

ASTHME RÉFRACTAIRE : mécanismes sous-jacents, diagnostics et nouvelles approches thérapeutiques

M. MANISE (1), R. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : La prévalence de l'asthme a récemment augmenté dans le monde entier. La plupart des cas peuvent être pris en charge efficacement par l'administration de médicaments anti-inflammatoires et de bronchodilatateurs. Toutefois, environ 10% des patients demeurent insuffisamment contrôlés en dépit de l'utilisation de hautes doses de corticostéroïdes inhalés et de β -2 agonistes à longue durée d'action. Ces personnes constituent un groupe hétérogène englobant des patients soit sous-traités, soit réellement réfractaires aux traitements actuels.

MOTS-CLÉS : *Asthme réfractaire - Phénotypes - Mécanismes - Traitement*

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, la littérature a insisté sur le caractère hétérogène de la maladie asthmatique en identifiant plusieurs phénotypes (1). La connaissance du phénotype d'un patient asthmatique pourrait constituer une avancée sérieuse dans la prise en charge de la pathologie. Il existe 3 grandes catégories de phénotypes : les phénotypes définis par des critères cliniques/physiologiques, les phénotypes en relation avec des facteurs environnementaux et les phénotypes inflammatoires.

Cependant, des interactions potentielles existent entre ces groupes. Ainsi, l'exposition à certains agents environnementaux détermine le profil inflammatoire bronchique. Par ailleurs, un phénotype donné n'est pas fixé de façon permanente; il peut en effet varier en fonction des interactions avec l'environnement (Tableau I) (2).

L'asthme réfractaire constitue un phénotype clinique d'asthme caractérisé par une résistance aux effets combinés de hautes doses de corticoïdes inhalés et de β -2 mimétiques à longue durée d'action. Bien que de nombreux facteurs environnementaux comme les allergènes, la fumée de cigarette, la pollution atmosphérique, les infections, les hormones et certains médicaments spécifiques puissent contribuer à ce phénotype, d'autres facteurs associés à des modifications de la réponse inflammatoire au niveau des voies respiratoires doivent être pris en compte (3).

Selon le consensus de l'American Thoracic Society (ATS), l'asthme sévère/réfractaire se définit par la présence d'au moins 1 critère majeur et 2 critères mineurs repris dans le Tableau II (4).

Les patients avec asthme réfractaire sont ceux qui présentent le plus d'altérations au niveau de

REFRACTORY ASTHMA : UNDERLYING MECHANISMS, DIAGNOSIS AND
NEW THERAPEUTIC APPROACH

SUMMARY : There has been a recent increase in the prevalence of asthma worldwide. Most cases can be satisfactorily managed with a combination of inhaled corticoids and bronchodilators. However, some 10% of patients remain symptomatic despite high doses of inhaled corticosteroids and long-acting β -2 agonists. They represent a heterogeneous group consisting of those who are either undertreated, or really refractory to current available treatment.

KEYWORDS : *Refractory asthma - Phenotypes - Mechanisms - Treatment*

leur mode de vie avec de nombreuses visites non programmées chez le médecin, des recours aux services d'urgence et des hospitalisations fréquentes (5, 6). Une certaine proportion d'entre eux pourraient cependant être contrôlés efficacement s'ils n'avaient été mal diagnostiqués, sous-diagnostiqués ou bien sous-traités. La sévérité de l'asthme peut aussi résulter d'une mauvaise adhérence au traitement prescrit ou bien de difficultés à utiliser correctement les systèmes d'inhalation, d'où l'importance de l'éducation du patient à sa maladie et à son traitement (7). Par asthme réfractaire véritable, on entend les patients dont la difficulté de contrôle de la maladie n'est pas liée à des erreurs de diagnostic ou un manque d'observance thérapeutique (8).

LES FACTEURS CONTRIBUANT À LA SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME

ATOPIE

Bien que l'atopie soit moins fréquente chez les patients atteints d'asthme sévère que chez ceux souffrant d'un asthme léger à modéré (9), elle

TABLEAU I. CATÉGORIES PHÉNOTYPIQUES ASSOCIÉES À L'ASTHME

Phénotypes cliniques ou physiologiques	<ul style="list-style-type: none">• Age lors de la première crise• Tendance aux exacerbations• Limitation chronique des débits aériens• Susceptibilité et résistance aux traitements
Phénotypes en relation avec des facteurs environnementaux	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine ou médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens• Allergènes environnementaux• Allergènes occupationnels ou irritants• Cycle menstruel• Exercice physique
Phénotypes inflammatoires	<ul style="list-style-type: none">• Eosinophilique• Neutrophilique• Pauci-granulocytique

(1) Doctorante, (2) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU II. CRITÈRES DÉFINISSANT L'ASTHME SÉVÈRE/RÉFRACTAIRE SELON L'AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS)

Critères majeurs	Critères mineurs
Corticothérapie orale continue ou presque continue (>50% de l'année).	Besoin d'un traitement additionnel journalier avec une médication de contrôle (β 2-agonistes longue action, théophylline, antagonistes des leucotriènes).
Utilisation de hautes doses de corticostéroïdes inhalés.	Utilisation journalière (ou presque) des β -2 agonistes courte action.
	Obstruction persistante des voies respiratoires (avec un VEMS < 80% des valeurs prédites).
	Au moins une visite en urgence par an.
	3 cures ou plus de corticostéroïdes oraux par année.
	Un épisode asthmatique grave dans le passé ayant conduit le patient aux soins intensifs.
	Une détérioration clinique rapide lors d'une réduction \leq 25% de la dose de corticoïdes oraux ou inhalés.

est présente chez environ 60% des patients atteints d'asthme réfractaire. Chez ceux-ci, des allergènes perannuels tels que les acariens, les moisissures et les blattes peuvent contribuer à aggraver la pathologie. Parmi les allergènes, l'aspergillus mérite d'être singularisé. En effet, une sensibilisation à son égard peut conduire à l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, une maladie rare mais qui constitue un phénotype important car mal traitée, elle peut conduire à des bronchiectasies (10).

TABAC ET POLLUANTS ATMOSPHÉRIQUES

D'autres facteurs environnementaux comme les infections ou l'exposition à des polluants atmosphériques jouent un rôle important. Parmi les polluants, la fumée de cigarette est un facteur important qui contribue à la sévérité de l'asthme en provoquant une réponse neutrophilique intense et en augmentant la résistance aux corticostéroïdes (11-13).

AGENTS PROFESSIONNELS

Les expositions professionnelles (peintres, coiffeurs, boulangers) sont également incriminées.

MÉDICAMENTS

L'utilisation de certains médicaments (β -bloquants) est particulièrement contre-indiquée chez les patients asthmatiques. L'asthme induit par l'aspirine, essentiellement rencontré chez les adultes, constitue un phénotype caractérisé par un asthme sévère, une augmentation de la production de leucotriènes, une intense éosinophilie sanguine, une sévère rhinosinusite souvent associée à des polypes nasaux et une réponse médiocre aux corticoïdes.

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES

L'asthme sévère peut également être associé à des désordres psychologiques ou psychiatriques (dépression, anxiété, peur, panique, problèmes comportementaux) (14).

SEXE

L'asthme sévère est deux à trois fois plus commun chez les femmes que chez les hommes.

Quand il survient durant l'enfance, il est plus fréquent chez les garçons, mais la tendance s'inverse pendant l'adolescence et persiste à l'âge adulte.

Ceci résulte probablement de facteurs endocriniens comme le suggèrent aussi les fluctuations de sévérité de l'asthme en fonction du cycle menstruel chez la femme. Dans le même ordre d'idée, la grossesse a souvent un impact sur l'expression clinique de l'asthme (surtout pendant les deux derniers trimestres).

OBÉSITÉ

L'obésité est un nouveau facteur de risque reconnu ayant un impact sur l'asthme et sa sévérité, surtout chez la femme (15). On a observé qu'une perte de poids s'accompagnait d'un meilleur contrôle de la pathologie à traitement pharmacologique inchangé. C'est certainement par un effet néfaste sur la mécanique diaphragmatique que l'obésité majore la symptomatologie asthmatique. Néanmoins, il est prouvé que des facteurs endocrines liés à l'obésité, comme la leptine ou d'autres adipokines (adiponectine, résistine), ont aussi une action sur les cellules immunes et inflammatoires (16). Par conséquent, on ne peut exclure que l'obésité module aussi la sévérité de la maladie asthmatique par un mécanisme immuno-inflammatoire.

RHINOSINUSOPATHIE

La coexistence de rhinite chronique sévère, de polypes nasaux et de sinusites contribue

aussi à aggraver la sévérité de la maladie et, ce, indépendamment d'un possible contexte d'hypersensibilité à l'aspirine (17). En particulier, une pathologie sinusale sévère s'avère être un facteur important contribuant aux exacerbations récurrentes dans les asthmes difficiles (18).

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

Le reflux gastro-oesophagien est souvent associé à l'asthme chronique chez les adultes et les enfants (19). Son rôle moteur, comme facteur contribuant à la sévérité, est encore débattu. Dans certains cas, les inhibiteurs de la pompe à protons permettent d'améliorer le contrôle de l'asthme (20).

MÉCANISMES DE L'ASTHME SÉVÈRE

Dans certains asthmes sévères à composante allergique, on observe les mécanismes inflammatoires prévalant dans les formes légères à modérées, mais selon un processus amplifié. On y retrouve des cellules Th2-like jouant un rôle déterminant par la production de cytokines Th2 et de chémokines impliquées dans la régulation des IgE ainsi que dans la maturation, le recrutement, l'activation des mastocytes, basophiles et éosinophiles (21) (Fig 1).

De plus, lors d'asthme sévère, on observe le plus souvent une infiltration importante de neutrophiles, une destruction tissulaire et un remodelage profond des voies aériennes (22). Certaines

données récentes font état d'une activation de la voie Th1 dans certains asthmes réfractaires (23).

Les voies respiratoires de ces patients présentent les caractéristiques du processus continu de dégradation et de réparation tissulaire. La réponse à ces atteintes crée les stimuli favorables au recrutement du mésenchyme sous-jacent et à sa participation dans les processus de réparation via la libération de facteurs de croissance comme l'Epidermal Growth Factor (EGF), les Transforming Growth Factor α et β , l'Insulin-like Growth Factor (IGF), le Fibroblast Growth Factor (β -FGF) qui, ensemble, assurent le remodelage et la vasculogénèse.

La fonction épithéliale perturbée et l'augmentation de la réponse mésenchymateuse amplifient le rôle potentiel de l'EMTU (Epithelial-Mesenchymal Trophic Unit) qui est associé à une perte de la fonction pulmonaire, des désordres chroniques et un remodelage des voies respiratoires (24). Ce processus entraîne l'accumulation de dépôts de collagènes et de protéoglycans au niveau de la lamina reticularis de la membrane basale avec, pour conséquence, un épaississement et une augmentation de la rigidité des voies respiratoires (25).

Au sein de ce micro-environnement modifié, la capacité à recruter, retenir et activer des cellules inflammatoires sélectives comme les monocytes, les mastocytes et les neutrophiles change. De ce fait, en dépit de hautes doses de corticostéroïdes inhalés ou oraux, les mastocytes persistent ou bien augmentent en nombre, surtout ceux situés à proximité des amas de muscle

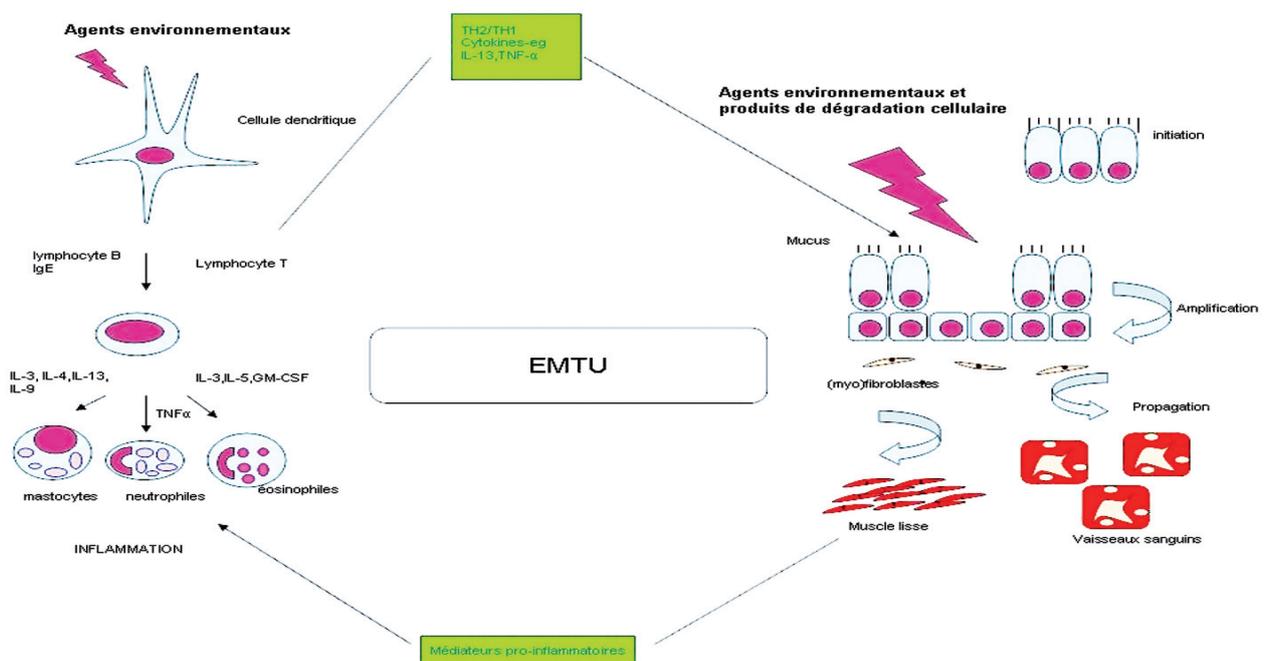


Figure 1. Réponse inflammatoire et remodelage dans l'asthme avec activation de l'EMTU (Epithelial Mesenchymal Trophic Unit).

lisse et on retrouve de hautes concentrations en TNF- α dans ces cellules (26). Les mastocytes sont également une source importante d'interleukine13, un médiateur important dans les processus inflammatoires et de remodelage.

Les facteurs qui maintiennent l'activation de l'EMTU incluent les allergènes (surtout les acariens et les moisissures), les infections virales répétées et les polluants atmosphériques (y compris la fumée de cigarette).

DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION DE L'ASTHME SÉVÈRE

Lorsqu'on est confronté à un patient suspect d'asthme réfractaire, il convient tout d'abord de confirmer le diagnostic d'asthme et d'exclure des pathologies autres qui pourraient mimer un asthme telle une dysfonction des cordes vocales. Ensuite il faudra procéder à l'évaluation des facteurs sous-jacents (y compris un sous-traitement ou bien une faible adhérence au traitement) et la détermination du phénotype.

La présence du phénotype caractérisé par un certain degré d'obstruction permanente, une réduction de la variabilité diurne des débits aériens et une extension du processus pathologique aux petites voies aériennes peut être problématique pour poser le diagnostic différentiel avec une bronchiolite oblitérante (27). Dans ce cas, une spirométrie, une radiographie et un scanner thoracique et, si le VEMS est $>$ à 60% des valeurs prédites, un test de provocation bronchique à la métacholine peuvent être utiles.

A l'opposé de ce phénotype, on retrouve le «brittle asthma» qui traduit un asthme éminemment instable aux fluctuations intenses et rapides des débits aériens qui peut être diagnostiqué sur base d'une surveillance du débit expiratoire de pointe (28).

L'évaluation du degré d'inflammation bronchique est aujourd'hui considéré comme une étape essentielle dans la détermination du phénotype. L'analyse cytologique du sputum constitue un examen intéressant en portant une attention particulière sur les taux d'éosinophiles et de neutrophiles. L'oxyde nitrique exhalé (NO exhalé) est un indicateur utile et non invasif de l'inflammation éosinophilique, mais la prise de corticoïdes et le tabagisme actif chez certains patients peuvent fausser les résultats (29).

TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE

On a observé que la suppression des facteurs prédisposants n'avait pas toujours l'effet escompté sur le contrôle de l'asthme. A titre

d'exemple, bien que les allergènes inhalés représentent un facteur connu participant au processus inflammatoire, les stratégies d'éviction ont souvent donné des résultats décevants (30). Le sevrage tabagique, quand il est applicable, est essentiel. Non seulement le tabac accroît la morbidité de l'asthme, mais il induit aussi une résistance aux corticoïdes (31). L'arrêt du tabagisme s'accompagne d'un accroissement rapide de la valeur du VEMS dans les semaines qui suivent (32).

Le traitement pharmacologique standard de l'asthme sévère inclut de hautes doses de corticostéroïdes inhalés combinés à un β -2 agoniste à longue durée d'action, souvent administrés dans un système d'inhalation unique (33). Les corticoïdes inhalés voient, en général, leur efficacité plafonner aux alentours de 800-1000 μ g de béclo-métasone dipropionate équivalents par jour. Par ailleurs, en raison des effets secondaires locaux et systémiques (ostéoporose, cataracte, fragilité cutanée), il vaut mieux éviter d'administrer des doses dépassant 2000 μ g/jour pendant des périodes prolongées. Un nouveau corticoïde, le cyclésonide, semble avoir un meilleur index thérapeutique permettant l'administration de doses plus faibles. Cependant, il n'a pas encore été approuvé pour être utilisé dans le cadre de l'asthme sévère.

S'il est fermement établi que les corticoïdes inhalés sont essentiels dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à l'asthme, un vif débat s'est récemment engagé dans la littérature concernant la sécurité d'emploi des β -2 mimétiques à longue durée d'action (SMART). Lors d'une étude de 28 semaines concernant l'usage du salmeterol chez des patients souffrant d'asthme modéré à sévère, l'utilisation de ce dernier a dû être interrompu prématurément à cause d'une augmentation significative de la mortalité dans le groupe traité. Notre conviction, basée sur l'analyse des données de la littérature, est que les β -2 mimétiques sont sûrs lorsqu'ils sont associés à des corticoïdes inhalés.

Les antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes (34) et la théophylline (35) représentent des thérapies complémentaires souvent utilisées en pratique clinique. Néanmoins, aucune étude contrôlée n'a encore validé ces médicaments dans les asthmes réfractaires. Dans certains cas d'asthme réfractaire, une thérapie orale aux corticoïdes doit être prescrite en veillant à utiliser la plus petite dose efficace possible en l'administrant selon un schéma «jours alternés».

Quand *Chlamydia pneumoniae* est suspecté comme facteur contribuant à l'obstruction bronchique persistante (36) ou bien aux exacerbations (37), l'addition de macrolides peut se révéler efficace.

Dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), l'adjonction d'itraconazole au traitement par corticoïdes semble apporter un bénéfice (38).

De hautes doses d'immunoglobulines humaines en IV se sont avérées efficaces chez certains patients asthmatiques sévères avec dépendance aux corticostéroïdes oraux (39). Chez ces derniers, on a observé des effets suppressifs sur l'inflammation persistante, mais le coût et les inconvénients de ce type de traitement doivent faire réfléchir quant à son utilisation et les dernières recommandations du GINA ne le conseillent pas.

Il est aussi important de traiter des comorbidités dont on sait qu'elles aggravent la pathologie asthmatique. L'évaluation et le traitement des formes de rhinosinusite représentent une part importante du plan de traitement lors d'un asthme sévère qui se traduit par un meilleur contrôle de la maladie asthmatique (40). De même, le reflux gastro-oesophagien doit être traité avec un inhibiteur de la pompe à protons à hautes doses tel que l'ésoméprazole, ou bien le lansoprazole (41).

La perte de poids, une régulation hormonale chez les femmes chez qui un lien a été établi entre l'asthme et le cycle menstruel sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la prise en charge.

Une éosinophilie persistante accompagnée d'une atteinte systémique comme la mononeuropathie multiple (42) en présence d'asthme sévère doit faire penser à un Churg-Strauss Syndrome, qui, en plus des corticoïdes oraux, nécessite un traitement au cyclophosphamide.

Dans certaines circonstances extrêmes, la transplantation pulmonaire bilatérale connaît également un certain succès (43)

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

L'immunoglobuline humanisée monoclonale dirigée contre les IgE humaines, l'omalizumab, représente une avancée dans le traitement de l'asthme allergique sévère quand les symptômes persistent en dépit d'une combinaison thérapeutique optimale (44). L'omalizumab qui se fixe sur l'IgE empêche celle-ci de se lier aux cellules inflammatoires portant à leur surface les récepteurs de forte affinité pour les IgE, à savoir les mastocytes et les basophiles qui jouent un rôle essentiel dans le déclenchement de la réaction allergique. Dans une population sélectionnée d'asthmatiques allergiques sévères dont les taux d'IgE sériques étaient situés entre 30 et 700 Ku/l, l'application de ce traitement permet une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des asthmatiques et, surtout, réduit clairement la fréquence

des exacerbations sévères. Les effets secondaires sont peu fréquents et consistent le plus souvent en céphalées, troubles digestifs (diarrhée, nausées,...) ou bien réactions au niveau du site d'injection. Néanmoins, nous manquons encore de recul pour écarter toute possibilité d'effets délétères au cours de traitements prolongés sur plusieurs années.

Dans les formes sévères de la maladie asthmatique, on a pu observer une surexpression de cytokines classiquement associées au pattern dit Th1. Dans ces cas, le blocage des cytokines Th1 présente un certain intérêt lorsque les corticostéroïdes inhalés se sont révélés inefficaces. Suite à l'augmentation de l'expression du TNF- α dans les voies respiratoires des patients souffrant d'asthme sévère réfractaire (45), des études ont investigué l'effet thérapeutique de l'étanercept, un inhibiteur du TNF- α , dans ce phénotype asthmatique. L'étanercept s'est révélé capable de réduire la symptomatologie, d'améliorer la qualité de vie et de réduire de façon substantielle le niveau d'hyperréactivité bronchique (46). Ces données devront cependant être confirmées dans des études portant sur des cohortes plus larges dans le cadre d'essais multicentriques. Par ailleurs, la sécurité d'utilisation au long cours du TNF- α dans les maladies respiratoires chroniques doit encore être établie.

CONCLUSION

L'asthme réfractaire est aujourd'hui reconnu comme un phénotype asthmatique particulier. Sa base physiopathologique ne se résume pas à un seul processus inflammatoire Th2. Après s'être assuré du diagnostic, il est essentiel de démasquer certaines comorbidités jouant le rôle de facteurs aggravants. Dans ces formes d'asthme, des thérapeutiques alternatives aux corticoïdes sont nécessaires à une meilleure maîtrise de la maladie. Parmi celles-ci, l'anti-IgE apporte un bénéfice aux patients à composante allergique avec sensibilisation à l'égard d'un allergène perannuel. Il est vraisemblable que d'autres traitements issus des progrès de la biotechnologie verront le jour dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wenzel S.— Asthma : defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 2006, **368**, 804-813.
2. The Encarta World Dictionary, 1st edn. New York: St Martin's Press, 1999.
3. Holgate ST, Polosa R.— The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*, 2006, **368**, 780-793.
4. Fahy J, Irvin C, et al.— Proceedings of the ATS Workshop on Refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 2341-2351.

5. Goddard P, Chanez P, Siraudin L, et al.— Costs of asthma are correlated with severity, a year prospective study. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 61-67.
6. Dolan CM, Fraher K, Bleecker E, et al.— Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma : a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, **92**, 32-39.
7. Chanez P, Wenzel S, et al.— Severe asthma in adults: What are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **119**, 1337-1348.
8. Harrison B.— Difficult asthma in adults : recognition and approaches to management. *Intern Med J*, 2005, **35**, 543-547.
9. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*, 2003, **22**, 470-477.
10. Gibson P.— Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006, **27**, 185-191.
11. Silverman R, Boudreaux E, Woodruff P, et al.— Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*, 2003, **123**, 1472-1479.
12. Sturdy P, Butland B, Anderson H, et al.— Deaths certified as asthma and use of medical services : a national case-control study. *Thorax*, 2005, **60**, 909-915.
13. James A, Palmer L, Kicic E, et al.— Decline in lung function in the Busselton Health Study : the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 109-114.
14. Leher P, Feldman J, Giardino N, et al.— Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol*, 2002, **70**, 691-711.
15. Shore S, Johnston R.— Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*, 2006, **110**, 83-102.
16. Sood A, Ford E, Camargo C.— Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*, 2006, **61**, 300-305.
17. Breciani M, Paradis L, Des Roches A, et al.— Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 73-80.
18. Ten Brinke A, Sterk P, Spinhoven P.— Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*, 2005, **26**, 812-818.
19. Gibson P, Henry R, Coughlan J.— Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, **2**, CD001496.
20. Kiljander T, Harding S, Field S, et al.— Effects of esomeprazole 40mg twice daily on asthma : a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, **173**, 1007-1091.
21. Borish L, Steinke J.— Cytokines and chemokines. *J All Clin Immunol*, 2003, **111**, 460-475.
22. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al.— Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 1532-1539.
23. Magnan A, Mély L, Camilla C, 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*, 2003, **161**, 1790-1796.
24. Knight D, Holgate S.— The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology*, 2003, **8**, 432-436.
25. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al.— Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Resp J*, 2004, **24**, 122-128.
26. Balzar S, Strand M, Wenzel S, et al.— Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 431-439.
27. Miller M, Johnson C, Miller D, et al.— Severity assessment in asthma : an evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **116**, 990-995.
28. Ayres J, Miles J, Barnes P.— Brittle asthma. *Thorax* 1998, **53**, 315-321.
29. Brightling C.— Clinical applications of induced sputum. *Chest*, 2006, **129**, 1344-1348.
30. Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al.— Control of exposure to mite allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 225-236.
31. N Gusbin, N Garzaniti, R Louis.— Asthme et tabac. *Rev Méd de Liège*, 2006, **61**, 81-86.
- (32) Chaudhuri R, Livingston E, Lafferty J, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, **174**, 127-133.
33. Global Initiative for asthma.— Global strategy for asthma management and prevention. A six part management program. NIH publication number 02-3659. <http://www.ginasthma.org>.
34. Currie P, Lee D, Srivastava P.— Long-acting bronchodilator or leukotriene modifier as add-on therapy to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Chest*, 2005, **128**, 2954-2962.
35. Shah L, Wilson A, Gibson P, et al.— Long acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, **3**, CD001281.
36. Richeldi L, Ferrara G, Fabri L, et al.— Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, **4**, CD002997.
37. Johnston S, Blasi F, Black P, et al.— The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1589-600.
38. Berry A, Hargadon B, Shelley M, et al.— Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *New Eng J Med*, 2006, **354**, 697-708.
39. Haque S, Boyce N, Thien F, et al.— Role of intravenous immunoglobulin in severe steroid –dependant asthma. *Intern Med J*, 2003, **33**, 341-44.
40. Bachert C, Patou J, Van Cauwenberge P.— The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2006, **6**, 29-36.
41. Littner M, et al.— Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*, 2005, **128**, 1128-1135.
42. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, et al.— Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol*, 2005, **141**, 873-878.
43. Wirtz H, Kroegel C, Caffier P, et al.— Bilateral lung transplantation for severe persistent and difficult asthma. *J Heart Lung Transplant*, 2005, **24**, 1700-1703.
44. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al.— The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunology*, 2005, **115**, 459-465.
45. Howarth P, Babu K, Arshad H, et al.— Tumour necrosis factor(TNF- α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*, 2005, **60**, 1012-1018.
46. Amrani Y, Chen H, Panettieri R.— Activation of tumor necrosis factor receptor 1 in airway smooth muscle: a potential pathway that modulates bronchial hyperresponsiveness in asthma? *Respir Res*, 2000, **1**, 49-53.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Chef de service, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.