



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Les phénotypes de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent

Asthma phenotypes in children and adolescents

J. Just^{a,b}

^a Service d'Allergologie, AP-HP, Groupe hospitalier Trousseau-La Roche Guyon, 26, avenue du Dr.-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^b EPAR, UMR-S 1136 Inserm & UPMC Paris6, Sorbonne Université, Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 19 décembre 2019

Accepté le 20 décembre 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Asthme

Phénotype

Allergie

Éosinophile

Neutrophile

Keywords:

Asthma

Phenotype

allergy

Eosinophilia

Neutrophilia

RÉSUMÉ

L'hétérogénéité de l'asthme dans l'enfance est caractérisée par de multiples phénotypes liés à des mécanismes physiopathologiques différents qui caractérisent les endotypes. Les sensibilisations allergéniques multiples et précoces sont associées à un risque plus élevé d'exacerbations d'asthme. Le risque de persistance de l'asthme à l'âge adulte est un phénotype d'asthme sévère notamment à début précoce avec comorbidités allergiques multiples et/ou avec mauvaise fonction respiratoire. A l'inverse, l'inflammation des voies respiratoires à neutrophile est moins fréquente chez les enfants souffrant d'asthme et n'est pas stable au cours du temps.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

The heterogeneity of asthma and allergic diseases in childhood is characterized by multiple phenotypes related to different pathophysiologic mechanisms or endotypes. Early multiple carry a higher risk of severe asthma phenotype, especially in terms of asthma exacerbations. Early-onset asthma with multiple allergic comorbidities and/or poor lung function entails a risk of persistent lifelong asthma. Conversely, the neutrophilic asthma phenotype is less common in children and is not stable over time.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

L'hétérogénéité de l'asthme dans l'enfance est caractérisée par de multiples phénotypes liés à des mécanismes physiopathologiques différents qui caractérisent les endotypes.

L'utilisation de méthodes statistiques non supervisées est apparue comme une approche complémentaire à celle basée sur l'application de définitions a priori, pour aider à identifier de nouveaux phénotypes.

Les phénotypes résultent non seulement des antécédents génétiques du patient, mais aussi des facteurs environnementaux tels que :

- les agents pathogènes (virus ou bactéries) ;
- les allergènes ;

- l'exposition au tabac ou à la pollution atmosphérique ;
- régime alimentaire - qui peuvent varier au fil du temps, influençant ainsi la pathologie de l'asthme et par conséquent les phénotypes.

Une meilleure compréhension de l'étiologie dominante et des mécanismes physiopathologiques qui en résultent pourra conduire aux traitements ciblés personnalisés.

Dans cet article, nous aborderons les points forts des paramètres pris en compte dans ces analyses non supervisées, comme : l'âge de début de l'asthme, le genre, l'indice de masse corporelle (IMC), l'atopie, l'obstruction bronchique et l'hyperréactivité bronchique, la cortico-sensibilité, le type d'inflammation bronchique et les biomarqueurs associés.

2. Âge de début et phénotypes d'asthme

L'hypothèse selon laquelle le pronostic de l'asthme de l'enfant diffère selon que l'âge de début de l'asthme (avant 3 ans) ou plus

Adresse e-mail : jocelyne.just@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.12.004>

1877-0320/© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

Pour citer cet article : Just J. Les phénotypes de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent. Rev Fr Allergol (2020), <https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.12.004>

tard (entre 3 et 6 ans) a été décrite pour la première fois dans la classification de l'étude des troubles respiratoires de Tucson. Les enfants souffrant de sifflements récurrents à début tardif sont plus susceptibles de connaître un asthme qui persiste durant l'enfance, l'adolescence et parfois la vie adulte en comparaison à ceux présentant des sifflements récurrents à début précoce qui sont souvent transitoires au cours de la vie. E. Bouzigon et al. ont confirmé une base génétique de l'âge d'apparition de l'asthme. Des polymorphismes de gènes situés sur le chromosome 17q21 (comme le gène codant pour ORMDL3) [1] sont associés à un phénotype d'asthme à début précoce déclenché par des infections respiratoires avec un pronostic plus favorable (rémission des symptômes à l'âge adulte).

On peut également définir des phénotypes d'asthme en fonction d'un âge de début précoce avant 12 ans ou tardif après l'âge 12 ans. Un début apparaissant avant l'âge de 12 ans est plus souvent associé à l'atopie, alors qu'un asthme apparaissant après l'âge de 12 ans est plus associé au genre féminin, à l'obstruction bronchique, au tabagisme actif [2].

3. Sensibilisation unique ou multiple associée à différents phénotypes d'asthme

Dans un article sur une des cohortes du Trousseau Asthma Program (TAP)[3], nous avons défini plusieurs phénotypes d'asthme allergique. Par exemple, un phénotype d'asthme avec sensibilisation unique aux acariens a été décrit, avec un pronostic plutôt favorable (asthme persistant mais léger). A contrario, les enfants atteints d'un phénotype d'asthme associé à une multi-sensibilisation allergénique de début précoce ont un risque plus élevé de déclin de la fonction pulmonaire entre l'âge de 3 à 11 ans. Deux cohortes néonatales anglaises[4,5] confirment que l'apparition précoce de sensibilisations allergéniques multiples augmente le risque de persistance de l'asthme avec des exacerbations sévères au cours de l'enfance.

Plus récemment, de nombreux travaux attestent que l'étude des sensibilisations multiples à des allergènes moléculaires étaient plus utiles que la recherche d'une sensibilisation à l'extrait brut pour prédire les symptômes allergiques futurs durant l'enfance (et notamment l'asthme allergique) [6]. Une sensibilisation multiple envers plusieurs épitopes moléculaires est associée à risque plus élevé de phénotype d'asthme sévère (notamment en ce qui concerne les exacerbations de l'asthme) [7].

4. Type de sensibilisation allergénique et phénotypes asthmes allergiques

4.1. Syndrome fruit-pollens et exacerbations de l'asthme

Dans une des cohortes TAP [2], nous avons défini un phénotype d'asthme associant une sensibilisation aux pollens et aux aliments associés à des exacerbations sévères d'asthme. Erbas et al. [8] ont montré une corrélation très significative entre la venue aux urgences pour asthme et la concentration de pollens de graminées dans l'air ($p < 0,001$). De la même façon, l'asthme aigu grave nécessitant un séjour en soins intensifs est également plus fréquemment observé chez des enfants polliniques présentant une allergie alimentaire. En outre, Garden et al. [3] ont montré que le risque d'asthme est lié au type de sensibilisation aux allergènes, avec une forte association entre la sensibilisation allergénique mixte aux aliments et aux pneumallergènes, et le mauvais contrôle de l'asthme à 8 ans.

4.2. Sensibilisation aux moisissures et asthme à risque mortel

Chez l'adulte, la sensibilisation aux moisissures est associée à des exacerbations d'asthme sévères et à un asthme non contrôlé sous traitement par fortes doses de corticoïdes inhalés (CSI).

Une analyse en cluster appliquée à des adultes atteints d'asthme « presque-fatal » a décrit trois phénotypes de patients, dont un phénotype de patients jeunes présentant un asthme non contrôlé sous fortes doses de CSI et une sensibilisation fréquente à l'*Alternaria* et au soja, suggérant l'existence d'un mécanisme pathogénique spécifique lié à ce type de sensibilisation aux moisissures. Récemment, nous avons décrit également une association entre la sensibilisation à l'*Alternaria* et un phénotype d'asthme sévère chez les enfants [9].

4.3. Sensibilisations aux entérotoxines staphylococciques et asthme sévère

Les niveaux d'IgE spécifiques vis-à-vis des entérotoxines du staphylocoque (ES) ont été associés positivement à la gravité de l'asthme, en particulier à un phénotype d'asthme à début tardif associé à une polyposse naso-sinusienne et à une éosinophilie dans l'expectoration. Les ES sont des super-antigènes qui peuvent provoquer une activation polyclonale des lymphocytes T dans les tissus du nez et des voies aériennes, et également activer d'autres cellules inflammatoires telles que les cellules B, les éosinophiles et les cellules épithéliales. Nous avons décrit dans une des cohortes TAP, un phénotype d'asthme réfractaire (non contrôlé sous fortes doses de CSI) chez des enfants polysensibilisés, avec des IgE spécifiques positives vis à vis des ES [6].

4.4. L'obésité, les hormones, le genre et les phénotypes d'asthme

La prédominance pendant l'enfance est masculine puis évolue vers une prédominance féminine après la puberté.

Dans une des cohortes TAP, le phénotype d'asthme sévère de l'enfant associé à des comorbidités allergiques comme l'eczéma, la rhinite allergique et les allergies alimentaires, est plus fréquemment rencontré chez les garçons. Dans l'étude ALSPAC [10], les auteurs retrouvent également plus de garçons dans le phénotype d'asthme à début précoce ou intermédiaire associé à une positivité des tests cutanés allergologiques, une forte hyper-réactivité bronchique et une altération de la fonction respiratoire. De la même manière, Belgrave et al. [4] montrent que les garçons souffrant d'asthme sévère exacerbateur présentent plus d'allergies multiples et ont un risque accru de déclin plus rapide de leur fonction respiratoire.

À l'inverse, le genre féminin est plus fréquemment associé à un asthme associé à une obésité. Les adultes obèses atteints d'asthme ont un plus mauvais contrôle de l'asthme et des exacerbations sévères plus fréquentes ainsi qu'une fonction pulmonaire plus altérée. La prédominance féminine dans ce phénotype d'asthme conduit à l'hypothèse que les hormones sexuelles féminines pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de ce phénotype d'asthme. Varraso et al. [11] ont démontré une interaction entre l'obésité, la puberté précoce et les d'exacerbations plus sévères. Les hormones sexuelles ont un impact sur la réponse immunitaire, notamment la progestérone qui antagoniserait la réponse Th-1 et favoriserait la réponse Th-2. L'obésité est également associée à une augmentation des neutrophiles dans la circulation sanguine. Parmi les nombreuses protéines associées à l'obésité, la leptine, (de la famille des cytokines interleukine-6) joue un rôle central. Elle est sécrétée par les adipocytes, et sa concentration est en corrélation avec l'indice de masse corporelle (IMC). Elle serait également un facteur permissif pour l'initiation d'événements pubertaires. Néanmoins, le rôle de la leptine dans l'association entre l'IMC et l'asthme reste mal compris. Chez les jeunes femmes obèses la concentration en protéine c-réactive (CRP) est 8,4 fois plus élevée que chez les jeunes femmes non obèses [12]. Dans cette même étude, une inflammation à neutrophile dans l'expectoration est retrouvée dans ce phénotype d'asthme de la femme jeune obèse, de même qu'un niveau d'IL-6 élevé dans le sang périphérique. À

l'inverse, l'utilisation de pilules contraceptives orales protège de ce phénotype.

5. Phénotype d'asthme et inflammation cellulaire

5.1. Phénotype de l'asthme éosinophilique

Le diagnostic de l'asthme éosinophilique est basé sur l'exploration du poumon profond (lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsie bronchique), l'expectoration induite, l'évaluation de marqueurs dérivés de cellules éosinophiles (comme le FeNO ou la périostine). On sait que l'éosinophilie du sang est étroitement corrélée à l'inflammation éosinophilique du poumon profond. Chez l'enfant, il existe un lien fort entre l'éosinophilie intra-alvéolaire et l'atopie. La plupart des patients souffrant d'asthme a une inflammation éosinophilique et est contrôlée par des doses faibles de CSI. Cependant, Fleming et al. [13] ont montré pour les enfants atteints d'asthme sévère, que la prise en compte de l'éosinophilie dans l'expectoration n'était finalement pas utile pour guider le traitement, réduire les exacerbations globales ou encore améliorer le contrôle de l'asthme. De plus, chez l'enfant, il existe de façon plus rare une inflammation éosinophilique qui persiste malgré de fortes doses de CSI. Le mécanisme sous-jacent de cette inflammation persistante n'est pas clair. Dans une étude récente, nous avons décrit des enfants présentant un phénotype d'asthme réfractaire à des doses élevées de CSI associée à une hyper-éosinophilie sanguine et alvéolaire. Dans ce phénotype d'asthme on retrouve plus de comorbidités allergiques (rhinite allergique, eczéma actif, allergie alimentaire) et des sensibilisations allergéniques multiples à des allergènes per-annuels, saisonniers et alimentaires, ainsi qu'à l'*Alternaria* et aux ES [6].

5.2. Phénotype d'asthme neutrophilique

L'inflammation neutrophilique des voies aériennes dans l'asthme est associée à une résistance aux CSI. Chez l'adulte, l'asthme neutrophilique représente jusqu'à 25 % des patients asthmatiques symptomatiques et 59 % des patients sous fortes doses de CSI. Ce phénotype d'asthme neutrophilique est décrit principalement chez l'adulte et associé à un asthme à début tardif. Il y a plus de 60 ans, Rackemann a mis en avant l'importance possible des infections respiratoires sur l'étiologie de l'asthme intrinsèque (non allergique). D'autres études ont également montré une association entre la gravité de l'asthme et l'inflammation neutrophilique détectée par l'expectoration induite en particulier chez l'adulte.

Dans la cohorte TAP [14], nous avons décrit chez les enfants un phénotype d'asthme sévère non atopique associé à une obstruction bronchique fonctionnelle et une neutrophilie dans le sang périphérique ainsi qu'une élévation des IgG et IgA sériques. Ces enfants étaient également plus âgés et avaient un IMC plus élevé que le reste de la cohorte. Néanmoins, le phénotype de l'asthme neutrophilique est peu fréquent dans l'asthme de l'enfant et n'est pas stable au cours du temps. Le terme « asthme intrinsèque neutrophilique » soulève la possibilité que les infections respiratoires puissent jouer un rôle important dans d'asthme. Les infections virales des voies respiratoires, en altérant la barrière épithéliale, affaiblissent les défenses locales contre les agents pathogènes bactériens. Le résultat est une amplification des réponses immunitaires inflammatoires associées aux lésions tissulaires. Plus précisément, on a constaté que la prédominance de *M. catarrhalis* ou d'autres germes comme *Haemophilus* ou *Streptococcus* était associée à un phénotype asthme neutrophilique résistant au CSI. Dans ce phénotype d'asthme sévère, l'inflammation neutrophile

est médiée par Th-1 ou Th-17. Des études plus récentes suggèrent que le microbiote des voies respiratoires dans l'asthme neutrophilique est différent des phénotypes éosinophiliques.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une comorbidité fréquemment associée à un asthme sévère résistant aux CSI. La prévalence des symptômes de RGO chez les patients atteints d'asthme est d'environ 60 %. Chez les adultes, une incidence plus élevée de RGO est associée à des hospitalisations plus fréquentes pour asthme, à une mauvaise fonction respiratoire et à un asthme non allergique à début tardif. Dans la cohorte SARP [15], le RGO est également associé à une neutrophilie dans le lavage broncho-alvéolaire. Dans une étude récente, nous soulignons le rôle du RGO chez les jeunes enfants souffrant de sifflements récurrents sévères, avec une inflammation neutrophilique dans le sang et le LBA.

Le tabagisme actif peut conduire à une inflammation neutrophilique qui peut persister après l'arrêt de l'exposition. Chez les enfants, l'influence du tabagisme passif sur l'inflammation des voies aériennes dans l'asthme est moins claire. Cependant, plusieurs études montrent que d'autres facteurs de pollution, comme la pollution atmosphérique, sont importants à considérer dans les asthmes à début tardif neutrophiliques.

Le pronostic de l'asthme est également réservé chez les enfants atteints d'asthme sévère non allergique à début précoce. Spycher et al. [16] montrent dans deux cohortes indépendantes un phénotype d'asthme intermédiaire entre le phénotype persistant atopique et le phénotype viro-induit, associé à un mauvais pronostic à l'adolescence. L'exposition précoce dans la vie à la fumée de tabac entraîne une réduction de la fonction pulmonaire à l'âge scolaire qui se poursuit à l'âge adulte sans possibilité de récupération. De plus, la relation entre l'asthme sévère de l'enfant et la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) semble se confirmer. Le suivi longitudinal de la croissance puis du déclin de la fonction pulmonaire chez des patients souffrant d'asthme infantile confirmer ce lien. Ainsi, l'étude CAMP a décrit quatre modèles caractéristiques de croissance de la fonction pulmonaire chez les enfants atteints d'asthme. Dans cette étude, 73 participants (11 %) ont à l'âge adulte des critères spirométriques de BPCO [17]. Cette trajectoire péjorative de la fonction pulmonaire est plus liée au sexe masculin. De la même manière, dans une cohorte d'enfants recrutés à l'âge de 10 à 15 ans et suivis jusqu'à l'âge de 60 à 65 ans, l'asthme infantile et les bronchites récidivantes dans l'enfance augmentent le risque de BPCO.

5.3. Phénotype d'asthme avec inflammation mixte

Ce phénotype inflammatoire est rarement décrit chez les enfants souffrant d'asthme. Chez l'adulte, le phénotype granulocytaire mixte est associé à un asthme sévère. Dans une étude menée chez 32 enfants atteints d'un asthme sévère persistant, le profil inflammatoire a été analysé rétrospectivement dans le liquide de LBA. Le modèle d'inflammation le plus répandu dans cette cohorte était neutrophile (37,5 %), puis éosinophile (28,1 %), puis mixte (21,9 %) et enfin pauci-granulocytaire (11,1 %). Loza et al. [18] utilisant deux cohortes indépendantes d'asthme sévère de l'adulte (ADEPT et U-BIOPRED) montrent par une analyse en cluster un phénotype d'asthme sévère non contrôlé associé à une obstruction bronchique sévère et une inflammation granulocytaire mixte. Ce phénotype était le moins stable de tous les phénotypes décrits, probablement en relation avec des facteurs environnementaux d'après les auteurs. Dans d'autres études effectuées chez des nageurs de compétition, il existe une relation entre les déclencheurs environnementaux (tels que les dérivés de chlore) et ce phénotype particulier avec une mauvaise réponse aux traitements et une variabilité potentielle.

5.4. Phénotype d'asthme pauci-cellulaire

Chez les enfants et chez les adultes, le phénotype d'asthme pauci-cellulaire a été défini comme des éosinophiles et des neutrophiles en faible pourcentage dans les expectorations (<3 % et 6 %, respectivement). Le faible degré d'inflammation des voies respiratoires dans ce phénotype expliquerait la non-réponse au traitement par CSI. Chez les enfants d'âge préscolaire, ce phénotype n'est pas bien défini et pourrait correspondre à un asthme viro-induit. Ce phénotype a été décrit dans une étude en cluster réalisée chez 551 nourrissons souffrant de sifflements récurrents. Ce phénotype d'asthme viro-induit léger est retrouvé dans une cohorte de naissance française. Spycher et al. [14] ont également montré un phénotype avec des symptômes légers déclenchés par les virus dans deux cohortes indépendantes. Une autre étude de cohorte du TAP a révélé un bon pronostic pour les enfants classés comme ayant ce phénotype d'asthme viro-induit léger. À l'âge de 5 ans, 69 % de ces enfants avec un asthme intermittent ou étaient asymptomatiques. Chez les enfants d'âge scolaire, indépendamment de deux phénotypes d'asthme sévères liés à l'éosinophilie ou à l'inflammation neutrophile, nous avons décrit un phénotype d'asthme léger avec peu d'inflammation [11]. De la même manière, chez le sujet adulte, le phénotype d'asthme pauci granulocytaire est associé à un phénotype d'asthme léger.

6. En conclusion

L'asthme est une maladie hétérogène avec différentes trajectoires au cours de l'enfance. Le mauvais pronostic de l'asthme est attaché à des phénotypes particuliers. Les phénotypes d'asthme sévère à risque de persistance à l'âge adulte peuvent se décliner ainsi : le phénotype d'asthme à début précoce avec de nombreuses comorbidités allergiques, plus rarement les phénotypes d'asthme d'apparition tardive en période prépubertaire : -asthme hypereosinophilique non-atopique avec polyposse nasale - asthme neutrophilique chez les filles obèses avec retard pubertaire. Le « phénotypage » de l'asthme permettra dans l'avenir de prédire le pronostic de l'asthme au cours de la vie et de cibler les traitements personnalisés pour chaque phénotype. Les approches du phénotypage puis de l'endotypage de l'asthme vont permettre une association à un profilage moléculaire par des approches-omiques (transcriptomique, l'épigénomique, microbiomique, métabolomique et protéomique). Cette médecine multi-omiques, pourra aider dans l'avenir aux stratégies thérapeutiques dans la cadre de la médecine de précision.

Points forts

- Les sensibilisations allergéniques multiples et précoces sont associées à un risque plus élevé d'exacerbations d'asthme.
- Les IgE spécifiques dirigés contre les ES sont associées à phénotype d'asthme sévère à début tardif avec polyposse naso-sinusienne.
- Les sujets ayant un phénotype hyperéosinophilique ont un risque plus élevé d'exacerbations d'asthme.
- L'inflammation des voies respiratoires à neutrophile n'est pas fréquente chez les enfants souffrant d'asthme et n'est pas stable au cours du temps.

- La relation entre l'asthme sévère de l'enfant et la BPCO semble établie.
- Le phénotype granulocytaire mixte est rarement observé chez les enfants. Ce phénotype n'est pas stable dans le temps et peut être en rapport avec des facteurs environnementaux.
- Le phénotype pauci-granulocytaire souvent viro-induit chez l'enfant est associé à un asthme léger

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Smit LA, Bouzigon E, Pin I, Siroux V, Monier F, Aschard H, et al. 17q21 variants modify the association between early respiratory infections and asthma. *Eur Respir J* 2010;36:57–64.
- [2] Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014;9:e102987.
- [3] Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr* 2014;164:815–20.
- [4] Garden FL, Simpson JM, Marks GB. CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2013;43:633–41.
- [5] Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1101–9.
- [6] Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:541–9.
- [7] Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MCF. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1645–52.
- [8] Erbas B, Akram M, Dharmage SC, Tham R, Dennekamp M, Newbigin E, et al. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations. *Clin Exp Allergy* 2012;42:799–805.
- [9] Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1351–61.
- [10] Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974–80.
- [11] Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:334–9.
- [12] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Upham JW, Wood LG. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. *Allergy* 2016;71:1037–47.
- [13] Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193–8.
- [14] Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40:55–60.
- [15] Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, et al. Determinants of exhaled breath condensate pH in a large population with asthma. *Chest* 2011;139:328–36.
- [16] Spycher BD, Silverman M, Pescatore AM, Beardsmore CS, Kuehni CE. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1058–67.
- [17] McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. CAMP Research Group Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- [18] Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res* 2016;17:165.