

# Facteurs prédictifs d'asthme sévère chez la femme

## Predictive factors of severe asthma in women

Nesrine Fahem, Ahmed Ben Saad, Saoussen Cheikhmamed, Asma Migaou, Samah Joobeur, Naceur Rouatbi

*Service de pneumologie- centre hospitalo-universitaire F. Bourguiba- Monastir/ Faculté de Médecine de Monastir*

### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'asthme sévère est un asthme mal contrôlé par un traitement jugé optimal. L'intérêt de notre travail était de déterminer les facteurs favorisant la survenue d'asthme sévère dans une population asthmatique féminine tunisienne.

**Méthodes :** Etude rétrospective à propos de 910 patientes hospitalisées et/ou suivies, à la consultation de pneumo-allergologie pour asthme durant une période de 10 ans. Nous avons comparé deux groupes: Patientes ayant un asthme sévère (AS) et patientes asthmatiques sans asthme sévère (ANS). Cette comparaison a porté sur des critères démographiques, cliniques et fonctionnels. Une analyse multivariée pas à pas descendante a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'asthme sévère chez la femme.

**Résultats :** quatre vingt quatre patientes étaient porteuses d'AS ce qui représentait 9,2% de notre population asthmatique féminine. En étude univariée, les facteurs prédictifs significatifs d'asthme sévère étaient: L'âge tardif du diagnostic de l'asthme, L'âge avancé du début de l'asthme, l'obésité, l'intolérance à l'aspirine, la présence de symptômes de reflux gastro-oesophagien (RGO) et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie. En étude multivariée les facteurs prédictifs d'asthme sévère chez la femme étaient : la présence de symptômes de RGO ( $p=0,02$ ) et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie attesté par une diminution du volume expiré à la première seconde (VEMS) ( $p=0,002$ ) et du rapport volume expiré à la première seconde par la capacité vitale forcée (CVF) : VEMS/CVF ( $p<10^{-3}$ ).

**Conclusion :** La connaissance des facteurs prédictifs de l'asthme sévère chez la femme permettra d'optimiser la prise en charge des patientes asthmatiques à risque et de retarder ou éviter cette forme d'asthme.

### Mots-clés

Asthme ; Facteurs prédictifs ; Contrôle ; Femme

### SUMMARY

**Introduction:** Severe asthma is an uncontrolled asthma despite an optimal treatment. The aim of this study was to determine predictive factors of severe asthma in Tunisian asthmatic women.

**Methods:** A retrospective study including 910 women followed for asthma at pneumology department during a period of 10 years. We compared 2 groups: Patients with severe asthma and asthmatic patients without severe asthma. This comparison was based on demographic, clinic and functional criteria. A multivariate logistic regression study enabled to identify predictive factors of severe asthma in women.

**Results:** In univariate analysis, significant predictive factors of severe asthma were: Late age of asthma diagnosis, advanced age of asthma onset, obesity, aspirin intolerance, gastro esophageal reflux (GERD) symptoms and ventilator disorder at spirometry. The main predictive factors of severe asthma in a logistic regression analysis were GERD symptoms ( $p=0,02$ ) and ventilatory deficit: Lower forced expiratory volume in 1 second (FEV) ( $p=0,002$ ) and reduced FEV/CVF (forced vital capacity) ( $p<10^{-3}$ ).

**Conclusion:** Knowledge of the predictors of severe asthma in women enables optimization of patients care and help to prevent this form of asthma.

### Key-words

Asthma; Predictive factors; Control; Woman.

---

## INTRODUCTION

---

L'asthme est une maladie multifactorielle, résultant d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, à l'origine d'une inflammation chronique des bronches. Cette pathologie pose un problème de santé publique en Tunisie et dans le monde. Sa prévalence est en nette augmentation. En effet, cette dernière affectait près de 300 millions d'individus dans le monde en 2010 (1,2). L'asthme est une maladie polymorphe avec de multiples aspects cliniques et évolutifs, sa sévérité est variable allant de la forme légère aux formes sévères difficiles à contrôler malgré l'important arsenal thérapeutique dont on dispose actuellement. Cette dernière entité difficile à contrôler est nommée «asthme sévère» (AS). Elle représente 5 à 10% de tous les asthmes. Elle suscite de plus en plus d'intérêt du fait qu'elle est responsable d'un véritable handicap respiratoire, d'un nombre élevé de décès et d'un coût élevé de dépenses de santé (3). L'entité d'AS regroupe un ensemble de situations cliniques ayant en commun l'absence de contrôle de la maladie en termes de symptômes chroniques, d'exacerbations fréquentes et de recours continu aux  $\beta_2$  agonistes de courte durée d'action. D'après la définition GINA 2018(1), c'est un asthme non contrôlé par un traitement jugé optimal. Le genre féminin est lié à la sévérité et au mauvais contrôle de la maladie (4, 5). Ainsi, la connaissance de l'AS chez la femme est importante. Elle permet d'optimiser la prise en charge de ces patientes et d'améliorer leur pronostic fonctionnel. Le but de notre étude est de déterminer les facteurs prédictifs de l'AS dans une population asthmatique féminine tunisienne.

---

## MÉTHODES

---

Notre étude a porté sur des patientes asthmatiques recrutées à partir de la consultation et /ou du service de pneumo-allergologie de l'hôpital. L'activité de cette consultation a démarré en janvier 2007 et le recrutement de nos patientes était assuré à partir des services des urgences, des autres services hospitaliers, des dispensaires et des hôpitaux périphériques. Les explorations allergologiques (Tests cutanés allergiques) et les explorations fonctionnelles respiratoires (Spirométrie et test de provocation bronchique non spécifique) étaient réalisées dans l'unité d'allergologie de l'hôpital. De Janvier 2007 à décembre 2016, nous avons recruté 910 patientes

asthmatiques. Nous avons réalisé un bilan diagnostique de l'asthme à partir de : L'interrogatoire qui a permis de rechercher les symptômes de la maladie (oppression thoracique, sifflement, toux). Les données des explorations fonctionnelles respiratoires aidées dans certains cas par le test de provocation bronchique non spécifique. Le test de réversibilité était systématiquement réalisé en présence de trouble ventilatoire obstructif (TVO). Un test de provocation bronchique non spécifique négatif a permis d'éliminer le diagnostic d'asthme. Nous avons, par ailleurs, exclu certaines affections pouvant poser un diagnostic différentiel avec l'AS en particulier la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance ventriculaire gauche, les tumeurs trachéales ou bronchiques, la dysfonction des cordes vocales et le syndrome d'hyperventilation. Le traitement de nos asthmatiques se faisait par «step up» avec des consultations régulières tous les 3 mois permettant d'évaluer le contrôle de la maladie grâce au questionnaire d'«Asthma Control Test» (ACT) traduit en langue parlée et remis aux patientes 30 minutes avant chaque consultation. Le traitement de fond de nos asthmatiques (corticothérapie inhalée,  $\beta_2$  adrénergiques de longue durée d'action et  $\beta_2$  mimétiques de courte durée d'action) était pris en charge par la sécurité sociale ou par l'hôpital pour les patientes indigentes.

En fonction du score obtenu de l'ACT, la conduite était : De réaliser un «step up» si l'asthme était non contrôlé. De garder le même traitement de fond si l'asthme était bien contrôlé. Le «step down» n'était réalisé que si l'asthme paraissait contrôlé pendant au moins 3 consultations successives. Quand on a atteint le traitement optimal de l'asthme (corticothérapie inhalée forte dose et  $\beta_2$  adrénergiques de longue durée d'action) et l'asthme demeurait non contrôlé, un bilan était réalisé à la recherche de facteurs de mauvais contrôle de la maladie (usage incorrecte des dispositifs d'inhalation, mauvaise adhérence au traitement, recherche de facteurs aggravants : Sinusite, symptômes de SAOS, tabagisme, exposition professionnelle aux irritants respiratoires). Après avoir optimisé la prise en charge des facteurs de mauvais contrôle, le diagnostic d'AS était retenu et ceci après une période d'observation de 9 à 12 mois (au moins 3 à 4 consultations successives) afin de confirmer le caractère permanent de la sévérité de la maladie. Dans cette étude, nous avons revu tous les dossiers des asthmatiques âgées de 18 ans et plus (910 cas). Nous

avons aussi réparti notre population en 2 groupes : Groupe 1 (G1) comprenant des patientes ayant un asthme sévère (84 cas) et groupe 2 (G2) composé des patientes ayant un asthme non sévère (826 cas). Nous avons recherché les facteurs prédictifs de l'AS chez nos patientes afin d'améliorer leur prise en charge.

### Analyse statistique

Pour décrire les variables qualitatives, nous avons calculé leurs fréquences absolues et relatives. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts types.

Dans l'étude analytique, la variable dépendante était la présence ou pas d'AS. Dans l'analyse univariée, la comparaison de pourcentages entre deux groupes indépendants a été faite par le test de Chi-deux. Pour la comparaison de deux moyennes dans deux groupes indépendants, nous avons utilisé le test T de Student. Pour l'analyse multivariée, une régression logistique binaire pas à pas descendante a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs d'AS chez la femme. Nous avons rapporté l'Odds Ratio et son intervalle de confiance de 95%. Le seuil de signification statistique à 5% a été fixé pour tous les tests utilisés.

## RESULTATS

**Caractéristiques de la population étudiée** L'âge des patientes asthmatiques au moment du diagnostic a varié de 18 à 85 ans (moyenne :  $38,1 \pm 15,2$ ). L'âge de début moyen de l'asthme était de  $31,6 \pm 13,3$  ans.

La durée d'évolution de la maladie asthmatique, lors du diagnostic de l'asthme, a varié de 12 à 756 mois avec une moyenne de  $77,7 \pm 31$  mois. Le tabagisme actif était retrouvé chez 6 patientes. Aucune d'entre elles n'avait d'AS. Des tests cutanés allergologiques positifs ont permis de retenir l'étiologie allergique de l'asthme chez 45% des patientes.

Les principales caractéristiques démographiques, cliniques et fonctionnelles respiratoires de la population étudiée sont décrites au tableau 1.

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population étudiée

|                                       | Population étudiée n = 910 |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Age (ans) M $\pm$ DS                  | 38,1 $\pm$ 15,2            |
| Age de début (ans) M $\pm$ DS         | 31,6 $\pm$ 13,3            |
| Ancienneté ( $\geq$ 120 mois) n (%)   | 161 (17,7)                 |
| IMC (Kg / m <sup>2</sup> ) M $\pm$ DS | 26,7 $\pm$ 6,1             |
| Intolérance à l'aspirine n (%)        | 21 (2,3)                   |
| Symptômes de RGO n (%)                | 147 (16,2)                 |
| Asthme allergique n (%)               | 409 (45)                   |
| Rapport VEMS/CVF M $\pm$ DS           | 83 $\pm$ 10,9              |
| VEMS (% de la prédite) M $\pm$ DS     | 84,4 $\pm$ 21,4            |
| CVF (% de la prédite) M $\pm$ DS      | 85,8 $\pm$ 19,8            |

VEMS : Volume expiré à la première seconde CVF : capacité vitale forcée  
n : Nombre  
IMC : Indice de masse corporelle  
RGO : Reflux gastro-œsophagien

### Prévalence et caractéristiques des asthmatiques sévères :

Notre étude a comporté 84 patientes ayant un AS parmi 910 femmes asthmatiques recrutées durant la même période d'étude : soit 9,2%. Les comorbidités étaient plus fréquentes chez les patientes asthmatiques sévères (81% des cas versus 43%). L'hypertension artérielle et le diabète étaient les tares les plus fréquemment associées à l'AS (respectivement 41 patientes et 33 patientes). Le caractère sévère de l'asthme chez nos patientes était retenu devant les plaintes fonctionnelles respiratoires, le recours aux traitements d'urgence, les exacerbations et les éventuelles hospitalisations et l'évaluation de la fonction respiratoire. En effet, 55 patients avaient des symptômes diurnes quotidiens, 72 avaient des symptômes nocturnes gênant le sommeil et 84 avaient recours aux bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action au moins une fois par jour. Enfin, une limitation importante des activités quotidiennes était retrouvée chez 47 patientes. Un trouble ventilatoire obstructif sévère avec volumé expiré à la première seconde (VEMS)  $<60\%$  était retrouvé chez 43 patientes porteuses d'AS (51,1%). Le traitement de fond s'est basé sur une association de corticothérapie inhalée à dose élevée et bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les 84 patientes. La corticothérapie continue per os était prescrite chez 29 patientes à des doses variant de 10 à 20mg/jour.

### Facteurs prédictifs d'asthme sévère

**Analyse univariée** En étude univariée, les principaux facteurs prédictifs de l'AS étaient l'âge tardif du diagnostic de l'asthme, l'âge avancé du début de l'asthme, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, l'intolérance à l'aspirine, la présence des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie (tableau 2).

**Etude multivariée** Une analyse multivariée pas à pas descendante basée sur ces paramètres démographiques, cliniques et fonctionnels respiratoires a permis d'identifier les facteurs prédictifs d'AS chez la femme asthmatique: la présence de symptômes de RGO et la diminution du VEMS et du rapport VEMS/CVF (tableau 3).

**Tableau 2 :** Facteurs prédictifs d'asthme sévère chez la femme en étude univariée

|   | Asthme sévère<br>n = 84 | Asthme non<br>sévére<br>n = 826 | p                   |
|---|-------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Age du diagnostic d'asthme (ans) M ± DS | 48.3 ± 18.4             | 37 ± 14.5                       | < 10 <sup>-3*</sup> |
| Age de début d'asthme (ans) M ± DS      | 31.8 ± 15               | 28.5 ± 14                       | 0.04*               |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) M ± DS         | 28 ± 6.7                | 26.6 ± 6                        | 0.005*              |
| Intolérance à l'aspirine n (%)          | 6 (7.1)                 | 15 (1.8)                        | < 10 <sup>-3*</sup> |
| RGO n (%)                               | 23 (27.4)               | 124 (15)                        | 0.003*              |
| Allergie n (%)                          | 33 (39.3)               | 376 (45.5)                      | 0.01*               |
| CVF (ml) M ± DS                         | 2177.7 ± 789            | 2862.4 ± 802.2                  | < 10 <sup>-3*</sup> |
| CVF (% de la prédite) M ± DS            | 71.6 ± 20.4             | 87.6 ± 19.1                     | < 10 <sup>-3*</sup> |
| VEMS (ml) M ± DS                        | 1539.5 ± 699.3          | 2427.8 ± 715                    | < 10 <sup>-3*</sup> |
| VEMS (% de la prédite) M ± DS           | 62.1 ± 23.4             | 87.2 ± 19.5                     | < 10 <sup>-3*</sup> |
| VEMS/CVF (%)                            | 69.1 ± 12.2             | 84.7 ± 9.4                      | < 10 <sup>-3*</sup> |

\* Significatif

n : Nombre IMC : Indice de masse corporelle RGO : Reflux gastro-œsophagien VEMS : Volume expiré à la première seconde CVF : capacité vitale forcée T

**Tableau3:** Facteurs prédictifs d'asthme sévère chez les femmes asthmatiques en étude multivariée

| Variable     | OR   | IC = 95 % |      | p                  |
|--------------|------|-----------|------|--------------------|
|              |      | Inf       | Sup  |                    |
| RGO          | 2,1  | 0,33      | 5,3  | 0,02               |
| VEMS (ml)    | 0,99 | 0,000     | 9,36 | 0,002              |
| VEMS/CVF (%) | 0,9  | 0,01      | 40,5 | < 10 <sup>-3</sup> |

IC: Intervalle de confiance OR: Odds Ratio RGO: Reflux gastro-œsophagien VEMS : Volume expiré à la première seconde CVF : capacité vitale forcée

### DISCUSSION

L'asthme sévère pose un problème de santé publique dans de nombreux pays (6). Il concentre une part importante de la consommation des soins médicaux variant de 21 à 50% des dépenses totales liées à la maladie asthmatique (7). La majorité des études portant sur l'AS rapportent fréquemment une prédominance féminine (5, 8, 9, 10). D'ailleurs il est souvent démontré que le genre féminin est souvent associé au caractère sévère de la maladie. Dans la littérature il y avait peu d'études qui avaient évalué les facteurs prédictifs d'AS. Afin de garantir l'homogénéité de l'étude, nous avons retenu seulement les patientes âgées de 18 ans et plus, compte tenue de la faible prévalence de l'asthme sévère chez les patients de moins de 18 ans (11). Dans notre étude, l'AS concerne 9,2% de notre population d'asthmatiques féminine. En étude univariée, les facteurs prédictifs significatifs d'asthme sévère étaient: L'âge tardif du diagnostic de l'asthme, L'âge avancé du début de l'asthme, l'obésité, l'intolérance à l'aspirine, la présence de symptômes de reflux gastro-œsophagien et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie. En étude multivariée les facteurs prédictifs d'AS chez la femme étaient : la présence de symptômes de RGO (p=0,02) et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie : Un VEMS plus bas (p=0,002) et un rapport VEMS/CVF diminué (p<10<sup>-3</sup>). Notre étude représente certaines limites. En effet, nous avons inclus toutes les femmes asthmatiques indépendamment de leurs habitudes tabagiques mais ce paramètre n'avait pas d'influence majeure sur nos résultats étant donné la faible proportion des asthmatiques fumeuses. Une étude prospective permettrait une meilleure analyse des facteurs prédictifs d'AS, mais ce type d'étude est

très coûteux et difficile à réaliser dans notre contexte tunisien. Notre étude avait l'avantage d'inclure un nombre important d'asthmatiques, un suivi suffisant, des contrôles réguliers avec des évaluations validées par l'ACT traduit en langage parlé. Les patientes ayant un AS dans notre série représentaient 9,2 % de l'ensemble des femmes asthmatiques. Ceci rejoint les données de la littérature où l'AS représente 5 à 10 % de tous les asthmes (12 - 14). Notre étude a montré que l'âge moyen chez les patientes ayant un AS était sensiblement supérieur à celui du reste de la population des femmes asthmatiques (48.  $3 \pm 18$  ans versus  $37 \pm 14.5$  ans). En effet, l'AS touche souvent les patients âgés de 43 à 50 ans (3, 5, 8,10) et d'ailleurs l'âge avancé est considéré comme un facteur de mauvais contrôle de l'asthme à court et à long terme (4, 15,16). De même, l'âge de début de l'asthme dans notre série était significativement plus tardif dans le groupe des patientes ayant un AS :  $31,8 \pm 15$  ans versus  $28,5 \pm 14$  ans chez le reste de notre population asthmatique selon l'étude univariée. En fait l'asthme est une maladie qui peut débuter à tout âge (17). Cependant, deux pics sont classiquement observés dans les différentes séries : le premier pic durant l'enfance et le deuxième pic à l'âge adulte. Certains auteurs ont même noté un troisième pic correspondant à l'asthme tardif après l'âge de 40 ans (18). Le premier pic correspondait souvent à la forme dite extrinsèque ou allergique alors que le deuxième et le troisième pic correspondaient à des asthmes intrinsèques non allergiques souvent d'évolution sévère (18). Plusieurs auteurs ont démontré que l'installation de l'asthme à l'âge adulte constituait un facteur de risque important pour l'obstruction bronchique chronique et l'altération sévère de la fonction respiratoire. Ces auteurs ont même démontré que chez la majorité des asthmatiques sévères, la maladie débutait à l'âge adulte (18,19). L'IMC moyen était plus élevé dans le groupe des asthmatiques sévères ( $28 \pm 6,7$  kg/m<sup>2</sup> versus  $26,6 \pm 6$ ). Un surpoids est souvent noté chez les asthmatiques ayant un AS(8,20).L'augmentation de la prévalence et de la sévérité de l'asthme chez les obèses est retrouvée dans plusieurs études. L'obésité a même été récemment individualisée en tant que facteur de risque de l'asthme sévère (20,21). Ce risque semble être majoré chez la femme (13,22). L'étude ENFUMUSA (10) et Zein et al (14) ont montré que chez les patientes ayant un asthme sévère difficile à contrôler, l'IMC était plus élevé que chez le reste de la population asthmatique alors qu'il n'y avait pas de différence d'IMC pour le genre masculin ce qui

suggère une interaction genre-obésité. L'intolérance à l'aspirine était significativement plus importante chez les patientes ayant un AS. Cette forme d'asthme s'observe fréquemment dans le cadre du syndrome de Fernand et Widal caractérisé par la triade : Asthme, polyposse nasosinusienne et intolérance à l'aspirine. Il s'agit souvent d'asthme sévère non contrôlé (23). Dans cette forme, l'asthme est lié à une inhibition de la cyclo-oxygénase, déviant le métabolisme de l'acide arachidonique vers une production accrue de leucotriènes. L'asthme avec intolérance à l'aspirine s'observe chez 5 à 10 % des patients porteurs d'AS (7,1% dans notre série) avec une prédominance féminine (23).

L'association entre le RGO et l'AS est complexe. Le RGO est un facteur aggravant de l'asthme par l'intermédiaire des micro-aspirations (24) et du réflexe vago-vagale entre le bas œsophage et les bronches mais la non amélioration ou l'amélioration modérée des symptômes respiratoires après traitement du RGO suggère que la contribution du RGO à la sévérité de l'asthme est discutable et variable (10,11).

L'allergie ne semble pas être un facteur de gravité de l'asthme dans notre série et selon les données de la littérature, le pronostic de l'asthme étant même meilleur chez les patients allergiques par rapport aux patients non allergiques (25). Concernant la relation entre l'allergie et l'AS, l'étude ENFUMOSA conclue que l'AS est rarement associée à un contexte allergique (10). L'exploration fonctionnelle respiratoire constitue une étape essentielle pour le diagnostic, l'appréciation de la sévérité de l'asthme et l'évaluation du degré de l'obstruction bronchique. Un déficit ventilatoire est observé chez nos patientes ayant un AS portant sur la CVF, le VEMS et le rapport VEMS/CVF. Ces mêmes constatations ont été retrouvées dans les études de Jenkins et al. (25) et Miranda et al. (26). Le VEMS moyen était de  $62.1 \pm 23.4$  % par rapport à la prédite dans le groupe d'asthmatiques sévères. Ce taux est proche de celui retrouvé par Jenkins HA et al(25) et Miranda C et al (26).

---

## CONCLUSION

---

Les facteurs prédictifs d'asthme sévère chez la femme dans notre série sont la présence de symptômes de reflux gastro-œsophagien et la présence d'un déficit ventilatoire à la spirométrie. La connaissance des facteurs prédictifs de l'asthme sévère chez la femme permettra d'optimiser

la prise en charge de l'asthme et des facteurs aggravants afin de retarder, ou d'éviter, cette forme sévère de la maladie.

## REFERENCES

- GINA Committees Members. Global Initiative for Asthma (GINA). The global strategy for asthma management and prevention.2018. [Consulté le 18/11/2018], disponible à partir de l'URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Aissa I, Gharsalli H, Khattab A, Driss L, Ghedira H. Etat de contrôle de l'asthme en Tunisie. *La tunisie medicale* 2010 ; 88 (2) : 84 – 88.
- Chippes BE, Zeiger RS, Dorenbaum A. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1:259-69.
- Marincu I, Frent S, Tomescu MC, Mihaicuta S. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania. *ClinInterv Aging* 2015; 10:963-7.
- Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011; 105:1308-15.
- Ryan D, Murphy A, Stållberg B. 'Simples': A structured primary care approach to adults with difficult asthma. *Prim Care Respir J* 2013; 22:365-73.
- Humbert M. Biologics in severe difficult-to-treat asthma: find the right niche! *EurRespir Rev* 2009; 18(112):51-3.
- Araujo AC, Ferraz E, Borges Mde C, Filho JT, Vianna EO. Investigation of factors associated with difficult to control asthma. *J Bras Pneumol* 2007;33:495-501.
- Mealey FH, Kenyon NJ, Avdalovic MV, Louie S. Difficult-to-control asthma in adults. *Am J Med* 2007; 120:760-3.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *EurRespir J*. 2003;22:470-7.
- Deschildre A. Asthme sévère de l'enfant : quelle démarche diagnostique ? Quelle place pour le traitement par anti-Ig E ? *Méd Thérap Pédiat* 2017 ; 20 : 136-46
- Israel E, HK Reddel. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377:965-76.
- Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15:397-401.
- Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15:28.
- Talreja N, Baptist AP. Effect of age on asthma control: results from the National Asthma Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:24-9.
- Patel M, Pilcher J, Reddel HK. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and  $\beta$ -agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:751-8.
- Chanez P, Vachier I, Bourdin A. Asthme difficile. *Presse Med*. 2006;35(10 part 2):1497-506.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-73.
- Maalej S , Yaacoub Z , Fakhfekh R , Yaalaoui S , Ben Kheder A , Drira I . Association of Obesity with Asthma Severity, Control and Quality of Life. *Tanaffos* 2012; 11(1): 38-43.
- Haselkorn T, Fish JE, Chippes BE. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009;103:274-83.
- Godard P, Taillé C. Asthme et obésité. *Rev Mal Respir* 2007;24:35-8.
- Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2045-50.
- Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:273752.
- Chami R, Souhail F, Zriken K, Slaoui B, Dehbi F. Rôle du reflux gastro-œsophagien dans l'asthme de l'enfant. A propos de 150 cas. *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2000;40:777-82.
- Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003;124:1318-2.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:101-8.