

L'asthme sévère réfractaire : quels traitements disponibles et à venir ?

Severe therapy-resistant asthma: What therapy is available at present and to come?

C. Leroyer*, L. Simonin, E. Noel-Savina, F. Couturaud

UBO, EA3878 (GETBO) IFR 148, département de médecine interne et de pneumologie, CHU de la Cavale Blanche,
université européenne de Bretagne, 29609 Brest, France

Disponible sur Internet le 7 mars 2013

Résumé

L'asthme réfractaire répond à une définition consensuelle qui s'est stabilisée dans les années 2000. Affirmer le caractère réfractaire d'un asthme suppose une approche systématique, visant à s'assurer de la bonne application des recommandations usuelles de prise en charge, y compris de l'observance, de l'absence de diagnostic différentiel, du contrôle des facteurs aggravants associés/intriqués. Une avancée thérapeutique disponible au pallier 5 du programme GINA de l'OMS réside dans la prescription de l'omalizumab qui répond à des critères stricts, notamment en termes d'identification du contexte atopique. L'avancée scientifique majeure est représentée par l'analyse des cohortes de patients présentant un asthme réfractaire, analyse qui a permis de mettre en lumière la diversité des profils de patients et de décrire des phénotypes et des endotypes. Le repérage de sous-groupes peut permettre de sélectionner au mieux les patients éligibles aux approches thérapeutiques novatrices en cours d'évaluation (anticorps anti-IL-5, anti-IL-13, antagoniste du récepteur CXCR 2...).

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme réfractaire ; Contrôle ; Exacerbations ; Phénotypes ; Endotypes

Abstract

Therapy-refractory asthma is a diagnostic term generally recognized since the previous decade. To accept the refractory character of asthma assumes a systematic approach, which aims at assuring good application of the usual management recommendations, including observance, absence of a differential diagnosis, and control of associated or intrinsic exacerbating factors. A therapeutic advance available at step 5 of the OMS's GINA program lies in the prescription of omalizumab, which depends on strict criteria, namely in terms of identifying the atopic context. The analysis of cohorts of patients with refractory asthma, an analysis, which gave light to the diversity of profiles of the patients and to a description of the phenotypes and endotypes, represents a major scientific advance. Identification of subgroups could lead to better selection of patients eligible for the newer therapeutic approaches now being evaluated, e.g., anti-IL-5 antibody, CXCR2 receptor antagonist, etc.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Therapy-refractory asthma; Treatment; Control; Exacerbations; Phenotypes; Endotypes

1. Introduction

L'asthme sévère ou réfractaire constitue pour les soignants une priorité de prise en charge : s'il affecte moins de 10 % de la population totale des asthmatiques, son impact altère profondément la vie quotidienne des patients. La définition de l'asthme réfractaire s'est stabilisée depuis plus de dix ans avec le groupe de travail de l'American Thoracic Society et combine des

critères liés à l'expression de la maladie à des critères liés à la charge thérapeutique.

Deux critères majeurs dominant [1] :

- un traitement continu ou semi-continu (au moins la moitié de l'année) par corticoïdes oraux ;
- un traitement à fortes doses de corticoïdes inhalés.

La présence d'au moins un de ces critères majeurs est associée à la présence d'au moins deux critères mineurs, constituant ainsi un tableau d'asthme non contrôlé malgré un traitement conforme aux recommandations du GINA :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.leroyer@chu-brest.fr (C. Leroyer).

- traitement additionnel quotidien par bêta-2-agonistes de longue durée d'action, antileucotriènes ou théophylline, symptômes nécessitant la prise quasi quotidienne de bronchodilatateurs bêta-2-agonistes d'action rapide, trouble ventilatoire obstructif permanent (VEMS < 80 % de la valeur prédite, variabilité du débit expiratoire de pointe > 20 %), visite en urgence au moins une fois par an, au moins trois cures courtes de corticoïdes oraux annuelles, détérioration rapide lors d'une baisse de moins de 25 % du traitement par corticoïdes oraux ou inhalés, antécédent d'asthme presque fatal.

L'étude de cohortes de patients regroupés selon ces critères, comme la cohorte European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA), puis la cohorte Severe Asthma Research Program (SARP) pour aux États-Unis a largement contribué à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués tout comme à une meilleure prise en charge de ces patients [2]. Les développements qui suivent s'intéressent principalement à la prise en charge chez l'adulte.

2. Une étape incontournable : s'assurer d'une prise en charge usuelle optimale

En effet, le contrôle de l'asthme peut être obtenu pour une proportion non négligeable de patients paraissant correspondre initialement à cette définition [3,4]. Cette étape comprend la recherche d'un diagnostic alternatif ou associé (BPCO, dilatation des bronches, bronchiolite oblitérante...), diagnostic mis en évidence dans plus de 10 % des cas d'asthme en apparence réfractaire adressés à un centre de référence et systématiquement évalués. Une attention particulière est portée à la recherche d'une dysfonction des cordes vocales, association qui a pu, à titre d'exemple, être établie chez un patient sur deux dans un groupe de 46 patients présentant un asthme réfractaire [5]. Une évaluation de l'observance des traitements, en particulier corticoïdes, est renouvelée régulièrement dans le cadre d'une prise en charge centrée sur le patient, si possible avec l'aide d'une équipe éducative pluridisciplinaire. L'identification et la prise en compte de facteurs aggravants/intriqués implique notamment :

- la lutte contre les facteurs irritants/allergisants inhalés environnementaux, en particulier professionnels chez le jeune adulte ;
- la prise en charge effective du tabagisme actif ;
- l'exploration d'un facteur intriqué ORL, d'un reflux gastro-œsophagien, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'une cardiopathie associée ;
- la prise en charge d'un surpoids, tous facteurs fréquemment mis en évidence dans ce contexte d'asthme réfractaire.

Cette approche globale est facilitée par la réalisation d'explorations complémentaires bien codifiées par les groupes de travail spécialisés [1,2]. Enfin, lors de cette étape de réévaluation, un test aux corticoïdes oraux (1 mg/kg pendant dix jours) peut être proposé chez les patients présentant un

trouble obstructif important, ce qui peut permettre de préciser un diagnostic différentiel avec une BPCO chez un patient fumeur ou de s'orienter vers un asthme corticorésistant [6]. Un recul de un an de suivi a été suggéré afin de mener à bien l'intégralité de ces investigations et des adaptations thérapeutiques éventuelles [7].

3. Quels traitements disponibles peut-on proposer ? Faut-il augmenter les doses des traitements de fond ?

L'adaptation des doses d'un traitement quotidien est essentiellement proposée pour la corticothérapie inhalée. Au-dessus d'une dose journalière de 1000 µg de dipropionate de béclo-métasone (environ 800 µg de budésonide ou 500 µg de fluticasone), l'effet dose-réponse moyen est peu marqué. Une réponse favorable peut toutefois être observée, justifiant un essai à la posologie maximale recommandée (2000 µg de dipropionate de béclo-métasone ou équivalent), au prix d'effets secondaires locaux plus fréquents [2]. Au-dessus, les effets systémiques apparaissent, assimilant en termes de tolérance une telle posologie inhalée à une corticothérapie orale. Dans le sous-groupe de patients présentant un asthme réfractaire sous corticoïdes oraux au long cours, une méta-analyse du groupe Cochrane fait néanmoins état d'une épargne de la corticothérapie orale sous 2000 µg quotidiens de fluticasone [8].

La prescription régulière de bronchodilatateurs bêta-2-agonistes d'action rapide peut entraîner une perte de leur efficacité. À l'inverse, face à une surconsommation, un meilleur contrôle de l'asthme a pu être observé en parallèle à une réduction progressive de la dose quotidienne de ces bronchodilatateurs [9]. La prescription de tiotropium n'a pas l'autorisation de mise sur le marché et n'est pas intégrée dans les recommandations. Trois essais conduits chez des patients non contrôlés sous association fixe avec une dose de corticoïdes inhalés au moins égale à 800 µg de budésonide ou équivalent ont objectivé un effet favorable sur la fonction respiratoire ou la survenue d'une exacerbation. [10,11]. Comme tout traitement antiasthmatique, la réponse au tiotropium n'est pas systématique et pourrait être plus marquée chez les patients présentant un VEMS de base plus bas ainsi que chez les anciens fumeurs (10 paquets/année ou moins).

La prescription de macrolides au long cours, chez les patients asthmatiques est une autre option qui a fait l'objet d'essais cliniques, sans avoir actuellement l'autorisation de mise sur le marché [12]. Les bénéfices potentiels des macrolides résident non seulement dans leurs propriétés antibiotiques, mais aussi dans leur pouvoir anti-inflammatoire et leur capacité à restaurer l'efficacité des corticoïdes. Une PCR positive pour *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae* est un critère d'inclusion employé dans certaines études et dont la présence permet d'isoler un sous-groupe potentiellement répondeur. Un effet d'épargne de la corticothérapie, initialement suggéré, n'est pas constamment mis en évidence. Une neutrophilie bronchique pourrait également permettre d'isoler un sous-groupe répondeur. Plusieurs études en cours, notamment chez les patients asthmatiques fumeurs devraient apporter des réponses en termes d'efficacité et de

Tableau 1
Exemples d'endotypes.

Endotype	Clinique	Marqueurs biologiques	Fonction respiratoire	Génétique	Histopathologie	Épidémiologie	Réponse thérapeutique	Mécanisme plausible
Asthme induit par l'aspirine	Volontiers sévère, polyposse associée	Éosinophilie Augmentation leucotriènes urinaires	Réponse à un test objectif	Polymorphismes/ leucotriènes	Éosinophilie fréquente	Début chez l'adulte, pronostic réservé	Antileucotriènes, désensibilisation	Éicosanoïdes
Aspergillose bronchopulmonaire allergique	Sévère, sécrétion de mucus	Éosinophilie sanguine, élévation IgE	Obstruction peu réversible	HLA	Dilatation des bronches	Chronique, début chez l'adulte, pronostic réservé	Corticoïdes, antifongiques	Colonisation bronchique
Asthme allergique	Rhinite, symptômes rythmés par exposition	Tests cutanés positifs, IgE élevés, NO exhalé augmenté	Test de provocation positif	Polymorphisme voie Th2	Éosinophiles, épaissement membrane basale	Eczéma, début précoce	Corticoïdes, omalizumab	Th2
Asthme tardif hyperéosinophilique	Tardif, exacerbations sévères	Éosinophilie sanguine	Réversibilité médiocre aux bronchodilatateurs, bonne aux corticoïdes	?	Éosinophilie sanguine et tissulaire	20 % des cohortes de patients réfractaires	Souvent corticodépendant, intérêt potentiel des anti-il-5	Non atopique, méconnu
Asthme du sportif	Non sévère, symptômes à l'exercice, infections ORL fréquentes	NO exhalé normal, augmentation leucotriènes urinaires	Hyperréactivité (méthacholine, exercice), test mannitol en règle négatif	?	Épaississement membrane basale, neutrophilie dans l'expectoration	Prévalence élevée lors de sports pratiqués dans le froid	Peu corticosensible, s'améliore en période de repos	Effet de l'air sec et froid, rôle des infections virales ?

Adapté de [17].

tolérance [12] (résistances microbiennes, effets cardiovasculaire, hypoacousie).

L'omalizumab, anticorps monoclonal humanisé qui se fixe au fragment Fc des immunoglobulines E circulants, entravant leur fixation sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles et la libération des médiateurs de l'inflammation, est disponible depuis 2007. Sa prescription implique des pré-requis rigoureusement vérifiés : contexte atopique (tests cutanés et/ou IgE spécifiques positifs pour un allergène par annuel) ; taux d'IgE totaux entre 30 et 1500 UI/mL chez l'adulte (1300 chez l'enfant de plus de six ans) ; optimisation de la prise en charge selon le palier 4 des recommandations GINA. Une vingtaine d'études randomisées contre placebo attestent de son intérêt potentiel en cas de réponse favorable évaluée à 12 semaines (plus de deux tiers des patients), avec comme critère principal d'efficacité le taux d'exacerbation (réduction relative de 25 à 43 % par rapport au bras placebo) ou le nombre de jours avec symptômes [13]. Les résultats disponibles à partir d'études observationnelles sont similaires, suggérant une efficacité comparable dans les conditions usuelles de prescription, avec, en cas de réponse, un maintien de l'efficacité à moyen terme (deux ans de suivi). Ces études ont essentiellement inclus des patients présentant des taux d'IgE inférieurs à 700 UI/mL. Il faudra attendre les résultats définitifs de l'étude de suivi de 5000 patients pour obtenir des résultats à cinq ans, en termes d'efficacité comme de sécurité. L'omalizumab est également en cours d'évaluation dans l'asthme intrinsèque. Une réaction anaphylactique, principal effet secondaire redouté, survenant généralement dans les deux heures suivant les premières injections, a été observée dans les essais chez 0,14 % des patients (contre 0,07 % sous placebo) et chez 0,2 % des patients des cohortes observationnelles [14]. Dans une analyse récente de 67 études (11 459 patients, 7789 ayant reçu l'omalizumab), 25 cancers ont été diagnostiqués après inclusion (14 chez les patients traités par omalizumab et 11 chez les patients sous placebo) [15]. Les études de suivi en cours incluent une surveillance des événements artériels thrombotiques. Les précautions d'emploi sont résumées sur le site de l'Agence européenne du médicament.

4. Vers une approche thérapeutique personnalisée : des phénotypes aux endotypes de l'asthme

La sévérité de l'asthme est un élément parmi de nombreux facteurs, physiopathologiques, cliniques, ou tenant à la réponse aux traitements. Les études de cohortes ont permis de mieux préciser les sous-groupes (ou phénotypes) de patients asthmatiques, basés sur des caractéristiques observables, dans l'optique d'une prise en charge personnalisée [7]. Les données issues de la cohorte ENFUMOSA font ainsi état d'une moindre prévalence d'atopie, et d'une fréquente inflammation bronchique à polynucléaires neutrophiles, en cohérence avec la réponse incomplète aux traitements usuels constatée chez ces patients [2]. Toutefois, les tentatives de générer des sous-groupes cohérents en fonction d'un seul paramètre, physiopathologique (par exemple le degré d'obstruction bronchique)

ou clinique (par exemple la fréquence des exacerbations), s'avèrent peu opérationnelles.

La formation de sous-groupes de patients les plus homogènes possibles selon la technique statistique d'analyse en « cluster » est plus performante : à partir de la cohorte SARP, 5 « clusters » ont pu être constitués, trois d'entre eux pouvant correspondre à des patients présentant un asthme réfractaire : le « cluster 3 » regroupant des patients plutôt âgés, en majorité de sexe féminin, volontiers en surpoids, avec une altération fonctionnelle modérée et de fréquentes exacerbations ; le « cluster 4 », des patients sévères, allergiques, débutant leur asthme précocement ; le « cluster 5 » des patients présentant un syndrome obstructif marqué et peu réversible [16].

Une avancée réside dans le concept d'endotype. En effet, la description de phénotypes ne préjuge pas d'un mécanisme physiopathologique sous-jacent cohérent. Le terme d'endotype a été récemment proposé, pour définir différents sous-groupes, chacun regroupant des patients partageant un mécanisme biologique spécifique, cohérent en termes épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques [17]. Le [Tableau 1](#) regroupe à titre d'exemple quelques endotypes proposés par le groupe d'experts issus de l'Académie européenne allergie et d'immunologie clinique et de l'Académie américaine d'allergie, asthme et immunologie. Sans couvrir le spectre des présentations possibles des patients présentant un asthme réfractaire, cette approche peut permettre de mieux cibler les propositions thérapeutiques disponibles et à venir ([Fig. 1](#)).

5. Les nouvelles approches thérapeutiques en cours d'évaluation

Parmi les nombreuses approches thérapeutiques en cours d'évaluation, plusieurs ciblent en effet les patients asthmatiques non contrôlés sous traitement usuel ; mentionnons :

- le lebrikizumab, anticorps monoclonal de type Ig4 humanisé qui se fixe à l'interleukine 13 (IL-13), cytokine qui peut être retrouvée en concentration élevée chez certains patients présentant un asthme non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée et/ou systémique [18] ; le produit est disponible par voie sous-cutanée en injection mensuelle. Un des effets de l'IL-13 réside dans la production de périostine, protéine impliquée dans le remodelage bronchique. Une étude randomisée contre placebo évaluant le VEMS chez des patients non contrôlés a suggéré une efficacité du lebrikizumab dans le sous-groupe présentant un taux de périostine élevé [18] ;
- le masitinib, inhibiteur de tyrosine kinase, en agissant sélectivement sur les récepteurs c-kit et PDGF, a un impact potentiel sur l'activité des mastocytes et sur le remodelage bronchique [19]. Le produit est disponible sous forme orale. Une étude randomisée contre placebo sur 16 semaines chez 44 patients asthmatiques corticodépendants (dose quotidienne moyenne de 23 mg de prednisone), n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de décroissance de cette corticothérapie orale. Un meilleur contrôle de l'asthme était toutefois observé dans le bras actif [19]. Les effets secondaires, fréquents (troubles digestifs, œdèmes,

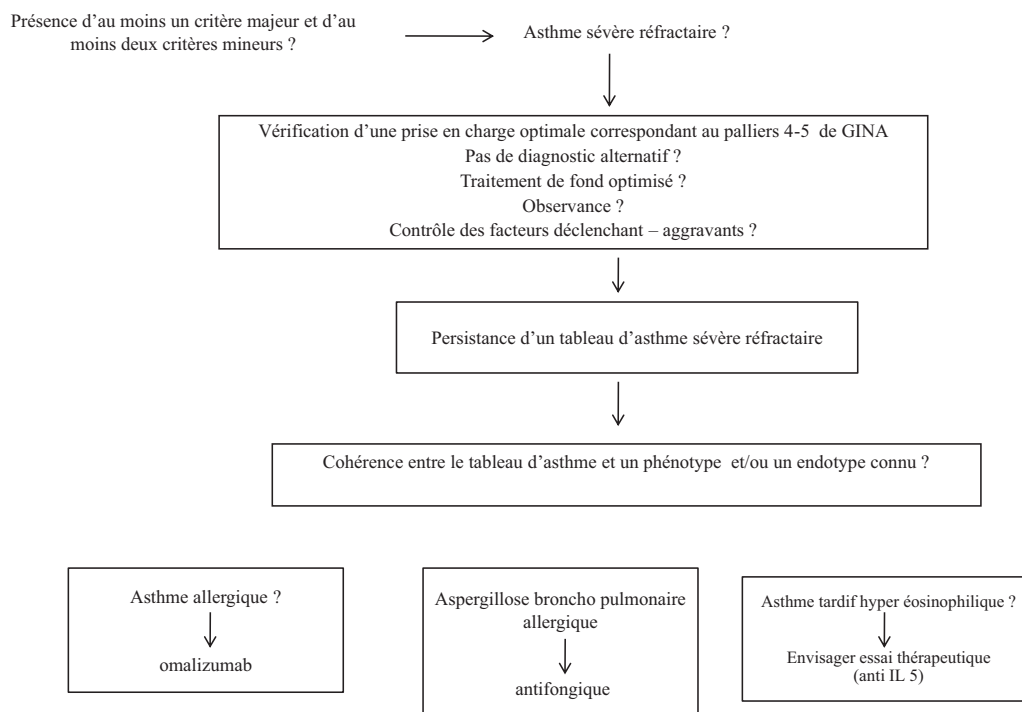


Fig. 1. Exemple de démarche clinique face à un patient présentant un tableau compatible avec un asthme sévère réfractaire.

éruption cutanée), ou plus rares mais sévères (neutropénie) seront mieux cernés avec l'étude européenne en cours ;

- le mépolizumab est un anticorps monoclonal anti-interleukine 5 (IL-5) qui inhibe sélectivement les processus inflammatoires médiés par les polynucléaires éosinophiles [20]. Le produit est délivré en perfusion mensuelle. Une large étude randomisée contre placebo auprès de plus de 600 patients présentant un asthme sévère et une inflammation éosinophilique (éosinophilie dans l'expectoration induite et/ou sanguine, ou NO exhalé élevé, ou détérioration de l'asthme contemporaine d'une baisse de corticothérapie inhalée/orale de 25 % ou moins) a été conduite sur un an [20]. Un taux d'exacerbation d'asthme significativement inférieur était observé sous mépolizumab, avec une bonne tolérance globale. L'impact sur les autres variables de contrôle de l'asthme est apparu limité, en cohérence avec un rôle majeur de l'inflammation à éosinophiles dans la survenue des exacerbations. Un autre anticorps monoclonal anti-IL-5, le reslizumab, est en cours d'évaluation. Soulignons l'inefficacité très probable de ces deux anticorps chez les patients non sélectionnés sur leur profil inflammatoire éosinophilique, constat qui ajoute un argument supplémentaire en faveur d'une approche thérapeutique s'appuyant sur la mise en évidence des phénotypes/endotypes ;
- un antagoniste du récepteur pour la chimiokine CXCR 2 est en cours d'investigation [21] ; l'interleukine 8, qui exerce une activation puissante des polynucléaires neutrophiles, est son agoniste sélectif. Une première étude contre placebo a été conduite chez des patients présentant un asthme non contrôlé et une neutrophilie dans l'expectoration induite : un traitement oral de quatre semaine est suivi d'une diminution significative du taux de neutrophiles dans l'expectoration ;

- la thermoplastie bronchique constitue une approche non pharmacologique originale qui vise, via un cathéter introduit lors d'une fibroscopie bronchique (trois séances) à délivrer une énergie sous forme de radiofréquence dans les voies aériennes (jusqu'à 3 mm de diamètre), dans le but de réduire la masse musculaire lisse bronchique [22]. D'abord évaluée dans l'asthme modéré, la méthode a été testée contre placebo chez les patients présentant un asthme réfractaire, avec des résultats positifs à la fois en termes d'amélioration du VEMS et de contrôle clinique. Des effets secondaires parfois sérieux constatés jusqu'à six semaines après la procédure (atélectasies) limitent potentiellement la diffusion de cette technique autorisée en Amérique du Nord.

6. Conclusion

La prise en charge des patients présentant un asthme réfractaire bénéficie des efforts coopératifs de la communauté scientifique, en particulier grâce à la constitution de cohortes qui ont permis de mieux cerner la diversité des profils de patients avec la description des phénotypes et des endotypes. Un impact direct en termes thérapeutiques est actuellement visible dans les nombreux essais récents et en cours : le patient asthmatique bénéficie ainsi concrètement de l'approche novatrice de la médecine personnalisée.

Déclaration d'intérêts

C.L. : activités de conseil, participation à des essais cliniques et invitation à des conférences (AB Science, Astra-Zeneca, Chiesi, GSK, Mundi Pharma, Novartis, Teva).

L.S. : aucun.

E.N.-S. : invitation a des conférences (Astra-Zeneca, GSK, Novartis).

F.C. : participation à des essais cliniques et invitation à des conférences (AB Science, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer, GSK, BMS, Pfizer).

Références

- [1] Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):149–60.
- [2] The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22(3):470–7.
- [3] Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, 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(5):1198–208.
- [4] Hashimoto S, Bel EH. Targeting IL-5 in severe asthma: a DREAM come true? *Lancet* 2012;380(9842):626–7.
- [5] Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, Vallance N, Phyland D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(1):50–6.
- [6] Garcia G, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. *Allergy* 2003;58(2):114–21.
- [7] Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;272(2):121–32 [Epub 2012/05/29].
- [8] Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD003534.
- [9] Taylor DR, Hannah D. Management of beta-agonist overuse: why and how? *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):836–8.
- [10] Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahleemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):308–14.
- [11] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New Engl J Med* 2012;367(13):1198–207.
- [12] Cameron EJ, McSharry C, Chaudhuri R, Farrow S, Thomson NC. Long-term macrolide treatment of chronic inflammatory airway diseases: risks, benefits and future developments. *Clin Exp Allergy* 2012;42(9):1302–12.
- [13] Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Medi* 2012;6:27–40.
- [14] Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):788–97.
- [15] Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):983–989 [e6].
- [16] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315–23.
- [17] Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355–60.
- [18] Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics Targets Therap* 2012;6:329–35.
- [19] Humbert M, de Blay F, Garcia G, Prud'homme A, Leroyer C, Magnan A, et al. Mafitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. *Allergy* 2009;64(8):1194–201.
- [20] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651–9.
- [21] O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012;42(5):706–11.
- [22] Gildea TR, Khatri SB, Castro M. Bronchial thermoplasty: a new treatment for severe refractory asthma. *Cleve Clin J Med* 2011;78(7):477–85.