- [72] Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, et al. Severe occupational asthma: insights from a multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2309–18.e4.
- [73] Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529–45.
- [74] Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302–13.
- [75] Recommandation de pratique clinique. Association française de rhinologie. Prise en charge ORL de la polypose nasosinusienne de l’adulte n.d.
- [76] Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415–9.
- [77] Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. The Aiane Investigators OBO. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432.
- [78] Baudrand H, Zaouche S, Dubost R, Carsin A, Chatte G, Freymond N, et al. Intolérance à l’aspirine : caractéristiques et éléments diagnostiques. *JT Rev Mal Respir* 2015;32:221–8.
- [79] Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:10–5.
- [80] Polosa R, Russo C, Caponnetto P, Bertino G, Sarvå M, Antic T, et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res* 2011;12:16.
- [81] Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, Livingston E, Hothersall E, Spears M, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63:132–5.
- [82] Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1830–7.
- [83] Agache I, Ricci-Cabello I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B, et al. The impact of exposure to tobacco smoke and e-cigarettes on asthma-related outcomes: Systematic review informing the EAACI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy* 2024;79:2346–65.
- [84] Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–30.
- [85] Baastrop Soendergaard M, Hansen S, Bjerrum A-S, von Bülow A, Haakansson KEJ, Hilberg O, et al. Tobacco exposure and efficacy of biologic therapy in patients with severe asthma: a nationwide study from the Danish Severe Asthma Register. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:146–55.e5.
- [86] Eisner MD, Klein J, Hammond SK, Koren G, Lactao G, Iribarren C. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax* 2005;60:814–21.
- [87] Gibson PG, McDonald VM. Integrating hot topics and implementation of treatable traits in asthma. *Eur Respir J* 2024;64:2400861.
- [88] Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Asthme et usage de cannabis, de cocaïne ou d’héroïne. *Rev Mal Respir* 2020;37:572–89.
- [89] Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:l5275.
- [90] Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661–6.
- [91] Guguen C, Launois C, Dormoy V, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, et al. Obesity and asthma: mechanisms and therapeutic options. *Rev Mal Respir* 2020;37:134–43.
- [92] Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:685–93.

- [93] Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology* 2017;22:651–61.
- [94] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
- [95] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- [96] Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 2004;126:1490–4.
- [97] Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, Hnin K, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD001496.
- [98] Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257–64.
- [99] American Lung Association Asthma Clinical Research Centers-Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487–99.
- [100] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. Asthma and obstructive sleep apnea overlap: what has the evidence taught us? *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1345–57.
- [101] Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwirderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812–8.
- [102] Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2016;20:1217–24.
- [103] Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) improve asthma-related clinical outcomes in patients with co-existing conditions? – A systematic review. *Respir Med* 2018;143:18–30.
- [104] Trzepizur W, Mansour Y, Gagnadoux F. Obstructive sleep apnea and asthma: clinical implications. *Rev Mal Respir* 2021;38:506–13.
- [105] Denton E, Bondarenko J, Tay T, Lee J, Radhakrishna N, Horelacy F, et al. Factors associated with dysfunctional breathing in patients with difficult to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1471–6.
- [106] Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodger P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:110–5.
- [107] Christensen PM, Heimdal J-H, Christopher KL, Bucca C, Cantarella G, Friedrich G, et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur Respir Rev* 2015;24:445–50.
- [108] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- [109] Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemièrre C, Malo J-L, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249–57.
- [110] Wu TD, Diamant Z, Hanania NA. An update on patient-reported outcomes in asthma. *Chest* 2024;165:1049–57.
- [111] Zhang L, Bokobza C, Wu R, Verron R, Dupin C, Le Brun M, et al. Validation and cross-cultural insights of the French translation of the Severe Asthma Questionnaire. *ERJ Open Res* 2025;11:01158–2024.
- [112] Pbert L, Madison JM, Druker S, Olendzki N, Magner R, Reed G, et al. Effect of mindfulness training on asthma quality of life and lung function: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:769–76.
- [113] Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, Fajt ML, Heaney LG, Israel E, et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:809–23.
- [114] Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2020;157:516–28.
- [115] Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res* 2022;8:00576–2021.
- [116] Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021;76:14–44.
- [117] Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021;76:220–7.
- [118] Chen W, Sadatsafavi M, Tran TN, Murray RB, Wong CBN, Ali N, et al. Characterization of patients in the international severe asthma registry with high steroid exposure who did or did not initiate biologic therapy. *J Asthma Allergy* 2022;15:1491–510.
- [119] Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021;76:220–7.
- [120] Heaney LG, Perez De Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Chest* 2021;160:814–30.
- [121] Raherison-Semjen C, Parrat E, Nocent-Eijnani C, Mangiapan G, Prudhomme A, Oster J-P, et al. FASE-CPHG Study: identification of asthma phenotypes in the French Severe Asthma Study using cluster analysis. *Respir Res* 2021;22:136.
- [122] D'Aiuto V, Mormile I, Granata F, Romano A, Della Casa F, Mignogna G, et al. Eosinophil-driven vs. eosinophil-associated severe asthma: practical implications for target treatment. *Int J Mol Sci* 2025;26:1729.
- [123] Chen Z, He Y, Bu H. Association between sensitization to common fungi and severe asthma. *Front Public Health* 2025;13:1582643.
- [124] Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwarra K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD. *Allergol Int* 2019;68:289–95.
- [125] Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, Lemaire-Paquette S, Ramakrishnan S, Wechsler ME, et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials. *Lancet Respir Med* 2025;13:505–16.
- [126] Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1–12.
- [127] Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019;68:135–42.
- [128] Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 2021;57:2000528.
- [129] Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, Djukanovic R, Woodcock A, Walker SM, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:57–68.
- [130] Zaihra T, Walsh CJ, Ahmed S, Fugère C, Hamid QA, Olivenstein R, et al. Phenotyping of difficult asthma using longitudinal physiological and biomarker measurements reveals signifi-

- cant differences in stability between clusters. *BMC Pulm Med* 2016;16:74.
- [131] Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2783–97.
- [132] Tønnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;7:139–48.
- [133] Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of smoking cessation on airway inflammation in young asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2014;44:353–61.
- [134] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127–33.
- [135] Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Smoking cessation in asthmatic patients and its impact. *Rev Mal Respir* 2021;38:87–107.
- [136] Johnson AL, O'Bryan EM, Kraemer KM, McLeish AC, Zvolensky MJ, Bernstein JA, et al. The role of anxiety sensitivity-physical concerns in terms of quit day withdrawal symptoms and cravings: a pilot test among smokers with asthma. *J Asthma* 2019;56:173–8.
- [137] Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Asthma and cannabis, cocaine or heroin use. *Rev Mal Respir* 2020;37:572–89.
- [138] Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tønnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015;46:61–79.
- [139] Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arrêt-de-la-consommation-de-tabac-du-dépistage-individuel-au-maintien-de-l'abstinence-en-premier-recours (accessed September 24, 2025).
- [140] Gratiou C, Florou A, Ischaki E, Eleftheriou K, Sachlas A, Ber-simis S, et al. Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asthma under real life conditions. *Respir Med* 2014;108:577–83.
- [141] Peiffer G, Perriot J, Underner M. Smoking cessation treatment for smokers with COPD: the importance of therapeutic education. *Rev Mal Respir* 2023;40:520–30.
- [142] Galera O, Bajon D, Maoz Z, Lussagnet C, Tadiotto A, Babin T. Effectiveness of therapeutic education against "nicotinophobia" in smokers hospitalized for cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:221–5.
- [143] Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J* 2021;57:1901815.
- [144] Underner M, Perriot J, Peiffer G, Jaafari N. Electronic cigarette use in patients with asthma. *Rev Med Liege* 2020;75:613–8.
- [145] Kotoulas S-C, Katsaounou P, Riha R, Grigoriou I, Papakosta D, Spyrtas D, et al. Electronic cigarettes and asthma: what do we know so far? *J Pers Med* 2021;11:723.
- [146] Adams ZW, Marriott BR, Hulvershorn LA, Hinckley J. Treatment of adolescent cannabis use disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2023;32:141–55.
- [147] Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:1368–77.
- [148] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36–49.
- [149] Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FLA, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:32–42.
- [150] Foer D, Forno E, Holguin F, Cahill KN. Weight loss interventions for adults with obesity-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:840–7.
- [151] Hasegawa K, Tsugawa Y, Chang Y, Camargo CA. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:288–94.e8.
- [152] Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJO. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg* 2011;21:200–6.
- [153] Witte J, Singh H, Turk Y, van Huisstede A, Birnie E, Hiemstra P, et al. Effect of bariatric surgery on lung function and asthma control after 8 years of follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2023;44:165–70. <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2023.44.230009>.
- [154] Smith BM, Fitzsimmons AJ, Kovacs AJ, Grover BT, Pfeiffer JD. Impact of bariatric surgery on asthma severity and medication use. *Obes Surg* 2024;34:2814–9.
- [155] Xie L, Chandrasekhar A, DeSantis SM, Almandoz JP, de la Cruz-Muñoz N, Messiah SE. Discontinuation and reduction of asthma medications after metabolic and bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2023;24:e13527.
- [156] Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l'adulte (accessed September 24, 2025).
- [157] Bal C, Pohl W, Milger K, Skowasch D, Schulz C, Gappa M, et al. Characterization of obesity in severe asthma in the german asthma net. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:3417–24.e3.
- [158] Busse WW, Paggiaro P, Muñoz X, Casale TB, Castro M, Canonica GW, et al. Impact of baseline patient characteristics on dupilumab efficacy in type 2 asthma. *Eur Respir J* 2021;58:2004605.
- [159] Ortega H, Lemiere C, Llanos J-P, Forshag M, Price R, Albers F, et al. Outcomes following mepolizumab treatment discontinuation: real-world experience from an open-label trial. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:37.
- [160] Nanzer AM, Taylor V, Hearn AP, Kavanagh JE, Patrick T, Green L, et al. The impact of steroid-sparing biologic therapies on weight loss in obese individuals with severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2023;62:2300245.
- [161] Ten Have L, Visser E, Meulmeester FL, Bendien SA, Braunschweig G-J, Broeders MEAC, et al. Long-term weight changes after starting anti-IL-5/5Ra biologics in severe asthma: the role of oral corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:2748–56.e3.
- [162] Kaplan AG, Kim JW. Asthma exacerbations and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a review of the current evidence. *Pulm Ther* 2022;8:343–58.
- [163] Eagan TML, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med* 2004;98:730–6.
- [164] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL, Annesi-Maesano I, Delmas M-C, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. 2006.
- [165] Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: after the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? *Curr Obes Rep* 2023;12:514–27.
- [166] Sultana S, Inungu J, Jahanfar S. Barriers and facilitators of tobacco cessation interventions at the population and heal-

- thcare system levels: a systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2025;22:825.
- [167] Kim B-K, Kim H-C, Lee D-W, Nam Y-H, Sim DW, Lee Y, et al. Effects of indoor environments and outdoor air pollutants in residential areas on acute exacerbation in patients with severe asthma. *Int J Environ Health Res* 2025;35:1263–73.
- [168] ALD n° 14 — Insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_452137/fr/ald-n-14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-secondaire-a-un-asthme (accessed September 24, 2025).
- [169] Qu'est-ce que la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) ? n.d. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1650> (accessed September 24, 2025).
- [170] McLoughlin RF, Clark VL, Urroz PD, Gibson PG, McDonald VM. Increasing physical activity in severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022;60:2200546.
- [171] Reilly C, Stavropoulos-Kalinoglou A, Peckham D, Clifton IJ, Price OJ. Physical activity in adults with severe asthma on-treatment with biological therapies: a 1-year retrospective analysis of real-world data. *Pulm Ther* 2025;11:307–13.
- [172] Consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2876862/fr/consultation-et-prescription-medicale-d-activite-physique-a-des-fins-de-sante (accessed September 24, 2025).
- [173] Zampogna E, Centis R, Negri S, Fiore E, Cherubino F, Pignatti P, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis. *J Asthma* 2020;57:1365–71.
- [174] Grosbois J-M, Coquart J, Fry S, Le Rouzic O, Grosbois T, Wallaert B, et al. Long-term effect of home-based pulmonary rehabilitation in severe asthma. *Respir Med* 2019;157:36–41.
- [175] van den Borst B, van Grimbergen I, Robberts B, van Hees HWH, Antons J, van Helvoort H, et al. One-year sustained and clinically meaningful outcomes following pulmonary rehabilitation in people with difficult-to-treat or severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:503–5.e1.
- [176] Majd S, Apps L, Chantrell S, Hudson N, Eglington E, Hargadon B, et al. A feasibility study of a randomized controlled trial of asthma-tailored pulmonary rehabilitation compared with usual care in adults with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3418–27.
- [177] Documents et liens Alveole — Société de pneumologie de langue française n.d. https://splf.fr/documents-et-liens-alveole/?utm_source=chatgpt.com (accessed September 24, 2025).
- [178] Laurence R, Ancel J, Devilliers MA, Carre S, Dury S, Dormoy V, et al. Patient education needs in severe asthma, a pilot study. *BMC Pulm Med* 2024;24:134.
- [179] Global Initiative for Asthma. Glob Initiat Asthma — GINA n.d. <https://ginasthma.org/> (accessed September 24, 2025).
- [180] Bosnic-Anticevich S, Bakerly ND, Chrystyn H, Hew M, van der Palen J. Advancing digital solutions to overcome longstanding barriers in asthma and COPD management. *Patient Prefer Adherence* 2023;17:259–72.
- [181] Quach S, Michaelchuk W, Benoit A, Oliveira A, Packham TL, Goldstein R, et al. Mobile health applications for self-management in chronic lung disease: a systematic review. *Netw Model Anal Health Inform Bioinform* 2023;12:25.
- [182] Urbani F, Cometa M, Martelli C, Santoli F, Rana R, Ursitti A, et al. Update on virus-induced asthma exacerbations. *Expert Rev Clin Immunol* 2023;19:1259–72.
- [183] Palmon PA, Jackson DJ, Denlinger LC. COVID-19 infections and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:658–63.
- [184] Li L, Cheng Y, Tu X, Yang J, Wang C, Zhang M, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:94.
- [185] Steinmann M, Lampe D, Grosser J, Schmidt J, Hohoff ML, Fischer A, et al. Risk factors for herpes zoster infections: a systematic review and meta-analysis unveiling common trends and heterogeneity patterns. *Infection* 2024;52:1009–26.
- [186] Rodríguez-Rieiro C, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, López de Andrés A, Jimenez-Trujillo I, Gil de Miguel A, et al. Pandemic influenza hospitalization in Spain (2009): incidence, in-hospital mortality, comorbidities and costs. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:443–7.
- [187] Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Peña SA, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis* 2019;69:218–26.
- [188] Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, Quinn HE, Ridda I, Banks E. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis* 2012;55:1450–6.
- [189] Descamps A, Lenzi N, Galtier F, Lainé F, Lesieur Z, Vanhems P, et al. In-hospital and midterm post-discharge complications of adults hospitalised with respiratory syncytial virus infection in France, 2017–2019: an observational study. *Eur Respir J* 2022;59:2100651.
- [190] Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferh K, von Wissmann B, McMenamin J, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388–95.
- [191] Calendrier vaccinal 2024. Minsitère Santé Solidar n.d. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_avr2024.pdf.
- [192] Guide pratique de vaccination en pneumologie Actualisation 2024 — Société de pneumologie de langue française n.d. <https://splf.fr/guide-pratique-de-vaccination-en-pneumologie-actualisation-2024/> (accessed September 24, 2025).
- [193] An Huynh V. Vaccins et allergie. *Rev Mal Respir Actual* 2020;12:A61–3.
- [194] Egg allergy and the flu vaccine | AAAAI n.d. <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/egg-allergy-and-the-flu-vaccine> (accessed September 24, 2025).
- [195] Caminati M, Guarnieri G, Batani V, Scarpieri E, Finocchiaro A, Chicco-Bianchi F, et al. COVID-19 vaccination in patients with severe asthma on biologic treatment: safety, tolerability, and impact on disease control. *Vaccines* 2021;9:853.
- [196] Cole J, Căpala-Szczurko I, Roseti S, Chen C, Caveney S, Aksyuk AA, et al. Effect of tezepelumab on the humoral immune response to seasonal quadrivalent influenza vaccination in patients with moderate to severe asthma: the phase 3b VECTOR study. *Pulm Ther* 2024;10:53–67.
- [197] Lahouati M, Launay O. Compétences vaccinales : prescription et vaccination. *Rev Mal Respir Actual* 2024;16:e91–2.
- [198] Papi A, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Rogliani P, Watz H, Singh D. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in asthma — a narrative review. *Eur J Intern Med* 2021;85:14–22.
- [199] Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;8:1000–12.
- [200] Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198–207.
- [201] Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind,

- parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1737–49.
- [202] Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:69–84.
- [203] Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021;325:2466–79.
- [204] Casale TB, Foggs MB, Balkissoon RC. Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:557–68.
- [205] Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol* 2018;9:302.
- [206] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, 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.
- [207] Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:309–17.
- [208] O'Neill C, Gibson PG, Heaney LG, Upham JW, Yang IA, Reynolds PN, et al. The cost-effectiveness of azithromycin in reducing exacerbations in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021;57:2002436.
- [209] Johnston SL, Szigeti M, Cross M, Brightling C, Chaudhuri R, Harrison T, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: the AZALEA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1630–7.
- [210] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.
- [211] Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00438–518.
- [212] Alispahic IA, Eklöf J, Sivapalan P, Jordan AR, Harboe ZB, Biering-Sørensen T, et al. Risk of mortality and cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with azithromycin, roxithromycin, clarithromycin, and amoxicillin. *J Clin Med* 2024;13:1987.
- [213] Ahmadian S, Sin DD, Lynd L, Harrison M, Sadatsafavi M. Benefit-harm analysis of azithromycin for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2022;77:1079–87.
- [214] Pronost P, Tromeur C. Azithromycine and chronic bronchial diseases: for which patients? For which benefits? With what modalities? *Rev Med Interne* 2019;40:368–72.
- [215] Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
- [216] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Updated guidelines (2021) for management and follow-up of asthmatic patients of the French Society of Pneumology (SPLF) and the French Society of Pediatric Pneumology and Allergology (SP2A). Short version. *Respir Med Res* 2022;81:100898.
- [217] Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, 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.
- [218] Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD011293.
- [219] Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:47–55.
- [220] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
- [221] Chow TG, Palka JM, Stone B, Trojan T, Epstein TG, Khan DA. Safety of subcutaneous immunotherapy in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;129:585–91.e3.
- [222] Wongs C, Phinyo P, Sompornrattanaphan M, Kriekerati T, Lumkul L, Thongngarm T. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in allergic asthma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1342–55.e24.
- [223] Bousquet J, Hejjoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797–802.
- [224] Bozek A, Rogala B, Miodonska M, Canonica GW. Progressive clinical effects of the combination omalizumab and HDM – allergen immunotherapy in asthma. *J Asthma* 2024;61:532–8.
- [225] Batard T, Taillé C, Guilleminault L, Bozek A, Floch VB-L, Pfaar O, et al. Allergen immunotherapy for the prevention and treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 2025;55:111–41.
- [226] Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma. A Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:871–81.
- [227] Global strategy for asthma management and prevention, (2023 update) <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> n.d.
- [228] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–85.
- [229] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–58.
- [230] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- [231] Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650–60.
- [232] Weeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, 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.
- [233] Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:276–93.
- [234] Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:276–93.
- [235] Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert consensus on the tapering of oral

- corticosteroids for the treatment of asthma. A Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:871–81.
- [236] Bourdin A, Adcock I, Berger P, Bonniaud P, Chanson P, Chenivresse C, et al. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? *Eur Respir Rev* 2020;29:190085.
- [237] Sood V, Rogers L, Khurana S. Managing corticosteroid-related comorbidities in severe asthma. *Chest* 2021;160:1614–23.
- [238] Nanzer AM, Taylor V, Hearn AP, Kavanagh JE, Patrick T, Green L, et al. The impact of steroid-sparing biologic therapies on weight loss in obese individuals with severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2023;62:2300245.
- [239] Busse WW. Improving systemic corticosteroid stewardship in asthma. *Eur Respir J* 2022;60:2201440.
- [240] Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022;10:47–58.
- [241] Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157–71.
- [242] Fiche BUM – Dupixent®, Fasenra®, Nucala®, Tezspire® et Xolair® dans le traitement de l’asthme sévère. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473151/fr/fiche-bum-dupixent-fasenra-nucala-tezspire-et-xolair-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe (accessed September 25, 2025).
- [243] CINQAERO (reslizumab) – Biothérapies par voie sous cutanée dans les maladies inflammatoires chroniques. Haute Aut Santé n.d. https://has-sante.fr/jcms/p_3539099/fr/cinqaero-reslizumab-biotherapies-par-voie-sous-cutanee-dans-les-maladies-inflammatoires-chroniques (accessed September 25, 2025).
- [244] Wechsler ME, Pavord ID, Panettieri RA, Buhl R, Kraft M, Rupani H, et al. Early and sustained efficacy of depemokimab in type 2 asthma: a pooled analysis of the SWIFT-1/-2 studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2026;14:1351–62.e1.
- [245] Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF, 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.
- [246] Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1379–92.
- [247] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d’Ancona G, Douiri A, Roxas C, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* 2021;159:496–506.
- [248] Howarth P, Chupp G, Nelsen LM, Bradford ES, Bratton DJ, Smith SG, et al. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: a phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1713–5.
- [249] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800–9.
- [250] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [251] Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:49.
- [252] Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2702–14.
- [253] Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CV. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;7:CD010834.
- [254] Li H, Zhang Q, Wang J, Gao S, Li C, Wang J, et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2021;43:e192–208.
- [255] Castro M, Rabe KF, Corren J, Pavord ID, Katelaris CH, Tohda Y, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020;6:00204–2019.
- [256] Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:41–9.e2.
- [257] Siergiejko Z, Świebicka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2223–8.
- [258] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- [259] FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128–41.
- [260] Ghanei M, Ghalebghai B, Sami R, Torabizadeh M, Mirsadraee M, Amra B, et al. Efficacy and safety of a proposed omalizumab biosimilar compared to the reference product in the management of uncontrolled moderate-to-severe allergic asthma: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, equivalency clinical trial. *Front Immunol* 2024;15:1425906.
- [261] Saini SS, Maurer M, Dytyatkovska Y, Springer E, Ratkova M, Krusheva B, et al. CT-P39 compared with reference omalizumab in chronic spontaneous urticaria: results from a double-blind, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Allergy* 2025;80(8):2167–77.
- [262] Naftel J, Jackson DJ, Coleman M, d’Ancona G, Heaney LG, Dennison P, et al. An international consensus on the use of asthma biologics in pregnancy. *Lancet Respir Med* 2025;13:80–91.
- [263] Côté A, Beaulé R, Boulay M-È, Guertin J, Boulet L-P, Godbout K, et al. Poor agreement among asthma specialists on the choice and timing of initiation of a biologic treatment for severe asthma patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:1358–66.e9.
- [264] Ross MM, Chung Y, Carr T, Ambrose CS, Lindsley AW, Collacott H, et al. Patient and clinician preferences for biologic treatments for severe uncontrolled asthma: a discrete choice experiment (DCE). *J Asthma* 2024;61:1746–58.
- [265] Balasubramanyam S, George EK, Wang E. Precision medicine and choosing a biologic in asthma: understanding the current state of knowledge for predictors of response and clinical remission. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2025;25:66–74.
- [266] Nopsopon T, Lassiter G, Chen M-L, Alexander GC, Keet C, Hong H, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:747–55.
- [267] Phinyo P, Krikeerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and safety of biologics for oral corticosteroid-dependent asthma: a systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:409–20.

- [268] Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25:679–90.
- [269] Pham DD, Lee J-H, Kwon H-S, Song W-J, Cho YS, Kim H, et al. Predictors of early and late lung function improvement in severe eosinophilic asthma on type2-biologics in the PRISM study. *Lung* 2024;202:41–51.
- [270] Kayser MZ, Suhling H, Fuge J, Hinze CA, Drick N, Kneidinger N, et al. Long-term multicenter comparison shows equivalent efficacy of monoclonal antibodies in severe asthma therapy. *BMC Pulm Med* 2024;24:149.
- [271] Tepetam FM, Akyildiz AB, Özden Ş, Örcen C, Yakut T, Atik Ö. Comparison of omalizumab and mepolizumab treatment efficacy in patients with atopic and eosinophilic “Overlap” severe asthma: Biological agent preference in atopic-eosinophilic severe asthma. *Medicine (Baltimore)* 2023;102:e33660.
- [272] Tiotiu A, Miguères N, Gonzalez-Barcala F-J, Roux P, Oster J-P, Moutard N, et al. Real-world comparison of T2-biologics effectiveness in severe allergic asthma with nasal polyps. *Respir Med* 2025;238:107979.
- [273] Al-Shaikhly T, Norris MR, Dennis EH, Liu G, Craig TJ. Comparative impact of asthma biologics: a nationwide US claim-based analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1558–67.
- [274] Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2695–709.
- [275] Poisson C, Chenivresse C, Cuvillon E, Barnig C, Clarot C, Dupin C, et al. Asthma loss of control after switch from anti-IL-5/5R drugs to dupilumab in severe eosinophilic asthma: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1914–7.
- [276] Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;11:425–38.
- [277] Tat TS, Cilli A. Evaluation of long-term safety and efficacy of omalizumab in elderly patients with uncontrolled allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:546–9.
- [278] Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:313–9.
- [279] Isoyama S, Ishikawa N, Hamai K, Matsumura M, Kobayashi H, Nomura A, et al. Efficacy of mepolizumab in elderly patients with severe asthma and overlapping COPD in real-world settings: a retrospective observational study. *Respir Investig* 2021;59:478–86.
- [280] Prokunina O, Ishmael FT. Identification of biologic-responsive phenotypes in elderly people with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024;3:100196.
- [281] Baastrup Soendergaard M, Hansen S, Bjerrum A-S, von Bülow A, Haakansson KEJ, Hilberg O, et al. Tobacco exposure and efficacy of biologic therapy in patients with severe asthma: a nationwide study from the Danish Severe Asthma Register. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:146–55.e5.
- [282] Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248–55.
- [283] Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics during pregnancy and breastfeeding among women with rheumatic diseases: safety clinical evidence on the road. *Front Pharmacol* 2021;12:621247.
- [284] Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528–36.e1.
- [285] Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the right biologic for the right patient with severe asthma. *Chest* 2025;167:330–42.
- [286] Global strategy for asthma management and prevention, (2023 update) <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> n.d.
- [287] Bourdin A, Bjermer L, Brightling C, Brusselle GG, Chanez P, Chung KF, et al. ERS/EAACI statement on severe exacerbations in asthma in adults: facts, priorities and key research questions. *Eur Respir J* 2019;54:1900900.
- [288] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- [289] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–58.
- [290] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475–85.
- [291] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [292] Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, et al. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:1149–55.
- [293] Dargentolle G, Georges M, Beltramo G, Poisson C, Bonniaud P. Adverse events in biologics for severe asthma. *Rev Mal Respir* 2024;41:372–81.
- [294] Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F, Scapini F, Bulzoni M, Luxi N, et al. Safety of biological therapies for severe asthma: an analysis of suspected adverse reactions reported in the WHO pharmacovigilance database. *BioDrugs* 2024;38:425–48.
- [295] Dupin C, Valéry S, Guilleminault L, Devouassoux G, Merveilleau M, Russier M, et al. Articular manifestations related to anti-interleukin-5 therapies in severe asthma: a case series. *ERJ Open Res* 2024;10:00935–2023.
- [296] Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;10:11–25.
- [297] Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022;60:2102583.
- [298] Lommatzsch M. Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2024;30:325–9.
- [299] Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multi-centre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024;403:271.
- [300] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638–50.
- [301] Chauvin A, Belhadi D, Dupin C, Guilleminault L, Boudjema A, Ghourabi N, et al. Long-term effectiveness and safety of dupilumab in severe asthma: a 5-year real-world multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:2515–7.e2.

- [302] Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107–13.e3.
- [303] Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571–6.
- [304] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.
- [305] Brightling CE, Caminati M, Llanos J-P, Caveney S, Kotalik A, Griffiths JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes after tezepelumab cessation: extended follow-up from the 2-year DESTINATION study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024;133:310–7.e4.
- [306] Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:162–9.e2.
- [307] Vennera MDC, Sabadell C, Picado C. Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax* 2018;73:782–4.
- [308] Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J* 2022;60:2103130.
- [309] Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022;59:2100396.
- [310] Chen M, Wen X, Liu J, Yang G, Li Q, Jiang Z, et al. Recurrence and influencing factors of moderate-to-severe atopic dermatitis after dupilumab withdrawal: a retrospective cohort analysis. *Front Med* 2025;12:1585368.
- [311] Wu H, Zhu J, Yang N, Ji X, Li Z, Zhou Y, et al. Atopic dermatitis relapse after treatment discontinuation and predictive factors for relapse: JAK1 inhibitors versus dupilumab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2025;23:702–10.
- [312] Marniquet M-E, Seneschal J, Darrigade A-S, Staumont-Sallé D, Jachiet M, Nosbaum A, et al. Reasons for discontinuation of dupilumab in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Br J Dermatol* 2022;186:733–5.
- [313] Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, Janssens N, Balp M-M, Khalil S, et al. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1191–7.e5.
- [314] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638–50.
- [315] Buono EV, Gianni G, Scavone S, Esposito S, Caffarelli C. Omalizumab and oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy in children: a systematic review and a meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025;18:437.
- [316] de Silva D, Singh C, Arasi S, Muraro A, Zuberbier T, Ebisawa M, et al. Systematic review of monotherapy with biologicals for children and adults with IgE-mediated food allergy. *Clin Transl Allergy* 2022;12:e12123.
- [317] Dantzer JA, Wood RA. Omalizumab as an adjuvant in food allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:278–85.
- [318] Chiricozzi A, Dal Bello G, Gori N, Di Nardo L, Schena D, Caldarola G, et al. Identification of clinical predictors for dupilumab dose spacing in adults with atopic dermatitis: a real-world study. *J Dermatol Treat* 2023;34:2235041.
- [319] Spekhorst LS, Boesjes CM, Loman L, Zuithoff NPA, Bakker DS, Kamphuis E, et al. Successful tapering of dupilumab in patients with atopic dermatitis with low disease activity: a large pragmatic daily practice study from the BioDay registry. *Br J Dermatol* 2023;189:327–35.
- [320] Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy* 2022;77:3398–407.
- [321] De Corso E, Montuori C, Pipolo C, La Mantia I, Pasquini E, Ghidini A, et al. Two-year turning point with dupilumab in CRSwNP: control, remission, and tapering dosage. *Allergy* 2026;81(2):388–401.
- [322] Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J-P, Beisert S, et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:131–43.
- [323] Soendergaard MB, Bjerrum A-S, Rasmussen LM, Lock-Johansson S, Hilberg O, Hansen S, et al. Titration of anti-IL-5 biologics in severe asthma: an open-label randomised controlled trial (the OPTIMAL study). *Eur Respir J* 2024;64:2400404.
- [324] Hansen S, Bastrup Søndergaard M, von Bülow A, Bjerrum A-S, Schmid J, Rasmussen LM, et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest* 2024;165:253–66.
- [325] McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J* 2023;62:2300819.
- [326] Lipworth BJ, Greig R, Chan R, Kuo CR. Reappraisal of biologic efficacy from phase 3 trials in refractory chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025;13:1943–51.
- [327] d’Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J* 2020;55:1902259.
- [328] Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024;403:271–81.
- [329] Ledford DK, Soong W, Carr W, Trevor J, Tan L, Carstens D, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;131:598–605.e3.
- [330] Guilleminault L, Camus C, Raherison-Semjen C, Capdepon A, Bourdin A, Bonniaud P, et al. Improvement in severe asthma patients receiving biologics and factors associated with persistent insufficient control: a real-life national study. *Ther Adv Respir Dis* 2023;17 [17534666231202749].
- [331] Venegas Garrido C, Mukherjee M, Bhalla A, Nair P. Airway autoimmunity, asthma exacerbations, and response to biologics. *Clin Exp Allergy* 2022;52:1365–78.
- [332] Mukherjee M, Forero DF, Tran S, Boulay M-E, Bertrand M, Bhalla A, et al. Suboptimal treatment response to anti-IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena. *Eur Respir J* 2020;56:2000117.
- [333] Chen M-L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of anti-drug antibodies to monoclonal antibodies in asthma: a systema-

- tic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1475–84.e20.
- [334] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800–9.
- [335] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [336] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- [337] FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128–41.
- [338] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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.
- [339] Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: data from the international severe asthma registry and the US CHRONICLE study. *J Asthma Allergy* 2022;15:63–78.
- [340] Biener L, Mummler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C, et al. Real-world data on tezepelumab in patients with severe asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:2399–407.e5.
- [341] Cameli P, Aliani M, Altieri E, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, et al. Sustained effectiveness of benralizumab in naïve and biologics-experienced severe eosinophilic asthma patients: results from the ANANKE study. *J Asthma Allergy* 2024;17:273–90.
- [342] Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int* 2023;72:11–23.
- [343] Valery S, Simon-Tillaux N, Devouassoux G, Bonniaud P, Beurrier A, Boudjemaa A, et al. Anti-IL-4R versus anti-IL-5/5R after anti-IL-5/5R failure in asthma: an emulated target trial. *J Allergy Clin Immunol* 2024;154:922–32.
- [344] Gates J, Hearn A, Mason T, Fernandes M, Green L, Thomson L, et al. Long-term effectiveness of anti-IL-4R therapy following suboptimal response to anti-IL-5/5R therapy in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1794–800.
- [345] Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021;385:1656–68.
- [346] Ortega G, Tongchinsub P, Carr T. Combination biologic therapy for severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:309–11.
- [347] Lommatzsch M, Suhling H, Korn S, Bergmann K-C, Schreiber J, Bahmer T, et al. Safety of combining biologics in severe asthma: asthma-related and unrelated combinations. *Allergy* 2022;77:2839–43.
- [348] Johnson N, Varughese B, De La Torre MA, Surani SR, Udeani G. A review of respiratory biologic agents in severe asthma. *Cureus* 2019;11:e5690.
- [349] Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019;74:1716–26.
- [350] Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:2695–709.
- [351] Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1587–93.
- [352] Poisson C, Chenivresse C, Cuvillon E, Barnig C, Clarot C, Dupin C, et al. Asthma loss of control after switch from anti-IL-5/5R drugs to dupilumab in severe eosinophilic asthma: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1914–7.
- [353] Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2913–5.
- [354] Crisalis | Réseau national de recherche clinique dans l'asthme sévère n.d. <https://www.crisalis-network.org/en> (accessed September 27, 2025).