



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text)



Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) (Texte long)

C. Raherison^{a,*}, A. Bourdin^b, P. Bonniaud^c,
G. Deslée^d, G. Garcia^e, C. Leroyer^f, C. Taillé^g,
J. De Blic^h, J.-C. Dubusⁱ, I. Tillié-Leblond^j, P. Chanez^k

^a Inserm U1219, ISPED, service des maladies respiratoires, pôle cardio-thoracique, CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b Inserm U1046, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, université Montpellier 1, 34000 Montpellier, France

^c Inserm U866, service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, CHU de Bourgogne, université de Bourgogne, 21079 Dijon, France

^d Service de pneumologie, CHU Maison-Blanche, université de Reims – Champagne-Ardennes, 51000 Reims, France

^e Inserm, UMRS 999, service de pneumologie, département hospitalo-universitaire (DHU) thorax innovation, hôpital de Bicêtre, Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, faculté de médecine, université Paris-Sud, AP–HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^f Département de médecine interne et de pneumologie, CHU de la Cavale-Blanche, université de Bretagne Occidentale, 29000 Brest, France

^g Service de pneumologie, département hospitalo-universitaire FIRE, centre de compétence des maladies pulmonaires rares, hôpital Bichat, université Paris-Diderot, AP–HP, 75018 Paris, France

* Corresponding author.

E-mail address: chantal.raherison@chu-bordeaux.fr (C. Raherison).

^h *Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants–Malades, 75743 Paris, France*

ⁱ *Unité de pneumologie et médecine infantile, hôpital Nord, 13000 Marseille, France*

^j *Service de pneumo-allergologie, CHRU de Lille, 59000 Lille, France*

^k *UMR 7333 Inserm U 1067, service de pneumologie, hôpital Nord, université Aix Marseille, AP–HM, 13000 Marseille, France*

English version

Reviewer committee

Dr I. Bosse (allergologue, La Rochelle, France), M. O. Contal (kinésithérapeute, Lausanne, Suisse), Pr J.C. Dalphin (pneumologue, CHU Besançon, France), Pr F. de Blay (pneumologue, CHU Strasbourg, France), Pr J. de Blic (pneumopédiatre, CHU Necker-Enfants–Malades, Paris, France), Pr P. Delaval (pneumologue, CHU Rennes, France), Dr B. Delclaux (pneumologue, CHG Troyes, France), Pr A. Didier (pneumologue, CHU Toulouse, France), Pr J.C. Dubus (pneumopédiatre, CHU Marseille, France), Dr B. Girodet (allergologue, Lyon, France), Pr J.P. Joseph (médecine générale, Bordeaux, France), Dr S. Kinouani (médecine générale, Bordeaux, France), Dr P. Laurent (pneumologue, CHG Pau, France), Pr A. Magnan (pneumologue, CHU Nantes, France), Dr G. Mahay (pneumologue, CHU Rouen, France), Pr M. Molimard (pharmacologue, CHU Bordeaux, France), Mme M. Ott (conseillère en environnement intérieur, Strasbourg, France), Dr A. Prudhomme (pneumologue, CHG Tarbes, France), Dr L. Réfabert (pneumopédiatre, Paris, France), Pr N. Roche (pneumologue, CHU Cochin, France), Mme C. Rolland (association asthme allergies, Boulogne, France), Pr M.C. Saux (pharmacienne, CHU Bordeaux, France), Dr B. Stach (pneumologue, Anzin, France).

Introduction

The prevalence of asthma in adults has increased from 5.8% in 1998 to 6.7% in 2006 [1]. Although asthma-related mortality has decreased from 2500 deaths per year in 1990 to 1100 deaths per year in 2006 [2], hospitalizations for asthma are not rare and their number has been estimated to be greater than 43,000 over the 2005–2007 period [2]. Asthma is still a leading source of health costs in France because the burden of its associated morbidity is extremely high.

Asthma is a chronic inflammatory airway disease characterized by patient-specific short-term symptoms, which are spontaneously reversible or reversible under the effect of a treatment, and by potentially serious exacerbations.

Asthma management requires a definitive diagnosis with respiratory function measurement. Besides the importance of the definitive diagnosis, asthma management is based on the assessment of the chronic disease control, as highlighted by the latest 2004 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé/Société de Pneumologie de Langue Française (ANAES/SPLF) guidelines on asthma monitoring [3].

Asthma control assesses the disease activity over four weeks. It is assessed based on clinical criteria: the frequency of daytime and nocturnal symptoms, the impact of asthma on physical activity, school or workplace absenteeism, frequency of exacerbations, frequency of use of short-acting bronchodilators, and functional criteria such as respiratory function measurement. However, 66% of asthmatics would have a partially controlled or uncontrolled asthma according to the last Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé (IRDES) study and only 12% would have recently performed a respiratory function testing [1].

The therapeutic management strategy is based on the regular assessment of asthma control, with investigation of the minimum effective dose and on the assessment of environmental factors, without forgetting the significant role of therapeutic education.

These professional guidelines relate to the management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients from 12 years and older. They are developed by a specific working group within the SPLF, in partnership with the Asthma and Allergy working group (G2A) of the SPLF, the Society of Pediatric Pulmonology (SP2A) and the French Society of Allergology (SFA). These guidelines are sponsored by the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

Objectives

The objectives of these guidelines are to:

- propose to health professionals monitoring strategies for asthma patients aged 12 and over, based on the concept of asthma control;
- define criteria for clinical and functional monitoring of asthmatic patients;
- standardize professional practices;
- decrease asthma-related morbidity (frequency of exacerbations, hospitalizations, need for emergency care and use of oral corticosteroids);
- adapt asthma management, including the controller treatment, depending on the control;
- develop tools for assessing the impact of the guidelines.

Methodology: clinical practice guideline (CPG)

Sponsor: Société de Pneumologie de Langue Française (G2A Group), French Society of Allergology (SFA), Society of Pediatric Pulmonology (SP2A).

Initial organizing committee (Appendix 1):

- limits the topic;
- conducts the feasibility study of a CPG adaptation;

- selects the questions;
- selects the participants, provides logistics.

The working group carries out (Appendix 2):

- knowledge synthesis, guideline drafting;
- search and selection of CPG published on the topic;
- assessment of the selected CPG content;
- drafting of the first version of CPG.

The reviewers committee:

- verifies and comments the document produced;
- provides any additional information.

The working group has taken into account the comments of the external revision and produced the final version of the guidelines.

These guidelines address the following issues:

- How to assess the initial control of asthma?
- How to adapt the therapeutic strategy according to asthma control?
 - How to manage a patient during an asthma exacerbation?
 - In an uncontrolled asthmatic patient, what strategy should be used?
 - In a controlled asthmatic patient, what strategy should be used?

The approach does not address all the original 2004 guidelines.

The guidelines relate to the achievement of asthma control in adolescents and adults, excluding severe acute asthma, asthma in infants and children under 12 years.

These guidelines refer when necessary to the guidelines:

- on pulmonary function testing;
- of the expert conference on asthma and allergy;
- on emergency asthma management;
- on therapeutic education;
- on occupational asthma.

These guidelines do not detail:

- the initial diagnosis of asthma;
- the assessment of inhalation systems;
- the treatment adherence;
- the therapeutic education of asthma patients;
- the allergological aspects of the management;
- the pulmonary function tests.

The guidelines are intended for all health professionals (primary care physicians, pulmonologists, allergists, occupational physicians, emergency physicians, nurses, physiotherapists and pharmacists) who manage asthma patients.

There is a broad literature covering asthma. The choice of some proposed classifications is based on the agreement of the working group professionals, and has subsequently been submitted to the verification group. An inventory of existing CPG has also been done.

For each topic:

- a selection of articles from the literature has been done and appears in text as summary tables;
- studied period: January 2004–January 2015;
- evidence level GRADE: A, B, C, D;
- guideline strength:

- G1 “to do” or “not to do”,
- G2 “probably to do” or “probably not to do”.

The evaluation of the CPG by the reviewer committee has been done using the original AGREE grid (Appendix 3).

Useful links: the declaration interest from each member have been collected and are available on request from the SPLF.

The documents produced by the groups have been discussed in plenary session at the 2014 Congress of French Language Pulmonology then submitted to a verification group before achieving the final version.

How to assess the clinical situation (the control) of an asthmatic patient?

Asthma control has not always been an easy concept to understand. It is now widely used and emphasized in the guidelines on asthma monitoring since the turn of the 20th century. This concept is relatively specific to asthma due to the variability and reversibility features of this “syndrome”, not found in the management of other chronic diseases for which the concept of “severity”, a disease-inherent feature based on biological or tissue findings, is the rule.

Control is a word of French origin, which according to the Larousse dictionary and historical dictionary of the French language, comes from the *contre-rôle*, used by the army to make a list. The word designates a register (*rôle*) held in duplicate, one being used to check the other (hence *contre*). The British have changed the meaning: verification (of the register) then monitoring (of a device operation), and finally self-control. Asthma “contrôle” is the French translation of *control* found in the English literature. The term “asthma control” is sometimes used by the francophone Canadian authors. For consistency (term retained in the document on asthma patient education) and simplicity purposes, we have retained the term “asthma control”.

In terms of terminology, three concepts are used and appear as operational in clinic and in patient monitoring:

- asthma seriousness which refers to the current state of the patient (severe acute asthma);
- asthma control which refers to recent events (short-term symptoms and exacerbations) between two consultations;
- asthma severity which is most often assessed over the past year.

The definition of exacerbation is based on the unexpected need for healthcare, and on the existence of persistent functional symptoms (short-term symptom recurrence and persistence, usually on two consecutive days), and the increase in bronchial obstruction, and the use of systemic corticosteroids.

Assessing asthma control is a key step of the management

The concept of control is based on the identification of the daytime and nocturnal symptoms, the use of rescue therapy (short-acting bronchodilators), an activity limitation, to which is added the concept of respiratory function level and the occurrence of exacerbations.

In practice during the consultation, the patient should be questioned about the following events over a period ranging between one and four weeks before the consultation:

- frequency of daytime symptoms (hacking cough, wheezing, dyspnea, chest tightness...);
- frequency of symptoms causing nocturnal awakening;
- frequency of use of rescue treatment (short-acting bronchodilators);
- frequency of exacerbations (short-term systemic corticosteroids);
- impact on daily activities (sport, school or workplace absenteeism, any asthma-related reduction in activities) and measuring the respiratory function, focusing on the forced expiratory volume in one second (FEV1) rather than on the peak expiratory flow (PEF), compared to the best usual values of the patient.

The respiratory functional clinical signs are not specific and vary from one patient to another. The physical examination alone does not allow assessing asthma control. In particular, a normal auscultation, outside of an exacerbation, does not prejudice the control level. Short-term symptoms should be investigated carefully. Although non-specific, they are more discriminating than the simple questioning about the health state: "How is your asthma?".

Any practitioner may thus easily assess asthma control: primary care physicians, emergency physicians, pulmonologists [4] and other potentially involved health professionals (i.e. pharmacist). This approach is centered on the patients and their symptoms. Composite questionnaires of asthma control combine these various parameters and thus allow retrospectively quantifying the control over recent periods ranging between 7 and 30 days.

The scores based on the response to the questions, particularly on dyspnea, are not specific to an uncontrolled asthma. For these reasons, the result of a score does not replace a medical decision, developed after having carefully questioned the patient about the type of symptoms experienced and the conditions of their occurrence.

The most widely validated composite questionnaires in asthma control assessment are the Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Questionnaire (ACQ). They may be completed in the waiting room as a paper version, online or by telephone, as a self-administered questionnaire or a questionnaire administered by a health professional [5]. Their reproducibility is not always constant and may vary depending on the collection method:

- ACT: this 5-item questionnaire is validated in adults to assess asthma control. It does not replace the consultation [6]. A change in ACT score equal to or greater than 3 is considered clinically significant [7]. A poor control is defined by a score < 20. There is a pediatric version of the ACT, the c-ATC [8];
- ACQ [9] is scored on a total of 42 points. The score is the sum of the points obtained divided by 7 (the number of questions). For the 7 questions, patients are asked to rate themselves on a scale ranging from 0 (good control) to 6 (inadequate control). The final score is the mean of the 7 responses. Between two consultations, a 0.5-point change is considered significant.

These scores (ACQ, ACT) have been validated in particular contexts, without any superiority on the analysis of

isolated symptoms. They are useful in the event of a possible quantification on a longitudinal follow-up and have mainly been used in clinical research with identification of a clinically significant change threshold. No French study has assessed their validity in primary care.

Patient management adjusted on asthma control assessment has helped to reduce both asthma-related morbidity and mortality [10,11]. This management assessed in 9 countries between 1998 and 2000 has allowed, over one year, to reduce the number of patients with poorly controlled asthma from 43% to 16% [11]. In the real life, control-based asthma assessment is effective. It also allows improving the respiratory function [12].

Most often, three control levels (optimal, acceptable, uncontrolled) are observed (Table 1). The definition of optimal (or excellent or controlled) and sub-optimal (or acceptable, partially controlled) control is based on expert agreement, based on their clinical experiences.

In a patient, the future risk of asthma is assessed based on the risk of exacerbations, respiratory function deterioration and adverse events of the treatment.

Factors predisposing to asthma control loss are summarized in Table 2 (Box 1).

Asthma monitoring limitations based on the control concern:

- the difficulty to make a definitive diagnosis of asthma in clinic;
- the non-specificity of respiratory symptoms;
- the variability in the perception of these symptoms depending on the patients.

These barriers can be easily overcome in most cases by assessing the respiratory function.

The clinical measurements of asthma control should be combined with the respiratory function measurement

The FEV1 is a validated measurement of airway obstruction which is strongly correlated to the diameter of the bronchi in asthmatic patients in the absence of associated respiratory disease [13] [A], it is also an excellent index of mortality in obstructive chronic lung disease [14] [A].

The rationale for regularly measuring the respiratory function is to:

- reassess objectively the diagnosis of asthma;
- reassess an aspect of asthma control;
- assess the best asthma control;
- show the patients the reality of their illness and the efficacy of the treatment;
- assess future risks of:
 - exacerbations,
 - decline of respiratory function,
 - respiratory disability;
- enable a quality control in non-specialized medicine.

Measuring the FEV1 remains superior to only performing the PEF. However, measuring the FEV1 is currently not easily accessible in primary care.

In asthma patients, it is recommended to assess the bronchial obstruction by spirometry, the PEF measurement may be useful in some patients for monitoring and adjusting treatment at home.

Table 1 Asthma control levels.

Assess asthma control			
Criteria	Controlled asthma	Partially controlled asthma	Uncontrolled asthma
Daytime symptoms	No (≤ 2 /week)	≥ 2 times/week	≥ 3 criteria of partially controlled asthma
Nocturnal symptoms or awakening	No	≥ 1 time/week	
Use of rescue therapy	No (≤ 2 /week)	≥ 2 times/week	
Impact on activities	No	≥ 1 time	
Exacerbations	No	≥ 1 exacerbation	
FEV1 or PEF	Normal	$< 80\%$ of theoretical value or of best personal value if known	
Assessment of risk factors associated with asthma: upon diagnosis and regularly during the follow-up			
Respiratory function assessment at treatment initiation then after 3–6 months on controller treatment			
Assessment of the future risk of the patient			
Risk of exacerbations			
Risk of fixed obstructive lung disease			
Risk of adverse events			

Box 1: Lung function tests (LFT) [127]

The respiratory function is measured apart from any exacerbation:

- in a controlled asthmatic patient receiving low- to mild-dose inhaled corticosteroids, it is proposed to perform a LFT once or twice a year, and every three to six months in a controlled asthmatic patient receiving high-dose inhaled corticosteroids;
- in an uncontrolled asthmatic patient, we propose to perform a LFT every three months until an acceptable, or if possible, optimal control level is achieved;
- after each therapeutic change, it is proposed to perform a LFT within one and three months;
- in severe asthma, it is proposed to perform a LFT every three months;
- finally, after stabilization of the clinical state, it is proposed to perform a LFT in order to assess the "optimal" function during a stable period.

Table 2 Factors for asthma control loss.

No treatment or discontinuation of inhaled corticosteroids
Viral > bacterial infections
Use of aspirin or beta-blockers (eye drops)
Hormonal factors with premenstrual increase in women
Allergen exposure (pollens, molds...)
Air pollution (ozone, fine particles)
Domestic pollution (tobacco, cannabis)
Meteorological factors
Psychological factors (stress)

Contribution of imaging

There are no published data on the role of chest imaging to adjust the management based on asthma control.

Are there biomarkers to use?**Eosinophils**

Compared to adjusting the controller treatment only based on asthma control clinical assessment, monitoring the eosinophil count in induced sputum to adjust the treatment reduces the number of exacerbations [15,16]. It also allows detecting specific asthma phenotypes, with discrepancy between clinical control and bronchial eosinophilia [17]. However, this technique requires an expert laboratory, the results are obtained with a delay and it is therefore not routinely feasible everywhere. It should be used in severe asthma, in particular with frequent exacerbations.

It is not necessary to monitor the complete blood count, although the eosinophil count is elevated, to assess asthma control.

Exhaled NO

Adjusting the controller treatment by adding the monitoring of exhaled NO in adults is currently not recommended in routine, compared to adjusting the treatment based on the isolated clinical assessment. This technique should be used in clinical studies, or to monitor some phenotypes of asthma, which are difficult to manage in a specialized center [16].

How to assess the clinical situation (the control) of an asthmatic patient? Guidelines

- R1 – It is recommended to base asthma patient monitoring on asthma control assessment, at each consultation (G1).
- R2 – It is strongly recommended to question the patient about:
 - the existence and frequency of daytime symptoms (respiratory discomfort, cough);
 - the existence and frequency of nocturnal symptoms;

- - the use of short-acting bronchodilators;
- activity limitation (G1).
- R3 – The control questionnaires such as the Asthma Control test (ACT) or Asthma Control Questionnaire (ACQ) may be used as an assessment tool of asthma control (G2).
- R4 – It is recommended to assess asthma control over a recent period of 4 weeks (G2).
- R5 – It is strongly recommended to assess the frequency of exacerbations requiring a short course of oral corticosteroids (G1).
- R6 – It is recommended to measure the respiratory function 1–3 times per year using a spirometry with reversibility (G2).
- R7 – It is not recommended to investigate the blood eosinophil count to assess asthma control (G1).
- R8 – It is not recommended to investigate the sputum eosinophil count to assess asthma control (G1).
- R9 – It is not recommended to systematically measure the exhaled NO to assess asthma control (G2).
- R10 – It is not recommended to systematically perform chest imaging to assess asthma control (G2).
- R11 – The result of the sole peak expiratory flow (PEF) measurement is not sufficient to confirm the presence of an obstructive lung disease, because of discrepancies between the measured PEF and observed FEV1 values in some patients (G1).
- R12 – It is strongly recommended to address asthma patients to pulmonologists if asthma remains uncontrolled despite a definitive diagnosis, an optimal compliance, with controlled environment and comorbidities (G1).

How to manage a patient during an asthma exacerbation?

From the control loss to the exacerbation

The term “attack” is often used by the patients or caregivers to talk about short-term symptoms and exacerbations. The recently proposed term “asthma flare-up” may better reflect the progressive nature of the symptoms, which will lead to the exacerbation.

The definition of exacerbation varies depending on the publications [18] [B]. The most broadly accepted definition is an increase in usual respiratory symptoms and bronchial obstruction for more than 48 hours and requiring seeking unexpected healthcare leading to a change in usual treatment. The exacerbation is classified as severe if it requires oral corticosteroids, a fortiori a visit to the emergency department or a hospitalization.

In practice, the exacerbation may occur very acutely, but it is most often preceded by a period of variable duration called “loss of control”, during which the symptoms will change more or less rapidly:

- dyspnea on exertion;
- occurrence or change in a cough;
- increased sputum;

Box 2: Peak expiratory flow measurement

Indication of the prescription of a PEF measurement at home:

- regular monitoring of patients perceiving poorly their symptoms, in association with an action plan integrating therapeutic changes based on the PEF;
- when symptoms do not improve on short-acting bronchodilator, to assess the severity. A measurement < 150 L/min or less than 50% of the usual value of the patient indicates a need for emergency medical consultation;
- to support the diagnosis of asthma, highlighting a variability in FEV1 over the day.

Rules on prescription of a PEF measurement [127]:

- the action plan is developed from the best value of the patient, measured apart from an exacerbation;
- use of the same device for all measurements, including during the physician visits;
- education on PEF measurement and regular check of the technique throughout the consultations;
- the PEF may underestimate the degree of bronchial obstruction: it does not replace spirometry for the long-term follow-up [128,129].

Table 3 Main differential diagnoses.

Vocal cord dysfunction
Hyperventilation syndrome
Diffuse bronchiectasis
Alpha-1 antitrypsin deficiency
COPD
Tracheal diseases
Left heart failure (including mitral valve pathology)
Pulmonary embolism
Idiopathic interstitial pneumonia

- nocturnal awakening;
- chest tightness requiring an increased use of the rescue therapy [19] [B].

The symptoms vary from one patient to another [19,20] [B] and may be poorly perceived by some patients. Measuring the PEF helps to better recognize the reality of the exacerbation in some patients who poorly perceive their symptoms [21,22] [B] (Box 2). The recognition and identification of the symptoms of exacerbation by the patient are important in the context of therapeutic education and development of individual action plan. Exacerbations may occur in all patients, even in well-controlled patients or in patients with mild persistent asthma. They may also be the first sign of asthma.

In asthmatic patients, all respiratory symptoms are not necessarily related to asthma. The differential diagnoses are the same as those discussed in Table 3 (flare-up of left ventricular failure, but also vocal cord dysfunction, hyperventilation syndrome...). They should be discussed and investigated in case of atypical symptoms or treatment failure.

The existence of wheezing and reduced PEF are two important features of the diagnosis but they are not specific.

In case of viral lower respiratory infection

In case of viral lower respiratory infection, a common cause of exacerbation of asthma, it is sometimes difficult to distinguish the symptoms of bronchial infectious disease and those of asthma.

The term “asthmatic bronchitis” should be banned from the medical language because it does not match the concept of chronic disease and suggests an often inappropriate use of antibiotics. While suggesting a reversible disease, it may be a factor of therapeutic non-compliance with the controller treatment.

Assess exacerbation severity

The physician who manages an asthma patient during an exacerbation should first assess the severity of the episode. It is mainly based on the clinical assessment and initial response to treatment, including the following elements.

Clinical criteria of severity

The clinical criteria of severity are:

- signs of extreme severity: impaired consciousness, breathing pause, collapse, absence of noise on auscultation [23] [B];
- existence of signs of acute respiratory distress:
 - speech or cough discomfort,
 - orthopnea, polypnea > 30/min,
 - tachycardia > 120/min,
 - sweating,
 - cyanosis,
 - restlessness,
 - SpO₂ < 90%,
 - PEF < 150 L/min or < 50% of the usual value [23],
 - normo- or hypercapnia.

Patient-related criteria

The patient-related criteria are:

- background and risk of occurrence of severe acute asthma:
 - poorly controlled asthma (in patients who received oral corticosteroids, consulted the emergency department in the previous 12 months),
 - having been intubated or having previously been hospitalized in intensive care unit,
 - patients receiving no controller treatment with ICS or poorly compliant,
 - patients with food allergy [24] [B],
 - attack experienced by the patient as unusual;
- psychosocial context;
- age;
- comorbidities;
- active smoking.

Treatments already received and initial response to treatment [25] [B]

In case of severity criteria, the patient should be transferred as rapidly as possible using a medical transport in a center that supports emergencies, while administering [25] short-acting bronchodilators and systemic corticosteroids. In case

of moderate exacerbation, a transfer will be discussed in the absence of response to a rapidly initiated treatment.

Identify the triggering factor

Identifying the triggering factor of the exacerbation will eventually help to prevent the occurrence of subsequent exacerbations:

- the absence of treatment, of regular treatment (anti-inflammatory) discontinuation or its insufficient adherence should systematically been investigated;
- respiratory infections which are more common during the autumn-winter season. They are most often of viral origin [26] [B] and therefore do not require systematic antibiotics;
- exposure to a respiratory, or more rarely food, allergen should be investigated for subsequent evicton actions or in specific indications to initiate an allergenic immunotherapy [27] [B];
- exposure to non-specific irritants (tobacco, cannabis, air pollution, household products, occupational irritants...) may sometimes be reduced through specific actions;
- the use of NSAIDs or beta-blockers should be investigated to contraindicate this treatment thereafter;
- the role of stress or emotions is reported, but appears slightly associated with the occurrence of serious exacerbations [28,29] [B] [A];
- in women of childbearing age, it is important to investigate the occurrence of exacerbations during the premenstrual period [30] [B]. It may support, in case of formal diagnosis of premenstrual asthma, with serious iterative exacerbations, the use of a hormonal treatment to block ovulation.

The goals of the treatment of an exacerbation

The goals of the treatment of an exacerbation include:

- the rapid correction of hypoxemia or hypercapnia in exacerbations with severity signs;
- the rapid correction of the bronchial obstruction by the repeated administration of inhaled short-acting bronchodilators [25,31–33] [B] [A] and rapid initiation of a short course of oral corticosteroids (OCS) either immediately in the context of a severe exacerbation or in case of clinical deterioration despite the repeated use of short-acting bronchodilators [25,34] [B] [A];
- achieving a return to a more satisfactory control.

Treatment of an exacerbation

Management by the patient according to the individual action plan

All asthmatic patients should receive punctually repeated educational counseling and a written action plan. One of the key objectives of these sessions is to achieve some degree of treatment adjustment by the patients (self-medication self-management), provided that they are able to correctly assess their symptoms (type and severity), to have and correctly use a written action plan in case of symptom worsening; but also to be regularly monitored by a health professional [35] [A].

Treatment initiation by the patient may help to significantly reduce the management times and to prevent the

progression to a severe exacerbation or to a hospital management. Deaths from asthma almost always occur before the arrival in a healthcare center [36] [A].

Several therapeutic options, allowing patients to adjust their inhaled or oral treatment, based on their symptoms may be shown on the action plan. They may be implemented very rapidly by the patients from the onset of symptom increase and thus avoid progression to a more serious exacerbation [37] [B].

This option (self-management, self-medication) should be used with caution in patients at risk of death from asthma, in particular in those with a low perception of the obstruction. Patient self-management is important so that they are able to recognize an early exacerbation and implement an appropriate management, but this autonomous strategy should be rapidly reassessed and confirmed or modified by a physician.

Usual symptoms modification

It is very important for patients to identify the changes in usual symptoms in order to integrate them in their action plan. This self-management is based on an adjustment of their controller treatment, an increase in short-acting bronchodilators and/or initiation of oral corticosteroids according to modalities to be defined individually. In the absence of improvement in symptoms after 48 hours, oral corticosteroids should be initiated, at a dose of 40–50 mg/day for 5–7 days. Based on their educational skills, the patients may be allowed to initiate oral corticosteroids themselves (self-management) provided to inform their attending physician within 48 hours.

Management of the exacerbation seen in private practice

Short-acting beta-2 agonists (rescue therapy)

The beta-2 agonists are the most powerful and fastest bronchodilators. Their therapeutic index is high. The repeated use of the rescue treatment with beta-2 agonists more than one to two times per day is a signal, which should lead to revise and possibly change the controller therapy. The GINA international guidelines [38] indicate that the presence of daytime symptoms and the use of a rescue therapy more than twice a week and more than 2 days per week are two criteria of partial symptom control. The rescue therapy allows transiently improving symptoms the time for the cause of asthma symptom worsening to disappear or for the increase in controller treatment to be effective.

Using a beta-2 agonist as a spray delivered into an inhalation chamber improves the lung function as with a nebulizer [39,40] [A] (10 puffs or 1 mg). The use of an inhalation chamber in this acute context justifies a regular maintenance of the equipment [39,41] [A] [B].

The nebulized route is currently used in prehospital and hospital management. It may exceptionally be used at home as part of an individual action plan in the most severe patients after having received a specialist advice. The subcutaneous injection of terbutaline is not mentioned in the international guidelines [37]. It may be a temporary solution before a medical transport if the nebulized route is not available. Although widely used in practice, the systematic administration of Ipratropium is not recommended, except for severe exacerbations [38,42,43].

Inhaled corticosteroids (ICS)

The strategy consisting in temporary doubling ICS doses has been assessed versus placebo [44] [A] and has been proved to be ineffective in improving symptom control and reducing the need for emergency care, maybe partly because of the delay prior to increasing ICS doses (5–7 days) [45–48] [B] [A].

However, there is increasing evidence supporting a temporary increase in ICS doses in order to prevent the progression to severe exacerbation [49] [B]. A strategy consisting in quadrupling ICS doses has helped to significantly limit the use of oral corticosteroids in patients who showed a significant drop in PEF [50] [A]. Similarly the transient increase (7–14 days) in ICS dose (budesonide 500–1600 µg/day) in adult patients with acute worsening of symptoms has had a clinical effect on symptom control, similar to that obtained with a short course of OCS [49,51] [B] [A].

The temporary increase in ICS doses always requires, to be effective, a temporary quadrupling strategy of daily ICS doses. This increase should be initiated very early from the onset of symptom degradation. It is used in patients who receive a daily low–mid-dose of ICS and are able to adapt themselves their treatment. These clinical findings are consistent with the pharmacological properties of inhaled corticosteroids, which have a significant dose-response effect in the low–mid-dose range, and usually a modest effect with higher doses.

If the patient uses a fixed combination of ICS and long-acting beta-2 agonist, the strategies consisting in quadrupling ICS doses are only possible if the ICS is combined with formoterol provided to limit the maximum daily doses of formoterol to 72 µg/day in order to prevent the occurrence of adverse events. The benefit of this strategy seems largely related to an early adjustment of ICS doses from the onset of asthma symptom worsening [52] [A]. It is used in subjects aged 18 years and over. If the fixed combination contains another long-acting beta-2 agonist, ICS doses should be increased with another ICS administration system [49] [B].

This strategy aims to manage the control loss to avoid a real exacerbation.

Short course of oral corticosteroids

The written action plan should provide the patient with elements specifying when and how to initiate a short course of oral corticosteroids (OCS) in case of symptom worsening. Typically 40–50 mg/day for 5–7 days without OCS dose tapering. This short course should be initiated:

- when the clinical response to an increase in controller and rescue treatment doses for 48–72 h is not sufficient;
- when there is a rapid deterioration in PEF (or FEV1) which becomes < 60% of the theoretical or best personal value;
- when the patient has a history of severe exacerbations with sudden symptom worsening.

The use of a short course of OCS helps reducing the duration of the exacerbation and reduces the risk of hospitalization [25,34] [B] [A]. Patients should systematically contact their physician after having initiated a short course of OCS.

Patients should also have the ability to initiate it and therefore have a prescription at home if necessary.

Monitoring of an exacerbation with patient self-management

Following this exacerbation, the patients should consult their physician within 7–14 days, the latter should verify the good response to treatment, assess the potential triggering factors and reassess symptom control upstream of the exacerbation and thus the efficacy of the controller treatment. It is also necessary to reassess the written action plan in order to ensure that it is adapted to the situation of the patient [38].

Management of asthma exacerbation during an unscheduled consultation in general and/or specialized medicine

Assessment of the exacerbation severity

For the physician managing an asthma patient during an exacerbation, the severity of the episode should be rapidly assessed. This assessment is primarily based on the history of the episode and patient asthma, on the clinical assessment and on the assessment of the treatment response.

History of asthma

The physician should identify the following items:

- date of onset of the exacerbation and if possible identification of the triggering factor;
- characterization of the symptoms presented by the patient, are they usual or not?;
- importance of estimated symptoms, including activity limitation and impact on sleep in the days preceding the consultation;
- number of rescue treatments, short courses of OCS, emergency department visits or hospitalizations in the previous year (history of intubation);
- signs of anaphylaxis;
- identification of patients at risk of death from asthma (Box 3);
- change in usual treatment before the consultation; if yes, what change and what was the response to these changes;
- identification of associated respiratory, cardiac or other diseases likely to be aggravated by the short course of OCS (diabetes, arterial hypertension, gastric ulcer, psychiatric diseases).

Box 3: Identification of patients at risk of death from asthma

- Poor control of asthma symptoms in the previous 12 months (hospitalization, emergency department visit or use of short courses of OCS in the previous 12 months).
- History of severe acute asthma with intensive care unit stay or intubation with mechanical ventilation [24].
- Absence of controller treatment with ICS or poor compliance with ICS treatment [24,130,131] or poor adherence to the written action plan [132].
- Frequent use of short-acting beta-2 agonists with use of more than one box of salbutamol or equivalent per month [133,134].
- Existence of an associated food allergy [135,136].

Physical examination of the patient (one sign of severity is sufficient)

Signs of acute respiratory distress (speech discomfort, orthopnea, polypnea > 30/min, permanent contraction of the sternocleidomastoid muscle, restlessness, sweating, tachycardia > 120/min, cyanosis, SpO₂ < 90%),

Impaired consciousness [23].

PEF < 150 L/min or < 50% of the usual value [23].

Objective parameters

A saturation < 90% justifies an urgent treatment.

Normo- or hypercapnia if a gas analysis has been carried out.

In case of severity criteria, the patient should be transferred as rapidly as possible using a medicalized transport in a center that supports emergencies, while administering short-acting bronchodilators and systemic corticosteroids. In case of non-serious exacerbation, a transfer will be discussed in the absence of response to a rapidly initiated treatment.

Therapeutic management of exacerbation

The initial treatment is primarily based on the repeated administration of short-acting beta-2 agonists (SABA i.e. rescue therapy) and on the early introduction of systemic corticosteroids, and possibly the administration of oxygen therapy depending on the clinical condition of the patient [53]. The goal is to remove as rapidly as possible the bronchial obstruction and to correct hypoxemia.

Short-acting beta-2 agonists (rescue therapy)

The repeated administration of beta-2 agonists is usually the most effective way to remove the bronchial obstruction. The recommended dose to be used is 4–10 puffs every 20 minutes in the first hour [39]. After the first hour, the dose of beta-2 agonists varies from 4–10 puffs every 3–4 hours to 6–10 puffs every 1–2 hours [38].

Using a beta-2 agonist as a spray delivered into an inhalation chamber improves the lung function as with a nebulizer [39,40]. The use of an inhalation chamber in this acute context justifies a regular maintenance of the equipment [39,41].

In the context of severe exacerbations, the combined use of short-acting beta-2 agonists and ipratropium is associated with fewer hospitalizations and a greater increase in PEF and FEV1 [42,54] [A] [B]. However, nebulized treatments should be used in prehospital and hospital medicalized management.

Systemic corticosteroids

OCS should be used as early as possible. The recommended dose is 1 mg/kg/day without exceeding 50 mg/day of prednisone/prednisolone for 5–7 days [55–57] [A]. The early oral administration is as effective, simpler and less expensive than the intravenous route [55]. Systemic corticosteroids given as early as possible during an exacerbation significantly reduce the number of hospitalization [58] [A]. It is not necessary to use higher doses [58,59] [A] or to taper the doses [60] [A]. There is no place for nebulized corticosteroids in asthma exacerbations [61,62] [A]. This form of administration has never been assessed in the management of asthma exacerbations in adults.

Oxygen therapy

Oxygen therapy is recommended to maintain a SpO₂ greater than 92% [56]. A SpO₂ < 90% is a severity criterion which requires a medicalized transfer in hospital emergency department.

Antibiotics (not recommended in routine)

Most asthma exacerbations are secondary to a viral infection, which probably partly explains the ineffectiveness of antibiotics, which are usually used wrongly almost systematically in asthma exacerbations [63] [A].

In practice, asthma exacerbations are rarely related to a bacterial infection. The systematic use of antibiotics is not recommended in the management of asthma exacerbation unless significant evidence supports a lower respiratory infection (fever, purulent expectoration, imaging supporting acute bacterial pneumonia) or acute sinusitis. OCS should be initiated and reassessed before considering the introduction of an antibiotic [38].

Reassessment after an exacerbation

The medical reassessment should be done 2–7 days after the initial visit depending on the medical context. During the follow-up visit, the physician should assess the control level of symptoms and risk factors, reassess the potential triggering factors and patient written action plan. Assessing the lung function is recommended remote from the exacerbation (within 4–6 weeks).

Treatments not recommended in the management of asthma exacerbation

Methylxanthines (theophylline)

Their use is not recommended. This therapeutic class provides no additional benefit to short-acting beta-2 agonists and increases the frequency of their adverse events [64,65] [A].

Bronchial physiotherapy

Respiratory physiotherapy may be ineffective and frightening for the patient in most asthma exacerbations. It may, however, be beneficial when the bronchospasm is removed in case of bronchial congestion.

Mucolytics

The use of this drug class should be avoided. There is no evidence of their efficacy in this indication. In this specific indication, they may worsen the cough and bronchial obstruction [C].

Antitussives

The use of this drug class should be avoided. There is no evidence of their efficacy in this indication. In this specific indication, they may delay an adequate and specific management [D].

Benzodiazepines

The use of this drug class should be avoided, in particular when faced with asthma exacerbation with signs of severity.

How to manage a patient during an asthma exacerbation? Guidelines

- R13 – Asthma exacerbation is defined by an increase in usual respiratory symptoms and in bronchial obstruction for more than 48 hours (G2).
- R14 – An exacerbation is classified as severe if it requires oral corticosteroids, a fortiori a visit to the emergency department or a hospitalization (G1).
- R15 – In patients who perceive poorly their symptoms, it is recommended to use the PEF measurement, which helps to better identify the reality of the exacerbation (G2).
- R16 – A severe exacerbation may occur in all asthmatic patients, including in patients with mild asthma (G1).
- R17 – It is recommended to ban the term “asthmatic bronchitis” from the medical language because it opposes the concept of chronic disease and suggests an inappropriate use of antibiotics (G1).
- R18 – Further investigation of the triggering factor of exacerbation is recommended in order to prevent the occurrence of subsequent exacerbations (G1).
- R19 – For the physician managing an asthma patient during an exacerbation, it is strongly recommended to rapidly assess the severity of the episode (G1).
- R20 – Recognizing an exacerbation and early initiating a treatment are the most important parameters of a good management of exacerbations (G1).
- R21 – Patients at risk of death from asthma should be given special attention in terms of therapeutic education and medical monitoring (G1).
- R22 – Using a beta-2 agonist as a spray delivered into an inhalation chamber improves the lung function as with a nebulizer (G1).
- R23 – The initial treatment is primarily based on the repeated administration of inhaled short-acting beta-2 agonists and on the early introduction of systemic corticosteroids (G1).
- R24 – Nebulized treatments should be used in prehospital and hospital medicalized management. (G1).
- R25 – It is strongly recommended to address any asthmatic patient with repeated exacerbations (> 2/year) to a specialized consultation with a pulmonologist or pediatric pulmonologist depending on the patient age (G1).

In an uncontrolled asthmatic patient, what strategies should be used?

First step

Is it really asthma?

The concept of uncontrolled asthma implies by definition that the diagnosis of asthma has been definitively made. Several studies of uncontrolled asthma cohorts have identified a high rate of alternative differential or associated diagnoses [66–68]. Before concluding to uncontrolled asthma involving

a possible therapeutic escalation, a rigorous confirmation of the diagnosis of asthma is essential (see "Diagnosis" section). The approach consists in resuming a rigorous clinical investigation searching for clinical symptoms and objective respiratory functional elements of bronchial hyperreactivity. Chest imaging (CT-scan > standard chest X-ray) allows discussing a differential diagnosis. In adults, the most common differential diagnoses include chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, obstructive tumor or inflammatory tracheobronchial diseases, heart failure, vocal cord dyskinesia, cough associated with the intake of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and hyperventilation syndrome. In children, deformities and sequelae of respiratory infections should be considered.

Is the compliance with the current treatment satisfactory?

The non-compliance with the treatment is a very common cause, although difficult to assert in daily practice, of uncontrolled asthma. The non-compliance is estimated between 20 and 30% depending on the studies [67]. Assessing the compliance is first based on the patient reported data to the questioning, for example when asking the number of treatment omissions per week (example: Morisky questionnaire) [69]. In current practice, there is no validated tool for assessing the therapeutic compliance.

Analyzing the number of inhalation devices used since the last consultation and the number of uses of the prescribed device assessed by a dose counter allows providing more objective findings. Therapeutic education helps to achieve a better adherence to and compliance with the treatment.

Is the inhalation device technique correct?

The effective intake of the treatment involves a technique for optimal use of inhaled devices. There are no perfect inhalation systems, each having its potential benefits and disadvantages. The technique errors are common, ranging between 50% and 70% depending on the devices [70]. Due to the increasing number of inhalation devices currently available, caregivers can hardly know all the specific techniques of use. An education in the technique for inhaled device intake is fundamental to achieve an effective intake of the treatment. The use of checklists for the assessment and correction of errors related to the use of inhaled devices has shown a significant efficacy in improving asthma control [71,72]. The involvement of all caregivers, physicians, nurses and physiotherapists, as well as pharmacists, in this approach is effective in improving the use of the devices and asthma control [73,74]. The inhalation technique should be reassessed regularly, ideally at each consultation, to make sure of learning retention.

In case of uncontrolled asthma, the confirmation of the diagnosis of asthma and the effective intake of treatments should be rigorously assessed before considering a therapeutic escalation (Expert opinion).

Second step: investigate and manage aggravating factors

Exposure to household allergens

In sensitized asthmatic patients, the intensity of the exposure to household allergens is associated with a control loss, increased bronchial hyperreactivity and deterioration of the

respiratory function [75]. A beneficial impact of reducing exposure to dust mites by a stay at high altitude has been observed in uncontrolled studies [76]. In adults, a decrease in environmental dust mite concentration has been demonstrated in controlled trials assessing anti-dust mite covers [77] [A].

However, double-blind randomized trials have found no significant impact of this preventive action on asthma control [78]. In contrast, a favorable impact of a more comprehensive intervention, including a fight against household allergens and passive smoking, has been observed in two controlled studies in atopic asthmatic children under 11 years living in a degraded environment [79,80] [A]. No comparable data are available in adults. Studies aiming at showing the efficacy of these actions in adults are currently ongoing. A beneficial impact of reducing exposure to dust mites by a stay at high altitude has been observed in uncontrolled studies [76]. The exposure of asthmatic subjects sensitized to mold is associated with a control loss, risk of hospitalization and increased mortality [81]. In adults, no controlled study has assessed the efficacy of actions consisting in reducing the indoor mold concentration.

Indoor pollution

Active and environmental smoking has a deleterious effect on asthma control (quality of life, respiratory function, exacerbations); active smoking reduces the efficacy of both inhaled and oral corticosteroids [82,83]. A pragmatic study has found a favorable impact of smoking cessation on asthma control [84]. The use of cleaning products has been associated with the onset of symptoms in a small group of asthmatic patients, in accordance with studies at the workplace [85]. The multiplicity of factors potentially present in the indoor environment (allergens and/or irritants) has led to develop the role of indoor environment counselors. The home intervention of an environmental counselor may be useful when possible, in particular in patients with uncontrolled asthma despite significant therapeutic pressure. This intervention has been assessed [79,86,87] in the case of unhealthy housing, and shows an increase in adherence to eviction actions, and a decrease in allergen exposure.

Occupational environment

In epidemiological studies, 10–25% of cases of adult-onset asthma are related to occupational exposure (Fig. 1). The monitoring of patients with occupational asthma shows a parallel between the exposure duration and the difficulty in controlling asthma. In addition, a preexisting asthma may be aggravated by work, with a frequency of up to 25% in some studies [88]. The attention has recently been paid on handling of cleaning products that may be implicated in case of both occupational asthma and asthma aggravated by work. The effect of preventive actions in this field (eviction of spray systems and ammonia products...) on asthma control remains to be assessed [89,90].

Nutrition

The role of food allergy as a triggering factor of exacerbation in asthmatic adults remains marginal. This triggering factor is however mentioned in cases of uncontrolled severe asthma, while the test of eviction actions is not constantly convincing [91] [D].

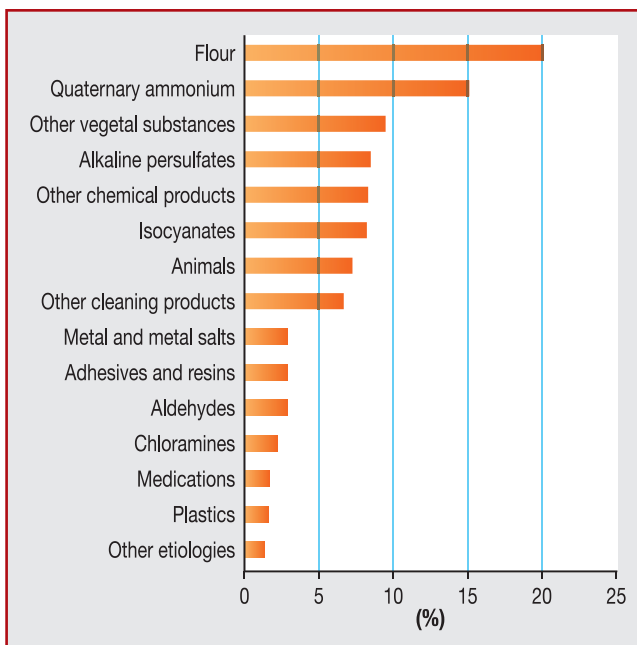


Figure 1. List of major occupational allergens (Observatoire National des Asthmes Professionnels [ONAP]).

Medication

Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be avoided in case of exacerbation induced by these treatments. Their use should be prudent and discussed in patients developing late asthma associated with nasal polyposis. The administration of beta-blockers, including intraocularly, may also cause control loss or even death. However, a North American study based on a multicenter registry suggests a decrease in early mortality in asthma or COPD patients who received a beta-blocker indicated in the context of acute coronary syndrome [92] [C].

Hormonal factors

Premenstrual asthma could affect 20–40% of women with asthma. Estrogen replacement therapy may promote the onset of asthma de novo to menopause [93] [C].

Third step: investigate and manage comorbidities

If the diagnosis of asthma is definitive and asthma is poorly controlled, the existence of diseases, which may be associated with asthma and whose treatment could improve control should be investigated.

Chronic rhinosinusitis

The pathophysiological links between the upper and lower airways are very important and form an inflammatory and rearrangement continuum from the nasal airway structures to the bronchi (allergic rhinitis, nasal polyposis). Symptoms are reported by 70% of asthmatic patients. They should be systematically investigated and managed [94] [C].

Gastroesophageal reflux

Gastroesophageal reflux is one of the most common digestive disorders, with a prevalence of one in three people in the general population; in patients with asthma, prevalence

rates of 40–80% have been reported [95]. Several studies have focused on patients with uncontrolled severe asthma despite maximal treatment. The impact on asthma control of a treatment with proton pump inhibitors (at usual or double doses) has been assessed in controlled studies: a favorable effect has initially been suggested in a subgroup of patients with nocturnal symptoms [96]. A recent meta-analysis suggests a favorable, although minimal, effect of proton pump inhibitors in symptomatic patients with reflux only on one functional endpoint (morning PEF) [95] [B]. In case of uncontrolled asthma, in the absence of clinical symptoms of gastroesophageal reflux, a systematic treatment with proton pump inhibitors is not necessary.

Hyperventilation syndrome

The coexistence of asthma and hyperventilation syndrome should be suspected when faced with a dissociation between clinical sign extent or atypia and the measurement of respiratory function. The Nijmegen questionnaire is a recognized screening tool of hyperventilation syndrome, although it has never been specifically validated in asthma [97]. The impact of a specific management, including guided breathing exercises, on associated asthma control has not been assessed [98].

Vocal cord dysfunction

The intricate link with asthma has been essentially explored faced with a difficult picture of asthma with prevalence up to 50% [99]. Based on laryngoscopy in the acute stage, the diagnosis may be made less invasively using larynx-CT imaging [100]. The impact of a specific management on asthma control is poorly assessed apart from small series of clinical cases.

Obesity

An association between obesity and asthma is demonstrated both in terms of prevalence and incidence of asthma [101]. Asthma control would be more difficult to achieve in obese patients, with inconstant response to treatment with ICS [102]. Several studies suggest a favorable effect of weight reduction, by bariatric surgery or lifestyle changes, on the parameters of asthma control in obese patients [103]. A specific management aiming at reducing weight is indicated in obese asthmatic subjects to improve asthma control [B].

Sleep apnea syndrome

Several cross-sectional studies have reported an increased prevalence of sleep apnea syndrome: this risk would double in patients with asthma, be positively influenced by obesity, gastroesophageal reflux, female gender and asthma severity [104]. The impact of positive airway pressure therapy on asthma control in these patients has not been demonstrated.

Identify and manage rare specific clinical forms

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or Churg and Strauss syndrome

The expert opinion of a pulmonologist is needed urgently when faced with any severe asthma, with blood eosinophilia and extra-thoracic, neurological, renal, cutaneous or cardiac signs.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)

ABPA leads to severe, cortico-dependent asthma with dilations of proximal bronchi, sometimes bronchial casts and

Table 4 Dose equivalency of inhaled corticosteroids [38].

	Low-doses (µg)	Mid-doses (µg)	High-doses (µg)
Beclometasone	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
HFA Beclometasone	100–250	> 250–500	> 500–1000
Budesonide	200–400	400–800	> 800–1600
Ciclesonide	80–160	> 160–320	> 320–1280
Fluticasone	100–250	> 250–500	> 500–1000

blood hypereosinophilia. Assays of anti-*Aspergillus* antigens, total and *Aspergillus*-specific IgE are performed. Apart from corticosteroids, other therapies (omalizumab, antifungals...) may be used but their indication should be specified. An opinion in a specialized center is required.

When faced with a hypereosinophilic uncontrolled severe asthma phenotype (blood eosinophilia > 1500/mm³ on several occasions), seeking a specialized pulmonology center is imperative (Expert opinion).

Fourth step: adjust the treatment according to the treatment previously received

The dosage of ICS determines the dose increase in case of uncontrolled asthma. The Table 4 summarizes the dose equivalencies of the main ICS available in French-speaking countries.

These dose equivalencies include the comparisons made between different medicines in clinical trials, taking into account the limited number of microgram-by-microgram comparisons. For a comparable efficacy, the safety profile of treatments available also seems comparable; the administration of high-doses of ICS requires a pulmonology opinion. Low–mid-doses of budesonide or ciclesonide may be given once daily.

Step-by-step approach

The strategy of treatment adjustment is summarized in Fig. 2.

Patients receiving no controller treatment

A low-dose of ICS is adequate in most cases, as demonstrated by many clinical trials [105] [A]. ICS have a dose-response profile in plateau, the maximum effect being usually observed at low-doses; however, an inter-individual variability of response may be observed, without a priori markers available [106]. The clinician can determine the appropriateness of a dose of ICS immediately higher [D]: for this choice, he must integrate the clinical and functional parameters of lack of control, the patient history and the possibility of action on the triggering or aggravating factors. Faced with an active smoker asthmatic patient, a poorer response to ICS is expected and could encourage to immediately initiating them at a higher dose [B] [107,108]. Prescribing a long-acting beta-2 agonist as monotherapy is not recommended, as studies have suggested an increased mortality in patients receiving this treatment without associated ICS [109].

Patients with low- or mid-dose ICS

It is recommended to add an additional treatment. The beneficial effect of the introduction of an additional treatment

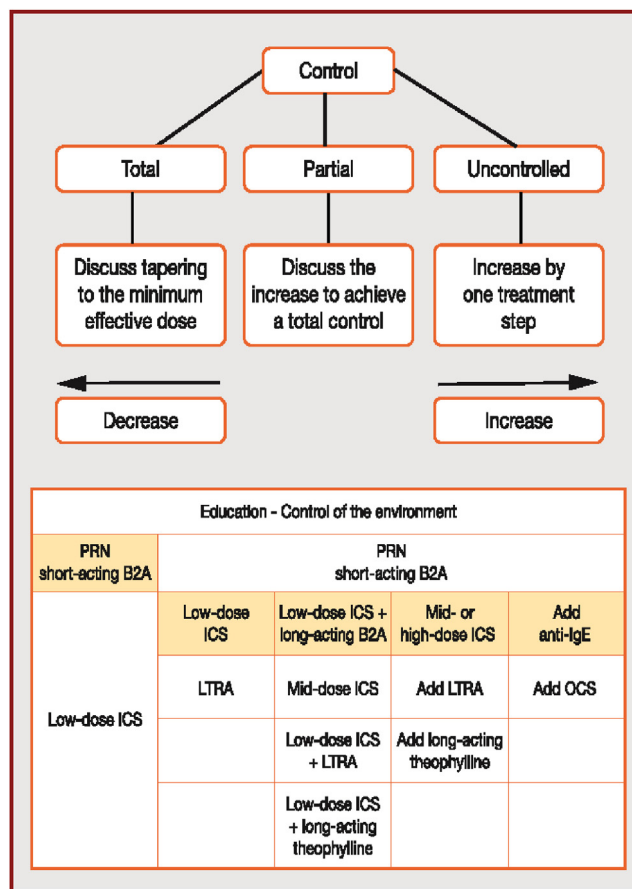


Figure 2. The strategy of treatment adjustment. Step-by-step approach. B2A: beta-2 agonist; B2LDA: long-acting beta-2 agonist; ICS: inhaled corticosteroids; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; PRN: as-needed.

has been assessed in patients receiving low to high-doses of ICS (beclometasone 200–1000 µg daily or equivalent). In case of lack of control, the introduction of the additional treatment may therefore be proposed regardless of the initial dose of ICS taken by the patient [110] [B].

The additional first-line treatment is the addition of a long-acting beta-2 agonist: a positive effect is observed on the symptoms, respiratory function and exacerbations [111] [B]. In case of insufficient control, the dosage of the ICS may be increased. The use of an inhalation device combining ICS and long-acting beta-2 agonist (combined therapy) is as effective as the separate administration of the two treatments, while ensuring the impossibility of taking the long-acting beta-2 agonist as monotherapy with

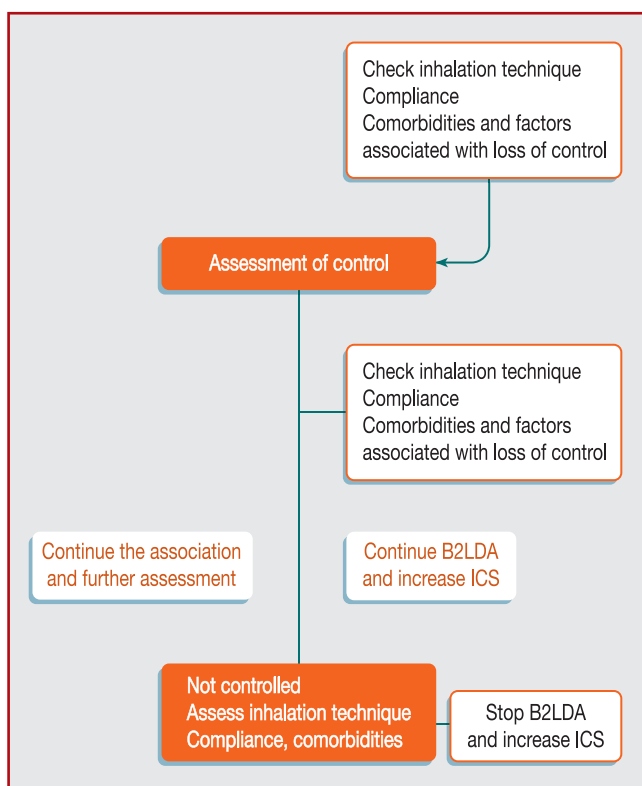


Figure 3. Adjustment strategy in cases of asthma not controlled with ICS, per three-month steps.

ICS withdraw. The fluticasone–formoterol combination is indicated from 12 years.

Prescribing a fixed combination (budesonide or beclometasone/formoterol from 18 years) on a daily basis with additional intake if needed depending on symptoms, according to the “background and symptoms” strategy, is an option which has been assessed in several therapeutic trials [112] [A]. This strategy is intended for patients perceiving well their symptoms and who benefited from therapeutic education, with regular reassessment (expert opinion). This administration scheme is not possible with the combinations containing salmeterol, whose onset of action does not allow the rapid relief of symptoms.

Montelukast, a leukotriene receptor antagonist (LTRA), has been assessed as an additional treatment to ICS. It has mainly an anti-inflammatory effect and a moderate bronchodilatory action. In patients not controlled with ICS, the addition of montelukast has a lower effect than that observed with the addition of a long-acting beta-2 agonist on the control parameters [113], except for a study which has found a comparable effect on the control of exacerbations [114]. However, the analysis of studies having assessed these treatments according to a crossover design suggests an intra-individual variability of response [106,115].

Patients treated with inhaled corticosteroids and at least one additional treatment

In patients treated low-dose ICS and additional treatment, it is recommended to increase the dose of ICS (Fig. 3) [38] [B].

In patients treated with mid-dose ICS and additional treatment, it is recommended to increase the dose of ICS; adding another additional treatment is an option [C].

In patients treated with high-dose ICS and additional treatment, it is recommended to add a second additional treatment. Two therapeutic classes available are: sustained release theophyllines and leukotriene receptor antagonists (montelukast). Long-acting anticholinergics are currently retained in this indication. Recent data are summarized in the tables below (Appendixes 4 and 5).

In case of lack of improvement, based on clinical control and/or respiratory functional criteria, this second additional treatment should be discontinued and a specialist opinion should be requested [D].

Sustained release theophylline

Limited data are available on the contribution of a delayed theophylline as a second additional treatment. Like in tests conducted as an additional treatment to ICS, a moderate dose helps to minimize the potential adverse events [116]. A pilot study suggests a benefit of theophylline in smoker asthmatic patients [117] [D]. Theophylline is therefore a theoretical option whose use remains anecdotal in 2015.

Leukotriene receptor antagonists

Limited data are also available on the impact of the addition of montelukast to a combination of ICS and sustained release beta-2 agonist. An inter-individual variability of response has been observed in a randomized crossover trial including adolescents, sometimes with a higher response with addition of montelukast compared to sustained release beta-2 agonist. In case of non-response, the treatment should be discontinued [106] [D].

Anticholinergics

Two trials confirm the benefit of the addition of tiotropium in case of uncontrolled asthma treated with ICS and sustained release beta-2 agonist, with a favorable impact on the respiratory function and/or rate of exacerbations [118] [B].

Patients treated with high-dose inhaled corticosteroids taking two additional treatments

In this subgroup of patients with uncontrolled asthma, despite regular intake of three controller treatments, the frequency of exacerbations leads to the administration of short courses of OCS. After specialist opinion, the introduction of OCS, probably in the long-term, may be considered while determining the minimum effective dose for adequate control, taking into account the benefit/risk ratio [C] in adults. Alternately, a third additional treatment may be tried.

In parallel, adverse events of OCS are investigated, in particular through the regular monitoring of the blood glucose and glycosuria, blood pressure and increased bone fragility by bone densitometry. A specialist opinion may be required when anomalies are detected.

Omalizumab is a humanized anti-IgE monoclonal antibody, which reduces the level of free IgE. Omalizumab is indicated in patients with allergic uncontrolled asthma despite a high-dose ICS combined with a sustained release beta-2 agonist [B] [38]. All the trials have included patients with functional respiratory degradation as FEV1 less than

80% of the theoretical value and allergic asthma with positive skin and/or specific IgE tests for at least one aeroallergen per year. The level of total IgE may range between 30 and 1500 IU/mL, although most of the studies have been conducted in patients with levels of IgE less than 700 IU/mL.

The primary efficacy endpoint is the number of exacerbations. The treatment response should be assessed after a 12–16-week period: the absence of response leads to treatment discontinuation. There is no a priori response criterion available.

Whatever the treatment step, it is not recommended to use nebulized ICS when faced with uncontrolled asthma [D].

In uncontrolled allergic asthmatic patients despite optimal management, treated with high-dose ICS combined with a sustained release beta-2 agonist, a targeted therapy may be considered at the step 5. It is recommended to control the indication and efficacy in a pulmonology centre experienced in the management of patients with severe asthma.

In an uncontrolled asthmatic patient, what strategies should be used? Guidelines

- R26 – Faced with a patient with uncontrolled asthma, it is strongly recommended to verify the diagnosis of asthma (G1).
- R27 – Faced with a patient with uncontrolled asthma, it is recommended to verify that the compliance with the current treatment is satisfactory (G1).
- R28 – Faced with a patient with uncontrolled asthma, it is strongly recommended to verify that the technique for using inhalation devices is correct (G1).
- R29 – Tobacco control is at the forefront of the measures to control environmental triggering factors and reduce allergenic and chemical pollutants (G1).
- R30 – It is recommended to question patients about their home, work or school environment (G1).
- R31 – Faced with an uncontrolled severe asthma phenotype, seeking a specialized pulmonology center is strongly recommended (Expert opinion) (G2).
- R32 – Long-acting beta-2 agonists as monotherapy should not be prescribed as a controller treatment (G1).
- R33 – Faced with a patient with uncontrolled asthma treated with short-acting bronchodilators, it is strongly recommended to prescribe ICS as a first-line therapy (G1).
- R34 – A low ICS dose may be adequate to achieve an acceptable or optimal control level (G2).
- R35 – There is no recommended therapeutic threshold to introduce an additional treatment (G2).
- R36 – Faced with a patient with uncontrolled asthma treated with ICS, it is recommended to use long-acting beta-2 agonist as an additional first-line treatment (G1).
- R37 – It is recommended to reassess any addition of additional treatment. The latter should be discontinued if it is considered ineffective (G2).

- R38 – In uncontrolled patients with allergic asthma despite optimal management, omalizumab may be administered at the step 5 (G2).
- R39 – It is recommended to optimally manage comorbidities associated with asthma (G2).
- R40 – Pulmonary rehabilitation helps to improve exercise deconditioning (G2).

In a controlled asthmatic patient, what strategies should be used?

Once the control achieved, numerous strategies may be used but they are not scientifically validated. The scientific literature emphasizes the validation of treatment escalation, which is often the basis for developing new molecules or results from medical education.

The concept of treatment de-escalation implicitly indicates a recognition of the existence of significant adverse events related to the regular use of asthma treatments, in particular high-dose ICS. There are also arguments related to the costs of continuous treatment of asthma. It is thus recommended to determine the minimum effective dose.

The prerequisite before considering treatment de-escalation is naturally based on the achievement of an optimal control level, affecting unfavorably the benefit/risk ratio (including costs) to maintain a treatment at its maximum dose. Considering the future risk in this context makes sense (i.e. patients who have been in intensive care). The possibility of reducing treatment dose should also be adapted to the patient, and take into account the age, disease severity and exacerbation severity, and the ability of the patient to react in case of control loss. The patient should be informed and know when to contact a caregiver and when to rapidly consult the physician in case of control loss (therapeutic education).

According to GINA [38], treatment de-escalation should be done in the opposite direction of that followed to achieve control. The optimal strategy is unknown in terms of identity of the molecules to be decreased and/or discontinued, doses and time intervals. A tailored adjustment with step-by-step control reassessment seems logical but request time and an active partnership with the patient.

Obviously, this strategy is only applicable in the context of optimized compliance with treatment, where all the environmental factors and comorbidities have been managed, including smoking (Appendix 6).

A step-by-step approach is required.

Severe asthma step 5: a specialist opinion is required before any treatment change.

In patients with controlled severe allergic asthma treated with omalizumab

No data have been published on the correct criteria to enable a decision. The optimal duration of treatment with omalizumab is not known. There are no data justifying a longer injection interval or a dose reduction.

In patients with controlled severe asthma treated with oral steroids

Determining the minimum effective dose, and ideally its weaning, is a major objective, in order to limit the occurrence of adverse events. There is no validated tapering strategy. However, the tapering strategy is based on a regular control assessment and the assessment of the risk of adrenal insufficiency by assaying morning serum cortisol [119].

Step 4: in a controlled patient treated with a combination of mid- or high-dose ICS and an additional treatment

The 50% reduction in ICS dose is the most used in the studies, and the published meta-analysis [120] [B] has not taken into account the studies using lower reduction schemes, especially because the placebo arms of randomized studies show an ability to reduce ICS dosages by about up to 40%. Depending on the device used for the fixed combination, the 50% treatment tapering of ICS is accompanied or not by a parallel 50% dose reduction of the long-acting beta-2 agonist.

It is possible to reduce the dosage of the fixed combination to the minimum dose [121] [A] by monitoring asthma control by 3-month steps. At the minimum dose of the fixed combination, the long-acting beta-2 agonist will be discontinued first at the next tapering step by prescribing the ICS alone [122] [B].

Step 3: in a controlled patient treated with a combination of low-dose ICS and an additional treatment

The long-acting beta-2 agonist may be discontinued while maintaining the ICS. Maintaining a treatment with long-acting beta-2 agonist as monotherapy is strictly contraindicated [38]. Replacing the long-acting beta-2 agonist by a LTRA is not recommended due to an increased risk of exacerbations [123] [A]. However, long-acting beta-2 agonist weaning does not seem to be the best option in patients of 15 years and over [124] since it exposes to a greater risk of control loss and degradation in the quality of life.

Step 2: in a controlled patient treated with low-dose ICS

It is clearly established that the non-compliance with the treatment or simply the discontinuation of a controller treatment in persistent asthma is the cause of most exacerbations. This finding justifies the prescription of a long-term anti-inflammatory treatment (low-dose ICS) [125,126] [A, B]. Complete clinical remissions without recurrence may occur, in particular in men, but unfortunately they are rare and no predictive factor is currently available. The discontinuation of the ICS may possibly be considered if a total control of asthma has been maintained for at least one year. Patient therapeutic education will help retreating in case of control loss and seeking rapidly a consultation. Finally, it is not recommended to replace low-dose ICS by LTRA [123].

In a controlled asthmatic patient, what strategies should be used? Guidelines

- R41 – Once asthma control achieved, determining the minimum effective treatment to maintain an at least acceptable, at best optimal, control is recommended (G2).
- R42 – The therapeutic step duration during regular treatment tapering is usually of 3 months. No study has compared several step durations (G2).
- R43 – ICS doses may be tapered by steps of 25–50%. No data enable to recommend a specific scheme for discontinuing additional treatments (G2).
- R44 – It is recommended not to maintain a high-dose of ICS in patients with long-term control due to the modest but existing risk of adverse events, especially in children. Determining the minimum effective dose is strongly recommended (G1).
- R45 – It is not recommended to replace the regular treatment with ICS by a leukotriene receptor antagonist as monotherapy, due to a possible worsening of asthma control and respiratory function (G2).
- R46 – Discontinuing a treatment with ICS is only conceivable when faced with fully controlled asthma for at least one year in patients aware of the risk of recurrence (G2).
- R47 – In patients with controlled severe allergic asthma treated with omalizumab, the method for treatment de-escalation is unknown (G2).
- R48 – No data enable to recommend a specific scheme for discontinuing additional treatments, including long-acting inhaled bronchodilators (G2).

Disclosure of interest

C. Raheison: AstraZeneca, ALK, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo SmithKline, Intermune, MundiPharma, Novartis, Orkyn, Stallergenes and TEVA (speaker fees and congress invitations).

A. Bourdin: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Actelion and Roche.

P. Bonniaud: Novartis, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, MundiPharma and Stallergènes.

G. Deslée: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Holaira, Novartis and PneumRx.

G. Garcia: Astrazeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Merck, Novartis, Sanofi, Roche and TEVA.

C. Leroyer: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Merck, MundiPharma, Novartis, Teva, Takeda and Sanofi.

C. Taillé: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GSK, Roche, MundiPharma, Teva, Sanofi and Stallergenes.

J. De Blic: Chiesi, ALK, Stallergènes, TEVA, Boehringer Ingelheim and GSK.

J.-C. Dubus: Novartis, Pharmaxis and Gilead (boards); Novartis (congress invitation).

I. Tillie-Leblond: Novartis, AstraZeneca, MundiPharma, Chiesi, Nycomed and GlaxoSmithKline.

P. Chanez: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Centocor, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Schering Plough and Teva (consultancy services, advisory boards,

lecture fees and industry-sponsored grants); MSD (consultancy services, advisory boards and lecture fees) and Boston scientific (industry-sponsored grants).

Appendix 1. Composition of the initial organizing committee

Pr Arnaud Bourdin	Pulmonologist	Montpellier	
Pr Antoine Magnan	Pulmonologist	Nantes	G2A
Pr Pascal Chanez	Pulmonologist	Marseille	G2A
Dr Anne Prudhomme	Pulmonologist	Tarbes	Asthma Allergies Association
Dr Yan Martinat	Pulmonologist	Lyon	
Dr Luc Réfabert	Pediatric pulmonologist	Paris	
Pr Jacques de Blic	Pediatric pulmonologist	Paris	Pediatric Pneumology and Allergology Society
Pr Chantal Raherison	Pulmonologist	Bordeaux	Coordinator
Pr Alain Didier	Epidemiologist Pulmonologist	Toulouse	Scientific Secretary SPLF SFMG
Dr Frédéric Gelber	General Practitioner	Tarbes	
Dr Pascal Boulet	General Practitioner		
Pr Bruno Housset	Pulmonologist	Paris	FFP President
Pr Frédéric de Blay	Pulmonologist	Strasbourg	SFA President
Dr Patrice Dosquet		Paris	HAS
Pr Nicolas Roche	Pulmonologist	Paris	Methodologist consultant

Appendix 2. Composition of the working groups

How to assess the initial control of asthma?

P. Chanez (CHU Marseille), I. Tillié-Leblond (CHRU, Lille)

How to manage and treat an exacerbation of asthma?

C. Taillé (CHU, Bichat), G. Garcia (CHU, Kremlin-Bicêtre)

In a controlled asthmatic patient, what strategy should be used?

A. Bourdin (CHU de Montpellier), P. Bonniaud (CHU de Dijon)

In an uncontrolled asthmatic patient, what strategy should be used?

C. Leroyer (CHU de Brest), G. Deslée (CHU de Reims)

Appendix 3. Original AGREE grid (<http://agreetrust.org>)

1. Scope and Purpose

- The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.
- The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.
- The patients to whom the guideline is meant to apply are specifically described.

2. Stakeholder Involvement

- The guideline development group includes individuals from all the relevant professional groups.
- The views and preferences of the patients have been sought.
- The target users of the guideline are clearly defined.
- The guideline has been tested with the target users.

3. Rigor of Development

- Systematic methods were used to search for evidence.
- The criteria for selecting the evidence are clearly described.
- The methods for formulating the recommendations are clearly described.
- The health benefits, side effects and risks have been considered in formulating the recommendations.
- There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
- The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
- A procedure for updating the guideline is provided.

4. Clarity & Presentation

- The recommendations are accurate and unambiguous.
- The different options for management of asthma are clearly presented.
- Key recommendations are easily identifiable.
- The guideline is associated with tools allowing its application...

5. Applicability

- The guideline describes facilitators and barriers to its application.
- The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.
- The guideline presents adherence monitoring and/or realization criteria.

6. Editorial Independence

- The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.
- Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Appendix 4. In an uncontrolled asthmatic patient: what strategies should be used?

Study	Arm	Age (months)	Population	Duration	Primary endpoint	Result	Note
Patel, 2010 [137]	Doxophylline (400 mg/day) vs. montelukast vs. double dose budesonide	39.3	50 patients on budesonide 400 µg/day and formoterol	10 weeks (two run-in weeks)	FEV1	Similar increase in FEV1 in the three groups	Open-label pilot study
Nie, 2013 [138]	Delayed theophylline (400 mg/day) vs. placebo	45.3	325 untreated patients initiated on fluticasone (500 µg/day) + salmeterol for 4 run-in weeks	24 weeks	Score of ACT and exacerbations	Similar increase in ACT score in the two groups Significantly fewer exacerbation in the theophylline group	Short run-in period in previously untreated patients

Appendix 5. In an uncontrolled asthmatic patient: what strategies should be used?

Montelukast							
Study	Methodology	Age (months)	Population	Duration	Primary endpoint	Result	Comments
FitzGerald, 2009 [139]	Open-label, one Montelukast arm	45.5	288 uncontrolled patients on low to high-dose ICS	8 weeks	ACQ score	Improved control	Less pronounced response in the high-dose ICS subgroup
Keith, 2009 [140]	Open-label, one Montelukast arm	46.1	301 uncontrolled patients on ICS, including 48.9% on ICS and LABA	8 weeks	ACQ score	Improved control in the two subgroups	Improved rhinitis score "miniRQLQ"
Virchow, 2010 [141]	Open-label	45.7	1681 patients on ICS 94.6% uncontrolled 69.5% on ICS + LABA	24 weeks	ACT score	Improved control	No data for the ICS + LABA subgroup

Appendix 5. (Continued)**Montelukast**

Study	Methodology	Age (months)	Population	Duration	Primary endpoint	Result	Comments
Lemanske, 2010 [106]	Fluticasone 500 µg/day vs. fluticasone 200 µg/day + salmeterol vs. fluticasone 200 µg/day + Montelukast Triple cross over	Children: 9.1 Adolescents: 14.7	182 uncontrolled children including 56 adolescents on fluticasone 200 µg/day	48 weeks (16 weeks each arm)	Exacerbations + number of days with control + FEV1	Superiority of the combination Fluticasone + salmeterol	Inter-individual variation of the response (sometimes superior in the ICS and/or fluticasone + montelukast arm)
Katial, 2011 [142]	Fluticasone (200 µg/j) + salmeterol vs. Fluticasone (200 µg/j) + salmeterol and Montelukast vs fluticasone + salmeterol and fluticasone intranasal vs. montelukast alone	36.6	1385 patients uncontrolled with CSI + LABA and moderate rhinitis	4 weeks during pollinic season	Symptoms score for asthma and rhinitis	Fixed combination superior to montelukast Fixed combination and CSI intranasal superior to montelukast	Short time evaluation
Bozek, 2012 [143]	Montelukast open trial Two patients on three	NA	512 patients with CSI et LABA	54 weeks	Percentage of days without symptoms	Increase of percentage of days without symptoms compared with placebo group	No randomization
Peters, 2010 [118]	Tiotropium vs. double dose ICS vs. salmeterol Double-blind triple cross over	42.2	210 symptomatic patients on beclomethasone HFA 200 µg/D, 6 days/7 FEV1 71.5% theo	Period of 14 weeks	Morning PEF	Tiotropium superior to double dose ICS Non-inferior to salmeterol	No data on exacerbations
Kerstjens, 2011 [144]	5 µg vs. 10 µg Tiotropium vs placebo Double-blind triple cross over	54.8	At least 100 patients on budesonide (mean 1235 µg/day) and LABA Uncontrolled FEV1 58% theo	Period of 8 weeks	FEV1 end of treatment period	Tiotropium superior to placebo No difference between two doses	No effect detected on the clinical endpoints Subgroup analysis: greater effect in former smokers?

Appendix 5. (Continued)

Tiotropium							
Study	Methodology	Age	Patients	Treatment duration	Endpoints	Results	Comments
Bateman, 2011 [145]	Tiotropium vs salmeterol vs. placebo Double-blind	43	388 patients with B16-Arg/Arg genotype on budesonide (400–1000 µg/day) and LABA FEV1 68% theo	16 weeks	Predose PEF over one week at the end of the period	Tiotropium non-inferior to salmeterol	Salmeterol safety in this asthmatic subgroup
Kerstjens, 2012 [146]	Tiotropium vs. placebo	53	912 patients on ICS (> 800 µg/d budesonide equivalent) and LABA FEV1 62% post-bd theo	48 weeks	FEV1 and time to first exacerbation	Tiotropium superiority on two endpoints	21% reduction in risk of severe exacerbation

Appendix 6. In a controlled asthmatic patient: what strategy should be used?

Study	Methodology	Age	Population	Duration	Endpoint	Results	Comments
Fowler, 2002 [147]	Randomized, double-blind n = 39	16–70	Moderate-severe	8 weeks	PD20	Superiority of the Fluticasone/salmeterol arm	2000 DPI-BDP -> HFA-BDP (400) or FP/S (200)
Martinez, 2011 [126]	Randomized, double-blind, placebo-controlled n = 843	5–18	Mild persistent	44 weeks	Frequency of exacerbations	BDP on PRN basis feasible but < BDP taken regularly	Albuterol alone as a rescue therapy
Clearie, 2011 [148]	Supervised step-down n = 119	> 16	Mild-moderate persistent	Until instability or inclusion in a trial	Eligible for a randomized trial	31/150 do not tolerate the step-down 119 become unstable Effective step-down for a decrease in ICS (400 -> 200) without adverse event	Progressive treatment step-down (every two weeks) until instability or decrease in ICS to 200 µg
Foresi, 2005 [149]	Double-blind, randomized study n = 35	18–60	Mild-moderate	22 weeks	PD20 meta-choline	Similar increase in PD20 between the two groups	FP 1000 -> 200 -> placebo vs. FP 200 -> 200 -> placebo

Appendix 6. (Continued)

Study	Methodology	Age	Population	Duration	Endpoint	Results	Comments
Papi, 2012 [121]	Randomized controlled, multicentric, open-label, 2 arms n = 422	18–65	Controlled with a high-dose (1000/100 ¹ /4g) of FP/S	24 weeks	Variation of morning PEF	No difference between arms	FP/S 1000 -> FP/S 500 or HFA-BDP/F 400
ALA, 2007 [123]	Randomized n = 500	6–15	Well-controlled (94% with FP 200)	16 weeks	Treatment failure	20% FP or FP/S vs. 30.3% LTRA (P = 0.03) Superiority of the two arms/LTRA	FP200 -> LTRA or FP200 or FP/S 100 evening ICS discontinuation
Rank, 2013 [150]	Meta-analysis of 7 trials n = 1100	5/7- adults	Well-controlled asthma for 4 weeks	3 months	Exacerbation FEV1 Morning PEF Symptoms	HR exacerbation = 2.35 (95% CI: 1.88–2.92; P < .001) Decrease in FEV1 of 130 mL (95% CI: 40–210 mL; P = .003) Decrease in morning PEF of 18 L/min (95% CI, 6–29 L/min; P = .004) Increase in symptom score of 0.43 SDs (95% CI: 0.28–0.58 SDs; P < .001)	
Hagan, 2014 [125]	Meta-analysis of 6 trials n = 880	5/6- adults	Well-controlled asthma for 4 weeks	3 months	Exacerbation FEV1 Morning PEF Symptoms AQLQ	Exacerbation HR = 1.25 (95% CI: 0.96–1.62; P = 0.10; I ² = 0%) Decrease in FEV1 of 0.87% (95% CI: 1.58–3.33%; P = 0.49, I ² = 58%) Decrease in morning PEF 9.57 L/min (95% CI: 1.25–17.90; P = 0.02; I ² = 74%) Increase in symptom score of 0.01 (95% CI: 0.26–0.28; P = 0.93; I ² = 70%); AQLQ: 0.05 (95% CI: 0.30–0.21; P = 0.73; I ² = 38%)	50% reduction in ICS

Version française

Introduction

La prévalence de l'asthme chez l'adulte est passée de 5,8% en 1998 à 6,7% en 2006 [1]. Certes, la mortalité en rapport avec l'asthme a diminué de 2500 décès par an en 1990 à 1100 décès par an en 2006 [2] mais les hospitalisations pour asthme restent fréquentes et ont été estimées à plus de 43 000 hospitalisations entre 2005 et 2007 [2]. L'asthme reste une des principales sources de dépense de santé en France car la morbidité associée est extrêmement lourde.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes qui se caractérise par des symptômes de brève durée spécifique à chaque patient, spontanément réversibles ou sous l'effet d'un traitement, et des exacerbations potentiellement graves.

La prise en charge de l'asthme suppose un diagnostic de certitude avec une mesure de la fonction respiratoire. Outre l'importance du diagnostic de certitude, la prise en charge de l'asthme repose sur l'évaluation du contrôle de la maladie chronique, comme soulignée par les dernières recommandations sur le suivi de l'asthme datant de 2004 sous l'égide de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en collaboration avec la Société de pneumologie de langue française (SPLF) [3].

Le contrôle de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur quatre semaines. Il est évalué sur des critères cliniques: la fréquence des symptômes diurnes, des symptômes nocturnes, le retentissement de l'asthme sur l'activité physique, l'absentéisme scolaire ou professionnel, la fréquence des exacerbations, la fréquence du recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action et des critères fonctionnels tels que la mesure de la fonction respiratoire. Cependant, 66% des asthmatiques auraient un asthme partiellement contrôlé à non contrôlé selon la dernière étude de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) et seuls 12% auraient eu une mesure de la fonction respiratoire récente [1].

La stratégie de prise en charge thérapeutique est basée sur l'évaluation régulière du contrôle de la maladie asthmatique, avec une recherche de la dose minimale efficace et sur l'évaluation des facteurs environnementaux, sans oublier la place importante de l'éducation thérapeutique.

Ces recommandations professionnelles concernent la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents de 12 ans et plus. Elles sont élaborées par un groupe de travail spécifique au sein de la SPLF, en partenariat avec le Groupe de travail asthme et allergie (G2A) de la SPLF, la Société de pneumopédiatrie (SP2A) et la Société française d'allergologie (SFA). Le promoteur de ces recommandations est la Société de pneumologie de langue française (SPLF).

Objectifs

Les objectifs de ces recommandations sont de :

- proposer aux professionnels de santé des stratégies de suivi des patients asthmatiques âgés de 12 ans et plus, en se basant sur le concept de contrôle de la maladie asthmatique ;

- définir les critères de suivi clinique et fonctionnel des patients asthmatiques ;
- harmoniser les pratiques professionnelles ;
- diminuer la morbidité associée à l'asthme (fréquence des exacerbations, hospitalisations, recours aux soins en urgence et prise de corticoïdes oraux) ;
- adapter la prise en charge de l'asthme incluant le traitement de fond, en fonction du contrôle ;
- se doter d'outils pour évaluer l'impact des recommandations.

Méthodes : recommandation pour la pratique clinique (RPC)

Promoteurs : Société de pneumologie de langue française (Groupe G2A), Société française d'allergologie (SFA) et Société de pneumopédiatrie (SP2A).

Le comité d'organisation initial (Annexe 1) :

- limite le thème ;
- procède à l'étude de la faisabilité d'une adaptation RPC ;
- choisit les questions ;
- choisit les participants et assure la logistique.

Le groupe de travail effectue (Annexe 2) :

- la synthèse des connaissances, la rédaction des recommandations ;
- la recherche et la sélection des RPC publiées sur le thème ;
- l'évaluation du contenu des RPC sélectionnées ;
- la rédaction de la première version des RPC.

Le groupe de lecture :

- relit et commente le document produit ;
- apporte des informations complémentaires éventuelles.

Le groupe de travail a pris en compte les commentaires de la relecture externe et produit la version finale des recommandations.

Les recommandations répondent aux questions suivantes :

- Comment évalue-t-on le contrôle initial de l'asthme ?
- Comment adapter la stratégie thérapeutique en fonction du contrôle ?
 - Comment prendre en charge un patient asthmatique en exacerbation ?
 - Chez un patient asthmatique non contrôlé, quelle stratégie ?
 - Chez un patient asthmatique contrôlé, quelle stratégie ?

La démarche ne porte pas sur l'intégralité des recommandations existant initialement en 2004.

Les recommandations concernent l'obtention du contrôle de la maladie asthmatique de l'adolescent et de l'adulte, à l'exclusion de l'asthme aigu grave, de l'asthme du nourrisson et de l'enfant de moins de 12 ans. Elles renvoient lorsque nécessaire aux recommandations :

- sur l'exploration fonctionnelle respiratoire ;
- sur la conférence d'experts sur l'asthme et l'allergie ;
- sur la prise en charge de l'asthme en urgence ;
- sur l'éducation thérapeutique ;
- sur l'asthme professionnel.

Les recommandations ne détaillent pas :

- le diagnostic initial de l'asthme ;
- l'évaluation des systèmes d'inhalation ;
- l'observance thérapeutique ;
- l'éducation thérapeutique des patients asthmatiques ;
- les aspects allergologiques de la prise en charge ;
- les épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé (médecins en soins primaires, pneumologues, allergologues, médecins du travail, urgentistes, infirmiers, kinésithérapeutes et pharmaciens) prenant en charge des patients asthmatiques.

La littérature sur l'asthme est abondante. Le choix de certaines classifications proposées repose sur l'accord des professionnels du groupe de travail et a été ensuite soumis au groupe de lecture. Un inventaire des RPC existantes a également été réalisé.

Pour chaque thème :

- une sélection des articles de la littérature a été réalisée et apparaît en de texte sous la forme de tableaux de synthèse ;
- période étudiée : janvier 2004 à janvier 2015 ;
- niveau de preuve GRADE : A, B, C, D ;
- force des recommandations :
 - G1 « il faut faire » ou « il ne faut pas faire »,
 - G2 « il faut probablement faire » ou « il ne faut probablement pas faire ».

L'évaluation de la RPC par le groupe de lecture s'est faite à l'aide de la grille originale AGREE ([Annexe 3](#)) :

- liens d'intérêts : les liens d'intérêts de chaque membre ont été recueillis et sont consultables sur demande auprès de la SPLF ;
- les documents produits par les groupes ont été discutés en session plénière lors du Congrès de pneumologie de langue française 2014 puis soumis à un groupe de lecture avant d'aboutir à la version finale.

Comment évaluer la situation clinique (le contrôle) d'un patient asthmatique ?

Le contrôle de l'asthme n'a pas toujours été une notion facile à comprendre. Elle est maintenant largement utilisée et mise en avant dans les recommandations du suivi de l'asthme depuis le tournant du 20^e siècle. Il s'agit d'un concept assez spécifique de l'asthme du fait des caractéristiques de variabilité et de réversibilité de ce « syndrome », non retrouvé dans la prise en charge d'autres maladies chroniques pour lesquelles la notion de « sévérité », caractéristique inhérente à la maladie et reposant sur des éléments biologiques ou tissulaires est la règle.

Contrôle est un mot d'origine française qui, selon le dictionnaire Larousse et le dictionnaire historique de la langue française, vient du « contre-rôle », utilisé par l'armée pour établir une liste. Le mot désigne un registre (rôle) tenu en double, l'un servant à vérifier l'autre (d'où contre). Les Anglais ont fait évoluer le sens : vérification (du registre), puis surveillance (du fonctionnement d'un appareil) et enfin maîtrise de soi (*self-control*). « Contrôle » de l'asthme est la traduction francophone de *control* retrouvée dans la littérature anglaise. Le terme de maîtrise de l'asthme est

parfois utilisé par les auteurs canadiens francophones. Par souci de cohérence (terme retenu dans le document relatif à l'éducation du patient asthmatique) et de simplicité, nous avons conservé le terme de « contrôle de la maladie asthmatique ».

Sur le plan de la terminologie, trois concepts sont utilisés et apparaissent opérationnels en clinique et dans le suivi des asthmatiques :

- la gravité de l'asthme qui fait référence à l'état actuel du patient (asthme aigu grave) ;
- le contrôle de l'asthme qui fait référence aux événements récents (symptômes de brève durée et exacerbations) entre deux consultations ;
- la sévérité de l'asthme qui se juge le plus souvent sur l'année écoulée.

La définition de l'exacerbation repose sur le recours inopiné aux soins et sur l'existence d'une symptomatologie fonctionnelle persistante (répétition et persistance des symptômes de brève durée, en général deux jours de suite), et la majoration de l'obstruction bronchique, et le recours à la corticothérapie générale.

L'évaluation du contrôle de l'asthme est une étape essentielle de la prise en charge

La notion de contrôle repose sur la reconnaissance des symptômes diurnes, nocturnes, de prise de traitement de secours (bronchodilatateurs de courte durée d'action) d'une limitation d'activités, à laquelle s'ajoute la notion du niveau de la fonction respiratoire et la survenue d'exacerbations.

En pratique, à la consultation il faut interroger le patient sur les événements suivants au cours d'une période pouvant aller d'une semaine à quatre semaines avant la consultation :

- fréquence des symptômes diurnes (toux quinteuse, sifflements, dyspnée, oppression thoracique...);
- fréquence des symptômes entraînant des réveils nocturnes ;
- fréquence d'utilisation du traitement de secours (bronchodilatateurs de courte durée d'action) ;
- fréquence des exacerbations (corticothérapie générale en cure courte) ;
- retentissement sur les activités quotidiennes (sport, absentéisme scolaire ou professionnel, toute réduction des activités en rapport avec l'asthme) et effectuer une mesure de la fonction respiratoire, en privilégiant le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) par rapport au débit expiratoire de pointe (DEP), en référence aux meilleures valeurs habituelles du patient.

Les signes cliniques fonctionnels respiratoires sont peu spécifiques et varient d'un patient à l'autre. Le seul examen clinique ne permet pas d'évaluer le contrôle. En particulier, une auscultation normale, en dehors d'une exacerbation, ne préjuge pas du niveau de contrôle. Les symptômes de brève durée doivent être recherchés attentivement. Bien que non spécifiques, ils sont plus discriminants que la simple question sur l'état de santé : « Comment va votre asthme ? ».

Il est ainsi facile d'évaluer le contrôle pour tout praticien : médecins en soins primaires, urgentistes, pneumologues [4] et autres professionnels de santé potentiellement impliqués (pharmacien par exemple). Cette approche est

centrée sur le patient et ses symptômes. Les questionnaires composites de contrôle associent ces différents paramètres et permettent ainsi de quantifier le contrôle de façon rétrospective sur des périodes récentes allant de 7 à 30 jours.

Les scores basés sur la réponse aux questions, notamment sur la dyspnée, ne sont pas spécifiques d'un non-contrôle de l'asthme. Pour ces raisons, le résultat d'un score ne se substitue pas à la décision médicale, élaborée après avoir scrupuleusement interrogé le patient sur le type de symptômes présentés et les conditions de leur survenue.

Les questionnaires composites les plus largement validés dans l'évaluation du contrôle de l'asthme sont l'Asthma Control Test (ACT) et l'Asthma Control Questionnaire (ACQ). Ils peuvent être remplis sur papier dans la salle d'attente, en ligne, ou par téléphone, en auto-questionnaire ou administré par un professionnel de santé [5]. Leur reproductibilité n'est pas toujours constante et peut varier en fonction du mode de recueil :

- l'ACT : ce questionnaire en cinq questions est validé chez l'adulte pour évaluer le contrôle. Il ne se substitue pas à la consultation [6]. Le changement de score d'ACT de 3 ou plus est considéré comme cliniquement significatif [7]. Le mauvais contrôle est défini par un score < 20. Il existe une version pédiatrique de l'ACT, le c-ATC [8] ;
- l'ACQ [9] est évalué sur 42 points. Le score est la somme des points obtenus divisée par 7 (soit le nombre de questions). Pour les 7 questions, il est demandé au patient de se situer sur une échelle allant de 0 (bon contrôle) à 6 (contrôle insuffisant). Le score final est la moyenne des 7 réponses. Entre 2 consultations, une variation de 0,5 point est considérée comme significative.

Ces scores (ACQ, ACT) ont été validés dans des contextes particuliers, sans aucune supériorité sur l'analyse des symptômes isolés. Ils sont intéressants dans le cas d'une possible quantification sur un suivi longitudinal et ont surtout été utilisés en recherche clinique avec la détermination d'un seuil dit de modification cliniquement significatif. Il n'existe aucune étude française ayant évalué leur validité en soins primaires.

La prise en charge du patient adaptée sur l'évaluation du contrôle de l'asthme a contribué à faire diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'asthme [10,11]. Cette prise en charge évaluée dans 9 pays de 1998 à 2000 a permis, sur un an, de faire diminuer le nombre de patients ayant un asthme mal contrôlé de 43 à 16% [11]. Dans la vie réelle, l'évaluation de l'asthme fondée sur le contrôle est efficace. Elle permet également l'amélioration de la fonction respiratoire [12].

Le plus souvent on distingue ainsi trois niveaux de contrôle : optimal, acceptable et non contrôlé (Tableau 1). La définition du contrôle optimal (ou excellent ou contrôlé) et sub-optimal (ou acceptable, partiellement) repose sur l'accord d'experts, basé sur leurs expériences cliniques.

L'évaluation du risque futur du patient asthmatique se fait sur le risque d'exacerbations, de dégradation de la fonction respiratoire et d'effets secondaires liés au traitement.

Les facteurs favorisant la perte de contrôle de l'asthme sont résumés dans le Tableau 2.

Les limites du suivi de l'asthme fondé sur le contrôle concernent :

- la difficulté d'un diagnostic de certitude de l'asthme en clinique ;

Tableau 1 Niveaux de contrôle de l'asthme.

Évaluer le contrôle			
Critères	Asthme contrôlé	Asthme partiellement contrôlé	Asthme non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucun	Au moins 1 fois par semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	Au moins 3 critères d'asthme partiellement contrôlé
Retentissement sur les activités	Aucun	Au moins une fois	
Exacerbations	Aucun	Au moins une exacerbation	
VEMS ou DEP	Normale	< 80% valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle si connue	
Évaluation des facteurs de risque lié à l'asthme : lors du diagnostic et régulièrement lors du suivi			
Évaluation de la fonction respiratoire au début du traitement et ensuite 3 à 6 mois après traitement de fond			
Évaluation du risque futur du patient			
Risque d'exacerbations			
Risque de trouble ventilatoire obstructif fixé			
Risque d'effets indésirables			

Tableau 2 Facteurs de perte de contrôle d'un asthme.

Absence ou interruption d'un traitement corticoïde inhalé
 Infections virales > bactériennes
 Prise d'aspirine ou de bêtabloquants (collyre)
 Facteurs hormonaux avec une recrudescence prémenstruelle chez la femme
 Exposition allergénique (pollens, moisissures...)
 Pollution atmosphérique (ozone, particules fines)
 Pollution domestique (tabac, cannabis)
 Facteurs météorologiques
 Facteurs psychologiques (stress)

- la non-spécificité des symptômes respiratoires ;
- la variabilité de la perception de ces symptômes selon les patients.

Ces obstacles peuvent être facilement résolus dans la majorité des cas par la pratique d'une évaluation de la fonction respiratoire.

Les mesures cliniques du contrôle doivent être combinées à la mesure de la fonction respiratoire

Le VEMS est une mesure validée d'obstruction des voies aériennes fortement corrélée au diamètre des bronches chez l'asthmatique et en l'absence de pathologie respiratoire associée [13] [A]; c'est aussi un excellent indice de mortalité dans la pathologie respiratoire chronique obstructive [14] [A] (Encadré 1).

Les arguments justifiant la mesure régulière de la fonction respiratoire sont :

- réévaluer de façon objective le diagnostic de l'asthme ;

Encadré 1: Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) [127]

La mesure de la fonction respiratoire est à réaliser en dehors de toute exacerbation :

- chez l'asthmatique contrôlé recevant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou faible, il est proposé de pratiquer une EFR un à deux fois par an, et tous les trois à six mois chez l'asthmatique contrôlé recevant une corticothérapie inhalée à fortes doses ;
- chez l'asthmatique non contrôlé, nous proposons de réaliser une EFR tous les trois mois jusqu'à l'obtention d'un contrôle acceptable, ou si possible optimal ;
- après chaque modification thérapeutique, il est proposé de pratiquer une EFR dans un délai compris entre un et trois mois ;
- chez l'asthmatique sévère, il est proposé de pratiquer une EFR tous les trois mois ;
- enfin, après stabilisation de l'état clinique, il est proposé de réaliser une EFR afin d'évaluer la fonction « optimale » en période stable.

- réévaluer un aspect du contrôle de l'asthme ;
- évaluer le meilleur contrôle de l'asthme ;
- montrer au patient la réalité de sa maladie et de l'efficacité du traitement ;
- évaluer les risques futurs :
 - d'exacerbations,
 - de déclin de la fonction respiratoire,
 - de handicap respiratoire ;
- permettre un contrôle de qualité en médecine non spécialisée.

La mesure du VEMS reste supérieure à la réalisation du DEP seul. Cependant, la mesure du VEMS est actuellement peu accessible en soins primaires.

Il est recommandé d'évaluer l'obstruction bronchique chez l'asthmatique par la spirométrie, la mesure du DEP peut être utile à certains patients pour le suivi et l'adaptation du traitement au domicile.

Apport de l'imagerie

Il n'y a pas de données publiées concernant la place de l'imagerie thoracique pour adapter la prise en charge fondée sur le contrôle de l'asthme.

Existe-t-il des biomarqueurs à utiliser ?

Eosinophiles

Comparé à l'adaptation du traitement de fond reposant sur l'évaluation clinique seule du contrôle, le suivi de la numération des éosinophiles dans l'expectoration induite pour adapter le traitement, permet de diminuer le nombre d'exacerbations [15,16]. Elle permet aussi de détecter des phénotypes d'asthme particuliers, avec discordance entre contrôle clinique et éosinophilie bronchique [17]. Cette technique nécessite cependant un laboratoire expert, les résultats sont obtenus en différé et elle n'est donc pas réalisable partout en routine. Elle est à réserver aux asthmes sévères, notamment avec exacerbations fréquentes.

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

NO exhalé

Adapter le traitement de fond en ajoutant le suivi du NO exhalé chez l'adulte n'est actuellement pas recommandé en routine, comparé à l'adaptation du traitement sur l'évaluation clinique isolée. Cette technique est à réserver aux études cliniques, ou au suivi de certains asthmes difficiles à prendre en charge en centre spécialisé [16].

Comment évaluer la situation clinique (le contrôle) d'un patient asthmatique ? Recommandations

- R1 – Il est recommandé que le suivi du patient asthmatique soit fondé sur l'évaluation du contrôle, à chaque consultation (G1).

- R2 – Il est fortement recommandé d’interroger le patient sur :
 - l’existence et la fréquence des symptômes diurnes (gêne respiratoire, toux) ;
 - l’existence et la fréquence des symptômes nocturnes ;
 - la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d’action ;
 - la limitation des activités (G1).
- R3 – Les questionnaires de contrôle comme l’Asthma Control Test (ACT) ou l’Asthma Control Questionnaire (ACQ) peuvent être utilisés comme outil d’évaluation du contrôle de l’asthme (G2).
- R4 – Il est recommandé d’évaluer le contrôle de l’asthme sur une période récente de 4 semaines (G2).
- R5 – Il est fortement recommandé d’évaluer la fréquence des exacerbations requérant une cure courte de corticostéroïdes oraux (G1).
- R6 – Une mesure de la fonction respiratoire à l’aide d’une courbe débits/volumes avec étude de la réversibilité à raison d’une fois par an à 3 fois par an, est recommandée (G2).
- R7 – Il n’est pas recommandé d’effectuer une recherche d’éosinophiles dans le sang pour évaluer le contrôle de l’asthme (G1).
- R8 – Il n’est pas recommandé d’effectuer une recherche d’éosinophiles dans l’expectoration pour évaluer le contrôle de l’asthme (G1).
- R9 – Il n’est pas recommandé de mesurer systématiquement le NO exhalé pour évaluer le contrôle de l’asthme (G2).
- R10 – Il n’est pas recommandé de réaliser une imagerie thoracique systématique pour évaluer le contrôle de l’asthme (G2).
- R11 – Il ne faut pas se contenter du résultat de la seule mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) pour affirmer un trouble ventilatoire obstructif, en raison des discordances entre les valeurs mesurées du DEP et du VEMS observées chez certains patients (G1).
- R12 – L’orientation du patient asthmatique vers un pneumologue est fortement recommandée si l’asthme demeure non contrôlé malgré un diagnostic assuré, une observance maximalisée, avec un environnement et des comorbidités maîtrisées (G1).

Comment prendre en charge un patient en exacerbation ?

De la perte de contrôle à l’exacerbation

Le terme de « crise » est souvent employé par les patients ou les soignants pour parler à la fois des symptômes de brève durée et des exacerbations. Le terme de « poussée d’asthme » (*flare-up*), nouvellement proposé par les Anglo-saxons, reflète peut-être mieux le caractère progressif des symptômes qui vont aboutir à l’exacerbation.

La définition de l’exacerbation varie selon les publications [18] [B]. La définition la plus communément admise est une majoration des symptômes respiratoires habituels et de

l’obstruction bronchique de plus de 48 heures et nécessitant un recours inopiné aux soins engendrant une modification de la thérapeutique habituelle. L’exacerbation est qualifiée de sévère si elle nécessite une corticothérapie orale, a fortiori une visite aux urgences ou une hospitalisation.

En pratique, l’exacerbation peut survenir de manière très aiguë, mais elle est le plus souvent précédée d’une période de durée variable dite « de perte de contrôle », où les symptômes se modifient de façon plus ou moins rapide :

- dyspnée d’effort ;
- apparition ou modification d’une toux ;
- majoration de l’expectoration ;
- réveils nocturnes ;
- oppression thoracique, nécessitant un recours accru au traitement de secours [19] [B].

Les symptômes sont variables d’un patient à l’autre [19,20] [B] et peuvent être mal perçus par certains. La mesure du DEP permet de mieux reconnaître la réalité de l’exacerbation chez certains patients percevant mal leurs symptômes [21,22] [B] (Encadré 2). La reconnaissance et l’identification par le patient des symptômes de l’exacerbation sont importantes dans le cadre de l’éducation thérapeutique et de la construction du plan d’action individuel. Les exacerbations peuvent survenir chez tout patient, même bien contrôlé ou ayant un asthme persistant léger. Elles peuvent également être le mode de révélation de l’asthme.

Tout symptôme respiratoire chez un asthmatique n’est pas forcément lié à l’asthme. Les diagnostics différentiels à évoquer sont les mêmes que ceux discutés dans le Tableau 3 (poussée d’insuffisance ventriculaire gauche, mais aussi dysfonction des cordes vocales, syndrome

Encadré 2: Mesure du débit expiratoire de pointe (DEP)

Indication de la prescription d’une mesure du DEP à domicile :

- suivi régulier des patients percevant mal ses symptômes, en association avec un plan d’action intégrant les changements thérapeutiques en fonction du DEP ;
- en cas de symptômes ne cédant pas sous bronchodilatateur de courte durée d’action, pour évaluer la sévérité. Une mesure < 150 L/min ou inférieure à 50% de la valeur habituelle du patient indique une consultation médicale en urgence ;
- pour étayer le diagnostic d’asthme, en mettant en évidence une variabilité du VEMS sur la journée.

Règles de prescription d’une mesure du DEP [127] :

- le plan d’action s’établit à partir de la meilleure valeur du patient, mesurée à distance d’une exacerbation ;
- utilisation du même appareil pour toutes les mesures, y compris chez le médecin ;
- éducation à la mesure du DEP et vérification régulière au fil des consultations de cette technique ;
- le DEP peut sous-estimer le degré d’obstruction bronchique : il ne remplace pas la spirométrie pour le suivi sur le long terme [128,129].

Tableau 3 Les principaux diagnostics différentiels.

Dysfonction des cordes vocales
Syndrome d'hyperventilation
Bronchectasies diffuses
Déficit en alpha-1 antitrypsine
BPCO
Pathologies trachéales
Insuffisance cardiaque gauche (pathologies mitrales notamment)
Embolie pulmonaire
Pneumopathie interstitielle diffuse

d'hyperventilation...). Ils doivent être évoqués et recherchés en cas d'atypies cliniques ou d'échec du traitement.

L'existence de sifflements et la diminution du DEP sont deux éléments importants du diagnostic mais ils ne sont pas spécifiques.

En cas d'infection respiratoire basse d'origine virale

En cas d'infection respiratoire basse d'origine virale, cause fréquente d'exacerbation d'asthme, il est parfois difficile de distinguer les symptômes de la maladie infectieuse bronchique et ceux de l'asthme.

Le terme « bronchite asthmatiforme » doit être banni du langage médical car il ne correspond pas au concept de maladie chronique et suggère un recours souvent inapproprié à l'antibiothérapie. En suggérant une maladie réversible, il peut être un facteur d'inobservance thérapeutique du traitement de fond.

Évaluer la gravité de l'exacerbation

Le médecin prenant en charge un patient asthmatique en exacerbation doit en premier lieu évaluer la gravité de cet épisode. Elle repose essentiellement sur l'évaluation clinique et la réponse initiale au traitement, comprenant les éléments ci-dessous.

Critères cliniques de gravité

Les critères cliniques de gravité sont :

- signes de gravité extrême : troubles de la conscience, pause respiratoire, collapsus, silence auscultatoire [23] [B] ;
- existence de signes de détresse respiratoire aiguë :
 - gêne à la parole ou à la toux,
 - orthopnée, polypnée > 30/min,
 - tachycardie > 120/min,
 - sueurs,
 - cyanose,
 - agitation,
 - SpO₂ < 90 %,
 - DEP < 150 L/min ou < 50% de la valeur habituelle [23],
 - normo- ou hypercapnie.

Critères liés au patient

Les critères liés au patient sont :

- terrain et risque de survenue d'asthme aigu grave :

- les asthmes mal contrôlés (ayant reçu des corticoïdes oraux, ayant recours aux urgences dans les 12 mois précédents),
- ayant été intubés ou ayant déjà séjourné en réanimation,
- les patients sans traitement de fond par CSI ou mal observant,
- les patients ayant une allergie alimentaire [24] [B],
- crise ressentie par le malade comme inhabituelle ;
- contexte psychosocial ;
- âge ;
- comorbidités ;
- tabagisme actif.

Traitements déjà reçus et réponse initiale au traitement [25] [B]

En cas de critères de gravité, il convient de transférer le patient le plus rapidement possible par un transport médicalisé dans un centre prenant en charge les urgences, tout en administrant des bronchodilatateurs de courte durée d'action et une corticothérapie par voie générale. En cas d'exacerbation non grave, c'est l'absence de réponse au traitement débuté rapidement qui fera discuter d'un transfert.

Identifier le facteur déclenchant

L'identification du facteur déclenchant de l'exacerbation permettra éventuellement de prévenir la survenue d'exacerbations ultérieures :

- l'absence, l'arrêt du traitement de fond (anti-inflammatoire) ou son observance insuffisante doivent être recherchés systématiquement ;
- les infections respiratoires plus fréquentes durant la saison automno-hivernale. Elles sont le plus souvent d'origine virale [26] [B] et ne nécessitent donc pas d'antibiothérapie systématique ;
- l'exposition à un allergène respiratoire, ou plus rarement alimentaire, doit être recherchée pour des mesures ultérieures d'éviction ou dans des indications précises pour débuter une immunothérapie allergénique [27] [B] ;
- l'exposition à des irritants non spécifiques (tabac, cannabis, pollution atmosphérique, produits ménagers, irritants d'origine professionnelle...) peut parfois être réduite par des mesures spécifiques ;
- la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de bêtabloquants, doit être recherchée pour contre-indiquer ensuite ce traitement ;
- le rôle du stress ou des émotions est rapporté, mais semble faiblement associé à la survenue d'exacerbations graves [28,29] [B] [A] ;
- chez la femme en âge de procréer, il faut rechercher la survenue des exacerbations en période prémenstruelle [30] [B]. Il peut faire discuter, en cas de diagnostic formel d'asthme prémenstruel, avec des exacerbations itératives graves, un traitement hormonal pour bloquer l'ovulation.

Objectifs du traitement d'une exacerbation

Les objectifs du traitement d'une exacerbation sont :

- la correction rapide de l'hypoxémie voire de l'hypercapnie dans les exacerbations avec signes de gravité ;

- la correction rapide de l'obstruction bronchique par l'administration répétée de B2CDA (bronchodilatateurs de courte durée d'action) par voie inhalée [25,31–33] [B] [A] et par l'initiation rapide d'une cure courte de corticoïdes oraux (CSO), soit d'emblée dans le cadre d'une exacerbation sévère, soit en cas de dégradation clinique malgré l'utilisation répétée de B2CDA [25,34] [B] [A];
- l'obtention d'un retour à un contrôle plus satisfaisant.

Traitement d'une exacerbation

Gestion par le patient en fonction du plan d'action individualisé

Tous les patients asthmatiques devraient bénéficier de conseils éducatifs ponctuellement répétés et d'un plan d'action écrit. Un des objectifs essentiels de ces séances est d'obtenir un certain degré d'adaptation du traitement par le patient (auto-médication auto-gestion), à condition qu'il soit capable d'évaluer correctement ses symptômes (nature et gravité), de disposer et d'utiliser correctement un plan d'action écrit en cas d'aggravation des symptômes; mais également de bénéficier d'un suivi régulier par un professionnel de santé [35] [A].

L'initiation du traitement par le patient permet de réduire de façon significative les délais de prise en charge et de prévenir l'évolution vers une exacerbation sévère ou vers une prise en charge hospitalière. Les décès par asthme surviennent presque toujours avant l'arrivée dans un centre de soins [36] [A].

Plusieurs options thérapeutiques, permettant au patient d'adapter son traitement inhalé ou oral, en fonction de ses symptômes peuvent figurer sur le plan d'action. Elles peuvent être mises en place très rapidement par le patient dès le début de majoration des symptômes et éviter ainsi l'évolution vers une exacerbation plus grave [37] [B].

Cette option (auto-gestion, auto-médication ou *self-management*) doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque de décès lié à l'asthme, notamment ceux ayant une faible perception de l'obstruction. La prise en charge par le patient est importante afin qu'il sache reconnaître une exacerbation débutante et mettre en place une prise en charge adaptée, mais cette stratégie autonome doit être rapidement réévaluée et confirmée voire modifiée par un médecin.

Identifier les modifications des symptômes habituels

Il est très important pour le patient d'identifier les modifications des symptômes habituels afin de les intégrer dans son plan d'action. Cette auto-gestion repose sur une adaptation de son traitement de fond, une augmentation des bronchodilatateurs de courte durée d'action et/ou une mise sous corticoïdes oraux selon des modalités à définir de façon personnalisée. En l'absence d'amélioration des symptômes après 48 heures, il faut débiter la corticothérapie orale, à la dose de 40 à 50 mg/j pendant 5 à 7 jours. En fonction de ses compétences éducatives, le patient peut être autorisé à débiter la corticothérapie orale de lui-même (auto-gestion) à condition d'informer son médecin traitant dans les 48 heures.

Gestion de l'exacerbation vue en médecine de ville *Bêta-2 mimétiques de courte durée d'action (traitement de secours)*

Les bêta-2 agonistes sont les bronchodilatateurs les plus puissants et les plus rapides. Leur index thérapeutique est élevé. L'utilisation répétée du traitement de secours par bêta-2 mimétiques plus de une à deux fois par jour est un signal qui doit conduire à revoir et éventuellement à modifier le traitement de fond. Les recommandations internationales du GINA [38] indiquent que la présence de symptômes diurnes et le recours au traitement de secours plus de 2 fois par semaine et plus de 2 jours par semaine sont deux critères de contrôle partiel des symptômes. Le traitement de secours permet d'améliorer transitoirement les symptômes le temps que la cause de l'aggravation des symptômes d'asthme disparaisse ou que la majoration du traitement de fond fasse effet.

L'utilisation d'un bêta-2 mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation [39,40] [A] (10 bouffées soit 1 mg). L'utilisation d'une chambre d'inhalation dans ce contexte aigu justifie un entretien régulier du matériel [39,41] [A] [B].

La voie nébulisée est actuellement réservée à la prise en charge pré-hospitalière et hospitalière. Elle peut être utilisée exceptionnellement au domicile dans le cadre d'un plan d'action individualisé chez les patients les plus sévères après avis spécialisé. L'injection de terbutaline par voie sous-cutanée, n'est pas mentionnée dans les recommandations internationales [37]. Elle peut être une solution d'attente avant un transport médicalisé si la voie nébulisée n'est pas disponible. Bien que très utilisée en pratique, l'administration systématique d'ipratropium n'est pas recommandée, en dehors des exacerbations sévères [38,42,43].

Corticostéroïdes inhalés (CSI)

La stratégie de doublement temporaire des doses de CSI a été évaluée versus placebo [44] [A] et s'est avérée inefficace pour améliorer le contrôle des symptômes et limiter le recours aux soins en urgence, peut-être en partie en raison du délai avant l'augmentation des doses de CSI (5 à 7 jours) [45–48] [B] [A].

Il existe toutefois de plus en plus d'arguments en faveur d'une augmentation temporaire des doses de CSI afin de prévenir l'évolution vers une exacerbation sévère [49] [B]. C'est une stratégie de quadruplement des doses de CSI qui a permis de limiter significativement le recours aux corticostéroïdes oraux chez des patients qui présentaient une chute significative du DEP [50] [A]. De même, l'augmentation transitoire (7 à 14 jours) des CSI (500 à 1600 µg/j de budesonide) chez des patients adultes présentant une aggravation aiguë des symptômes a eu un effet clinique sur le contrôle des symptômes, identique à celui obtenu grâce à une cure courte de CSO [49,51] [B] [A].

L'augmentation temporaire des doses de CSI nécessite impérativement, pour être efficace, une stratégie de quadruplement temporaire des doses quotidiennes de CSI. Cette augmentation doit être très précoce dès le début de la dégradation des symptômes. Elle est réservée aux patients qui reçoivent une dose de CSI quotidienne faible à moyenne

et qui sont capables d'adapter eux-mêmes leur traitement. Ces constatations cliniques sont en cohérence avec les propriétés pharmacologiques des corticoïdes inhalés qui ont un effet dose-réponse significatif dans l'intervalle des doses faibles à modérées, et généralement modeste à partir des doses fortes.

Si le patient utilise une association fixe d'un CSI et d'un BLDA (bêta-2 mimétiques de longue durée d'action), les stratégies de quadruplement des doses de CSI ne sont possibles que s'il s'agit d'une association CSI et formoterol à condition de limiter les doses maximales quotidiennes de formoterol à 72 µg/j afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. Le bénéfice de cette stratégie est semble-t-il en grande partie liée à une adaptation précoce des doses de CSI dès le début de l'aggravation des symptômes d'asthme [52] [A]. Elle est réservée aux sujets de 18 ans et plus. Si l'association fixe contient un autre BLDA, l'augmentation des doses de CSI doit se faire avec un autre système d'administration des CSI [49] [B].

Cette stratégie a pour objectif de gérer la perte de contrôle pour éviter une véritable exacerbation.

Corticothérapie orale en cure courte

Le plan d'action écrit doit fournir au patient des éléments précisant quand et comment commencer une corticothérapie orale en cure courte en cas d'aggravation des symptômes. Classiquement 40 à 50 mg/j pendant 5 à 7 jours sans décroissance des doses de CSO. Cette cure courte doit être débutée :

- lorsque la réponse clinique à une majoration des doses de traitement de fond et de traitement de secours pendant 48 à 72 h n'est pas suffisante ;
- quand il existe une rapide dégradation du DEP (ou du VEMS) qui devient < 60 % de la théorique ou de la meilleure valeur personnelle ;
- quand le patient présente des antécédents d'exacerbations sévères avec aggravation brutale des symptômes.

L'utilisation d'une cure courte de CSO permet de réduire la durée de l'exacerbation et diminue le risque d'hospitalisation [25,34] [B] [A]. Le patient doit systématiquement contacter son médecin après avoir débuté une cure courte de CSO. Le patient doit également avoir la possibilité de la débuter et donc disposer d'une ordonnance au domicile en cas de nécessité.

Suivi d'une exacerbation avec auto-gestion du patient

Dans les suites de cette exacerbation, le patient doit consulter son médecin dans un délai de 7 à 14 jours, celui-ci doit s'assurer de la bonne réponse au traitement, évaluer les facteurs déclenchant potentiels et réévaluer le contrôle des symptômes en amont de l'exacerbation et donc l'efficacité du traitement de fond. Il est également nécessaire de réévaluer le plan d'action écrit afin de s'assurer qu'il correspond bien à la situation du patient [38].

Prise en charge d'une exacerbation d'asthme au cours d'une consultation non programmée en médecine générale et/ou spécialisée

Évaluation de la gravité de l'exacerbation

Pour le médecin prenant en charge un asthmatique en exacerbation, il faut évaluer rapidement la gravité de

Encadré 3: Identification des patients à risque de décès par asthme

- Mauvais contrôle des symptômes d'asthme dans les 12 mois précédents (hospitalisation, visite aux urgences ou recours à des cures courtes de corticoïdes oraux dans les 12 mois précédents).
- Antécédents d'asthme aigu grave avec séjour en réanimation ou d'intubation avec ventilation mécanique [24].
- Absence de traitement de fond par CSI ou mauvaise observance du traitement par CSI [24,130,131] ou une mauvaise adhérence au plan d'action écrit [132].
- Utilisation fréquente des bêta-2 mimétiques de courte durée d'action avec utilisation de plus d'une boîte de salbutamol ou équivalent par mois [133,134].
- Existence d'une allergie alimentaire associée [135,136].

cet épisode. Cette évaluation repose essentiellement sur l'historique de l'épisode et de l'asthme du patient, sur l'évaluation clinique et sur l'évaluation de la réponse au traitement.

Histoire de l'asthme

Le médecin doit identifier les points suivants :

- date de début de l'exacerbation et si possible identification du facteur déclenchant ;
- caractérisation des symptômes présentés par le patient, sont-ils habituels ou non ? ;
- importance des symptômes estimés notamment sur la limitation des activités et le retentissement sur le sommeil dans les jours précédents la consultation ;
- nombre de recours aux soins, de cures courtes de CSO, de visites aux urgences ou d'hospitalisations dans l'année précédente (antécédent d'intubation) ;
- signes d'anaphylaxie ;
- identification des patients à risque de décès par asthme (Encadré 3) ;
- modification du traitement habituel avant la consultation ; si oui laquelle et quelle a été la réponse à ces modifications ;
- identification des pathologies associées respiratoires, cardiaques ou autres susceptibles d'être aggravées par la cure courte de CSO (diabète, HTA, ulcère gastrique, maladies psychiatriques).

Examen clinique du patient (un signe de gravité suffit)

Signes de détresse respiratoire aiguë (gêne à la parole, orthopnée, polypnée > 30/min, contraction permanente des sternocléidomastoïdiens, agitation, sueurs, tachycardie > 120/min, cyanose, SpO₂ < 90 %).

Troubles de la conscience [23].

DEP < 150 L/min ou < 50 % de la valeur habituelle [23].

Paramètres objectifs

Saturation < 90 % justifie un traitement urgent.

Normo- ou hypercapnie si une gazométrie a été réalisée.

En cas de critères de gravité, il convient de transférer le patient le plus rapidement possible par un moyen médicalisé dans un centre prenant en charge les urgences, tout en administrant des bronchodilatateurs de courte durée

d'action et une corticothérapie par voie générale. En cas d'exacerbation non grave, c'est l'absence de réponse au traitement débuté rapidement qui fera discuter d'un transfert.

Prise en charge thérapeutique d'une exacerbation

La thérapeutique initiale repose essentiellement sur l'administration répétée de bêta-mimétiques de courte durée d'action (traitement de secours) et sur l'introduction précoce d'une corticothérapie systémique, et éventuellement l'administration d'une oxygénothérapie selon l'état clinique du patient [53]. L'objectif est de lever le plus rapidement possible l'obstruction bronchique et de corriger l'hypoxémie.

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

L'administration répétée de bêta-2 mimétiques est habituellement le moyen le plus efficace de lever l'obstruction bronchique. La dose recommandée est d'utiliser 4 à 10 bouffées toutes les 20 minutes sur la première heure [39]. Après la première heure, la dose de bêta-2 mimétiques varie de 4 à 10 bouffées toutes les 3 à 4 heures à 6 à 10 toutes les 1 à 2 heures [38].

L'utilisation d'un bêta-2 mimétique en spray délivré dans une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation [39,40]. L'utilisation d'une chambre d'inhalation dans ce contexte aigu justifie un entretien régulier du matériel [39,41].

Dans le cadre des exacerbations graves, l'utilisation combinée de B2CDA et de l'ipratropium est associée à une réduction du nombre d'hospitalisations et à une augmentation plus importante du DEP et du VEMS [42,54] [A] [B]. Mais les traitements nébulisés sont à réserver à la prise en charge médicalisée pré-hospitalière et hospitalière.

Corticothérapie systémique

Les corticoïdes oraux doivent être utilisés le plus rapidement possible. La dose recommandée est de 1 mg/kg/j sans dépasser 50 mg/j de prednisone/prednisolone et poursuivis pendant 5 à 7 jours [55–57] [A]. L'administration précoce par voie orale est aussi efficace, plus simple et moins coûteuse que la voie intraveineuse [55]. Les corticoïdes administrés par voie systémique dès que possible lors d'une exacerbation réduisent significativement le nombre d'hospitalisation [58] [A]. Il n'est pas nécessaire d'utiliser des posologies supérieures [58,59] [A] ni de décroître les doses progressivement [60] [A]. Il n'y a pas de place pour les corticoïdes nébulisés dans les exacerbations d'asthme [61,62] [A]. Cette forme d'administration n'a jamais été évaluée dans la prise en charge des exacerbations d'asthme de l'adulte.

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est recommandée pour maintenir une SpO₂ supérieure à 92 % [56]. Une SpO₂ < 90 % est un critère de gravité qui nécessite un transfert médicalisé en secteur d'urgences hospitalières.

Antibiothérapie

La plupart des exacerbations d'asthme sont consécutives à une infection virale, expliquant probablement en partie l'inefficacité des antibiotiques utilisés le plus souvent à

tort de manière quasi systématique dans les exacerbations d'asthme [63] [A].

En pratique, les exacerbations d'asthme sont rarement liées à une infection bactérienne. L'utilisation d'une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée dans la prise en charge d'une exacerbation d'asthme sauf s'il existe des arguments importants en faveur d'une infection respiratoire basse (fièvre, expectoration purulente, imagerie en faveur d'une pneumonie aiguë bactérienne) ou d'une sinusite aiguë. La corticothérapie orale doit être instaurée et réévaluée avant d'envisager l'introduction d'un antibiotique [38].

Réévaluation après une exacerbation

La réévaluation médicale doit se faire deux à sept jours après la visite initiale en fonction du contexte médical. Lors de la visite de suivi, le médecin doit évaluer le niveau du contrôle des symptômes et des facteurs de risques, réévaluer les facteurs déclenchant potentiels et réévaluer le plan d'action écrit du patient. Une évaluation de la fonction pulmonaire est recommandée à distance de l'exacerbation (dans un délai de quatre à six semaines).

Traitements non recommandés dans la prise en charge d'une exacerbation d'asthme

Méthylxanthines (théophylline)

Leur utilisation n'est pas recommandée. Cette classe thérapeutique n'apporte pas de bénéfice additionnel aux bêta-2 mimétiques d'action rapide et augmente la fréquence des effets indésirables [64,65] [A] de ces derniers.

Kinésithérapie bronchique

La kinésithérapie respiratoire peut s'avérer inefficace et angoissante pour le patient dans la plupart des exacerbations d'asthme. Elle peut toutefois apporter un bénéfice lorsque le bronchospasme est levé, en cas d'encombrement bronchique.

Mucolytiques

L'utilisation de cette classe médicamenteuse est à bannir. Ils n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Ils peuvent dans cette indication spécifique aggraver la toux et l'obstruction bronchique [C].

Anti-tussifs

L'utilisation de cette classe médicamenteuse est à bannir. Ils n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Ils peuvent dans cette indication spécifique, retarder la prise en charge adaptée et spécifique [D].

Benzodiazépines

L'utilisation de cette classe médicamenteuse est à bannir, en particulier devant une exacerbation d'asthme avec signes de gravité.

Comment prendre en charge un patient en exacerbation ? Recommandations

- R13 – L'exacerbation d'asthme est définie par la majoration des symptômes respiratoires habituels et de l'obstruction bronchique durant plus de 48 heures (G2).

- R14 – Une exacerbation est qualifiée de sévère si elle nécessite une corticothérapie orale, a fortiori une visite aux urgences ou une hospitalisation (G1).
- R15 – Chez les patients percevant mal leurs symptômes, il est recommandé d'utiliser la mesure du DEP qui permet de mieux identifier la réalité de l'exacerbation (G2).
- R16 – Une exacerbation sévère peut survenir chez tout asthmatique y compris chez un patient présentant un asthme léger (G1).
- R17 – Il est recommandé de bannir du langage médical le terme de « bronchite asthmatiforme » car il s'oppose à la notion de maladie chronique et suggère un recours inapproprié à l'antibiothérapie (G1).
- R18 – Il est recommandé de rechercher le facteur déclenchant de l'exacerbation afin de prévenir la survenue d'exacerbations ultérieures (G1).
- R19 – Pour le médecin prenant en charge un asthmatique en exacerbation, il est fortement recommandé d'évaluer rapidement la gravité de l'épisode (G1).
- R20 – La reconnaissance de l'exacerbation et l'initiation précoce d'un traitement sont les paramètres les plus importants d'une bonne prise en charge des exacerbations (G1).
- R21 – Les patients à risque de décès par asthme doivent faire l'objet d'une attention particulière en termes d'éducation thérapeutique et de suivi médical (G1).
- R22 – L'utilisation d'un bêta-2 mimétique en spray délivré avec une chambre d'inhalation apporte une amélioration de la fonction pulmonaire identique à celle obtenue avec une nébulisation (G1).
- R23 – La thérapeutique initiale repose essentiellement sur l'administration répétée de bêta-2 mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée et sur l'introduction précoce d'une corticothérapie systémique (G1).
- R24 – Les traitements nébulisés sont à réserver à la prise en charge médicalisée pré-hospitalière et hospitalière (G1).
- R25 – Il est fortement recommandé d'adresser tout patient asthmatique ayant des exacerbations répétées (> 2/an) en consultation spécialisée auprès d'un pneumologue ou d'un pneumopédiatre en fonction de l'âge du patient (G1).

Chez un patient asthmatique non contrôlé, quelles stratégies ?

Première étape

S'agit-il bien d'un asthme ?

La notion de non-contrôle de l'asthme implique par définition que le diagnostic d'asthme ait été posé de façon certaine. Plusieurs études de cohorte d'asthme non contrôlé ont identifié un taux élevé de diagnostics alternatifs différentiels ou associés [66–68]. Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant

une éventuelle escalade thérapeutique, une confirmation rigoureuse du diagnostic d'asthme est primordiale (cf. item « Diagnostic »). La démarche consiste à reprendre une enquête clinique rigoureuse à la recherche de symptômes cliniques et d'éléments fonctionnels respiratoires objectifs d'hyperréactivité bronchique. L'imagerie thoracique (tomodensitométrie thoracique > radiographie thoracique) permet d'évoquer un diagnostic différentiel. Les diagnostics différentiels les plus fréquents chez l'adulte sont la bronchopneumopathie chronique obstructive, les bronchectasies, les pathologies obstructives trachéo-bronchiques tumorales ou inflammatoires, l'insuffisance cardiaque, les dyskinésies des cordes vocales, la toux associée à la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le syndrome d'hyperventilation. Chez l'enfant, il faut penser aux malformations et aux séquelles d'infections respiratoires.

L'observance du traitement actuel est-elle satisfaisante ?

La non-observance du traitement est une cause très fréquente, bien que difficile à affirmer en pratique quotidienne, de non-contrôle de l'asthme. La non-observance est estimée entre 20 et 30 % selon les études [67]. L'évaluation de l'observance s'appuie dans un premier temps sur les données déclaratives du patient à l'interrogatoire, par exemple en demandant le nombre d'oublis de prises de traitement par semaine (exemple : questionnaire de Morisky) [69]. En pratique courante, il n'y a pas d'outil validé pour l'évaluation de l'observance thérapeutique.

L'analyse du nombre de dispositifs d'inhalation utilisés depuis la dernière consultation et du nombre d'utilisations du dispositif prescrit évalué par un compteur de dose permet d'apporter des éléments plus objectifs. L'éducation thérapeutique contribue à obtenir une meilleure adhésion et une observance au traitement.

La technique des dispositifs d'inhalation est-elle correcte ?

La prise effective du traitement implique une technique d'utilisation optimale des dispositifs inhalés. Il n'y a pas de systèmes d'inhalation parfait, chacun ayant ses avantages et inconvénients potentiels. Les erreurs de technique sont fréquentes allant de 50 à 70 % en fonction des dispositifs [70]. La multiplication des dispositifs d'inhalation actuellement proposés rend difficile la connaissance par les soignants de toutes les techniques spécifiques d'utilisation. Une éducation à la technique de prise du dispositif inhalé constitue un élément fondamental pour obtenir une prise effective du traitement. L'utilisation de *checklists* pour l'évaluation et la correction d'erreurs liées à l'utilisation des dispositifs inhalés a montré une efficacité significative pour l'amélioration du contrôle de l'asthme [71,72]. L'implication de l'ensemble des soignants, médecins, infirmières et kinésithérapeutes ainsi que des pharmaciens dans cette démarche est efficace pour améliorer l'utilisation des dispositifs et le contrôle de l'asthme [73,74]. La technique de prise doit être réévaluée régulièrement idéalement à chaque consultation pour s'assurer du maintien des acquis.

En cas de non-contrôle, la confirmation du diagnostic d'asthme et la prise effective des traitements doivent être

rigoureusement évaluées avant d'envisager une escalade thérapeutique (Avis d'experts).

Deuxième étape : rechercher et traiter les facteurs aggravants

Exposition aux allergènes domestiques

Chez les patients asthmatiques sensibilisés, l'intensité de l'exposition aux allergènes domestiques est associée à une perte de contrôle, une augmentation de l'hyperréactivité bronchique et une détérioration fonctionnelle respiratoire [75]. Un impact bénéfique de la réduction de l'exposition aux acariens par un séjour en altitude a été observé dans des études non contrôlées [76]. Chez l'adulte, une diminution de la concentration environnementale en acariens a pu être mise en évidence dans des essais contrôlés évaluant des housses anti-acariens [77] [A].

Toutefois, des essais randomisés en double insu n'ont pas retrouvé d'impact significatif de cette mesure de prévention sur le contrôle de l'asthme [78]. En revanche, un impact favorable d'une intervention plus globale, incluant une lutte contre les allergènes domestiques et contre le tabagisme passif, a été observé dans deux études contrôlées chez les enfants asthmatiques atopiques de moins de 11 ans vivant dans un environnement dégradé [79,80] [A]. On ne dispose pas de données comparables chez l'adulte. Des études, afin de montrer l'efficacité de ces mesures chez l'adulte, sont actuellement en cours. Un impact bénéfique de la réduction de l'exposition aux acariens par un séjour en altitude a été observé dans des études non contrôlées [76]. L'exposition de personnes asthmatiques sensibilisées aux moisissures est associée à une perte de contrôle, un risque d'hospitalisation et une surmortalité [81]. On ne dispose pas chez l'adulte d'étude contrôlée évaluant l'efficacité de mesures de réduction de la concentration intérieure en moisissures.

Pollution intérieure

Le tabagisme actif et environnemental a un effet délétère sur le contrôle de l'asthme (qualité de vie, fonction respiratoire, exacerbations) ; le tabagisme actif réduit l'efficacité de la corticothérapie, inhalée et orale [82,83]. Une étude pragmatique a retrouvé un impact favorable du sevrage tabagique sur le contrôle de l'asthme [84]. L'emploi de produits de nettoyage a été associé à l'apparition de symptômes dans un petit groupe de patientes asthmatiques, en cohérence avec les études en milieu professionnel [85]. La multiplicité des facteurs potentiellement présents dans l'environnement intérieur (allergènes et/ou irritants) a conduit à développer le rôle des conseillers en environnement intérieur. L'intervention à domicile d'un conseiller en environnement peut être utile quand c'est possible, en particulier chez des patients ayant un asthme non contrôlé malgré une pression thérapeutique importante. Cette intervention a été évaluée [79,86,87] dans le cas d'habitat insalubre et montre une augmentation de l'adhésion aux mesures d'éviction ainsi qu'une diminution de l'exposition allergénique.

Environnement professionnel

Dans les études épidémiologiques, 10 à 25% des cas d'asthme se déclarant à l'âge adulte sont reliés à une exposition professionnelle (Fig. 1). Le suivi de patients présentant

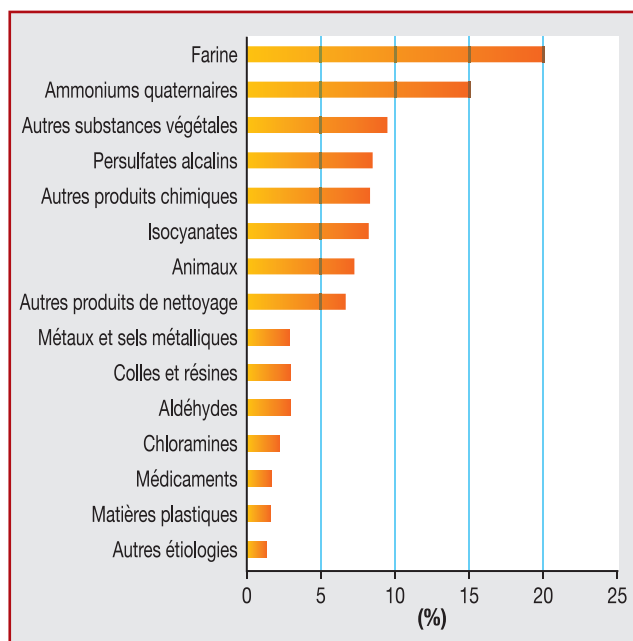


Figure 1. Prévalence des principaux allergènes professionnels (Observatoire national des asthmes professionnels [ONAP]).

un asthme professionnel montre un parallèle entre la durée d'exposition et la difficulté de contrôle de l'asthme. Un asthme pré-existant peut, d'autre part, être aggravé par le travail, avec une fréquence qui peut atteindre 25% dans certaines études [88]. L'attention a été portée récemment sur la manipulation de produits nettoyants qui peuvent être incriminés à la fois dans des cas d'asthme professionnel et d'asthme aggravé par le travail. L'effet de mesures préventives dans ce domaine (éviction des systèmes de *spray* et des produits ammoniacés...) sur le contrôle de l'asthme demeure non évalué [89,90].

Nutrition

Le rôle de l'allergie alimentaire en tant que facteur déclenchant d'une exacerbation chez un adulte asthmatique reste marginal. Ce facteur déclenchant est toutefois évoqué dans des cas d'asthmes sévères non contrôlés, sans que l'essai de mesures d'éviction soient constamment probant [91] [D].

Médicaments

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être proscrits en cas d'exacerbation induite par ces traitements. Leur utilisation doit être prudente et discutée chez les patients développant un asthme tardif associé à une polyposse naso-sinusienne. L'administration de bêtabloquants, y compris par voie intra-oculaire, peut également entraîner une perte de contrôle voire un décès. Toutefois, une étude nord-américaine basée sur un registre multicentrique suggère une diminution de la mortalité précoce chez des patients asthmatiques ou BPCO ayant reçu un bêtabloquant indiqué dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu [92] [C].

Facteurs hormonaux

L'asthme prémenstruel pourrait concerner entre 20 voire 40% des femmes ayant de l'asthme. Un traitement

substitutif par œstrogènes peut favoriser l'apparition d'un asthme de novo à la ménopause [93] [C].

Troisième étape : rechercher et traiter des pathologies associées

Si le diagnostic d'asthme est certain et qu'il est mal contrôlé, il faut rechercher des pathologies qui peuvent être associées à l'asthme et dont le traitement pourrait améliorer le contrôle.

Rhino-sinusite chronique

Les liens physiopathologiques entre les voies aériennes supérieures et inférieures sont très importants et constituent un *continuum* inflammatoire et de remaniements des structures de l'arbre aérien du nez aux bronches (rhinite allergique, polyposse naso-sinusienne). Les symptômes sont rapportés par 70 % des asthmatiques. Ils doivent être recherchés systématiquement et traités [94] [C].

Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien est une des pathologies digestives les plus fréquentes, avec une prévalence d'une personne sur trois dans la population générale ; chez les patients asthmatiques, des prévalences de 40 à 80 % ont été rapportées [95]. Plusieurs études se sont centrées sur des patients présentant un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal. L'impact sur le contrôle de l'asthme d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (aux doses usuelles ou doublées) a été évalué dans des études contrôlées : un effet favorable a été initialement suggéré dans un sous-groupe de patients présentant des symptômes nocturnes [96]. Une méta-analyse récente conclut à un effet favorable des inhibiteurs de la pompe à protons, chez des patients symptomatiques d'un reflux mais minime, sur un critère fonctionnel (DEP matinal) uniquement [95] [B]. En cas d'asthme non contrôlé, en l'absence de symptômes cliniques de reflux gastro-œsophagien, il n'y a pas lieu de donner un traitement systématique par inhibiteurs de la pompe à protons.

Syndrome d'hyperventilation

La coexistence d'un asthme et d'un syndrome d'hyperventilation doit être évoquée devant une dissociation entre l'ampleur et l'atypie des signes cliniques et la mesure de la fonction respiratoire. Le questionnaire de Nijmegen est un outil de dépistage reconnu du syndrome d'hyperventilation, bien qu'il n'ait jamais été validé spécifiquement dans l'asthme [97]. L'impact d'une prise en charge spécifique, notamment par des exercices respiratoires dirigés, sur le contrôle d'un asthme associé n'a pas été évalué [98].

Dysfonction des cordes vocales

L'intrication avec un asthme a été essentiellement explorée face à un tableau d'asthme difficile avec des fréquences allant jusqu'à 50 % [99]. Basé sur la laryngoscopie en période aiguë, le diagnostic peut être conduit de manière moins invasive par imagerie tomodensitométrique du larynx [100]. L'impact d'une prise en charge spécifique sur le contrôle de l'asthme est mal apprécié en dehors de petites séries de cas cliniques.

Obésité

Une association entre obésité et asthme est attestée à la fois en termes de prévalence et d'incidence de l'asthme [101]. Le contrôle de l'asthme serait plus difficile à obtenir chez les patients obèses, avec une réponse inconstante au traitement par corticoïdes inhalés [102]. Plusieurs études suggèrent un effet favorable de la réduction pondérale, par chirurgie bariatrique ou par mesures hygiéno-diététiques, sur les paramètres de contrôle de l'asthme chez les patients obèses [103]. Une prise en charge spécifique dans le but d'une réduction pondérale est indiquée chez la personne asthmatique obèse pour améliorer le contrôle de l'asthme [B].

Syndrome d'apnées du sommeil

Plusieurs études transversales font état d'une prévalence accrue du syndrome d'apnées du sommeil : ce risque serait doublé chez les patients asthmatiques, positivement influencé par l'obésité, le reflux gastro-œsophagien, le sexe féminin et la sévérité de l'asthme [104]. L'impact d'un traitement par pression positive sur le contrôle de l'asthme chez ces patients n'est pas démontré.

Identifier et prendre en charge les formes cliniques particulières rares

La polyangéite granulomateuse à éosinophiles ou syndrome de Churg et Strauss

Un avis spécialisé pneumologique est indispensable en urgence devant tout asthme sévère, avec une hyperéosinophilie sanguine et des signes extra-thoraciques neurologiques, rénaux, cutanés ou cardiaques.

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique réalise un tableau d'asthme sévère, cortico-dépendant avec des dilatations de bronches proximales, parfois des moules bronchiques et une hyperéosinophilie sanguine. Les dosages de sérologies anti-aspergillaires, d'IgE totaux et spécifiques pour l'*Aspergillus* sont pratiqués. En dehors de la corticothérapie, d'autres thérapies (omalizumab, antifongiques...) peuvent être utilisées mais dont l'indication doit être précisée. Un avis est indispensable dans un centre spécialisé.

Devant un tableau d'asthme sévère non contrôlé hyperéosinophilique (éosinophilie sanguine > 1500/mm³ à plusieurs reprises), le recours à un centre pneumologique spécialisé est impératif (Avis d'experts).

Quatrième étape : adapter le traitement en fonction du traitement reçu antérieurement

La posologie des CSI conditionne l'augmentation de la dose en cas de non-contrôle. Le **Tableau 4** synthétise les équivalences de doses des principaux corticoïdes inhalés disponibles dans les pays francophones.

Ces équivalences de doses intègrent les comparaisons effectuées entre les différents médicaments dans les essais cliniques, en tenant compte du peu de comparaisons microgramme à microgramme. À efficacité comparable, le profil de sécurité des traitements disponibles paraît également comparable ; l'administration de fortes doses de corticoïdes inhalés nécessite un avis pneumologique. Les doses faibles

Tableau 4 Équivalence de dose des corticoïdes inhalés [38].

	Doses faibles (μg)	Doses moyennes (μg)	Doses fortes (μg)
Beclométasone	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Beclométasone HFA	100–250	> 250–500	> 500–1000
Budesonide	200–400	400–800	> 800–1600
Ciclesonide	80–160	> 160–320	> 320–1280
Fluticasone	100–250	> 250–500	> 500–1000

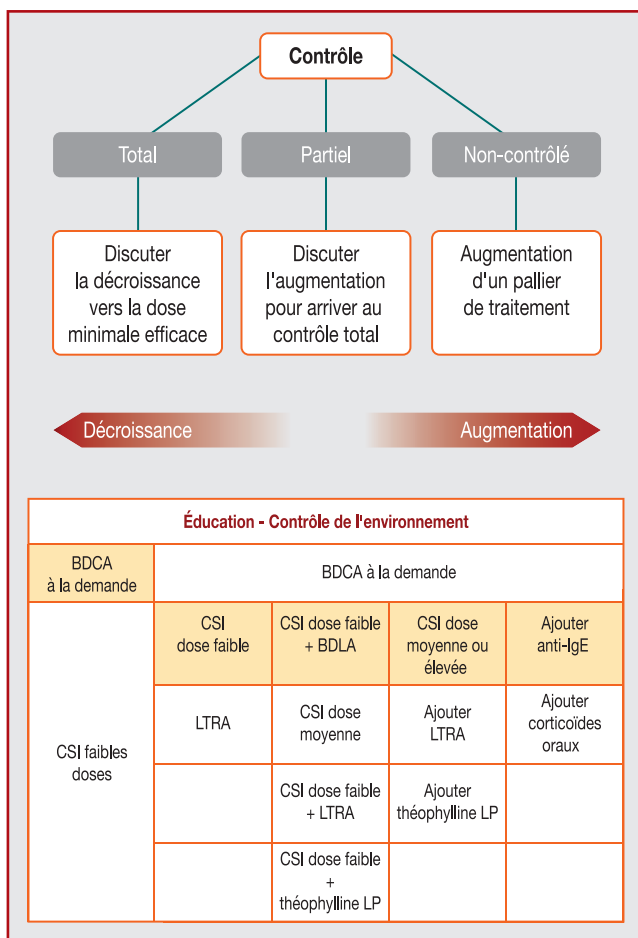


Figure 2. Adapter le traitement en fonction du traitement reçu. Approche par étapes. BDCA : bêta-2 mimétique de courte durée d'action ; BDLA : bêta-2 mimétique de longue durée d'action ; CSI : corticostéroïde inhalé ; LTRA : antagoniste des récepteurs des leucotriènes ; OCS : corticostéroïde oral ; Théophylline LP : théophylline de longue durée d'action.

à moyennes de budesonide ou de ciclesonide peuvent être administrées en une prise par jour.

Approche par étapes

La stratégie d'adaptation des traitements est synthétisée sur la Fig. 2.

Patients ne recevant pas de traitement de fond

Une dose faible de CSI est adéquate dans la plupart des cas, comme cela est démontré par de nombreux essais cliniques [105] [A]. Les CSI ont un profil dose-réponse en plateau, le maximum d'effet étant en moyenne observé aux

doses faibles ; toutefois, une variabilité inter-individuelle de réponse peut être observée, sans que l'on dispose de marqueurs a priori [106]. Le clinicien peut juger de l'opportunité d'une dose de CSI d'emblée supérieure [D] : il doit intégrer pour ce choix les paramètres cliniques et fonctionnels de non-contrôle, des antécédents du patient et la possibilité d'action sur les facteurs favorisant ou aggravant. Face à un patient asthmatique continuant une intoxication tabagique, notamment, une moins bonne réponse aux corticoïdes inhalés est attendue et pourrait inciter à débiter d'emblée à un palier supérieur [B] [107,108]. La prescription d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action en monothérapie n'est pas recommandée, des études ayant suggéré un excès de mortalité chez des patients recevant ce traitement sans CSI associé [109].

Patients sous CSI à dose faible ou moyenne

Il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel. L'effet bénéfique de l'introduction d'un traitement additionnel a été évalué chez des patients recevant des doses légères à fortes de CSI (200 à 1000 μg de béclométasone quotidien ou équivalent). En cas de non-contrôle, l'introduction du traitement additionnel peut donc être proposée quelle que soit la dose initiale de CSI prise par le patient [110] [B].

Le traitement additionnel de première intention est l'ajout d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action : un effet positif est observé sur les symptômes, la fonction respiratoire et les exacerbations [111] [B]. En cas de contrôle insuffisant, la posologie du CSI pourra être augmentée. L'utilisation d'un dispositif d'inhalation regroupant CSI et bêta-2 agoniste de longue durée d'action (combinaison, traitement combiné) est aussi efficace que l'administration séparée des deux traitements, tout en assurant l'impossibilité de prise du bêta-2 agoniste de longue durée d'action en monothérapie par abandon éventuel du CSI. L'association fluticasone-formoterol est indiquée à partir de l'âge de 12 ans.

La prescription d'une association fixe (budesonide ou beclométasone/formoterol [à partir de 18 ans]) quotidienne avec des prises supplémentaires au besoin face aux symptômes, selon la stratégie « fond et symptômes », est une option qui a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques [112] [A]. Cette stratégie s'adresse à des patients percevant bien leurs symptômes et ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique, avec une réévaluation régulière (avis d'expert). Ce schéma d'administration n'est pas possible avec les associations contenant du salmétérol, dont le délai d'action ne permet pas le soulagement rapide des symptômes.

Le montelukast, antagoniste aux récepteurs des leucotriènes, a été évalué en traitement additionnel des CSI. Il a principalement un effet anti-inflammatoire et une action

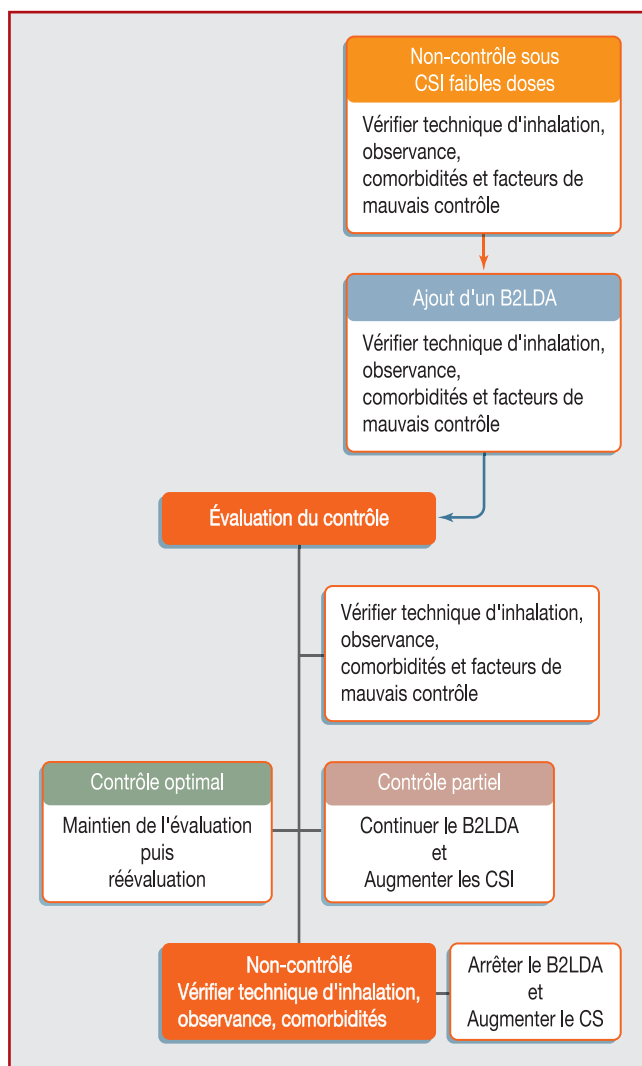


Figure 3. Stratégie d'adaptation en cas d'asthme non contrôlé par corticostéroïdes inhalés, par palier de trois mois.

bronchodilatatrice modérée. Chez les patients non contrôlés par les CSI, l'adjonction de montelukast a un effet inférieur à celui observé avec l'adjonction d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sur la plupart des paramètres de contrôle [113], à l'exception d'une étude qui retrouve un effet comparable sur le contrôle des exacerbations [114]. Toutefois, l'analyse des études qui ont évalué ces traitements selon un plan croisé suggère une variabilité intra-individuelle de réponse [106,115].

Patients ayant une corticothérapie inhalée et au moins un traitement additionnel

Chez les patients sous CSI à faible dose et traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI (Fig. 3) [38] [B].

Chez les patients sous CSI à dose moyenne et traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI ; l'ajout d'un autre traitement additionnel est une alternative [C].

Chez les patients sous CSI à dose forte et traitement additionnel, il est recommandé d'ajouter un deuxième traitement additionnel. Deux classes thérapeutiques sont

disponibles : les théophyllines à libération prolongée, les antagonistes du récepteur des leucotriènes (montelukast). Les anticholinergiques de longue durée d'action sont actuellement retenus dans cette indication. Les données récentes sont synthétisées dans les tableaux qui suivent (Annexes 4 et 5).

En cas d'absence d'amélioration, objectivée sur les critères de contrôle cliniques et/ou fonctionnels respiratoires, ce deuxième traitement additionnel doit être stoppé et un avis spécialisé doit être demandé [D].

Théophylline à libération prolongée

Peu de données sont disponibles sur l'apport d'une théophylline retard en tant que deuxième traitement additionnel. À l'instar des essais conduits en traitement additionnel des CSI, une dose modérée permet de minimiser les effets indésirables potentiels [116]. Une étude pilote suggère un intérêt de la théophylline chez les patients asthmatiques fumeurs [117] [D]. La théophylline représente donc une alternative théorique d'utilisation anecdotique en 2015.

Antagonistes du récepteur aux leucotriènes

Peu de données sont également disponibles sur l'impact de l'ajout du montelukast à une association CSI et bêta-2 agoniste à libération prolongée. Une variabilité inter-individuelle de réponse a été observée dans un essai randomisé croisé incluant des adolescents, avec parfois une réponse supérieure à l'adjonction de montelukast par rapport à l'adjonction de bêta-2 agoniste à libération prolongée. En cas de non réponse, le traitement doit être stoppé [106] [D].

Anticholinergiques

Deux essais attestent de l'intérêt de l'ajout du tiotropium en cas de non-contrôle sous CSI et bêta-2 agoniste à libération prolongée, avec un impact favorable sur la fonction respiratoire et/ou le taux d'exacerbations [118] [B].

Patients sous corticothérapie inhalée à forte dose et prenant deux traitements additionnels

Dans ce sous-groupe de patients présentant un asthme non contrôlé malgré la prise régulière de trois traitements de fond, la fréquence des exacerbations entraîne l'administration de cures courtes de corticoïdes oraux. Après avis spécialisé, il peut être envisagé d'introduire une corticothérapie orale qui sera probablement un traitement de longue durée, en recherchant la dose minimale efficace pour un contrôle satisfaisant, en tenant compte du rapport bénéfice/risque [C] chez l'adulte. Alternativement, un troisième traitement additionnel pourra être tenté.

En parallèle, la recherche des effets indésirables de la corticothérapie orale est organisée, en particulier par le contrôle régulier de la glycémie et la glycosurie, de la pression artérielle et de la fragilisation osseuse par l'ostéodensitométrie. Un avis spécialisé peut être requis en cas de détection d'anomalies.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se combine aux IgE circulantes, réduisant le taux d'IgE libres. L'omalizumab est indiqué chez les patients présentant un asthme non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à fortes doses et un bêta-2 agoniste à libération prolongée [B] [38]. Tous les essais ont inclus des patients

présentant une dégradation fonctionnelle respiratoire avec un VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique et un contexte d'asthme allergique avec des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs pour au moins un pneumallergène per annuel. Le taux d'IgE totales peut être compris entre 30 et 1500 UI/mL, bien que la plupart des études aient été effectuées chez des patients ayant un taux d'IgE inférieur à 700 UI/mL.

Le critère principal d'efficacité est le nombre d'exacerbations. La réponse thérapeutique doit être évaluée après un délai de 12 à 16 semaines : l'absence de réponse entraîne l'arrêt du traitement. On ne dispose pas de critère de réponse a priori.

Quel que soit le palier thérapeutique, il n'est pas recommandé devant un asthme non contrôlé d'utiliser des corticoïdes inhalés sous forme nébulisée [D].

Chez les patients non contrôlés malgré une prise en charge optimale, sous association de corticoïdes inhalés à forte dose et de bêta-2 agoniste à libération prolongée, et un asthme allergique, un traitement par thérapie ciblée peut être envisagé au palier 5 ; il est recommandé de contrôler l'indication et l'efficacité en milieu pneumologique ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant un asthme sévère.

Chez un patient asthmatique non contrôlé, quelles stratégies ? Recommandations

- R26 – Devant un patient asthmatique non contrôlé, il est fortement recommandé de vérifier le diagnostic d'asthme (G1).
- R27 – Devant un patient asthmatique non contrôlé, il est recommandé de vérifier que l'observance du traitement actuel est satisfaisante (G1).
- R28 – Devant un patient asthmatique non contrôlé, il est fortement recommandé de vérifier que la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation est correcte (G1).
- R29 – La lutte anti-tabac est au premier plan des mesures de contrôle des facteurs déclenchant environnementaux ainsi que la réduction des polluants allergéniques et chimiques (G1).
- R30 – Il est recommandé d'interroger le patient sur son environnement domestique, professionnel ou scolaire (G1).
- R31 – Devant un tableau d'asthme sévère non contrôlé, le recours à un centre pneumologique spécialisé est fortement recommandé (Avis d'expert) (G2).
- R32 – Il n'est pas recommandé de prescrire en traitement de fond, des bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie (G1).
- R33 – Devant un patient asthmatique non contrôlé, avec des bronchodilatateurs de courte durée d'action, il est fortement recommandé de prescrire une corticothérapie inhalée en première intention (G1).
- R34 – Une dose faible de corticothérapie inhalée peut être adéquate pour obtenir un contrôle acceptable ou optimal (G2).

- R35 – Il n'existe pas de seuil thérapeutique recommandé pour introduire un traitement additionnel (G2).
- R36 – Devant un asthme non contrôlé par une corticothérapie inhalée, il est recommandé d'utiliser comme traitement additionnel un bêta-2 agoniste de longue durée d'action en première intention (G1).
- R37 – Il est recommandé de réévaluer l'adjonction de tout traitement additionnel. Celui-ci doit être interrompu s'il est jugé inefficace (G2).
- R38 – Chez des patients non contrôlés malgré une prise en charge optimale et un asthme allergique, l'omalizumab peut être proposé au palier 5 (G2).
- R39 – Il est recommandé de prendre en charge de façon optimale les comorbidités associées à l'asthme (G2).
- R40 – La réhabilitation respiratoire permet d'améliorer le déconditionnement à l'exercice (G2).

Chez un patient asthmatique contrôlé, quelles stratégies ?

Les stratégies possibles sont nombreuses lorsque le contrôle est acquis, mais elles ne sont pas validées scientifiquement, la littérature scientifique privilégie la validation de l'escalade thérapeutique souvent à la base du développement de nouvelles molécules ou fruit de l'éducation médicale.

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

Le pré-requis avant d'envisager une désescalade thérapeutique repose bien entendu sur l'acquisition d'un niveau de contrôle optimal, faisant pencher défavorablement le rapport bénéfice/risque (incluant les coûts) de maintenir un traitement à sa posologie maximale. La prise en compte du risque futur dans ce contexte prend tout son sens (exemple des patients ayant été en réanimation). La possibilité de diminuer le traitement doit également être adaptée au patient et doit prendre en compte l'âge, la sévérité de la maladie et la gravité des exacerbations, et les capacités du patient à réagir en cas de perte de contrôle. Le patient doit être informé et il doit savoir quand contacter un soignant et quand consulter rapidement le médecin en cas de perte de contrôle (éducation thérapeutique).

Selon GINA [38], la désescalade thérapeutique doit se faire selon le chemin inverse de celui suivi pour parvenir au contrôle. La stratégie optimale est inconnue sur l'identité des molécules à diminuer et/ou à arrêter, les doses et les intervalles de temps. Une adaptation personnalisée avec une réévaluation du contrôle pas à pas semble logique mais demande du temps et un partenariat actif avec le patient.

Il est évident que cette stratégie n'est applicable que dans le contexte d'une observance thérapeutique optimisée, où tous les facteurs environnementaux et les comorbidités ont été pris en charge notamment le tabagisme (Annexe 6).

Il convient d'utiliser une approche par paliers.

Palier 5 asthme sévère : un avis spécialisé est indiqué avant toute modification thérapeutique

Chez les patients ayant un asthme sévère allergique contrôlé et traité par omalizumab

Aucune donnée n'a été publiée sur des critères corrects pour permettre de statuer. La durée optimale de traitement par omalizumab n'est pas connue. Il n'existe aucune donnée justifiant un espacement des injections ou une réduction des doses.

Chez les patients ayant un asthme sévère contrôlé et traité par corticothérapie orale

La recherche de la dose minimale efficace, et idéalement son sevrage constitue un objectif majeur, afin de limiter la survenue des effets indésirables. Il n'existe pas de stratégie de décroissance validée. Cependant, la stratégie de décroissance repose sur une évaluation régulière du contrôle et l'évaluation du risque d'insuffisance surrénalienne par un dosage du cortisol sérique du matin [119].

Palier 4 : chez un patient contrôlé sous association par corticothérapie inhalée à dose moyenne ou forte, et traitement additionnel

La réduction de 50 % de CSI est la plus utilisée dans les études et la méta-analyse publiée [120] [B] n'a d'ailleurs pas pris en compte les études utilisant des schémas de réduction plus faible, notamment parce que les bras placebo des études randomisées montrent une capacité à réduire les posologies de CSI jusqu'à 40 % environ. En fonction du dispositif d'association fixe utilisé, la décroissance thérapeutique de 50 % de corticoïde inhalé, s'accompagne ou non d'une diminution parallèle de 50 % de la dose de B2LDA.

Il est possible de diminuer la posologie de l'association fixe jusqu'à la dose minimale [121] [A] en surveillant le contrôle de l'asthme par palier de trois mois. À la dose minimale de l'association fixe, le bêta-2 mimétiques de longue durée d'action sera arrêté en premier au prochain palier de décroissance en prescrivant la corticothérapie inhalée seule [122] [B].

Palier 3 : chez un patient contrôlé sous association corticothérapie inhalée à dose faible et traitement additionnel

Il est possible d'arrêter le B2LDA en maintenant le CSI. Il est formellement contre-indiqué de maintenir un traitement par B2LDA en monothérapie [38]. Le remplacement du B2LDA par un anti-leucotriènes n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'exacerbations [123] [A]. Cependant, le sevrage en B2LDA ne semble pas être l'option à privilégier chez les patients de 15 ans et plus [124] exposant à un plus grand risque de perte de contrôle et de dégradation de la qualité de vie.

Palier 2 : chez un patient contrôlé sous corticothérapie inhalée à faibles doses

Il est clairement établi que l'inobservance thérapeutique, ou plus simplement l'interruption d'un traitement de fond dans l'asthme persistant, soit à l'origine de la plupart des exacerbations, cette constatation justifie la prescription d'un traitement anti-inflammatoire (CSI faible dose) au long cours [125,126] [A, B]. Il existe des rémissions cliniques complètes sans récurrence, en particulier chez les hommes, mais hélas cette éventualité est rare et sans facteur prédictif à l'heure actuelle. L'arrêt de la corticothérapie inhalée peut éventuellement être envisagé si le contrôle total de l'asthme a été maintenu au moins une année. L'éducation thérapeutique du patient permettra une reprise du traitement en cas de perte de contrôle et un recours rapide à la consultation. Enfin, il n'est pas recommandé de remplacer un CSI à faible dose par des antagonistes des leucotriènes [123].

Chez un patient asthmatique contrôlé, quelles stratégies ? Recommandations

- R41 – Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, la recherche du traitement minimal efficace pour maintenir un contrôle au moins acceptable, au mieux optimal, est recommandée (G2).
- R42 – La durée des paliers thérapeutiques recommandée au cours de la décroissance du traitement de fond est en règle générale de 3 mois. Aucune étude ne compare plusieurs durées de paliers (G2).
- R43 – La diminution des doses de corticothérapie inhalée peut se faire par paliers de 25–50 %. Aucune donnée ne permet de recommander un schéma précis d'arrêt des traitements additionnels (G2).
- R44 – Il est recommandé de ne pas garder une dose élevée de corticothérapie inhalée (CSI) chez un patient durablement contrôlé en raison du risque d'effets secondaires, modestes certes mais non nuls chez l'enfant en particulier. La recherche de la dose minimale efficace est fortement recommandée (G1).
- R45 – Il n'est pas recommandé de remplacer le traitement de fond d'une corticothérapie inhalée par un anti-leucotriène en monothérapie, en raison d'une possible aggravation du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire (G2).
- R46 – L'arrêt d'un traitement par corticothérapie inhalée n'est envisageable que devant un asthme totalement contrôlé depuis au moins un an chez un patient prévenu du risque de récurrence (G2).
- R47 – Chez les patients ayant un asthme sévère allergique contrôlé et traité par omalizumab, le mode de désescalade thérapeutique n'est pas connu (G2).
- R48 – Aucune donnée ne permet de recommander un schéma précis d'arrêt des traitements additionnels, bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action y compris (G2).

Déclaration de liens d'intérêts

C. Raheison : AstraZeneca, ALK, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo SmithKline, Intermune, MundiPharma, Novartis, Orkyn, Stallergenes et TEVA (conférence et consulting).

A. Bourdin : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Actelion et Roche.

P. Bonniaud : Novartis, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Mundipharma et Stallergènes.

G. Deslée : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Holaira, Novartis et PneumRx.

G. Garcia : Astrazeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Merck, Novartis, Sanofi, Roche et TEVA.

C. Leroyer : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Merck, MundiPharma, Novartis, Teva, Takeda et Sanofi.

C. Taillé : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, GSK, Roche, MundiPharma, Teva, Sanofi et Stallergenes.

J. De Blic : Chiesi, ALK, Stallergènes, Teva, Boehringer Ingelheim et GSK.

J.-C. Dubus : Novartis, Pharmaxis et Gilead (conseil); Novartis (conférence).

I. Tillie-Leblond : Novartis, AstraZeneca, MundiPharma, Chiesi, Nycomed et GlaxoSmithKline.

P. Chanez : Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Centocor, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Schering Plough et Teva (consulting, conseil, conférences et bourses de recherche); MSD (consulting, conseil, conférences) et Boston scientific (bourses de recherche).

Annexe 1. Composition du comité d'organisation initial

Pr Arnaud Bourdin	Pneumologue	Montpellier	
Pr Antoine Magnan	Pneumologue	Nantes	G2A
Pr Pascal Chanez	Pneumologue	Marseille	G2A
Dr Anne Prudhomme	Pneumologue	Tarbes	Association Asthme Allergies
Dr Yan Martinat	Pneumologue	Lyon	
Dr Luc Réfabert	Pneumopédiatre	Paris	
Pr Jacques de Blic	Pneumopédiatre	Paris	Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie
Pr Chantal Raheison	Pneumologue	Bordeaux	Coordinatrice
Pr Alain Didier	Épidémiologiste Pneumologue	Toulouse	Secrétaire scientifique SPLF
Dr Frédéric Gelber	Médecin généraliste	Tarbes	SFMG

Annexe 1. (Suite)

Dr Pascal Boulet	Médecin généraliste		
Pr Bruno Housset	Pneumologue	Paris	Président FFP
Pr Frédéric de Blay	Pneumologue	Strasbourg	Président SFA
Dr Patrice Dosquet		Paris	HAS
Pr Nicolas Roche	Pneumologue	Paris	Consultant méthodologiste

Annexe 2. Composition du groupe de travail

Comment évalue-t-on le contrôle initial de la maladie asthmatique ?

P. Chanez (CHU Marseille), I. Tillié-Leblond (CHRU Lille)

Comment prendre en charge et traiter une exacerbation d'asthme ?

C. Taillé (CHU Bichat), G. Garcia (CHU Kremlin-Bicêtre)

Chez un patient asthmatique contrôlé, quelle stratégie ?

A. Bourdin (CHU Montpellier), P. Bonniaud (CHU Dijon)

Chez un patient asthmatique non contrôlé, quelle stratégie ?

C. Leroyer (CHU Brest), G. Deslée (CHU Reims)

Annexe 3. Grille AGREE originale (<http://agree-trust.org>)

Domaine 1 : Champs et objectifs

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.
2. La ou les questions cliniques couvertes par la RPC sont décrites explicitement.
3. Les patients auxquels la RPC doit s'appliquer sont décrits explicitement.

Domaine 2 : Participation des groupes concernés

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
5. Les opinions et les préférences des patients ont été identifiées.
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.
7. La RPC a été testée auprès des utilisateurs cibles.

Domaine 3 : Rigueur d'élaboration de la RPC

8. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
9. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

Domaine 4 : Clarté et présentation

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

16. Les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique sont clairement présentées.

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

Domaine 5 : Applicabilité

18. La RPC est accompagnée d'outils permettant son application.

19. Les barrières organisationnelles potentielles à l'application des recommandations ont été discutées.

20. L'impact économique de l'application des recommandations a été examiné.

21. La RPC propose des critères clés permettant le suivi de l'adhésion aux recommandations et/ou la réalisation d'audit.

Domaine 6 : Indépendance éditoriale

22. La rédaction de la RPC est indépendante des organismes de financement.

23. Les conflits d'intérêts des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été documentés.

Annexe 4. Chez un asthmatique non contrôlé : quelles stratégies ?

Étude	Bras	Âge (months)	Population	Durée	Critère principal	Résultat	Remarque
Patel, 2010 [137]	Doxophylline (400 mg/j) vs montelukast vs budesonide doublé	39,3	50 patients sous budesonide 400 µg/j et formoterol	10 semaines (deux semaines de <i>run-in</i>)	VEMS	Augmentation comparable du VEMS dans les trois groupes	Étude pilote en ouvert
Nie, 2013 [138]	Théophylline retard (400 mg/j) vs placebo	45,3	325 patients non traités mis sous fluticasone (500 µg/j) + salmétérol pendant 4 semaines de <i>run-in</i>	24 semaines	Score de contrôle ACT et exacerbations	Amélioration comparable du score ACT dans les deux groupes Significativement moins d'exacerbation dans le groupe théophylline	Courte période de <i>run-in</i> chez des patients préalablement non traités

Annexe 5. Chez un asthmatique non contrôlé : quelles stratégies ?

Montelukast							
Étude	Méthodologie	Âge (mois)	Population	Durée	Critère principal	Résultat	Commentaires
FitzGerald, 2009 [139]	Ouvert, un bras Montelukast	45,5	288 patients non contrôlés sous CSI, faible à forte dose	8 semaines	Score de contrôle ACQ	Amélioration du contrôle	Réponse moins marquée dans le sous-groupe CSI forte dose

Annexe 5. (Suite)

Montelukast							
Étude	Méthodologie	Âge (mois)	Population	Durée	Critère principal	Résultat	Commentaires
Keith, 2009 [140]	Ouvert, un bras Montelukast	46,1	301 patients non contrôlés sous CSI dont 48,9% sous CSI et B2LP	8 semaines	Score de contrôle ACQ	Amélioration du contrôle dans les deux sous-groupes	Amélioration du score de rhinite « miniRQLQ »
Virchow, 2010 [141]	Ouvert	45,7	1681 patients Sous CSI 94,6% non contrôlés 69,5% sous CSI + B2LP	24 semaines	Score de contrôle ACT	Amélioration du contrôle	Pas de donnée pour le sous-groupe CSI + B2LP
Lemanske, 2010 [106]	Fluticasone 500 µg/j vs fluticasone 200 µg/j + salmétérol vs fluticasone 200 µg/j + Montelukast Triple cross over	Enfants : 9,1 Adolescents : 14,7	182 enfants dont 56 adolescents sous fluticasone 200 µg/j non contrôlés	48 semaines (16 semaines chaque bras)	Exacerbations + nombre de jours avec contrôle + VEMS	Supériorité de la combinaison Fluticasone + salmétérol	Variation inter-individuelle de la réponse (parfois supérieure dans le bras CSI et/ou fluticasone + montelukast)
Katial, 2011 [142]	Fluticasone (200 µg/j) + salmétérol vs Fluticasone (200 µg/j) + salmétérol et montelukast vs fluticasone + salmétérol et fluticasone intranasal vs montelukast seul	36,6	1385 patients non contrôlés sous CSI + B2LP et présentant une rhinite associée	4 semaines pendant période pollinique	Score de symptômes asthme et rhinite	Association fixe supérieure au montelukast seul Association fixe + fluticasone intranasal supérieure à association fixe + montelukast	Période d'évaluation courte
Bozek, 2012 [143]	Montelukast en ouvert chez deux patients sur trois	NA	512 patients sous CSI et B2LP	54 semaines	Pourcentage de jours sans symptômes	Augmentation du pourcentage de jours sans symptôme par rapport au groupe témoin	Pas de randomisation

Annexe 5. (Suite)

Tiotropium							
Étude	Méthodologie	Âge	Patients	Durée du traitement	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Peters, 2010 [118]	Tiotropium vs CSI double dose vs salmétérol Double insu triple cross over	42,2	210 patients sous beclomethasone HFA 200 µg/J symptomatiques 6 jours/7 VEMS 71,5 % théo	Périodes de 14 semaines	DEP matinal	Tiotropium supérieur vs double dose CSI Non inférieur vs salmétérol	Pas de données sur les exacerbations
Kerstjens, 2011 [144]	Tiotropium 5 µg vs 10 µg vs placebo Double insu triple cross over	54,8	100 patients au moins sous budesonide (moyenne 1235 µg/j) et B2LP Non contrôlés VEMS 58 % théo	Périodes de 8 semaines	VEMS fin de période de traitement	Tiotropium supérieur placebo Pas de différence entre deux doses	Pas d'effet détecté sur les critères cliniques Analyse de sous-groupe : effet supérieur chez les ex fumeurs?
Bateman, 2011 [145]	Tiotropium vs salmétérol vs placebo Double insu	43	388 patients génotype B16-Arg/Arg Sous budesonide (400–1000 µg/j) et B2LP VEMS 68 % th	16 semaines	DEP pré-dose sur une semaine en fin de période	Tiotropium non inférieur au salmétérol	Sécurité salmétérol dans ce sous-groupe d'asthmatiques
Kerstjens, 2012 [146]	Tiotropium vs placebo	53	912 patients Sous CSI (> 800 µg/j équivalent budesonide) et B2LP VEMS 62 % théo post-bd	48 semaines	VEMS et délai première exacerbation	Tiotropium supérieur sur deux critères	21 % de réduction de risque d'exacerbation sévère

Annexe 6. Chez un asthmatique contrôlé : quelle stratégie ?

Étude	Méthodologie	Âge	Population	Durée	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Fowler, 2002 [147]	Randomisée, double insu n = 39	16–70	Modéré à sévère	8 semaines	PD20	Supériorité du bras fluticasone/salmétérol	2000 DPI-BDP -> HFA-BDP (400) ou FP/S (200)
Martinez, 2011 [126]	Randomisée, double insu contre placebo n = 843	5–18	Persistant léger	44 semaines	Fréquence des exacerbations	BDP à la demande faisable mais < BDP pris régulièrement	Albuterol seul en traitement de secours

Annexe 6. (Suite)

Étude	Méthodologie	Âge	Population	Durée	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Clearie, 2011 [148]	Step-down supervisé	> 16	Persistant léger à modéré	Jusqu'à instabilité ou inclusion dans un essai	Éligible pour un essai randomisé	31/150 ne tolèrent pas le <i>step-down</i> , 119 deviennent instables <i>Step-down</i> efficace pour une diminution de la CSI (400 -> 200) sans effet secondaire	<i>Step-down</i> progressif (toutes les deux semaines) de traitement jusqu'à instabilité ou diminution de la CSI $\leq 200 \mu\text{g}$
Foresi, 2005 [149]	Double insu, randomisé study	18–60	Léger à modéré	22 semaines	PD20 mét-acholine	Augmentation de la PD20 non différente entre les deux groupes	FP 1000 -> 200 -> placebo vs FP 200 -> 200 -> placebo
Papi, 2012 [121]	Randomisé contrôlé Multicentrique, ouvert, 2 bras	18–65	Contrôlé avec une forte dose (1000/100 μg) of FP/S	24 semaines	Variation du DEP matinal	Pas de différence entre les bras	FP/S 1000 -> FP/S 500 or HFA-BDP/F 400
ALA, 2007 [123]	Randomisé	> 6 (94% > 15 ans)	Bien contrôlé avec FP 200	16 semaines	Échec de traitement	20% FP ou FP/S vs 30,3% LTRA ($p = 0,03$) Supériorité des deux bras/LTRA	FP200 -> LTRA or FP200 or FP/S 100 soir
Rank, 2013 [150]	Méta-analyse 7 essais	5/7 essais adultes	Asthme bien contrôlé depuis 4 semaines	≥ 3 mois	Exacerbation VEMS DEP matinal Symptômes	Exacerbation RR = 2,35 (IC95% : 1,88–2,92 ; $p < 0,001$) Diminution du VEMS de 130 mL (IC95% : 40–210 ; $p = 0,003$) Diminution du DEP matinal de 18 L/min (IC95% : 6–29 ; $p = 0,004$) Augmentation du score de symptômes de 0,43 SD (IC95% : 0,28–0,58 ; $p < 0,001$)	Arrêt des CSI

Annexe 6. (Suite)

Étude	Méthodologie	Âge	Population	Durée	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Hagan, 2014 [125]	Méta-analyse 6 essais n = 880	5/6 adultes	Asthme bien contrôlé depuis 4 semaines	≥ 3 mois	Exacerbation VEMS DEP matinal Symptômes AQLQ	RR exacerbation 1,25 (IC95 % : 0,96–1,62 ; p = 0,10 ; I ² = 0 %) Diminution du VEMS de 0,87 % (IC95 % : 1,58–3,33 ; p = 0,49 ; I ² = 58 %) Diminution du DEP matinal 9,57 L/min (IC95 % : 1,25–17,90 ; p = 0,02 ; I ² = 74 %) Augmentation du score de symptômes de 0,01 (IC95 % : 0,26–0,28 ; p = 0,93 ; I ² = 70 %) AQLQ : 0,05 (IC95 % : 0,30–0,21 ; p = 0,73 ; I ² = 38 %).	Réduction de la CSI ≥ 50 %

LTRA : antagonistes des leucotriènes ; RR : risque relatif.

References

- [1] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2011 [Contract n° : Rapport n° 549 (biblio n° 1820)].
- [2] Fuhrman C, Nicolau J, Rey G, et al. Asthme et BPCO : taux d'hospitalisation et de mortalité dans les départements d'Outre-Mer et en France métropolitaine, 2005–2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;13–14:168–72.
- [3] Roche N, Morel H, Martel P, et al. Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma – adults and adolescents. *Respir Med* 2005;99:793–815.
- [4] Guarnaccia S, Lombardi A, Gaffurini A, et al. Application and implementation of the GINA asthma guidelines by specialist and primary care physicians: a longitudinal follow-up study on 264 children. *Prim Care Respir J* 2007;16:357–62.
- [5] Juniper EF, Langlands JM, Juniper BA. Patients may respond differently to paper and electronic versions of the same questionnaires. *Respir Med* 2009;103:932–4.
- [6] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59–65.
- [7] Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719–23.
- [8] Deschildre A, Pin I, El Abd K, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating. *Allergy* 2014;69:784–90.
- [9] Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, et al. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32–8.
- [10] Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663–70.
- [11] Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Treatment outcome of asthma after one year follow-up in health centres of several developing countries. *Int J Tub Lung Dis* 2006;10:911–6.
- [12] Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566–77.
- [13] Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968;278:1355–60.
- [14] Burrows B. Course and prognosis of patients with chronic airways obstruction. *Chest* 1980;77:250–1.
- [15] Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
- [16] Petsky HL, Cates CJ, Li A, et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006340.
- [17] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- [18] Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:34–48.
- [19] Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:889–93.

- [20] Cydulka RK, Emerman CL, Rowe BH, et al. Differences between men and women in reporting of symptoms during an asthma exacerbation. *Ann Emerg Med* 2001;38:123–8.
- [21] Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121:329–33.
- [22] Steele AM, Meuret AE, Millard MW, et al. Discrepancies between lung function and asthma control: asthma perception and association with demographics and anxiety. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:500–7.
- [23] L'Her E. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988 : prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adulte et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Rev Mal Respir* 2002;19:658–65.
- [24] Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265–70.
- [25] McFadden Jr ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:740–59.
- [26] Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1178–87.
- [27] Tillie-Leblond I, Magnan A, Pauli G, et al. Asthma and allergy: short texts and recommendations of the expert conference of the French Speaking Pneumology Society (SPLF), in partnership with the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC), the French Society of Occupational Medicine (SFMT) and the "Asthma-Allergy" association. *Respir Med* 2008;102:1483–93.
- [28] Alvarez GG, Fitzgerald JM. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma. *Respiration* 2007;74:228–36.
- [29] Heikkila K, Madsen IE, Nyberg ST, et al. Job strain and the risk of severe asthma exacerbations: a meta-analysis of individual-participant data from 100,000 European men and women. *Allergy* 2014;69:775–83.
- [30] Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, et al. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. *Eur Respir J* 2010;35:980–6.
- [31] Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001115.
- [32] Karpel JP, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. Emergency treatment of acute asthma with albuterol metered-dose inhaler plus holding chamber: how often should treatments be administered? *Chest* 1997;112:348–56.
- [33] Travers A, Jones AP, Kelly K, et al. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002988.
- [34] Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98:275–84.
- [35] Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001117.
- [36] Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:633–8.
- [37] Kelly AM, Powell C, Kerr D. Patients with a longer duration of symptoms of acute asthma are more likely to require admission to hospital. *Emerg Med* 2002;14:142–5.
- [38] Nasser D. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2014. Global Initiative for Asthma; 2014. www.ginasthma.org.
- [39] Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000052.
- [40] Newman KB, Milne S, Hamilton C, et al. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002;121:1036–41.
- [41] Piérart F, Wildhaber JH, Vrancken I, et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673–8.
- [42] Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740–6.
- [43] Vezina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD010283.
- [44] Quon BS, Fitzgerald JM, Lemièrre C, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD007524.
- [45] FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550–6.
- [46] Harrison TW, Osborne J, Newton S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271–5.
- [47] Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, et al. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J* 2005;35:693–8.
- [48] Garrett J, Williams S, Wong C, et al. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12–7.
- [49] Reddel HK, Barnes DJ, Panel EA. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182–99.
- [50] Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:598–602.
- [51] Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest* 2000;117:440–6.
- [52] Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32–42.
- [53] FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, editors. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th Edition 1996.
- [54] Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862–8.
- [55] Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001740.
- [56] Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794–7.
- [57] Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950–4.
- [58] Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002178.

- [59] Marquette CH, Stach B, Cardot E, et al. High-dose and low-dose systemic corticosteroids are equally efficient in acute severe asthma. *Eur Respir J* 1995;8:22–7.
- [60] O’Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324–7.
- [61] Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002316.
- [62] Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002308.
- [63] Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD002741.
- [64] Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002742.
- [65] Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
- [66] Bourdin A, Kleis S, Chakra M, et al. Limited short-term steroid responsiveness is associated with thickening of bronchial basement membrane in severe asthma. *Chest* 2012;141:1504–11.
- [67] Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478–83.
- [68] Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561–6.
- [69] Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, et al. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care* 2009;15:59–66.
- [70] Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;16:249–54.
- [71] Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, et al. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1537–8.
- [72] Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011;105:1815–22.
- [73] Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013;50:302–9.
- [74] Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009296.
- [75] Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, et al. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1046–60.
- [76] Peroni DG, Boner AL, Vallone G, et al. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442–6.
- [77] Halcken S, Host A, Niklassen U, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169–76.
- [78] Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225–36.
- [79] Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068–80.
- [80] Krieger JW, Takaro TK, Song L, et al. The Seattle-King County Healthy Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers. *Am J Public Health* 2005;95:652–9.
- [81] Denning DW, O’Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615–26.
- [82] Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–30.
- [83] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308–11.
- [84] Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;7:139–48.
- [85] Smith AM, Bernstein DI. Management of work-related asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:551–7.
- [86] Charpin D, Baden R, Bex V, et al. Environmental home inspection services in Western Europe. *Environ Health Prev Med* 2011;16:73–9.
- [87] de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, et al. Medical Indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure. *Allergy* 2003;58:27–33.
- [88] Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:368–78.
- [89] Siracusa A, De Blay F, Folletti I, et al. Asthma and exposure to cleaning products—a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy* 2013;68:1532–45.
- [90] Iwatsubo YBL, Bonnet N, Ameille J, et al. Observatoire national des asthmes professionnels II (ONAP II). Résultats 2008–2011. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2013. p. 6.
- [91] Toungousova O, Foschino Barbaro MP, Esposito LM, et al. Brittle asthma. *Monaldi archives for chest disease=Archivio Monaldi per le malattie del torace/Fondazione clinica del lavoro. IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo* 2007;67:102–5.
- [92] Olenchok BA, Fonarow GG, Pan W, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295–300.
- [93] Romieu I, Fabre A, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010;65:292–7.
- [94] Raherison C, Montaudon M, Stoll D, et al. How should nasal symptoms be investigated in asthma? A comparison of radiologic and endoscopic findings. *Allergy* 2004;59:821–6.
- [95] Chan WW, Chiou E, Obstein KL, et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620–9.
- [96] Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091–7.
- [97] Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Diagnostic tests of hyperventilation syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:393–9.
- [98] Jones KR. Cochrane reviews allow firm conclusions to be made about the effectiveness of various local and systemic treatments for wounds and ulcers. *Evid Based Nurs* 2013;16:120–1.
- [99] Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:50–6.
- [100] Holmes PW, Lau KK, Crossett M, et al. Diagnosis of vocal cord dysfunction in asthma with high resolution dynamic

- volume computerized tomography of the larynx. *Respirology* 2009;14:1106–13.
- [101] 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.
- [102] Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495–503.
- [103] Novosad S, Khan S, Wolfe B, et al. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy* 2013;2013:538642.
- [104] Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2014;18:165–71.
- [105] Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003135.
- [106] Lemanske Jr RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975–85.
- [107] Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, et al. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282–7.
- [108] Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63:132–5.
- [109] Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15–26.
- [110] Turner S, Paton J, Higgins B, et al. British guidelines on the management of asthma: what's new for 2011? *Thorax* 2011;66:1104–5.
- [111] Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta(2)-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:923–32.
- [112] Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744–53.
- [113] Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003137.
- [114] Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891.
- [115] Dahlen SE, Haeggstrom JZ, Samuelsson B, et al. Leukotrienes as targets for treatment of asthma and other diseases. Current basic and clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S1.
- [116] Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636–45.
- [117] Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009;33:1010–7.
- [118] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715–26.
- [119] Société française d'endocrinologie. Diagnostiquer l'insuffisance surrénale sans Synacthène®: utilisation du dosage du cortisol sérique à 8 h/8h30 du matin; 2013. http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/recommandations/130805_is%20sans_synacthene_simplifie_oc.pdf.
- [120] Thomas A, Lemanske Jr RF, Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:915–24.
- [121] Papi A, Nicolini G, Crimi N, et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2012;13:54.
- [122] Godard P, Greillier P, Pigearias B, et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med* 2008;102:1124–31.
- [123] American Lung Association Asthma Clinical Research C, Peters SP, Anthonisen N, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027–39.
- [124] Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med* 2012;172:1365–75.
- [125] Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510–6.
- [126] Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650–7.
- [127] Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010. *Rev Mal Respir* 2011;28:1183–92.
- [128] Thiadens HA, De Bock GH, Van Houwelingen JC, et al. Can peak expiratory flow measurements reliably identify the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV(1) in primary care patients presenting with a persistent cough? *Thorax* 1999;54:1055–60.
- [129] Gautrin D, D'Aquino LC, Gagnon G, et al. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV1 in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest* 1994;106:1419–26.
- [130] Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462–4.
- [131] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332–6.
- [132] Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57:1034–9.
- [133] Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804–9.
- [134] Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7:1602–9.
- [135] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168–74.
- [136] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018–9.
- [137] Patel YA, Patel P, Bavadia H, et al. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid

- and long-acting beta2 agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med* 2010;56:270–4.
- [138] Nie H, Zhang G, Liu M, et al. Efficacy of theophylline plus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in patients with asthma. *Respir Med* 2013;107:347–54.
- [139] FitzGerald JM, Foucart S, Coyle S, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the management of asthma (the SAS trial). *Can Respir J* 2009, 5A–14A.
- [140] Keith PK, Koch C, Djandji M, et al. Montelukast as add-on therapy with inhaled corticosteroids alone or inhaled corticosteroids and long-acting beta-2-agonists in the management of patients diagnosed with asthma and concurrent allergic rhinitis (the RADAR trial). *Can Respir J* 2009, 17A–31A.
- [141] Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med* 2010;104:644–51.
- [142] Katial RK, Bernstein D, Prazma CM, et al. Long-term treatment with fluticasone propionate/salmeterol via Diskus improves asthma control versus fluticasone propionate alone. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:127–36.
- [143] Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, et al. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma* 2012;49:530–4.
- [144] Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308–14.
- [145] Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is non-inferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315–22.
- [146] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198–207.
- [147] Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:929–35.
- [148] Clearie KL, Jackson CM, Fardon TC, et al. Supervised step-down of inhaled corticosteroids in the community-an observational study. *Respir Med* 2011;105:558–65.
- [149] Foresi A, Mastropasqua B, Chetta A, et al. Step-down compared to fixed-dose treatment with inhaled fluticasone propionate in asthma. *Chest* 2005;127:117–24.
- [150] Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724–9.