

Approche diagnostique et thérapeutique d'un asthme difficile

Dre MANON GRANDBASTIEN^a, Dre MANON KOLB^b, Pr CAMILLO RIBI^b et Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1979-83

L'asthme est une maladie chronique dont le contrôle peut être influencé par de nombreux facteurs. Ainsi, en cas d'asthme difficile, l'intensification du traitement médicamenteux n'est pas la seule clé. Ces formes d'asthme nécessitent une prise en charge globale afin de dépister et de prendre en charge l'ensemble des cofacteurs pouvant expliquer le mauvais contrôle. L'objectif de cet article est de décrire la démarche systématisée et multidisciplinaire nécessaire à la prise en charge de ces patients.

Diagnostic and therapeutic approach to difficult asthma

Asthma is a chronic disease and asthma control can be affected by many factors. In case of difficult asthma, intensifying drug therapy is not the key. This type of asthma needs an overall management in order to diagnose and treat each factor known to be associated with poor asthma control. The aim of this article is to describe the structured and systematic approach for these patients.

INTRODUCTION

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes. En 2019, l'OMS estimait que cette maladie touchait 262 millions d'individus dans le monde et était à l'origine de 461 000 décès.¹ Sa prévalence est en constante augmentation, et ce depuis plusieurs décennies.² Actuellement, l'asthme touche 10% des enfants et 6,9% des adultes en Suisse, soit environ 500 000 individus. On chiffre à 24% le nombre d'asthmatiques avec une forme modérée à sévère bénéficiant d'un traitement de palier 4 à 5 selon GINA (Global Initiative for Asthma), à 17% ceux présentant un asthme considéré comme difficile à traiter et à 3,7% ceux avec un asthme sévère.³ L'objectif ici est d'exposer l'approche diagnostique et thérapeutique systématisée d'un asthme difficile.

DÉFINITION

La sévérité de l'asthme est évaluée sur la base du traitement minimal requis afin de permettre son contrôle. Le contrôle est établi sur la base des symptômes et des exacerbations

durant l'année écoulée. Plusieurs outils permettent de juger du contrôle des symptômes de l'asthme: GINA,⁴ scores ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire)⁵ ou ACT (Asthma Control Test)⁶ (tableau 1).

Un *asthme difficile* est un asthme restant non contrôlé malgré un traitement de palier 4 ou 5 selon GINA ou encore un asthme nécessitant un tel traitement pour maintenir son contrôle. Le plus souvent, l'asthme est difficile en raison de cofacteurs comme une mauvaise observance thérapeutique, une mauvaise technique de prise des traitements inhalés, des facteurs environnementaux ou en raison des comorbidités du patient.

L'*asthme sévère* est un sous-groupe de l'asthme difficile. Il s'agit d'un asthme, ici aussi, non contrôlé malgré un traitement de palier 4 ou 5 selon GINA, ou nécessitant cette pression thérapeutique pour maintenir le bon contrôle, et ce malgré la prise en charge des facteurs associés de mauvais contrôle.⁷

TABLEAU 1	Différents scores de symptômes évaluant l'asthme
-----------	--

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test; GINA: Global Initiative for Asthma 2021.

GINA⁴ – 1 réponse positive: mauvais contrôle

Au cours des 4 dernières semaines

- Symptômes diurnes > 2x/semaine? (oui/non)
- Réveil nocturne? (oui/non)
- Traitement de secours > 2x/semaine? (oui/non)
- Limitation dans une activité quelconque par l'asthme? (oui/non)

ACQ⁵ – Score > 1,5: mauvais contrôle (total des points divisé par 6)

Au cours de la dernière semaine, en moyenne

- Vous êtes-vous réveillé-e la nuit à cause de votre asthme? (0-6 points)
- Comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil? (0-6 points)
- Vous êtes-vous senti-e limité-e dans vos activités à cause de votre asthme? (0-6 points)
- Avez-vous été essoufflé-e à cause de votre asthme? (0-6 points)
- Avez-vous noté des sifflements quand vous respirez? (0-6 points)
- Quelle a été votre dose quotidienne de bronchodilatateurs de courte durée d'action? (0-6 points)

ACT⁶ – Score < 20: mauvais contrôle (somme des points)

Au cours des 4 dernières semaines

- Votre asthme vous a-t-il empêché-e de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous? (1-5 points)
- Avez-vous été essoufflé-e? (1-5 points)
- Les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé-e la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin? (1-5 points)
- Combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours? (1-5 points)
- Comment évalueriez-vous la maîtrise de votre asthme? (1-5 points)

^aService de pneumologie, Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
manon.grandbastien@chuv.ch | manon.kolb@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch
christophe.von-garnier@chuv.ch

EST-CE BIEN DE L'ASTHME?

La première étape devant un asthme non contrôlé malgré un traitement inhalé à forte dose est de s'assurer de l'exactitude du diagnostic. En effet, les diagnostics d'asthme sont souvent posés sur la base d'une clinique évocatrice, sans réalisation de tests objectifs. On estime que près d'un tiers des diagnostics d'asthme sont erronés.⁸

Certains éléments objectifs permettent d'affirmer le diagnostic, comme la documentation d'un débit d'air expiratoire variable dans le temps.⁹ Le **tableau 2** illustre les différents critères fonctionnels pour les adultes. Par ailleurs, des tests de provocation bronchique permettent de démontrer une hyperréactivité bronchique qui confirme le diagnostic d'asthme.

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE ET TECHNIQUE DE PRISE DES TRAITEMENTS INHALÉS

L'adhérence au traitement de fond est souvent mise en défaut dans les maladies chroniques. Cinquante pour cent des patients sous traitements inhalés rencontrent des difficultés d'observance et on estime qu'elle est sous-optimale chez près de 80% des asthmatiques sous traitement inhalé de forte intensité.³ Afin de la favoriser au mieux, l'objectif est à la simplification, en privilégiant par exemple un traitement à prise quotidienne et non biquotidienne.

La technique de prise des traitements inhalés est également souvent mise à défaut. On estime que seuls 30% des patients font preuve d'une bonne technique d'inhalation¹⁰ et qu'au contraire 10% commettent une erreur ne permettant pas au principe actif de pénétrer jusqu'aux petites voies respiratoires. De plus, la multiplication des dispositifs est associée à une augmentation du risque d'erreur d'inhalation.¹¹

Lors de la prescription, il convient de proposer un dispositif adapté au patient (à sa force inspiratoire, à sa coordination main-bouche, à sa motricité fine et à son acceptation de

l'utilisation d'une chambre d'inhalation). En cas d'utilisation d'un traitement de fond et de secours différent, il est préférable de rester sur le même type de dispositif. Une instruction de 10 minutes sur l'utilisation correcte d'un inhalateur par un professionnel de la santé a un impact significatif sur le contrôle de l'asthme.¹² Il est donc indispensable de réévaluer à chaque consultation l'adhérence et la technique de prise des traitements. Les patients peuvent aussi avoir recours à des vidéos explicatives sur la technique d'inhalation correcte sur des sites internet (par exemple www.liguepulmonaire.ch/fr/maladies-et-consequences/asthme/inhaler-correctement.html et www.asthma.org.uk/advice/inhaler-videos/).

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Dans 50% des asthmes, une composante allergique est retrouvée.¹³ L'exposition régulière à un allergène entretient l'inflammation des voies aériennes.¹⁴ Un bilan est indispensable pour préciser les sensibilisations du patient. Le premier traitement de l'allergie consiste en l'éviction. Toutefois, même si une réduction de la charge des allergènes respiratoires semble améliorer le contrôle de l'asthme allergique,¹⁵ les mesures d'éviction sont d'efficacité variable et ne sont pas toujours réalisables. Une immunothérapie spécifique peut alors se discuter avec les allergologues. Celle-ci a prouvé son efficacité dans le contrôle de l'asthme,¹⁶ en particulier en cas d'allergie aux acariens insuffisamment contrôlée par les traitements de corticostéroïdes inhalés.

Le tabagisme est aussi un facteur d'entretien de l'inflammation bronchique et de mauvais contrôle de l'asthme. Les asthmatiques fumeurs, en comparaison avec les non-fumeurs, ont davantage de symptômes.¹⁷ Après réduction du tabagisme actif ou passif, une amélioration du contrôle de l'asthme a été observée.¹⁸ D'autre part, plusieurs études démontrent une diminution de la réponse aux corticostéroïdes inhalés chez les patients tabagiques. Le tabagisme favorise aussi le remodelage des voies aériennes et une obstruction bronchique fixée. L'aide au sevrage tabagique est un élément essentiel de la prise en charge globale de l'asthme.

Devant un asthme non contrôlé, il convient aussi d'évoquer une origine professionnelle. Les personnes les plus fréquemment touchées travaillent dans des boulangeries et pâtisseries, salons de coiffure ou dans l'industrie automobile.¹⁹

Enfin, il est essentiel d'analyser l'ensemble des médicaments pris par le patient, en recherchant ceux pouvant favoriser le mauvais contrôle de l'asthme (par exemple AINS, aspirine, bêtabloquants non bêta-1-sélectifs, substitution hormonale).

LES SYMPTÔMES SONT-ILS DUS À L'ASTHME?

Les symptômes d'asthme sont variés et peuvent correspondre à de nombreux diagnostics différentiels ou associés. Il est crucial d'identifier si les plaintes du patient sont expliquées par l'asthme ou un diagnostic alternatif, afin d'éviter une escalade thérapeutique inefficace, voire délétère. Le **tableau 3** illustre les diagnostics différentiels fréquents à l'origine des symptômes apparentés à l'asthme.

TABLEAU 2

Différents critères fonctionnels pour le diagnostic d'asthme

CVF: capacité vitale forcée; DEP: débit expiratoire de pointe; VEMS: volume expiré maximal en 1 seconde.

Critère	Changement
Variabilité excessive des fonctions pulmonaires et limitation du débit expiratoire	Confiance diagnostique augmentée avec variabilité plus importante, rapport VEMS/CVF diminué sur une mesure au minimum
Réversibilité après test au bronchodilatateur	Gain de 12% et 200 ml sur le VEMS ou la CVF (confiance diagnostique augmentée avec 15% et 400 ml)
Variabilité excessive du DEP sur 2 semaines	Variabilité diurne moyenne du DEP > 10%
Amélioration significative des fonctions pulmonaires après 4 semaines de traitement par corticostéroïdes oraux ou inhalés	Gain de 12% et 200 ml sur le VEMS ou 20% de DEP après 4 semaines de traitement, hors contexte infectieux

TABLEAU 3

Principaux diagnostics différentiels de l'asthme

DCV: dyskinésie des cordes vocales; RGO: reflux gastro-œsophagien; STOVAS: syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

Symptômes	Hypothèses diagnostiques
Dyspnée	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie • Obésité • Déconditionnement à l'effort • Syndrome d'hyperventilation • DCV • Crise d'angoisse
Toux	<ul style="list-style-type: none"> • RGO • STOVAS • Médicament • DCV
Oppression thoracique	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopathie • Crise d'angoisse • Syndrome d'hyperventilation
Sibilances	<ul style="list-style-type: none"> • BPCO • Bronchectasies • Cardiopathie • Obésité • DCV

COMORBIDITÉS FRÉQUEMMENT ASSOCIÉES

Rhino-sinusite et polyposse nasosinusienne

Il existe un continuum entre les muqueuses nasales et bronchiques. Un bon contrôle de l'inflammation nasale est alors essentiel au contrôle de l'inflammation bronchique. Une prise en charge optimale des pathologies nasosinusienne permet un meilleur contrôle de l'asthme.

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

La prévalence du RGO est supérieure chez les asthmatiques que dans la population générale. Il est considéré comme un facteur aggravant de l'asthme, mais son rôle reste débattu.²⁰ Les études semblent indiquer qu'un petit groupe de patients asthmatiques puisse tirer un bénéfice clinique et peut-être fonctionnel du traitement du RGO. Il est recommandé de rechercher et traiter systématiquement un RGO chez ces patients.⁴

Obésité

L'obésité est l'un des facteurs clés impliqués dans le mauvais contrôle de l'asthme. La prévalence de l'asthme est plus élevée chez le sujet obèse et le risque d'apparition d'un asthme augmente avec l'IMC.²¹ Par ailleurs, l'asthme du sujet obèse a des caractéristiques différentes: plus sévère, moins contrôlé et associé à une moindre réponse aux corticostéroïdes inhalés.²² La perte de poids s'associe aussi à une diminution de la prévalence de l'asthme et à un meilleur contrôle.²³ Une prise en charge nutritionnelle spécifique, voire une chirurgie bariatrique, doivent être envisagées.

Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

La prévalence du SAOS est élevée chez les patients asthmatiques, et d'autant plus chez les patients présentant un asthme difficile à sévère.²⁴ L'hypoxie intermittente répétée, provoquée par les apnées, est à l'origine d'une inflammation locale

mais aussi systémique favorisant les exacerbations.²⁵ Dans les SAOS modérés, la mise en place d'une pression positive continue améliore le contrôle de l'asthme.²⁶ Il faut donc penser à dépister ce trouble du sommeil.

Syndrome d'hyperventilation (SHV)

Le SHV est défini par une hyperventilation chronique sans cause organique. Il est à l'origine de symptômes variés dont les plus fréquents sont la dyspnée, l'oppression thoracique et les paresthésies. Il s'agit d'un diagnostic différentiel majeur de l'asthme car la présentation clinique peut être similaire, mais ce syndrome peut aussi être associé à l'asthme (SHV secondaire) et favoriser son mauvais contrôle. Cette situation concerne 30% des asthmatiques.²⁷ La prise en charge du SHV n'est pas aisée, une physiothérapie respiratoire ou une psychothérapie peuvent être proposées.

Dyskinésie des cordes vocales (DCV)

Des mouvements paradoxaux des cordes vocales peuvent être retrouvés chez les asthmatiques et être à l'origine d'une perte de contrôle. Les signes à rechercher sont notamment la dysphonie, l'oppression laryngée, les sifflements laryngés ainsi qu'une dyspnée à l'effort intense. Un bilan en phoniatry est alors indiqué.

Autres comorbidités

D'autres facteurs d'ordre psychiatrique ou psychologique sont à l'origine d'une perte de contrôle de l'asthme, ainsi que la précarité sociale ou les troubles de compréhension.

BILAN PARACLINIQUE

Devant un asthme difficile, plusieurs examens complémentaires sont recommandés (tableau 4). L'objectif de ces examens

TABLEAU 4

Bilan paraclinique d'un asthme difficile ou sévère

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; FeNO: fraction exhalée du monoxyde d'azote; GEPA: granulomatose éosinophilique avec polyangéite; IgE: immunoglobuline E; IgG: immunoglobuline G.

Examen complémentaire	Objectif
Scanner thoracique	Rechercher un diagnostic différentiel (bronchectasies, emphysème) ou une éventuelle complication (ABPA)
<ul style="list-style-type: none"> • Bilan allergologique (tests cutanés ± IgE spécifiques) • IgE totales • Taux d'éosinophiles sanguins • FeNO • Taux d'éosinophiles dans expectorations 	Phénotypage de l'asthme pour orienter les traitements biologiques et éventuelles règles d'éviction
ANCA	Dépister une vascularite sous-jacente (GEPA)
IgG et IgE spécifiques aspergillaires	Dépister une ABPA
Autres: test de la sueur, bilan immunitaire, bronchoscopie	À réaliser selon le contexte clinique

sera principalement d'éliminer un diagnostic différentiel ou de dépister une comorbidité associée, mais aussi de préciser le phénotype de l'asthme, afin de pouvoir orienter les traitements de deuxième intention comme les biothérapies.

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE

Un asthme difficile nécessite donc une approche multidisciplinaire avec coordination entre les différents spécialistes impliqués: pneumologues, allergologues, ORL, phoniatres, gastro-entérologues, physiothérapeutes ou encore psychologues, comme résumé dans la **figure 1**. Les corticostéroïdes inhalés constituent la pierre angulaire du traitement avec un dosage qui augmente selon la sévérité des symptômes, comme recommandé par GINA⁴ (**tableau 5**). Ils sont fréquemment associés aux bronchodilatateurs de longue durée d'action. Les bronchodilatateurs de courte durée d'action en revanche n'ont pas leur place dans le traitement de fond.

La base de la prise en charge repose aussi essentiellement sur l'éducation thérapeutique afin de responsabiliser et d'autonomiser au mieux le patient dans le traitement de cette maladie chronique.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

Si les facteurs de mauvais contrôle ne peuvent pas être éliminés, la mise en place d'un traitement biologique est à envisager. Le choix du biologique doit prendre en considération le phénotype de l'asthme, afin d'en obtenir la meilleure efficacité. La **figure 2** reprend les biothérapies et traitements de deuxième intention.

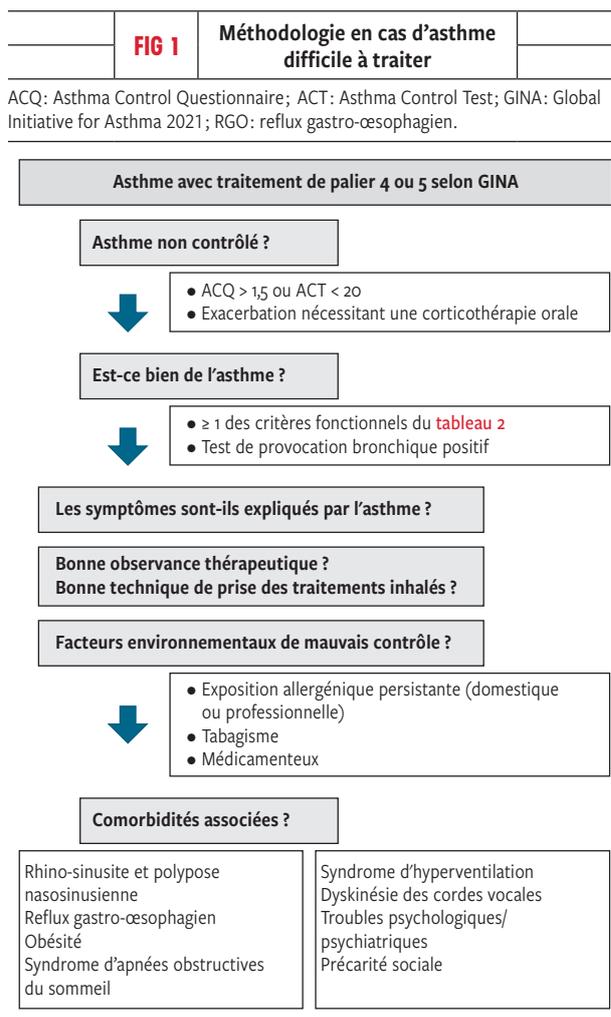


FIG 2 Principales biothérapies et traitements de deuxième intention dans l'asthme²⁹

FeNo: fraction exhalée du monoxyde d'azote; PNEo: polynucléaires éosinophiles; ppb: part par milliard; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin.

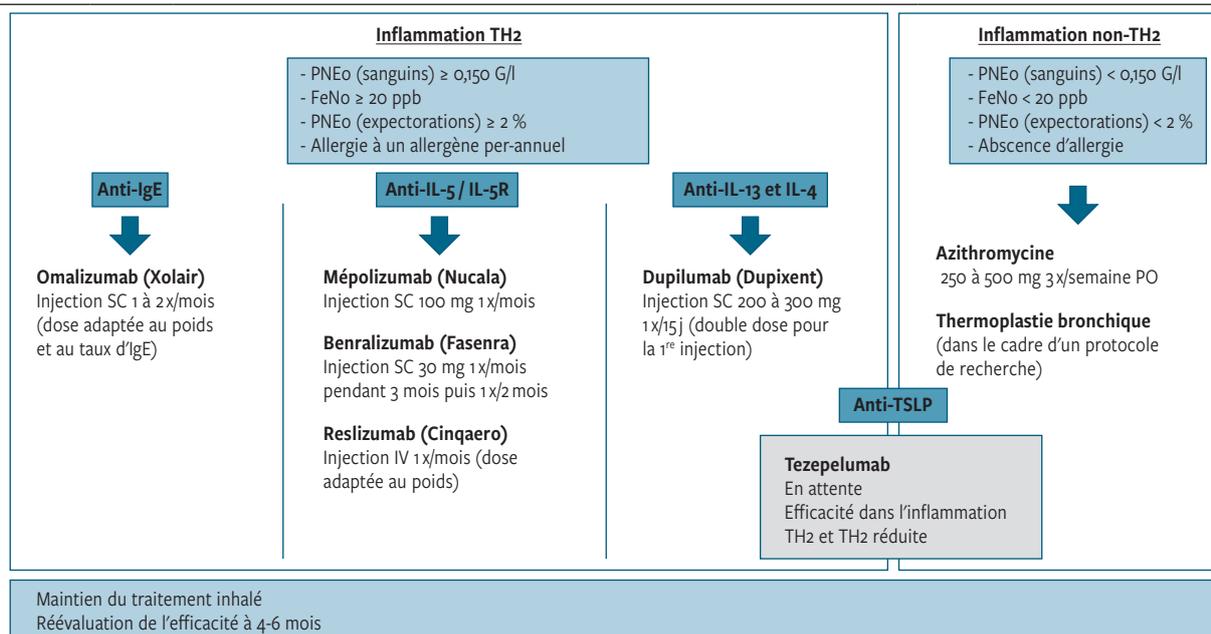


TABLEAU 5

Recommandation de traitement médicamenteux selon GINA

CSI: corticostéroïde inhalé; LABA: bêta2-mimétique à longue durée d'action; SABA: bêta2-mimétique à courte durée d'action.

Paliers		1	2	3	4	5
Traitement préféré	Traitement de fond	CSI + formotérol faible dose à la demande		CSI + formotérol faible dose	CSI + formotérol moyenne dose	CSI + formotérol forte dose + LAMA + biologique
	Traitement de secours	CSI + formotérol faible dose				
Traitement alternatif	Traitement de fond	CSI faible dose en cas de prise de SABA	CSI faible dose	CSI faible dose + LABA	CSI moyenne/forte dose + LABA	CSI forte dose + LABA + LAMA + corticostéroïdes systémiques faible dose
	Traitement de secours	SABA				

(Adapté de réf. 4).

CONCLUSION

La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un asthme difficile nécessite une méthodologie rigoureuse avec recherche de tous les facteurs pouvant influencer le contrôle de l'asthme. L'escalade thérapeutique n'est donc pas la clé chez ces patients et doit être précédée par une attention particulière donnée à l'adhérence thérapeutique, la technique d'inhalation, l'environnement socioprofessionnel et aux comorbidités. Il s'agit alors d'une médecine globale personnalisée, nécessitant une prise en charge par un pneumologue spécialisé ainsi qu'une coordination entre les différents spécialistes concernés.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Devant un asthme difficile, il faut s'assurer de la véracité du diagnostic d'asthme
- L'observance et la technique de prise des traitements inhalés doivent être vérifiées à chaque consultation
- Des facteurs de mauvais contrôle dans l'environnement ou dans les comorbidités du patient sont à rechercher activement
- Les traitements biologiques sont réservés aux patients chez qui les facteurs de mauvais contrôle ont été pris en charge et doivent être prescrits par un pneumologue spécialisé

Conflit d'intérêts: Le Pr Christophe von Garnier reçoit des honoraires pour activité de consultant ou orateur pour des présentations de: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Mundipharma, Novartis, Pfizer, OM Pharma, PneumRx et Pulmonx, Sanofi et Schwabe Pharma AG. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Lond Engl* 2020;396:1204-22.

2 Braman SS. The Global Burden of Asthma. *Chest* 2006;130(Suppl.1):4S-12S.

3 Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, et al. The Prevalence of Severe Refractory Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.

4 **Global Initiative for asthma (GINA). 2021 GINA Report, Global Strategy for ASTHMA MANAGEMENT and Prevention. Disponible sur : ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf

5 Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, et al. Measurement Properties and Interpretation of Three Shortened Versions of the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-8.

6 Schatz M, Kosinski M, Ylaras AS, et al. The Minimally Important Difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-723.e1.

7 **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.

8 Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA* 2017;317:269-79.

9 **Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux P-O, et al. Diagnosis and Management of Asthma - The Swiss Guidelines. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2018;95:364-80.

10 Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016;150:394-406.

11 Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple Inhalers Confuse Asthma Patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-7.

12 Schuermans D, Hanon S, Wauters I, et al. Impact of a Single 10 Min Education Session on Asthma Control as Measured by ACT. *Respir Med* 2018;143:14-17.

13 Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B, et al. Asthma Cases Attributable to Atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1139-45.

14 Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, et al. Inner City Asthma Study: Relationships Among Sensitivity, Allergen Exposure, and Asthma Morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:478-85.

15 Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Asthma Management: a Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-69.

16 Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1715-25.

17 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.

18 Taillé C, Garcia G. [Asthma in adults: Can We Hope for a Life Without Corticosteroids?]. *Presse Medicale Paris* 2019;48:252-4.

19 Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, et al. Reported Incidence of Occupational Asthma in France, 1996-99: the ONAP Programme. *Occup Environ Med* 2003;60:136-41.

20 American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastroianni JG, Anthonisen NR, et al. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.

21 Ford ES. The Epidemiology of Obesity and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*

2005;115:897-909.

22 Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and risk of Adult-Onset Asthma in Women. *Arch Intern Med* 1999;159:2582-8.

23 Bergeron C, Boulet L-P, Hamid Q. Obesity, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1102-4.

24 Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk with Asthma Control in Adults. *Chest* 2010;138:543-50.

25 Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodeling in Severe Asthma. *PLoS One* 2016;11:e0150042.

26 Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma Outcomes Improve with Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Allergy* 2017;72:802-12.

27 Stanton AE, Vaughn P, Carter R, et al. An Observational Investigation of Dysfunctional Breathing and Breathing Control Therapy in a Problem Asthma Clinic. *J Asthma* 2008;45:758-65.

* à lire

** à lire absolument