

L'ASTHME BRONCHIQUE EN PRATIQUE CLINIQUE :

DES PHÉNOTYPES INFLAMMATOIRES AU TRAITEMENT PERSONNALISÉ

SCHLEICH F (1), GRAFF S (1), BOUGARD N (1), FRIX A-N (1), PEERBOOM S (1), DEMARCHE S (1), GUISSARD F (1), PAULUS V (1), HENKET M (1), CALMÈS D (1), MOERMANS C (1), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique des voies respiratoires. Classifier l'asthme en différents phénotypes inflammatoires a des implications thérapeutiques importantes et peut conduire à un traitement personnalisé. Le gold standard pour l'établissement du phénotype inflammatoire est l'analyse de l'expectoration induite qui est une technique complexe, difficilement accessible en routine. La combinaison de plusieurs biomarqueurs d'intérêt tels le monoxyde d'azote dans l'air exhalé, l'éosinophilie systémique et le taux d'IgE sérique permet de prédire correctement le phénotype inflammatoire dans 58 % des cas. Récemment, nous avons également mis en évidence l'intérêt de la détection de molécules dans l'haleine. Ces composés organiques volatiles pourraient représenter des biomarqueurs futurs de la réponse au traitement, spécialement dans l'asthme sévère, pour lequel des traitements ciblés coûteux sont actuellement disponibles en vue de réduire les exacerbations et le recours aux corticostéroïdes oraux.

MOTS-CLÉS : *Asthme bronchique - Phénotype - Inflammation - Eosinophiles - Biologiques*

ASTHMA IN CLINICAL PRACTICE: FROM INFLAMMATORY PHENOTYPES TO PERSONALIZED TREATMENT

SUMMARY : Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Classification of asthma in different phenotypes has therapeutic implications and may lead to personalized medicine. Induced sputum is the gold standard for asthma phenotyping but is complex, time-consuming and not widely available. The combination of different biomarkers such as exhaled nitric oxide, blood eosinophils and total serum IgE levels allows the prediction of inflammatory phenotype in 58 % of asthmatic patients when sputum is not available. We recently demonstrated the interest of measuring volatile organic compounds in exhaled breath to phenotype asthma. These compounds could play an important role in the future to predict the response to expensive biologicals available in severe asthma to reduce exacerbations and the use of systemic corticosteroids.

KEYWORDS : *Bronchial asthma - Phenotype - Inflammation - Eosinophils - Biologicals*

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires qui est assez hétérogène et pour laquelle différents phénotypes ont été décrits. Le diagnostic de l'asthme repose sur la présence de symptômes suggestifs tels l'essoufflement, les sifflements expiratoires, la toux et les sensations d'oppression thoracique, associés à la démonstration d'une variabilité des débits expiratoires. Les études évaluant l'utilité de différents biomarqueurs dans l'établissement du diagnostic d'asthme (1-3) indiquent que les biomarqueurs inflammatoires, utilisés seuls, ne sont pas assez fiables pour le diagnostic et que la spirométrie avec bronchodilatation et les tests de provocation restent indispensables pour confirmer ou infirmer la présence d'un asthme (4).

Les phénotypes d'asthme dépendent de mécanismes moléculaires variés. Phénotyper l'asthme a des implications thérapeutiques importantes et peut conduire à un traitement personnalisé. L'identification de certains biomarqueurs et des mécanismes moléculaires sous-jacents représente une étape indispensable au développement de traitements ciblés. Cette approche est d'autant plus intéressante dans l'asthme sévère ou difficile pour lequel les traitements standards ne permettent pas un contrôle de la maladie.

Il y a quatre grands phénotypes inflammatoires de l'asthme bronchique définis par la cellularité de l'expectoration induite : l'asthme éosinophilique (41 % d'une population générale de sujets asthmatiques), l'asthme neutrophilique (16 %), l'asthme mixte granulocytaire (3 %) et l'asthme pauci-granulocytaire (40 %). La proportion de phénotype inflammatoire est différente dans une population de patients asthmatiques sévères où l'asthme peu inflammatoire ne représente que 18 %, et où l'on retrouve 55 % d'asthme éosinophilique, 21 % de neutrophilique et 6 % de mixte (5). Par ailleurs, au sein de l'asthme éosinophilique, on peut distinguer des individus asthmatiques non atopiques, dont la maladie débute plus tardivement et qui est plus souvent associée à une polyposse nasale avec une certaine insensibilité aux corticosté-

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

roïdes, et des sujets asthmatiques éosinophiliques atopiques dont le début de la maladie est plus précoce et qui semblent présenter un asthme moins sévère (6).

QUELQUES MOTS SUR LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES

Des altérations génétiques et épigénétiques contribuent à une perturbation des réponses immunitaires dans les poumons des patients asthmatiques. Les micro-ARN sont des petites molécules d'ARN qui régulent l'expression de multiples gènes. Dans une étude réalisée en collaboration avec l'Université de Gand, nous avons mis en évidence une expression accrue de micro-ARN spécifiques tels miR-223-3p, miR142-3p et miR629-3p dans le surnageant de l'expectoration induite de patients ayant un asthme neutrophilique. Ceci suggère que ces micro-ARN spécifiques contribuent à la pathogenèse de ce phénotype inflammatoire en modulant les voies pro-inflammatoires et la réparation tissulaire (7).

Contrairement à l'asthme éosinophilique, l'asthme neutrophilique est aussi associé à une surexpression de différentes molécules telles les interférons bêta et lambda 1 qui reflètent une activation de l'immunité innée (8). Ces interférons jouent un rôle crucial dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux. Leur présence reflète, le plus probablement, une charge bactérienne des voies respiratoires plus importante ou un microbiome altéré dans l'asthme neutrophilique.

Enfin, des analyses fines au sein du laboratoire GIGA du Professeur Bureau ont permis la mise en évidence de différents sous-types d'éosinophiles dont certains exercent un rôle pro-inflammatoire et d'autres un rôle plutôt régulateur (9), des données passionnantes qui ouvrent de nombreuses portes dans la compréhension des pathologies inflammatoires à éosinophiles.

MARQUEURS DE SUBSTITUTION POUR L'ANALYSE DE L'EXPECTORATION INDUITE

L'analyse de l'expectoration induite est la technique de référence pour le diagnostic des phénotypes inflammatoires d'asthme. C'est cependant une procédure complexe, qui prend du temps et qui requiert une expertise. Elle n'est pas, à l'heure actuelle, applicable en routine clinique. Dans ce contexte, de nombreuses études ont tenté d'identifier des marqueurs de substitution fiables pour le diagnostic des phénotypes inflammatoires.

Le monoxyde d'azote dans l'air exhalé est un biomarqueur qui suggère la présence d'une inflammation éosinophilique lorsqu'il est au-delà de 41 ppb. Cependant, ce biomarqueur est influencé par l'histoire tabagique, la présence d'une allergie et le traitement par corticostéroïdes inhalés (10).

La mesure des éosinophiles sanguins $> 220/\text{mm}^3$ ou $> 3\%$ est un biomarqueur qui peut prédire la présence d'un asthme éosinophilique (11). La corrélation entre l'inflammation éosinophilique locale et systémique est cependant imparfaite et un quart des patients asthmatiques présentent une inflammation éosinophilique de l'expectoration sans élévation du taux de ces cellules au niveau systémique. Par ailleurs, les patients combinant une élévation des éosinophiles de l'expectoration et du sang présentent un asthme plus sévère, avec des paramètres fonctionnels respiratoires altérés, une réactivité bronchique plus importante, un contrôle de l'asthme et une qualité de vie inférieures et un nombre plus élevé d'exacerbations (12).

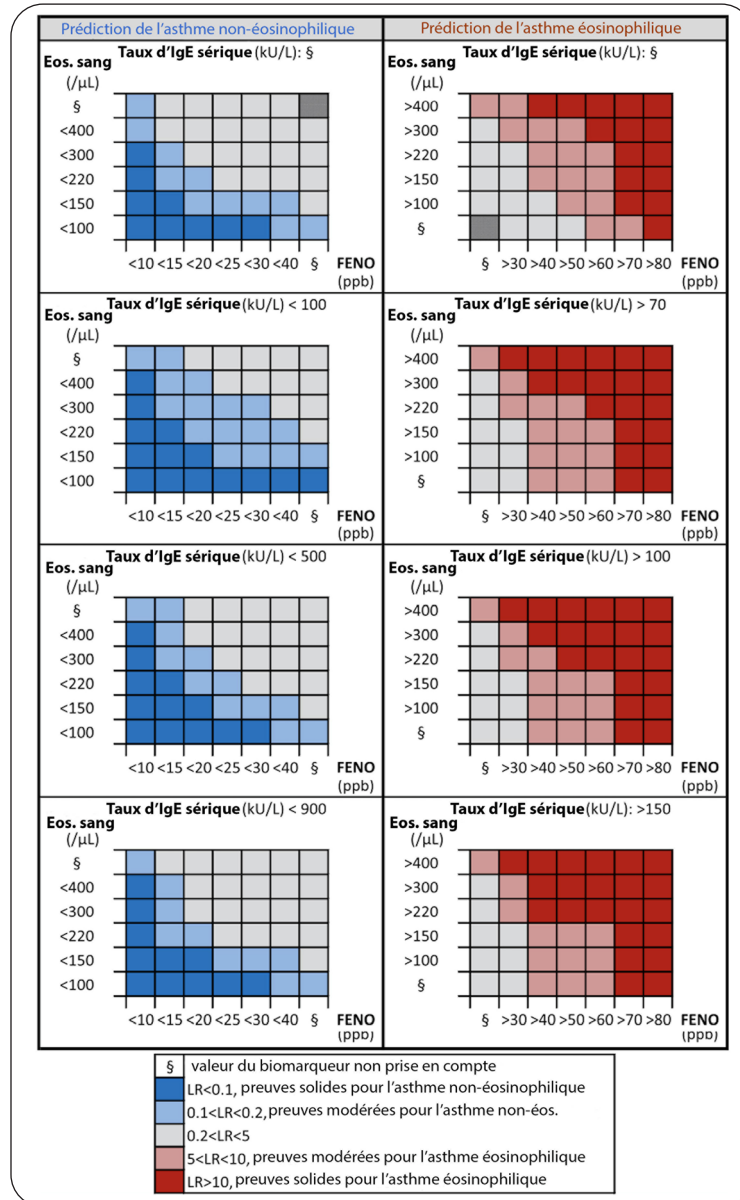
L'utilisation de la mesure combinée de plusieurs biomarqueurs d'intérêt tels le monoxyde d'azote dans l'air exhalé, l'éosinophilie systémique et le taux d'IgE sérique, permet de prédire correctement le phénotype de 58 % des patients asthmatiques (13) (Figure 1). Ces biomarqueurs ne permettent cependant pas, à l'heure actuelle, de remplacer l'analyse de l'expectoration induite chez les 42 % restants.

Les composés organiques volatils présents dans l'haleine sont induits par des stress oxydatifs et reflètent des processus inflammatoires de l'organisme. L'analyse des composés organiques volatils libérés par des cultures d'éosinophiles et de neutrophiles a permis l'identification de plusieurs molécules capables de discriminer l'inflammation éosinophilique et neutrophilique *in vitro* (14, 15). Les études *in vivo* évaluant les composés organiques volatils présents dans l'air exhalé de sujets asthmatiques classés en fonction de leur phénotype inflammatoire ont permis de démontrer que certaines molécules dans l'haleine permettent de prédire le sous-type inflammatoire d'asthme. Ces composés pourraient représenter des biomarqueurs futurs de la réponse au traitement (16, 17).

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES PHÉNOTYPES

L'asthme éosinophilique est amélioré par l'usage des corticostéroïdes inhalés (CSI) en termes de réduction des exacerbations, d'amélioration des symptômes et de la fonction pulmonaire (18, 19). Par contre, les études évaluant

Figure 1. Représentation de la force du rapport de vraisemblance pour prédire l'asthme non éosinophilique (panneau de gauche) ou éosinophilique (panneau de droite)



Représentation de la force du rapport de vraisemblance pour prédire l'asthme non éosinophilique (panneau de gauche) ou éosinophilique (panneau de droite) selon plusieurs seuils de FENO, d'éosinophiles sanguins, d'IgE totales ou de leur combinaison. Chaque carré de la figure représente un sous-groupe d'au moins 20 patients. Abréviations : Eos. sang, éosinophiles sanguins; FeNO, monoxyde d'azote exhalé; IgE, immunoglobuline E.

l'effet des CSI dans l'asthme non éosinophilique (< 3 % dans l'expectoration induite) ont été relativement décevantes (19, 20). Nos données suggèrent, d'ailleurs, que la diminution de la dose des CSI en cas d'éosinophiles de l'expectoration induite < 3 % permet d'améliorer les symptômes, la qualité de vie des patients, et même, de réduire leur risque d'exacerbation (19). Dans

une étude prospective, nous avons montré que la réduction de la dose de CSI est possible chez deux-tiers des patients asthmatiques non éosinophiliques et que l'échec de cette stratégie peut être prédite par la réapparition d'une inflammation corticosensible après la première diminution de dose de CSI (21). L'asthme non éosinophilique avec exacerbations fréquentes,

est, quant à lui, amélioré par l'usage de l'azithromycine 250 mg 3 fois par semaine (22-24) en termes de qualité de vie et de réduction d'exacerbations.

Évoquons maintenant le cas particulier de l'asthme du sujet obèse dont le contrôle de l'asthme et la qualité de vie sont, en général, moins bons que les individus asthmatiques sans excès pondéral (25). Chez ces patients obèses, l'origine des symptômes peut être multifactorielle. Ils présentent, en effet, une réduction de la capacité vitale forcée et des signes d'inflammation systémique, avec des taux plus élevés de leucocytes, de fibrinogène et de CRP. En cas d'asthme insuffisamment contrôlé, la majoration de la dose de CSI chez ces personnes asthmatiques obèses est efficace en présence d'une inflammation corticosensible comme le suggèrent des taux plus élevés d'éosinophiles dans l'expectoration, ou de monoxyde d'azote dans l'air exhalé au moment du changement thérapeutique.

Par contre, un tiers des patients asthmatiques obèses se dégradent après majoration de la dose de CSI. Ceux-ci ont des taux plus bas d'éosinophiles dans l'expectoration, des taux plus élevés de neutrophiles et un pattern plutôt restrictif aux épreuves fonctionnelles respiratoires. Il semble évident que le traitement du patient asthmatique obèse ne peut reposer uniquement sur les questionnaires de symptômes au risque de sous-estimer le contrôle de l'asthme et la contribution de la restriction aux symptômes de dyspnée. Majorer la dose de CSI en l'absence d'inflammation éosinophilique de l'expectoration chez ces patients risque d'aggraver les symptômes, alors que la prise en charge de l'obésité devrait rester le premier choix dans ce cas (25, 26).

PETIT COUP D'ŒIL SUR L'ASTHME SÉVÈRE...

L'asthme sévère représente 5 à 10 % des patients asthmatiques. Le diagnostic de l'asthme sévère est posé après vérification de l'adhérence au traitement (27) et prise en charge des comorbidités. Jusqu'au début des années 2000, le seul traitement complémentaire disponible dans l'asthme sévère, insuffisamment contrôlé sous traitement inhalé maximal, était le recours chronique aux corticostéroïdes oraux (CSO), responsables d'effets secondaires sérieux. Les données du registre belge suggèrent que les patients avec début tardif de la maladie, des exacerbations régulières et un statut non atopique sont plus à risque de nécessiter un traitement chronique par CSO (28). D'autres patients sévères se voient prescrire régulièrement des

cures de CSO lors de leurs exacerbations. Dans une analyse prospective, nous avons démontré que le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédant la visite, le traitement par doses élevées de CSI, le taux accru d'éosinophiles du sang et l'indice de Tiffeneau abaissé étaient des facteurs de risque indépendants de présenter au moins une exacerbation l'année suivante (29).

Les nombreux progrès dans le domaine de l'asthme sévère ont permis l'arrivée de traitements ciblés dont l'objectif principal est l'épargne en CSO. Nous disposons, en Belgique, de différents traitements biologiques dont l'efficacité est liée au phénotype inflammatoire.

Les anticorps monoclonaux anti-IgE (Xolair®) sont indiqués dans l'asthme sévère allergique. Les données en vie réelle des patients suivis à la Clinique de l'Asthme du CHU de Liège démontrent une amélioration du contrôle et de la qualité de vie, une amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires et une réduction des exacerbations (30).

Les alternatives aux anti-IgE sont les anticorps monoclonaux anti-IL5 ou anti-IL5 récepteurs, également très efficaces dans l'asthme éosinophilique en réduisant drastiquement le taux d'éosinophiles. Dans une étude en vie réelle sur une population de 116 patients traités par mépolizumab (Nucala®) au CHU de Liège, nous avons confirmé les résultats des essais contrôlés randomisés en démontrant que ce traitement permettait une réduction très significative des exacerbations et de la dose de CSO, une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie, de même qu'une amélioration de la fonction pulmonaire (31). Dans une sous-population de 20 patients asthmatiques sévères atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, inclus dans le Registre belge de l'Asthme sévère, nous avons montré que le mépolizumab a permis une réduction significative de la dose de CSO, une réduction des exacerbations et une amélioration du contrôle de la maladie et de la qualité de vie (32). Enfin, l'analyse du Registre belge de l'Asthme sévère a révélé que le traitement par mépolizumab est associé à une réduction du déclin fonctionnel respiratoire (33).

La thermoplastie bronchique est une technique endoscopique qui administre de l'énergie thermique par radio-fréquence et permet la réduction de la masse musculaire lisse, de la réactivité bronchique et inhibe le remodeling des voies respiratoires (34). Les résultats obtenus avec cette technique au CHU de Liège ont été publiés précédemment (35).

DÉCLIN FONCTIONNEL RESPIRATOIRE DANS L'ASTHME

Les patients asthmatiques sont plus à risque de développer des changements structurels tissulaires qui peuvent résulter en l'apparition d'une limitation persistante des débits aériens. Cependant, le déclin fonctionnel n'est pas observé chez tous les patients. Plusieurs études ont été menées en vue de déterminer des prédicteurs de déclin fonctionnel utiles en routine clinique. Il apparaît qu'une majoration du taux d'éosinophiles sanguins au cours du suivi est associée à un déclin fonctionnel accéléré (36).

Malheureusement, certains patients vont développer une obstruction fixée malgré les traitements de fond inhalés. Dans une population générale de plus de 1.000 personnes asthmatiques suivies à la Clinique de l'Asthme du CHU de Liège, nous avons montré que le sexe masculin, l'histoire tabagique, la durée de la maladie, un mauvais contrôle symptomatique et la présence d'éosinophiles dans l'expectoration sont des facteurs de risque d'obstruction fixée (37).

UN PEU D'ACTUALITÉ : ASTHME ET INFECTION À SARS-CoV2

Une analyse des données récoltées durant la première vague de COVID-19 au CHU de Liège a révélé que l'asthme n'était pas un facteur de risque d'hospitalisation, ni de décès, en cas d'infection à SARS-CoV2 (38).

Les premières publications concernant la COVID-19 ont identifié l'éosinopénie comme facteur de sévérité de l'infection à SARS-CoV2. Or, les anticorps monoclonaux anti-IL5 et anti-IL5R, prescrits dans l'asthme sévère hyperéosinophilique, induisent une chute drastique du nombre d'éosinophiles. La crainte des pneumologues a alors été d'induire des infections sévères chez ces patients. Nous avons conduit une étude observationnelle chez 676 patients asthmatiques sévères inclus dans le Registre belge de l'Asthme sévère parmi lesquels une infection à SARS-CoV2 a été confirmée chez 14 patients. Cinq patients ont dû être hospitalisés pour une durée de 2 à 8 jours. Aucun n'a été admis en Unité de Soins intensifs et aucun décès n'a été déploré. Seuls trois patients ont reçu une supplémentation en oxygène. Le traitement par biologiques (anticorps monoclonaux) n'a pas été associé à un risque accru d'infection ni de sévérité de l'infection à SARS-CoV2 (39).

CONCLUSION

L'asthme est une pathologie inflammatoire des voies respiratoires qui est hétérogène. Définir le phénotype inflammatoire sous-jacent est particulièrement important en cas d'asthme sévère en vue de prédire la réponse au traitement et le pronostic du patient. Nous pensons qu'un effort de personnalisation du traitement devrait aussi être considéré dans l'asthme léger à modéré (40).

BIBLIOGRAPHIE

- Schleich FN, Asandei R, Manise M, et al. Is FeNO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract* 2012;**66**:158–65.
- Nekoe H, Graulich E, Schleich F, et al. Are type-2 biomarkers of any help in asthma diagnosis? *ERJ Open Res* 2020;**6**:00169–02020.
- Bougard N, Nekoe H, Schleich F, et al. Assessment of diagnostic accuracy of lung function indices and FeNO for a positive methacholine challenge. *Biochem Pharmacol* 2020;**179**:113981.
- Louis R, Bougard N, Guissard F, et al. Bronchodilation test with inhaled salbutamol versus bronchial methacholine challenge to make an asthma diagnosis: do they provide the same information? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:618-25.e8.
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;**108**:1723–32.
- Gerday S, Schleich F, Henket M, et al. Asthmatics with concordant eosinophilic disease classified according to their serum IgE status. *Respir Med Res* 2021;**79**:100797.
- Maes T, Cobos FA, Schleich F, et al. Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**:1433–46.
- da Silva J, Hilzendeger C, Moermans C, et al. Raised interferon- β , type 3 interferon and interferon-stimulated genes - evidence of innate immune activation in neutrophilic asthma. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**:313–23.
- Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 2016;**126**:3279–95.
- Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;**65**:1039–44.
- Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013;**13**:11.
- Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014;**44**:97–108.
- Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, et al. Is it possible to claim or refute sputum eosinophils $\geq 3\%$ in asthmatics with sufficient accuracy using biomarkers? *Respir Res* 2017;**18**:133.
- Schleich FN, Dallinga JW, Henket M, et al. Volatile organic compounds discriminate between eosinophilic and neutrophilic inflammation in vitro. *J Breath Res* 2016;**10**:016006.
- Zanella D, Henket M, Schleich F, et al. Comparison of the effect of chemically and biologically induced inflammation on the volatile metabolite production of lung epithelial cells by GC \times GC-TOFMS. *Analyst* 2020;**145**:5148–57.

16. Schleich FN, Zanella D, Stefanuto P-H, et al. Exhaled volatile organic compounds are able to discriminate between neutrophilic and eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;**200**:444–53.
17. Stefanuto P-H, Zanella D, Vercammen J, et al. Multimodal combination of GC×GC-HRTOFMS and SIFT-MS for asthma phenotyping using exhaled breath. *Sci Rep* 2020;**10**:16159.
18. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**102**:531–8.
19. Demarche SF, Schleich FN, Henket MA, et al. Effectiveness of inhaled corticosteroids in real life on clinical outcomes, sputum cells and systemic inflammation in asthmatics: a retrospective cohort study in a secondary care centre. *BMJ Open* 2017;**7**:e018186.
20. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;**353**:2213–4.
21. Demarche S, Schleich F, Henket M, et al. Step-down of inhaled corticosteroids in non-eosinophilic asthma: A prospective trial in real life. *Clin Exp Allergy* 2018;**48**:525–35.
22. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:659–68.
23. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;**68**:322–9.
24. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;**54**:1901381.
25. Trokart R, Demarche S, Schleich F, et al. Asthme et obésité. *Rev Med Liege* 2017;**72**:241-5.
26. Peerboom S, Graff S, Seidel L, et al. Predictors of a good response to inhaled corticosteroids in obesity-associated asthma. *Biochem Pharmacol* 2020;**113**:994.
27. Dupont L, Pilette C, Schleich F, et al. Health literacy among asthma patients and treatment expectations: results of a Belgian survey. *Acta Clin Belg* 2020;**75**:141–8.
28. Graff S, Vanwynsberghe S, Brusselle G, et al. Chronic oral corticosteroids use and persistent eosinophilia in severe asthmatics from the Belgian Severe Asthma Registry. *Respir Res* 2020;**21**:214.
29. Schleich FN, Malinovschi A, Chevremont A, et al. Risk factors associated with frequent exacerbations in asthma. *Respiratory Medicine* 2020;**179**:113944.
30. Frix AN, Schleich F, Paulus V, et al. Effectiveness of omalizumab on patient reported outcomes, lung function, and inflammatory markers in severe allergic asthma. *Biochem Pharmacol* 2020;**179**:113944.
31. Schleich F, Graff S, Nekoe H, et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy* 2020;**50**:687–695.
32. Schleich F, Vaia E-S, Pilette C, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;**8**:2412-2413.e2.
33. Graff S, Brusselle G, Hanon S, et al. Anti-interleukin-5 therapy is associated with attenuated lung function decline in severe eosinophilic asthma patients from the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;**10**:467-77.
34. Sun Q, Fang L, Roth M, et al. Bronchial thermoplasty decreases airway remodelling by blocking epithelium-derived heat shock protein 60 (HSP60) secretion and protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in fibroblasts. *Eur Respir J* 2019;**54**:1900300.
35. Frix A, Heinen V, Schleich F, et al. Thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère. Analyse rétrospective de 10 cas traités au CHU de Liège. *Rev Med Liege* 2019;**74**:74–81.
36. Graff S, Demarche S, Henket M, et al. Increase in blood eosinophils during follow-up is associated with lung function decline in adult asthma. *Respir Med*, 2019;**152**:60–66.
37. Graff S, Bricmont N, Moermans C, et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir Med* 2020;**175**:106202.
38. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD are not risk factors for ICU stay and death in case of SARS-CoV2 infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;**9**:160–9.
39. Hanon S, Brusselle G, Deschamphelire M, et al. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry. *Eur Respir J* 2020;**56**:2002857.
40. Louis R, Roche N. Personalised medicine: are we ready? *Eur Respir Rev* 2017;**26**:170088.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Schleich F, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : fschleich@chuliege.be