



HAL
open science

Identifier et prendre en charge l'asthme difficile

Engi Ahmed, Isabelle Vachier, Jérémy Charriot, Arnaud Bourdin

► **To cite this version:**

Engi Ahmed, Isabelle Vachier, Jérémy Charriot, Arnaud Bourdin. Identifier et prendre en charge l'asthme difficile. La Presse Médicale Formation, 2021, 10.1016/j.lpmfor.2021.04.004 . hal-03207484

HAL Id: hal-03207484

<https://hal.science/hal-03207484>

Submitted on 3 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Identifier et prendre en charge l'asthme difficile

Engi Ahmed, Isabelle Vachier, Jérémy Charriot, Arnaud Bourdin

CHU de Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, University of Montpellier, département de pneumologie et addictologie, PhyMedExp, Inserm U1046, CNRS UMR 9214, 371, avenue du Doyen-Gaston-Gir, 34090 Montpellier, France

Correspondance :

Arnaud Bourdin, CHU de Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, University of Montpellier, département de pneumologie et addictologie, PhyMedExp, Inserm U1046, CNRS UMR 9214, 371, avenue du Doyen-Gaston-Gir, 34090 Montpellier, France.
a-bourdin@chu-montpellier.fr

■ Résumé

L'asthme « difficile à prendre en charge » est facilement identifiable par une prise excessive de corticoïdes oraux, au-delà de 500 mg à 1 g par an. Cela correspond un statut temporaire justifiant d'un parcours clinique rigoureux comprenant la remise en cause du diagnostic, l'évaluation de l'adhésion à la prise en charge proposée et la prise en compte des comorbidités. Si malgré l'optimisation de ces prises en charge la situation complexe persiste, on parle alors d'asthme sévère devant bénéficier des dernières innovations thérapeutiques.

■ Summary

Difficult asthma: Diagnosis and management

Difficult asthma can be indirectly defined by a cumulative annual consumption of OCS of 500 mg or more. A rigorous clinical pathway aiming at securing the diagnosis, improving adhesion and assessing the role of comorbidities is mandatory. When asthma remains uncontrolled requiring persistent need of unacceptable doses of OCS, the diagnosis should be turned to severe asthma deserving the use of new biologics.

Contrôle et dose cumulée annuelle de corticoïdes

En 2021, l'asthme est une maladie pour laquelle nous avons maintenant de très nombreuses options thérapeutiques différentes, alternatives à la corticothérapie. Cela ne semble pas du

tout évident quand on s'intéresse aux dispensations pharmaceutiques actuelles qui montrent encore une utilisation extrêmement large de la corticothérapie, notamment donnée par voie générale dans cette maladie. Le paradoxe est tout à fait surprenant car il existe maintenant des recommandations très

claires et très précises depuis plus de 30 ans, qui insistent et assurent une promotion fondée sur les preuves des bénéfices des traitements de fond, reléguant de manière appropriée les traitements de secours à une position qui devrait rester exceptionnelle [1]. Car le secours doit rester exceptionnel ; n'est-ce pas d'une logique implacable ?

Pourtant, lorsqu'on observe ces mêmes dispensations pharmaceutiques, les médicaments de secours arrivent très largement en première position : Les bronchodilatateurs de cours délai d'action et les corticoïdes oraux devançant très largement les différentes spécialités contenant un corticoïde inhalé, mais aussi, bien entendu, les autres types de thérapeutiques anti-asthmatiques visant à contrecarrer la nature inflammatoire de cette maladie.

L'asthme est difficile à prendre en charge lorsque le patient, ou le médecin, ou les deux, considère(nt) que la prise en charge thérapeutique proposée n'apporte pas les bénéfices escomptés [2-4]. Ceci peut tout à fait se traduire de manière somatique avec des mesures objectivables d'échec de prise en charge thérapeutique ; mais cela peut parfois être plus subjectif, considérant que les bénéfices, bien que mesurables, ne soit pas suffisants par rapport aux espérances. Il convient alors de suivre un cheminement clinique simple mais relativement long et justifiant d'une certaine expertise pour arriver à mieux comprendre les raisons de cette difficulté et de ce fait adapter les orientations thérapeutiques en fonction des objectifs et des déterminants de ces difficultés.

Depuis 1990 environ, la notion de « contrôle » est venue parfaire notre éventail d'outils permettant de juger une situation clinique le jour d'une consultation en tenant compte de sa chronicité. Ce « contrôle » réfère aux événements récents qui

précèdent la consultation, et vise à prédire les événements que toute la stratégie de prise en charge de l'asthme vise à prévenir : l'exacerbation. Celle-ci est simple à identifier, puisqu'elle se solde par un recours à la corticothérapie systémique. Depuis l'avènement de questionnaires validés permettant de quantifier la notion de contrôle, les différentes sociétés savantes ont recommandé leur utilisation très large au quotidien et en particulier en soins primaires, par exemple à la pharmacie ou chez le médecin de famille [1,5,6]. On s'aperçoit, au fur et à mesure des enquêtes de vraie vie de large échelle, que les niveaux de contrôle de l'asthme tel que mesurés par ces questionnaires restent désespérément stables et peu favorables, soulignant une énorme différence entre ce que l'on peut atteindre dans des essais cliniques et ce qu'il se passe vraiment [7]. On notera également que l'utilisation de ces scores de contrôle reste marginale, essentiellement restreinte à des utilisateurs relativement orientés et intéressés. La notion de « dose cumulée annuelle de corticoïdes par voie générale » devrait devenir une mesure très simple et incontournable, reflétant de manière tout à fait correcte ce qu'a été sur une année le niveau de contrôle de la maladie et donc des difficultés à sa prise en charge. Cet indicateur permet notamment de mieux prendre en compte, dans la notion de contrôle, la notion de risque futur. Dans l'asthme, le risque futur est essentiellement lié aux exacerbations, en particulier par le risque d'effets secondaires associés à la corticothérapie par voie générale. En synthèse, la forme difficile peut être identifiée : soit par le non contrôle ; soit par un excès de consommation de corticoïdes systémiques [8,9]. Sa prise en charge sera essentiellement axée sur l'identification des causes de difficultés, ce qui justifiera une thérapeutique relativement personnalisée.

Asthme difficile

Point de vue du patient

- La capacité de rester maître de la situation
- Maîtriser la récurrence ou l'intensité de symptômes :
 - en utilisant des traitements de secours en grande quantité
 - en évitant le recours à un professionnel de santé

Point de vue du médecin

- L'intensité ou la fréquence avec laquelle les symptômes sont ressentis par le patient, sur une période de temps relativement limitée, de l'ordre de 2 à 4 semaines.
- Consommation médicale
 - Médicamenteuse
 - Professionnels de santé
- Fonction respiratoire (accessoire)
- Risque futur
 - Exacerbation
 - Déclin
 - Effets secondaires du traitement

FIGURE 1

Causes de difficultés de prise en charge de l'asthme difficile du point de vue du patient et du point de vue du soignant

L'asthme difficile

L'asthme difficile à prendre en charge correspond à une situation ou à un statut essentiellement temporaire où le patient, le médecin ou le couple médecin-patient partagent le constat d'un relatif échec à atteindre les objectifs fixés. Cela peut aller de la simple non-amélioration de symptômes diurnes (comme par exemple une toux persistante qui ne veut pas céder), jusqu'à des recours incessants à la corticothérapie par voie générale, des hospitalisations, voire même une admission en réanimation (figure 1). N'oublions pas qu'il existe encore des décès par asthme et que cette notion est bien répandue dans la population générale, ce qui peut ainsi expliquer une anxiété tout à fait naturelle.

Dans l'asthme difficile, on peut identifier un grand nombre de facteurs potentiellement impliqués (figure 1).

Du point de vue du patient

Ce seront très souvent la non-amélioration de symptômes, la dyspnée étant souvent citée de même que la toux, parfois la perception de sibilances, parfois des douleurs thoraciques ou de sensation d'oppression, mais aussi la notion d'exacerbations itératives et de recours à la corticothérapie par voie générale avec les effets secondaires que cela peut comporter.

Cela peut aussi concerner des comorbidités classiques et mécaniquement liées à l'asthme, comme une polyposse nasosinusienne par exemple.

Enfin, très souvent, les patients rapportent dans la difficulté des effets secondaires plutôt de cours terme comme la nervosité, l'insomnie, ou la prise de poids, parfois du diabète ou de l'hypertension.

Du point de vue du médecin

La difficulté à atteindre les objectifs fixés peuvent tout à fait être partagés et rejoindre ceux du patient que l'on vient de citer, mais ils peuvent aussi faire appel aux notions d'adhésion défailante à la proposition de prise en charge, incluant par exemple des difficultés de sevrage tabagique, d'une éviction allergénique, d'une sur-perception de symptômes souvent majorés par de l'anxiété ou à l'inverse d'une très faible perception pouvant aller jusqu'à l'alexithymie, une confusion dans les symptômes, ceci étant relativement peu spécifiques dans le cadre de l'asthme. Cela peut aussi comporter des amputations persistantes de la fonction respiratoire.

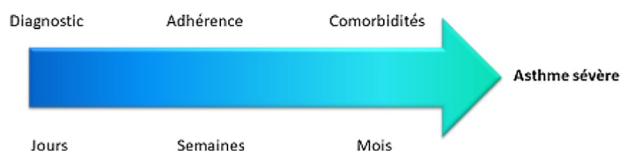


FIGURE 2

Démarche devant un asthme non contrôlé – d'après [10]

Disséquer les mécanismes sous-jacents

Ces notions de difficultés ont souvent tendance à se majorer avec l'évolution de la maladie et des prises en charge qui seront proposées. La relation médecin-malade peut s'en trouver complexifiée et conduire assez fréquemment à un certain nomadisme médical. L'utilisation raisonnée des traitements antiasthmatiques est alors en général prise en défaut, et les substitutions de dispositifs inhalateurs très fréquents en témoignent assez régulièrement. Les mécanismes qui sous-tendent cette difficulté n'en reste pas moins intéressants à disséquer pour mieux comprendre ce que l'on peut apporter au patient :

- soit on considère que les difficultés sont effectivement liées à la maladie, bien que le patient fasse tout ce qu'il est capable de faire, et il existe alors de nombreuses autres opportunités pour y parvenir ;
- soit on considère que les thérapeutiques actuelles si elles étaient prises de manière optimales devraient permettre d'atteindre le but recherché, et auquel cas ceci doit pouvoir se faire essentiellement avec de l'expertise et de la réflexion ;
- soit les raisons de la difficulté ne sont pas nécessairement liées à la maladie (l'exemple le plus connu est le syndrome d'hyperventilation ou la dysfonction des cordes vocales) auquel cas des thérapeutiques antiasthmatiques n'ont que peu ou pas de pertinence, une prise en charge spécifique de ces situations paraissant beaucoup plus adaptée.

Démarche diagnostique

Premier temps : l'identification diagnostique

Le cheminement clinique désormais adopté et largement répandu [1,10] repose donc sur l'identification diagnostique avec le maximum de degré de certitude, reposant sur le maximum d'arguments possibles, dans des situations qui peuvent parfois apparaître inextricables. On connaît alors la valeur primordiale d'un test à la métacholine [11], puis de la documentation d'une inflammation de type 2 ou d'une tomographie thoracique et sinusienne, qui peuvent aider à comprendre dans quelle mesure l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique sont réellement présents. La documentation d'éventuels diagnostics complémentaires ou alternatifs sont des étapes indispensables dans ces situations car on rencontre encore trop souvent des histoires catastrophiques de méconnaissance de différentes pathologies gravissimes jusque-là prises pour de l'asthme (tumeur, mucoviscidose, corps étranger, goitre, etc.).

Dans les éléments de la difficulté et parfois de la faible adhésion à la prise en charge, la faible conviction pour le diagnostic d'asthme est souvent mise en avant. Des diagnostics complémentaires comme un syndrome d'hyperventilation ou une dysfonction des cordes vocales peuvent émailler l'évolution de l'asthme et le rendent particulièrement difficile à prendre en charge, si ces situations ne sont pas clairement identifiées. On citera également le risque de méconnaître une vascularite à éosinophiles ou une aspergillose broncho-pulmonaire

Diagnostic	Comorbidités	Adhérence
• Variabilité	• Tabac	• Déclarée
• Réversibilité	• Environnement	• Mesurée
• HRB	• Professionnel	• Appréciation objective
• Cardiologie	• RGO	• Faiblesse des échelles
• Cordes vocales	• Cardiovasculaires	• Dosages
• Hyperventilation	• SAOS	• Compteurs électroniques
• DDB, muco	• Thyroïde	• FeNO
	• Diabète	
	• Obésité	

FIGURE 3

Démarche devant un asthme non contrôlé—dans le détail – d'après [10]

allergique. Cette démarche diagnostique est en général rapide, ne nécessitant que quelques jours (figure 2).

Deuxième temps : l'évaluation de l'adhésion à la prise en charge

Le 2^e temps d'évaluation d'un asthmatique difficile est celui de l'évaluation de l'adhésion à la prise en charge. Ceci comporte bien entendu l'observance des traitements prescrits avec toute la difficulté que cela relever en pratique, l'adhésion aussi à toutes les autres mesures nécessaires à la prise en charge optimale de cette maladie incluant certaines mesures de contrôle environnemental intérieur et extérieur, passant par la non-utilisation de toxiques aériens, le sevrage tabagique en premier lieu bien entendu, l'éviction de certains allergènes le cas échéant, parfois des aménagements professionnels bien difficile à mettre en place en pratique, etc. On citera également la maîtrise pondérale qui peut considérablement améliorer les symptômes de l'asthme. La pratique d'une activité physique et sportive adaptée, par exemple, fait tout à fait partie de ce qu'il faut considérer comme l'évaluation de l'adhésion à une prise en charge proposée recommandée médicalement.

Troisième temps : le poids des comorbidités

Le 3^e temps va consister à évaluer le poids de comorbidités dans les symptômes et les événements cliniques persistants malgré la prise en charge thérapeutique et s'assurer qu'ils soient bien liés à la maladie. C'est souvent le cas d'une dyspnée persistante dont il faudra s'assurer par exemple qu'elle ne soit pas liée à une obésité morbide par exemple, ou pourquoi pas à une autre pathologie comme une insuffisance cardiaque ou pourquoi pas encore une embolie pulmonaire. On comprend, dans cette évaluation des comorbidités, des pathologies dont la prise en charge améliorerait la maladie index, ou en tout cas les symptômes qui lui étaient jusque-là attribuée. On pourrait prendre l'exemple d'une cimentoplastie venant consolider une vertèbre ostéoporotique et compenser une douleur chronique qui, par là même, permettrait une respiration plus harmonieuse et une

diminution de la dyspnée qui jusque-là était attribuée à l'asthme.

Ainsi on considère que le statut d'asthme difficile à prendre en charge est un statut largement temporaire en attendant que l'on puisse s'orienter soit vers un asthme en réalité sévère, soit vers des situations de diagnostic alternatif, de manque d'adhésion à la prise en charge ou de difficultés liées à des comorbidités (figure 3).

Identifier les asthmatiques difficiles

De manière tout à fait simple et bien connue des cliniciens, le patient asthmatique difficile est celui qui parle souvent de sa maladie ; mais c'est aussi celui qui utilise des traitements de secours et pour lequel le motif de consultation n'était pas forcément celui-ci. En pratique, on propose deux types d'outils très simples pour les identifier et qui sont utilisables et communicables dans la communauté médicale, et en particulier en soins primaires, mais également auprès de toutes les communautés incluant les pharmaciens, les infirmiers, les infirmiers en pratique avancée, et au premier rang les patients eux-mêmes.

Les scores de contrôle

Le 1^{er} outil est l'utilisation d'un score de contrôle comme par exemple le score « ACQ » ou le score entre « ACT » ou tout simplement le score promu par le consensus international « Gina ». On connaît des seuils bien clairs de contrôle et de non contrôle avec ces scores, et tout ceci est rappelé sur la figure 4.

La dose cumulée annuelle de corticoïdes par voie générale

Le 2^e outil est l'utilisation de la dose cumulée annuelle de corticoïdes par voie générale ; ceci est tout à fait simple et faisable notamment à la pharmacie, où la plupart des logiciels de dispensation proposent des doses cumulées annuelles d'un simple click. Ceci est tout à fait applicable notamment à l'occasion de la dispensation d'un traitement anti-asthmatique, par

A. Evaluation du contrôle clinique actuel (idéalement sur les 4 dernières semaines)			
Caractéristiques	Contrôle total	Contrôle partiel	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (\leq à 2 fois par semaine)	> à 2 / semaine	3 caractéristiques ou plus d'asthme partiellement contrôlé
Symptômes nocturnes /réveils	Aucun	Quels qu'ils soient	
Limitation des activités	Aucune	Quelle qu'elle soit	
Utilisation du traitement de secours	Aucun (\leq à 2 fois par semaine)	> à 2 / semaine	
Obstruction* : VEMS ou DEP	Normal (> 80%)	< 80% de la meilleure valeur personnelle (si connue)	
B. Evaluation du risque futur (d'exacerbation, instabilité, déclin accéléré de la fonction respiratoire, effets secondaires)			
Les éléments associés à un risque futur sont: mauvais contrôle, exacerbations dans l'année, admission en soins intensifs dans la vie, VEMS bas, tabagisme, hautes doses de traitement			

FIGURE 4
Les scores de contrôle utilisables dans l'asthme – critères de contrôle évalués sur une semaine (d'après [1])

* Sans recours à un bronchodilatateur, la fonction pulmonaire n'est pas un test fiable pour les enfants de 5 ans et moins. Toute exacerbation devra conduire à une révision rapide du traitement pour s'assurer qu'il est adéquat.

Par définition, une exacerbation qui survient quelle que soit la semaine fait que c'est une semaine d'asthme non contrôlé.

exemple inhalé. Étant donné que le risque de développer de l'ostéoporose, du diabète ou n'importe quel autre effet secondaire de la corticothérapie par voie générale commence aux alentours des 500 mg à 1 g de dose cumulée annuelle, on propose la règle suivante :

- il faut identifier les patients à partir de 1 g de dose cumulée annuelle en l'absence de facteur de risque préexistant face à la corticothérapie par voie générale ;
- et dès 500 mg pour tous les autres patients (les femmes ménopausées face au risque d'ostéoporose, les patients déjà diabétique ou obèse hypertendue, les patients apnéiques par exemple).

Que faire une fois l'asthme difficile identifié ?

L'identification de ces patients avec ces deux types d'outils est donc très simple et, à vrai dire, devrait être faite par les patients eux-mêmes. Les patients ont tendance à sous-estimer leurs symptômes et le niveau de contrôle de l'asthme, maladie souvent considérée comme tout à fait bénigne, d'autant que la conscience des risques liés à la thérapie par voie générale à long terme est très faible dans la population générale, plutôt sujette à connaître les effets secondaires immédiats ou à très court terme. Une fois l'asthme difficile identifié, le plus logique est de référer ce type de patients vers des centres d'expertise pour la prise en charge de l'asthme ; ils pourront réaliser ce travail d'analyse diagnostique, d'évaluation de l'adhésion et des comorbidités avant de devoir recourir à des traitements beaucoup plus spécifiques, parfois complexes et parfois onéreux.

Rappelons encore une fois l'objectif d'une utilisation très raisonnée des corticoïdes systémiques afin de maîtriser les risques qu'ils représentent pour le patient à long terme. Il n'échappera à personne que tous les déterminants de ce que l'on appelle le syndrome métabolique, mal de notre siècle, coïncide parfaitement avec les effets secondaires des corticoïdes. On notera l'impérieuse nécessité en particulier de tests diagnostiques définitifs, non seulement pour éliminer des diagnostics différentiels, mais aussi pour emporter la conviction indispensable à une adhésion optimale. A ce jour, la mesure de la fonction respiratoire est le seul élément définitif de ce diagnostic [1,11].

Prendre en charge l'asthme difficile

Ce n'est pas nécessairement le plus simple des axes de travail à mettre en œuvre pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'asthme qualifié de difficile [12].

On notera la mise à disposition récente de dispositifs inhalateurs connectés permettant certainement d'améliorer la reconnaissance quoi qu'il arrive d'une faible observance. De nouveaux capteurs sonores permettent également d'identifier de l'inobservance involontaire, c'est-à-dire des prises de médicaments régulières mais inefficaces par défaut de manipulation des dispositifs, déjà répétés de si nombreuses fois mais toujours aussi fréquentes [13,14]. On s'aidera facilement du guide Zéphyr promu par la Société de pneumologie de langue française et accessible sur son site.

On sait que la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) est extrêmement sensible aux corticoïdes inhalés. La mesure d'un FeNO élevé de manière répétée chez un patient est un indice

A strategic step by step plan for sparing OCS in severe asthma

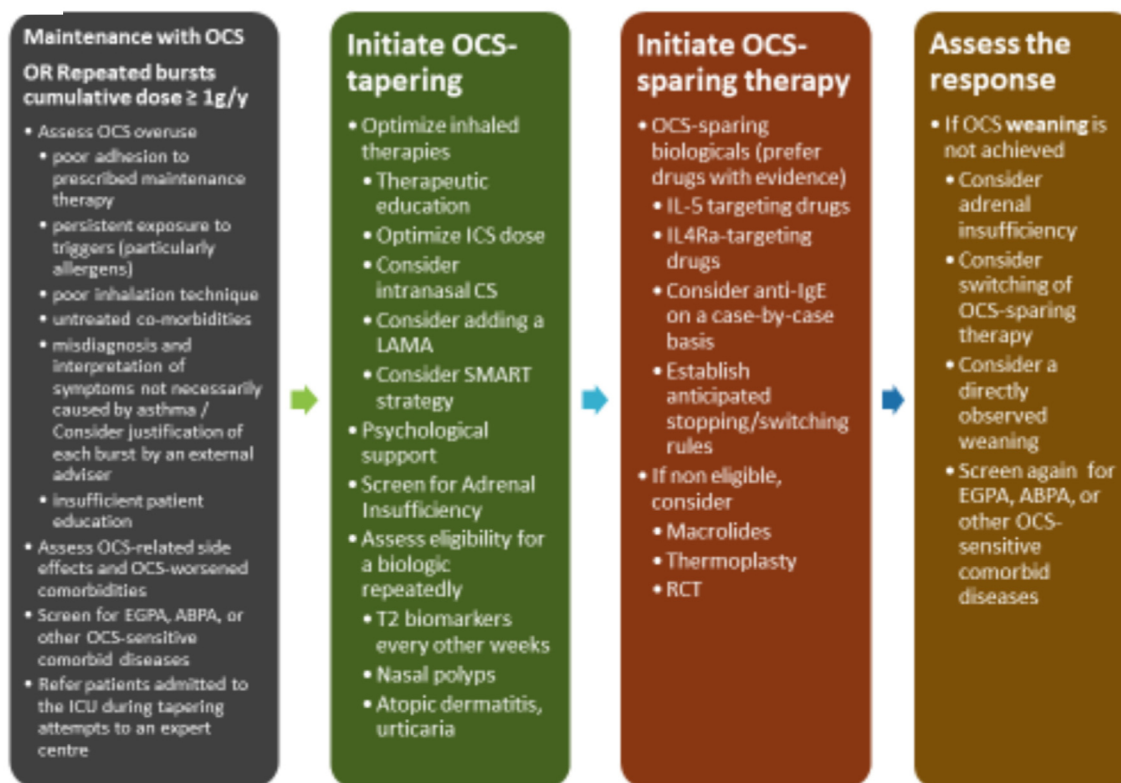


FIGURE 5

Plan en 4 phases édité par la Société de pneumologie de langue française [9]

d'inobservance avec une sensibilité et une spécificité proche des 80 %.

L'éviction allergénique reste un des aspects les plus complexes à mettre en œuvre, faisant appel à des notions beaucoup plus humaines, psychologiques et socio-éducatives d'autant plus que l'exposition est liée à la profession, notamment lorsqu'il n'y a pas d'autre employeur que le patient lui-même. Les différentes méthodes d'éviction allergénique n'ont pas toujours fait l'objet de démonstration fondée sur les preuves de leur efficacité et la conviction pour la justifier n'est pas toujours facile à acquérir, ce d'autant qu'il y a très peu de test de provocation raisonnable à envisager en pratique. Il y a désormais des prises en charge spécifiques possibles qui justifient de s'y intéresser.

La perte de poids, l'activité physique adaptée, le sevrage tabagique, la bonne hygiène de vie en général, sont autant de mesures n'ayant pas forcément fait l'objet d'une évaluation très précise mais pour laquelle de nombreux experts rapportent quelques résultats parfois spectaculaires. C'est peut-être la chirurgie bariatrique qui a été la mieux évaluée dans ce sens et qui montre une réelle amélioration des symptômes de manière

beaucoup plus convaincante que certaines propositions pharmacologiques antiasthmatiques.

Les nouveaux bronchodilatateurs de longue durée d'action associés aux corticostéroïdes inhalés arrivent à avoir un délai d'action aussi court que le salbutamol par exemple. Ainsi des spécialités contenant du formotérol en association à un corticostéroïde inhalé peuvent s'utiliser en stratégie auto-adaptée avec une augmentation de la posologie laissée libre au patient en fonction de ses symptômes, le nombre de bouffées utilisées chaque jour représentant le baromètre de la maladie asthmatique. La logique de cette attitude thérapeutique est d'accepter l'idée qu'une perte de contrôle, et donc une majoration des symptômes, correspond à une majoration de l'inflammation et qu'à celle-ci on lui répond de manière double, en augmentant la dose de bronchodilatateur comme on le faisait auparavant, mais aussi en augmentant la dose d'anti-inflammatoires. Ces stratégies ont montré qu'elles permettaient de réduire le moment où la corticothérapie par voie générale est déclenchée et prévient donc le risque d'exacerbation. Ceci semble donc un schéma bien adapté aux patients peu adhérents, à la condition qu'ils

adhèrent à l'idée de remplacer le bêta 2 agoniste de courte durée d'action (B2CA) par une telle combinaison fixe.

Conclusion

L'asthme difficile à prendre en charge est assez facile à reconnaître, soit par les symptômes, soit par les consommations médicamenteuses qu'il engendre. La démarche doit être

rigoureuse et systématique afin d'identifier les leviers impliqués dans la difficulté, afin de proposer des prises en charge ciblées et spécifiques.

La Société de pneumologie de langue française a édité un plan en 4 phases visant à atteindre tous ces objectifs (*figure 5*) [9].

Références

- [1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]; 2019, <http://www.ginasthma.org>.
- [2] Chanez P, Vachier I, Bourdin A, Halimi L, Godard P. [Difficult asthma]. *Presse Med Paris Fr* 1983 2006;35(10 Pt 2):1497-506.
- [3] Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999;13(5):1198-208.
- [4] Chipps BE, Haselkorn T, Paknis B, Ortiz B, Bleecker ER, Kianifard F, et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(5). 1590-1597.e9.
- [5] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- [6] Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):695-703.
- [7] Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):66-74.
- [8] Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018;11:193-204.
- [9] Bourdin A, Adcock I, Berger P, Bonniaud P, Chanson P, Chenivresse et al C. « How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? ». *Eur Respir Rev* 2020;29:190085 [Eur Respir Rev 2020;29(155)].
- [10] Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet L-P, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1337-48.
- [11] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. - PubMed - NCBI. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(8):1012-20.
- [12] Halimi L, Bourdin A, Mahjoub BA-E, Godard P. Éducation thérapeutique du patient asthmatique. *Presse Med* 2009;38(12):1788-96.
- [13] McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide Suppression in the Identification of Nonadherence in Difficult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(11):1102-8.
- [14] Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(4):454-64.