

LES BRONCHECTASIES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ASTHME SÉVÈRE :

REVUE NARRATIVE DE LA LITTÉRATURE

LAMBERT I (1), CALMES D (1), SCHLEICH F (1), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : L'asthme est une maladie respiratoire courante qui compte 3 à 10 % de cas sévères. Parmi ces derniers, les bronchectasies sont plus fréquentes (prévalence entre 15,5 % et 67,5 % selon les études), mais le lien de causalité entre les deux maladies reste flou. Le but de cette revue de littérature est de définir les caractéristiques associées à la présence de bronchectasies chez les patients asthmatiques sévères. Les patients présentant à la fois asthme sévère et bronchectasies sont généralement plus âgés. La durée d'évolution de leur maladie asthmatique est plus longue. Leur fonction respiratoire est plus altérée, l'asthme est plus difficile à contrôler, et leur qualité de vie est diminuée. Le profil inflammatoire est, quant à lui, variable. L'efficacité du mepolizumab, un traitement biologique dirigé contre l'interleukine 5, a été démontrée chez les patients souffrant d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, notamment en termes de réduction des exacerbations. Cependant, une prise en charge optimale pour les patients qui présentent les deux maladies reste à définir, et des études supplémentaires sont nécessaires pour éclaircir le lien entre elles et ainsi pouvoir mettre en place des mesures préventives.

MOTS-CLÉS : *Asthme sévère - Bronchectasie - Comorbidité*

BRONCHIECTASIS IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA : A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

SUMMARY : Asthma is a common respiratory disease, accounting for 3 to 10 % of severe cases. Among these, bronchiectasis is more frequent (prevalence between 15.5 % and 67.5 % depending on the studies), but the causal relationship between the two diseases remains unclear. The aim of this literature review is to define the characteristics associated with the presence of bronchiectasis in patients with severe asthma. Patients presenting both severe asthma and bronchiectasis are generally older. The duration of their asthmatic disease is longer. They also have more impaired respiratory function, more difficult-to-control asthma, and decreased quality of life. The inflammatory profile varies. The efficacy of mepolizumab, a biological treatment targeting interleukin 5, has been demonstrated in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, particularly in terms of reducing exacerbations. However, optimal management for patients presenting with both diseases remains to be defined, and additional studies are needed to clarify the relationship between them and thus implement preventive measures.

KEYWORDS : *Severe bronchial asthma - Bronchiectasis - Comorbidity*

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie respiratoire fréquente qui touche 6,5 % de la population en Europe occidentale (1). Elle se caractérise par une inflammation chronique des voies respiratoires qui entraîne une obstruction bronchique réversible et, par conséquent, des symptômes de toux, de dyspnée, de sifflements bronchiques et d'oppression thoracique variables dans le temps. L'asthme sévère (AS) représente entre 3 et 10 % de la population asthmatique totale (2). Il est défini comme un asthme qui nécessite, pour rester contrôlé, les traitements suggérés pour les stades 4 à 6 du GINA («Global Initiative for Asthma») : corticostéroïdes inhalés (ICS) à forte dose et β_2 mimétiques à longue durée d'action (LABA) à haute dose ou antagoniste des récepteurs des leucotriènes/théophylline sur l'année précédente ou des corticostéroïdes systémiques pendant plus de 50 % de l'année précédente, ou qui reste incontrôlé malgré ces

traitements (3). Dans ce groupe de patients, l'identification et le traitement des comorbidités associées, reprises dans le **Tableau I** (4), sont primordiaux puisque celles-ci participent au mauvais contrôle de l'asthme, avec comme conséquence un plus grand taux d'exacerbations, une moins bonne qualité de vie et une augmentation de l'utilisation des ressources en soins de santé.

Parmi ces comorbidités, les bronchectasies (BE) sont caractérisées par une dilatation irréversible des bronches qui engendre une hyperproduction de mucus et une colonisation bactérienne de l'arbre respiratoire, causant des infections respiratoires à répétition et un déclin de la fonction respiratoire (5). La tomographie à haute résolution en coupe fine (1-1,5 mm) est le gold standard pour le diagnostic, qui est basé sur les critères repris dans le **Tableau II** (6). Bien qu'asthme et BE présentent certaines caractéristiques cliniques communes (7), elles sont différentes sur le plan physiopathologique et le lien de cause à effet entre elles n'est pas déterminé à l'heure actuelle. Cette revue de littérature vise à définir les caractéristiques associées à la présence de BE chez les patients avec AS.

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Comorbidités dans l'asthme sévère. Selon (4)

Pulmonaires	Extra-pulmonaires
Dysfonction des cordes vocales	Reflux gastro-œsophagien
Rhinosinusite chronique	Anxiété/dépression
Syndrome d'hyperventilation	Maladies cardiovasculaires et métaboliques
Bronchopneumopathie chronique obstructive	Obésité
Syndrome d'apnées et hypopnées obstructives du sommeil	
Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	
Rhinite allergique	
Rhinite non allergique	
Polypose nasale	
Bronchectasies	

Tableau II. Critères radiologiques de diagnostic des bronchectasies. Selon (6)

Critères radiologiques diagnostiques
Dilatation bronchique comme suggéré par un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Rapport broncho-artériel > 1 (rapport entre le diamètre interne de la lumière de la bronche et le diamètre de l'artère pulmonaire adjacente) • Absence de rétrécissement bronchique en distalité • Visibilité des bronches périphériques à moins de 1 cm de la plèvre costale ou touchant la plèvre médiastinale
Signes associés communément retrouvés
<ul style="list-style-type: none"> • Épaississement de la paroi bronchique • Impactions mucoïdes • Perfusion mosaïque/trapping aérien sur un scanner en expiration

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Les termes «severe bronchial asthma» AND «bronchiectasis» ont été recherchés dans la base de données Medline via le moteur de recherche PubMed, depuis sa création jusqu'en février 2023. Les filtres «human» et «english» ont été appliqués. La recherche documentaire a permis d'identifier 357 études cliniques parmi lesquelles nous avons opéré une sélection de 21 études en fonction de leur qualité et de leur pertinence par rapport au travail à réaliser.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence des BE chez les patients avec AS varie entre 15,5 % et 67,5 % selon les études citées dans le **Tableau III** (8-19). La grande varia-

bilité de prévalence peut s'expliquer par des différences dans la méthodologie utilisée (taille de la cohorte, critères d'inclusion, design de l'étude, méthodes radiologiques différentes pour le diagnostic des BE, manque de données sur la sévérité de l'asthme). L'étude réalisée par Luján et coll. (20) montre une association claire entre asthme corticodépendant (et donc sévère) et la présence de BE. Concernant la mortalité, une étude réalisée sur un groupe de patients avec asthme corticodépendant a démontré qu'en présence de BE, la mortalité toutes causes confondues était plus élevée (21).

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

L'âge est plus élevé chez les patients avec asthme sévère et bronchectasies (AS-BE+) que chez les patients avec asthme sévère sans

Tableau III. Prévalence des bronchectasies (BE) chez les patients avec asthme sévère selon les études

Étude, année	Prévalence des BE en %
Paganin et coll. (8), 1996	50 - 60
Bisaccioni et coll. (9), 2009	24,8
Gupta et coll. (10), 2009	40
Padilla-Galo et coll. (11), 2018	33,6
Garcia-Clemente et coll. (12), 2020	35
Coman et coll. (13), 2018	47
Malipiero et coll. (14), 2021	15,5
Zamarron et coll. (15), 2020	60,5
Menzies et coll. (16), 2011	35,3
Dimakou et coll. (17), 2018	67,5
Ma et coll. (18), 2021	56,9
Extremera Ortega et coll. (19), 2021	19

bronchectasies (AS-BE-) (11-14, 18, 19). La durée d'évolution de la maladie asthmatique a tendance à être plus longue chez les patients AS-BE+ (12, 16, 22). L'étude de Malipiero et coll. (14) ne démontre pas de différence concernant le sexe ni le tabagisme.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET FONCTIONNELLES

La présence de BE chez les patients avec AS est associée à la sévérité de la maladie sur base de plusieurs critères. La fonction respiratoire des patients AS-BE+ est moins bonne, avec réduction de la capacité vitale forcée en % des valeurs prédites (CVF %) (11, 12, 15, 18), du volume expiratoire maximal en 1 seconde en % des valeurs prédites (VEMS %) (11, 12, 14, 15, 18, 19) et du rapport VEMS/CVF en % (12, 14, 18). Les scores «Asthma Control Test» (ACT) et «Asthma Control Questionnaire» (ACQ) sont des questionnaires d'évaluation du contrôle de l'asthme. Selon ces scores, le contrôle de l'asthme est moins bon chez les patients AS-BE+. Le score «Asthma Quality of Life Questionnaire» (AQLQ) est également plus faible chez les patients AS-BE+, ce qui signifie que ces patients ont une moins bonne qualité de vie (14). Enfin, ces patients présentent plus d'exacerbations (11, 12, 14, 18, 19). L'étude de Coman et coll. (13) démontre des taux d'exacerbation similaires, mais un taux d'hospitalisation pour exacerbation plus élevé chez les patients

AS-BE+. Selon l'étude de Dimakou et coll. (17), les patients AS-BE+ reçoivent davantage de cures d'antibiotique par an. Le traitement par corticoïdes systémiques peut modifier le statut immunologique en diminuant le taux du sous-type 1 des immunoglobulines G (IgG1). Cependant, l'étude de Lujan et coll. (20) démontre que la présence de BE est liée non pas au statut immunologique, mais bien à la sévérité de la maladie asthmatique elle-même, probablement en raison de l'inflammation bronchique intense favorisant un remodelage bronchique plus important.

LIEN AVEC LE PROFIL INFLAMMATOIRE

Les résultats des différentes études sont hétérogènes concernant le profil inflammatoire. L'asthme est généralement caractérisé par une inflammation éosinophilique, bien qu'elle puisse aussi être neutrophilique ou pauci-granulocytaire (2, 23, 24). La proportion d'asthme éosinophilique augmente avec la sévérité de la maladie. Les données du registre belge de l'AS indiquent que la majorité des patients asthmatiques sévères ont un taux d'éosinophiles dans les expectorations supérieur à 3 % (25).

L'inflammation dans les BE est plutôt de type neutrophilique (5); cependant, l'étude réalisée par Tsikrika et coll. (26) décrit également un type éosinophilique, mixte et pauci-granulocytaire. Dans cette même étude, l'inflammation neutrophilique est associée à une plus grande sévérité

Tableau IV. Score NOPES. Score visant à prédire la présence de bronchectasies chez les patients avec asthme modéré à sévère non contrôlé. Plus le score est haut, plus le risque de bronchectasies est élevé. Selon (11)

Variables	Score
Sévérité de l'asthme	
Modéré	0
Sévère	1
Expectorations chroniques	
Non	0
Oui	1
Épisode antérieur de pneumonie	
Non	0
Oui	1
Fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO)	
> 20,5 parties par milliard	0
≤ 20,5 parties par milliard	1

des BE et une moindre réversibilité aux bronchodilatateurs, tandis que l'inflammation éosinophilique est associée à une mesure de la fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO) plus élevée et à une meilleure réversibilité aux bronchodilatateurs. De nombreuses études décrivent le lien entre les marqueurs d'inflammation Th2 (FeNO, éosinophiles et immunoglobulines E (IgE)) et les patients AS-BE+. L'étude réalisée par Garcia-Clemente et coll. (12) démontre des taux similaires d'éosinophiles sanguins et d'IgE sériques totales chez les patients AS-BE+ et AS-BE-, probablement en raison de l'exclusion des patients atteints d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). En revanche, l'étude de Coman et coll. (13) démontre un taux d'éosinophiles sanguins plus élevé chez les AS-BE+, mais pas de différence au niveau des IgE. Dans leur étude, Padilla-Galo et coll. (11) ont établi un score appelé le NOPES score, détaillé dans le **Tableau IV**. Il se base sur les quatre items suivants : *FeNO* < 20,5 parties par milliard (ppb) (et donc inflammation plutôt neutrophilique), épisode de *Pneumonie* préalable, *Expectorations* chroniques et *Sévérité* de l'asthme. Ce score permet de prédire la présence de BE chez les patients avec asthme non contrôlé modéré à sévère, avec une sensibilité de 24 % et une spécificité de 95 % pour un score ≥ 3.

Le lien entre AS, BE et profil inflammatoire sous-jacent est donc encore peu clair à l'heure

actuelle, et les résultats des différentes études sont discordants. En particulier, peu d'études se sont intéressées à l'analyse du profil inflammatoire dans les voies aériennes.

LIEN AVEC L' ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE

L'ABPA est caractérisée par une réaction d'hypersensibilité Th2 médiée contre *Aspergillus fumigatus* (AF), un mycète fréquemment retrouvé dans les voies respiratoires des patients avec une pathologie respiratoire sous-jacente. Sa prévalence augmente chez les patients souffrant d'AS et elle participe au mauvais contrôle de la maladie, raison pour laquelle elle doit toujours être recherchée chez un patient ne répondant pas correctement au traitement. Par ailleurs, les BE centrales sont typiques de l'ABPA, et leur présence sur la tomographie à haute résolution doit faire évoquer ce diagnostic. On parle de sensibilisation à AF en présence d'une élévation des IgE totales et spécifiques pour AF et en l'absence des autres critères nécessaires au diagnostic d'ABPA, repris dans le **Tableau V** (27). L'étude réalisée par Menzies et coll. (16) démontre que la sensibilisation contre AF est fréquente (36,2 %) chez les patients avec AS, et est associée avec un risque doublé de présenter des BE dans cette population et ce, même chez les patients qui ne remplissent pas tous les critères pour le diagnostic d'ABPA.

TRAITEMENT ET RÉPONSE AUX BIOTHÉRAPIES

Le mépolizumab (Nucala®) est un anticorps anti-interleukine 5 recommandé pour le traitement de l'AS éosinophilique. Une étude prospective réalisée par Carpagnano et coll. (28) démontre une augmentation du score ACT, une réduction du nombre d'exacerbations annuelles, une amélioration du VEMS pré-bronchodilatation et une réduction du taux d'éosinophiles dans le sang, dans le sputum et au niveau de la cytologie nasale après un an de traitement par mépolizumab dans une petite série de quatre patients AS-BE+. Crimi et coll. (29) ont étudié de manière rétrospective l'effet du mépolizumab chez les patients atteints d'AS éosinophilique avec et sans BE. Leur étude démontre une amélioration du score ACT ainsi que du VEMS, une réduction du nombre d'exacerbations annuelles de l'asthme et de la dose

Tableau V. Critères pour le diagnostic de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Selon (27)

Conditions prédisposantes	OU	Tableau clinico-radiologique compatible
Asthme, mucoviscidose, bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchectasie		Expectoration de mucus plugs, image en doigt de gant et opacités fugaces à la radiographie thoracique, atélectasie
Critères essentiels		
IgE spécifiques contre <i>Aspergillus fumigatus</i> $\geq 0,35$ kUA/L		
IgE sériques totales ≥ 500 UI/mL		
Autres critères (au moins 2)		
Présence d'IgG contre <i>Aspergillus fumigatus</i>		
Eosinophiles sanguins $\geq 500/\mu\text{L}$		
Scanner thoracique en coupe fine compatible avec une ABPA (bronchectasie, impactions bronchiques et mucus dense (forte atténuation des rayons X)) ou radiographie thoracique compatible avec une ABPA (opacités fugaces)		

journalière de corticoïdes oraux, une réduction de l'éosinophilie dans le sang et le sputum chez les patients atteints d'AS éosinophilique, qu'ils présentent ou non des BE, et ceci indépendamment du degré de sévérité de ces dernières. De plus, cette étude démontre une réduction de l'hypersécrétion muqueuse chronique et du taux de neutrophiles dans le sputum qui sont des caractéristiques propres aux patients avec BE. Enfin, l'étude de Schleich et coll. (30) démontre que le mépilizumab entraîne une diminution significative du taux d'éosinophiles sanguins, une augmentation du VEMS, une amélioration du contrôle de l'asthme, une réduction significative des exacerbations et de la dose d'entretien de corticoïdes oraux chez les patients asthmatiques qui rentrent dans les critères d'ABPA.

Le traitement au long cours par macrolides est indiqué chez les patients avec BE non infectés par *Pseudomonas aeruginosa*, et faisant trois exacerbations ou plus par an (5). Selon l'étude AZISAST (31), l'azithromycine réduit de manière significative le taux d'exacerbations sévères et/ou le taux d'infections respiratoires basses requérant une antibiothérapie par rapport au placebo chez les patients avec AS non éosinophilique. L'étude AMAZES (32) confirme l'efficacité des macrolides dans la réduction des exacerbations chez les patients AS, qu'ils soient éosinophiliques ou non éosinophiliques. Nous n'avons pas retrouvé de données sur l'effet des macrolides chez les patients AS-BE+ comparativement aux patients AS-BE-.

CONCLUSION

Les BE sont une comorbidité fréquente de l'AS, associées à une perte de fonction respiratoire et à des exacerbations fréquentes. Elles doivent être suspectées chez un patient avec AS qui présente des expectorations chroniques muco-purulentes, des exacerbations fréquentes et une mauvaise réponse au traitement conventionnel. Dans ce cas, une tomodensitométrie à haute résolution devrait être réalisée de manière systématique. Il existe de nombreuses recommandations pour le traitement de chacune des maladies séparément, mais peu de données sont disponibles concernant leur prise en charge lorsqu'elles coexistent chez un même patient. L'adjonction de macrolides au long cours peut être nécessaire. Par ailleurs, le lien de cause à effet entre les deux maladies reste inconnu à ce jour. Plus d'études sont nécessaires afin de pouvoir prédire la survenue des BE chez les patients avec AS, et l'apparition d'un AS chez les patients souffrant de BE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bloom CI, Saglani S, Feary J, et al. Changing prevalence of current asthma and inhaled corticosteroid treatment in the UK: population-based cohort 2006-2016. *Eur Respir J* 2019;**53**:1802130.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated July 2023 [en ligne]. [Cité le 07 août 2023]. Disponible : <http://www.ginaasthma.org>
3. 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.

4. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2020;**26**:47-55.
5. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;**50**:1700629.
6. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;**74**:1-69.
7. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800328.
8. Paganin F, S  neterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:110-4.
9. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E et al. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;**64**:769-73.
10. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009;**136**:1521-8.
11. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-Garcia L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res* 2018;**19**:43.
12. García-Clemente M, Enr  riquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma* 2020;**57**:505-9.
13. Coman I, Pola-Bibi  n B, Barranco P, et al. Bronchiectasis in severe asthma: Clinical features and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;**120**:409-13.
14. Malipiero G, Paoletti G, Blasi F, et al. Clinical features associated with a doctor-diagnosis of bronchiectasis in the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. *Expert Rev Respir Med* 2021;**15**:419-24.
15. Zamarron E, Romero D, Fernández-Lahera J, et al. Should we consider paranasal and chest computed tomography in severe asthma patients? *Respir Med* 2020;**169**:106013.
16. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, et al. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy* 2011;**66**:679-85.
17. Dimakou K, Gousiou A, Toubis M, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J* 2018;**12**:1212-8.
18. Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I, et al. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep* 2021;**11**:22820.
19. Extremera Ortega AM, Moreno Lozano L, González Jiménez OM, et al. Findings in chest high-resolution computed tomography in severe asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;**32**:146-7.
20. Luján M, Gallardo X, Amengual MJ, et al. Prevalence of bronchiectasis in asthma according to oral steroid requirement: influence of immunoglobulin levels. *Biomed Res Int* 2013;**2013**:109219.
21. Choi H, Lee H, Ryu J, et al. Bronchiectasis and increased mortality in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: a nationwide population study. *Ther Adv Respir Dis* 2020;**14**:1753466620963030.
22. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J* 2007;**100**:468-71.
23. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;**368**:804-13.
24. Schleich F, Louis R. Asthme bronchique non contrôlé : importance des ph  notypes et de l'inflammation eosinophilique locale et syst  mique. *Rev Med Liege* 2014;**69**(Suppl1):62-5.
25. Graff S, Vanwynsberghe S, Brusselle G, et al. Chronic oral corticosteroids use and persistent eosinophilia in severe asthmatics from the Belgian severe asthma registry. *Respir Res* 2020;**21**:214.
26. Tsirikla S, Dimakou K, Papaioannou AI, et al. The role of non-invasive modalities for assessing inflammation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cytokine* 2017;**99**:281-6.
27. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J* 2024;**63**:2400061.
28. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy* 2019;**12**:83-90.
29. Crimi C, Campisi R, Nolasco S, et al. Mepolizumab effectiveness in patients with severe eosinophilic asthma and co-presence of bronchiectasis: A real-world retrospective pilot study. *Respir Med* 2021;**185**:106491.
30. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:2412-13.
31. 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.
32. 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.

Les demandes de tir  s    part doivent être adress  es au Dr Lambert I, service de Pneumologie, CHU Li  ge, Belgique.
Email : ilambert@student.uliege.be