



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Thérapies ciblées dans l'asthme sévère : À la découverte de nouvelles molécules

Targeted therapies in severe asthma: The discovery of new molecules

J. Charriot^a, A.-S. Gamez^a, M. Humbert^{b,c,d},
P. Chanez^{e,f}, A. Bourdin^{a,*,f}

^a Département des maladies respiratoires, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

^c Centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, service de pneumologie et réanimation respiratoire, hôpital du Kremlin-Bicêtre, AP-HP, 92140 Le Kremlin-Bicêtre, France

^d Inserm U999, hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique, IPSIT, centre chirurgical Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson, France

^e Inserm U 1067, UMR7733, département des maladies respiratoires, AP-HM, Aix Marseille université, 13288 Marseille, France

^f Inserm U1046, université Montpellier I et II, 34295 Montpellier, France

Reçu le 14 novembre 2012 ; accepté le 24 février 2013

Disponible sur Internet le 28 mai 2013

MOTS CLÉS

Asthme ;
Phénotypes ;
Thérapies ciblées

Résumé Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la chronicité et l'hétérogénéité phénotypique de l'asthme offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Une meilleure caractérisation clinique et biologique de patients sélectionnés a permis de développer des thérapies ciblées. Des études sont en cours pour démontrer leur efficacité et leur bonne tolérance mais aussi leur impact sur l'histoire naturelle de la maladie. Cette revue se propose d'aborder ces thérapeutiques développées au cours de cette dernière décennie basées sur les mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie de l'asthme, essentiellement centrées sur la forme sévère. L'essor des anticorps monoclonaux humanisés a permis de tester des voies immunologiques alternatives. Les stratégies anti-IgE, anti-IL-5 et anti-IL-13 semblent les plus prometteuses ; les antagonistes du TNF-alpha et de l'IL-4 n'ont pas réussi à diminuer de manière convaincante les événements liés à l'asthme sévère. Des molécules ciblées contre *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) et l'IL-9 sont en cours de développement. Ces démarches s'inscrivent dans une ambition thérapeutique adaptée au phénotype des patients, c'est-à-dire dans une démarche de soin personnalisée.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a-bourdin@chu-montpellier.fr (A. Bourdin).

KEYWORDS

Asthma;
Phenotypes;
Targeted therapies

Summary The pathophysiological mechanisms involved in the chronicity and phenotypic heterogeneity of asthma offer the prospect of new therapeutic opportunities. A better clinical and biological characterisation of selected patients has led to the development of targeted therapies. Studies are under way to demonstrate their efficacy and tolerance and also their impact on the natural history of the disease. This review aims to examine the therapies, developed during the last ten years, that are based on the immunological mechanisms involved in the pathophysiology of asthma, essentially in its severe form. The rapid expansion of human monoclonal antibodies has allowed testing of various immunological pathways. Anti-IgE, anti-IL-5, and anti-IL-13 strategies seem the most promising. Antagonists to TNF-alpha and IL-4 have not succeeded in reducing the events related to severe asthma in a convincing manner. Molecules targeted against thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and IL-9 are under development. These approaches are involved in the development of therapeutic programmes adapted to the patient's phenotype, that is to say a personalised approach to care.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Histoire naturelle de l'asthme

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes qui se traduit par des symptômes de brève durée variables d'un patient à l'autre, et par des exacerbations qui peuvent être graves, voire fatales. La chronicité de l'asthme est sous-tendue par la bronchoconstriction [1] et par l'inflammation persistante des voies aériennes [2]. Il peut s'associer à ces deux éléments imbriqués des modifications de la structure bronchique connues sous le nom de remodelage [3–5], qui pourraient intervenir dans le caractère chronique de l'hyperréactivité bronchique (HRB) mais aussi dans l'évolution péjorative de l'asthme, se traduisant par un déclin accéléré de la fonction respiratoire [6]. Les problèmes actuels de l'asthme sont dominés par l'absence de contrôle des patients peu observants et des plus sévères. Dans l'asthme sévère, l'insuffisante efficacité des traitements actuels est d'autant plus préjudiciable que leurs effets indésirables sont fréquents. Ces patients sont souvent des « handicapés du souffle » du fait de la persistance du trouble ventilatoire obstructif et ont une qualité de vie médiocre. Ces patients sont peu nombreux (environ 5%), cependant, ils représentent plus de 50% des dépenses de santé liées à l'asthme en France [7].

Tous les patients asthmatiques ne vont heureusement pas suivre cette histoire naturelle chaotique [8,9]. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) améliorent le contrôle et diminuent la mortalité liée à l'asthme [10]. Les traitements disponibles (à savoir des combinaisons de CSI et de bêta-2 agonistes de longue durée d'action BALD) sont susceptibles « d'influencer positivement l'asthme » d'environ 85% des patients [11]. Un an après le début d'un tel traitement, 35% des patients restent cependant non contrôlés [12]; en pratique clinique, le contrôle de l'asthme ne serait acquis que dans un cas sur deux [13,14]. L'observance thérapeutique et les facteurs environnementaux expliquent probablement la différence entre essais cliniques et « vraie vie ». Mais ces deux éléments ne doivent pas pour autant faire sous-estimer la réalité de l'asthme sévère [15,16]. Cette constatation valide la notion d'asthme difficile et la nécessité d'une évaluation successive et d'un suivi d'au moins six mois chez tout asthmatique non contrôlé.

Les asthmatiques « légers » constituent encore la majorité des patients admis aux urgences ou en unités de soins intensifs du fait d'une sous-utilisation des CSI [17], d'une faible perception des symptômes et de longues périodes de rémission [18–20]. Cette nécessité d'une observance thérapeutique quotidienne et d'un contrôle environnemental optimal constituent des obstacles persistants, en particulier pour les asthmatiques les plus légers. Le tabagisme, qui est malheureusement un critère d'exclusion dans la majorité des études dans l'asthme (malgré une prévalence de 30% dans cette population), est associé à un mauvais contrôle et à une corticorésistance [21].

Les patients incapables d'atteindre et de maintenir un bon contrôle malgré une prise en charge qualifiée d'optimale devraient être adressés vers un centre de soins tertiaire spécialisé dans l'asthme « difficile » [16,22]. Une approche clinique précise reposera les questions critiques de la solidité du diagnostic, des comorbidités, de l'inventaire environnemental et de l'observance thérapeutique [23].

Alors que la compréhension de l'asthme léger peut faire espérer « des stratégies curatives » sur le long terme, dans l'asthme sévère, l'objectif reste le contrôle de la maladie et l'anticipation des risques futurs: en particulier les exacerbations, la constitution du handicap respiratoire (lié au déclin accéléré de la fonction respiratoire), et la toxicité des traitements.

Dans l'asthme sévère, une fois les traitements actuels optimisés et réévalués sur la durée, nous avons actuellement à notre disposition :

- les anti-IgE (omalizumab) chez les patients éligibles (en Europe : patients allergiques sévères non contrôlés) ;
- la corticothérapie orale à dose minimale efficace avec les effets délétères potentiels sur le long terme ;
- la proposition de l'inclusion dans un essai clinique avec une thérapie innovante.

Une des principales critiques qui peut être formulée à l'encontre des essais cliniques conduits et publiés dans ces populations de patients est leur suivi relativement court, habituellement sur six à 12 mois, de sorte qu'ils ne permettent pas d'évaluer de manière adéquate l'impact des nouveaux traitements sur l'histoire naturelle de la

Tableau 1 Événements liés à l'histoire naturelle de l'asthme.

Événements liés au médecin. La chronologie idéale d'évaluation est inconnue	Événements liés au patient. La chronologie idéale d'évaluation est inconnue
Contrôle (incluant l'utilisation de thérapeutique de secours) Dose de CSI pour obtenir et maintenir le contrôle Exacerbation/Admission aux urgences/Hospitalisation/Admission en USI Décès Niveau d'hyperréactivité bronchique Variabilité de la fonction respiratoire et perte de la réversibilité Déclin accéléré de la fonction respiratoire Trappage aérique, distension, hyperinflation Effets indésirables inacceptables (corticostéroïdes oraux) Coût	Absentéisme Qualité de vie Coûts Symptômes dont anxiété Handicap Effets indésirables (incluant les conséquences psychologiques) dont prise de poids Comorbidités liés aux traitements chroniques

CSI : corticostéroïde inhalé ; USI : unité de soins intensifs.

maladie. La durée idéale est inconnue du fait des variations symptomatiques importantes caractéristiques de l'asthme [24,25]. À ce jour, les CSI sont les seuls traitements évalués rigoureusement avec un haut niveau de preuve [10,26]. Les événements associés à l'histoire naturelle de la maladie sont résumés dans le [Tableau 1](#).

- Les traitements disponibles de l'asthme (association de corticoïdes inhalés et de bêta-2 agonistes) soulagent la maladie dans environ 85 % des cas mais, un an après le début du traitement, 35 % des patients restent non contrôlés.
- Un asthme non contrôlé doit être évalué et suivi pendant au moins six mois.
- Le tabagisme est un facteur de mauvais contrôle et de corticorésistance.
- À long terme, dans l'asthme sévère, l'objectif thérapeutique est le contrôle de la maladie et l'anticipation des risques futurs (exacerbations, handicap respiratoire, toxicité des traitements).
- Dans l'asthme sévère, outre les traitements habituels, on peut recourir aux anti-IgE (Omalizumab) et à la corticothérapie orale à dose minimale efficace.

La nécessité de la caractérisation phénotypique de l'asthme : vers une médecine personnalisée

L'absence de réponse à la prise en charge pharmacologique habituelle (CSI + BALD) soutient l'hypothèse que des anomalies biologiques plus complexes pourraient contribuer à la sévérité de cette maladie.

L'asthme sévère est une maladie hétérogène comme l'illustre la possibilité de réponse à un traitement et non à un autre. Les cliniciens sont familiers avec l'exercice de la caractérisation phénotypique. Il consiste en l'identification de caractéristiques de l'asthme associées à la maladie.

Historiquement, les phénotypes avaient pour objectif de regrouper sous une nosologie particulière un mécanisme biologique commun ainsi qu'un pronostic homogène [27]. Les caractéristiques les plus classiquement citées dans les tentatives de phénotypage de l'asthme sont résumées dans le [Tableau 2](#).

Deux études clés ont tenté de rassembler un certain nombre de caractéristiques de l'asthme chez des patients

Tableau 2 Facteurs utilisés pour caractériser les phénotypes de l'asthme.

<i>Âge de survenue</i>
<i>Symptômes spécifiques</i>
<i>Contrôle au cours de la vie</i>
<i>Facteurs psychosociaux, stress, anxiété</i>
<i>Durée de la maladie</i>
<i>Nombre d'exacerbations : vie entière, dernière année</i>
<i>Admission en USI</i>
<i>Suivi thérapeutique : observance du suivi</i>
<i>Comorbidités incluant l'obésité</i>
<i>Exposition : environnement intérieur y compris le tabac, environnement professionnel</i>
<i>Connaissance ou non des différents facteurs déclenchant/précipitant</i>
<i>Atopie et contact avec des allergènes</i>
<i>Intolérance à l'aspirine</i>
<i>Exacerbation prémenstruelle</i>
<i>Rhinosinusite</i>
<i>RGO</i>
<i>Fonction respiratoire, HRB</i>
<i>Évaluation tomodynamométrique de modifications structurales</i>
<i>Exploration tissulaire : biopsies endobronchiques, explants épithéliaux</i>
<i>Arguments TH2/non TH2 : NO exhalé, numération des éosinophiles dans les expectorations induites, dans le sang, dans le LBA, dans les biopsies bronchiques, IgE</i>

USI : unité de soins intensifs ; HRB : hyperréactivité bronchique ; LBA : lavage bronchoalvéolaire.

suivis dans des centres spécialisés et ont utilisé une analyse statistique sophistiquée sans idée préconçue (clusters) pour identifier des phénotypes cohérents [28,29].

Les différents phénotypes identifiés discriminaient efficacement des groupes de patients lors de l'étude des données acquises de manière transversale. En revanche, ces études de clusters n'ont à ce jour pas permis d'identifier différents phénotypes biologiques (dénommés alors endotypes). Dans une de ces études, le suivi d'un sous-groupe a démontré l'efficacité d'une prise en charge basée sur la surveillance du taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite (moins d'exacerbations, moins de doses de CSI) chez des patients appartenant au phénotype « éosinophilique ». En conséquence, la décroissance de la dose quotidienne de CSI chez les patients de phénotype « non éosinophilique » (dit « symptômes disproportionnés ») était sûre (absence d'exacerbation, pas de déclin de la fonction respiratoire) et pas moins efficace (même niveau de contrôle) [28]. Cette étude incluait un petit nombre de patients. Identifier « l'asthme éosinophilique » à partir de la concentration des éosinophiles dans l'expectoration induite [30] est efficace : utiliser ce paramètre permettait un meilleur contrôle qu'une prise en charge classique (clinique et fonctionnelle) [31].

Le problème de cette approche est de restreindre le phénotype d'un patient aux éléments inflammatoires observés dans son expectoration induite [32]. La dichotomie éosinophilique/non éosinophilique, basée sur un seuil de l'ordre de 2 ou 3 % selon les études, n'est pas figée dans le temps et une évolutivité des phénotypes est montrée : après un arrêt d'un mois des CSI, la population asthmatique majoritairement non éosinophilique/neutrophilique (66 %) initialement devient éosinophilique (42 %) ou pauci-granulocytaire (50 %) après reprise du traitement [33].

Dans le cadre du débat opposant partisans d'un asthme maladie aux partisans d'un asthme perçu comme un syndrome commun à plusieurs maladies, des études tentent de caractériser de manière plus fine l'asthme par la recherche d'endotypes, à savoir des sous-groupes « définis par un mécanisme fonctionnel ou physiopathologique distinct » ; en effet, un phénotype est le plus souvent cliniquement pertinent en termes de présentation ou de facteurs déclenchant mais n'est pas forcément relié à un processus physiopathologique précis. Un phénotype peut par exemple intégrer différents endotypes. La compréhension de l'ensemble des phénomènes moléculaires incriminés dans l'asthme devient alors cruciale et doit faire l'objet d'études plus approfondies.

- L'asthme sévère est une maladie hétérogène, et son phénotypage consiste à identifier ses caractéristiques.
- Le phénotypage permet de distinguer plusieurs sous-groupes de patients en fonction de certaines caractéristiques pouvant modifier la prise en charge.
- Les endotypes de l'asthme sont des sous-groupes de patients définis par un mécanisme fonctionnel ou physiopathologique distinct.
- Comprendre l'ensemble des phénomènes moléculaires incriminés dans l'asthme est crucial.

De l'inflammation aux modifications structurales des voies aériennes : nouveaux concepts et nouvelles cibles

À l'heure actuelle, les anomalies immunologiques de l'asthme sont fondées sur le paradigme « TH2 » [34–36] défini par les cytokines clés que libèrent ce type de lymphocytes T (Fig. 1). Cette approche « tout TH2 » a connu un large succès notamment par l'utilisation des CSI dans le phénotype cohérent allergique et éosinophilique, mais aussi des échecs, par exemple dans la stratégie anti-IL-5 pour tous les asthmatiques. En utilisant cette approche, il convient donc de mieux caractériser patients et mécanismes. Cette approche est payante pour l'asthme sévère hyperéosinophilique avec les anti-IL-5. Il existe aussi un marqueur biologique potentiel, la « périostine », qui a été testé pour identifier les patients qui répondront à un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-13 [37].

Le concept de remodelage des voies aériennes a révélé l'intérêt de cibler l'épithélium bronchique et les cellules musculaires lisses [38–40]. Les cellules épithéliales sont responsables d'une pérennisation de l'asthme (Fig. 1) [41]. L'épithélium bronchique possède, en plus de ses propriétés de barrière physicochimique, des propriétés immunologiques innées en sécrétant des peptides bioactifs (antimicrobiens, anti-inflammatoires, liant les polluants, permettant la résolution de l'inflammation) [42–44] et en interférant avec les cellules dendritiques sous-muqueuses [45].

Du point de vue anatomique, le muscle lisse bronchique entoure les bronches proximales par l'entrelacement de faisceaux longitudinaux. Dans l'asthme, il est clairement hypertrophié, la signalisation calcique de la contraction musculaire lisse bronchique est pathologique et cela d'autant plus que l'asthme est sévère. On a aussi décrit une myosite mastocytaire par l'observation de mastocytes infiltrant directement le muscle lisse [46]. Ces anomalies intrinsèques ou acquises de la cellule musculaire lisse sont des arguments reliant asthme, HRB persistante et atteinte du muscle lisse. Les propriétés des cellules musculaires lisses ne se limitent pas à la constriction mais il s'agit d'une cellule immunologique et inflammatoire à part entière. Ces propriétés les promeuvent au rang de cibles thérapeutiques potentielles.

- Le concept de remodelage des voies aériennes a poussé à étudier l'épithélium et les cellules musculaires lisses bronchiques.
- Les cellules épithéliales sont responsables d'une pérennisation de l'asthme, et le muscle lisse bronchique est hypertrophié dans cette maladie, avec altération de la signalisation calcique de la contraction musculaire lisse bronchique.
- Les cellules musculaires lisses, outre leur fonction de contraction, sont des cellules immunologiques et inflammatoires à part entière.

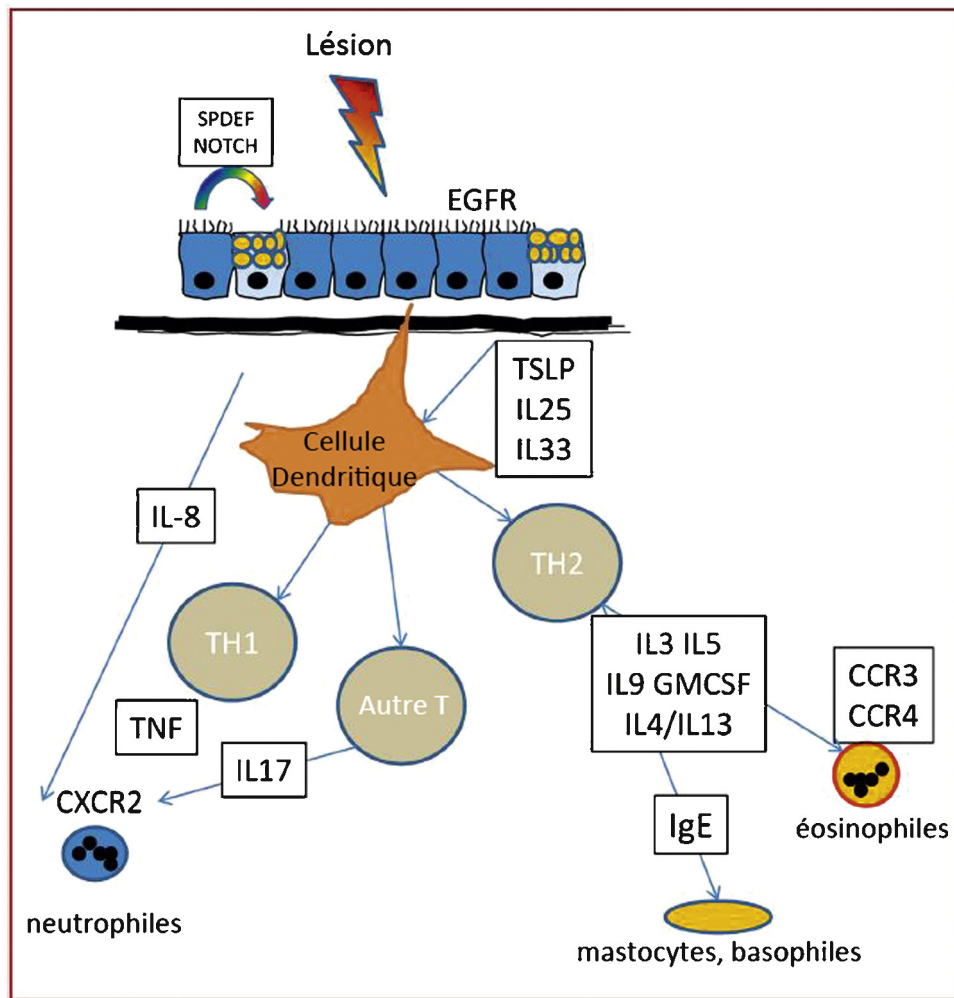


Figure 1. Cibles immunologiques dans l'asthme.

Modulation de la voie des lymphocytes TH2

IL-4 et IL-13

L'IL-4 et l'IL-13 partagent une sous-unité de leur récepteur (IL4R alpha) pour activer les cellules cibles [47] (Tableau 3). L'inhibition d'une seule cytokine sera insuffisante du fait de la redondance des récepteurs, conduisant à un échec clinique [48,49]. L'IL-4 et l'IL-13 joueraient des rôles distincts importants dans l'activation de la production d'IgE par les cellules B, dans l'expression des récepteurs de haute affinité pour les IgE (Fc epsilon RI) par les mastocytes et dans le recrutement des éosinophiles [50–52].

Les essais cliniques utilisant des anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre l'IL-4 et l'IL-4R n'ont pas démontré d'efficacité clinique [53–55]. Chez les patients avec asthme persistant modéré, des nébulisations d'altrakincept (une forme soluble de la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4) ont empêché la diminution du contrôle de l'asthme malgré une réduction de la dose de CSI. Une étude de phase II n'a pas démontré de bénéfice suffisant. Le pintrakinra inhalé, qui bloque à la fois l'IL-4 et l'IL-13, a significativement diminué l'hyperréactivité bronchique induite par un test de provocation [56]. Dans un essai contrôlé randomisé

de 534 patients asthmatiques, le pintrakinra inhalé administré en complément des CSI n'a pas montré de bénéfice global mais un effet favorable dans le sous-groupe d'asthmatiques éosinophiliques (37% de réduction de l'incidence des exacerbations) (ClinicalTrials.gov Id : NCT00801853).

Un autre anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-4 a aussi échoué dans l'asthme léger malgré six mois de traitement (ClinicalTrials.gov Id : NCT00024544).

Dans un essai clinique contrôlé en double insu contre placebo de six mois ciblant l'IL-13 [37], les auteurs ont montré, chez des patients asthmatiques partiellement contrôlés, une amélioration du VEMS à 12 semaines (critère de jugement principal) et une diminution du taux d'exacerbations à 24 semaines. La « périostine », une molécule clé induite par l'IL-13 précédemment identifiée dans une étude du transcriptome [57], a été utilisée comme biomarqueur pour identifier les répondeurs : les patients avec un niveau élevé de « périostine » avait une meilleure réponse en termes d'amélioration du VEMS (+8,2%) et une tendance à la diminution des exacerbations sévères ($p = 0,08$). Les symptômes diurnes de courte durée n'étaient pas améliorés mais le profil d'innocuité était satisfaisant.

La prédiction d'une réponse clinique positive mérite deux commentaires. Premièrement, c'est un des seuls essais où un marqueur biologique cohérent avec la

Tableau 3 Principales cibles immunologiques concernant les cytokines de la voie TH2 et leurs molécules en aval.

Cible immunologique	Dci	Phénotype	Voie d'administration	Phase de développement	Critère de jugement principal	Remarques
IgE	Omalizumab	Atopique IgE 50–700 KUI	SC	IV	Exacerbation	Commercialisation Mondiale
IL-5	Mepolizumab Reslizumab	Éosinophilique réfractaire (> 3 % d'éosinophiles dans l'expectoration induite malgré stéroïdes)	SC ou IV	III	Exacerbation	Nouvel intérêt chez les éosinophiliques spécifiques
IL-5 R	Benralizumab		SC	II		En cours
IL-13	Lebrikizumab Tralokinumab	Périostine élevée	SC	III	VEMS	
IL-9	MEDI-528			II		
IL-17		Neutrophilique				
IL-4R	Altrakincept	Modéré – sévère	Nébulisé	III	ACQ	Négatif
IL-4	Pascolizumab	Naïfs de CSI		II	ACQ	Négatif
IL-4 et IL-13	Pitrakinra	Sous-groupe éosinophilique		III	Exacerbation	Positif seulement chez les hyper-éosinophiliques
CCR4	Mogamulizumab	?		II		
CCR3	GSK	Hyperéosinophilique	Oral	II	Éosinophiles dans l'expectoration induite	

CSI : corticostéroïde inhalé ; SC : sous-cutanée.

thérapeutique est identifié. Deuxièmement, le contraste entre l'absence d'impact sur le contrôle (mesuré par l'ACQ) et l'amélioration de la fonction respiratoire renforce l'intérêt d'identifier des symptômes spécifiques à ce phénotype. En effet, l'IL-13 est impliquée dans la sécrétion de mucines [58,59] et la modification du tissu conjonctif [60,61]. Il faudrait aussi évaluer le rôle des anti-IL-13 sur la toux, l'expectoration et la taille des bronches en tomodynamométrie. D'autres anticorps monoclonaux anti-IL-13 sont actuellement à l'étude. L'IMA-638 se lie à un épitope de l'IL-13 différent. Dans l'asthme léger atopique, ce traitement a diminué à la fois la réponse précoce et tardive après un test de provocation allergénique mais n'a pas impacté le niveau d'hyperréactivité bronchique [62].

- L'IL-4 et l'IL-13 joueraient des rôles distincts importants dans l'activation de la production d'IgE par les lymphocytes B.
- Le blocage de ces deux cytokines ne semble pas avoir d'effet global sur l'asthme, mais un effet favorable dans le sous-groupe d'asthmatiques éosinophiliques.
- On a constaté que le blocage de l'IL-13 améliorait le VEMS à 12 semaines chez des patients asthmatiques partiellement contrôlés, d'autant plus que la concentration d'IL-13 était initialement élevée, mais des études supplémentaires sur l'IL-13 et son inhibition restent nécessaires.

Le retour des éosinophiles et de l'anti-IL5

Dans les années 1990, les éosinophiles étaient considérés comme les effecteurs clés de la perte de contrôle et de la chronicité de l'asthme [63,64]. Des recherches ultérieures ont identifié l'IL-5 comme étant le médiateur principal de l'activation, du recrutement, de la prolifération médullaire et de la survie des éosinophiles [65–68]. Les premiers grands essais cliniques dans l'asthme ont fourni des résultats négatifs en termes de symptômes, de fonction respiratoire et d'hyperréactivité bronchique malgré une décroissance spectaculaire de l'éosinophilie circulante et locale [69,70]. Ces expériences décevantes ont stimulé les recherches pour comprendre ces échecs et caractériser les patients répondeurs [64]. L'identification de patients asthmatiques sévères avec une inflammation à éosinophiles (systémique ou locale) persistante a permis de tirer de meilleurs résultats de cette stratégie anti-IL5 [71–73].

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé injectable par voie sous-cutanée et intraveineuse. Il est utilisé dans le syndrome hyperéosinophilique essentiel [74–76] depuis plus de cinq ans avec une bonne tolérance dans cette population. Il est l'objet d'un essai thérapeutique de phase III soutenu par deux études préalables de *proof of concept*, une dans l'asthme éosinophilique réfractaire (patients traités avec de fortes doses de CSI) [71] et une autre dans l'asthme éosinophilique cortico-dépendant (patients avec >3% éosinophiles dans les expectorations

induites) [72]. Dans ces études, il a été observé une diminution du nombre d'exacerbations avec une bonne tolérance.

Le seuil au-dessus duquel l'éosinophilie est considérée comme résistante à la corticothérapie est une question pertinente [77]. Chez des patients sévères présentant une éosinophilie persistante malgré de fortes doses de corticostéroïdes, Ten Brinke et al. ont démontré dans une étude contrôlée contre placebo qu'une administration systémique supervisée de triamcinolone améliorait leur fonction respiratoire et faisait disparaître leur éosinophilie circulante [78]. On pouvait se poser la question des rôles respectifs dans cette étude de l'observance thérapeutique, du caractère systémique de l'inflammation éosinophilique et enfin de la réalité de la diminution de la corticosensibilité acquise plus que constitutionnelle.

Le reslizumab, un autre anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5, est aussi dans la phase III de son développement dans quatre essais différents. Les études initiales ont suggéré un effet positif sur le contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ; cela n'était cependant plus statistiquement significatif à 15 semaines chez les patients avec un asthme éosinophilique non contrôlé par les corticostéroïdes. Les patients présentant une polyposse rhinosinusienne avaient tendance à mieux répondre [79,80]. Cette molécule est aussi efficace sur le syndrome hyperéosinophilique [81].

Une stratégie anti-IL5 dirigée contre le récepteur (IL-5R alpha) est aussi développée: le benralizumab [82], avec un bon profil de tolérance [83]. Les effets biologiques offerts semblent plus importants que ceux observés avec les anticorps monoclonaux anti-IL-5 [84]. Cette molécule fait l'objet d'une grande étude multicentrique en double insu de phase II incluant des patients asthmatiques non contrôlés non sélectionnés sur leur éosinophilie.

- L'IL-5 est le principal médiateur de l'activation, du recrutement, de la prolifération médullaire et de la survie des éosinophiles.
- Le mépolizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5, a diminué le nombre d'exacerbations dans l'asthme éosinophilique réfractaire et l'asthme éosinophilique cortico-dépendant, avec une bonne tolérance.
- Le reslizumab, un autre anticorps monoclonal anti-IL-5, aurait un effet positif sur le contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ, surtout chez les patients présentant une polyposse rhinosinusienne et serait efficace sur le syndrome hyperéosinophilique.
- Le benralizumab, anticorps dirigé contre le récepteur IL-5R alpha, bien toléré, semble être plus efficace que les anticorps monoclonaux anti-IL-5.

Le blocage de l'IL-9 dans l'asthme non contrôlé

Dans les modèles animaux [85,86], l'IL-9 joue un rôle important dans le recrutement et la prolifération des mastocytes dans les voies aériennes [87,88], associé à

des caractéristiques de l'asthme comme l'hyperréactivité, l'inflammation et les modifications structurales [88]. Les mastocytes sont connus pour jouer un rôle crucial non seulement dans la bronchoconstriction mais aussi dans l'entretien de l'inflammation bronchique [89]. Cibler la voie de l'IL-9 pourrait constituer une nouvelle modalité thérapeutique dans l'asthme [90]. Il existe des essais cliniques précoces avec un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-9, le MEDI-528 [91]. La tolérance et l'efficacité permettent de poursuivre leur développement.

Il est aussi possible de cibler les mastocytes par des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le masitinib ou l'imatinib, qui inhibent le récepteur c-kit [92]; cependant, les bénéfices doivent être rapportés aux effets indésirables fréquents que peuvent représenter la dépression médullaire, les troubles gastro-intestinaux, les éruptions cutanées ou encore les myalgies.

- L'IL-9, chez l'animal, joue un rôle important dans le recrutement et la prolifération des mastocytes dans les voies aériennes, ceux-ci ayant un rôle crucial non seulement dans la bronchoconstriction mais aussi dans l'entretien de l'inflammation bronchique.
- Bloquer la voie de l'IL-9 pourrait constituer une nouvelle modalité thérapeutique dans l'asthme.

La voie du CCR3

Le recrutement des cellules inflammatoires dans les voies aériennes requiert l'expression de chimiokines parmi lesquelles CCR3, une des plus importantes dans la réponse locale de type TH2 [93–95]. En utilisant un oligonucléotide antisens dirigé contre CCR3 mais aussi contre les chaînes β des cytokines de la voie TH2 impliquées dans l'activation et le recrutement des mastocytes et des éosinophiles (IL-3, IL-5 et GM-CSF) [96–98], Gauvreau et al. ont rapporté une réduction significative de la réponse asthmatique précoce à un test de provocation allergénique chez 17 patients dans une étude croisée, ainsi qu'une tendance à la réduction de la réponse tardive. Les taux d'éosinophiles et la numération totale des cellules inflammatoires étaient diminués dans les expectorations induites des sujets traités [97]. À ce jour, l'inhibition de la chimiokine CCR3 est toujours à l'étude dans un essai avec un composé oral actif (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01160224>).

L'omalizumab affecte-t-il l'histoire naturelle de l'asthme ?

Sur le plan théorique, l'inhibition de la voie conduisant à la production et à l'activation cellulaire par les IgE semble attrayante car cette stratégie interfère avec la voie TH2 dans son ensemble. L'essai pivot de l'omalizumab « Innovate » a inclus 419 patients dans un schéma en double insu contre placebo pendant 28 semaines [98]. Les résultats les plus importants ont été une réduction des exacerbations sévères, une diminution des recours aux urgences, une diminution de la consommation quotidienne de corticostéroïdes

et une amélioration de la qualité de vie rapportée par le patient. Seuls les patients présentant un prick test positif ou des IgE spécifiques pour un allergène perannuel, et des concentrations d'IgE totales suffisantes étaient éligibles ce qui restreignait ce traitement à ce phénotype particulier. Depuis cette étude et l'obtention d'une AMM chez les asthmatiques sévères non contrôlés allergiques, aucun facteur prédictif de réponse n'est utilisable en clinique [99]. Des effets bénéfiques sont notés sur les symptômes de rhinosinusite [100,101] (probablement moins que prévus [102]) et sur l'urticaire [101]. Le coût du traitement et la nécessité d'évaluation de l'innocuité sur le long terme méritent davantage d'études sur le rapport coût-efficacité de ce produit [103–105]. L'arrêt du traitement et l'espacement des doses chez les patients répondeurs sont des questions importantes et non résolues. Chez de jeunes asthmatiques vivant en milieu urbain, le bénéfice lié à l'omalizumab a une nouvelle fois été démontré sur une période de 60 semaines à travers une diminution du nombre de jours avec symptômes ainsi que du nombre de patients qui faisaient au moins une exacerbation. Les patients répondeurs étaient sensibilisés et exposés à des allergènes tels que les blattes et les acariens. L'observation la plus intéressante de cet essai était l'absence d'effet sur le portage nasal de virus pendant et en dehors d'une exacerbation alors que les variations saisonnières étaient nettement atténuées, suggérant un effet hautement efficace sur les symptômes plutôt qu'une interaction avec l'histoire naturelle de la maladie [106]. La réapparition d'un mauvais contrôle est associée à l'augmentation du taux des IgE totales libres après l'arrêt de l'omalizumab [107]. Dans un petit groupe de patients avec un asthme léger à modéré, il a été rapporté que les effets positifs de l'omalizumab pouvaient persister jusqu'à trois ans après son arrêt [108]. Ces résultats sont difficiles à expliquer par un simple effet pharmacologique [109]; Nopp a alors montré que la diminution de réactivité des basophiles se maintenait après l'arrêt du traitement [108] et a émis l'hypothèse que cela participait à la persistance du contrôle de l'asthme. Des anticorps anti-IgE plus puissants que l'omalizumab (en termes d'affinité pour lier les IgE) sont en cours de développement et permettront peut-être de traiter des patients échappant au contrôle de l'asthme sous omalizumab [110].

À partir de l'analyse histopathologique de biopsies bronchiques issues de patients avec un asthme non atopique, on a pu montrer une expression accrue de cytokines de type TH2 (IL-4, IL-5 et IL-13) [111–113] et de Fc ϵ RI [114] par rapport à des patients non asthmatiques et non allergiques. Atopique ou non, seuls les patients asthmatiques présentaient une commutation de classe en IgE dans la muqueuse bronchique; ces IgE locaux étaient liées à l'inflammation cellulaire, la fonction respiratoire et les symptômes de courte durée [115–117]. Ces résultats suggèrent qu'il y a plus de points communs que de différences entre les formes atopiques et non atopiques de l'asthme et qu'il pourrait y avoir une production d'IgE locaux dirigés contre des antigènes non identifiés dans certaines formes sévères [118]. Une étude récente a montré que des réponses à des pneumallergènes communs médiées par les IgE, comme *Dermatophagoides pteronissinus* peuvent se produire dans les voies aériennes d'asthmatiques considérés comme non allergiques [119]. Il

est donc probable que les patients avec un asthme sévère non atopique peuvent bénéficier de l'omalizumab et des données cliniques récentes soutiennent cette hypothèse ; la démonstration n'est cependant pas encore totalement convaincante et a besoin d'être étayée par des études plus robustes.

- L'essai « Innovate » sur l'omalizumab a mis en évidence une réduction des exacerbations sévères, une diminution des recours aux urgences, une diminution de la consommation de corticostéroïdes et une amélioration de la qualité de vie.
- Dans une étude, les effets positifs de l'omalizumab pouvaient persister jusqu'à trois ans après son arrêt, par diminution de réactivité des basophiles persistante après l'arrêt du traitement.
- L'omalizumab pourrait être utile chez les patients avec un asthme sévère non atopique.

Cibler largement les lymphocytes T en utilisant des immunosuppresseurs

La ciclosporine et le tacrolimus inhibent le métabolisme des purines et devraient être hautement efficaces vis-à-vis des maladies dépendantes des cellules T [120]. Un effet bénéfique sur les symptômes de l'asthme a été mis en valeur dans un essai ouvert chez des enfants traités par tacrolimus pour une dermatite atopique [121]. Par ailleurs, l'asthme déclenché par la prise d'aspirine semble bénéficier lui aussi d'effet positif du tacrolimus [122], mais ce résultat est controversé [123]. Des essais avec du tacrolimus inhalé sont en cours dans l'asthme. Trois essais seulement ont évalué la ciclosporine comme agent épargneur de corticoïdes [124–127] mais ses effets indésirables potentiels limitent son utilisation bien que des effets positifs aient été observés [128]. Une méta-analyse sur le méthotrexate comme thérapie complémentaire dans l'asthme cortico-dépendant a conclu à un bénéfice très faible et insuffisant [129], avec des effets indésirables potentiels.

L'avenir

L'IL-25 et l'IL-33 sont des nouvelles cytokines capables de faire proliférer un nouveau sous-type de cellules T appelées nuocytes qui semblent jouer un rôle critique dans l'immunité de type-2 [130]. Cibler ces cytokines promotrices de réponses TH2 pourrait être intéressant dans l'asthme.

Stratégies dirigées contre les voies de type non TH2

L'utilisation de l'analyse de l'expectoration induite a permis d'identifier des profils cellulaires non éosinophiliques : asthme neutrophilique et pauci-granulocytaire. En effet, aucun éosinophile n'a été retrouvé dans les expectorations induites chez ces patients avec un asthme sévère alors qu'ils prenaient leur traitement habituel.

Des stratégies se concentrant sur les neutrophiles et sur des cibles non directement liées à l'inflammation se sont alors développées.

Les antagonistes du TNF- α

Les concentrations en TNF- α sont élevées dans le lavage bronchoalvéolaire de patients présentant un asthme sévère non éosinophilique [131]. Cette constatation est à l'origine des premières études ouvertes utilisant des antagonistes du TNF- α dans l'asthme avec des résultats prometteurs. L'infliximab, un inhibiteur du récepteur au TNF-alpha, a été testé en 2006 [132] ; la fonction respiratoire, les symptômes et le niveau d'hyperréactivité bronchique étaient significativement améliorés après 12 semaines chez 17 sujets avec de l'étaanercept [133]. Un essai contrôlé contre placebo conduit chez dix patients avec un asthme sévère a confirmé ces résultats [134]. Malheureusement, des essais plus importants ont rapporté des problèmes de tolérance (taux anormalement élevés de tumeurs malignes chez les patients traités) sans retrouver de réels arguments en faveur d'une efficacité clinique [135]. Un sous-groupe de patients avait une réponse positive mais les anti-TNF- α ne sont plus évalués dans l'asthme [136].

Thérapies dirigées contre les neutrophiles

L'anti CXCR2

Le CXCR2 est un des récepteurs de l'IL-8. Il est principalement exprimé par les neutrophiles et les cellules de structure. Il participe au chimiotactisme conduisant à l'afflux de neutrophiles vers les voies aériennes. Par conséquent, l'inhibition du CXCR2 pourrait constituer une approche thérapeutique dans l'asthme sévère non éosinophilique [21]. L'antagoniste SCH527123 du CXCR2 inhibe à la fois la neutrophilie plasmatique et celle des voies aériennes (mais pas celle de la moelle osseuse) [137]. Il a permis dans une étude d'améliorer de façon non-significative le contrôle de l'asthme sévère sans problème majeur de tolérance.

TH17 et l'IL-17

L'IL-17 est une cytokine théoriquement importante dans l'inflammation bronchique observée dans l'asthme. Les cellules T sécrétrices d'IL-17, dites Th17, sont peu sensibles aux corticostéroïdes. Elles contribuent à élargir le paradigme classique Th1/Th2 [138]. L'IL-17 est décrite comme une des cytokines clés du recrutement des neutrophiles, des modifications structurales et des manifestations de chronicité de l'asthme [139]. Il existe des molécules en développement dans l'asthme, néanmoins, aucune donnée clinique n'est encore disponible pour le moment.

- Les voies de recherche dans le futur portent sur des stratégies dirigées contre les voies de type non TH2, sur des thérapies dirigées contre les neutrophiles (anti CXCR2), le TH17 et l'IL-17

Dissocier anomalies de la structure bronchique et inflammation

La stratégie « tout inflammatoire » pourrait bien conduire à une impasse sur le long terme compte tenu de la proportion significative de patients qui restent non contrôlés malgré une prise en charge « anti-inflammatoire » optimale. Les rôles putatifs joués par l'épithélium, le muscle lisse et la sécrétion de mucus dans l'asthme sévère sont des éléments à prendre en considération dans l'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'asthme sévère est une maladie de l'épithélium

En modulant la fonction et la production de cytokines par les cellules dendritiques dans le microenvironnement, l'épithélium joue un rôle critique dans l'homéostasie des voies aériennes. Le renouvellement de l'épithélium et la plasticité du phénotype épithélial peut conduire à des manifestations cliniques liées à l'asthme sévère parmi lesquelles le trouble ventilatoire obstructif chronique, la production excessive de mucus et la faible réponse aux corticostéroïdes. Les propriétés antimicrobiennes et immunomodulatrices du mucus sont essentielles à l'immunité innée. En effet, les stratégies visant à interférer dans les relations épithélium–cellules dendritiques, épithélium–épithélium et épithélium–mésenchyme sont principalement basées sur la description récente, respectivement, des molécules TSLP, SPDEF et EGFR [140], puis plus récemment de cytokines court-circuitant les cellules dendritiques comme l'IL-33 ou l'IL-25. De par son polymorphisme, TSLP est souvent perçu comme un gène candidat de l'asthme dans des études GWAS [141,142] et sa pertinence en tant que biomarqueur non invasif est actuellement étudiée. Des anticorps humanisés spécifiques sont en cours de développement. SPDEF est une molécule située en aval de la voie NOTCH objectivée dans l'asthme qui représente un candidat pour de futurs axes thérapeutiques : induisant physiologiquement la différenciation des cellules de Clara en cellules caliciformes, son inhibition pourrait aboutir à une diminution de la production de mucus. Les agonistes TLR7 induisent eux une protection aiguë et soutenue contre l'inflammation de type TH2 chez la souris en modulant le schéma de réponse de l'interféron [143].

- L'inflammation n'est pas le seul facteur dont il faut tenir compte dans la prise en charge de l'asthme, et les voies de recherche dans le futur devraient tenir compte du rôle de l'épithélium, du muscle lisse et de la sécrétion de mucus dans l'asthme sévère.

Conclusion

Les biothérapies sont développées dans l'asthme pour mieux contrôler l'asthme sévère. L'impact de ces traitements sur l'histoire naturelle de cette maladie chronique reste à déterminer.

Cependant, l'hétérogénéité clinique de l'asthme et la complexité de sa physiopathologie rendent les stratégies ciblées difficiles à promouvoir. La mise en relation de la clinique et des phénomènes biologiques représente une piste importante d'amélioration du service dû aux asthmatiques, en particulier ceux réfractaires aux corticoïdes inhalés.

Une meilleure connaissance de la régulation subtile du système immunitaire des voies aériennes, équilibre entre tolérance et réponse inflammatoire plus ou moins bien orientée dans un épithélium hautement spécialisé, permet d'envisager de nouvelles cibles mais aussi de nouveaux paramètres d'évaluation de la réponse thérapeutique sur le long terme.

La date d'instauration et la durée optimale d'une biothérapie constituent deux problèmes qui doivent être résolus avant de proposer une utilisation clinique élargie.

Enfin, le développement de ces nouvelles thérapies doit et devra se faire avec le souci constant d'un rapport coût/efficacité favorable. En effet, les coûts souvent exorbitants de ces nouvelles molécules destinées à des « niches » rendent peu probable leurs développements larges et universels. La réévaluation des points d'indices des macro-indicateurs pharmacoéconomiques d'efficacité (DALY et QALY notamment), en particulier dans le monde occidental, ne va pas dans ce sens.

POINTS ESSENTIELS

- La chronicité de l'asthme est sous-tendue par la bronchoconstriction et par l'inflammation persistante des voies aériennes, auxquelles vient s'ajouter le remodelage bronchique.
- De nouveaux traitements de l'asthme, basés sur les mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie de cette maladie, sont en développement.
- L'emploi d'anticorps anti-IgE, anti-IL-5 et anti-IL-13 semble le plus prometteur.
- Le TNF-alpha et l'IL-4 ont donné des résultats relativement décevants dans l'asthme sévère.
- Des études sont en cours pour des molécules ciblées contre *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) et pour l'IL-9.

Déclaration d'intérêts

Au cours des cinq dernières années, le Pr Arnaud Bourdin a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, MSD.

Au cours des cinq dernières années, le Pr Arnaud Bourdin a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, Cephalon, Roche, MSD, Almirall, Centocor.

Au cours des cinq dernières années, le Pr Pascal Chanez a perçu des honoraires ou financements pour participation

à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, MSD, Teva, Schering Plough.

Au cours des cinq dernières années, le Pr Pascal Chanez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, Cephalon, Roche, MSD, Almirall.

Au cours des cinq dernières années, le Pr Marc Humbert a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, MSD.

Au cours des cinq dernières années, le Pr Marc Humbert a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, Cephalon, Roche, MSD, Almirall.

Au cours des cinq dernières années, le Dr Anne Sophie Gamez a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des Laboratoires/entreprises Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, MSD.

Au cours des cinq dernières années, le Dr Anne Sophie Gamez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les Laboratoires Astra Zeneca, GSK, Boehringer, Chiesi, Novartis, Cephalon, Roche, MSD, Almirall.

Au cours des cinq dernières années, Jérémy Charriot n'a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès d'aucun laboratoire.

Au cours des cinq dernières années, Jérémy Charriot n'a pas été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires.

Références

- [1] Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006–15.
- [2] Thamrin C, Zindel J, Nydegger R, et al. Predicting future risk of asthma exacerbations using individual conditional probabilities. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1494e3–502e3.
- [3] Vignola AM, Chanez P, Bonsignore G, et al. Structural consequences of airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:5514–7.
- [4] de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, et al. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:750–4.
- [5] Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360–8.
- [6] Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194–200.
- [7] Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19:61–7.
- [8] Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, et al. Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:575–84.
- [9] Strachan DP, Griffiths JM, Johnston ID, et al. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1629–35.
- [10] 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.
- [11] Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
- [12] Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 2008;63:932–8.
- [13] Godard P, Huas D, Sohier B, et al. ER'Asthme, contrôle de l'asthme chez 16 580 patients suivis en médecine générale. *Presse Med* 2005;34:1351–7.
- [14] Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802–7.
- [15] Chanez P, Godard P. Is difficult asthma still clinically meaningful? *Eur Respir J* 2006;28:897–9.
- [16] Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337–48.
- [17] Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358:629–35.
- [18] Lanes SF, Lanza LL, Wentworth 3rd CE. Risk of emergency care, hospitalization, and ICU stays for acute asthma among recipients of salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:857–61.
- [19] Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804–9.
- [20] van der Merwe L, de Klerk A, Kidd M, et al. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in a developing community. *Thorax* 2006;61:756–60.
- [21] Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226–30.
- [22] Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999;13:1198–208.
- [23] Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910–7.
- [24] Frey U, Maksym G, Suki B. Temporal complexity in clinical manifestations of lung disease. *J Appl Physiol* 2011;110:1723–31.
- [25] Stern G, de Jongste J, van der Valk R, et al. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:293–300.

- [26] Ernst P. Inhaled corticosteroids moderate lung function decline in adults with asthma. *Thorax* 2006;61:93–4.
- [27] Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005;365:974–6.
- [28] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- [29] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
- [30] Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1033–9.
- [31] Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
- [32] Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043–52 [quiz 53–4].
- [33] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010;65:384–90.
- [34] Angus RM, Millar EA, Chalmers GW, et al. Effect of inhaled thiorphan, a neutral endopeptidase inhibitor, on the bronchodilator response to inhaled atrial natriuretic peptide (ANP). *Thorax* 1996;51:71–4.
- [35] Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, et al. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402: B12–7.
- [36] Magnan AO, Mely LG, Camilla CA, et al. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. Increased IFN- γ -producing CD8(+) T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1790–6.
- [37] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365: 1088–98.
- [38] Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med* 2007;204:253–8.
- [39] Seshasayee D, Lee WP, Zhou M, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J Clin Invest* 2007;117:3868–78.
- [40] Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005;6:1047–53.
- [41] Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol* 2010;11:289–93.
- [42] Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur Respir J* 2005;25:945–6.
- [43] Maeda Y, Chen G, Xu Y, et al. Airway epithelial transcription factor NK2 homeobox 1 inhibits mucous cell metaplasia and Th2 inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:421–9.
- [44] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128, 549–56e1–12.
- [45] Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature* 2011;477:229–33.
- [46] Tunon-de-Lara JM, Berger P, Begueret H. Mast cells in airway smooth muscle. *N Engl J Med* 2002;347:1040–1.
- [47] Munitz A, Brandt EB, Mingler M, et al. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor α 1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:7240–5.
- [48] Corry DB, Kheradmand F. Biology and therapeutic potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma. *Am J Respir Med* 2002;1:185–93.
- [49] Holgate ST. Pathophysiology of asthma: what has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:495–505.
- [50] Barnes PJ. Cytokine-directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S72–6.
- [51] Corry DB, Kheradmand F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature* 1999;402:B18–23.
- [52] Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signaling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1063–70.
- [53] Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963–70.
- [54] Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1816–23.
- [55] Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002;130:93–100.
- [56] Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422–31.
- [57] Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15858–63.
- [58] Kuperman DA, Huang X, Koth LL, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002;8:885–9.
- [59] Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003;21:425–56.
- [60] Grunig G. IL-13 and adenosine: partners in a molecular dance? *J Clin Invest* 2003;112:329–31.
- [61] Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779–88.
- [62] Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1007–14.
- [63] Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033–9.
- [64] Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol*;125:803–13.
- [65] Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029–36.
- [66] Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199–204.
- [67] Menzies-Gow AN, Flood-Page PT, Robinson DS, et al. Effect of inhaled interleukin-5 on eosinophil progenitors in the bronchi and bone marrow of asthmatic and non-asthmatic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1023–32.
- [68] Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J* 2002;20:1370–7.
- [69] Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with

- moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1062–71.
- [70] O'Byrne PM. The demise of anti IL-5 for asthma, or not. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1059–60.
- [71] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973–84.
- [72] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985–93.
- [73] Wenzel SE. Eosinophils in asthma – closing the loop or opening the door? *N Engl J Med* 2009;360:1026–8.
- [74] Boulware DR, Stauffer 3rd WM, Walker PF. Hypereosinophilic syndrome and mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:2839.
- [75] Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215–28.
- [76] Roufosse F, de Lavareille A, Schandene L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:828–35.
- [77] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:744–8.
- [78] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:601–5.
- [79] Castro M, Mathur S, Hargreave F. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125–32 [Epub 2011/08/20].
- [80] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133–41.
- [81] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319–25.
- [82] Seale JP. European Respiratory Society (ERS) – 20th Annual Congress. *IDrugs* 2010;13:762–4.
- [83] Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237–44.
- [84] Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 1344–53e2.
- [85] Longphre M, Li D, Gallup M, et al. Allergen-induced IL-9 directly stimulates mucin transcription in respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1999;104:1375–82.
- [86] Nicolaidis NC, Holroyd KJ, Ewart SL, et al. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13175–80.
- [87] Cheng G, Arima M, Honda K, et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:409–16.
- [88] Kearley J, Erjefalt JS, Andersson C, et al. IL-9 governs allergen-induced mast cell numbers in the lung and chronic remodeling of the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:865–75.
- [89] Tunon-de-Lara JM, Berger P, Marthan R. Chymase-positive mast cells: a double-edged sword in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:647–8.
- [90] Antoniu SA. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:233–9.
- [91] Parker JM, Oh CK, LaForce C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011;11:14.
- [92] Humbert M, de Blay F, Garcia G, et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthma. *Allergy* 2009;64:1194–201.
- [93] Humbles AA, Lu B, Friend DS, et al. The murine CCR3 receptor regulates both the role of eosinophils and mast cells in allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:1479–84.
- [94] Kitaura M, Nakajima T, Imai T, et al. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem* 1996;271:7725–30.
- [95] Ochi H, Hirani WM, Yuan Q, et al. T helper cell type 2 cytokine-mediated comitogenic responses and CCR3 expression during differentiation of human mast cells in vitro. *J Exp Med* 1999;190:267–80.
- [96] Allakhverdi Z, Allam M, Guimond A, et al. Multitargeted approach using antisense oligonucleotides for the treatment of asthma. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1082:62–73.
- [97] Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:952–8.
- [98] Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
- [99] Wahn U, Martin C, Freeman P, et al. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009;64:1780–7.
- [100] Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, et al. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:257–8.
- [101] Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–73.
- [102] Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318–24.
- [103] Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010;65:1141–8.
- [104] Revicki D, Brown R, Dale P. Questioning the economic evaluation of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1514.
- [105] Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008;63:670–84.
- [106] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–15.
- [107] Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well

- with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107–13.
- [108] Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;65:56–60.
- [109] Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* (Online) 2006;2:CD003559.
- [110] Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378–86.
- [111] Humbert M, Durham SR, Kimmitt P, et al. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:657–65.
- [112] Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against “intrinsic” asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1497–504.
- [113] Ying S, Humbert M, Barkans J, et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+ T cells, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997;158:3539–44.
- [114] Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:704–8.
- [115] Balzar S, Strand M, Rhodes D, et al. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:855–62.
- [116] Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:213–8.
- [117] Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:686–92.
- [118] Humbert M, Menz G, Ying S, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528–33.
- [119] Mouthuy J, Detry B, Sohy C, et al. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;84:206–14.
- [120] Corrigan CJ. Asthma refractory to glucocorticoids: the role of newer immunosuppressants. *Am J Respir Med* 2002;1:47–54.
- [121] Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, et al. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis—does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1464–6.
- [122] Kawano T, Matsuse H, Kondo Y, et al. Tacrolimus reduces urinary excretion of leukotriene E(4) and inhibits aspirin-induced asthma to threshold dose of aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1278–81.
- [123] Stevenson DD, Mehra PK, White AA, et al. Failure of tacrolimus to prevent aspirin-induced respiratory reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:755–60.
- [124] Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992;339:324–8.
- [125] Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, et al. Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. *Eur Respir J* 1995;8:574–8.
- [126] Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509–14.
- [127] Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995;8:1091–9.
- [128] Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002993.
- [129] Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29–33.
- [130] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–70.
- [131] Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012–8.
- [132] Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753–62.
- [133] Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584–91.
- [134] Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697–708.
- [135] Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37:1352–9.
- [136] Little SA, Sproule MW, Cowan MD, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002;57:247–53.
- [137] C.M. Todd DMM, Watson RM, Howie K, et al. Treatment with the CXCR2 antagonist SCH527123 reduced neutrophil levels in blood and airways but not bone marrow in mild asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A4237.
- [138] Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, et al. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232–4.
- [139] Raeside DA, Chalmers G, Clelland J, et al. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Thorax* 1998;53:857–62.
- [140] Park KS, Korfhagen TR, Bruno MD, et al. SPDEF regulates goblet cell hyperplasia in the airway epithelium. *J Clin Invest* 2007;117:978–88.
- [141] Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011;43:893–6.
- [142] Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011;43:887–92.
- [143] Xirakia C, Koltsida O, Stavropoulos A, et al. Toll-like receptor 7-triggered immune response in the lung mediates acute and long-lasting suppression of experimental asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1207–16.