



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue[☆]

Update of the 2021 Recommendations for the management of and follow-up of adolescent asthmatic patients (over 12 years) under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version

A. Deschildre^{a,*}, R. Abou-Taam^c, D. Drummond^c,
L. Giovannini-Chami^d, G. Labouret^g, S. Lejeune^{a,b},
G. Lezmi^c, M.T. Lecam^h, C. Marguet^{e,f}, H. Petat^{e,f},
C. Taillé^j, S. Wanin^{i,k}, H. Corvol^l, R. Epaud^{m,n,o}

^a Université Lille, CHU Lille, service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Jeanne de Flandre, 59000 Lille, France

^b Centre d'infection et d'immunité de Lille, Inserm U1019, CNRS UMR9017, équipe OpinFIELD: Infections opportunistes, Immunité, Environnement et Maladies Pulmonaires, Institut Pasteur de Lille, 59019 Lille cedex, France

^c Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-enfants malades, APHP, université de Paris, Paris, France

[☆] Coordonnée par Chantal Raherison-Semjen.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.deschildre@chru-lille.fr (A. Deschildre).

^d Service de Pneumo-Allergologie pédiatrique, Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

^e Université de Normandie, UNIROUEN, EA 2456, CHU Rouen, maladies respiratoires et allergiques, CRCM, département de Pédiatrie, et de Médecine de l'adolescent, 76000 Rouen, France

^f Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne (GRAM 2.0), Normandie Université, UNICAEN, UNIROUEN, EA2656, 14033 Caen, France

^g Service de Pneumo-allergologie pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 31000 Toulouse, France

^h Service de pathologies professionnelles et de l'environnement. Centre Hospitalier Inter Communal de Créteil, 94000 Créteil, France

ⁱ Service d'allergologie pédiatrique, hôpital universitaire Armand Trousseau, 75012 Paris, France

^j Groupe Hospitalier Universitaire AP-HP Nord-Université de Paris, hôpital Bichat, Service de Pneumologie et Centre de Référence constitutif des maladies pulmonaires rares ; Inserm UMR1152, Paris, France

^k Unité Transversale d'éducation thérapeutique Sorbonne Université, Paris, France

^l Service de pneumologie pédiatrique, Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm UMR5938, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Trousseau, Paris, France

^m Centre hospitalier intercommunal de Créteil, service de pédiatrie générale, 94000 Créteil, France

ⁿ Université Paris Est Créteil, Inserm, IMRB, 94010 Créteil, France

^o FHU SENEK, Créteil, France

Reçu le 24 mai 2021 ; accepté le 17 juin 2021

Comité de relecture

R. Abou-Taam : service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, université de Paris, Paris, France

J. de Blic : service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital universitaire Necker-Enfants-Malades, université de Paris, Paris, France

L. Chami Giovannini : service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU-Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

H. Corvol : service de pneumologie pédiatrique, Sorbonne université, centre de recherche Saint-Antoine, Inserm UMR_S938, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Trousseau, Paris, France

J.C. Dubus : unité de pneumopédiatrie, CHU Timone-Enfants, 13385 Marseille cedex 5, France ; Aix-Marseille université, IRD, AP-HM, MEPHI, IHU méditerranée-infection, Marseille, France

R. Epaud : centre hospitalier intercommunal de Créteil, service de pédiatrie générale, 94000 Créteil, France ; université Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, 94010 Créteil, France ; FHU SENEK, Créteil, France

C. Marguet : université de Normandie, UNIROUEN, EA 2456, CHU Rouen, maladies respiratoires et allergiques,

CRCM, département de pédiatrie, et de médecine de l'adolescent, 76000 Rouen, France

P. Reix : service de pneumologie allergologie mucoviscidose, hospices civils de Lyon, UMR CNRS 5558, équipe EMET, Lyon, France

Introduction aux recommandations « asthme de l'adolescent »

L'adolescence est, d'après la définition du Larousse, une « période de l'évolution de l'individu, conduisant de l'enfance à l'âge adulte. Elle débute à la puberté (vers 11–13 ans chez la fille, 13–15 ans chez le garçon) et s'accompagne d'importantes transformations biologiques, psychologiques et sociales ». Phase complexe de la vie, marquée par les changements physiques, émotionnels, cognitifs et sociaux, l'adolescence représente donc un moment particulier à la jonction de l'enfance et de l'âge adulte avec un impact sur les manifestations et la prise en charge de l'asthme [1]. C'est pourquoi, des recommandations dédiées à cet âge de la vie sont nécessaires. Elles ont été rédigées par un groupe d'experts pneumo-pédiatres, validées par le conseil scientifique de la SP2A, en lien avec le groupe de travail de la SPLF.

Durant l'adolescence, et donc dès l'âge de 11 ans, l'enfant change, son asthme change, la relation soignant-soigné change. Un point crucial est de comprendre la notion de priorisation des objectifs de vie chez l'adolescent, la maladie étant rarement pour lui au premier plan, contrairement à la vie sociale et l'éveil de la sexualité. Il y a par conséquent une relative antinomie à cet âge de la vie : on ne peut pas être malade et ressembler aux autres jeunes de son âge. Cette situation peut susciter des incompréhensions ou des conflits qu'il faudra anticiper, repérer, et intégrer à la prise en charge. La place et le rôle des parents doit s'effacer au profit de l'adolescent qui devient progressivement acteur à part entière. Une problématique majeure est celle de l'observance, plus faible que celle des enfants plus jeunes ou des adultes [2,3]. Cela s'expliquerait notamment par un déséquilibre physiologique de la maturation cérébrale caractérisée à cette période de la vie par un développement plus rapide du système limbique responsable de l'impulsivité, par comparaison au développement du cortex préfrontal associé à la fonction de contrôle [4]. Il en résulterait des prises de décisions sub-optimales en rapport avec une approche émotionnelle et à court terme [5]. Dans ce contexte, le traitement de fond dont les bénéfices sont attendus sur le long terme a toutes les chances d'être oublié [6]. Ceci est d'autant plus problématique que les adolescents sont sujets à des exacerbations sévères, parfois très rapidement progressives, voire fatales avant qu'ils n'aient pu atteindre une structure hospitalière. Transformer la consultation en s'adressant directement à l'adolescent est indispensable [1]. Réfléchir à une approche du traitement de fond ou de secours en s'appuyant sur de nouveaux schémas ou utiliser les outils numériques du quotidien de l'adolescent (smart-phone par exemple) sont des pistes à l'étude.

L'asthme est une maladie qui débute tôt dans la vie et l'allergie est une caractéristique phénotypique forte chez l'enfant. Ainsi, les données de la cohorte Cobra-Ped réunissant 348 enfants (3–12 ans), montre que la fréquence des sensibilisations allergiques est de 64 % chez les 3–6 ans, 83 % chez les 6 et 12 ans [7]. L'asthme de l'adolescent est aussi majoritairement allergique, et l'asthme sévère est caractérisé par la précocité et l'accumulation des sensibilisations et des comorbidités allergiques, rhinite, dermatite atopique, mais aussi allergie alimentaire [8,9]. Dans la cohorte SARP (188 enfants de 6 à 18 ans, d'âge moyen 11,5 ans, dont 88 ayant un asthme sévère), 89 à 94 % selon l'âge avaient des IgE spécifiques pour au moins un allergène, et plus de 60 % avaient au moins quatre tests positifs [9]. Ce dernier point les différenciait de la population adulte, notamment pour l'asthme sévère. Toutefois, à cette période de la vie, émergent de nouveaux phénotypes tels que l'asthme éosinophilique non allergique [10], l'asthme associé à de nouvelles comorbidités comme l'obésité [11], les problématiques psychologiques, la dyskinésie des cordes vocales, ou le syndrome d'hyperventilation. De nouveaux facteurs de risque comme le tabac, les addictions, l'exposition dans le cadre de la formation professionnelle émergent. Enfin, chez certains, la caractéristique majeure est une altération significative de la fonction respiratoire, voire sa dégradation progressive [12].

Si cette période peut être marquée par l'intensité des manifestations, un travail récent sur une cohorte importante montre aussi que la sévérité de l'asthme peut diminuer à l'adolescence, chez les filles comme les garçons, en particulier quand l'asthme est hyperéosinophilique dans l'enfance [13]. L'asthme pourrait également entrer en rémission, clinique plutôt que fonctionnelle, chez les filles plus que chez les garçons, également d'autant plus qu'il est hyperéosinophilique et surtout que la fonction respiratoire est préservée au diagnostic [14]. Ainsi, l'axiome « sévère un jour, sévère toujours » doit être nuancé chez l'adolescent. L'asthme de l'adolescent doit faire l'objet d'un suivi spécialisé. Certaines situations relèvent de centres experts : asthme sévère, asthme difficile ou résistant, suspicion de diagnostic différentiel. C'est la condition d'une prise en charge optimale et d'un accès aux nouvelles stratégies de traitement ou aux essais cliniques. Enfin, la transition de la pédiatrie à la médecine d'adulte doit être réussie et adaptée à la sévérité de l'asthme.

Les corticoïdes inhalés restent la pierre angulaire du traitement de fond. Il faut absolument rappeler l'importance du bon usage à un âge particulièrement sensible, notamment pour la croissance. Le choix du dispositif et de la dose sont donc des points de vigilance essentiels. Le traitement de l'asthme a considérablement évolué sur les dix dernières années. À tous les stades de sévérité, on avance vers la notion de traitement personnalisé. La maîtrise des exacerbations est un objectif primordial. Elle conditionne l'exposition aux corticoïdes généraux, rarement en traitement de fond à cet âge mais prescrits par cures courtes et (trop) souvent répétées [15]. Les dernières recommandations du GINA (ginasthma.org) mettent en avant le recours dès les premiers paliers des traitements combinant formotérol et corticoïde inhalé (budésonide en premier lieu) à la demande, au lieu des β_2 courte durée d'action ou des corticoïdes à dose faible en traitement de fond. Cette stratégie reste très débattue pour l'asthme léger, d'autant plus chez l'adolescent car les études manquent [16]. En revanche, l'utilisation de cette association en traitement de fond et de secours est une stratégie nouvelle et validée chez l'adolescent [17]. Les biothérapies ont bouleversé le traitement de l'asthme sévère. En dehors de l'omalizumab pour lequel on dispose des résultats d'essais cliniques et d'études en vraie vie, les données concernant les autres biothérapies sont fragmentaires chez l'adolescent [18]. En effet, si ces traitements ont été évalués dès l'âge de 12 ans pour un certain nombre d'entre-elles, le nombre d'adolescents est souvent faible et les données les concernant ne sont pas toujours disponibles ou insuffisantes, à la fois en termes d'efficacité et d'effets secondaires [19]. Le pneumo-pédiatre est donc le plus souvent amené à utiliser ces nouveaux traitements en s'appuyant sur les résultats observés chez l'adulte dans des populations très différentes. Leur impact est pourtant potentiellement autre, notamment sur l'histoire naturelle de l'asthme ou la préservation de la fonction respiratoire. Leurs indications, après une évaluation en centre expert et idéalement discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, ne doivent pas être retardées. Enfin, l'éducation thérapeutique intégrant les particularités et les enjeux de cette tranche d'âge trouve toute sa place dans une gestion globale de l'asthme.

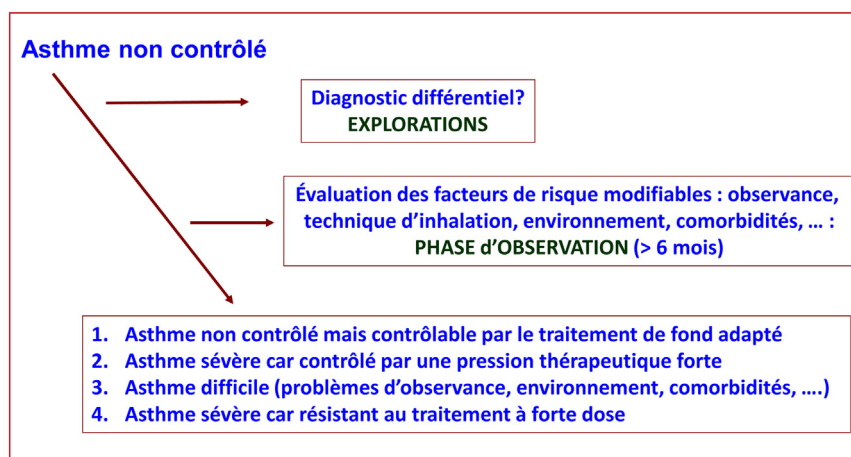


Figure 1. Démarche diagnostique devant un asthme non contrôlé.

L'objectif de ces recommandations dédiées à l'adolescent est donc de développer les conséquences des particularités de cette période de la vie sur la prise en charge de l'asthme. Seront abordés successivement les spécificités en termes de contrôle et de comorbidités, puis le traitement de fond dont les biothérapies, et finalement l'exacerbation ou crise. Un chapitre dédié à la transition vers la médecine d'adulte clôturera ces recommandations.

Évaluation du contrôle et des comorbidités chez l'adolescent asthmatique

L'enjeu de l'évaluation du contrôle de l'asthme est double : d'une part, évaluer l'impact de la stratégie thérapeutique mise en place et éviter des exacerbations sévères menant à la prescription d'une corticothérapie générale voire une hospitalisation, d'autre part, évaluer le risque d'une dégradation de la fonction respiratoire. La notion de contrôle passe par une évaluation des symptômes diurnes, nocturnes, à l'effort et de la fréquence de prise des traitements de secours. En pratique, on l'évalue à chaque consultation sur les événements survenus durant les quatre dernières semaines. La mesure de la fonction respiratoire complète cette évaluation.

En cas d'asthme non contrôlé ou insuffisamment contrôlé, on recherchera les diagnostics différentiels, les comorbidités et facteurs aggravants (Fig. 1). L'évaluation de l'observance est prépondérante à cet âge, où elle est estimée la plus faible par rapport aux enfants plus jeunes ou aux adultes. Cette faible observance, associée aux conduites à risque telles que tabagisme et consommation de cannabis, ainsi qu'à une instabilité psychologique fréquente, confère à cette population une grande vulnérabilité vis-à-vis de son asthme potentiellement sévère.

Mesures cliniques du contrôle

Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les adolescents concernant l'évaluation du contrôle de l'asthme. En consultation, on peut utiliser le score ACT à partir de 12 ans (Asthma Control Test) ou le score ACQ

qui, ≤ 19 ou $\geq 1,5$ respectivement, signent un contrôle insuffisant. D'autres scores intégrant la fonction respiratoire et la pression thérapeutique (CASI : Composite Asthma Score Index, par exemple, non disponible en Français) ont été évalués, en particulier dans l'asthme sévère [20].

Il peut y avoir une discordance entre le contrôle évalué par un score de contrôle et par les critères du GINA [21]. Ainsi, les symptômes nocturnes sont un marqueur de mauvais contrôle de l'asthme, y compris si le score ACT est > 19 . Quand l'adolescent décrit un retentissement sur l'activité, il est important de s'assurer que ces symptômes sont en lien avec l'asthme. Si les symptômes d'effort sont fréquents, on observe aussi en cas d'asthme un défaut d'activité physique et une tendance à la sédentarité afin d'éviter leur survenue, ce dont il faudra s'assurer à l'interrogatoire. Ils peuvent être le témoin d'un asthme non contrôlé quand ils surviennent rapidement pour tout type d'effort. Ils peuvent être en lien avec un asthme induit par l'exercice, en particulier s'ils surviennent à l'arrêt de l'effort, sont favorisés par des circonstances particulières (air froid et sec par exemple), et répondent à l'administration de bronchodilatateurs avant l'effort [22,23]. Ils peuvent enfin correspondre à un syndrome d'hyperventilation, traduire une mauvaise adaptation à l'effort, ou être associés à un autre diagnostic que l'asthme.

Mesures de la fonction respiratoire et biomarqueurs

La fonction respiratoire reste fréquemment dans les limites de la normale, y compris chez des adolescents symptomatiques et dans l'asthme sévère [24]. L'objectif du traitement est d'obtenir et de maintenir un niveau optimal de fonction respiratoire. Le suivi de l'asthme comporte au minimum la réalisation régulière d'une spirométrie avec test aux β_2 -mimétiques, y compris dans l'asthme léger. On recherche une dégradation significative du VEMS ou la permanence d'une réactivité significative aux β_2 -mimétiques, associées au risque de mauvais contrôle ou d'exacerbation [25,26] [A]. La mesure des débits distaux (DEM50, DEMM 25-75) et des volumes pulmonaires complète l'exploration, en particulier dans l'asthme sévère [27]. Réalisée au moment du

diagnostic, la spirométrie est répétée pour rechercher une altération progressive de la croissance pulmonaire et/ou des débits (rapport de Tiffeneau) pouvant aboutir à un niveau anormal à l'âge adulte associé à un risque de développer une BPCO [28].

Le monoxyde d'azote exhalé (FeNO) est un marqueur non invasif de l'inflammation bronchique à éosinophiles, indépendamment des marqueurs d'atopie. Une valeur inférieure à 25 ppb est considérée comme normale chez l'adolescent [29]. Il peut rester élevé dans les asthmes sévères, même après augmentation des doses de corticostéroïdes inhalés, témoignant de la persistance d'une inflammation non contrôlée [30]. La revue *Cochrane* dans une méta-analyse de 2016 ne recommande cependant pas la réalisation systématique de la mesure du FeNO pour le suivi de l'asthme de l'adolescent, puisqu'elle ne retrouvait pas d'association de ce biomarqueur avec le risque d'hospitalisations, les doses de corticoïdes inhalés, les symptômes quotidiens ou la valeur du VEMS. Cette revue montrait en revanche qu'ajuster le traitement en fonction du FeNO entraînait une diminution du nombre d'enfants présentant une exacerbation ou plus [31] [B]. Une étude multicentrique randomisée est en cours pour évaluer l'intérêt du suivi du FeNO pour réduire les exacerbations nécessitant une corticothérapie orale [32].

En cas de symptomatologie d'effort, une épreuve d'effort cardiopulmonaire pourra être réalisée. Chez l'adolescent asthmatique connu, on peut y surseoir si l'administration de bronchodilatateurs avant l'effort est efficace, en faveur du diagnostic d'asthme induit par l'exercice. Il faut cependant rappeler que l'asthme induit par l'effort n'est pas la seule cause de dyspnée d'effort. L'épreuve d'effort permettra d'évaluer les adaptations cardio-circulatoires, ventilatoires et métaboliques et pourra, dans certains cas, permettre la reproduction des symptômes décrits par le patient. Elle pourra donc être utile pour rechercher une autre cause : mauvaise adaptation, voire réel déconditionnement à l'exercice ; hyperventilation ; dyskinésie des cordes vocales [21,22,33] [avis d'experts].

Enfin, l'étude de la cytologie de l'expectoration induite, complexe car demandant la coopération du laboratoire, montre des résultats variables dans le temps et ne semble pas différer de manière significative entre les asthmes sévères et les asthmes légers ou modérés [34]. Son étude et son suivi ne sont pas recommandés en pratique courante [B].

Chez un adolescent asthmatique non contrôlé, quelles stratégies ?

La Fig. 1 illustre la démarche par étape, pouvant aboutir au diagnostic d'asthme difficile, d'asthme sévère mais contrôlé par le traitement, d'asthme sévère résistant ou réfractaire.

Première étape

Diagnostiques différentiels ?

Comme chez l'enfant plus jeune, il faut penser aux séquelles d'infections virales et aux pathologies malformatives. Il faut également évoquer les séquelles de la prématurité ou de la dysplasie bronchopulmonaire et les étiologies congénitales des bronchopathies chroniques obstructives (mucoviscidose, déficit immunitaire, dyskinésie ciliaire

primitive). La réalisation d'une tomодensitométrie thoracique est indispensable dans l'exploration à la recherche d'un diagnostic différentiel. Une prise en charge dans un centre pédiatrique spécialisé est recommandée pour réaliser les examens complémentaires et préciser le diagnostic [avis d'experts].

L'observance du traitement est-elle satisfaisante ?

Le contrôle de l'asthme chez l'adolescent est dépendant de l'observance thérapeutique. Or, l'adolescence est la période de la vie où les patients sont les moins observants [35], avec un asthme non contrôlé dans plus de la moitié des cas, et donc un retentissement sur la qualité de vie et une augmentation de l'absentéisme scolaire [36]. L'absence d'observance est le principal facteur de risque de décès par asthme aigu grave des adolescents [37]. A contrario, l'observance des corticoïdes inhalés est un facteur protecteur réduisant le risque d'exacerbation asthmatique sévère et la mortalité à tout âge [38].

Les adolescents sont souvent responsabilisés par les parents sur la prise du traitement inhalé : à l'âge de 11 ans, les parents laissent 50 % du temps la responsabilité de la prise du traitement inhalé à leur enfant sans le surveiller, ce chiffre monte à 75 % à 15 ans et 100 % à 19 ans [39]. Devant l'ambivalence des adolescents vis-à-vis de leurs parents et des relations pouvant être conflictuelles, on peut proposer qu'une partie de la consultation puisse se dérouler sans les parents, afin notamment d'aborder l'observance. Son évaluation reste globalement déclarative. On peut s'aider du questionnaire de Morisky validé initialement chez l'adulte hypertendu [40], mais pas chez l'adolescent. La plupart des mesures objectives, telles que le taux de renouvellement des ordonnances surestiment l'adhésion. Les dispositifs de surveillance électronique actuels, bien qu'utiles, ont besoin d'une plus grande précision pour garantir que l'actionnement et l'inhalation sont réels, et ils doivent être abordables pour une utilisation de routine [41] [avis d'experts].

Les freins à une bonne observance thérapeutique doivent être pris en compte : attitude défiant vis-à-vis des professionnels de santé, déni de la maladie et de sa gravité, difficultés psychosociales, refus de prendre un médicament devant ses pairs [42]. Concernant les actions visant à améliorer l'observance thérapeutique, elles sont souvent complexes et peu efficaces [43]. Le développement des nouvelles technologies permet d'imaginer des interventions par des systèmes de rappel audiovisuels, par exemple par SMS [44]. La connaissance de la maladie étant un facteur d'amélioration de l'observance [45], il est recommandé de proposer aux adolescents de participer aux programmes d'éducation thérapeutique [avis d'experts].

La technique de prise des systèmes d'inhalation est-elle correcte ?

L'utilisation non optimale des divers systèmes d'inhalation est très fréquente, y compris pour les systèmes poudre (entre 30 et 40 %), et elle est corrélée à un contrôle insuffisant de l'asthme et au risque d'exacerbation [46]. L'utilisation des dispositifs doit idéalement être réévaluée à chaque consultation en privilégiant autant que possible un même système pour les traitements de fond et de secours [avis d'experts].

Deuxième étape : rechercher et traiter des facteurs aggravants

Exposition aux allergènes domestiques

Par rapport aux autres tranches d'âge, il n'y a pas de recommandations spécifiques pour l'adolescent.

Pollution intérieure, tabagisme, cannabis

La consommation de tabac et de cannabis est plus élevée chez les adolescents et jeunes adultes que chez les adultes plus âgés [47]. Elle est également corrélée à un risque plus important d'asthme chez les adolescents [48]. Il est donc recommandé de la rechercher systématiquement à l'interrogatoire à chaque consultation [avis d'experts]. Les adolescents asthmatiques fumeurs ont un risque accru de dépendance nicotinique comparativement aux non asthmatiques, d'autant plus qu'ils sont symptomatiques [49]. Il faudra utiliser des outils adaptés à l'adolescent pour évaluer le risque de dépendance comme le questionnaire Hooked on Nicotine Checklist (HONC), qui a été traduit en français [50,51].

La prévalence de l'usage de la cigarette électronique est également plus élevée chez les adolescents. Ainsi, près de la moitié d'entre eux l'ont expérimentée au moins une fois et 2,5 % déclarent vapoter quotidiennement [52]. Son utilisation, même occasionnelle, est associée à l'augmentation de symptômes bronchiques et de la prévalence de l'asthme chez l'adolescent [53,54].

Troisième étape : rechercher et traiter des pathologies associées

Rhino-sinusite chronique

Une rhinite sévère non contrôlée est associée à un moins bon contrôle de l'asthme [55] [A].

Allergies alimentaires

À l'adolescence, la présence d'une allergie alimentaire est une comorbidité fréquente en cas d'asthme sévère allergique et un facteur de risque d'asthme aigu grave [56,57]. L'asthme constitue également un marqueur de sévérité dans l'allergie alimentaire chez l'adolescent et est un facteur de risque de décès en cas d'anaphylaxie [58,59]. La susceptibilité de cette population pourrait être liée aux conduites à risque et à une mauvaise perception de la sévérité de l'anaphylaxie par les patients.

D'après les recommandations Européennes sur la prise en charge de l'anaphylaxie, la prescription d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline est recommandée en cas d'asthme non contrôlé ou d'asthme modéré à sévère, associé à l'allergie alimentaire, pour traiter une anaphylaxie déclenchée par une ingestion accidentelle [60] [C].

Reflux gastro-œsophagien

Comme chez l'adulte, le RGO est rapporté chez l'adolescent asthmatique à tout niveau de sévérité, en particulier en cas d'obésité associée [24,61]. Il n'y a pas de preuve quant au bénéfice du traitement médical anti-acide sur le contrôle de l'asthme [62] [C].

Syndrome d'hyperventilation

Le syndrome d'hyperventilation est une manifestation fonctionnelle respiratoire fréquente chez l'adolescent, en particulier la fille [63]. Il comprend une variété de

symptômes somatiques et psychologiques, affectant plusieurs systèmes, en lien avec une hyperventilation physiologiquement inappropriée, survenant le plus souvent après un facteur déclenchant comme l'effort.

Son diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux et le remplissage d'un questionnaire de Nijmegen [64]. La réalisation d'une épreuve d'effort cardiopulmonaire ou d'hyperventilation pourra permettre de reproduire les symptômes.

Sa prise en charge est multidisciplinaire. Comme chez l'adulte, la kinésithérapie respiratoire avec exercices de respiration n'a pas fait la preuve de son efficacité [65,66] [avis d'expert].

Dyskinésie des cordes vocales

Les manifestations de dyskinésie des cordes vocales s'installent pendant l'adolescence. La symptomatologie survient de manière très brutale et est bruyante, contrastant avec l'absence d'hypoxémie. Il faudra rechercher chez l'adolescent un facteur déclenchant éventuel, comme un stimulus émotionnel ou un effort.

Le diagnostic repose, idéalement, sur l'endoscopie pericritique et/ou la réalisation d'une courbe débit-volume avec courbe inspiratoire, aplatie dans ce contexte [67]. La réalisation d'une épreuve d'effort, éventuellement couplée aux examens pré-cités pourra permettre de reproduire les symptômes et de faire le diagnostic [32].

La prise en charge devra être la plus précoce possible chez l'adolescent pour limiter la chronicité et sera multidisciplinaire : rééducation phoniatrice, psychothérapie associée à la prise en charge de l'asthme [68,69] [avis d'expert].

Obésité

L'obésité se développe le plus souvent à l'adolescence, en particulier chez la fille. Elle majore le risque d'apparition de l'asthme à cette période, de façon plus marquée chez le garçon [70]. Elle est associée à la survenue de symptômes d'effort avec une augmentation significative de la perception de la dyspnée chez la jeune femme obèse [71,72]. L'association d'une obésité majore non seulement le risque d'exacerbation mais aussi le risque d'hospitalisation pour exacerbation et allonge la durée d'hospitalisation et de recours aux thérapeutiques d'urgence chez l'adolescent [73,74].

Plusieurs études, hétérogènes, ont évalué l'impact d'une réduction pondérale sur le contrôle de l'asthme à moyen terme, jamais au-delà de la première année [75]. En particulier, un essai contrôlé randomisé chez l'adulte a montré un bénéfice à un an d'un programme de réduction pondérale incluant un régime hypocalorique et des mesures éducatives, avec une perte de poids moyenne de 11 % et une amélioration des scores de symptômes d'asthme, de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations [76]. Une prise en charge spécifique dans le but d'une réduction pondérale est donc indiquée chez la personne asthmatique obèse pour améliorer le contrôle de l'asthme [C]. Il n'y a toutefois pas d'étude menée spécifiquement chez l'adolescent. Il n'y a pas non plus d'étude ayant montré l'impact positif d'une réhabilitation à l'effort sur le contrôle de l'asthme chez l'adolescent obèse [avis d'expert].

Syndrome d'apnées du sommeil

C'est une comorbidité à rechercher à l'interrogatoire, en particulier si l'adolescent est en surpoids ou en cas d'asthme difficile. En effet, il a été montré un impact significatif de la qualité du sommeil nocturne sur la qualité de vie et la perception du contrôle chez l'enfant et l'adolescent asthmatique [77] [C]. Chez l'adulte, l'existence d'un SAOS serait associée à l'augmentation du risque d'exacerbation sévère [78].

Retentissement psychologique, troubles anxiodépressifs et conduites à risque

Il est décrit une altération de la qualité de vie chez l'adolescent asthmatique [79]. Les troubles anxieux peuvent s'installer à l'adolescence et sont plus fréquents chez l'adolescent asthmatique, avec au moins un symptôme anxieux ou dépressif chez 16,3 % des adolescents asthmatiques contre 8,6 % des non asthmatiques [80,81]. Ces troubles sont fréquemment associés au syndrome d'hyperventilation, à la dyskinésie des cordes vocales, à l'obésité, aux addictions. Les facteurs de risque communs sont le sexe féminin, l'asthme non contrôlé et sévère, associé à d'autres comorbidités atopiques ou à un début tardif et à une consommation tabagique. Ils peuvent s'associer à une surconsommation de β_2 d'action rapide, fréquente chez l'adolescent et le jeune adulte, à rechercher à l'interrogatoire [82]. Enfin, comme cité précédemment des conduites addictives se développent fréquemment chez l'adolescent. Des difficultés psychologiques doivent donc être recherchées, en particulier quand l'asthme est difficile [avis d'experts]. Une prise en charge en psychothérapie peut alors être proposée [83] [C].

Identifier et prendre en charge les formes cliniques particulières rares

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est exceptionnelle chez l'adolescent et doit conduire à rechercher une mucoviscidose [avis d'expert]. Plusieurs travaux ont montré la présence fréquente d'une sensibilisation fongique, notamment au genre *Aspergillus*, dans l'asthme sévère de l'enfant et de l'adolescent, avec une majoration du risque d'exacerbation et un impact négatif sur la fonction respiratoire [84,85]. Dans cette situation, ces sensibilisations doivent donc être recherchées [avis d'expert].

Recommandations

- Chez l'adolescent, il est recommandé d'évaluer avec précision tous les symptômes, en particulier nocturnes et à l'effort, révélateurs du mauvais contrôle (G1).
- Chez l'adolescent, Il est recommandé de réaliser une évaluation de la fonction respiratoire au moment du diagnostic et pendant le suivi afin de rechercher un trouble ventilatoire obstructif et sa réversibilité et une éventuelle dégradation progressive et de tenir compte d'une altération des débits distaux ou des volumes pulmonaires. Toutefois, la spirométrie peut être dans les limites de la normale, y compris dans les asthmes sévères (G1).
- Il n'est pas recommandé de mesurer systématiquement le NO exhalé pour évaluer le contrôle de l'asthme (G2).

- En cas d'asthme non contrôlé avec symptômes à l'effort au premier plan, il est recommandé d'évoquer des diagnostics différentiels de dyspnée d'effort et de réaliser le cas échéant une épreuve d'effort cardio-pulmonaire (G2).
- Il est recommandé de rechercher un syndrome d'hyperventilation, fréquent chez l'adolescent, par une démarche rigoureuse, incluant le questionnaire de Nijmegen, et d'instaurer le cas échéant une prise en charge multidisciplinaire (G2).
- Il est recommandé de rechercher les manifestations de dyskinésie des cordes vocales pouvant survenir de manière brutale et bruyante chez l'adolescent. Une prise en charge multidisciplinaire précoce pour limiter la chronicité est recommandée (G2).
- Devant la suspicion d'un diagnostic différentiel ou la persistance d'un trouble ventilatoire obstructif inter-critique franc ($VEMS/CV < 0,7$), une consultation dans un centre pédiatrique spécialisée est recommandée (G1).
- Devant un asthme restant symptomatique sous traitement adapté, il est recommandé de toujours évoquer un défaut d'observance, une mauvaise technique d'inhalation et de recourir le cas échéant à un programme d'éducation thérapeutique (G1).
- Il est recommandé de rechercher systématiquement un tabagisme actif et un vapotage (G1).
- La prescription d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline et une éducation à son utilisation sont recommandées en cas d'asthme associé à une allergie alimentaire, en particulier en cas d'asthme non contrôlé ou modéré à sévère (G1).
- Il est recommandé de rechercher les troubles anxiodépressifs fréquents chez l'adolescent asthmatique et à l'origine d'un retentissement sur le contrôle et la qualité de vie, pouvant justifier une prise en charge (G1).
- En cas de surpoids pouvant être associé à la majoration des symptômes respiratoires et au risque accru de recours aux urgences ou d'hospitalisation, une prise en charge spécifique est recommandée (G2).

Adaptation du traitement de fond chez l'adolescent

L'adaptation du traitement de fond chez les adolescents asthmatiques doit tenir compte des particularités phénotypiques de l'asthme dans cette tranche d'âge (forte composante allergique, coexistence d'un surpoids ou d'une obésité, par exemple), des éventuelles expositions à risque (allergènes, tabagisme), et des problématiques d'observance fréquentes. Elle doit également prendre en compte l'impact potentiel des corticoïdes sur un organisme en croissance, et les risques futurs liés à l'usage des corticoïdes, plus particulièrement par voie générale (complications cardiovasculaires, endocriniennes, ophtalmiques et osseuses). La prise en charge de l'adolescent asthmatique doit tenir compte des modifications psychoaffectives, et du déni de la maladie, propres à cette période de la vie. Elle se conçoit de manière transversale (prise en charge des comorbidités et du contexte psychoaffectif), personnalisée (adaptée au phénotype) et dynamique, avec adaptation de la pression médicamenteuse selon les variations des symptômes, le niveau de contrôle, et le risque de

Tableau 1 Évaluation de l'adolescent asthmatique.

Questions	Éléments à analyser
1. Est-ce bien un asthme ?	Atopie Nature et variabilité des symptômes Variabilité de l'obstruction bronchique spontanément, après bronchodilatateur, ou après un test de provocation bronchique
2. Évaluer la sévérité	Symptômes des derniers mois (crises et contrôle) Nombre de cures de corticoïdes systémiques EFR : obstruction bronchique
3. Vérifier si le traitement est adapté	Retentissement : activité, sommeil, psychique, qualité de vie, absentéisme scolaire Technique d'inhalation : utilisation d'un spray avec chambre d'inhalation-embout buccal à proposer en cas de persistance des symptômes sous traitement pris par inhalateur de poudre sèche (<i>diskus</i> , <i>turbuhaler</i> , <i>breezhaler</i> par exemple) Observance évaluée Plan d'action écrit remis
4. Rechercher et prévenir les facteurs déclenchants	Évaluer connaissances et objectifs du patient Infections virales Allergènes (acariens, pollens, animaux) Environnement quotidien : humidité, moisissures Changements de temps Effort Tabac, cannabis, polluants Stress, anxiété
5. Rechercher et traiter les comorbidités	Allergiques : allergie alimentaire IgE médiée, rhino-conjonctivite allergique Non allergiques : obésité, rhino-sinusite, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'hyperventilation, dyskinésie des cordes vocales, SAOS
6. Établir le profil du patient	Allergique Éosinophilique (éosinophilie sanguine, FeNO, LBA, expectoration induite) Obstructif Présence de comorbidités et de facteurs modifiables

	Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités				
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond : 1 ^{ère} intention		CSI dose faible	CSI dose faible +BDLA	CSI dose moyenne +BDLA	Consultation spécialisée ou évaluation en centre expert CSI dose forte +BDLA +/- tiotropium ou +/- azithromycine ou +/- biothérapie: - Omalizumab - Mépolizumab - Dupilumab
Traitement de fond : alternative		ALT	CSI dose moyenne CSI dose faible +ALT	CSI dose forte CSI dose moyenne +ALT	
Traitement associé	Ajout ITA si allergie aux acariens ou pollens (asthme peu symptomatique, VEMS > 70%)*				
Traitement de secours	BDCA à la demande				
			CSI-formotérol à la demande, si en traitement de fond (technique d'inhalation du système poudre maîtrisée; budésonide=100, 160 ou 200 µg/dose; traitement des symptômes mais pas de la crise)		

Figure 2. Traitement de l'asthme de l'adolescent.

* : non recommandé dans l'asthme sévère sauf avis en centre expert.

Encadré 1 : Objectifs du traitement de l'asthme chez l'adolescent

Absence de manifestations cliniques : absence de crise et bon contrôle des symptômes (voir [Encadré 2](#))
 Maintien d'EFR normales (voir [Encadré 3](#))
 Maintien d'activités normales (scolarité, activité physique)
 Maintien d'une qualité de vie et de sommeil optimale
 Dose minimale efficace de corticostéroïdes inhalés

Encadré 2 : Évaluation du contrôle des symptômes d'asthme

Au cours des 4 semaines précédentes

- Symptômes diurnes > 2 fois/semaine : Oui = 1, non = 0
 - Réveil nocturne à cause de l'asthme : Oui = 1, non = 0
 - Besoin traitement de secours > 2 fois/semaine : Oui=1,non=0
 - Limitation des activités à cause de l'asthme : Oui=1,non=0
- Score = 0 : bon contrôle
 Score = 1 ou 2 : contrôle partiel
 Score = 3 ou 4 : mauvais contrôle

Encadré 3 : Critères définissant une EFR normal chez l'adolescent asthmatique (≥ 12 ans) [215]

VEMS pré-bronchodilatateur, CVF et VEMS/CVF > $-1,64$ z-score
 Absence de réversibilité (différence entre la mesure post- et pré-bronchodilatateur = Δ)
 La réversibilité est définie par Δ VEMS ET/OU Δ CVF ≥ 12 % ET ≥ 200 mL
VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

Encadré 4 : Facteurs de risque de crises d'après le GINA (ginasthma.org)

Persistance des symptômes
 Asthme non contrôlé
 ≥ 1 crise sévère au cours des 12 derniers mois
 Anomalies fonctionnelles
 VEMS pré-bronchodilatateur < $-1,64$ z-score
 Réversibilité du VEMS (voir [Encadré 3](#))
 Comorbidités
 Allergiques : allergie alimentaire IgE médiée, rhino-conjonctivite allergique
 Non allergiques : obésité, rhino-sinusite, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'hyperventilation, dyskinésie des cordes vocales, SAOS
 Traitement inadéquat
 Observance, technique d'inhalation incorrectes
 Posologie des CSI inadaptée, utilisation importante des traitements de secours
 Expositions persistantes
 Allergéniques en cas de sensibilisation
 Tabagisme, moisissures, pollution
 Antécédents
 Hospitalisation aux soins intensifs, en réanimation ; intubation
VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde ; SAOS : syndrome apnées obstructives du sommeil ; CSI : corticostéroïdes inhalés.

crise. Enfin, la prise en charge des adolescents asthmatiques s'envisage dans le cadre d'une transition progressive et accompagnée vers une prise en charge en médecine adulte, en donnant au patient les moyens de devenir actif et autonome dans la prise en charge de sa pathologie. L'évaluation de l'asthme de l'adolescent et les objectifs du traitement sont résumés dans le [Tableau 1](#) et l'[Encadré 1](#). Le traitement de l'asthme de l'adolescent est résumé dans la [Fig. 2](#).

Palier 1 – Adolescents ayant un asthme léger paucisymptomatique (asthme léger)

Les adolescents avec un asthme contrôlé ([Encadré 2](#)), ou très peu symptomatique (symptômes ou recours au traitement de secours < 2 fois par mois sur les derniers mois), n'ayant présenté aucune crise sévère au cours des 12 derniers mois et avec des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) normales ([Encadré 3](#)) en l'absence de traitement de fond sont considérés comme ayant un asthme léger paucisymptomatique, et correspondent au palier 1 du GINA.

Le GINA indiquait jusqu'à 2019 que le traitement recommandé chez ces adolescents était l'utilisation à la demande de β_2 -mimétiques de courte durée d'action (BCDA). Le groupe de travail maintient cette recommandation [A].

Les adolescents ayant un asthme léger paucisymptomatique peuvent présenter des crises sévères [86]. Bien qu'aucune donnée spécifique ne soit disponible chez les adolescents paucisymptomatiques sans traitement de fond, les dernières recommandations 2019 du GINA indiquent qu'en cas d'asthme léger correspondant au palier 1, le traitement à privilégier est l'association budésonide-formotérol à la demande plutôt qu'un BCDA à la demande [87]. Des données récentes [88–90] indiquent que l'association budésonide-formotérol à la demande, mais sans traitement de fond par la même association, pourrait être plus efficace pour prévenir les crises sévères que l'utilisation d'un BCDA seul à la demande chez les adolescents. Le groupe de travail estime que le niveau de preuve reste insuffisant dans cette tranche d'âge pour recommander cette pratique en première intention et ne retient donc pas cette indication [C].

Enfin, l'usage des β_2 -mimétiques de longue durée d'action (BLDA) seuls est contre-indiqué chez l'asthmatique.

Palier 2 – (asthme léger)

Les adolescents dont l'asthme est symptomatique, c'est à dire des symptômes ou des besoins en traitement de secours ≥ 2 par mois sur les derniers mois ou partiellement ou non contrôlé sans traitement de fond, ou présentant des facteurs de risque de crises ([Encadré 4](#)), ont un asthme justifiant la mise en oeuvre d'un traitement de fond.

Tableau 2 Doses quotidiennes de corticostéroïdes inhalés chez l'adolescent asthmatique (≥ 12 ans).

Molécules	Doses quotidiennes de CSI ($\mu\text{g}/\text{jour}$)		
	Faibles	Moyennes	Fortes
Budésonide (DPS)	100–320	400–600	≥ 800
Béclométasone dipropionate (AD)	250	500–750	≥ 1000
Béclométasone dipropionate (AD)-particules extrafines	100	200–300	≥ 400
Ciclésone (AD)	80	160	≥ 320
Fluticasone propionate (AD ou DPS)	100–200	250–< 500	≥ 500
Fluticasone furoate (AD)	–	92	184
Mométasone furoate (DPS)	62,5	127,5–200	260–400

Le groupe de travail considère que les doses de CSI sont fortes dès 500 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'équivalent propionate de fluticasone. Cela est justifié par le fait que : l'efficacité des CSI au-delà de 200–250 μg d'équivalent fluticasone atteint rapidement un plateau. Le bénéfice de l'augmentation des CSI à des doses supérieures sur les symptômes et la fonction respiratoire est modeste, alors que le risque d'effets indésirables augmente. Les doses faibles à modérées sont suffisantes chez la plupart des patients. Les adolescents asthmatiques peuvent être exposés aux corticoïdes par voie inhalée, nasale, cutanée et systémique. Les effets indésirables des corticoïdes se cumulent. Les biothérapies ont l'AMM lorsque l'asthme persiste malgré l'utilisation de fortes doses de CSI associées à un autre traitement de fond.
DPS : dispositif poudre sèche ; AD : aérosol doseur.

Tableau 3 Initiation thérapeutique selon les situations, chez un adolescent sans traitement.

Crises sévères fréquentes (1)	Symptômes fréquents (2)	EFR anormale (3)	Proposition thérapeutique privilégiée
–	–	–	Pas de traitement de fond
+	–	–	CSI dose faible à modérée $\pm$ BLDA
+	+	–	CSI dose modérée à forte + BLDA
+	–	+	CSI dose modérée à forte + BLDA
+	+	+	CSI dose modérée à forte + BLDA
–	+	–	CSI dose faible à modérée $\pm$ BLDA
–	+	+	CSI dose faible à modérée + BLDA
–	–	+	CSI dose faible à modérée $\pm$ BLDA

(1) : Crises sévères fréquentes : ≥ 2 crises traitées par corticothérapie générale par an. (2) Symptômes fréquents : symptômes ou recours au traitement de secours ≥ 2 par mois sur les derniers mois, OU contrôle partiel ou mauvais. (3) EFR anormale : cf critères de l'encadré BLDA : bronchodilatateur de longue durée d'action. CSI : corticostéroïdes inhalés.

Toute initiation thérapeutique doit être ré-évaluée 3-6 mois plus tard. Le traitement sera le cas échéant diminué au palier inférieur en l'absence de symptôme, de facteur de risque de crise, et en cas d'EFR normale. Il sera augmenté au palier supérieur s'il persiste des symptômes et/ou des crises et/ou si l'EFR est anormale.

Chez ces patients, un traitement de fond est indiqué, en première intention et au minimum par un CSI à faible dose (Tableaux 2 et 3) [A]. L'utilisation de CSI permet une réduction de la fréquence et de la sévérité des crises, l'amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire. Les CSI sont initiés en deux prises par jour (à l'exception du ciclésone, en une seule prise). Lorsque les objectifs du traitement sont atteints (Encadré 1) pendant 3–6 mois, les CSI peuvent éventuellement être stoppés. Néanmoins, le choix de maintenir la même dose peut être justifié en fonction des caractéristiques de l'asthme et notamment de l'existence de facteur de risque de crise ou de la saisonnalité des symptômes. Dans ce cas, une prise unique quotidienne de la même dose totale peut être proposée pour améliorer l'observance [91,92].

D'autres options ont été évaluées et sont proposées dans les recommandations du GINA depuis 2019, en particulier l'utilisation de l'association budésonide–formotérol à la demande. L'étude SYGMA1, portant sur 3836 adolescents (12 % de la population) et adultes avec un asthme

correspondant au palier 2, a comparé en double aveugle contre placebo l'association budésonide–formotérol à la demande pendant 1 an, à deux autres stratégies : utilisation de BCDA (terbutaline) à la demande, d'une part, et traitement de fond par budésonide et BCDA à la demande, d'autre part. Parmi eux, 19,7 % avaient présenté une crise sévère dans l'année précédant l'inclusion. Les patients du bras budésonide–formotérol à la demande avaient un meilleur score composite de contrôle de l'asthme que ceux du bras terbutaline à la demande, mais un moins bon score que ceux du bras budésonide en traitement de fond [88]. Cette stratégie était associée à une réduction significative de 64 % du taux de crises sévères, c'est-à-dire traitées par corticoïdes généraux au cours de l'année par rapport au bras terbutaline. Bien qu'il s'agisse d'un objectif secondaire, la différence était non significative par rapport au bras budésonide. L'étude SYGMA 2 a évalué en double aveugle sans placebo l'association budésonide–formotérol à la demande vs budésonide (200 $\mu\text{g} \times 2$) en traitement de fond + terbutaline à la demande, chez 4176 adolescents

(9,8 %) et adultes avec un asthme léger nécessitant un traitement de palier 2 [89]. Avant l'inclusion dans l'étude, 17,4 % avaient eu une crise sévère au cours des 12 derniers mois, et 4,6 % avaient eu 2 crises sévères ou plus. L'association budésonide–formotérol à la demande était non inférieure aux traitements des deux autres bras sur le taux annuel de crises sévères avec une consommation moindre de CSI. Dans l'étude SYGMA 2, il existait une supériorité de l'utilisation de traitement de fond par budésonide avec terbutaline à la demande sur les objectifs secondaires : score de contrôle, qualité de vie et VEMS. Une analyse en sous-groupes des 889 adolescents âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études SYGMA 1 et 2 [88,89] a été conduite récemment. Les adolescents inclus avaient un asthme léger partiellement ou non contrôlé sous BCDA seul et nécessitaient un traitement de palier 2. Ils avaient fréquemment des facteurs de risque de crises sévères : un adolescent sur cinq avait eu une crise sévère dans l'année ; quatre sur dix avaient un asthme non contrôlé ; le VEMS moyen était abaissé (89 % de la valeur attendue) avec réversibilité post bronchodilatateur comprise entre 14,5 et 15 %. Le taux annuel de crises sévères était plus faible dans le groupe budésonide–formotérol à la demande par rapport au groupe terbutaline à la demande [90]. Il était similaire entre le groupe budésonide–formotérol à la demande et le groupe budésonide en traitement de fond avec terbutaline à la demande [90]. Les données concernant le contrôle et la fonction respiratoire n'étaient pas présentées. L'observance était moins bonne chez l'adolescent que chez l'adulte quel que soit le bras de traitement dans les deux études (entre 50 et 70 %). Le groupe de travail estime que les données sont insuffisantes chez l'adolescent pour promouvoir cette stratégie, qui n'a actuellement pas reçu d'AMM nationale ni européenne dans cette indication [C].

Les antagonistes des leucotriènes (ALT) seuls sont moins efficaces que les CSI seuls au long cours sur le risque de survenue de crises et l'amélioration de la fonction pulmonaire [93–97] [A]. Le bénéfice des ALT serait plus important chez les adolescents obèses et/ou avec rhinite allergique (RA) associée à l'asthme [98]. Les stratégies thérapeutiques ciblées chez l'adolescent asthmatique obèse ou avec une RA n'ont cependant fait l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée. Chez les adolescents asthmatiques présentant une obésité et/ou une RA, l'usage des ALT peut être envisagé en deuxième intention (niveau de preuve C) [99,100]. En cas de prescription d'ALT, le risque d'effets indésirables en particulier neuropsychologiques est élevé. Dans une étude en vraie vie, 24 % des enfants (âge médian = 5 ans) traités par montelukast présentaient des troubles neuropsychiatriques (irritabilité, agressivité, troubles du sommeil) [101]. En cas de survenue de ces effets secondaires, le montelukast doit être arrêté, et une déclaration en pharmacovigilance doit être effectuée. L'absence de bénéfice après 1 mois de traitement justifie dans tous les cas l'arrêt de ce traitement.

Palier 3 – Adolescents gardant des manifestations cliniques sous traitement de palier 2 (asthme modéré)

Lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints (Encadré 1) sous traitement de fond par CSI à faible dose,

malgré une observance satisfaisante et une bonne technique d'inhalation, une augmentation du traitement de fond au palier 3 est nécessaire, l'asthme étant alors considéré comme modéré.

Dans ce cas, l'addition d'un BLDA au CSI faible dose est la stratégie la plus efficace pour réduire le risque de crise, améliorer le contrôle de l'asthme et la fonction respiratoire, par rapport à l'augmentation des doses de CSI ou l'addition d'un ALT au CSI faible dose [102–106] [A].

Chez l'adolescent et l'adulte, l'association budésonide–formotérol comme traitement de fond et de secours dose faible de budésonide soit les dosages budésonide/formotérol à 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose ou dosage 160/4,5 µg/dose; *single maintenance and reliever therapy* [SMART] est plus efficace que le budésonide–formotérol en traitement de fond associé à un traitement de secours par terbutaline (BCDA) sur la prévention de la survenue des crises sévères [A] [107–109]. Chez l'adolescent, les analyses post-hoc des études randomisées contrôlées contre double aveugle ayant comparé la stratégie SMART à l'association budésonide–formotérol en traitement de fond associée à la terbutaline en traitement de secours, ou à un traitement de fond par budésonide à plus forte dose avec terbutaline en traitement de secours, ont montré une supériorité de la stratégie SMART sur la réduction du délai d'apparition de la première crise sévère pendant les 6–12 premiers mois de traitement (objectif principal) [A]. La stratégie SMART était d'efficacité identique ou supérieure sur la réduction du nombre de crises, les scores de symptômes quotidiens et l'amélioration du VEMS pré-bronchodilatateur au cours des premiers 6–12 mois de traitement (objectifs secondaires) [110–113] [A]. Cette stratégie permet d'ajuster au coup par coup les doses de traitement inhalé aux symptômes présentés, pouvant précéder une crise [114]. Elle permet donc un meilleur contrôle de l'asthme. En revanche, l'efficacité du budésonide–formotérol pour traiter une crise avérée, en particulier une crise sévère, n'a pas été évaluée. L'usage du budésonide–formotérol pendant une crise d'asthme ne peut donc se substituer à celui des traitements habituels de la crise (voir chapitre) [A].

L'utilisation de budésonide–formotérol n'est possible chez l'adolescent qu'avec un système d'inhalation de poudre sèche (Symbicort Turbuhaler®, Gibiter Easyhaler®). La technique d'inhalation doit être évaluée avant sa prescription et parfaitement maîtrisée (inspiration rapide et profonde avec pause respiratoire la plus longue possible). Certains adolescents rapportent des difficultés d'inhalation avec ces systèmes en cas de dyspnée et préfèrent dans ces cas utiliser un BCDA dans une chambre d'inhalation adaptée. La prescription de la stratégie SMART requiert la bonne utilisation du dispositif par le patient, et la remise d'un plan d'action précisant les situations dans lesquelles cette stratégie s'applique, et intégrant les consignes en cas de réponse partielle ou absente (utilisation d'une BCDA avec une chambre d'inhalation, corticothérapie orale, avis médical urgent). Seules les formulations dosées à 100 µg, 160 µg ou 200 µg de budésonide sont adaptées au schéma fond et demande.

De nouvelles formes de traitement combinant BLDA et CSI délivrées en une prise par jour sont maintenant disponibles (Furoate de fluticasone [92 et 184 µg/dose] et vilantérol, Furoate de mométasone [62,5, 127,5 et 260 µg/dose] et

indacaterol). Il s'agit d'alternatives pour le traitement de fond mais en aucun cas pour le traitement des symptômes ou des crises.

Chez les adolescents présentant un asthme associé à une RA, l'association CSI à faible dose + ALT est proposée comme alternative par les recommandations du GINA. Les arguments en faveur de l'utilisation des ALT comme traitement additionnel des CSI chez les adolescents ayant un asthme et une RA sont indirects et proviennent d'études réalisées chez l'adulte montrant l'efficacité de cette association dans cette population [115].

Palier 4 – Adolescents gardant des manifestations cliniques sous traitement de palier 3 (asthme modéré)

Lorsque les objectifs thérapeutiques (Encadré 1) ne sont pas atteints malgré un traitement de fond par CSI à faible dose + BLDA ou CSI à faible dose + ALT ou CSI à dose moyenne, pris avec une observance satisfaisante et une bonne technique d'inhalation, les adolescents ont un asthme modéré correspondant au palier 4 du GINA.

Dans ce cas, la stratégie thérapeutique préconisée est de poursuivre le traitement par CSI + BLDA en augmentant la posologie des CSI à une dose moyenne. En l'absence d'études randomisées contrôlées, cette proposition est extrapolée d'études et de méta-analyses ayant inclus des patients de palier 3 [D] [102,105,116]. Aucune de ces études n'a inclus spécifiquement des adolescents. Les stratégies alternatives, également extrapolées des études de palier 3 sont l'association CSI à dose moyenne + ALT ou forte dose de CSI [103]. L'augmentation de la dose de CSI peut s'accompagner d'un bénéfice chez certains patients. Néanmoins la corticothérapie inhalée à dose forte et les ALT nécessitent une surveillance accrue de leurs éventuels effets secondaires.

Chez les adolescents préalablement traités par CSI doses moyennes ou par CSI dose faible + ALT, l'association CSI dose moyenne + BLDA est préconisée. Les patients non améliorés par l'augmentation des doses de CSI (dose moyenne) associés aux BLDA doivent être adressés en consultation spécialisée.

En l'absence d'étude portant sur l'association CSI faible dose + BLDA + ALT chez l'adolescent, et devant l'absence de bénéfice établi chez l'adulte, une telle association n'est pas recommandée [D].

Palier 5 – Adolescents gardant des manifestations cliniques sous traitement de palier 4 (asthme sévère)

Lorsque les objectifs thérapeutiques (Encadré 1) ne sont pas atteints malgré un traitement de fond par CSI à dose moyenne + BLDA pris avec une observance satisfaisante et une bonne technique d'inhalation, les adolescents ont un asthme sévère correspondant au palier 5 du GINA et doivent être adressés en consultation spécialisée ou en centre expert.

Dans ce cas, la stratégie thérapeutique préconisée est de poursuivre le traitement par CSI + BLDA en augmentant la posologie des CSI à une dose forte [A].

D'autres stratégies thérapeutiques peuvent être proposées selon les caractéristiques du patient, dans le cadre d'une approche personnalisée.

L'addition de tiotropium, 1,25 µg, 2,5 µg ou 5 µg/jour, à l'association CSI à doses moyennes à fortes associés aux ALT ou aux BLDA a fait l'objet de trois études chez des adolescents avec VEMS pré-bronchodilatateur à 60–90 % de la valeur théorique [117–119]. L'objectif principal de ces études était d'analyser l'amélioration du pic de VEMS après 4 à 24 semaines de traitement. Deux études ont montré que le pic de VEMS était plus élevé dans les groupes traités par tiotropium 5 µg que dans les groupes placebo [118,120], alors que dans la troisième étude la différence n'était pas significative à 5 µg/j (objectif principal) mais l'était à 2,5 µg/jour [118]. La réponse au tiotropium était identique quelles que soient l'éosinophilie sanguine ou la concentration d'IgE totales [120]. En outre, l'addition de tiotropium chez l'enfant et l'adolescent permettrait comme chez l'adulte de réduire le délai de survenue d'une crise [120,121]. Cependant, l'analyse de la fréquence des crises n'a pas été considérée comme un objectif principal dans les études pédiatriques. En cas de non-contrôle sous CSI à doses moyennes ou fortes + BLDA, un test thérapeutique par addition de tiotropium (2 bouffées de 2,5 µg en une prise/jour) peut être proposé pendant 3–6 mois, en particulier chez l'adolescent avec VEMS pré-bronchodilatateur < 90 %, avant d'envisager une biothérapie ou en l'absence de critères de prescription d'une biothérapie. Si le contrôle est obtenu, le tiotropium sera à poursuivre.

L'azithromycine à dose anti-inflammatoire au long cours (250 mg × 3/semaine) pourrait représenter une option chez les adolescents atteints d'asthme sévère, avec crises fréquentes, qui ne répondent pas aux critères des biothérapies. Cependant, les études ayant évalué l'azithromycine comme traitement additionnel dans l'asthme modéré à sévère [122–124] n'ont inclus que des adultes et non des adolescents. Une méta-analyse des données individuelles de 3 essais randomisés contrôlés chez l'adulte a montré une diminution du risque de crises d'asthme, chez des adultes présentant un asthme sévère, éosinophilique ou non-éosinophilique [125]. En raison du risque de survenue sous macrolides d'arythmie cardiaque et de torsades de pointe par allongement de l'intervalle QT, le traitement par azithromycine à dose anti-inflammatoire au long cours ne peut être prescrit qu'après vérification de l'absence de QT long sur un électrocardiogramme.

Adaptation du traitement

Initiation du traitement (Tableau 3)

L'initiation du traitement s'appuie sur l'évaluation des symptômes des derniers mois (voir Encadré 1), les antécédents et la fréquence des crises et les résultats d'une EFR récente. Les différentes situations sont présentées dans le Tableau 3. Après toute initiation de traitement, une réévaluation des symptômes et de la fonction respiratoire doit être effectuée 3 à 6 mois plus tard. La tolérance du traitement doit également être évaluée. La dose minimale efficace doit être systématiquement recherchée.

Réduction du traitement

Lorsque les objectifs du traitement sont atteints pendant 3 à 6 mois ([Encadré 1](#)), une diminution du traitement peut le cas échéant être proposée, vers le palier inférieur, afin d'atteindre la dose minimale efficace. Toute diminution doit toutefois tenir compte de la saisonnalité des symptômes et des caractéristiques du patient. Lors de la décroissance, le passage à une mono prise peut être envisagé pour favoriser l'observance, à l'exception de la béclo-métasone du fait de ses caractéristiques pharmacologiques.

Augmentation du traitement

Lorsque les objectifs du traitement ne sont pas atteints ([Encadré 1](#)) malgré une observance et une technique de prise acceptables, une augmentation du traitement vers le palier supérieur est proposée, pour une période de 3–6 mois.

Autres traitements

Place de l'immunothérapie comme traitement de fond additionnel de l'asthme allergique

La rhinite allergique (RA) est une comorbidité fréquemment associée à l'asthme chez l'adolescent. La présence et la sévérité d'une RA sont des facteurs de risque de persistance, et de sévérité de l'asthme, ainsi que de survenue de crises. L'immunothérapie allergénique (ITA) prescrite en pratique pour le traitement de la RA pourrait contribuer à réduire les symptômes d'asthme. Une étude fondée sur l'analyse des données de l'assurance maladie en Allemagne indiquait que l'ITA pouvait prévenir la progression de l'asthme vers des formes plus sévères en particulier chez les adolescents. Cette étude ne précisait pas l'allergène impliqué, l'indication, ni les modalités de l'ITA. L'ITA sous-cutanée, fréquemment utilisée en Allemagne, n'est plus disponible en France [\[126\]](#).

Dans l'asthme, on dispose des données d'études pédiatriques incluant des adolescents pour la voie sublinguale (gouttes) et la voie sous-cutanée qui n'est plus disponible en France. L'efficacité de l'ITA par comprimés dans l'asthme allergique aux acariens de l'enfant et de l'adolescent est en cours d'investigation. Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo effectuée chez 552 adultes asthmatiques allergiques aux acariens, l'ITA par comprimé anti-acariens réduisait le délai de survenue de la première crise d'asthme sévère lorsque les patients diminuaient puis stoppaient leur traitement de fond [\[127\]](#). Les données disponibles sur l'ITA anti-acariens chez l'adolescent asthmatique proviennent essentiellement d'études rétrospectives ayant évalué l'ITA par voie sublinguale en solution ou par injection sous-cutanée. Les populations étudiées avaient le plus souvent une RA associée à un asthme léger à modéré. Une méta-analyse portant sur 11 études randomisées contrôlées ayant évalué l'efficacité de l'ITA anti-acariens en gouttes sublinguales chez 454 enfants avec asthme et rhinite sensibilisés aux acariens, a montré une réduction des scores composites d'asthme par rapport aux témoins [\[128\]](#). Une autre méta-analyse ayant porté sur 6 études randomisées contrôlées ayant évalué l'ITA sublinguale chez 392 enfants et adolescents de 5 à 18 ans avec un asthme léger à modéré et monosensibilisation (5 études aux acariens,

1 aux graminées), ne montrait pas de réduction significative de la pression thérapeutique de l'asthme, ni de diminution des symptômes d'asthme dans le groupe ITA par rapport aux témoins [\[129\]](#). Quatre études rapportaient néanmoins une amélioration du VEMS dans les bras ITA. Une troisième méta-analyse de sept études randomisées contre placebo ayant inclus 330 patients, enfants ou pré-adolescents pour la plupart, montrait que l'ITA anti-acariens par voie sublinguale en gouttes réduisait les scores de symptômes d'asthme et de traitement par rapport au placebo [\[130\]](#). Ces méta-analyses ont mis en évidence l'hétérogénéité des études et l'utilisation de scores de symptômes ou de qualité de vie non validés. L'ITA anti-acariens par voie sous-cutanée a été évaluée dans une étude rétrospective portant sur 72 adolescents avec un asthme modéré à sévère. Les résultats suggéraient une possible réduction de la fréquence des crises d'asthme et de la corticothérapie inhalée sous traitement chez ces patients [\[131\]](#) [D]. L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) indique néanmoins que l'ITA anti-acariens par goutte sublinguale est recommandée pour réduire les symptômes d'asthme en cas d'asthme partiellement contrôlé et/ou la pression thérapeutique en cas d'asthme contrôlé, aux conditions d'une fonction respiratoire définie par un VEMS > 70 %, de l'absence de crise sévère dans l'année et en précisant le peu de données disponibles dans l'asthme sévère même contrôlé. Les recommandations reposent sur un niveau de preuve considéré faible [\[132\]](#). En cas de majoration des symptômes après initiation de l'ITA, en particulier dans l'asthme sévère, il faudra stopper ce traitement.

Aucune étude n'a évalué spécifiquement le bénéfice de l'ITA vis-à-vis des pollens sur l'asthme chez l'adolescent. Dans deux études rétrospectives réalisées à partir de bases de données de prescriptions médicamenteuses en Allemagne et en France, la prescription d'ITA sublinguale par comprimés d'extraits de graminées chez 3950 patients avec RA et asthme (enfants et adultes) était associée à la réduction prolongée de la prescription de traitements anti-asthmatiques par rapport aux traitements standards de la RA [\[133,134\]](#). Dans une autre étude rétrospective effectuée à partir de bases de données médicamenteuses en Allemagne, la prescription d'ITA sublinguale ou sous-cutanée contre les pollens de graminées était associée chez 2652 patients utilisant des traitements anti-asthmatiques au moment de débiter l'ITA, à une moindre prescription des traitements anti-asthmatiques pendant les 4 années suivant la fin de l'ITA [\[135\]](#). L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'ITA aux graminées, prescrite de façon associée aux traitements anti-asthmatiques, pourrait avoir un bénéfice sur les symptômes d'asthme.

Biothérapies

La place des biothérapies dans le traitement de l'asthme sévère de l'adolescent fait l'objet d'un chapitre dédié.

Recommandations

Palier 1 (asthme léger)

- Chez l'adolescent ayant un asthme contrôlé ou très peu symptomatique (symptômes ou recours au traitement de

secours < 2 fois par mois sur les derniers mois, n'ayant présenté aucune crise sévère au cours des 12 derniers mois et avec des explorations fonctionnelles respiratoires [EFR] normales) et en l'absence de facteurs de risque de crise, il est recommandé l'utilisation d'un BCDA à la demande (G1).

Palier 2 (asthme léger)

- En cas d'asthme symptomatique (symptômes ou besoins en traitement de secours ≥ 2 par mois sur les derniers mois) ou partiellement ou non contrôlé ou lorsqu'il existe des facteurs de risque de crise, un traitement de fond au minimum et en première intention par CSI à faible dose, correspondant au palier 2 est recommandé en première intention (G1). Les données de la littérature restent actuellement insuffisantes pour recommander en première intention un traitement à la demande par budésonide-formotérol (G2).
- Il est recommandé de réserver les ALT aux situations de refus ou d'exceptionnels effets secondaires des CSI (rares à ces doses), ou de technique d'inhalation mal maîtrisée, à la condition que le patient n'ait pas eu de crise sévère dans l'année. Une vigilance est recommandée sur les effets secondaires neuropsychiatriques (G1).

Palier 3 (asthme modéré)

En cas de manifestations cliniques sous traitement de palier 2 :

- l'utilisation d'une association CSI faible dose + BLDA comme traitement de fond est recommandée en première intention (G1) ;
- l'association budésonide (dose faible)–formotérol en traitement de fond et de secours pour la gestion des symptômes (SMART) peut être recommandée en première intention, chez les patients qui maîtrisent l'utilisation d'un système poudre, afin de réduire le risque de survenue de crise sévère (G1) ;
- en deuxième intention, les alternatives recommandées sont les CSI à dose moyenne ou l'association des CSI à dose faible et ALT, en tenant compte des effets secondaires des ALT, notamment neuropsychiatriques (G2).

Palier 4 (asthme modéré)

En cas de manifestations cliniques sous traitement de palier 3 :

- le traitement recommandé en première intention est l'association CSI dose moyenne + BLDA (G1) ;
- l'association budésonide –formotérol en traitement de fond (budésonide : dose moyenne) et de secours pour la gestion des symptômes (SMART) peut être recommandée en première intention, chez les patients qui maîtrisent l'utilisation d'un système poudre, afin de réduire le risque de survenue de crise sévère (G1) ;
- en deuxième intention, les CSI à dose forte ou l'association des CSI à dose moyenne + ALT peuvent être proposées, en tenant compte de leurs effets secondaires (G2).

Palier 5 (asthme sévère)

En cas de manifestations cliniques sous traitement de palier 4 :

- une consultation spécialisée ou une évaluation en centre expert est recommandée pour décider de l'option thérapeutique (G1) ;
- le traitement recommandé en première intention est l'association CSI dose forte + BLDA (G1) ;
- en cas de manifestations cliniques sous traitement de palier 4 associant CSI forte dose + BLDA $\pm$ ALT, un test thérapeutique par ajout de tiotropium peut être proposé pendant 3 mois, en particulier en cas de VEMS pré-bronchodilatateur < 90 % de la valeur théorique. S'il permet d'améliorer les symptômes de l'asthme, il est recommandé de le maintenir en traitement de fond. Dans le cas contraire, il convient de l'arrêter et de considérer les autres options du palier 5 (G2) ;
- en dépit de l'absence de données chez l'adolescent, l'azithromycine à dose anti-inflammatoire peut être proposé en test thérapeutique de 3 à 6 mois comme traitement additionnel en cas d'asthme symptomatique, sous CSI fortes doses + BLDA, après consultation spécialisée. S'il permet d'améliorer les symptômes de l'asthme, il peut être maintenu. Dans le cas contraire, il convient de l'arrêter et de considérer les autres options du palier 5 (G2) ;
- en raison de ses effets secondaires, la corticothérapie orale prolongée (ou la répétition de cures courtes rapprochées) n'est pas recommandée et doit être considérée comme une option de dernier recours chez l'adolescent asthmatique en l'absence d'efficacité des alternatives thérapeutiques du palier 5 (G1).

Immunothérapie allergénique (ITA)

- Une ITA sublinguale (acariens, pollens) peut être proposée en traitement additionnel chez les adolescents ayant une allergie aux acariens et/ou aux pollens se manifestant à la fois par une RA et un asthme, pour son efficacité sur la RA voire sur l'asthme. L'ITA sera débutée quel que soit le palier (hors asthme sévère), en cas d'asthme pas ou peu symptomatique et avec VEMS pré-bronchodilatateur > 70 % (G2).
- En cas d'asthme sévère, l'ITA n'est pas recommandée en dehors d'une indication ayant fait l'objet d'un avis en centre expert, dans le cadre d'un traitement personnalisé chez un patient peu symptomatique et avec un VEMS > 70 % VP (G2).

Biothérapies dans l'asthme de l'adolescent

L'asthme toujours symptomatique sous les traitements usuels est majoritairement un asthme difficile [136]. Dans ce cas, la prise en charge des facteurs aggravants, des comorbidités, de l'environnement et l'optimisation de l'observance et de la technique d'inhalation peuvent permettre de contrôler les symptômes. Dans moins 5 % de la population des asthmatiques, les symptômes persistent après évaluation et prise en charge optimale [137]. L'asthme est alors qualifié d'asthme sévère résistant au traitement [138]. Chez l'adolescent, les biothérapies sont

des traitements additionnels potentiels lorsque l'asthme est toujours symptomatique sous un traitement conventionnel de palier 5, c'est-à-dire une forte dose de CSI (> ou égal équivalent 800 µg budésonide), (Tableau 2) associée à un bronchodilatateur de longue durée d'action et/ou éventuellement à un autre traitement de fond.

En 2021, l'omalizumab, le mépolizumab et le dupilumab sont les trois biothérapies disponibles chez l'adolescent, avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) dès 6 ans pour les deux premières et 12 ans pour la dernière (Encadré 5). L'omalizumab est une biothérapie particulièrement bien étudiée en pédiatrie avec un recul de plus de 15 ans. Les études ayant évalué l'efficacité et la tolérance du mépolizumab et du dupilumab n'ont à ce jour inclus que quelques dizaines d'enfants et adolescents au sein de populations d'adultes. Dans de nombreux cas, les adolescents sont éligibles à plusieurs biothérapies, mais les études les comparant font défaut. Leurs indications varient selon le phénotype du patient, mais on manque encore de travaux sur des caractéristiques, ou des biomarqueurs objectifs ou des combinaisons de ceux-ci pour prédire avec précision la réponse aux différents traitements. Les critères (éosinophilie sanguine, FeNO) décrits par les dernières recommandations ERS/ATS ne paraissent pas adaptés à cette tranche d'âge [139,140]. La décision thérapeutique nécessite par conséquent l'avis d'un centre expert confirmant l'indication, au mieux discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (avis d'expert). La prescription initiale est hospitalière.

Omalizumab (anti-IgE)

Des essais cliniques et des études en vie réelle incluant des adolescents (Tableau 4) ont montré l'efficacité de l'omalizumab sur la réduction des exacerbations sévères – y compris celles justifiant l'hospitalisation, l'amélioration du contrôle, la diminution de la posologie quotidienne des CSI ou des corticoïdes oraux, et la stabilisation ou l'amélioration de la fonction respiratoire [141–151] (A). La réponse au traitement est observée dans les 4 à 6 premiers mois, très souvent dès les premières semaines, indépendamment du taux d'éosinophiles, souvent élevé dans cette population [148,149]. Le bénéfice est aussi constaté quand le taux des IgE totales est supérieur à la valeur maximale des tables de doses, la posologie étant alors la plus forte indiquée sur celle-ci [140] (C). Les patients avec une dermatite atopique et/ou une allergie alimentaire paraissent de meilleurs répondeurs [150] (C). L'omalizumab a un effet sur les exacerbations liées aux infections virales, l'hypothèse passant pour une régulation et une amélioration des défenses antivirales [144,151] (A). Le traitement est globalement bien toléré, mais certains effets indésirables, pouvant conduire à l'arrêt du traitement, ont été décrits (A). L'anaphylaxie est exceptionnelle. Le risque de maladie maligne n'est pas rapporté. Certains comme les arthralgies, la fatigue ou la perte de cheveux, potentiellement transitoires, ont aussi été colligés [141,149] (Tableau 5).

Une étude en vie réelle de 100 enfants a montré la possibilité d'interrompre le traitement par omalizumab chez 27 patients, après 25 à 86 mois de traitement, sans rechute [152]. Il y a eu un échec chez huit autres patients qui ont retrouvé le bénéfice du traitement après sa reprise. Ceux-ci

présentaient plus de comorbidités allergiques, allergie alimentaire et dermatite atopique notamment, et une durée de traitement plus courte. Par conséquent, en cas de bon contrôle durable de l'asthme, sans exacerbation, une fonction respiratoire conservée, peu ou pas de comorbidités allergiques, et au moins 3 ans de traitement, il paraît possible de proposer l'arrêt du traitement par omalizumab, qui peut alors se faire d'un seul coup (C). La bonne observance du traitement inhalé, la prise en compte des facteurs de risque, et une surveillance resserrée dans les mois suivant l'arrêt sont indispensables.

Enfin, l'efficacité de l'omalizumab en l'absence de sensibilisation allergique est aléatoire [153].

La dose et la fréquence des injections (toutes les 2 ou 4 semaines) dépendent du taux des IgE totales avant l'initiation du traitement (dans la limite de 30 à 1500 kU/L) et du poids. La prescription initiale est hospitalière.

Mépolizumab (anti-IL5)

Une analyse post-hoc chez 37 adolescents de plus de 12 ans inclus dans les essais cliniques de phase II/III MENSA, SIRIUS, DREAM et MUSCA est disponible [154–158] (C). Elle montre une réduction non significative de 40 % (RR : 0,6 ; IC95 % : 0,17–2,10) du taux annuel d'exacerbations modérées à sévères dans le groupe mépolizumab. Pour comparaison, parmi les 1093 patients adultes, le taux de réduction était de 54 % (IC95 % : 0,38–0,56). Il a aussi été observé une amélioration de la qualité de vie chez les 9 adolescents testés.

Chez l'adolescent, il existe des patients éligibles à l'omalizumab et au mépolizumab, 40 % d'une population de 67 patients [159]. En cas d'échec de l'omalizumab, le mépolizumab chez les patients éosinophiliques pourrait être un recours efficace avec une réduction des crises et une amélioration de leur qualité de vie, comme l'a montré une étude réalisée chez 145 patients dont seulement deux adolescents [160].

La tolérance du mépolizumab paraît bonne, sans différence d'effets indésirables entre l'adulte et l'enfant. Le nombre d'adolescents exposés au mépolizumab au cours des études cliniques étant très limité, il paraît important de surveiller les effets indésirables dans cette population, notamment le risque infectieux en raison de la déplétion prolongée en éosinophiles.

La dose recommandée chez l'adolescent est de 100 mg, administrés par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines. La prescription initiale est hospitalière.

Dupilumab (antirécepteur α de l'IL4)

Les données pédiatriques reposent sur les données de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme modéré à sévère traités 12 semaines par 200 mg, 300 mg de dupilumab, ou placebo, inclus dans l'étude QUEST [161,162] (C). Le bénéfice sur le nombre d'exacerbations sévères n'est pas significatif chez l'adolescent contrairement aux résultats observés chez l'adulte. Par contre, il a été constaté une amélioration significative du VEMS à 12 semaines qui se maintient à 52 semaines : +0,36 L (IC95 % : 0,12–0,61) pour la dose de 200 mg et +0,27 L (IC95 % : 0,02–0,52) pour la dose de 300 mg. Le dupilumab semble plus efficace en cas d'éosinophilie sanguine

Tableau 4 Omalizumab : principaux résultats des essais cliniques et des études en vie réelle incluant des adolescents.

Étude Design	Nombre de patients Âge, taux IgE totales à l'initiation	Sévérité de l'asthme	Traitement : dose, fréquence	Critères de jugement (différence significative)
ESSAIS CLINIQUES				
Busse 2011 [144] 60 semaines	419 patients 6–20 y IgE : 30–1300 kU/L	Asthme allergique modéré à sévère : 73 %	0,016 mg/kg/IgE toutes les 2 ou 4 semaines	Omalizumab vs placebo : nombre de jours avec symptômes d'asthme : –25,5 % ; % de patients présentant au moins une exacerbation : –38 %
Teach 2015 [151] PROSE study (3-bras) 90 jours	478 enfants (6–17 ans)	Asthme allergique de sévérité variable (traitement minimal quotidien : 200 µg fluticasone) 184/ (35 %) reçoivent un traitement de niveau 5	75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 à 4 semaines	Probabilité de présenter au moins une exacerbation plus faible dans le groupe omalizumab que dans le groupe placebo (11,3 % vs 21,0 % ; OR : 0,48 ; IC95 % : 0,25 à 0,92) Effet persistant après stratification par niveau de traitement chez les personnes recevant un traitement de niveau 5 Bénéfice en lien avec l'amélioration des défenses antivirales
ÉTUDES EN VIE RÉELLE				
Brodie 2012 [145] 16 semaines	34 enfants (5–16 ans, 15 enfants < 12 ans) IgE : 30–1300 kU/L Médiane IgE : 411 kU/L	Asthme sévère sous corticothérapie générale au long cours	75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Dose quotidienne médiane de prednisolone réduite de 20 mg à 5 mg/7 enfants ont arrêté complètement la prednisolone Qualité de vie : amélioration du score Mini-AQLQ : de 3,5 à 5,9
Deschildre 2013 [142] 1 ^{re} année	104 enfants (6–18 ans, 47 enfants < 12 y) Médiane IgE : 1125 kU/L	Asthme sévère résistant à un traitement à forte dose	75 à 375 mg selon la table de dose, par 2 ou 4 semaines	Amélioration du contrôle : bon contrôle : de 0 % à l'initiation à 67 % à la semaine 52 Taux d'exacerbation : –72 % VEMS : +4,9 % CSI dose journalière : –30 %
Deschildre 2015 [143] 2 ^e année	78 enfants traités pendant 2 ans	Idem	Idem	Amélioration du contrôle : bon contrôle : 80 % à la semaine 104 Taux d'exacerbation : –83 % Pas de gain significatif supplémentaire sur le VEMS ou la dose quotidienne moyenne de CSI
Pitrez 2017 [146]	14 enfants (âge moyen : 9,2 ans ± 1)	Asthme sévère résistant à un traitement à forte dose, dont corticothérapie orale au long cours		Taux d'hospitalisation réduit de 70 % Arrêt de la corticothérapie orale : 8 enfants/9

CSI : corticoïdes inhalés ; GETE : *global evaluation of treatment effectiveness* ; AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire ; FeNO : monoxyde d'azote exhalé ; VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde.

Tableau 5 Omalizumab : données de tolérance des études incluant des adolescents.

Études	Effets indésirables
Busse 2011 [144] 60 semaines	≥ 1 effet secondaire : 47,4 % (placebo), 39,4 % (omalizumab) ($p = 0,06$) ≥ 1 effet secondaire sévère : 13,7 % (placebo) versus 6,3 % (omalizumab), ($p = 0,02$) Majorité des effets secondaires sévères : hospitalisations liées à l'asthme Effets secondaires significatifs dans le groupe omalizumab par rapport au placebo : plus de troubles gastro-intestinaux et moins de troubles hématologiques Anaphylaxies : 6 (bras placebo), 1 (bras omalizumab) : toux modérée et prurit pharyngé après la dernière injection de l'étude
Teach 2015 [151] PROSE study (3-bras) 90 jours	≥ 1 effet secondaire : <i>step</i> 2–5 : 54,5 % (omalizumab) versus 54,8 % (placebo), ($p > 0,99$), <i>steps</i> 2–4 : 43,5 % (ICS <i>boost</i>) versus 53,3 % (placebo) ($p = 0,3$) ; anaphylaxie de grade 1 : 3 dans le bras CSI <i>boost</i>, 2 dans le bras placebo, et 3 dans le bras omalizumab Effet secondaire sévère : bras placebo : 1 paralysie nerf facial, bras ICS <i>boost</i> : 1 anaphylaxie ; pas de décès, pas d'hospitalisations durant la phase interventionnelle (hormis pour asthme)
Brodie 2012 [145]	Pas d'effets secondaires majeurs rapportés (pas de détails)
Deschildre 2013 et 2015 [142,143]	Première année de traitement : ≥ 1 effet secondaire : 47 patients (46 %) dont majoritairement douleur au point d'injection = 26 % ; 6 patients avec effets secondaires sévères induisant l'arrêt du traitement : réactions multisystémiques [1501], urticaire généralisée [136], anaphylaxie [136] ; 1 anaphylaxie non liée au traitement (allergie au kiwi) Deuxième année de traitement : 8 patients avec effets secondaires induisant l'arrêt du traitement : fatigue (N=6) et réaction multisystémique (N=2)

CSI : corticoïdes inhalés.

supérieure à 300/mm³ et/ou de FeNO supérieure à 50 ppb, rarement observé chez l'adolescent asthmatique non allergique [161]. Le profil de sécurité paraît similaire à celui observé chez les adultes mais doit faire l'objet d'une surveillance dans cette tranche d'âge. Ce traitement est également efficace dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent, avec une bonne tolérance dans un essai clinique réunissant 251 adolescents [163].

Le dupilumab est délivrée par injection sous-cutanée (seringue et stylo pré-remplis à 200 mg et seringue pré-remplie à 300 mg), aux posologies suivantes : une première dose de 600 mg suivie d'une dose de 300 mg toutes les deux semaines pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou l'asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ; une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines dans les autres situations (Encadré 5).

Recommandations

- Chez l'adolescent, il est recommandé de discuter le choix de la biothérapie en traitement additionnel au cas par cas, après confirmation du diagnostic d'asthme sévère et selon ses caractéristiques, en centre expert et au mieux au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (G1).
- Chez l'adolescent, l'omalizumab est recommandé en première intention dans l'asthme sévère allergique avec des IgE à l'initiation entre 30 et 1500 UI/mL résistant à un traitement de fond par corticothérapie générale

Encadré 5 : Autorisation de mise sur le marché (AMM) des biothérapies dans l'asthme sévère chez l'adolescent

Omalizumab : Asthme sévère allergique, défini par moins un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, résistant à un traitement de fond par corticothérapie générale ou par forte dose de CSI associée à un BLDA, c'est-à-dire caractérisé par une réduction de la fonction respiratoire (VEMS < 80 %), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, des exacerbations sévères multiples et documentées (table de dose selon le poids et le taux d'IgE compris entre 30 et 1500 kU/L)

Mépolizumab : Asthme sévère réfractaire, éosinophilique (éosinophilie ≥ 300/mm³ dans les douze derniers mois) ET (i) au moins deux épisodes d'exacerbations ayant nécessité un traitement par corticothérapie générale (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à forte dose et un BLDA, ou (ii) une corticothérapie orale sur une période prolongée

Dupilumab : Asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par une éosinophilie sanguine ≥ 150/μL et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) ≥ 20 ppb, chez les adolescents de 12 ans et plus dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par des corticoïdes inhalés à forte dose associés à un autre traitement de fond de l'asthme

- prolongée ou par forte dose de CSI associée à au moins un autre traitement de fond (BLDA) (G1).
- Chez l'adolescent présentant un asthme allergique sévère mais des concentrations d'IgE totales supérieures à 1500 UI/mL, un traitement d'épreuve par omalizumab peut être recommandé, à la dose maximale pour le poids. Le mepolizumab ou le dupilumab peuvent aussi être proposés en première intention, si les conditions de l'AMM sont remplies, après discussion de l'indication en RCP (G2).
 - Chez l'adolescent présentant un asthme sévère, éosinophilique ($\geq 300/\text{mm}^3$), sans sensibilisation allergique, avec exacerbations sévères fréquentes (≥ 2 dans les 12 derniers mois), malgré un traitement par forte dose de CSI associée à au moins un autre traitement de fond (BLDA), un traitement par mepolizumab peut être recommandé en première intention, après discussion de l'indication en RCP (G2).
 - Chez l'adolescent présentant un asthme sévère insuffisamment contrôlé par une forte dose de CSI associée à au moins un autre traitement de fond (BLDA), une éosinophilie ≥ 150 et/ou un NO exhalé ≥ 20 ppb, un traitement par dupilumab peut être recommandé en première intention, après discussion de l'indication en RCP (G2).
 - En l'absence d'amélioration après au moins 4 à 6 mois de traitement par une biothérapie, il est recommandé d'interrompre ce traitement et de discuter d'une autre prise en charge et/ou d'une autre biothérapie en RCP (G1).
 - En cas de traitement de longue durée (au moins trois ans), en particulier en l'absence de comorbidité allergique extra-respiratoire, l'arrêt du traitement par omalizumab peut être recommandé en cas de maintien prolongé du contrôle, d'absence d'exacerbation, de fonction respiratoire préservée, sous surveillance médicale, et sous réserve d'une observance du traitement de fond inhalé et du respect des mesures environnementales, et avec une attention particulière en cas d'allergie alimentaire. Il sera repris le cas échéant en cas de récurrence des manifestations (G2).

Exacerbation ou crise d'asthme chez les adolescents

Exacerbation ou crise d'asthme

La définition généralement retenue de l'exacerbation est la survenue de nouveaux symptômes modifiant l'état stable du patient. Plus que la durée, plus de 24 heures habituellement, c'est le caractère inhabituel de symptômes se prolongeant qui la définit. Ceux-ci peuvent en effet s'installer très rapidement. La crise est différente de la survenue des symptômes connus du patient, qui sont généralement brefs et contrôlés par les bêta-2-mimétiques [164]. Dans la littérature sont retrouvés de façon systématique des critères qui quantifient la sévérité de l'épisode par la prise de corticoïdes par voie systémique, le recours aux soins urgents (hospitalisation, urgences hospitalières), ou une prise élevée ou inhabituelle de BCDA. Cependant,

l'aspect uniquement thérapeutique est loin d'être objectif et reproductible.

Nous proposons d'utiliser le mot « crise » plutôt que celui d'exacerbation, le terme de crise d'asthme étant mieux compris par les patients et utilisé dans d'autres spécialités et d'autres situations (neurologie, cardiologie, ...). Elle clarifie la place du traitement d'urgence par rapport au traitement de fond [165]. De plus, les facteurs prédictifs de symptômes sont différents de ceux d'une crise modérée à grave [166].

La crise d'asthme (ou attaque d'asthme des anglo-saxons), est un épisode dyspnéique qui répond aux caractéristiques suivantes : expiratoire, paroxystique, avec sibilants, récidivant, variable dans le temps, et partiellement ou complètement réversible sous BCDA. Une crise peut survenir quel que soit le stade de sévérité de l'asthme. L'évaluation initiale permet de caractériser la crise d'asthme de légère, modérée ou grave et d'adapter la prise en charge immédiate (Tableau 6). La crise d'asthme est dite grave lorsqu'au moins un des symptômes suivants est observé : diminution/abolition du murmure vésiculaire, grande polypnée ou bradypnée extrême signes d'hypercapnie ou d'hypoxémie profonde ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$), impossibilité de se déplacer ou de parler normalement (A). La présence d'au moins un de ces critères nécessite un recours urgent aux soins [4]. Parmi les crises graves, on définit l'asthme aigu grave (AAG ; « life-threatening asthma » des anglo-saxons) pouvant évoluer très rapidement vers la mise en jeu du pronostic vital et un arrêt cardiorespiratoire (« near fatal, fatal asthma »). L'épuisement, le silence auscultatoire, le retentissement hémodynamique et neurologique, l'hypercapnie, et le recours à l'assistance ventilatoire le caractérisent. La gravité et le degré de la prise en charge sont réévaluées en fonction du degré de réponse aux β_2 -mimétiques de courte durée d'action, une heure après l'administration du traitement initial (B) (Tableau 7). À *posteriori*, on distinguera les crises sévères, c'est à dire les crises graves ou les crises modérées ayant été traitées par corticoïdes généraux au moins 3 jours ($\pm$ hospitalisation) des crises non sévères ayant évolué favorablement sans recours à la corticothérapie générale.

Épidémiologie et particularités de la crise d'asthme chez l'adolescent

La fréquence nécessitant un recours aux corticoïdes oraux a été évaluée chez les 12–17 ans à 11 % contre 25 % chez les adultes [167]. Elles sont aussi moins fréquentes chez les adolescents que chez les enfants asthmatiques plus jeunes, notamment de moins de 6 ans. Ces derniers sont la population recourant le plus fréquemment aux urgences, à l'hospitalisation et à la réanimation [168]. Les données du CapiDC rapportent 3 décès attribués à l'asthme chez les 5–24 ans en 2015 et 2016, et moins de 10 (0 à 10) par an depuis 2008.

Facteurs de risque

Tout asthmatique est susceptible d'avoir une nouvelle crise d'asthme. Le principal facteur de risque est d'en avoir présenté une au cours des 6 derniers mois (B) [169,170]. Les autres facteurs de risque identifiés sont :

Tableau 6 Critères d'évaluation de la gravité initiale de la crise d'asthme.

	Grave	Modérée	Légère
Obstruction	Rare sibilants Ou abolition du murmure vésiculaire Orthopnée	Sifflement/toux Dyspnée marquée	Sifflement/toux Dyspnée légère
Détresse respiratoire	Marquée superficielle FR > 30/min Ou bradypnée ++ Épuisement respiratoire	Présente Polypnée	Aucune
Limitation de l'activité	Ne marche pas Assis, penché en avant Parle saccadé	Hésite à marcher Difficulté à parler	Aucune
Signes d'insuffisance respiratoire et d'hypercapnie	Sueurs Hypotension Troubles neurologiques : épuisement, agitation, confusion Pâleur, cyanose	Aucun	Aucun
Fonction Respiratoire	DEP ≤ 50 % Ou manœuvre impossible	50 % < DEP < 75 %	DEP > 75 %
SpO ₂	SpO ₂ ≤ 90 % (cyanose)	90 % < SpO ₂ < 95 %	SpO ₂ ≥ 95 %
Gaz du sang	Normo- ou hypercapnie Acidose	Hypocapnie	
Réponse initiale aux β ₂ mimétiques de courte durée d'action	Aucune ou non significative	Partielle ou absente	Oui

- une chute du VEMS ou du DEP surtout si elle survient de façon rapide et inattendue (B) [171] ;
- une fonction respiratoire basale profondément altérée (VEMS < 60 %). La corrélation reste cependant faible, en partie parce que plus de 80 % des adolescents ont une fonction respiratoire conservée (B) [172] ;
- une mauvaise observance au traitement, un asthme non contrôlé (B). Les conséquences sont très variables au niveau individuel, comme le montrent la possibilité d'avoir une crise d'asthme dans l'asthme léger et le défaut de réduction du nombre de crises dans les programmes interventionnels d'éducation thérapeutique visant à améliorer l'observance [173,174] ;
- enfin certains phénotypes sont à risque de crises d'asthme : les allergiques, mais aussi les phénotypes exacerbateurs, qui présentent généralement des polyallergies, une hyperéosinophilie et un taux élevé des IgE totales (A).

Tous âges pédiatriques confondus, les facteurs de risque d'AAG avec admission en réanimation sont : la coexistence d'une allergie a fortiori s'il s'agit d'une allergie alimentaire, les antécédents d'hospitalisation, le tabagisme actif ou passif, l'insalubrité du logement, l'asthme sévère, et les faibles conditions socioéconomiques (B) [175]. Dans une revue récente de 590 enfants néerlandais hospitalisés en réanimation [176], 58 % avaient entre 5 et 18 ans, et les comorbidités d'allergie et antécédents d'une hospitalisation sont présents dans 2/3 des cas. Pour 80 % d'entre eux, le traitement était absent, ou correspondait aux stades 1 et 2 du GINA. Parmi les 118 patients intubés, un quart avaient

plus de 9 ans et 27 % étaient hospitalisés pour une première crise.

Prédiction des crises et biomarqueurs

Contrairement à l'adulte, aucun biomarqueur n'a de valeur prédictive de survenue d'une crise d'asthme. Le FeNO, intéressant du fait de sa très grande sensibilité aux corticoïdes inhalés et marqueur d'atopie, pourra être fluctuant selon le terrain, l'observance ou l'environnement. Les études sur les éosinophiles dans les sécrétions respiratoires sont rares et n'ont pas permis de prédire les crises ou le non-contrôle de l'asthme. Les éosinophiles sanguins ne sont que des marqueurs phénotypiques de l'asthme et de l'atopie [177,178] (A).

Perception des symptômes

Il est nécessaire d'évaluer le degré de perception des symptômes par l'adolescent. Celui-ci est variable d'un adolescent à l'autre. En effet, 5 % à 30 % sont considérés comme de mauvais percepteurs de leurs symptômes, surtout de leurs symptômes nocturnes, qui sont des signes de mauvais contrôle. L'adolescent peut donc ne pas ressentir les premiers symptômes d'une crise, avec le risque qu'elle s'aggrave. La conséquence pour ces adolescents non percepteurs est un recours plus fréquent aux urgences et à l'hospitalisation [179–181] (B). Cette sous-perception est probablement surestimée. Les adolescents ont tendance à minimiser leurs symptômes ou à ne pas y faire attention, la maladie n'étant pas leur priorité. Il est essentiel de les sensibiliser à la perception de leurs symptômes. Il faut par

Tableau 7 Évaluation après le traitement initial et conduite à tenir devant des symptômes ou une crise d'asthme.

Situation clinique	Réponse à 1 h aux β_2 d'action rapide	Durée > 24 h	Indication Corticothérapie orale	Hospitalisation	Indication BUD/FT ^a à la demande	Si 1ère crise : instaurer un traitement de fond ≥ 3 mois	Réévaluation du contrôle et adaptation du traitement de fond
Symptômes	Oui	Non	Non	Non	Possible si âge ≥ 12 ans	—	Oui
Crise légère	Oui	Oui	Non	Non	Pas d'AMM	Au cas par cas	Oui
Crise modérée	Partielle	Oui	Selon évolution vers l'amélioration ou l'aggravation, ou facteur de risque connu de crise grave	Selon évolution ^b	Non	Oui	Oui
Crise grave (asthme aigu grave) ^c	Faible/absente	Oui	Oui	Systématique	Non	Oui	Oui

Réponse complète β_2 : disparition totale des symptômes sous β_2 pris de façon adaptée, à posologie adéquate.

Réponse partielle/faible/absente : nécessité d'une escalade thérapeutique en raison de la persistance des symptômes.

^a Budésonide/formotérol sous forme poudre combinée.

^b À discuter selon l'évolution, les recours thérapeutiques (besoin en O_2 par exemple) ou le terrain.

^c Parfois suraigu ou dégradation rapide.

conséquent rappeler à chaque consultation ou crise les principales règles de recours thérapeutiques, dont les numéros d'appel d'urgence (15 et le 112), les démystifier afin que l'adolescent n'hésite pas à appeler lorsqu'il est seul face à la crise. L'association de marqueurs de dépression à l'asthme touche 14,5 % des adolescents de 15 ans, et dans ce cas augmente le mauvais contrôle de celui-ci [182]. Le médecin se doit de rester vigilant et soutenant, en proposant un suivi systématique, et ce même s'il existe des difficultés d'observance ou d'adhésion au traitement (avis expert).

Particularités de la prise en charge des crises d'asthme chez l'adolescent

Les principes de la prise en charge de la crise d'asthme sont comparables à ceux de l'enfant ou de l'adulte. Ainsi, les propositions faites en 2009 (GRAPP) [183] ou en 2016 (SPLF) restent d'actualité. La prise en charge de la crise repose sur les BCDA et les corticoïdes oraux (A) :

- *à domicile ou au cabinet*, la prise en charge, expliquée sur le plan d'action, repose sur la répétition et l'augmentation des doses de BCDA : il n'y a pas de dose maximale cumulée, l'objectif étant de lever le bronchospasme. Les BCDA font partie de la trousse d'urgence de tout médecin, ainsi qu'une chambre d'inhalation. Un schéma classique est de proposer 4 à 10 bouffées d'équivalent salbutamol à répéter toutes les 10 minutes dans les crises d'asthme légères et modérées et de 20 bouffées toutes les 10 minutes dans les crises d'asthme graves. Ces bouffées s'administrent au mieux une par une. L'adolescent a accès aux dispositifs d'administration habituels, aérosol doseur avec chambre d'inhalation, Autohaler®, formes poudres. Certains adolescents inhalent très bien avec les aérosols doseurs seuls, mais ceci doit être vérifié en consultation. Dans de rares cas et à condition que la famille et l'adolescent soient fiables, avec une compétence confirmée d'évaluation des signes de gravité d'une crise d'asthme, le centre expert peut être amené à prescrire des nébulisations de BCDA à domicile ;
- *aux urgences*, l'utilisation des chambres d'inhalation peut être rendue difficile par la nécessité d'une procédure de désinfection validée par le service d'hygiène et aussi par le temps infirmier qu'elles nécessitent, supérieur à celui des nébulisations. Le recours aux nébulisations de BCDA (5mg par nébulisation), inhalés par embout buccal et propulsé par 6 L/min d'oxygène, est le plus fréquent. La place des anticholinergiques inhalés reste discutée chez l'adolescent en l'absence de preuve d'efficacité [184] (A).

L'administration des corticoïdes (Encadré 6) se fait par voie orale (A), dès la première heure en l'absence de réponse aux bronchodilatateurs (B). La posologie en équivalent prednisolone est de 1 à 2 mg/kg/jour, sans dépasser 60 mg, la dose de 40 mg étant toutefois jugée suffisante par la British Thoracic Society et le GINA (B). L'administration se fait en une ou deux prises par jour (B). La bétaméthasone a montré des résultats équivalents mais a un pouvoir freinateur plus important sur la surrénale. La durée recommandée, de 3 à 5 jours, est habituellement suffisante (B). Dans des formes graves ou répondant très peu aux BCDA, la durée peut être prolongée jusqu'à 10 jours, avec un arrêt

Encadré 6 : Corticothérapie systémique et crise d'asthme

- La corticothérapie systémique brève est un traitement majeur de la crise d'asthme modérée et sévère
- La corticothérapie systémique intermittente, notamment répétée n'est pas un traitement anodin
- La prednisone, la prednisolone et la bétaméthasone sont les molécules étudiées dans l'asthme
- La prednisone et la prednisolone sont à privilégier car moins cortico-freinatrices
- La voie orale est à privilégier
- Les posologies sont de 40 à 50 mg/j en une ou deux prises
- La corticothérapie orale est prescrite en l'absence d'amélioration notable des symptômes 1 heure après l'administration de BCDA administrés à forte dose, de façon répétée et avec un dispositif adapté.
- La corticothérapie orale doit être précoce ($\leq 1h$) chez les asthmatiques sévères, plus particulièrement chez ceux ayant des antécédents de crise sévère ou d'asthme aigu grave.
- La durée habituelle de la corticothérapie orale est de 3 à 5 jours, une prise plus prolongée peut être nécessaire dans les crises les plus graves
- L'arrêt se fait sans décroissance jusqu'à 10 jours d'administration.
- La corticothérapie orale peut avoir sa place dans le plan d'action après évaluation de la compréhension et éducation thérapeutique de la famille qui en comprend les risques et complications possibles
- La dose annuelle cumulée de corticoïdes systémiques doit être calculée car elle peut représenter des doses équivalentes à une corticothérapie orale prolongée.
- Le recours à des cures courtes de corticoïdes oraux s'accompagne d'une recherche systématique des complications associées, dont l'impact sur la vitesse de croissance
- Une prise trop fréquente de corticoïdes oraux fait rechercher un recours inadéquat ou insuffisant aux bronchodilatateurs, un défaut d'observance ou une insuffisance du traitement de fond
- Une prise fréquente de corticoïdes oraux fait rechercher une dyskinésie des cordes vocales ou un syndrome d'hyperventilation associé
- Une prise fréquente de corticoïdes oraux ou une dépendance évoque un asthme sévère et conduit à adresser l'adolescent à un centre expert

brutal possible de celle-ci (avis d'expert). Ces situations sont rares. La voie injectable est réservée aux situations où l'ingestion du corticoïde est impossible, en cas de vomissements par exemple (A).

La frontière est parfois difficile entre crise légère et réapparition de symptômes traduisant une perte du contrôle. Chez un adolescent asthmatique de 12 ans et plus qui utilise en traitement de fond l'association budésonide/formotérol,

Encadré 7 : Comment limiter les crises ?

- Agir sur l'environnement :
 - Exposition à certains allergènes
 - Exposition à des inhalations toxiques (tabac, cannabis, chicha, expositions professionnelles)
- Rechercher et traiter les comorbidités (allergies, obésité, SAOS, anxiété, dépression)
- Prévenir les crises virales à rhinovirus de la rentrée scolaire en poursuivant le traitement de fond pendant l'été ou à défaut en le reprenant au moins 15 jours avant la rentrée
 - Normaliser la fonction respiratoire
 - Mettre en place ou réadapter le traitement de fond après une crise
 - Vacciner annuellement contre la grippe
 - Diagnostiquer les asthmes sévères, caractérisés par les crises fréquentes, qui peuvent relever de biothérapies et les orienter vers un centre expert.
 - Vérifier les bonnes pratiques (technique d'inhalation, connaissance du plan d'action)
 - Proposer une éducation thérapeutique
 - Travailler la décision médicale partagée avec l'adolescent

il est possible de recommander cette même association en cas de réapparition de symptômes sans dépasser 8 doses par jour (A) [185]. Ce schéma thérapeutique à la demande est abordé dans un autre chapitre. En effet, cette association n'a pas d'AMM dans la crise d'asthme, et les BCDA sont toujours d'actualité chez l'adolescent. Enfin, il n'y a aucune preuve de l'intérêt de doubler, voire plus, le traitement de fond par corticoïdes inhalés lors des crises chez l'adolescent.

Prévenir les crises et préserver la fonction respiratoire

Il est important d'agir sur les facteurs de risque évitables (Encadré 7). La corticothérapie inhalée a fait ses preuves sur la prévention des crises, et le traitement de fond reste la meilleure barrière contre celles-ci (A). Les crises d'asthme ont en effet un impact important sur la trajectoire de la fonction respiratoire et son niveau à l'âge adulte (A). Elles causent une détérioration précoce et persistante de celle-ci. L'asthme est un facteur de risque important dans le développement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) précoce non tabagique (A) [186]. Il a été montré que la répétition des crises, de même que d'autres paramètres comme le degré d'hyperréactivité bronchique, sont associés à une accélération du déclin de la fonction respiratoire. Limiter les crises est un objectif majeur au même niveau que le contrôle de l'asthme.

Recommandations

Il est recommandé :

- De parler de crise devant des symptômes inhabituels, débutant plus ou moins brutalement, se prolongeant habituellement plus de 24 heures, plutôt que

d'exacerbation pour faciliter la communication avec le patient (G2) ;

- D'adapter le traitement à la gravité des symptômes et de grader la gravité en fonction de la réponse au traitement d'urgence (BCDA ± corticoïdes) (G1) ;
- D'éduquer l'adolescent à repérer les signes de la crise et à appliquer les recommandations du plan d'action, dont l'appel du 15 ou le 112 (G1) ;
- D'administrer dès le début des symptômes, selon le plan d'action écrit des BCDA à doses adéquates et répétées, ± une corticothérapie orale (G1) ;
- D'administrer les BCDA avec un système d'inhalation adapté, sachant qu'ils peuvent être administrés par chambre d'inhalation même à l'adolescence (G1) ;
- De ré-évaluer le patient et son asthme à distance quel que soit le degré de gravité de la crise (traitement de fond, ± examens complémentaires) (G1) ;
- De rechercher les facteurs de risque associés à la survenue d'une crise (G2) ;
- De considérer la crise modérée ou grave comme une caractéristique majeure de certains phénotypes, en particulier d'asthme sévère (G1) ;
- De proposer un suivi par un pneumo-pédiatre en lien avec un centre expert, ou par un centre expert, tout adolescent ayant eu un asthme aigu grave ou ayant des crises récurrentes, a fortiori si elles sont graves (G2) ;
- D'évaluer les prises annuelles de corticoïdes généraux, témoignant d'un asthme sévère ou mal contrôlé, et d'adresser le cas échéant l'adolescent en consultation spécialisée dans un centre expert (G2).

Asthme de l'adolescent : parcours de soins et transition

L'adolescence est une période de clarification en termes de profil d'asthme, les patients encore sévères ayant plus de risque de le rester, l'asthmatisme non sévère plus de chance de rémission ou d'exacerbations moins fréquentes [187–189] [B]. Certains marqueurs comme la fonction respiratoire et l'éosinophilie sanguine dans l'enfance semblent être intéressants comme facteurs pronostiques de rémission ou de persistance [190,191] [B]. C'est une période où l'adolescent va devenir acteur de sa prise en charge, accompagné par ses référents médicaux et paramédicaux, aidé au mieux par une structure d'éducation thérapeutique (ETP) dédiée afin d'éviter les ruptures de prise en charge, notamment pour les asthmes les plus sévères. Chez ces patients la poursuite d'une biothérapie instaurée dans l'enfance doit être discutée dans un centre d'expertise [192] [D].

Par conséquent, le parcours de soins se fera en médecine libérale (médecin ou pédiatre généraliste, pneumo-pédiatre, pneumologue) et/ou hospitalière selon les caractéristiques de la maladie et les orientations thérapeutiques. La préparation à la transition et la coordination entre les professionnels de santé sont des éléments importants pour la réussite du passage à la pneumologie adulte.

Transition vers la médecine d'adulte

La transition est un moment à risque de perte de suivi des adolescents devenant adultes (Fig. 2). Des structures

médicales conscientes de ce risque développent en lien avec les services de pédiatrie et adultes des consultations spécialisées dans la transition (ad'venir, Jump...) [193] [A]. Des questionnaires spécifiques existent (Good2go) [194] [A] ou TRAQ [195] [C] afin d'évaluer les aptitudes à la transition des adolescents.

Il s'agit donc de mettre en place une préparation et une organisation permettant de faciliter le transfert en évitant les ruptures avec le système de santé et l'arrêt du suivi médical des jeunes à l'issue du suivi pédiatrique. La définition de l'American Academy of Pediatrics produite en 1996 reste celle communément utilisée : « La transition est le mouvement intentionnel et planifié des adolescents et des jeunes adultes atteints de handicap physique ou maladies chroniques du système de soins de santé centré sur l'enfant à celui pour adultes » [196,197] [D, C].

Plus largement ce processus permet aux adolescents et aux jeunes adultes d'être préparés à prendre en charge leur vie et leur santé à l'âge adulte. Pour cela, le processus de transition doit aborder les besoins médicaux, psychosociaux et éducatifs des jeunes tout en tenant compte de l'aspect social, culturel, économique et environnemental dans lesquels les adolescents et les jeunes adultes évoluent. Le transfert désigne le moment exact dans le temps où la responsabilité des soins du jeune est transférée des médecins pédiatres aux médecins en charge des adultes. Le transfert se déroule habituellement entre 16 et 20 ans. Aucun critère d'âge strict n'est établi, la flexibilité et l'adaptabilité sont essentielles. Le transfert se fait idéalement en période de stabilité clinique, psychologique et sociale. Il dépend de la maturité du jeune, du cheminement parental.

Les jeunes adultes asthmatiques légers à modérés peuvent être dirigés vers un médecin spécialiste libéral, en lien avec le médecin traitant [196] [D] (Fig. 3). Quant aux adolescents suivis pour un asthme sévère, ils sont adressés à un centre expert. Le transfert des informations sur les antécédents du patient – histoire de l'asthme (passages en réanimation, hospitalisations...), phénotype, comorbidités et escalade thérapeutique – est essentiel afin d'assurer la poursuite d'une prise en charge globale telle que réalisée en pédiatrie. La continuité des messages entre les deux équipes semble un point important, ainsi que la transmission des données médicales et personnelles. Il n'existe pas de « gold standard » sur les modalités (consultations conjointes, alternées, staff transition...). La bonne connaissance mutuelle des équipes et les liens établis entre elles à travers des réunions ou des protocoles de prise en charge communs facilitent le transfert des patients de la pédiatrie vers les adultes.

Les retards et les besoins non satisfaits en matière de soins liés à des raisons financières sont beaucoup plus élevés chez les jeunes adultes que chez les adolescents asthmatiques dans une population de jeunes américains [198] [C]. En France, la meilleure couverture sociale devrait permettre de limiter ce risque au moment de la transition. Cependant il semble utile de faire un point sur la prise en charge sociale de ces patients au moment de la transition afin de s'assurer de l'absence de difficultés futures (couverture sociale, autonomie financière, poursuite de la prise en charge à 100 %, ...). Un rendez-vous avec une assistante sociale peut-être utile pour aborder ces questions.

Alors que d'autres maladies chroniques se sont emparées de ce sujet, une revue réalisée par des pneumologues conclue à l'existence d'un vrai déficit de travaux dans le domaine de la transition enfant/adulte dans l'asthme malgré la fréquence de la maladie et à l'importance d'anticiper, de préparer et de personnaliser cette transition ainsi que l'implication indispensable des professionnelles de santé tant pédiatriques que dans les structures adultes [199] [D].

Parcours des patients asthmatiques non sévères

Le lien avec le médecin traitant (médecin généraliste), référent désigné de proximité, est essentiel et il sera tenu au courant de la prise en charge spécifique, du traitement, et du passage en médecine d'adulte. Il est recommandé si l'asthme est contrôlé de surveiller la fonction respiratoire une fois par an (GRAPP, GINA) [200,201] [D].

Parcours des patients asthmatiques sévères

Les patients ayant des critères de sévérité (ERS/ATS) [202] ou ayant une fonction respiratoire altérée justifient une prise en charge spécialisée dans un centre expert en vue de préciser les possibilités thérapeutiques et de suivi, dont les biothérapies dans le cadre d'une prise en charge personnalisée [202,203] [D].

Les facteurs de risque spécifiques

Les adolescents sont décrits comme une population à risque de crise et notamment d'asthme aigu grave, risque favorisé par la mauvaise observance, les problèmes d'ordre psychologique et les conduites à risque et d'addiction (tabac, cannabis...). À l'adolescence et entre 16 et 18 ans, le nombre de filles hospitalisées pour crise devient plus élevé que chez les garçons [204] [D].

Psychologiquement l'adolescent doit composer avec son désir d'autonomie, ses conflits familiaux, les relations avec ses pairs (refus de prendre des traitements en public, désir d'être normal...), les exigences scolaires et ses aspirations, dans le contexte de gestion de sa maladie et de déni des conséquences du mauvais contrôle. Les adolescents asthmatiques sont sujets aux pathologies anxiodépressives en comparaison aux adolescents sains, entraînant un risque de mauvaise observance thérapeutique et de complications médicales plus sévères [205] [D]. Des études considèrent la dépression comme un facteur de non-observance et d'augmentation de l'inflammation à l'origine du non-contrôle de la maladie, ainsi source de mauvais état émotionnel et physique. Dans ce contexte, le recours à la consommation de tabac et/ou autres substances addictives peuvent être une tentative d'automédication anxiolytique pour apaiser la détresse émotionnelle [206] [D]. Le risque d'asthme sévère et d'hospitalisation est aussi plus élevé chez les fumeurs [207] [C]. Ces facteurs de risque doivent être repérés et le cas échéant conduire à adresser l'adolescent dans une structure adaptée.

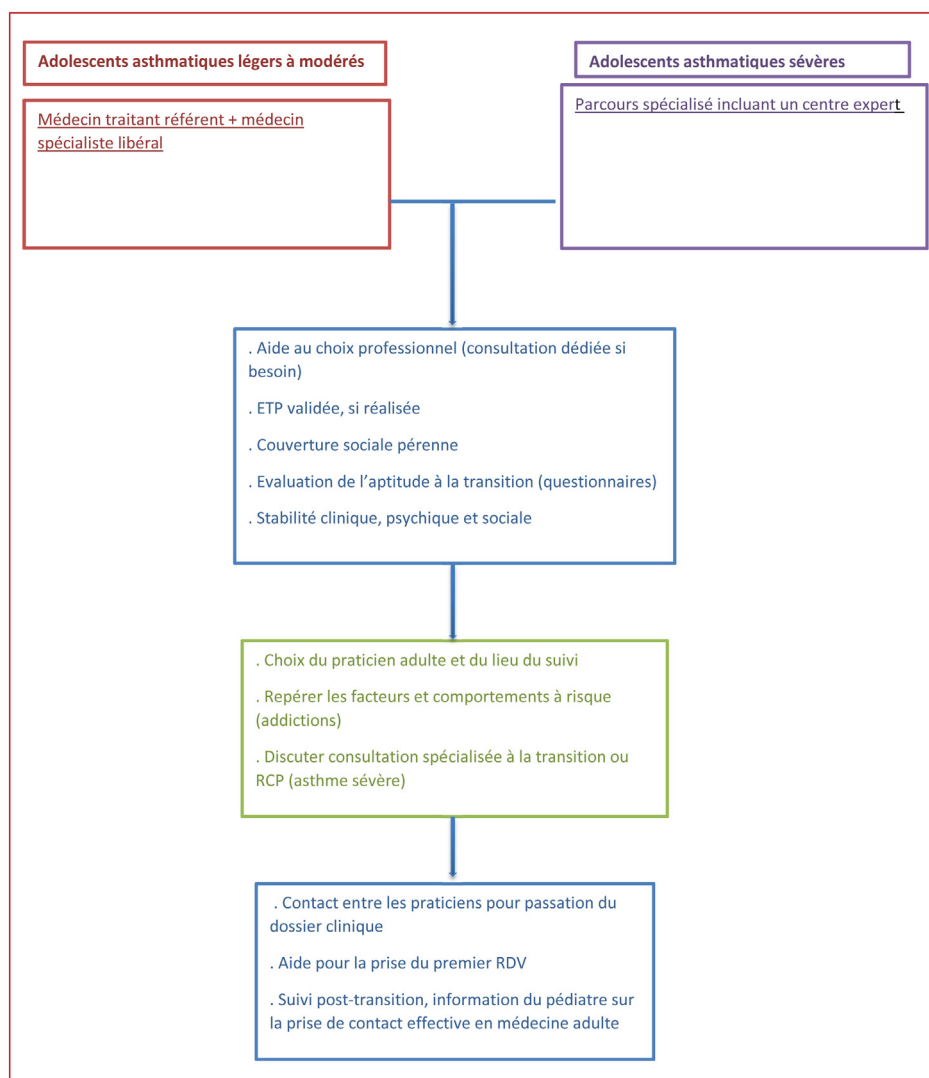


Figure 3. Transition vers la médecine d'adulte.

Éducation thérapeutique à proposer dans le parcours de tous les patients asthmatiques

La Loi HPST de 2009, comme les recommandations internationales et nationales mettent l'accent sur la nécessité de proposer un parcours personnalisé d'éducation thérapeutique afin d'arriver à une autogestion de sa maladie chronique et cela en partenariat avec le médecin référent [201] [D]. Des structures existent dans toute la France et sont accessibles via les sites des ARS ou des associations de patients (ex : asthme et allergie).

L'adolescent asthmatique comprend pleinement les entraves imposées par l'asthme sur son autonomie et son indépendance [205] [D]. Les adolescents sont en construction et en exploration de leur identité et cela dans un monde médical très normatif, pouvant altérer les relations avec leurs familles, leurs pairs et l'adhérence à son traitement. Les acteurs médicaux et paramédicaux de la prise en charge sont invités à construire une relation de confiance avec l'adolescent mais aussi une bonne interaction avec sa famille. Toutes les recommandations insistent sur le

partenariat médecin/adolescent qui permet une meilleure gestion de la maladie. Il est donc conseillé de recevoir l'adolescent avec un temps sans les parents pour favoriser le dialogue sur ses propres expériences et une relation de confiance. L'éducation thérapeutique doit tenir compte de l'ensemble des parties prenantes, en mettant l'adolescent au cœur de celle-ci.

Orientation professionnelle

Il est indispensable tôt dans la prise en charge des adolescents de discuter avec la famille de l'orientation professionnelle envisagée afin de s'assurer de son adéquation avec la maladie (allergies, sévérité ...). Radon et al. [207] [D] ont montré chez des adolescents asthmatiques et allergiques que leur pathologie n'avait pas été prise en compte dans leur formation et orientation scolaire. Dans une étude canadienne chez des jeunes asthmatiques de 16 à 22 ans, suivis par leur médecin traitant pour 91 %, 55 % indiquent que l'asthme a un impact sur leur vie, mais seuls 35 % que l'asthme a été un facteur déterminant dans leur choix

d'orientation professionnelle. Parmi eux, 44 % ne savaient pas que ce choix pouvait avoir un impact sur leur asthme et seulement 14 % en avaient discuté avec leur médecin [208] [D]. Ces données soulignent l'importance d'améliorer l'information des adolescents et jeunes adultes sur l'impact possible de certains métiers sur l'asthme [208,209].

Les quelques études portant sur des populations importantes de jeunes adultes atteints d'asthme modéré à sévère ont montré des taux plus faibles de réussite scolaire et d'emploi [205,210,211] [C]. Cela doit nous inciter à nous préoccuper tôt de ce point dans la prise en charge globale de ses patients.

Le patient asthmatique et allergique a un risque plus élevé lorsqu'il est exposé au travail de développer des allergies aux substances de haut poids moléculaires et donc de se sensibiliser aux protéines (latex, farine, poussières de bois, acariens, pollens...). Son asthme peut également s'aggraver au contact des irritants respiratoires (nettoyants, solvants, peinture, vernis et colles...). L'existence d'un asthme chez une personne exposée à des substances irritantes ou allergisantes est un facteur de risque d'asthme aggravé par le travail. Dans l'étude de Henneberger, 25 % des travailleurs souffrant d'asthme présentait un asthme aggravé par le travail [212] [D]. De même, des conditions de travail exposant le sujet à des efforts physiques importants, à des ambiances froides ou à un air sec, à des produits utilisés en spray ou en aérosol, à des vapeurs, à des poussières peuvent être à l'origine de l'aggravation d'un asthme [213] [D]. De ce fait, certaines professions sont réglementairement d'emblée fortement déconseillées aux asthmatiques (notamment les pompiers, la plongée sous-marine, les travaux en milieu hyperbare) [214] [D].

Il semble important d'avoir une politique de prévention au travail des pathologies allergiques respiratoires auprès des apprentis et des jeunes travailleurs. Cela doit inclure :

- des campagnes d'information auprès des adolescents asthmatiques et des outils d'éducation ;
- en cas de risque avéré, un contrôle de l'environnement de travail ;
- une consultation médicale des apprentis au début de leur formation et surveillance médicale durant la formation et dans les années qui suivent.

D'après les données de l'assurance maladie (ameli.fr) : six corps de métier, à eux seuls, sont à l'origine de plus de la moitié des asthmes professionnels en France et donc susceptibles également d'aggraver un asthme préexistant :

- les boulangers et pâtisseries (dû aux farines, contaminants de la farine, etc.) ;
- les professionnels de la santé (gants en latex, produits désinfectants, etc.) ;
- les coiffeurs (décolorants, teintures) ;
- les peintres (peintures, vernis, isolants pour bâtiments, etc.) ;
- le personnel des entreprises de nettoyage (détergents, acariens, etc.) ;
- les menuisiers (poussière de bois).

C'est avec une bonne connaissance des risques encourus que le praticien devra informer l'intéressé, surtout si ce dernier envisage une formation dans une profession « à risque ». La motivation du jeune, ses aptitudes scolaires, son environnement professionnel, social et familial devront être

pris en compte en plus des considérations d'ordre médical ou professionnel (EFR, sévérité de l'asthme, traitement de fond, bilan allergologique, exposition aux allergènes de haut poids moléculaires, bas poids moléculaires ou irritants...).

Chaque cas est particulier, une information complète, prenant en compte les différents éléments listés précédemment, devra être donnée à l'adolescent et à sa famille pour que l'orientation professionnelle soit prise en connaissance de cause. Certains experts ont proposé un algorithme d'aide à la décision mais plus destiné aux médecins du travail et aux médecins spécialisés des centres de pathologie professionnelle [214] [D].

Recommandations

- Il est recommandé d'identifier les facteurs de risque de persistance de l'asthme (G2).
- Il est recommandé de proposer une éducation thérapeutique adaptée et un accompagnement médical et paramédical à l'adolescent et à sa famille (G2).
- Il est recommandé d'adresser les jeunes en consultation spécialisée en cas de problématique associée identifiée (addiction, dépression, ...) (G2).
- Il est recommandé d'intégrer tôt dans le suivi de l'adolescent un accompagnement dans son choix de formation professionnelle et de lui exposer les métiers à risque dans le contexte de l'asthme (G2).
- Il est recommandé d'organiser la transition en fonction de la sévérité de l'asthme de l'adolescent, soit en centre expert soit vers un spécialiste libéral, en partenariat avec la famille et le médecin traitant de proximité, et d'assurer le transfert des informations nécessaires à la poursuite du suivi (G2).

Nota

Le document a été relu par le Conseil Scientifique de la SPLF (B. Maitre, C. Leroyer) et les membres du groupe de relecture : B. Stach, P. Bonniaud, D. Holtea, L. Portel.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, A. Deschildre a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires GSK, AstraZeneca, Novartis, Sanofi, ALK, Stallergenes-Greer, Mylan, Zambon, Teva, Boehringer-Ingelheim. Au cours des 5 dernières années, A. Deschildre a été investigateur principal d'études cliniques promues par les laboratoires GSK et SANOFI.

Au cours des 5 dernières années, R. Epaul a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, de la part des laboratoires AstraZeneca, Novartis, Menarini. Au cours des 5 dernières années, R. Epaul a été investigateur principal d'études cliniques promues par les laboratoires ALK et AstraZeneca.

Au cours des 5 dernières années, G. Labouret a perçu des honoraires pour participation à un groupe d'expert de la part du laboratoire SANOFI.

Au cours des 5 dernières années, S. Lejeune a perçu des honoraires pour participation à des congrès et symposiums (activités de formation) de la part des laboratoires : Novartis Pharma ; GlaxoSmithKline ; laboratoires ALK ; Mayoly-Spindler ; Nutricia ; Octapharma ; Stallergenes et a perçu une bourse pour travaux de recherche de la part du laboratoire : AstraZeneca.

Au cours des 5 dernières années, R. Abou Taam a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des Laboratoires AstraZeneca, Sanofi, GSK, ALK, Stallergenes, Novartis. R. Abou Taam a été investigateur principal responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires AstraZeneca et GSK.

Au cours des 5 dernières années, L. Giovannini-Chami a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Stallergenes, ALK, Novartis, Sanofi, AstraZeneca.

Au cours des 5 dernières années, H. Petat a perçu des honoraires pour une communication orale pour le GPO de la part du laboratoire Novartis.

Au cours des 5 dernières années, C. Marguet a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Novartis, Sanofi, GSK, ALK.

Au cours des 5 dernières années, S. Wanin a perçu des financements pour participer à des congrès et à des études cliniques promues par les laboratoires Novartis, GSK et ALK.

Au cours des 5 dernières années, C. Taillé a été investigateur pour les laboratoires AstraZeneca, Novartis, BI, GSK, Sanofi, Roche. Activités d'expertise ou de conseil pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi. Participation à des congrès, action de formation ou communication pour les laboratoires AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi, Teva, Chiesi.

H. Corvol, G. Lezmi, M.T. Lecam déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Vazquez-Ortiz M, Angier E, Blumchen K, et al. Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: a systematic review. *Allergy* 2020;75:1850–80.
- [2] Kit BK, Simon AE, Ogden CL, et al. Trends in preventive asthma medication use among children and adolescents, 1988–2008. *Pediatrics* 2012;129:62–9.
- [3] McQuaid EL, Kopel SJ, Klein RB, et al. Medication adherence in pediatric asthma: reasoning, responsibility, and behavior. *J Pediatr Psychol* 2003;28:323–33.
- [4] Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Dev Rev* 2008;28:62–77.
- [5] Brandt S, Dickinson B. Time and risk preferences and the use of asthma controller medication. *Pediatrics* 2013;131:e1204–10.
- [6] Drummond D. Asthme de l'adolescent : comment améliorer l'observance ? *Perfectionnement Pédiatr* 2019;2:57–61.
- [7] Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors associated with asthma severity in children: data from the French COBRAPed Cohort Submitted. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1969–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.027>.
- [8] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [9] Teague WJ, Phillips BR, Fahy JV, et al. Baseline features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: differences with age. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6 [545–54.e4].
- [10] Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129: 974–82.
- [11] Castro-Rodriguez JA. A new childhood asthma phenotype: obese with early menarche. *Paediatr Respir Rev* 2016;18:85–9.
- [12] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [13] Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140–6.
- [14] Wang AL, Datta S, Weiss ST, et al. Remission of persistent childhood asthma: Early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1752–9.
- [15] Bourdin A, Adcock I, Berger P, et al. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? *Eur Respir Rev* 2020;29 [190085].
- [16] Raherison C, Deschildre A, Garcia G, et al. Prise en charge de l'asthme léger en 2019–2020 : que penser des nouvelles propositions thérapeutiques internationales (GINA 2019) ? *Rev Mal Resp* 2020;37:427–32.
- [17] Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51 [1701688].
- [18] Chipps B, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431–44.
- [19] Saglani S, Bush A, Carroll W, et al. Biologics for paediatric severe asthma: trick or TREAT? *Lancet Respir Med* 2019;7:294–6.
- [20] Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index – an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:694–701.
- [21] Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, et al. Asthma control questionnaires in the management of asthma in children: a review. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:202–8.
- [22] De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:301–5.
- [23] Godfrey S, Silverman M, Anderson SD. Problems of interpreting exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:199–209.
- [24] Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46: 1322–33.
- [25] Sorkness RL, Teague WG, Penugonda M, et al. Sex dependence of airflow limitation and air trapping in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1073–4.

- [26] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [27] Sharma S, Litonjua AA, Tantisira KG, et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:921–8.
- [28] Fielding S, Pijnenburg M, de Jongste JC, et al. Change in FEV₁ and FeNO measurements as predictors of future asthma outcomes in children. *Chest* 2019;155:331–41.
- [29] NICE. NifHaCE. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. London: NICE; 2017 [Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/ng80>].
- [30] Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218–25.
- [31] Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD011439.
- [32] Turner S, Cotton SC, Emele CD, et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide as a biomarker to inform treatment strategy: a randomised trial (RAACENO). *Trials* 2019;20:573.
- [33] Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise-induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005;90:898–902.
- [34] Fleming L, Wilson N, Regamey N, et al. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193–8.
- [35] Kosse RC, Koster ES, Kaptein AA, et al. Asthma control and quality of life in adolescents: the role of illness perceptions, medication beliefs, and adherence. *J Asthma* 2019;21:1–13.
- [36] Harris K, Mosler G, Williams SA, et al. Asthma control in London secondary school children. *J Asthma* 2017;23:1–8.
- [37] Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) confidential enquiry report. London: RCP; 2014.
- [38] 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.
- [39] Orrell-Valente JK, Jarlsberg LG, Hill LG, et al. At what age do children start taking daily asthma medicines on their own? *Pediatrics* 2008;122:e1186–92.
- [40] Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008;10:348–54.
- [41] Pearce CJ, Fleming L. Adherence to medication in children and adolescents with asthma: methods for monitoring and intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:1055–63.
- [42] Bitsko MJ, Everhart RS, Rubin BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:146–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.07.003>.
- [43] Nieuwlaar R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD000011.
- [44] Johnson KB, Patterson BL, Ho YX, et al. The feasibility of text reminders to improve medication adherence in adolescents with asthma. *J Am Med Inform Assoc* 2016;23:449–55.
- [45] Adouni Lawani M, Zongo F, Breton MC, et al. Factors associated with adherence to asthma treatment with inhaled corticosteroids: a cross-sectional exploratory study. *J Asthma* 2018;55:318–29.
- [46] Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1071–81.
- [47] Sims TH. Tobacco as a substance of abuse. *Pediatrics* 2009;124:e1045–53.
- [48] Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, et al. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax* 2011;66:20–5.
- [49] Van De Ven MOM, van Zundert RMP, Engels RCME. Effects of asthma on nicotine dependence development and smoking cessation attempts in adolescence. *J Asthma* 2013;50:250–9.
- [50] DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, et al. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents: the DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:397–403.
- [51] Inserm, editor. Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Rapport. Paris: Les éditions Inserm; 2004 [XII – 473 p. Expertise collective].
- [52] Andler R, Guignard R, Spilka S, et al. Consommation de tabac et usage de cigarette électronique en France. *Rev Mal Respir* 2018;35:673–85.
- [53] McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1043–9.
- [54] Han YY, Rosser F, Forno E, et al. Electronic vapor products, marijuana use, smoking, and asthma in US adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1025–8.
- [55] Chiron R, Vachier I, Khanbabaee G, et al. Impact of rhinitis on asthma control in children: association with FeNO. *J Asthma* 2010;47:604–8.
- [56] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [57] 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.
- [58] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [59] Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, et al. Fatal anaphylaxis in France: analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140 [610–612.e2].
- [60] Baranes T, Rossignol B, Stheneur C, et al. Le syndrome d'hyperventilation pulmonaire chez l'enfant, revue de la littérature. *Arch Pediatr* 2005;12:1742–7.
- [61] Lang JE, Hossain J, Holbrook JT, et al. Gastro-oesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? *Thorax* 2016;71:238–46.
- [62] Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, et al. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:878–85.
- [63] Chenivresse C, Similowski T, Bautin N, et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: exploratory data. *Respir Med* 2014;108:517–23.
- [64] van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985;29:199–206.
- [65] Jones M, Harvey A, Marston L, et al. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009041.
- [66] Barker NJ, Jones M, O'Connell NE, et al. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD010376.
- [67] Braun JJ, Delmas C, Charloux A, et al. Dyskinésie des cordes vocales et/ou asthme. *Rev Mal Respir* 2018;35:62–8.

- [68] Guglani L, Atkinson S, Hosanagar A, et al. A systematic review of psychological interventions for adult and pediatric patients with vocal cord dysfunction. *Front Pediatr* 2014;2:82.
- [69] Baxter M, Ruane L, Phyland D, et al. Multidisciplinary team clinic for vocal cord dysfunction directs therapy and significantly reduces healthcare utilization. *Respirology* 2019;24:758–64.
- [70] Lang JE, Bunnell HT, Lima JJ, et al. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1684–93.
- [71] Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135 [886–93.e3].
- [72] Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:116–23.
- [73] Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, et al. Childhood obesity in relation to poor asthma control and exacerbation: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2016;48:1063–73.
- [74] Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, et al. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007;120:734–40.
- [75] Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
- [76] Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, et al. Immediate and long-term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827–32.
- [77] Li Z, Thompson LA, Gross HE, et al. Longitudinal associations among asthma control, sleep problems, and health-related quality of life in children with asthma: a report from the PROMIS[®] Pediatric Asthma Study. *Sleep Med* 2016;20:41–50.
- [78] Wang Y, Liu K, Hu K, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med* 2016;26:1–5.
- [79] Stridsman C, Backman H, Eklund BM, et al. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys – A population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:866–72.
- [80] Lu Y, Mak KK, van Bever HP, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:707–15.
- [81] Epaud R, Fourmaux C. La crise (d’asthme) de l’adolescence : sa prise en charge. *Adolesc Med* 2014;7:25–9.
- [82] Cole S, Seale C, Griffiths C. ‘The blue one takes a battering’ why do young adults with asthma overuse bronchodilator inhalers? A qualitative study. *BMJ Open* 2013;3:e002247.
- [83] Pateraki E, Morris PG. Effectiveness of cognitive behavioural therapy in reducing anxiety in adults and children with asthma: a systematic review. *J Asthma* 2018;55:532–54.
- [84] Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 Review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 2015;123:6–20.
- [85] Vicencio AG, Santiago MT, Tsiirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:8–14.
- [86] Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). London, GB: Royal College of Physicians; 2014. p. 115.
- [87] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2019 [Available from: <http://www.ginasthma.org/>].
- [88] O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865–76.
- [89] Bateman ED, Reddel HK, O’Byrne PM, et al. As-needed budesonide–formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877–87.
- [90] O’Byrne P, Bateman ED, FitzGerald JM, et al. Efficacy of as-needed budesonide/formoterol for reducing severe crises in adolescents with mild asthma: pooled subgroup analysis of the SYGMA 1 and 2 Trials. In: D105 improving pediatric asthma control and outcomes [Internet]. American Thoracic Society; 2019. p. A7191 [cited 2019 Nov 17. American Thoracic Society International Conference Abstracts. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2019.199.1.MeetingAbstracts.A7191>].
- [91] Hodges IGC, Netherway TA. Once-daily fluticasone propionate is as effective as twice-daily treatment in stable, mild-to-moderate childhood asthma. *Clin Drug Investig* 2005;25:13–22.
- [92] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071–6.
- [93] Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010;95:365–70.
- [94] Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
- [95] Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233–42.
- [96] Camargo Jr CA, Boulet LP, Sutherland ER, et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. *J Asthma* 2010;47:76–82.
- [97] Sutherland ER, Camargo Jr CA, Busse WW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:20–5.
- [98] Wu AC, Li L, Fung V, et al. Use of leukotriene receptor antagonists are associated with a similar risk of asthma exacerbations as inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:607–13.
- [99] 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.
- [100] Longo C, Bartlett G, Schuster T, et al. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ Open Respir Res* 2019;6:e000401.
- [101] Ducharme FM, Bénard B. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017;50 [1702135].
- [102] Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β_2 -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics* 2012;130:e650–7.
- [103] Lemanske 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.
- [104] Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822–30.
- [105] Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD005535.
- [106] 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.

- [107] 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.
- [108] Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246–56.
- [109] Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725–36.
- [110] Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51 [1701688].
- [111] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129–36.
- [112] Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437–46.
- [113] Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485–96.
- [114] Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594–9.
- [115] Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2001;357:2007–11.
- [116] Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD007949.
- [117] Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017;49 [1601100].
- [118] Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138 [441–450.e8].
- [119] Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir Med* 2014;108:1268–76.
- [120] Szeftler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, et al. Tiotropium is efficacious in 6- to 17-year-olds with asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7 [2286–2295.e4].
- [121] 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.
- [122] Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322–9.
- [123] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res* 2019;54 [00056–2019].
- [124] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659–68.
- [125] Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;54 [1901381].
- [126] Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D, et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: results of a population-based cohort study. *Allergy* 2020;75: 596–602.
- [127] 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.
- [128] Liao W, Hu Q, Shen LL, et al. Sublingual immunotherapy for asthmatic children sensitized to house dust mite: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e701.
- [129] Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2018;141:e20173833.
- [130] Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131: 1155–67.
- [131] Amat F, Sese L, Hayat M, et al. Subcutaneous allergen immunotherapy may be a suitable treatment for exacerbator allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:258–9.
- [132] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855–73.
- [133] Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165–77.
- [134] Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France. *Allergy* 2019;74:1317–26.
- [135] Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019;74:594–604.
- [136] Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009;94:780–4.
- [137] Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008;63:1054–60.
- [138] Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37:432–40.
- [139] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55 [1900588].
- [140] Comberiati P, McCormack K, Malka-Rais J, et al. Proportion of severe asthma patients eligible for mepolizumab therapy by age and age of onset of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2689–96.
- [141] Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431–44.
- [142] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [143] Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Resp J* 2015;46:856–9.

- [144] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–15.
- [145] Brodrie M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604–9.
- [146] Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: a real-life study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1408–13.
- [147] Just J, Deschildre A, Lejeune S, et al. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:159–71.
- [148] Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, et al. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:190–6.
- [149] Humbert M, Taillé C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51 [1702523].
- [150] Sesé L, Schneider M, Bourgoin M, et al. Asthma with multiple allergic comorbidities is associated with complete response to omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2019;49:733–5.
- [151] Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476–85.
- [152] Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: an observational real-life study. *Allergy* 2019;74:999–1003.
- [153] Bourgoin-Heck M, Amat F, Trouvé C, et al. Omalizumab could be effective in children with severe eosinophilic non-allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:90–3.
- [154] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- [155] Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390–400.
- [156] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9.
- [157] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- [158] Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Efficacy of add-on mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:53.
- [159] Davies B, Chinthala D, Frost S, et al. Mepolizumab eligibility in children with severe asthma – do we need paediatric specific criteria? *Eur Resp J* 2019;54:PA950.
- [160] Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019;74:1716–26.
- [161] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [162] Maspero J, Fitzgerald M, Pavord I, et al. Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the Liberty Asthma Quest Study. *Chest* 2018;154:25A–7A.
- [163] Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44–56.
- [164] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
- [165] Sneller H, Carroll CL, Welch K, et al. Differentiating non-responders from responders in children with moderate and severe asthma exacerbations. *J Asthma* 2019;57:405–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2019.1579343>.
- [166] Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest* 2011;140:100–7.
- [167] Ross KR, Gupta R, De Boer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140–6.
- [168] Delmas MC, Marguet C, Raherison C, et al. Admissions for pediatric asthma in France. *Arch Pediatr* 2013;20:739–47.
- [169] Covar RA, Szeffler SJ, Zeiger RS, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122 [741–7 e4].
- [170] Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, et al. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:921–7.
- [171] O'Byrne PM. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:257–63.
- [172] Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61–7.
- [173] Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;45:396–407.
- [174] Fleming L. Asthma exacerbation prediction: recent insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:117–23.
- [175] van den Bosch GE, Merkus PJ, Buysse CM, et al. Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma. *Respir Care* 2012;57:1391–7.
- [176] Boeschoten SA, Buysse CMP, Merkus P, et al. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: A changing landscape. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:857–65.
- [177] Denlinger LC, Heymann P, Lutter R, et al. Exacerbation-prone asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:474–82.
- [178] Fleming L, Wilson N, Regamey N, et al. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193–8.
- [179] Rhee H, Belyea MJ, Elward KS. Patterns of asthma control perception in adolescents: associations with psychosocial functioning. *J Asthma* 2008;45:600–6.
- [180] Rhee H, Belyea MJ, Halterman JS. Adolescents' perception of asthma symptoms and health care utilization. *J Pediatr Health Care* 2011;25:105–13.
- [181] Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, et al. Breathlessness perception assessed by visual analogue scale and lung function in children with asthma: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:537–42.
- [182] Delmas MC, Guignon N, Chee CC, et al. Asthma and major depressive episode in adolescents in France. *J Asthma* 2011;48:640–6.
- [183] Marguet C, Michelet I, Couderc L, et al. Management of acute asthma exacerbation in childhood: French recommendations. *Arch Pediatr* 2009;16:505–7.
- [184] Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD001284.

- [185] Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51 [1701688].
- [186] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [187] Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ, et al. Childhood lung function predicts adult COPD and ACOS. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:39–46.
- [188] Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. *Allergy* 2015;70:667–73.
- [189] Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, et al. Lung function trajectories into early adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:607–12.
- [190] Wang AL, Datta S, Weiss ST, et al. Remission of persistent childhood asthma: early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1752–9.
- [191] Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:140–6.
- [192] Just J, Deschildre A, Lejeune S, et al. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:159–71.
- [193] Le Roux E, Mellerio H, Jacquin P, et al. Practical generic guidelines for paediatric-to-adult transition for adolescents with chronic disease. *Eur J Public Health* 2019;29:442–8.
- [194] Mellerio H, Jacquin P, Trelles N, et al. Validation of the “Good2Go”: the first French-language transition readiness questionnaire. *Eur J Pediatr* 2020;179:61–71.
- [195] Jones MR, Frey SM, Riekert K, et al. Transition readiness for talking with providers in urban youth with asthma: associations with medication management. *J Adolesc Health* 2019;64:265–71.
- [196] Gibson-Scipio W, Gourdin D, Krouse HJ. Asthma self-management goals, beliefs and behaviors of urban African American Adolescents prior to transitioning to adult health care. *J Pediatr Nurs* 2015;30:e53–61.
- [197] Bergstrom SE, Sundell K, Heldin G. Adolescents with asthma: consequences of transition from paediatric to adult health-care. *Respir Med* 2010;104:180–7.
- [198] Scal P, Davern M, Ireland M, et al. Transition to adulthood: delays and unmet needs among adolescents and young adults with asthma. *J Pediatr* 2008;152:471–5.
- [199] Didier A, Dutau G. Transition enfant/adulte dans la prise en charge de l’asthme : de l’enfance à l’âge adulte. *Rev Fr Allergol* 2019;59:409–10.
- [200] de Blic J, Deschildre A, Pin I, et al. When and how to modify the management of asthma in children over the age of 4. *Rev Mal Respir* 2009;26:827–35.
- [201] Global Initiative for Asthma. 2017 GINA report, Global strategy for asthma management and prevention; 2017 [Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>].
- [202] 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.
- [203] Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814–25.
- [204] Debley JS, Redding GJ, Critchlow CW. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:443–50.
- [205] Bitsko MJ, Everhart RS, Rubin BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:146–53.
- [206] Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:953–7.
- [207] Radon K, Huemmer S, Dressel H, et al. Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur Respir J* 2006;27:774–8.
- [208] Chen Y, Dales R, Krewski D, et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994–1995. *Am J Epidemiol* 1999;150:255–62.
- [209] Moscato G, Pala G, Boillat MA, et al. EAACI Position Paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy* 2011;66:1164–73.
- [210] Cohen E, Ghandi S, Toulany A, et al. Health care use during transfer to adult care among youth with chronic conditions. *Pediatrics* 2016;137 [e20152734].
- [211] Maslow GR, Haydon AA, Ford CA, et al. Young adult outcomes of children growing up with chronic illness: an analysis of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:256–61.
- [212] Henneberger PK. Work exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7 [146–51.25].
- [213] Harber P, Redlich CA, Henneberger P. Work-exacerbated Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:P1–2.
- [214] Godard P, Ameille J, Pairon JC, et al. Asthme professionnel. *Info Respir* 2004;60:11.
- [215] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.