



Article scientifique

Article

2018

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Pneumologie : asthme, BPCO et syndrome d'apnées du sommeil

Duxbury, Béatrice Jane; Chappuis-Gisin, Émilie; Chucru, Salim; Janssens, Jean-Paul

How to cite

DUXBURY, Béatrice Jane et al. Pneumologie : asthme, BPCO et syndrome d'apnées du sommeil. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 588-589, p. 85–89.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:111247>

Pneumologie

Asthme, BPCO et syndrome d'apnées du sommeil

Drs BÉATRICE DUXBURY^a, ÉMILIE CHAPPUIS-GISIN^a, SALIM CHUCRI^a et Pr JEAN-PAUL JANSSENS^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 85-9

Parmi les nouveautés thérapeutiques en pneumologie au cours de l'année 2017, nous avons choisi de mettre l'accent sur trois d'entre elles. Tout d'abord, le rôle revisité des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO, étant donné le risque accru de pneumonies associé à leur utilisation: leur sevrage est recommandé et leur rôle relégué en 2^e ligne, lors de BPCO sévère chez des exacerbateurs fréquents (GOLD D). Ensuite, le rôle de l'azithromycine dans l'asthme sévère incontrôlé: ce traitement semble très prometteur pour un meilleur contrôle des symptômes et des exacerbations. Enfin, en dépit de l'association entre morbidité cardiovasculaire et syndrome d'apnées du sommeil, la prescription d'une PPC chez des sujets asymptomatiques en prévention primaire ou secondaire est remise en question.

Pulmonary diseases

Asthma, COPD and sleep apnea syndrome

Among the novelties described in the management of pulmonary disorders during the year 2017, we chose to describe three. First, the indication for inhaled glucocorticosteroids (ICS) in COPD has been revisited, because of their relationship with an increased occurrence of pneumonia: ICS are now recommended only in severe COPD (GOLD D) with frequent exacerbations as second line treatment. Secondly, azithromycine has shown very promising results in poorly controlled severe asthma, with a significant impact on symptoms and exacerbations. Finally, despite the association between sleep apnea syndrome and cardiovascular morbidity, the prescription of CPAP in asymptomatic individuals as primary or secondary prevention is not supported by the recent literature.

INTRODUCTION

Nous avons choisi d'aborder trois thèmes concernant des pathologies fréquentes tant pour le médecin de premier recours que pour le spécialiste en pneumologie: la place revisitée des corticostéroïdes inhalés (CSI) dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les conséquences de leur sevrage, la place des macrolides en tant qu'immunomodulateurs dans l'asthme, et les données les plus récentes relatives au risque cardiovasculaire associé au syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

IMPACT DU SEVRAGE DES CORTICOIDES INHALÉS DANS LA BPCO

En 2017, le groupe d'experts de GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease; www.goldcopd.org) a proposé une nouvelle classification de la BPCO et adapté ses recommandations thérapeutiques (figure 1). L'une des modifications majeures dans ces nouvelles recommandations est le retrait des corticostéroïdes inhalés (CSI) des propositions thérapeutiques en première ligne chez tous les patients avec une BPCO qui ne font pas partie du groupe D (symptomatiques et exacerbateurs fréquents), ceci en raison du risque accru de pneumonie associé aux CSI au long cours.^{1,2} Même chez les BPCO du groupe D, un traitement d'épreuve de CSI doit être proposé et le médicament interrompu si un bénéfice clinique n'est pas observé. Les CSI sont prescrits de manière excessive dans cette population, et une réévaluation du traitement chronique de nos patients BPCO s'impose.

Quel impact fonctionnel et clinique aura le retrait des CSI?

Sur le plan inflammatoire, l'étude GLUCOLD a montré que l'arrêt des CSI dans une population de BPCO modérées et sévères s'accompagne d'une augmentation des cellules inflammatoires dans la muqueuse bronchique et dans des échantillons d'expectorations induites (lymphocytes CD3, CD4, CD8, macrophages, neutrophiles).³ Cette inflammation prédirait à son tour une perte fonctionnelle après l'arrêt des CSI. Il est important de noter que ces patients ne profitaient pas d'une bronchodilatation maximale. Cette information suggère cependant qu'un suivi fonctionnel régulier est impératif après arrêt des CSI.

Très récemment, une méta-analyse s'est intéressée à ce sujet avec des résultats plutôt rassurants: sur la base de données portant sur 10 études randomisées et 6066 sujets BPCO, les auteurs concluent que l'arrêt des CSI n'augmente pas significativement le risque d'exacerbations sévères, et même si des diminutions des fonctions pulmonaires et de la qualité de vie liée à la santé ont été observées, elles ne sont pas d'une importance cliniquement pertinente.⁴ Comme toute méta-analyse, elle regroupe des patients de sévérité différente, et d'époques différentes.

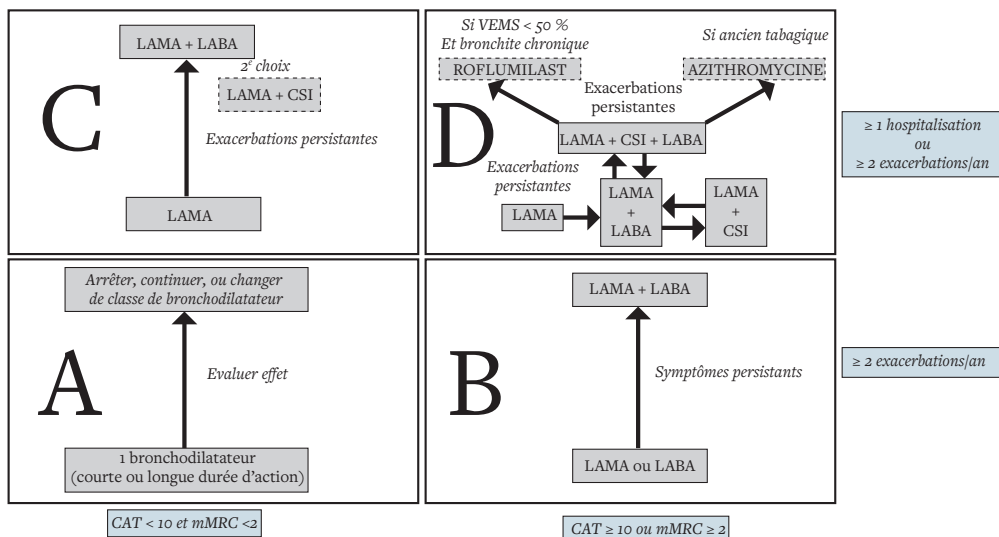
Comment résumer les recommandations actuelles quant aux CSI en fonction du degré de sévérité de la BPCO?

Chez les patients non exacerbateurs, l'arrêt des CSI n'augmente pas le risque d'exacerbations, ne modifie pas la qualité de vie et ne détériore pas les fonctions pulmonaires. Ceci est suggéré par le travail de Rossi et coll., une étude observationnelle portant sur 914 patients avec un VEMS > 50% du prédit et

^a Service de pneumologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14
beatrice.duxbury@hcuge.ch | emilie.chappuis-gisin@hcuge.ch
salim.chucric@hcuge.ch | jean-paul.janssens@hcuge.ch

FIG 1 Classification GOLD 2017 pour les patients atteints de BPCO

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive. CAT: COPD Assessment Test; mMRC: échelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée; LABA: bêta2-mimétique à longue durée d'action; LAMA: agoniste muscarinique à longue durée d'action; VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde; CSI: corticostéroïdes inhalés.



(Adaptée de www.goldcopd.org).

présentant < 2 exacerbations/année.⁵ Le sevrage des CSI est donc indiqué dans ce groupe, tout en maintenant un traitement bronchodilatateur optimal. Les suivis clinique et fonctionnel restent très importants pour l'adaptation thérapeutique: l'étude de Rossi et coll. ne porte effectivement que sur une période d'observation de 6 mois.

Chez les *patients sévères et exacerbateurs*, WISDOM, une étude multicentrique randomisée, contrôlée, portant sur 2488 sujets avec un VEMS < 50% du prédit et au moins une exacerbation au cours de l'année écoulée, suivis pendant 12 mois, a montré que l'interruption des CSI n'augmentait pas la fréquence de survenue d'exacerbations modérées (définies par la prescription d'antibiotiques avec ou sans stéroïdes per os) ou sévères (hospitalisations) par rapport à la population sous bronchodilatation optimale (association LABA: agoniste β2-mimétique à longue durée d'action, et LAMA: agoniste muscarinique à longue durée d'action).⁶ On note une discrète perte fonctionnelle après l'arrêt des CSI (de l'ordre de 40 ml pour le VEMS par rapport aux patients restés sous CSI). Ce déclin semble se stabiliser peu après le sevrage complet des CSI. Toutefois, nous ne savons pas s'il est causé par l'arrêt des CSI, réversible avec la reprise des CSI, et s'il peut s'avérer plus marqué au long cours par rapport à une population restant sous CSI. La qualité de vie liée à la santé (questionnaire respiratoire de Saint Georges) est altérée dans les 2 groupes de patients, sans différence clinique pertinente entre les deux.

En conclusion, le sevrage des CSI semble présenter très peu de risques chez les patients BPCO non exacerbateurs de stade GOLD A et B. Chez les exacerbateurs fréquents (GOLD C et D), ce sevrage peut s'accompagner d'une discrète aggravation fonctionnelle sans augmentation des exacerbations. L'étude WISDOM permet de proposer un protocole de sevrage pour détecter précocement une aggravation clinique/fonctionnelle lors de sevrage des CSI.⁶

Les patients ne présentant pas d'indication à la poursuite d'un traitement par CSI doivent être sevrés (**tableau 1**). Un sevrage progressif semble opportun chez les patients sous CSI à forte et moyenne doses et un sevrage complet immédiat chez les patients traités à faible dose. Une évaluation clinique et fonctionnelle 6 semaines après chaque étape de sevrage est nécessaire.

Enfin, de nouvelles études se basant sur la nouvelle classification GOLD sont nécessaires afin d'évaluer l'effet du sevrage des CSI sous traitement bronchodilatateur maximal (LABA et LAMA) administré de manière combinée avec les nouveaux dispositifs d'inhalation qui pourraient s'avérer plus performants que l'association LABA/LAMA utilisée dans deux dispositifs différents.⁷

MACROLIDES DANS L'ASTHME

L'arrivée sur le marché de thérapies biologiques ciblées a suscité de nouveaux espoirs pour le traitement de l'asthme, en particulier chez les sujets dépendants de manière intermittente ou continue de corticostéroïdes systémiques. Ces nouveautés concernent essentiellement les asthmes sévères. L'asthme sévère est défini par l'absence de contrôle des

TABLEAU 1 Critères en défaveur d'un essai de sevrage des CSI lors de BPCO

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; CSI: corticostéroïdes inhalés; FeNO: Fraction expirée du NO; ppb: nombre de particules par milliard de molécules d'air; *: ACOS: «Asthma-COPD overlap syndrome» (syndrome de chevauchement asthme-BPCO).

- Suspicion d'asthme ou ACOS*
- Réversibilité de l'obstruction bronchique > 12% et 400 ml
- Eosinophilie des expectorations > 3%
- Eosinophilie sanguine > 300 cellules/mm³
- FeNO > 25 ppb

symptômes au cours de l'année écoulée malgré un traitement de palier 4-5 selon les recommandations GINA (Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org), c'est-à-dire combinant de hautes doses de CSI et soit un bêta2-mimétique de longue durée d'action (LABA), soit un antileucotriène, soit une théophylline, et/ou le recours à une corticothérapie systémique pendant au moins 6 mois au cours de l'année écoulée.⁸

Le développement de ces nouveaux agents thérapeutiques découle d'une évolution des connaissances quant à la biologie de l'asthme. On considère que l'asthme résulte de divers mécanismes inflammatoires dont les principaux sont :

- L'inflammation de type 2 ou éosinophilique, caractérisée par la présence d'un taux d'IgE augmenté et d'éosinophiles, médiée par les cytokines IL-4, IL-5, IL-13, elles-mêmes produites par les lymphocytes T helper de type 2 (Th2).
- L'inflammation non éosinophilique, qui regroupe les inflammations neutrophiliques, pauci-granulocytaires et mixtes (neutrophilique et éosinophilique).⁹

Ces divers phénotypes peuvent être identifiés, notamment par l'analyse cytologique des expectorations. La mise sur le marché de traitements tels que les anti-IgE (omalizumab) et l'anti-IL-5 (mépilizumab) a constitué un grand progrès pour le contrôle de l'inflammation éosinophilique.

Les macrolides sont connus pour leurs propriétés antibactérienne, antivirale et anti-inflammatoire et immunomodulatrice. Leur effet immunomodulateur serait médié notamment par l'inhibition de la calcineurine, de l'activité des éosinophiles et des basophiles, de la transcription de l'IL-5, et de l'activité de mTOR (qui joue un rôle clé dans la différenciation des éosinophiles). Ils ont été étudiés de diverses manières dans l'asthme chronique. Les méta-analyses de ces nombreuses études n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets cliniques pertinents, probablement en raison de l'hétérogénéité des données.¹⁰

C'est dans ce contexte que les résultats d'une grande étude randomisée et contrôlée, AMAZES, menée par un groupe australien, ont été publiés en août 2017.¹¹ Un total de 420 patients présentant un asthme non contrôlé (défini comme un score ACQ6 (Asthma Control Questionnaire, échelle 0-6) \geq 0,75) malgré un traitement combinant CSI et bronchodilatateurs à longue durée d'action, ont été randomisés en 2 groupes: 213 patients ont reçu 500 mg d'azithromycine 3 x/semaine durant 48 semaines en plus de leur traitement usuel et 207 ont reçu un placebo. Étaient exclus: les patients cliniquement instables (exacerbations, infections ou modifications du traitement de fond dans les 4 semaines précédant l'inclusion), les tabagiques actifs, les anciens tabagiques (> 10 UPA) avec une DLCO < 70% du prédit, les patients avec une atteinte de l'audition et les patients présentant un intervalle QTc allongé sur l'ECG de départ. Quatre-vingt-six pour cent des patients correspondaient à la définition de l'asthme sévère et 43% présentaient une inflammation bronchique éosinophilique (définie par la présence d'une éosinophilie \geq 3% dans les expectorations). Les résultats montrent: 1) une diminution du nombre total d'exacerbations de 40% dans le groupe traité (1,07 exacerbations par patient-année dans le groupe azithromycine vs 1,86 dans le groupe placebo; incidence rate ratio (IRR): 0,59; IC 95%:0,47-0,74); 2) une diminution de l'inci-

dence des exacerbations sévères, définies comme nécessitant une corticothérapie systémique et/ou une hospitalisation (0,61 par patient-année pour le groupe traité vs 1,07 par patient-année pour le groupe placebo; IRR: 0,59; IC 95%: 0,42-0,83; 3) une amélioration de la qualité de vie liée à la santé évaluée par l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ); 4) une amélioration du contrôle de l'asthme évaluée par le questionnaire ACQ6 et 5) une réduction du nombre d'infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie. Les analyses de sous-groupes n'ont pas mis en évidence de différence des résultats en fonction du type d'inflammation bronchique sous-jacent (éosinophilique vs non éosinophilique).

La tolérance et la sécurité (notamment cardiaques) du traitement étaient bonnes, hormis une incidence de diarrhées plus importante dans le groupe azithromycine (34 vs 19%). Enfin, une augmentation non significative du nombre de bactéries résistant à l'azithromycine dans les expectorations du groupe traité a été mise en évidence.

Cette étude a prouvé que l'azithromycine en tant que «thérapie additionnelle» (add-on therapy) est efficace et sûre chez l'adulte présentant un asthme sévère incontrôlé quel que soit le type d'inflammation sous-jacent. Reste à clarifier quelle place prendra ce traitement à l'avenir dans une période dominée par la multiplication des thérapies biologiques. En dépit du risque d'apparition de résistances aux macrolides, de sa toxicité auditive, et cardiaque lors de QT long, l'azithromycine présente l'avantage majeur d'un moindre coût et d'une plus grande facilité d'utilisation par rapport aux traitements biologiques récents. Sa place reste à clarifier par rapport aux traitements biologiques: première ligne?, association?, traitements alternés?

ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIÉ AU SAHOS

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est une affection fréquente, caractérisée par des épisodes répétés d'interruption (apnées) ou de diminution (hypopnées) du flux inspiratoire liés à une obstruction récurrente des voies aériennes supérieures. Ce phénomène cause des microéveils répétés, une hypoxémie nocturne intermittente, une activation du système nerveux sympathique et une augmentation de la production de catécholamines entraînant notamment une élévation de la pression artérielle (avec un profil caractéristique de «non-dipper»), et des variations importantes de la pression intrathoracique (affectant la post-charge du ventricule gauche). Le SAHOS est également responsable d'un stress oxydatif, d'un état hypercoagulable et d'un état inflammatoire.¹²

Le SAHOS est très prévalent chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (40-60%) et de nombreuses études observationnelles ont montré une association entre le SAHOS et la survenue d'événements cardiovasculaires, notamment le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et la mort subite.¹³ Il est donc légitime de penser que le traitement du SAHOS puisse diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Son effet sur la somnolence diurne a été bien démontré, de même qu'un effet modeste mais significatif sur la pression artérielle.¹⁴

Plusieurs études observationnelles ont également montré une diminution de la survenue de complications cardiovasculaires et même de la mortalité liée aux événements cardiovasculaires chez les patients traités par pression positive continue (PPC ou CPAP).¹⁵ Il existe cependant peu d'études randomisées et contrôlées sur le sujet, et l'association entre traitement du SAHOS par PPC et diminution du risque cardiovasculaire reste à démontrer.

C'est dans ce contexte que deux études majeures ont été publiées en 2016 et 2017. Tout d'abord, une large étude randomisée multicentrique (SAVE: The Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study),¹⁶ a eu pour objectif de quantifier l'effet du traitement par PPC sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez 2717 patients souffrant de SAHOS modéré à sévère et d'une maladie cardiovasculaire. Ceux-ci ont été randomisés en deux groupes: traitement standard (modification des autres facteurs de risque, éducation) et PPC versus traitement standard seul. Malgré un traitement efficace par PPC, l'étude n'a pas montré de diminution significative du taux d'événements cardiovasculaires («end-point» composite comprenant: décès lié à une cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour maladie cardiovasculaire) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (17 vs 15,4%). Il faut cependant noter un effet significatif sur la somnolence diurne et une amélioration de la qualité de vie et de l'humeur, comme déjà démontré dans des travaux antérieurs. Cette étude souffre de plusieurs limites: détection des événements respiratoires nocturnes par «Apnea link» (qui mesure seulement la saturation en oxygène et le flux nasal) ce qui ne permet pas d'écarter formellement l'inclusion dans «SAVE» de patients présentant un syndrome d'apnées centrales dont la prévalence est élevée dans cette population, adhérence médiocre à la PPC (3,3 heures en moyenne), patients les plus sévères exclus (score d'Epworth > 15, patients ayant une hypoxémie nocturne sévère), degré de somnolence faible dans les 2 groupes.

Une méta-analyse publiée récemment dans le JAMA parvient à des résultats analogues.¹⁷ Celle-ci inclut 10 études randomisées contrôlées, publiées après 2012 pour 9 d'entre-elles, incluant l'étude SAVE, portant sur un total de 7266 patients souffrant de SAHOS ou de syndrome d'apnées du sommeil central (SACS). Tous ces travaux portent sur la relation entre traitement par PPC (n = 9) ou ventilation servo-assistée (VSA, n = 1), risque de survenue d'événement cardiovasculaire majeur («outcome» composite) et mortalité. Avec 356 événements cardiovasculaires majeurs et 613 décès, les auteurs n'ont pas trouvé de relation significative entre le traitement par pression positive (PPC ou VSA), et le risque d'événements cardio ou cérébrovasculaires, avec un risque relatif de 0,77 (IC 95%: 0,53-1,13) pour des sujets traités par rapport à une population témoin. Ces résultats sont rapportés comme indépendants de l'adhérence à la PPC et de la sévérité du SAHOS/SACS. Pour les auteurs de cette méta-analyse, ces résultats ne soutiennent pas la pratique de recommander un traitement par PPC dans le but unique d'une prévention cardiovasculaire primaire. Il faut signaler toutefois plusieurs limitations à cette méta-analyse: relative rareté des événements cardiovasculaires, hétérogénéité des populations étudiées (apnées centrales avec insuffisance cardiaque, apnées obstructives), études de préventions primaire et secondaire,

durée de suivi et adhérence au traitement variables, somnolence souvent faible.

Sous réserve des commentaires méthodologiques susmentionnés, ces données questionnent la pratique de prescrire une PPC chez un patient asymptomatique ou paucisymptomatique dans le seul but d'une prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. L'effet de la PPC sur la somnolence diurne et la qualité de vie est par contre clairement démontré. Par ailleurs, suffisamment de données suggèrent un effet de la PPC sur l'hypertension artérielle systémique. La prise en charge du SAHOS doit rester multidisciplinaire et viser à corriger les symptômes tout en intégrant le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, du poids, et des anomalies métaboliques associées: la PPC n'est qu'une des composantes de cette prise en charge.

CONCLUSIONS

Ces différents travaux ont des implications directes sur notre pratique et sur le coût des soins dans trois pathologies fréquentes. La limitation du recours aux CSI lors de BPCO a un effet favorable sur les coûts directs et sur les complications potentielles associées à ces traitements (pneumonies). Le recours aux macrolides en tant qu'immunomodulateurs dans l'asthme sévère pourrait s'avérer extrêmement intéressant et peut-être limiter dans certains cas le besoin de recourir à des traitements biologiques beaucoup plus onéreux. Enfin, les évidences présentées ne soutiennent pas la prescription d'une PPC (pression positive continue) lors de SAHOS dans le seul but d'une prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire chez des sujets asymptomatiques; ces données devant toutefois être confirmées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En dehors de l'ACOS (syndrome de chevauchement asthme et BPCO), l'indication aux corticostéroïdes inhalés (CSI) dans la BPCO est revisitée à cause du risque infectieux accru associé à leur utilisation. Lors de BPCO de stade GOLD A et B, l'arrêt immédiat des CSI peut être effectué sans risque et est conforme aux recommandations GOLD 2017. Chez les BPCO exacerbateurs fréquents de stade GOLD C et D sous doses élevées de CSI, le sevrage peut être fait par paliers avec une évaluation fonctionnelle et clinique toutes les 6 semaines
- Chez le patient asthmatique sévère non contrôlé, quel que soit le type d'inflammation à l'origine de la maladie, les macrolides semblent diminuer le nombre d'exacerbations, le recours aux antibiotiques, et améliorer le contrôle de l'asthme et de la qualité de vie et ce avec une bonne tolérance et une sécurité. La place de ce traitement dans la prise en charge des asthmatiques sévères reste à préciser
- Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Le traitement par pression positive continue (PPC) a un effet reconnu sur la somnolence diurne. Toutefois, les données les plus récentes ne soutiennent pas le recours à la PPC chez des patients pauci-symptomatiques dans le seul but d'une prévention du risque cardiovasculaire

- 1 ** Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
- 2 Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36.
- 3 Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, et al. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017;49:pii:1600839.
- 4 Calzetta L, Matera MG, Braido F, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;45:148-58.
- 5 Rossi A, Guerriero M, Corrado A, Group OAS. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014;15:77.
- 6 ** Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
- 7 Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15-25.
- 8 * 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.
- 9 ** Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
- 10 Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(9):CD002997.
- 11 ** 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.
- 12 ** Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
- 13 Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-717.
- 14 Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012;8:587-96.
- 15 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- 16 ** McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31.
- 17 Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318:156-66.

* à lire

** à lire absolument