

CONCEPT DE RÉMISSION DANS L'ASTHME SÉVÈRE

VERVIER J (1), GUISSARD F (1), HENKET M (1), CALMES D (1), WIRTH C (2), LOUIS R (1), SCHLEICH F (1)

RÉSUMÉ : L'utilisation des biothérapies a révolutionné la prise en charge de l'asthme sévère. Après un rappel de la physiopathologie de l'asthme qui sous-tend le développement de ces nouvelles molécules, cet article aborde les différents types de rémission de l'asthme de l'enfant et de l'adulte. Seront ensuite développés les possibilités avec chaque biothérapie d'obtenir une rémission ainsi que les facteurs prédictifs de cette rémission. Finalement, la discussion portera sur les chances de maintenir un bon contrôle de la maladie après arrêt des biothérapies ainsi que sur leur apport en termes d'épargne cortisonique par voie générale et locale.

MOTS-CLÉS : *Asthme - Rémission - Biothérapies - Épargne cortisonique - Arrêt de traitement*

CONCEPT OF REMISSION IN SEVERE ASTHMA

SUMMARY : The use of biotherapies has revolutionized the management of severe asthma. Following a review of asthma pathophysiology, which underpins the development of these new molecules, this article discusses the different types of remission in childhood and adult asthma. The possibilities of achieving remission with each biotherapy and the factors that predict remission will then be developed. Finally, we'll discuss the chances of maintaining good control of the disease after discontinuation of biotherapies, as well as their contribution in terms of systemic and local cortisone sparing.

KEYWORDS : *Asthma - Remission - Biotherapies - Cortisone sparing - Treatment discontinuation*

INTRODUCTION

La prise en charge de l'asthme sévère a été grandement améliorée par l'arrivée des biothérapies. Il s'agit d'anticorps monoclonaux, prescrits en complément d'un traitement de fond en cas de contrôle insuffisant de la maladie, défini comme la persistance d'exacerbations traitées par corticostéroïdes systémiques (CSS). Les biothérapies ont pour but principal de réduire l'exposition aux corticostéroïdes systémiques, responsables d'effets secondaires sévères qui peuvent persister à long terme.

L'efficacité des biothérapies est telle qu'elle a permis d'introduire le concept de rémission, qui implique un bon contrôle des symptômes et une disparition des exacerbations. Ce concept, bien connu dans nombre de maladies auto-immunes, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde, n'était pas utilisé dans l'asthme jusqu'à présent. La rémission pourrait ainsi devenir un objectif thérapeutique. Néanmoins, le coût élevé des traitements ciblés limite actuellement leur indication dans la prise en charge des asthmes sévères.

ASTHME DIFFICILE À TRAITER OU ASTHME SÉVÈRE ?

Une maladie asthmatique non contrôlée associe la persistance de symptômes, la présence d'exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux ou une admission à l'hôpital ou encore une dégradation de la fonction respiratoire (1). Parmi les patients qui répondent à ces critères cliniques, il est classique de distinguer les asthmes difficiles à traiter de ceux qui sont vraiment sévères.

L'asthme sévère, qui affecte environ 5 % des patients asthmatiques, est défini par la nécessité d'administrer des doses élevées de corticostéroïdes inhalés (CSI) pour maintenir le contrôle de la maladie ou par la persistance d'un mauvais contrôle symptomatique malgré une prise régulière de ce traitement. Avant de parler d'asthme sévère, il convient de rechercher les facteurs favorisant le mauvais contrôle, tels qu'une observance thérapeutique insuffisante, une mauvaise utilisation du dispositif d'inhalation ou des comorbidités non traitées qui orienteraient plutôt vers un diagnostic d'asthme difficile à traiter.

TRAITEMENTS CIBLÉS

L'identification de cytokines jouant un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme a conduit au développement de biothérapies qui permettent une réduction du recours aux corticoïdes systémiques (2).

(1) Clinique de l'Asthme, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Centre Hospitalier du Luxembourg, CHL Luxembourg.

Si le processus physiopathologique de l'asthme est complexe et seulement partiellement élucidé, il est cependant établi qu'il implique l'immunité tant cellulaire qu'humorale. Ces mécanismes comportent une activation de l'épithélium, qui déclenche une cascade inflammatoire par la production de médiateurs. Il s'ensuit une production de diverses cytokines (interleukines IL-4, IL-5, IL-13, ...). Celles-ci activent les cellules de l'immunité innée et humorale. Les conséquences de cette activation des voies inflammatoires se traduisent cliniquement par une production abondante de mucus et une hyperréactivité bronchique (3). L'inflammation bronchique contribue au remodelage bronchique et à la chronicisation de la maladie asthmatique.

La plupart des traitements biologiques agissent en bloquant des cytokines clés de l'inflammation de type 2. Ainsi, le choix de la biothérapie se fait, généralement, en tenant compte du phénotype en complément à la sévérité de la maladie et à ses comorbidités. On distingue plusieurs phénotypes dans l'asthme, qui vont de pair avec une réponse variable aux traitements. Les patients sont généralement catégorisés en deux groupes : T2-high et T2-low. Les marqueurs de l'inflammation T2-high comprennent les éosinophiles, le monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FeNO) et le contexte atopique. Les patients T2-low sont caractérisés par l'absence de marqueurs de type 2 mesurés à plusieurs reprises, et peuvent être neutrophiliques ou pauci-granulocytiques. De plus, le phénotype d'un patient peut varier au cours du temps.

Plusieurs biothérapies sont actuellement disponibles avec des mécanismes d'action différents. La plus ancienne, disponible depuis une vingtaine d'années est un anti-IgE (omalizumab). Ensuite, d'autres anticorps monoclonaux sont apparus : les anti-IL-5 (mépilizumab et reslizumab) et les anti-IL-5 récepteurs (benralizumab). Depuis peu, un anticorps monoclonal bloquant les cytokines IL-4/IL-13 et un autre blo-

quant l'alarmine TSLP (tézépélumab) sont remboursés sur le marché belge (**Tableau I**).

LA RÉMISSION : DÉFINITION

Depuis l'arrivée de multiples traitements biologiques très efficaces dans l'asthme T2-high, on observe l'émergence d'un nouveau concept dans l'asthme sévère. Du contrôle de la maladie, l'objectif du traitement de l'asthme évolue actuellement vers l'obtention d'une rémission. La définition de ce concept récent varie selon les auteurs. Néanmoins, tous les spécialistes s'accordent sur le fait qu'une année de suivi est nécessaire avant de pouvoir conclure à une rémission. La définition de la rémission comporte, par ailleurs, un bon contrôle symptomatique évalué à l'aide de questionnaires validés, la disparition des exacerbations et l'absence d'utilisation de CSS. Certains auteurs incluent également une stabilité, voire une amélioration de la fonction respiratoire mesurée par le VEMS («Volume Expiré Maximum par Seconde») et une normalisation des paramètres inflammatoires sous traitement.

Une définition complexe, reposant sur six critères, a été récemment proposée par deux sociétés savantes. Ces critères reprennent l'absence d'exacerbations (définie par la nécessité de consulter les soins d'urgence, une visite chez le médecin, une hospitalisation et/ou la nécessité d'un CSS), aucune absence au travail ou à l'école en raison de symptômes liés à l'asthme, une stabilité de la fonction pulmonaire optimisée (avec un minimum de 2 mesures annuelles), un bon contrôle symptomatique (ACQ<0.75, évalué à au moins deux reprises sur l'année écoulée), l'utilisation du traitement de secours à raison de moins de deux fois par mois, et la réduction de la dose de CSI. L'évaluation se fait après une période de 12 mois (4).

Tableau I. Médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme sévère

Anticorps monoclonal	Spécialité	Cible biologique
Omalizumab	Xolair®	Anti-IgE
Mépilizumab	Nucala®	Anti-IL-5
Reslizumab	Cinqaero®	Anti-IL-5
Benralizumab	Fasenra®	Anti-IL5 récepteur
Dupilumab	Dupixent®	Anti IL-4/IL-13
Tézépélumab	Tezspire®	Anti-alarmine

Le concept de rémission n'est toutefois pas synonyme de guérison. La guérison impliquerait une rémission prolongée après arrêt de tout traitement. Néanmoins, cet objectif reste difficile à atteindre dans l'asthme dont l'évolution dépend de nombreux facteurs physiopathologiques exogènes et endogènes sur lesquels nous n'avons qu'une influence limitée à l'heure actuelle.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉMISSION :
RÉMISSION SPONTANÉE

La rémission spontanée de l'asthme semble rare à l'âge adulte, alors qu'elle est bien connue et établie en pédiatrie. En effet, différentes études montrent qu'entre 5 % et 69 % des enfants asthmatiques connaissent une rémission spontanée à l'adolescence ou en tant que jeune adulte (5).

De manière générale, la rémission spontanée chez les enfants et les adultes est plus probable chez ceux qui ont une maladie moins grave avec un VEMS normal, moins d'hyperréactivité bronchique et moins d'inflammation des voies respiratoires ainsi que chez ceux qui utilisaient des doses plus faibles de CSI lors de leur évaluation initiale (5).

À l'âge adulte, la rémission spontanée est encore possible, mais devient moins fréquente. Elle survient chez 2 % à 52 % des malades. Cette grande variation de pourcentage traduit la difficulté de trouver des critères consensuels pour définir la rémission clinique *versus* la rémission complète (6).

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉMISSION :
RÉMISSION CLINIQUE VS COMPLÈTE

Le concept de rémission est établi dans les rhumatismes inflammatoires, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, où la rémission clinique devient l'objectif à atteindre. C'est le concept du «treat-to-target» (7).

En s'inspirant des critères de rémission utilisés pour les autres maladies inflammatoires et en tenant compte des définitions préexistantes pour la rémission spontanée de l'asthme, Menzies-Gow et coll. ont tenté d'établir des critères de rémission en synthétisant des études publiées dont ils ont extrait, rétrospectivement, les caractéristiques la définissant (8, 9). Ces auteurs proposent de distinguer la rémission clinique, avec ou sans traitement, de la rémission complète, avec ou sans traitement et proposent

Figure 1. Schéma adapté selon Menzies-Gow : La classification de rémission selon quatre sous-types en tenant compte de la nécessité du maintien thérapeutique (8, 9)

Critères de rémission clinique avec traitement • Absence d'exacerbation (utilisation de corticostéroïdes oraux ou bien hospitalisation) • Absence de symptômes (définie par un score ACQ-6 < 1.5) • Stabilisation ou l'amélioration des épreuves respiratoires sans utilisation de corticoïdes systémiques (définie par un gain de 100mL de VEMS)	Critères de rémission complète avec traitement • Mêmes critères que la rémission clinique • + normalisation des phénomènes inflammatoires sous-jacents (Éosinophiles dans le sang et/ou expectorations, FeNO...).
Critères de rémission clinique sans traitement • Les mêmes sans traitement	Critères de rémission complète sans traitement • Les mêmes sans traitement

ainsi quatre sous-types de rémission dans l'asthme (Figure 1).

RÉMISSION SOUS TRAITEMENTS
BIOLOGIQUES : QUELLES SONT LES
DONNÉES?

Les traitements biologiques qui ciblent les voies inflammatoires de type 2 réduisent les exacerbations de l'asthme, les hospitalisations et l'utilisation de corticostéroïdes et améliorent la fonction pulmonaire et la qualité de vie des patients (10, 11).

Des analyses en vie réelle des données de l'étude REDES ont montré que 45 % des patients recevant du mépilizumab dans la prise en charge de l'asthme sévère hyperéosinophilique atteignent une rémission définie par l'absence d'exacerbations et de recours aux CSS. L'adjonction d'un critère de contrôle à la définition de la rémission (ACT>20) réduit le taux de rémission à 37 % alors que l'adjonction du critère de normalisation de la fonction respiratoire réduit le taux de rémission à 30 % (12). Une étude récente donne un taux de rémission clinique à 1 an de 29 % avec le mépilizumab et de 23 % avec l'omalizumab (13).

Les résultats de l'étude ANDHI, avec lébenralizumab en double aveugle, sont également encourageants jusqu'à 24 semaines. En effet, selon leur définition de la rémission incluant l'absence d'exacerbations, de recours aux CSS

et un contrôle des symptômes défini par ACQ < 1,5, 40 % des patients étaient considérés en rémission après 24 semaines (14, 15). L'extension de l'étude ANDHI sur une période de 18 mois (ANDHI in practice) donne des taux de rémission clinique proches de 35 % (16, 17). L'existence d'une polyposse nasale augmente les chances d'atteindre la rémission (18).

Avec des critères de rémission semblables, le dupilumab (anti-IL-4/IL-13), peut induire une rémission chez 34 % des malades à 24 mois (19). De son côté, l'étude de Pavord et coll., qui a inclus un critère de fonction respiratoire, a pu démontrer que 20 % des patients traités par dupilumab étaient en rémission clinique à 56 semaines, la rémission étant définie par l'absence d'exacerbations, un contrôle de la maladie ACQ-5 < 1,5 et un VEMS $\geq$ 80 % après bronchodilatation (20). Thomas et coll. montrent aussi que le fait d'inclure un critère fonctionnel respiratoire dans la définition de la rémission réduit d'environ 5 % le taux de rémission avec l'omalizumab et le mépolizumab (13).

RÉMISSION : FACTEURS PRÉDICTIFS

Une étude récente a permis d'identifier les critères en faveur d'une rémission et ce, indépendamment du type de biologique utilisé : une maladie asthmatique modérée à début précoce et de courte durée, une moindre altération des épreuves respiratoires fonctionnelles, un bon contrôle clinique, une moindre hyperréactivité bronchique, un faible nombre de comorbidités et un arrêt tabagique ou l'absence de tout tabagisme (6).

Une étude réalisée au CHU de Liège avec le mépolizumab a montré que la présence d'un taux élevé d'éosinophiles ou de marqueurs type 2 dans l'expectoration induite avant introduction du traitement biologique, le fait d'être un homme et l'absence de corticodépendance étaient des facteurs associés à une plus grande probabilité de rémission et ceci, indépendamment du taux sanguin d'éosinophiles au moment de l'introduction du traitement (21).

PEUT-ON ARRÊTER LE TRAITEMENT BIOLOGIQUE ?

C'est avec le traitement par omalizumab que nous avons le plus de données. L'omalizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe sur les immunoglobulines E (IgE) sériques libres et empêche leur fixation à la surface des masto-

cytes, basophiles et cellules dendritiques via leurs récepteurs de haute affinité Fc ϵ RI, ce qui entraînerait leur dégranulation et la libération de médiateurs qui conduiraient à la crise d'asthme. L'omalizumab est indiqué dans la prise en charge de l'asthme allergique sévère en vue de réduire les exacerbations (22). Il a été démontré que, sous traitement prolongé par cet anticorps monoclonal anti-IgE, les récepteurs présents à la surface cellulaire sont progressivement internalisés, pouvant rendre les basophiles et les mastocytes moins réactifs aux IgE (23). Il est dès lors tentant de proposer un arrêt des biologiques anti-IgE en cas de rémission clinique. L'étude XPORT a étudié 176 patients qui ont reçu l'omalizumab pour une durée totale de 5 ans. Les patients ont ensuite été randomisés en deux cohortes : le premier groupe a poursuivi l'omalizumab à la même dose, le deuxième a reçu un placebo pour une durée supplémentaire d'un an. La proportion de patients n'ayant pas eu d'exacerbations était de 67 % dans le groupe ayant poursuivi l'omalizumab et de 48 % dans le groupe placebo (24).

Il est intéressant de noter que des observations prolongées jusqu'à 6 ans après l'arrêt de l'omalizumab indiquent que certains sujets ont maintenu une amélioration des symptômes. Une évolution favorable après arrêt de l'omalizumab a été associée à une durée plus longue du traitement, à un meilleur contrôle de l'asthme pendant le traitement, à un début précoce de la maladie asthmatique et à moins de comorbidités allergiques (25).

La situation semble être assez différente avec le biologique anti-IL5. Les résultats de l'étude COMET montrent que les patients ayant arrêté le mépolizumab après 3 ans de traitement présentent un risque accru d'exacerbations dans l'année qui suit l'interruption et un moins bon contrôle de la maladie asthmatique par rapport à ceux qui ont continué la biothérapie. En effet, 59 % des patients ayant cessé leur traitement (groupe placebo) ont présenté au moins une exacerbation cliniquement significative dans l'année suivant l'arrêt, comparativement à 46 % pour ceux ayant poursuivi le traitement (26).

Jusqu'à présent, six études ont été publiées sur l'arrêt des médicaments biologiques dans l'asthme sévère (27). La majorité des rapports indiquent qu'après l'arrêt du traitement, les symptômes de l'asthme s'aggravent et/ou les exacerbations sont plus fréquentes (28).

Ces études suggèrent que, chez une grande proportion de sujets souffrant d'asthme sévère, l'arrêt des médicaments biologiques, même après une utilisation de plusieurs années,

n'inverse pas le processus inflammatoire pathologique qui est à l'origine de la maladie (25).

Cohn propose une approche de «step down» des biothérapies afin de déterminer la dose minimale nécessaire pour maintenir un bon contrôle. Il suggère, dans un premier temps, d'augmenter l'intervalle entre les doses ou bien de diminuer les doses administrées. Le contrôle est évalué tous les 3 à 6 mois et si l'asthme du patient reste bien contrôlé, la dose peut encore être réduite ou espacée (Figure 2). En cas d'une recrudescence de l'asthme, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose permettant d'obtenir de nouveau un contrôle suffisant. L'objectif est de maintenir un bon contrôle avec le moins de médicaments possibles (29).

Nous ne disposons pas, actuellement, de recommandations concernant la durée du traitement biologique. En pratique, une durée minimale de 5 ans paraît indiquée. En cas de rémission clinique prolongée, l'augmentation de l'intervalle entre deux injections peut être tentée. En conclusion, des études complémentaires seront nécessaires pour définir des marqueurs biologiques ou cliniques prédicteurs d'une rechute à l'arrêt du traitement biologique.

PEUT-ON RÉDUIRE LES CSI (CORTICOÏDES INHALÉS) ET AUTRES «BACKGROUND» MÉDICATIONS ?

Malgré leurs potentiels effets systémiques, les CSI, longtemps considérés comme la pierre angulaire du traitement de l'asthme sévère, ont un rapport bénéfice/risque favorable dans la

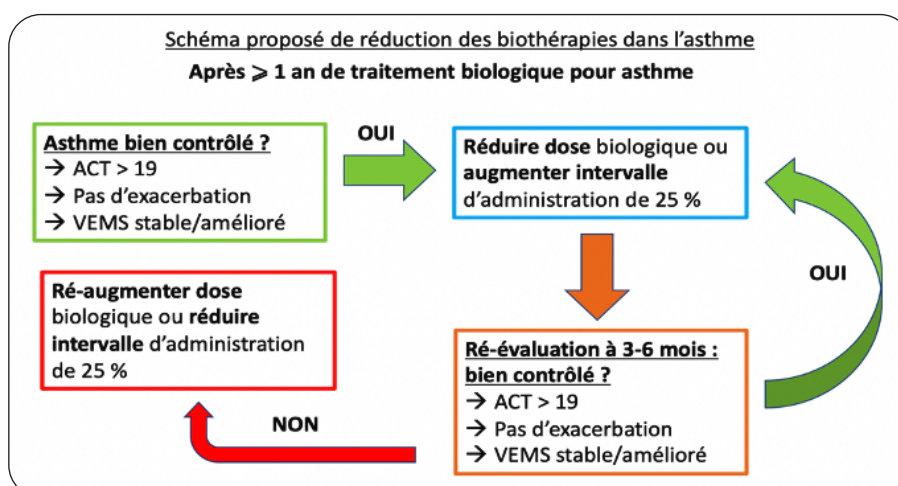
prise en charge de l'asthme (30). Les biothérapies pourraient permettre d'envisager une diminution de l'utilisation de corticoïdes, même par voie inhalée.

Soler et coll. ont suivi les patients sous omalizumab pour une durée totale de 28 semaines et ont montré que 79 % des patients sous ce traitement biologique étaient capables de diminuer de plus de 50 % leur dose de CSI. En fin d'étude, à l'issue des 28 semaines, 43 % des patients sous omalizumab contre 19 % du groupe placebo ont pu arrêter totalement leur CSI (31).

L'étude double aveugle randomisée contrôlée *versus* placebo de phase 3b a inclus des patients asthmatiques sévères éosinophiliques dans un protocole ouvert : «ANDHI in practice». Les traitements de fond étaient diminués chez les patients maintenant un contrôle suffisant de l'asthme avec benralizumab. Parmi ces derniers, 53 % ont pu réduire la dose d'un CSI ou suspendre plusieurs traitements adjuvants tels que anti-leucotriènes ou anticholinergiques à longue durée d'action sans nouvelle exacerbation (17).

Une des questions centrales qui reste en suspens est de savoir si on peut arrêter les CSI chez patients en rémission clinique n'ayant plus d'éosinophiles. L'étude SHAMAL, tout récemment publiée, a démontré que l'arrêt complet des CSI était associé à une majoration du risque de déclin fonctionnel respiratoire qui contraste avec le maintien d'un bon contrôle symptomatique et d'une maîtrise du taux d'exacerbations (32). Il faudra des études sur une plus longue durée pour trancher ce point crucial. Dans l'état actuel des choses, l'arrêt complet des CSI ne

Figure 2. Schéma adapté selon Cohn (29)



constitue pas un but thérapeutique, contrairement à celui des corticoïdes oraux (CSS) dont l'éviction est devenu un objectif majeur dans la prise en charge des asthmes sévères afin d'éviter leurs effets secondaires dévastateurs à court et long termes.

UTILISER DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES AU LONG COURS, EST-CE SÛR ?

Concernant le profil de sécurité des traitements biologiques, une revue systématique a repris tous les essais cliniques randomisés qui évaluent la sécurité des biothérapies disponibles dans le traitement de l'asthme sévère. Un suivi des patients sous biothérapie a été effectué durant une période de 12-56 semaines. L'âge des patients variait de 12 à 75 ans (sauf pour l'étude omalizumab incluant également des enfants de 6-11 ans). Les auteurs concluent que les biothérapies sont efficaces et sûres dans le traitement de l'asthme sévère et ne présentent que peu d'effets secondaires. Néanmoins, un recul d'une année est insuffisant pour évaluer le profil de sécurité à moyen et long termes. Il semble acquis que les traitements biologiques appliqués à l'asthme n'augmentent pas le risque infectieux de façon manifeste (33).

Il faudra encore de nombreuses années d'observation avant de pouvoir trancher en ce qui concerne l'émergence possible de pathologies néoplasiques. Les registres internationaux d'asthme sévère qui ont inclus des patients recevant des biologiques seront, à ce titre, d'une extrême importance.

RÉMISSION : PERSPECTIVES

L'efficacité et la bonne tolérance clinique des biothérapies appellent sans doute à un élargissement de leurs indications. En rhumatologie, initialement introduites dans la polyarthrite rhumatoïde évoluée, les biothérapies sont aujourd'hui débutées chez des malades présentant un stade plus précoce de la maladie. C'est le concept de fenêtre d'opportunité. Cette façon de procéder a permis une prise en charge précoce qui améliore l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde en évitant des lésions structurelles irréversibles (34). De façon analogue, ne serait-il pas opportun d'élargir les indications des biothérapies et de les introduire plus tôt dans l'évolution de la maladie asthmatique ? Ceci pourrait limiter les risques d'évolution vers

une forme d'asthme plus sévère, le recours aux CSS, ce qui éviterait leurs effets indésirables, et permettrait de prévenir un remodelage bronchique parfois irréversible.

Enfin, le nombre de biothérapies disponibles pour le traitement de l'asthme sévère imposera, de plus en plus, une approche phénotypique personnalisée. À titre d'exemple, la place d'un anticorps monoclonal bloquant l'alarmine TSLP (tézépélumab), le dernier traitement biologique remboursé en Belgique, devra sans doute être encore mieux précisée, comme discuté dans un article récent de la revue (35).

CONCLUSION

L'avènement des biothérapies a constitué un changement de paradigme dans la prise en charge de l'asthme sévère, permettant actuellement d'envisager la rémission clinique dans près de 30 à 40 % des cas.

Eu égard aux coûts non négligeables de ces traitements, des études futures devront préciser le profil des patients répondeurs pour chaque type de biothérapie. Elles devront également définir le moment optimal pour débuter une biothérapie dans l'asthme, la possibilité de réaliser un sevrage des traitements inhalés et d'espacer l'administration des biothérapies, voire de les arrêter, chez les patients en rémission prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;**6**:776-81.
3. Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-5.
4. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, et al. Consensus of an american college of allergy, asthma, and immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society Workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2023;**131**:782-5.
5. Carpaij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, et al. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther* 2019;**201**:8-24.
6. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022;**60**:2102583.
7. Sewerin P, Vordenbaeumen S, Hoyer A, et al. Silent progression in patients with rheumatoid arthritis: is DAS28 remission an insufficient goal in RA? Results from the German Remission-plus cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;**18**:163.

8. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**145**:757-65.
9. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW, et al. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;**9**:1090-8.
10. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2019;**68**:158-66.
11. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv Ther* 2022;**39**:2065-84.
12. Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Front Immunol* 2023;**14**:1150162.
13. Thomas D, McDonald VM, Stevens S, et al. Biologics (mepolizumab and omalizumab) induced remission in severe asthma patients. *Allergy* 2023;**79**:384-92.
14. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:260-74.
15. Harrison T, Louis R, Kwiatek J, et al. Towards clinical remission in severe asthma: an analysis of patients treated with benralizumab in the phase 3b ANDHI Trial. In: c101 expanding the use of asthma biologics and other novel therapeutics to additional patient populations. Proceedings of the American Thoracic Society conference 2022: May 15; San Francisco, USA. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:A5782.
16. Harrison T W, Louis R, Kwiatek J, et al. Clinical remission and associated reductions in background medication in patients with severe asthma: an analysis of the phase 3b ANDHI in practice substudy. In: c31 biologics want to rule the (asthma) world. Proceedings of the American Thoracic Society conference 2023: May 19; Washington, DC, USA. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;**207**:A4756.
17. Louis R, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Severe asthma standard-of-care background medication reduction with benralizumab: ANDHI in practice substudy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;**11**:1759-1770.e7.
18. Louis R, Harrison T, Shavit A, et al. Approaching clinical remission in severe asthma: an analysis of patients with comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with benralizumab across five clinical trials. In: c31 biologics want to rule the (asthma) world. Proceedings of the American Thoracic Society conference 2023 May 19; Washington, DC, USA. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;**207**:A4748.
19. 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.
20. Pavord ID, Siddiqui S, Papi A, et al. Dupilumab efficacy in patients stratified by baseline treatment intensity and lung function. *J Asthma Allergy* 2020;**13**:701-11.
21. Moermans C, Brion C, Bock G, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-il-5. *Chest* 2023;**163**:1368-79.
22. Louis R. Anti-IgE : a significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2004;**59**:698-700.
23. Chanez P, Contain-Bordes C, Garcia G, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010;**104**:1608-17.
24. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair® persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**140**:162-169.e2.
25. 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.
26. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022;**59**:2100396.
27. Hamada K, Oishi K, Murata Y, et al. Feasibility of discontinuing biologics in severe asthma: an algorithmic approach. *J Asthma Allergy* 2021;**14**:1463-71.
28. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, et al. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2023;**72**:11-23.
29. Cohn L. Can asthma biologics change the course of disease and induce drug-free remission? *J Allergy Clin Immunol* 2022;**150**:59-61.
30. 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.
31. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;**18**:254-61.
32. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet* 2023;**S0140673623022845**.
33. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy* 2020;**75**:1043-57.
34. Sapart E, Sokolova T, de Montjoye S, et al. Should we use bDMARDs as an induction therapy in early and severe rheumatoid arthritis? Results at 5 years from the ERA UCLouvain Brussels Cohort. *Rheumatol Ther* 2023;**10**:875-86.
35. Schleich F, Sabbe M, Moermans C, Louis R. Tézépélumab (Tezspire®) : nouveau traitement biologique de l'asthme sévère. *Rev Med Liege* 2024;**79**:60-4.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Vervier J, Clinique de l'Asthme, Service de Pneumologie,
CHU Liège, Belgique.
Email : jeanne.vervier@student.uliege.be