



Colas Tcherakian
Service de Pneumologie
Centre de compétence des déficits immunitaires
Hôpital Foch

cohorte RAMSES
Asthme sévère

L'ASTHME EOSINOPHILIQUE : ASPECTS CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

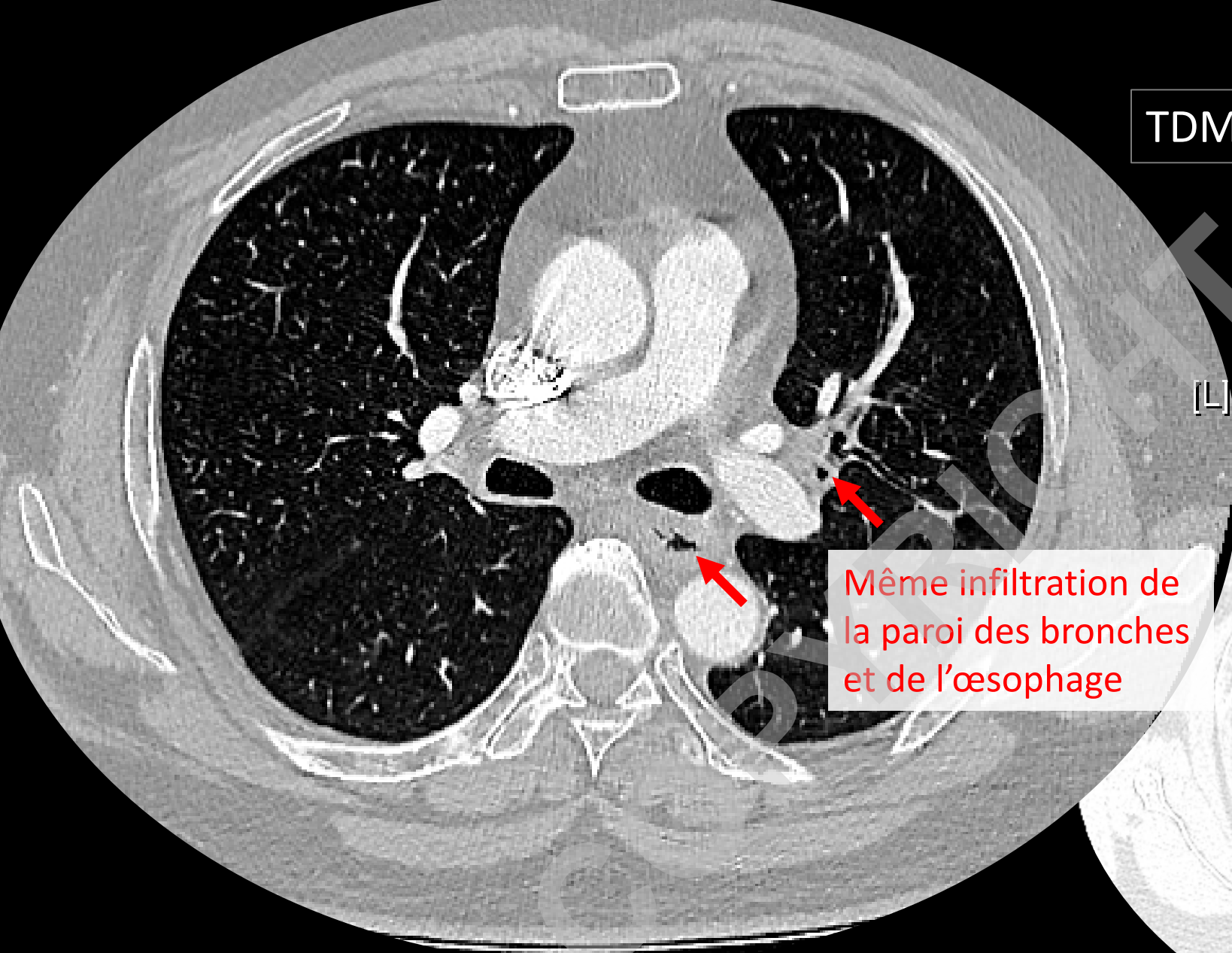
Liens d'intérêts

- Astra-Zeneca
- BMS
- Boehringer-Ingelheim
- Chiesi
- GSK
- LVL
- Novartis
- Oxyvie
- Roche
- Sanofi-Genzyme
- Teva

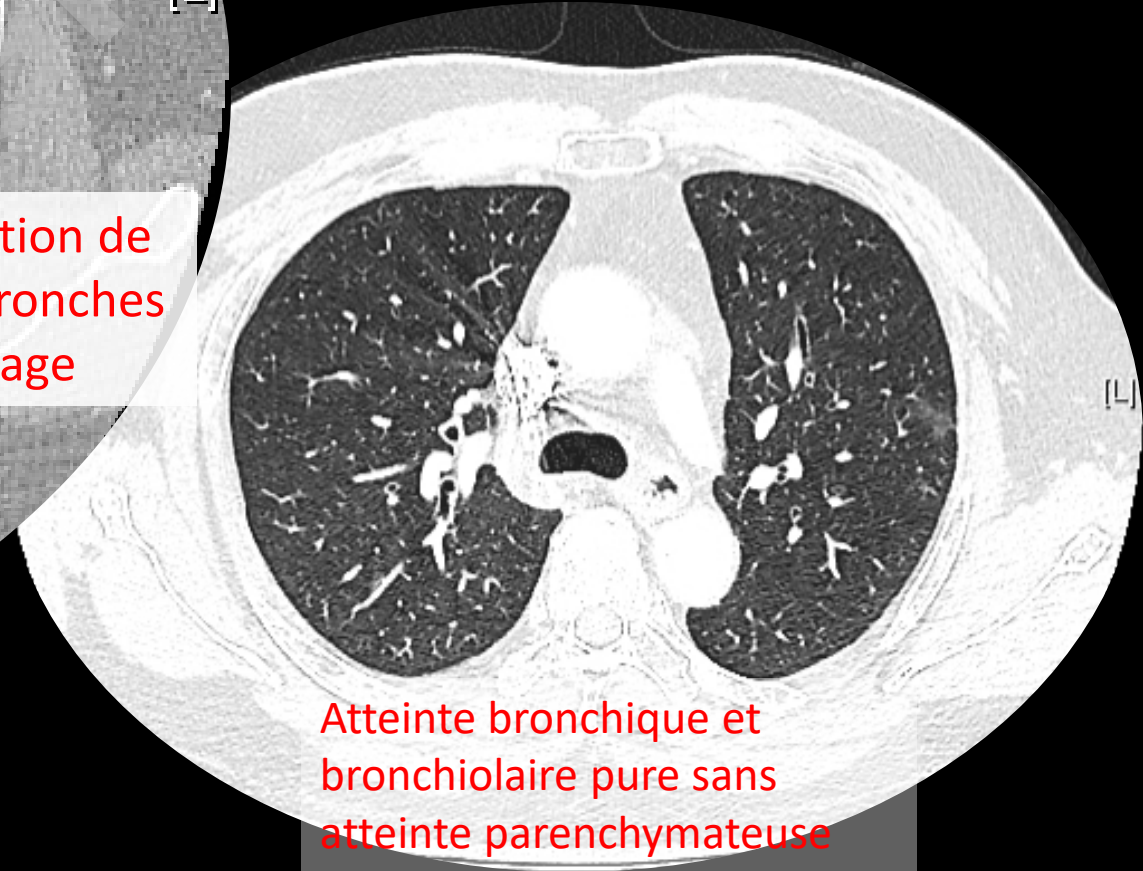
HE et SHE: DEFINITIONS

ENTITES	DEFINITIONS
Eosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L X2 a 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire - Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste - Eosinophilie médullaire > 20% - Dépôts de protéines cationiques en IHC
Syndrome hyperéosinophilique	Hyperéosinophilie ET Atteinte d'organe(s) liée aux éosinophiles Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
Maladies à éosinophiles restreintes à un organe	Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles

TDM d'un patient avec un SHE



Même infiltration de
la paroi des bronches
et de l'œsophage



Atteinte bronchique et
bronchiolaire pure sans
atteinte parenchymateuse

Est ce qu'il suffit d'avoir beaucoup d'éosinophiles pour en avoir dans les bronches?

« asthme éosinophilique »



Cela nécessite de comprendre l'interaction entre éosinophiles et asthme



Peut on définir un niveau d'éosinophilie « normal » et qui rend malade? ...

Eosinophiles et asthme

Les éosinophiles dans le sang ou dans les bronches ont-ils la même valeur?

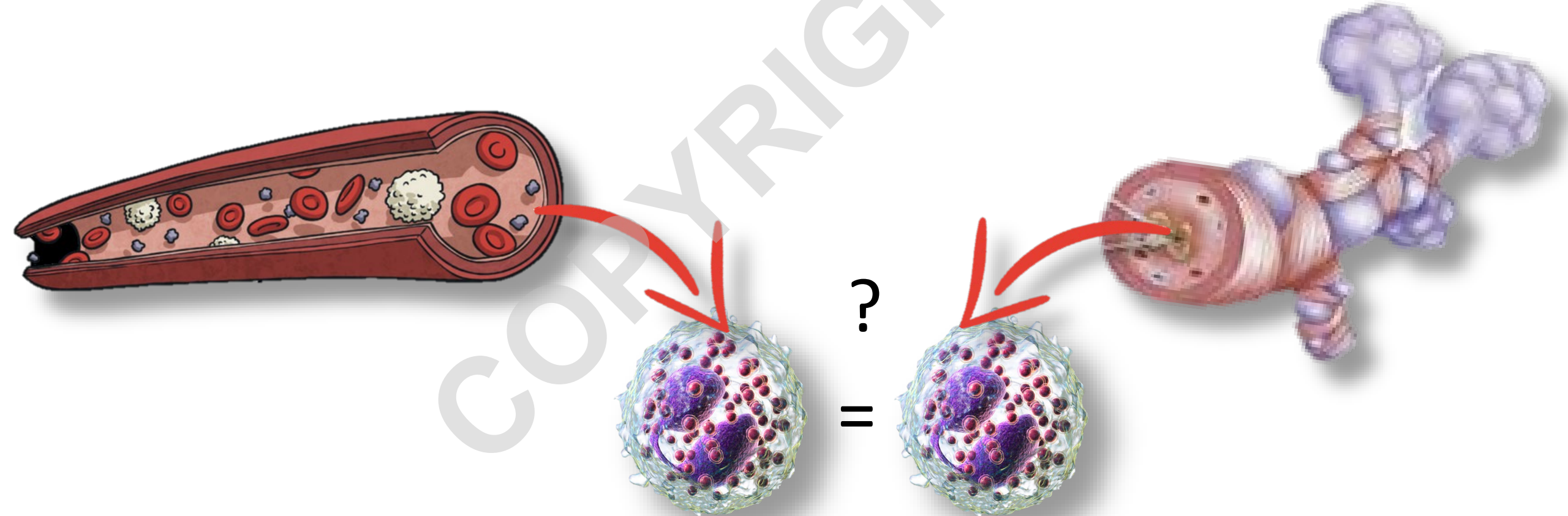


TABLE 3 Retrospective cohort: demographic and treatment characteristics of asthmatics (n=508) according to blood and sputum eosinophil count

	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3% [#]	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%
 Subjects	249 (49)	128 (25)	34 (7)	97 (19)
Males/females n	78/171	54/74*	16/18	53/44***
Age years	52 (21–86)	53 (21–88)	51 (21–85)	51 (19–86)
Age of onset				
<12 years	22.6	27.6	26.5	23.3
12–40 years	34.5	36.2	32.3	45.6
≥40 years	42.9	36.2	41.2	31.1
Height cm	166±9	168±9	169±9	169±9
Weight kg	73±16	74±15	76±17	75±17
BMI kg·m⁻²	26.3±5	26.4±5	26.3±4.8	26.4±5.3
Atopy yes/no (%)	126/123 (51)	82/46 (64)*	22/12 (65)	66/31 (68)**
Current smokers	54 (22)	29 (23)	6 (18)	12 (12)*
Bronchiectasis^{¶,+}	19	13	17	26
Gastro-oesophageal reflux	77	81	86	77
Nasal polyposis[§]	9	25***	37***	43***
Sinusitis^{§,f}	34	38	42	61***
Rhinitis	53	59	72	65
Exacerbations per patient per year^{##}	0.42±0.9	0.93±2.72*	0.59±0.98	1.5±2.5***
ICS				
Steroid naïve	82 (33)	31 (24)	9 (26)	31 (32)
Low dose ^{¶¶}	30 (12)	20 (16)	5 (15)	18 (19)
Moderate ⁺⁺	70 (28)	37 (29)	11 (32)	20 (21)
High dose ^{§§}	67 (27)	40 (31)*	9 (26)	28 (29)

Data are presented as n (%), median [range], % or mean±SD, unless otherwise stated. BMI: body mass index; ICS: inhaled corticosteroids. [#]: comparator group; [¶]: n=174; ⁺: based on chest computed tomography (CT); [§]: based on sinus CT and nasal endoscopy; ^f: n=273; ^{##}: during the year prior to the visit; ^{¶¶}: ≤500 µg per day beclomethasone; ⁺⁺: 500–1000 µg per day beclomethasone; ^{§§}: >1000 µg per day beclomethasone. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Blood eosinophils < 400 cells per mm ³ , sputum eosinophils $< 3\%$	Blood eosinophils < 400 cells per mm ³ , sputum eosinophils $\geq 3\%$	Blood eosinophils ≥ 400 cells per mm ³ , sputum eosinophils $< 3\%$	Blood eosinophils ≥ 400 cells per mm ³ , sputum eosinophils $\geq 3\%$
--	---	---	--

Subjects

249 (49)

128 (25)

34 (7)

97 (19)



« peu » » d'éosinophiles dans le sang et beaucoup dans les bronches
= pas rare chez l'asthmatique

« Beaucoup » d'éosinophiles dans le sang et pas dans les bronches
= Rare chez l'asthmatique

25%

7%

TABLE 5 Retrospective cohort: inflammatory characteristics of asthmatics (n=508) according to blood and sputum eosinophil count

	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3% [#]	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%
IgE kU·L⁻¹	87 (1-7338)	211 (3-6785)***	180 (13-2329)*	225 (1-17183)***
Blood eosinophils %	1.7 (0-5.4)	3.2 (0-7)***	6 (0.3-15)***	8 (0.4-30)***
Blood eosinophils per mm³	140 (0-380)	250 (0-390)***	490 (400-1220)***	590 (400-3220)***
Blood neutrophils %	59 (27-82)	57 (34-91)	57 (41-76)	52 (32-67)***
Blood neutrophils per mm³	4180 (76-11 080)	4370 (2290-15 410)	5040 (1760-10 010)	3965 (1820-8670)
Sputum eosinophils %	0.3 (0-2.8)	0.2 (0-7.0)***	0.4 (0-2.8)	26 (3.2-94)***
Sputum eosinophils per mm³	2.7 (0-100)	2.7 (0-100)	2.7 (0-100)	287 (5-33 375)***
Sputum neutrophils %	58 (0-100)	39 (0-90)***	57 (0.2-99)	30 (0.2-91)***
Sputum neutrophils per mm³	422 (0-73 440)	334 (1-9588)	560 (14-160 974)	259 (1-15 441)
Fibrinogen g·L⁻¹	3.2 (1.9-10)	3 (2-6)	3.3 (2.6-5)	3.4 (2.2-7)
CRP mg·L⁻¹	1.7 (0.2-10)	2 (0.2-14)	1.4 (0.5-4)	1.6 (0.2-13)
FeNO ppb	17 (0-192)	37 (2-222)***	32 (5-93)**	77 (11-247)***

Lien entre taux sanguin et taux bronchiques

Data are presented as median (range). CRP: C-reactive protein; FeNO: exhaled nitric oxide. [#]: comparator group. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Exacerbations per patient
per year^{##}

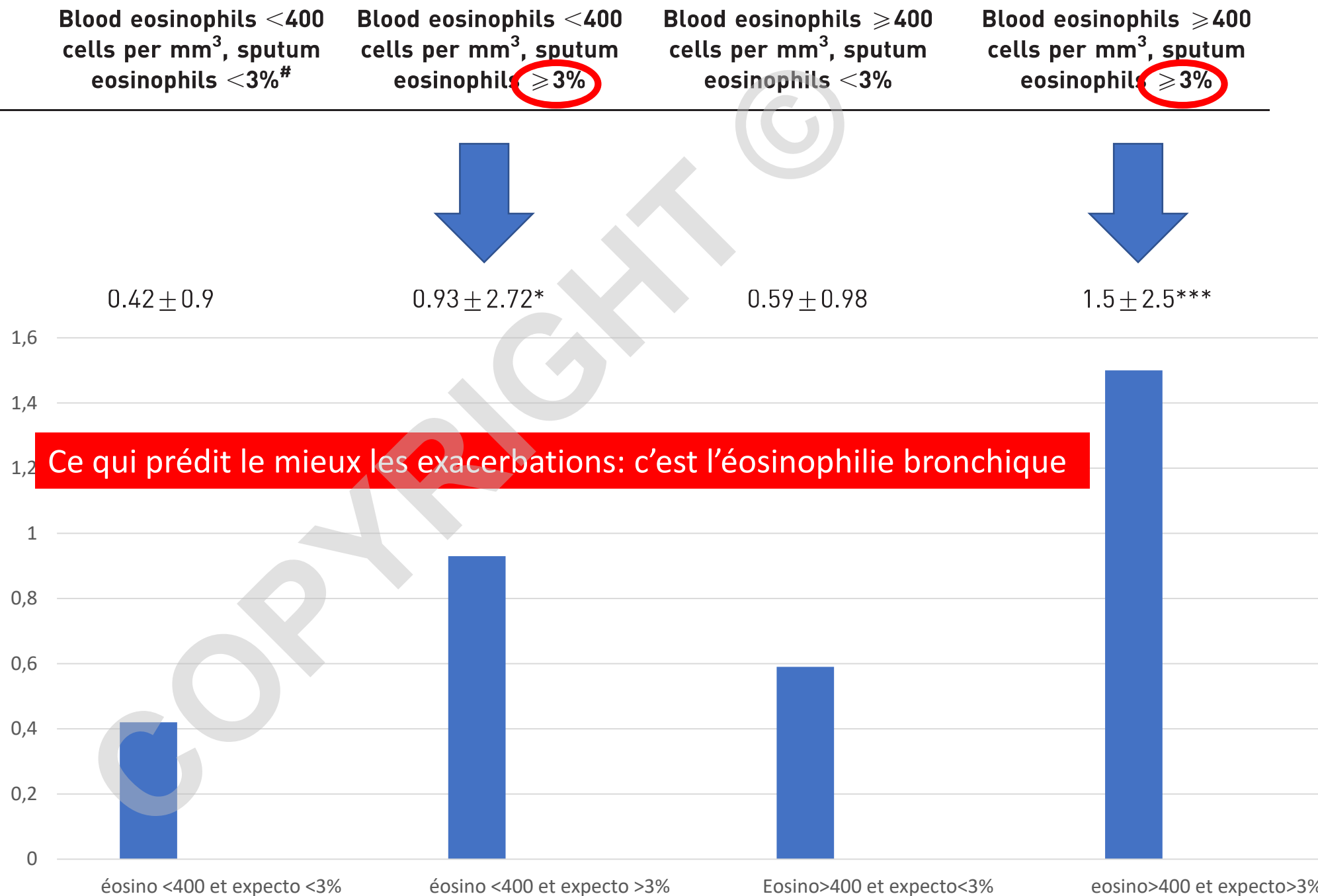


TABLE 3 Retrospective cohort: demographic and treatment characteristics of asthmatics (n=508) according to blood and sputum eosinophil count

	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3% [#]	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%
Subjects	249 (49)	128 (25)	34 (7)	97 (19)
Males/females n	78/171	54/74*	16/18	53/44***
Age years	52 (21–86)	53 (21–88)	51 (21–85)	51 (19–86)
Age of onset				
<12 years	22.6	27.6	26.5	23.3
12–40 years	34.5	36.2	32.3	45.6
≥40 years	42.9	36.2	41.2	31.1
Height cm	166±9	168±9	169±9	169±9
Weight kg	73±16	74±15	76±17	75±17
BMI kg·m⁻²	26.3±5	26.4±5	26.3±4.8	26.4±5.3
Atopy yes/no (%)	126/123 (51)	82/46 (64)*	22/12 (65)	66/31 (68)**
Current smokers	54 (22)	29 (23)	6 (18)	12 (12)*
Bronchiectasis^{¶,†}	19	13	17	26
Gastro-oesophageal reflux[§]	77	81	86	77
Nasal polypsis[§]	9	25***	37***	43***
Sinusitis[§]	34	38	42	81
Rhinitis	53	59	72	65
Exacerbations per patient per year^{##}	0.42±0.9	0.93±2.72*	0.59±0.98	1.5±2.5***
ICS				
Steroid naïve	82 (33)	31 (24)	9 (26)	31 (32)
Low dose ^{¶¶}	30 (12)	20 (16)	5 (15)	18 (19)
Moderate ⁺⁺	70 (28)	37 (29)	11 (32)	20 (21)
High dose ^{§§}	67 (27)	40 (31)*	9 (26)	28 (29)

Data are presented as n (%), median [range], % or mean±SD, unless otherwise stated. BMI: body mass index; ICS: inhaled corticosteroids. [#]: comparator group; [¶]: n=174; [†]: based on chest computed tomography (CT); [§]: based on sinus CT and nasal endoscopy; [‡]: n=273; ^{##}: during the year prior to the visit; ^{¶¶}: ≤500 µg per day beclomethasone; ⁺⁺: 500–1000 µg per day beclomethasone; ^{§§}: >1000 µg per day beclomethasone. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Blood eosinophils <400
cells per mm³, sputum
eosinophils <3%[#]

Blood eosinophils <400
cells per mm³, sputum
eosinophils ≥3%

Blood eosinophils ≥400
cells per mm³, sputum
eosinophils <3%

Blood eosinophils ≥400
cells per mm³, sputum
eosinophils ≥3%

Fréquence de
la Polypose (%)

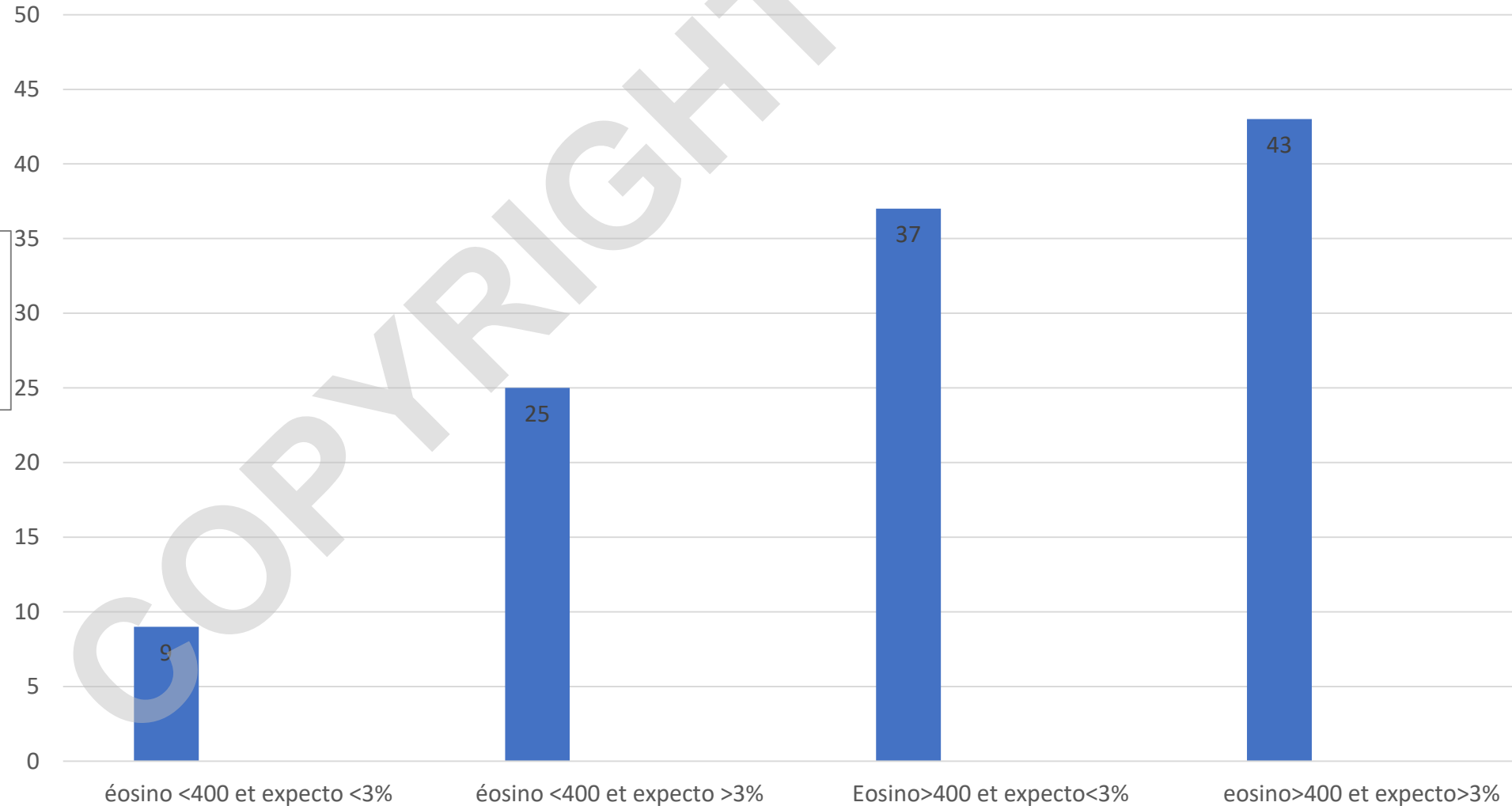


TABLE 4 Retrospective cohort: functional characteristics, asthma control and quality of life of asthmatic patients with low or high blood and sputum eosinophil count

Mauvaise fonction
et mauvais contrôle

	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3% [#]	Blood eosinophils <400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils <3%	Blood eosinophils ≥400 cells per mm ³ , sputum eosinophils ≥3%
FEV1 % predicted	87 ± 19	83 ± 20*	84 ± 23	75 ± 19***
FEV1/FVC %	75 ± 10	72 ± 9*	77 ± 10	71 ± 10***
TLC % predicted	101 ± 16	101 ± 20	92 ± 21	103 ± 15
FRC % predicted	109 ± 29	108 ± 20	97 ± 30	101 ± 18
Kco % predicted	89 ± 19	92 ± 20	99 ± 14**	94 ± 26*
PC20 mg·mL⁻¹	3.99 (0.05–16)	2.32 (0.025–16)*	4.53 (0.05–16)	1.49 (0.05–16)**
geometric mean (range)				
Reversibility %	8 ± 9	13 ± 14*	9 ± 12	17 ± 16***
ACQ score	1.88 ± 1.39	1.87 ± 1.19	1.98 ± 1.5	2.54 ± 1.45***
<0.75	58 (23)	26 (20)	7 (21)	10 (10)**
0.75–1.5	45 (18)	30 (23)	10 (29)	15 (15)
>1.5	146 (59)	72 (56)	17 (50)	72 (74)*
AQLQ score	4.67 ± 1.36	4.84 ± 1.3	4.47 ± 1.26	4.3 ± 1.4*

Data are presented as mean ± SD or n (%), unless otherwise stated. FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; FRC: functional residual capacity; KCO: transfer coefficient of the lung for carbon monoxide; PC20: provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV1; ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire. [#]: comparator group. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Blood eosinophils <400
cells per mm³, sputum
eosinophils <3%[#]

Blood eosinophils <400
cells per mm³, sputum
eosinophils ≥3%

Blood eosinophils ≥400
cells per mm³, sputum
eosinophils <3%

Blood eosinophils ≥400
cells per mm³, sputum
eosinophils ≥3%

IgE kU·L⁻¹

87 (1-7338)

211 (3-6785)***

180 (13-2329)*

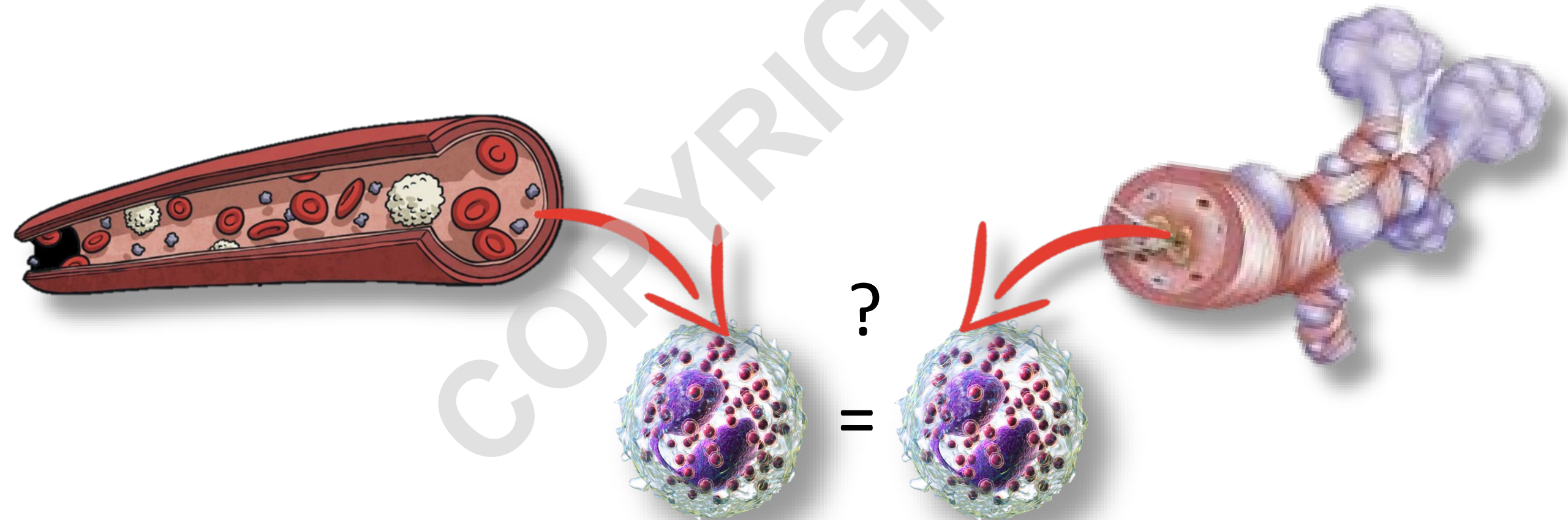
225 (1-17183)***

Tiens une relation IgE et éosinophiles bronchiques?

On garde en tête...

Eosinophiles et asthme

Les éosinophiles dans le sang ou dans les bronches ont-ils la même valeur?



Eosinophiles et asthme

Les éosinophiles dans le sang ou dans les bronches ont-ils la même valeur?

Asthme à début tardif et **taux d'éosinophiles sanguins ≥ 0.3 G/L** = phénotype particulier avec exacerbations fréquentes et mauvais pronostic.

Price DB et al. Lancet Respir Med 2015

Profil particulier avec RSC+/- PNS. Inflammation bronchique avec impaction

de Groot JC et al. ERJ Open Res 2016

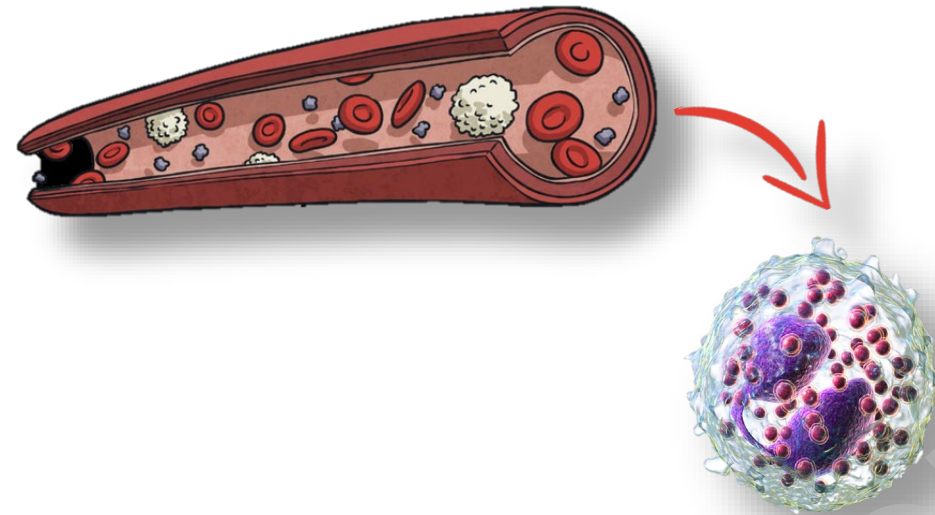
L'éosinophilie sanguine prédit la réponse à la corticothérapie inhalée

Gaillard EA et al. Clin Exp Allergy 2015

Cowan DC et al, J Allergy Clin Immunol 2015

L'éosinophilie sanguine reste le meilleur biomarqueur de l'éosinophilie bronchique (comparé à la FeNO et à la périostine)

Wagener AH et al. Thorax 2015



Eosinophiles et asthme

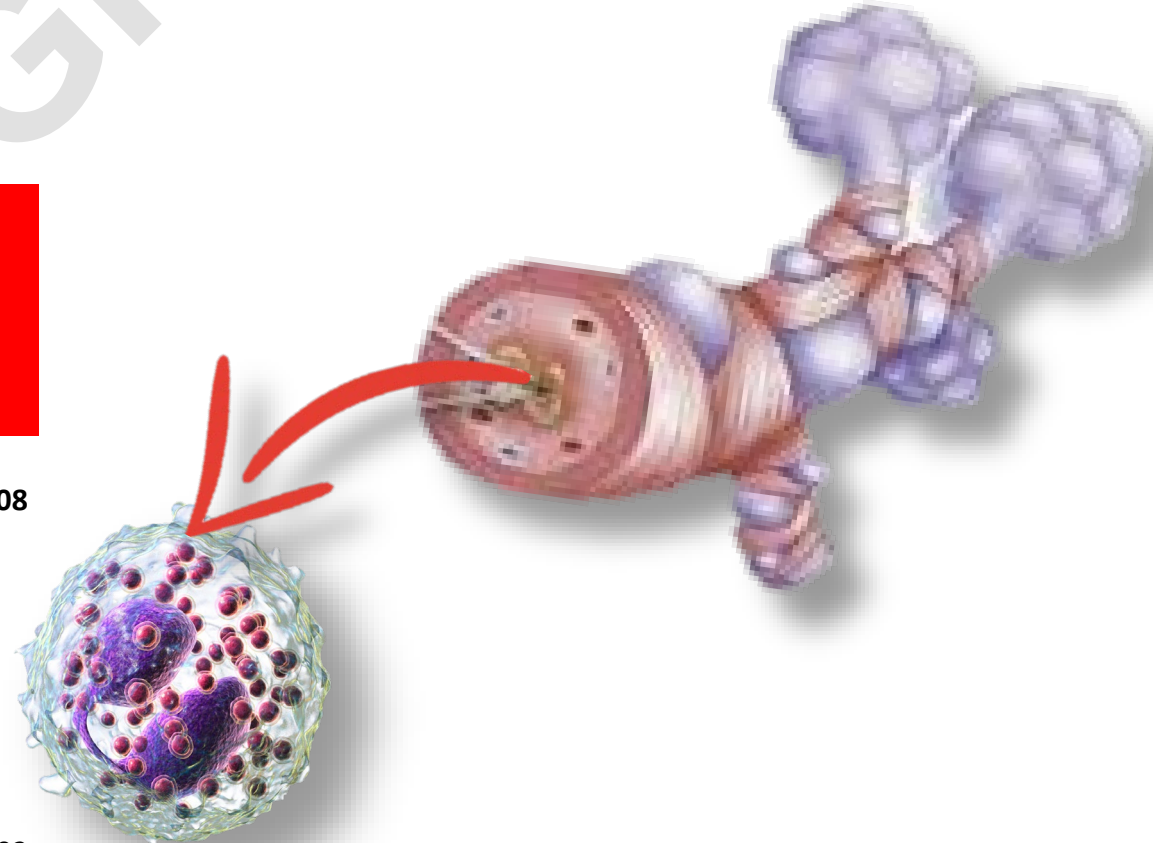
Les éosinophiles dans le sang ou dans les bronches ont-ils la même valeur?

Le niveau de traitement par CSI ajusté sur le niveau d'éosinophilie bronchique divise par 10 le nombre d'exacerbations

Haldar P et al, AJRCCM 2008

Le taux d'éosinophiles résiduel dans les expectorations peut aider à ajuster la corticothérapie orale

Green RH et al. Lancet 2002



Asthme et éosinophiles bronchiques: ce que l'on sait

Est ce que connaitre le taux d'éosino bronchique a un sens?

OUI si discordance avec symptômes

Prédit les exacerbations

Prédit la réponse aux ICS

Haldar P, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;
Green RH, et al. Thorax 2002
Jayaram L, et al. Eur Respir J 2006;

Si oui: y a t-il un surrogate?

FeNO, IgE, , blood eosinophil, neutrophil counts, and FEV1 % predicted

OUI et NON

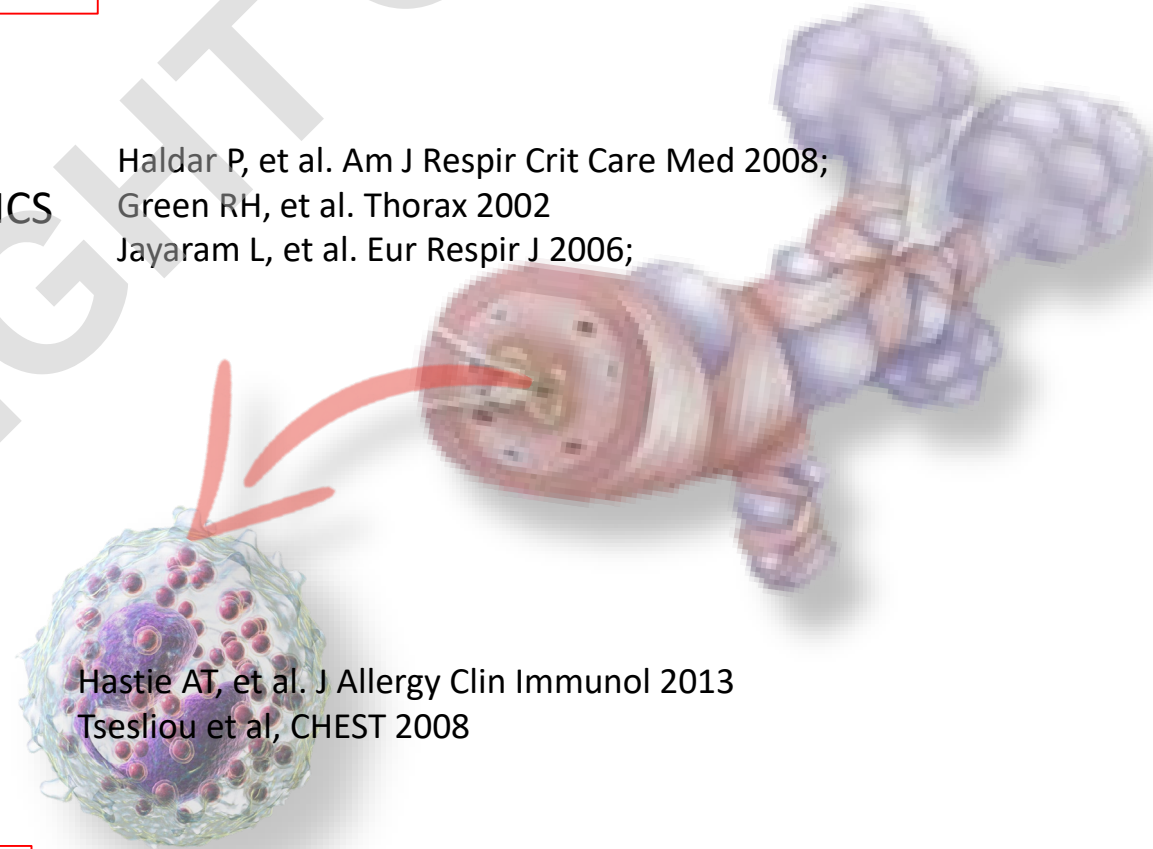
Si éosino > 220 cells per mm³ or > 3%

Est-il recommandé de doser l'éosinophilie bronchique?

OUI dans l'asthme sévère

Chung KF, Eur Respir J 2014

Sleich FN, Eur Respir J 2014



Asthme et éosinophiles bronchiques: ce que l'on sait

Est ce que connaitre le taux d'éosino bronchique a un sens?

OUI si discordance avec symptômes

Prédit les exacerbations

Prédit la réponse aux ICS

Haldar P, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;
Green RH, et al. Thorax 2002
Jayaram L, et al. Eur Respir J 2006;

L'éosinophilie bronchique est celle qui donne des symptômes
L'éosinophilie sanguine ne reste qu'un biomarqueur

FEV₁, IgE, , blood eosinophil, neutrophil counts, and FEV₁ % predicted

NON

Sauf si éosino > 220 cells per mm³ or > 3%

Hastie AT, et al. J Allergy Clin Immunol 2013
Tsesliou et al, CHEST 2008

Est-il recommandé de doser l'éosinophilie bronchique?

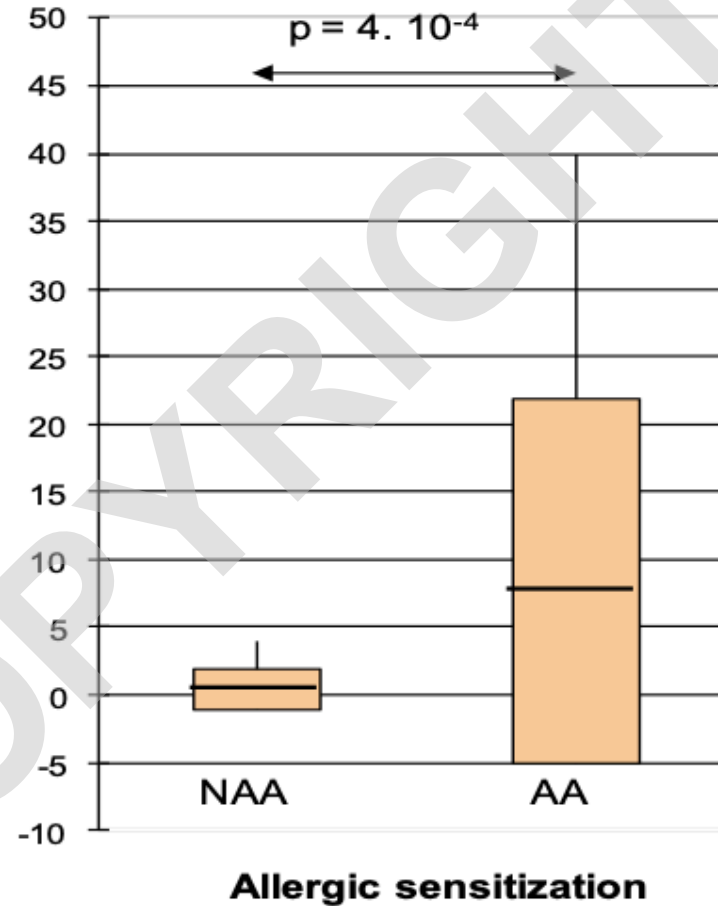
OUI dans l'asthme sévère

Chung KF, Eur Respir J 2014
Schleich FN, Eur Respir J 2014

Les bronches ça va jusqu'où?

L'asthme allergique chez l'enfant: les éosinophiles sont aussi dans l'alvéole

**Alveolar eosinophils
x 10³ cells/ ml**



To evaluate the relationship between clinical parameters and differential cell counts, bronchoalveolar lavage was performed in 79 recurrent wheeze at preschool age and in asthmatic children.

Multivariate analysis showed significant associations between allergic asthma and the presence of alveolar eosinophils

Blood eosinophils <400 cells per mm³, sputum eosinophils <3%[#]

Blood eosinophils <400 cells per mm³, sputum eosinophils ≥3%

Blood eosinophils ≥400 cells per mm³, sputum eosinophils <3%

Blood eosinophils ≥400 cells per mm³, sputum eosinophils ≥3%

Blood eosinophils per mm³

140 (0-380)

250 (0-390)***

490 (400-1220)***

590 (400-3220)***

L'éosinophilie bronchique s'associe à l'éosinophilie sanguine

Les taux d'éosinophiles sont autour de 0,14G/L chez la moitié des asthmatiques

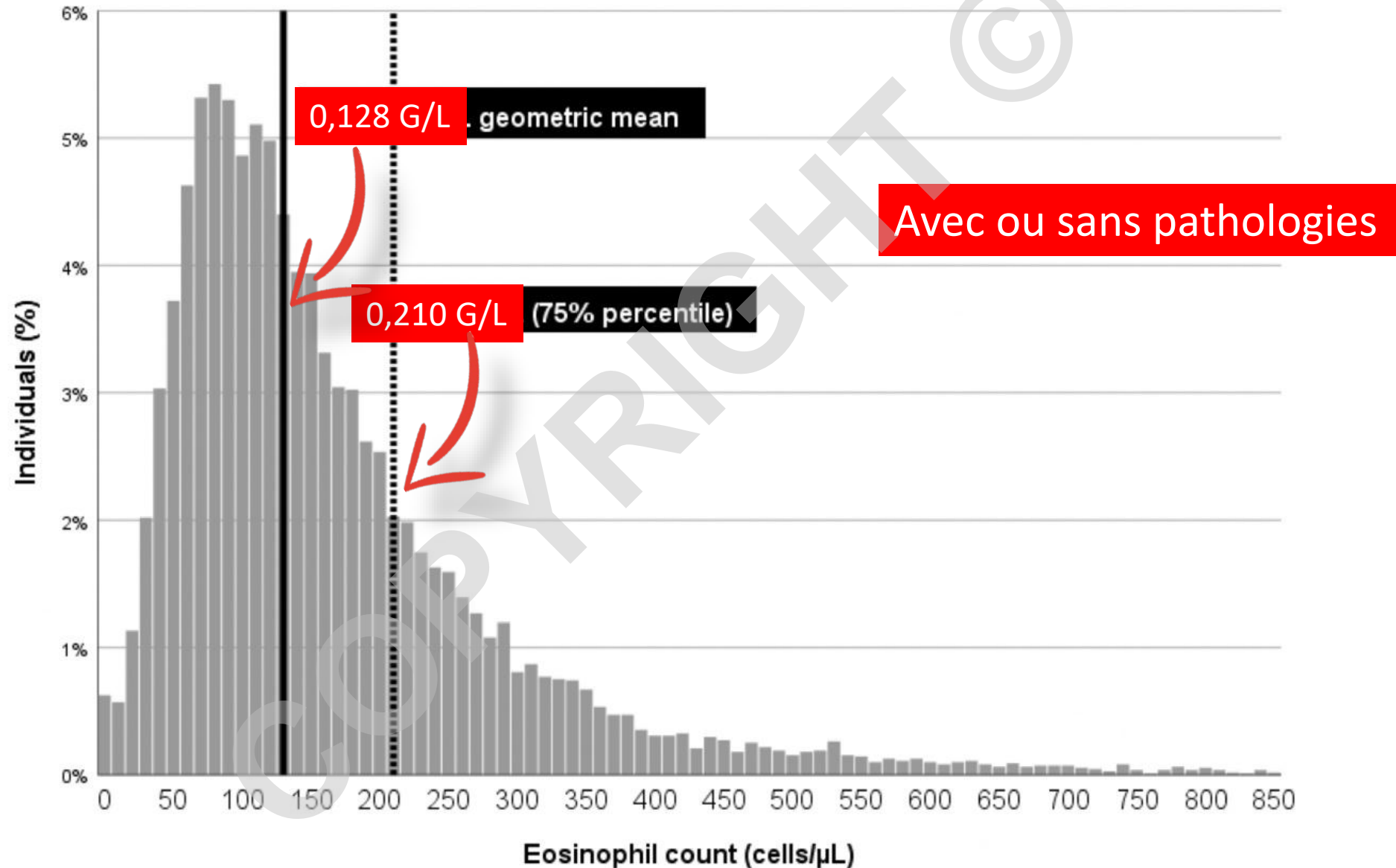
Est ce que des chiffres aussi bas ont un sens par rapport au niveau d'éosinophile dans la population générale?

Éosinophilie

1 à 4 % de la population générale

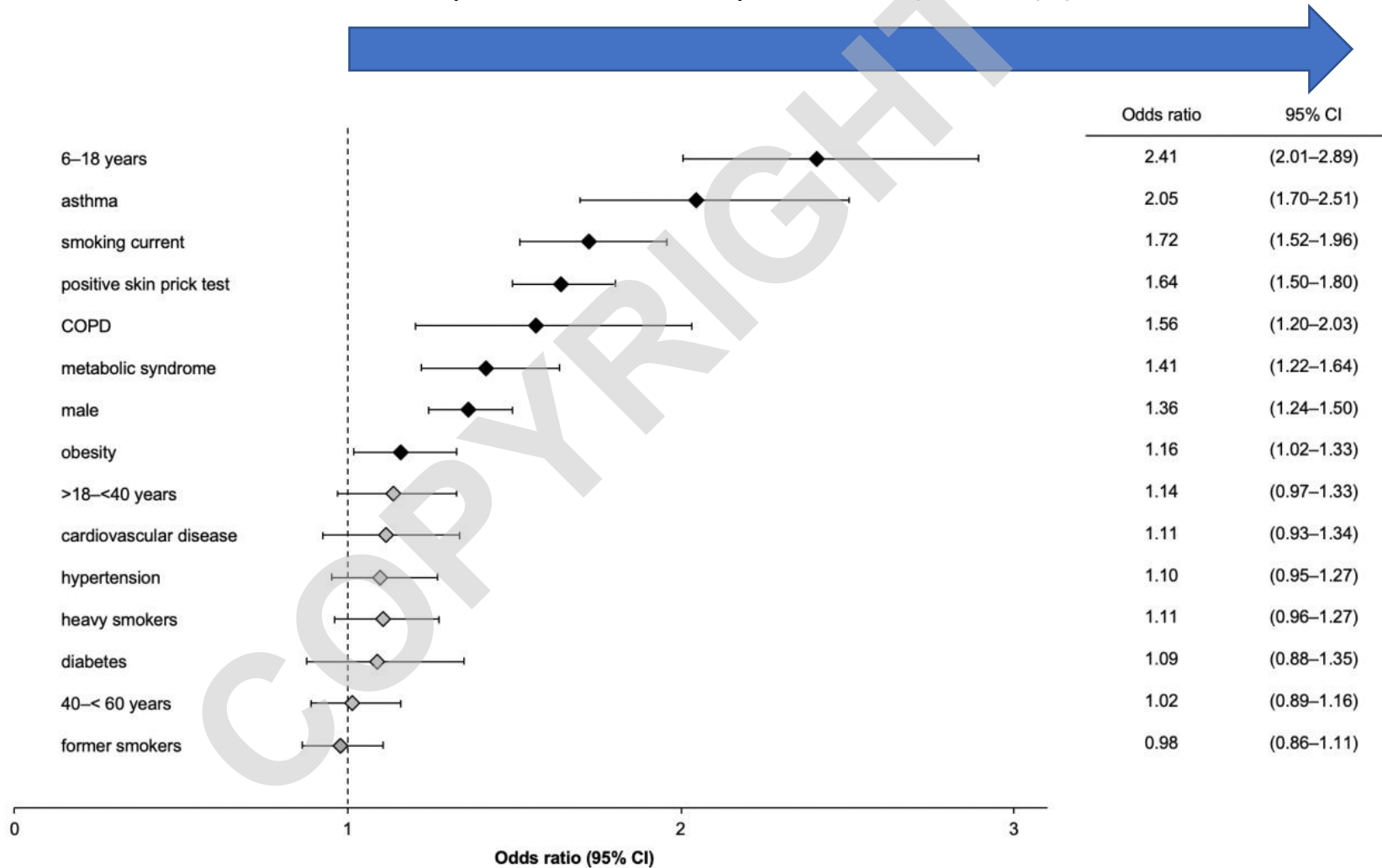
Valent P et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. sept 2012;130(3):607-612.e9.
Andersen CL et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. Am J Hematol. mars 2015;90(3):225-9.
Hartl S et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. Eur Respir J. mai 2020;55(5):1901874
Sims H et al. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. BMJ 2011

Répartition de l'éosinophilie chez 11,042 personnes non sélectionnées



Facteur influençant le taux d'éosinophilie

Risque d'être >75^{ème} percentile (0,21G/L)



Si vous gardez la population « saine »

i.e.: en retirant prick test +, asthme, BPCO, tabagisme, syndrome métabolique, obésité

La moyenne de l'éosinophilie est de 0,106 G/L

0,11 G/L chez l'adulte

La valeur arbitraire de 0,5 G/L n'a ni pertinence épidémiologique ni pertinence physiopathologique

Si vous gardez la population « saine »

i.e.: en retirant prick test +,
asthme, BPCO, tabagisme,
syndrome métabolique, obésité

0,1 G/L

0,12 G/L

0,18 G/L

0,24 G/L

[5%– 95% : 0.030–0.310]

[5%– 95% : 30–0.330]



Des valeurs aussi faibles d'éosinophiles ont-elles un sens dans d'autres maladies bronchiques?

Exemple de la BPCO

L'éosinophilie est dangereuse dans la BPCO: ça fait plus de 20 ans qu'on le sait!

Moyenne: 39 ans en 1965-1972

Bilan en 1995

7,556 patients

Vivants 5,135

121 décédés de BPCO en cause principale

2,194 décédées d'une autre cause principale

137 décédés avec BPCO en cause associée

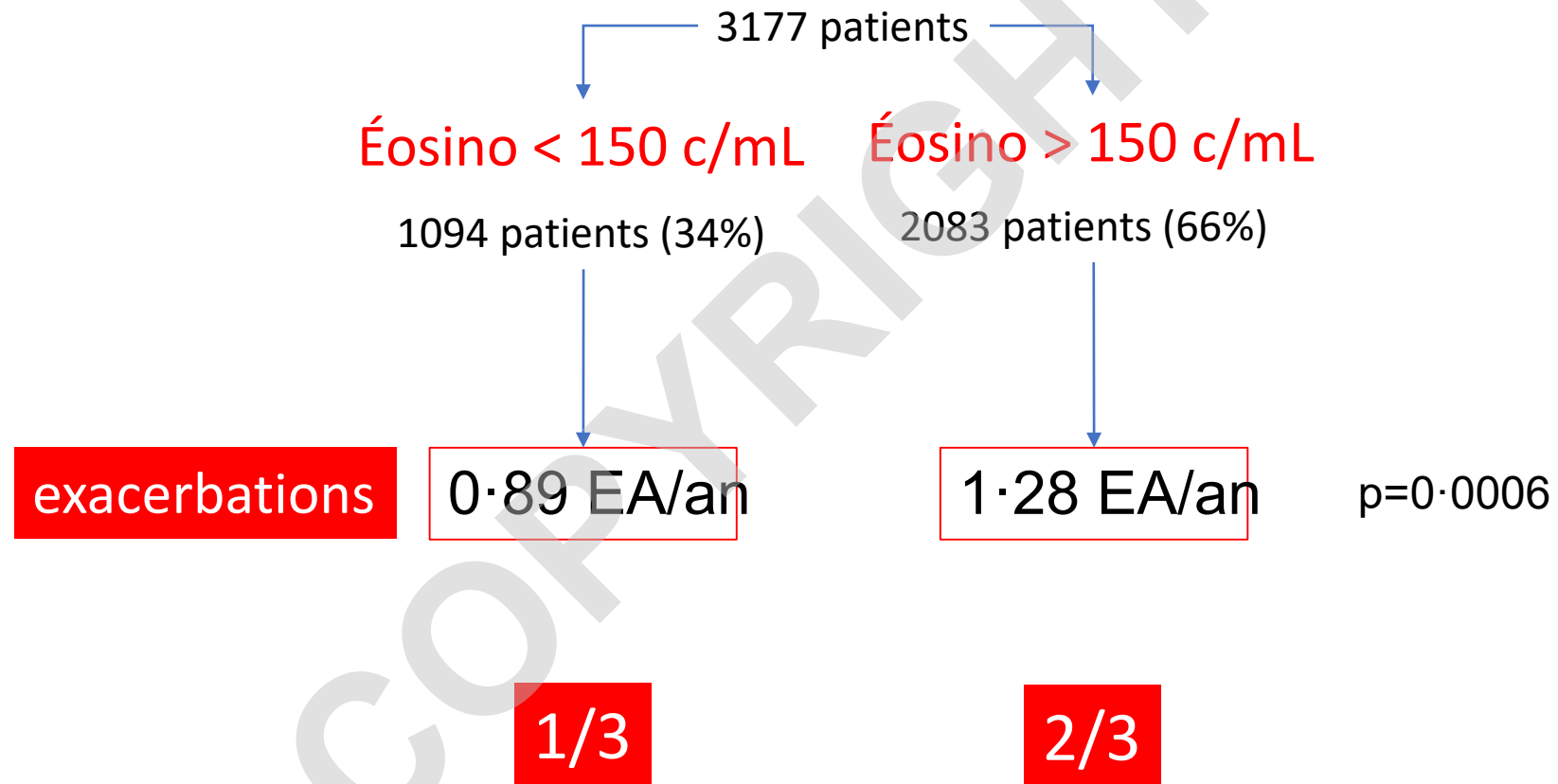
« asthma attack » = exacerbation de BPCO

Si éosinophilie (> 275 cells/mm³)

(indépendant des symptômes respiratoires)

OR X4 de décès par exacerbation

Le taux d'éosinophiles sanguins prédit les nombres d'exacerbations



Variation de l'éosinophilie sanguine sur 24 h chez 12 sujets asthmatiques

Grande variabilité selon les patients

Relation entre éosinophilie à l'état de base, en exacerbation et dans l'expectoration

Les patients avec >2% (0,15G/L) d'éosinophilie dans le sang à l'état de base (versus <2%)

41% de la population totale

+ d'éosino dans le sang au moment de l'exacerbation

OR 5.5

+ d'éosino dans les expecto de base (1%)

+ + d'éosino dans l'expectoration à l'exacerbation (1.7%)

Bénéficie plus des corticoïdes oraux à l'exacerbation

A l'inverse plus de détérioration (clinique, hospitalisation) dans le groupe Eo<2% avec administration de corticoïdes



Eo<2% à l'état de base : OR de 2.2 d'avoir une EA sans éosino

Eosinophilique tu es, éosinophilique tu resteras

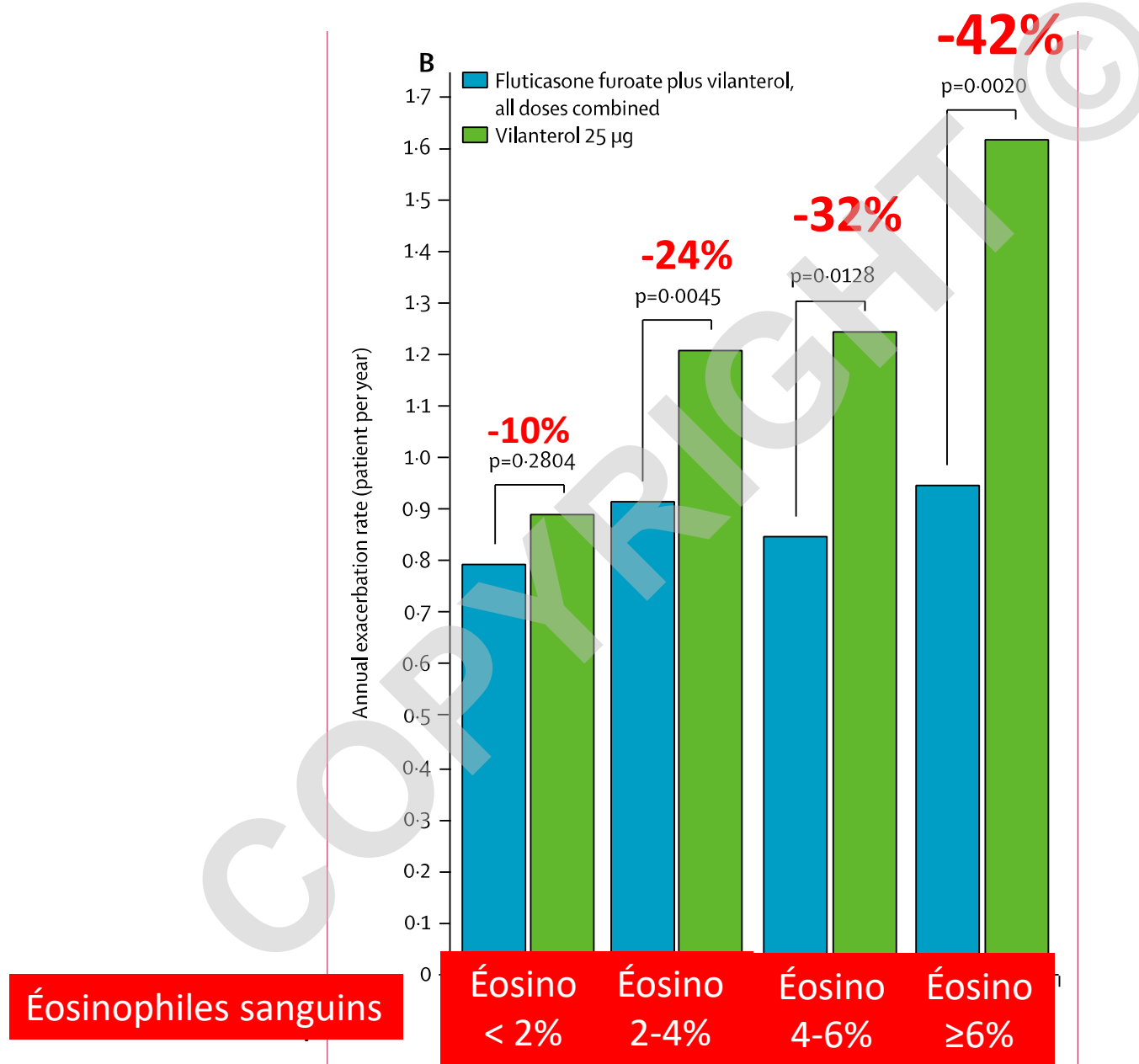
Et dans le sang

80% des patients avec $Eo \geq 2\%$ à l'exacerbation étaient $\geq 2\%$ à l'état de base

Et dans les bronches

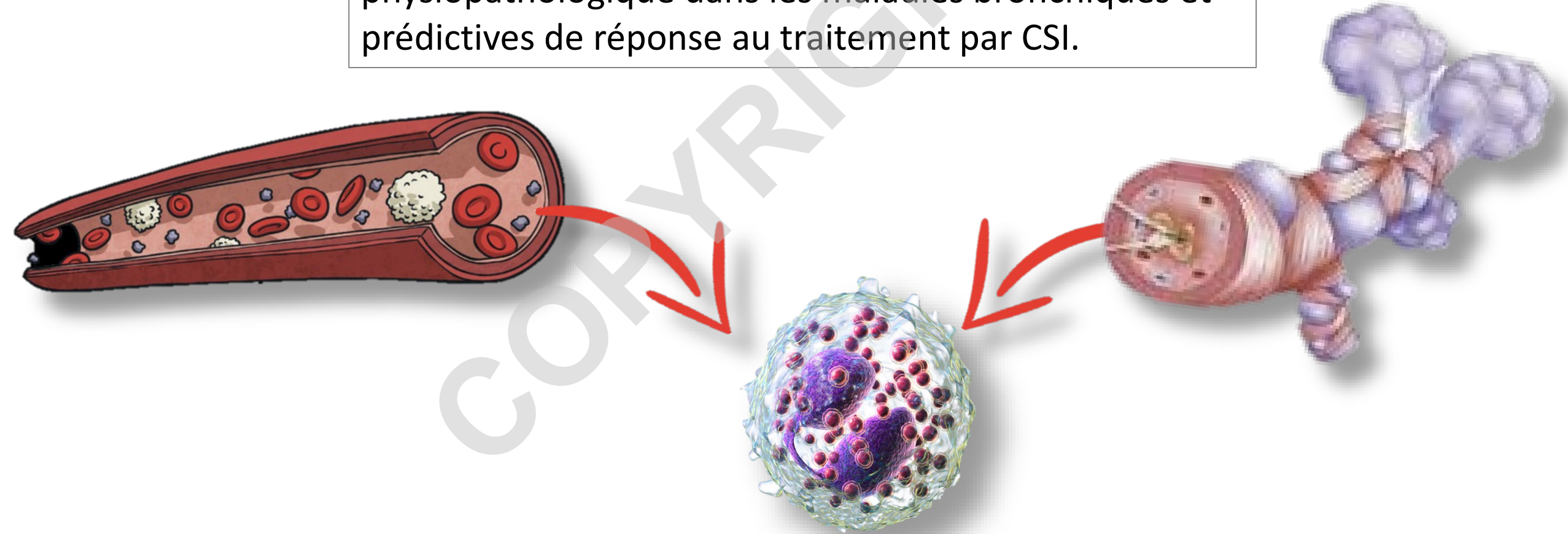
$\geq 2\%$ d'éosinophiles à l'exacerbation a une VPP de 91% pour une expectoration à $\geq 3\%$ d'éosino

Plus on a d'éosinophiles, plus on a d'exacerbations, plus on a besoin de CSI

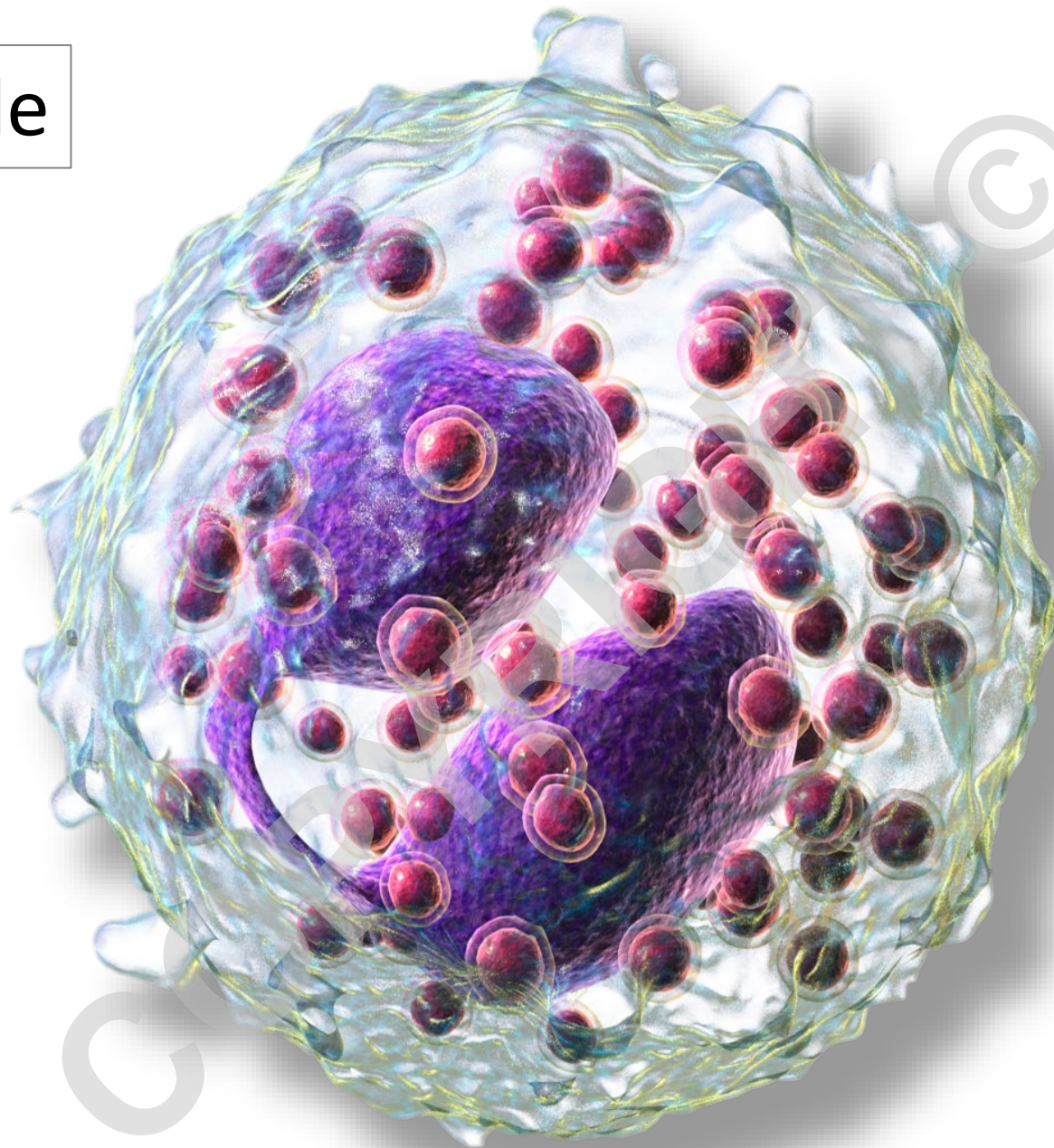


Conclusion

des valeurs faibles d'éosinophilies ont une pertinence physiopathologique dans les maladies bronchiques et prédictives de réponse au traitement par CSI.

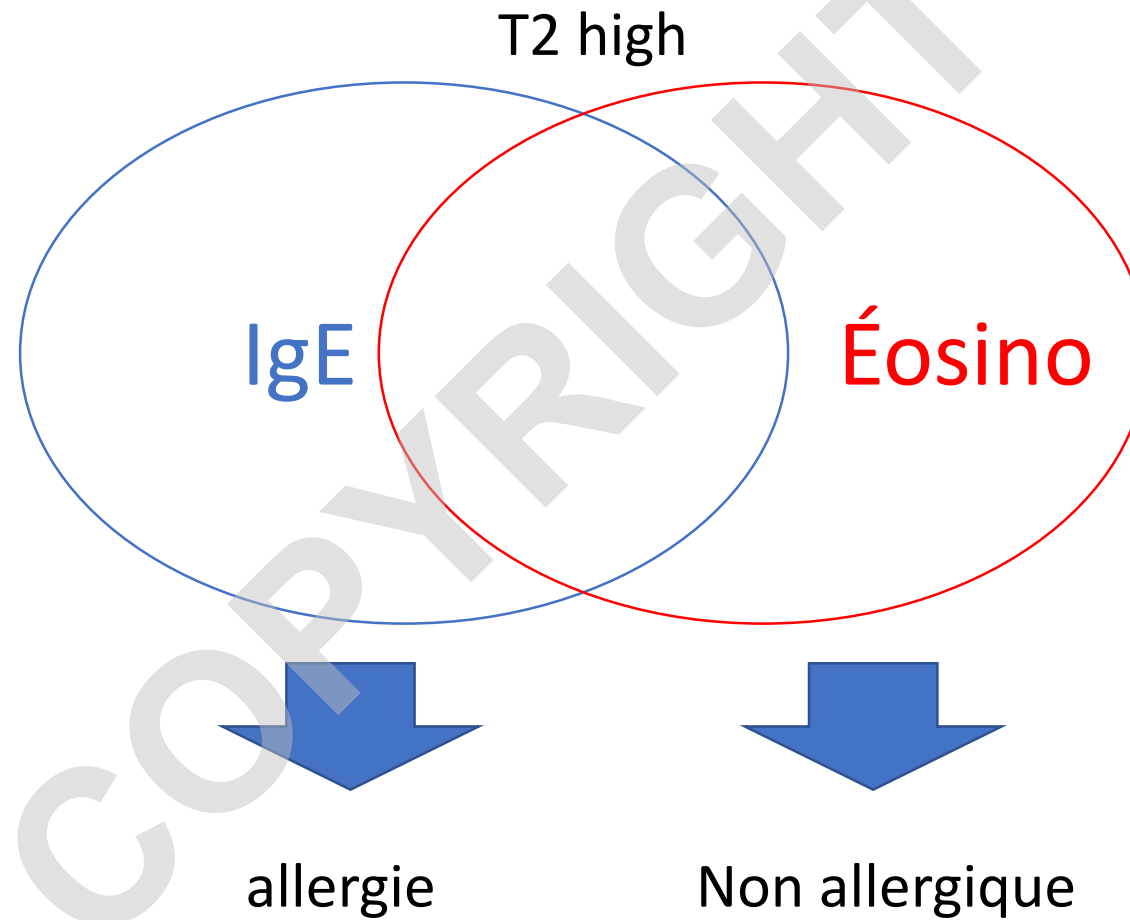


Eosinophile



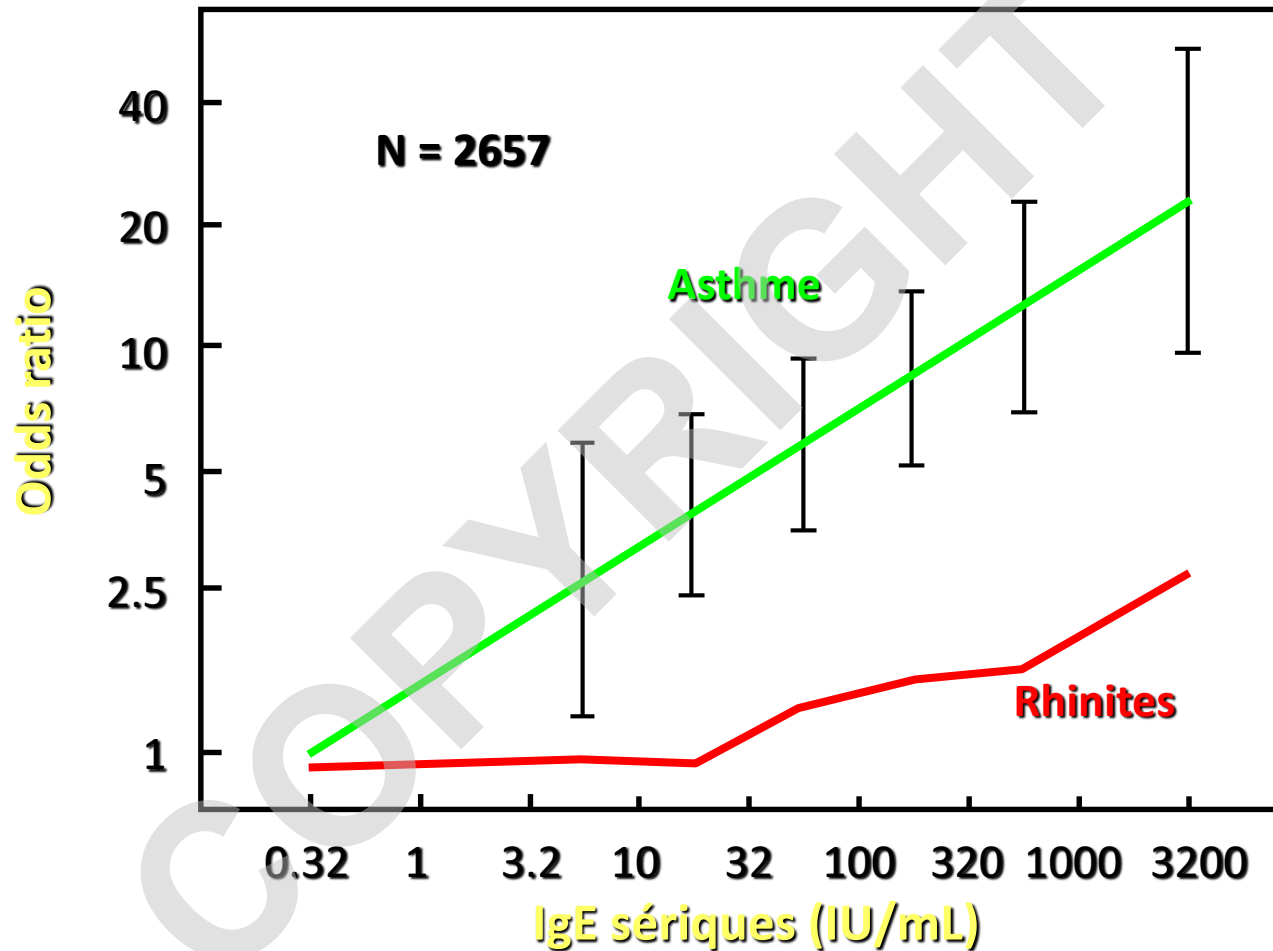
D'où vient il chez l'asthmatique?

Asthme T2 (éosinophilique)

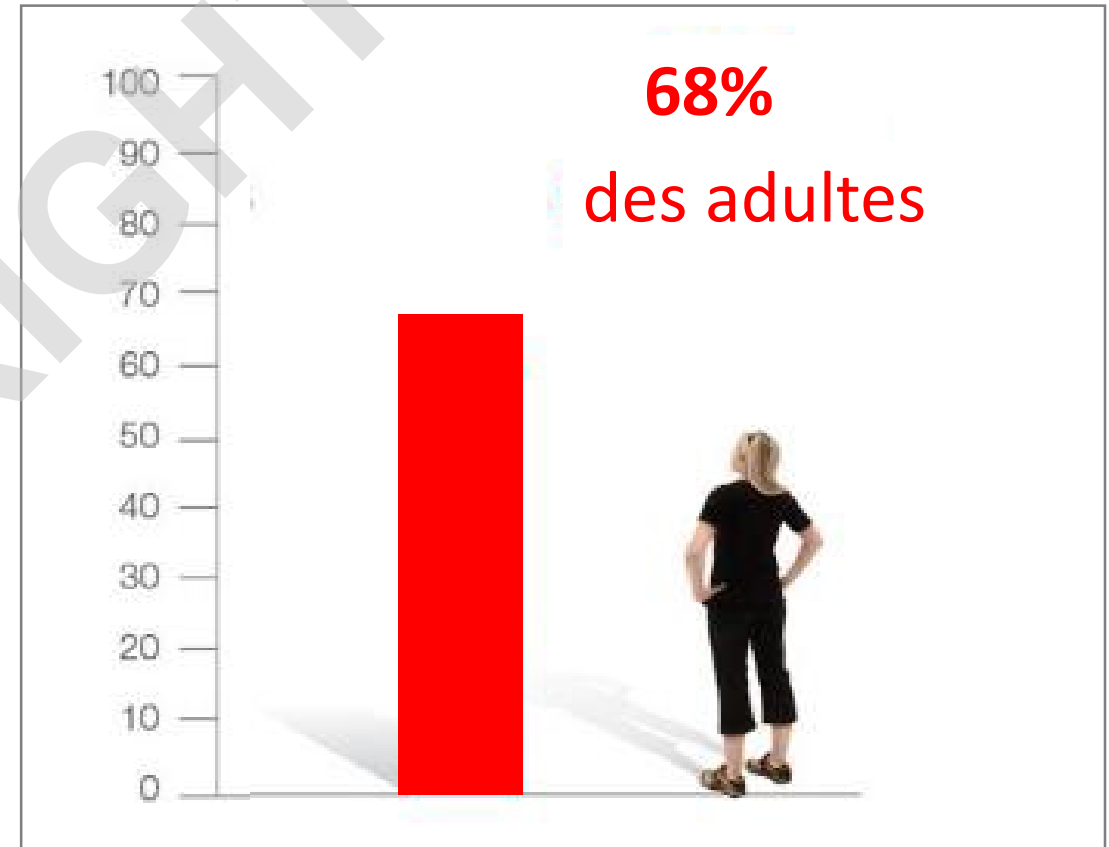
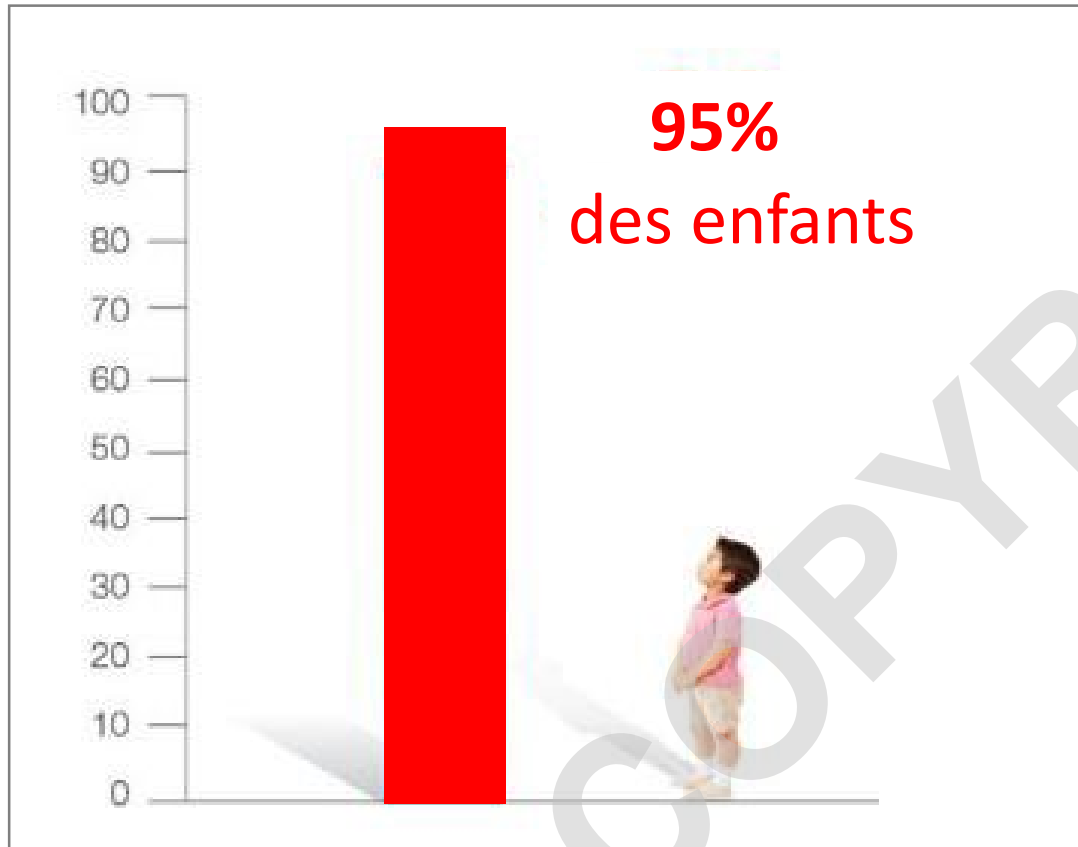


Quand l'allergie donne de l'éosinophile...

IgE et asthme chez les adultes

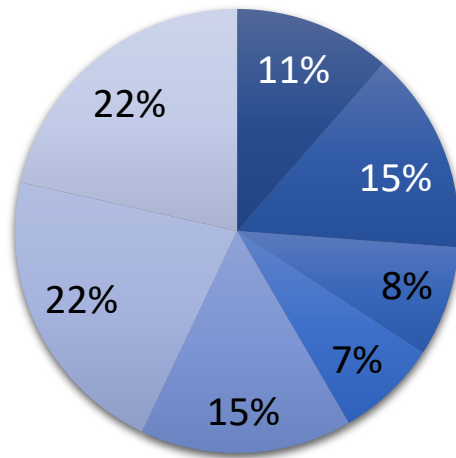


Asthme et Allergie

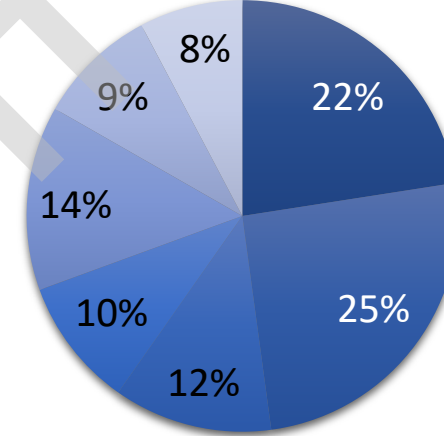


Asthme allergique: les enfants sont plus éosinophiliques

Enfants et adolescents (n = 149)



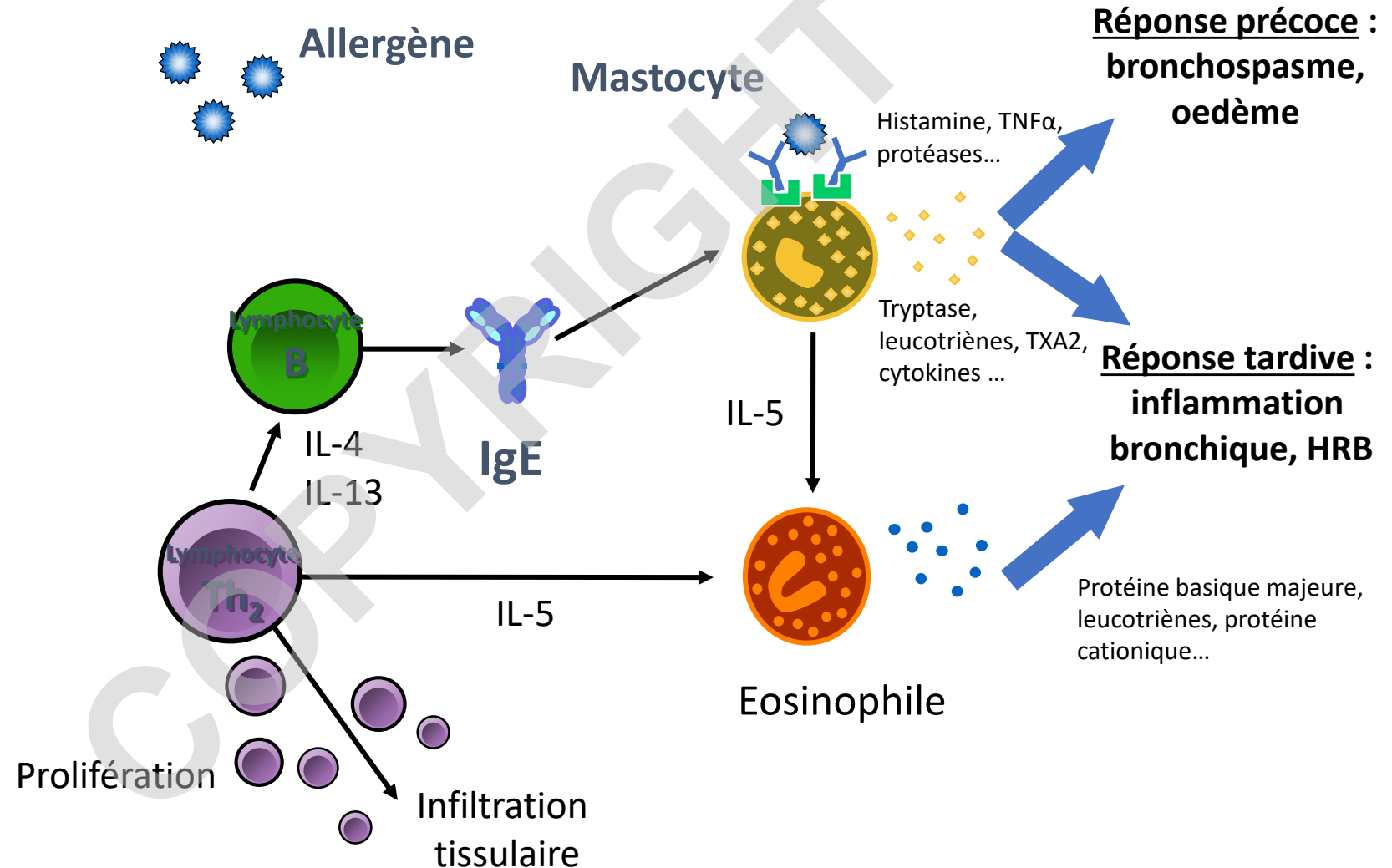
Adultes (n = 723)



Cellules / μ L	Enfants et Ados (n=149)	Adultes (n=723)
<150	17 (11,4%)	163 (22,5%)
≥ 150	132 (88,5%)	560 (77,5%)
≥ 300	110 (73,8%)	377 (52,1%)
≥ 400	98 (65,8%)	291 (40,2%)
≥ 500	87 (58,4%)	221 (30,6%)
≥ 1000	32 (21,5%)	56 (7,7%)

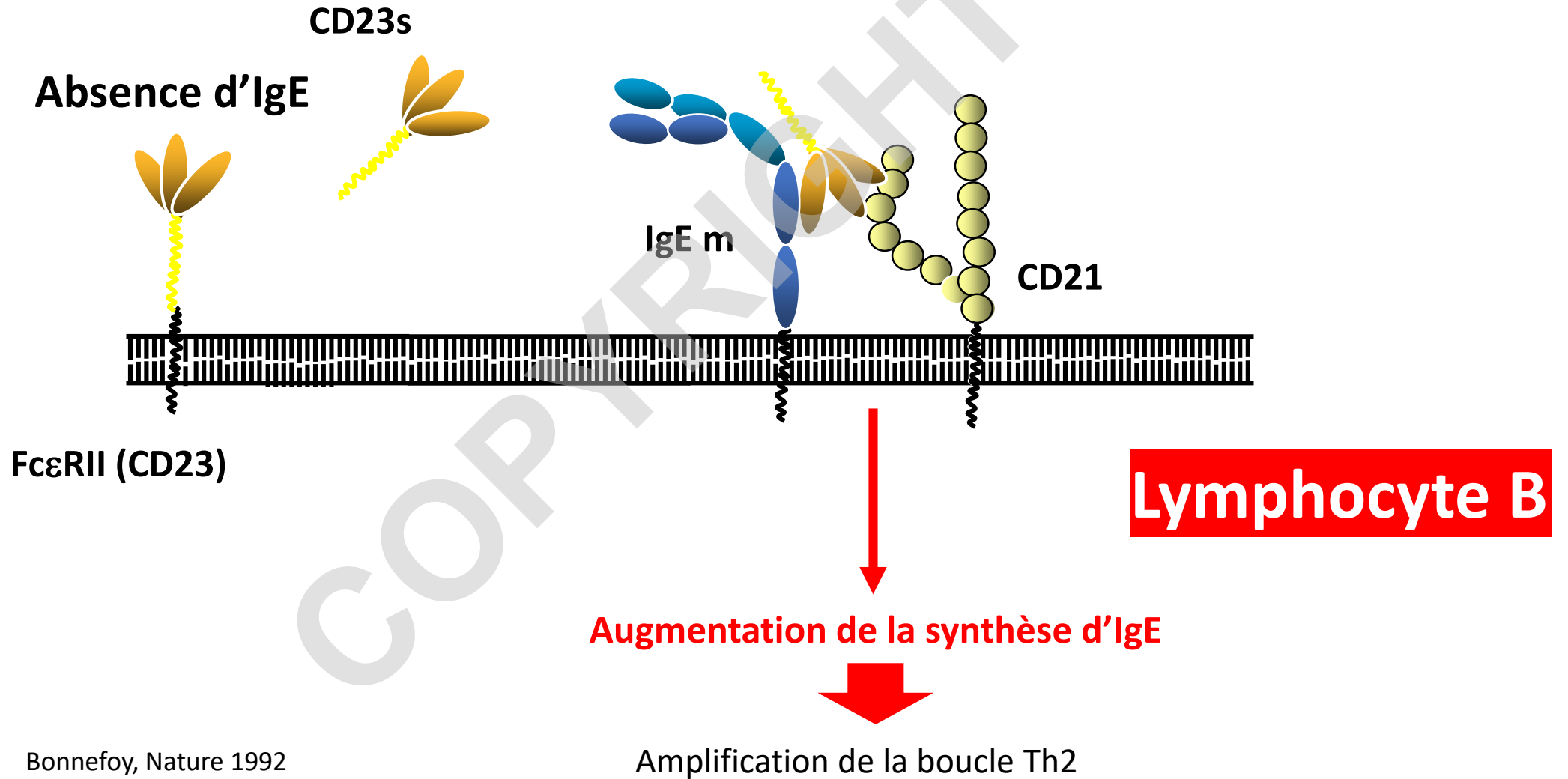
Les IgE ne servent pas qu'à la réponse immédiate allergique

IgE et asthme allergique

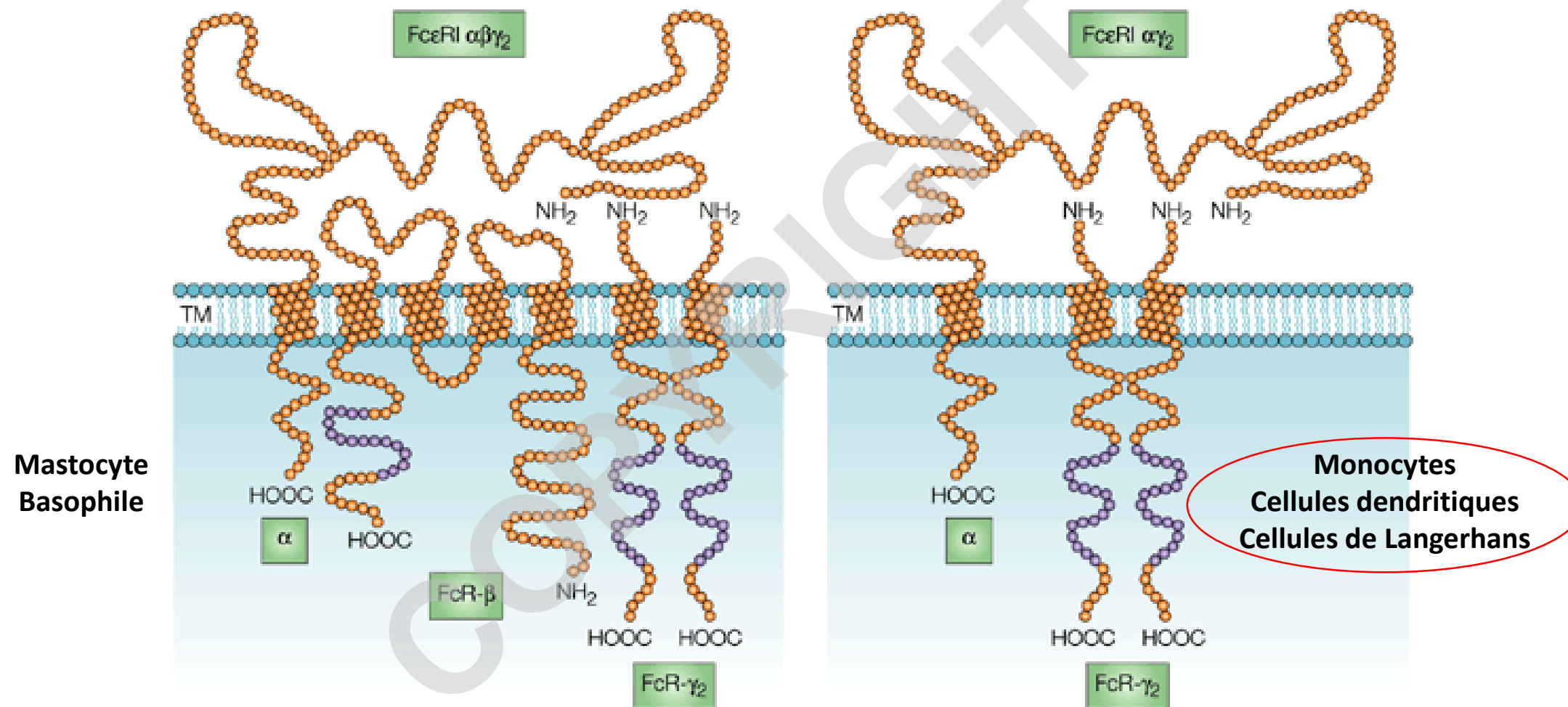


Les IgE ne servent pas qu'à la réponse immédiate allergique

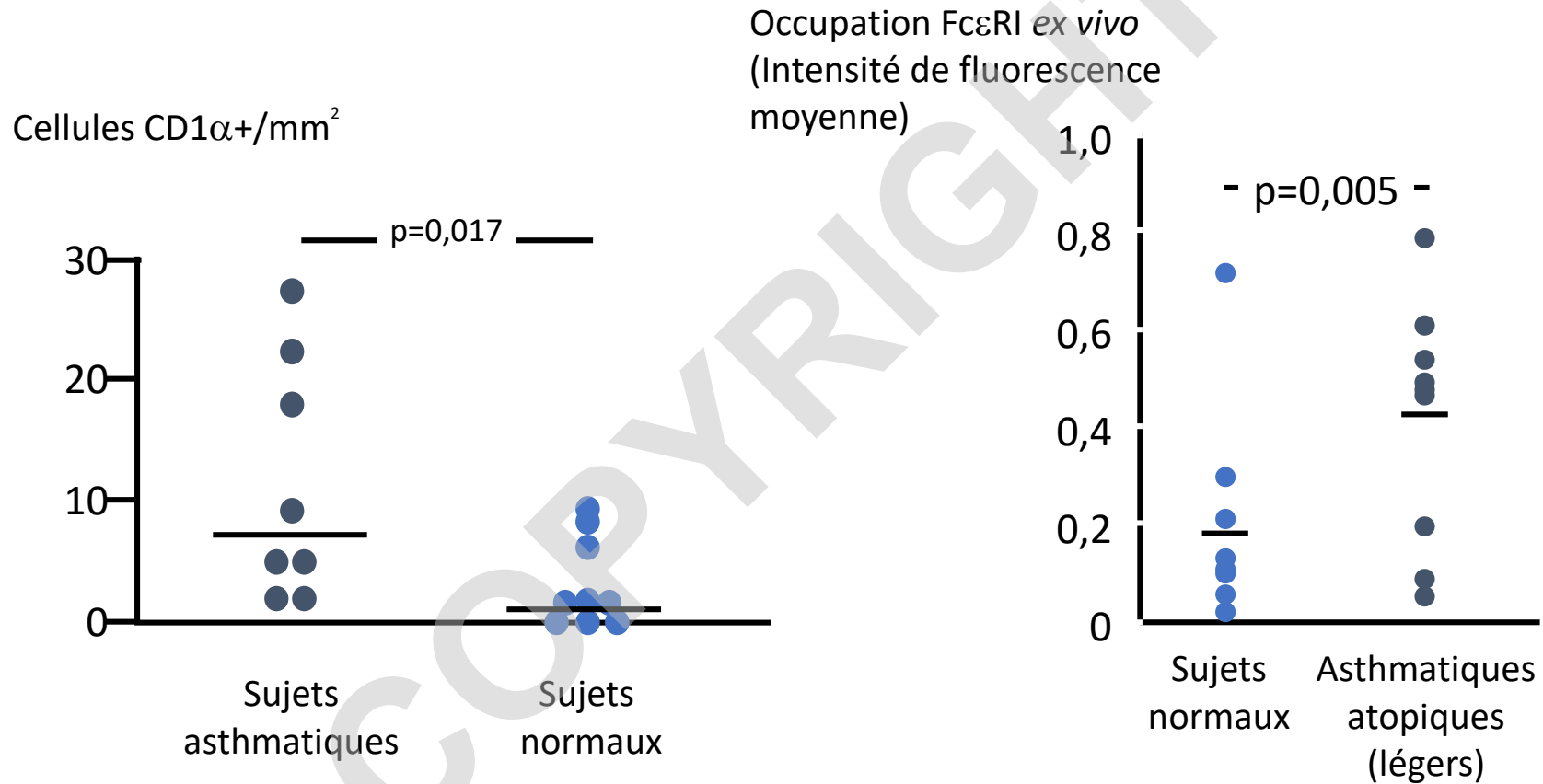
Récepteur FcεRII et régulation de la synthèse d'IgE



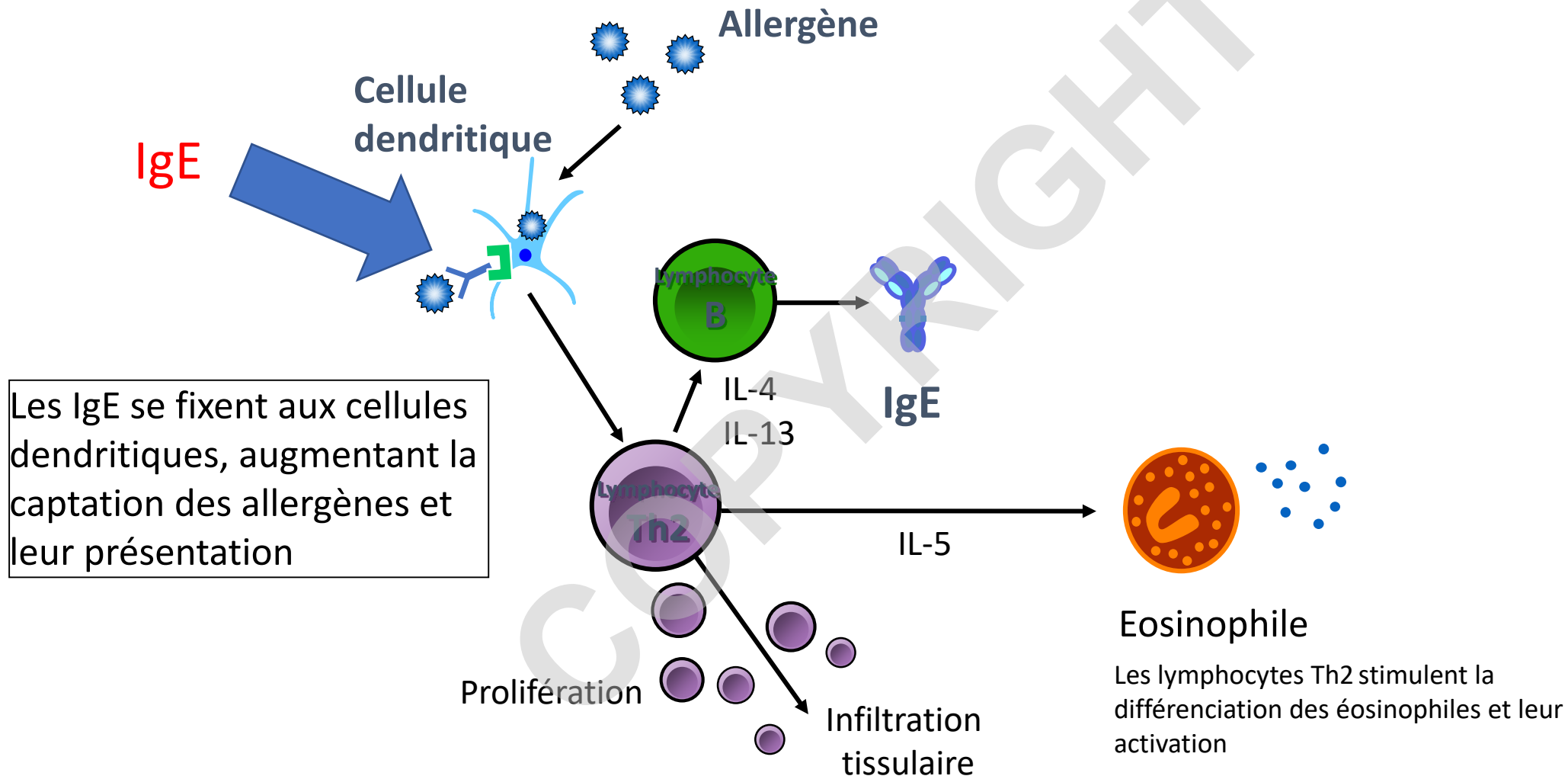
Role du récepteurs FcεRI de type αγ2 dans l'éducation du système immunitaire



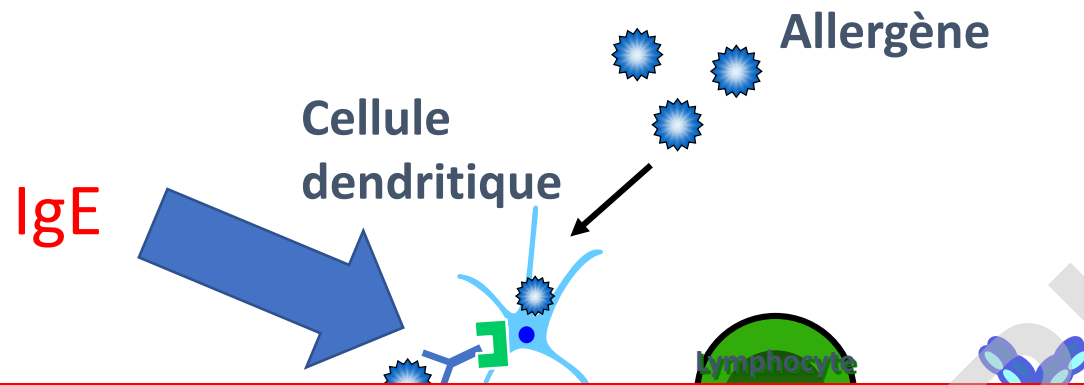
Les cellules dendritiques des sujets asthmatiques expriment plus de récepteurs FcεRI-α et lient plus d'IgE



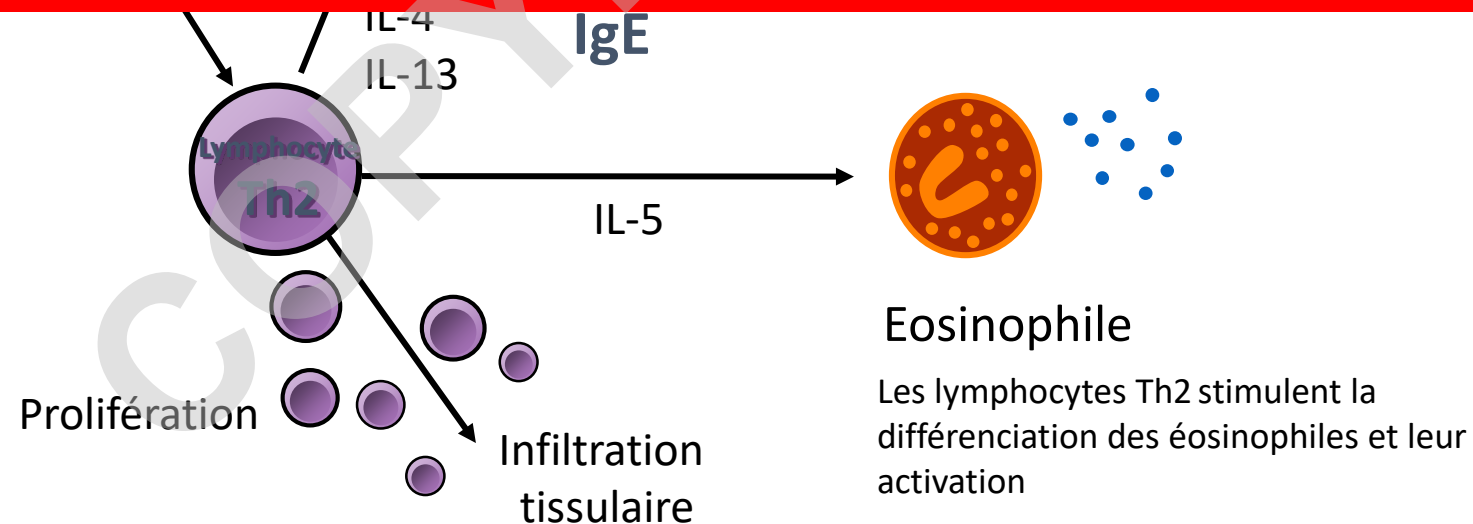
IgE et cellules dendritiques: augmentation de la polarisation T2



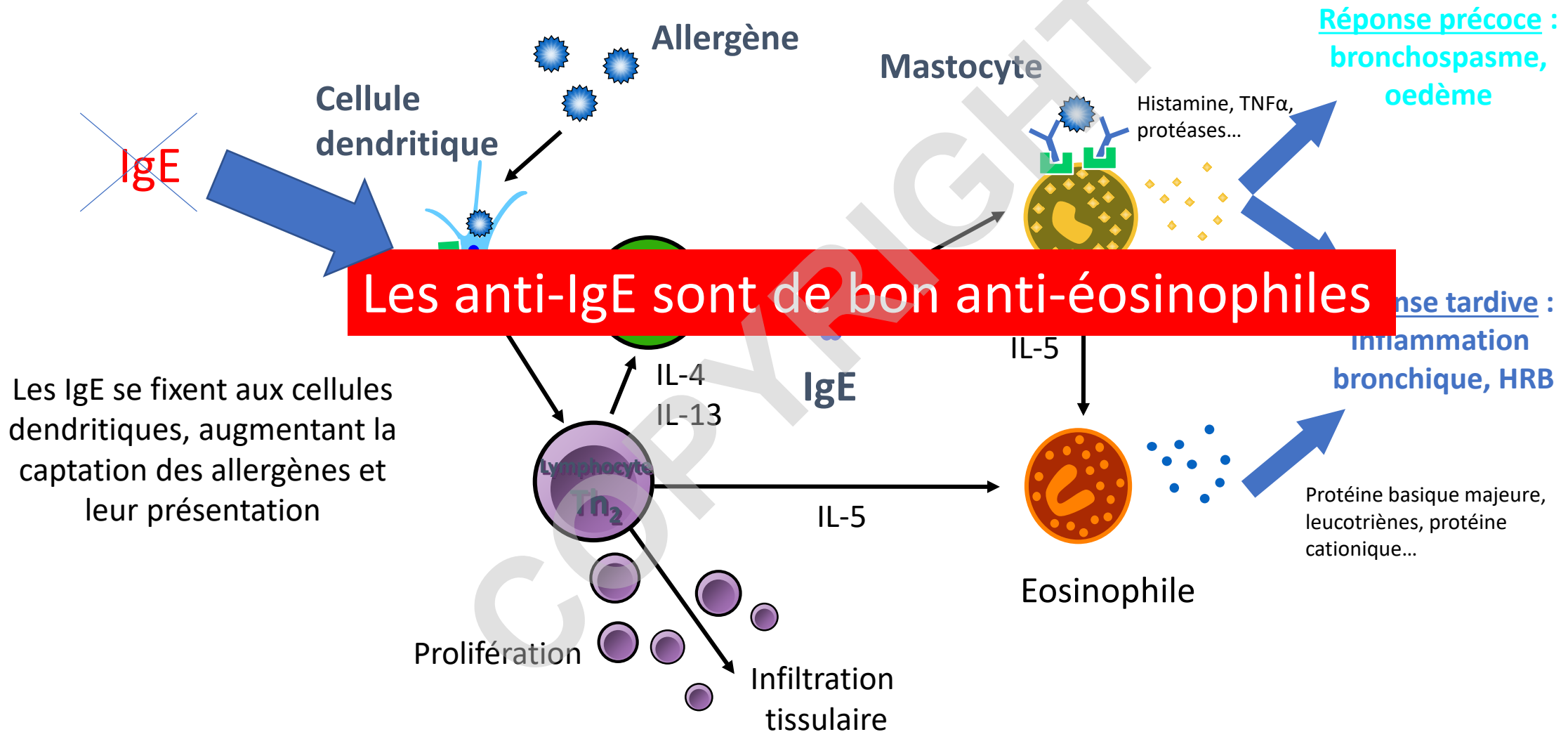
IgE et cellules dendritiques: augmentation de la polarisation T2



Les IgE ne sont pas qu'en aval du mécanisme allergique mais en amont



IgE et asthme allergique



Hyper IgE: le cercle vicieux...

Enlever les IgE = rééducation du système immunitaire?

Effet des anti-IgE sur les exacerbations selon le taux d'éosinophiles

L'efficacité des anti-IgE est meilleure... si on a des éosinophiles $> 0.25\text{G/L}$

Anti-IgE = anti-éosinophiles dans l'asthme T2 allergique

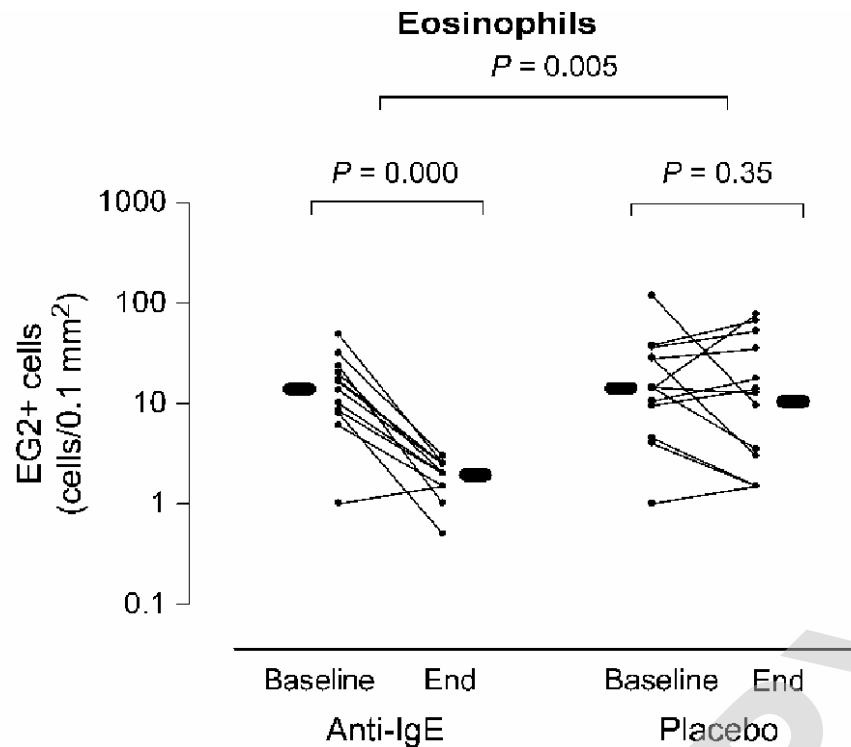


Figure 4. Biopsy eosinophils. Individual values of eosinophils at baseline and end of the study in anti-IgE and placebo treated patients. Horizontal bars are median.

L'administration d'anti-IgE réduit l'infiltration des éosinophiles dans la muqueuse bronchique

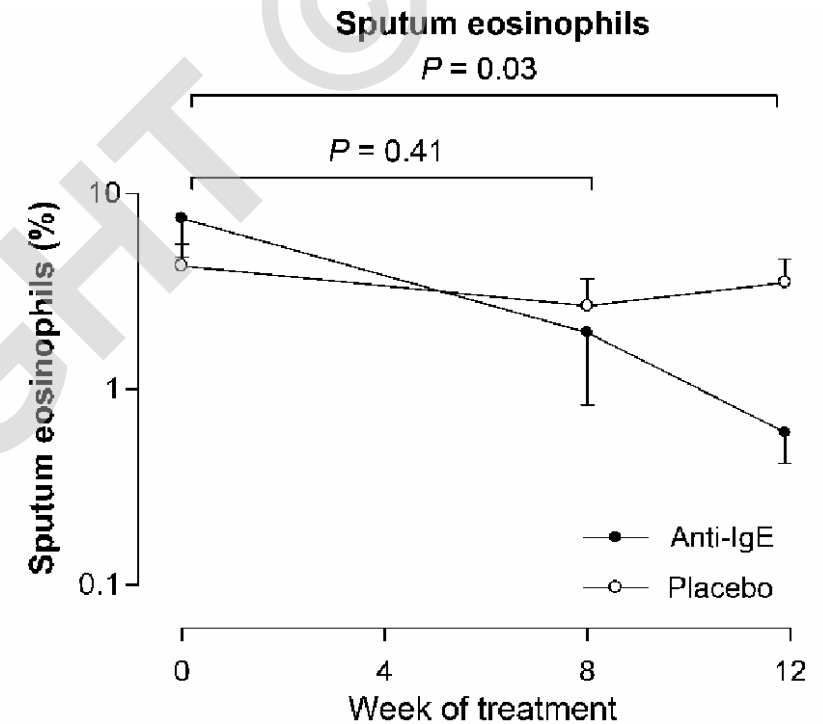
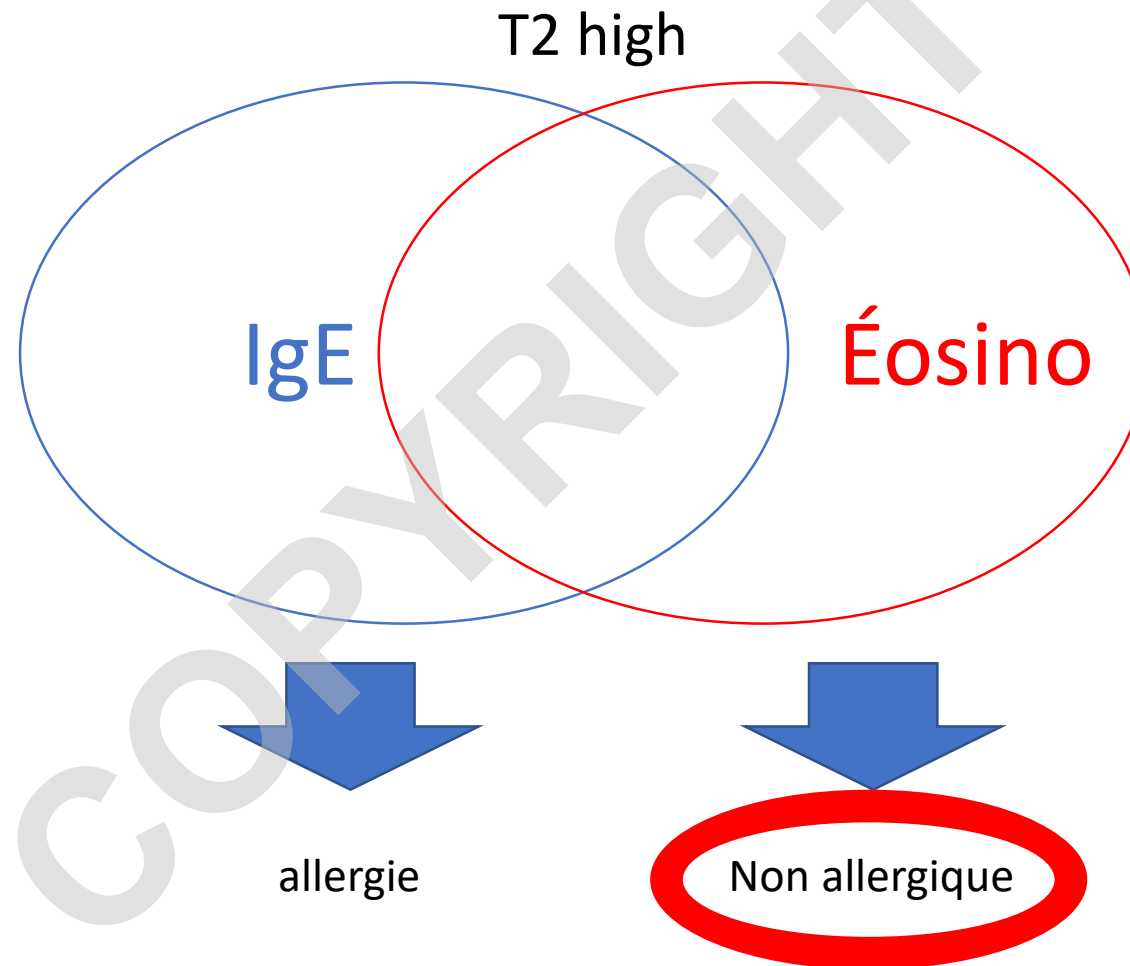


Figure 7. Sputum eosinophils. Change in sputum eosinophils from baseline to 8 weeks and at the end of the study for anti-IgE (closed circles) and placebo (open circles).

L'administration d'anti-IgE réduit les éosinophiles dans le sputum

Asthme T2 (éosinophilique)



Définition actuelle de l'asthme hyperéosinophilique

COPYRIGHT ©

Asthme sévère hyperéosinophilique

Consensus ERS/ATS définit l'AS éosinophilique par un ensemble de critères comprenant :

- Critères Majeurs

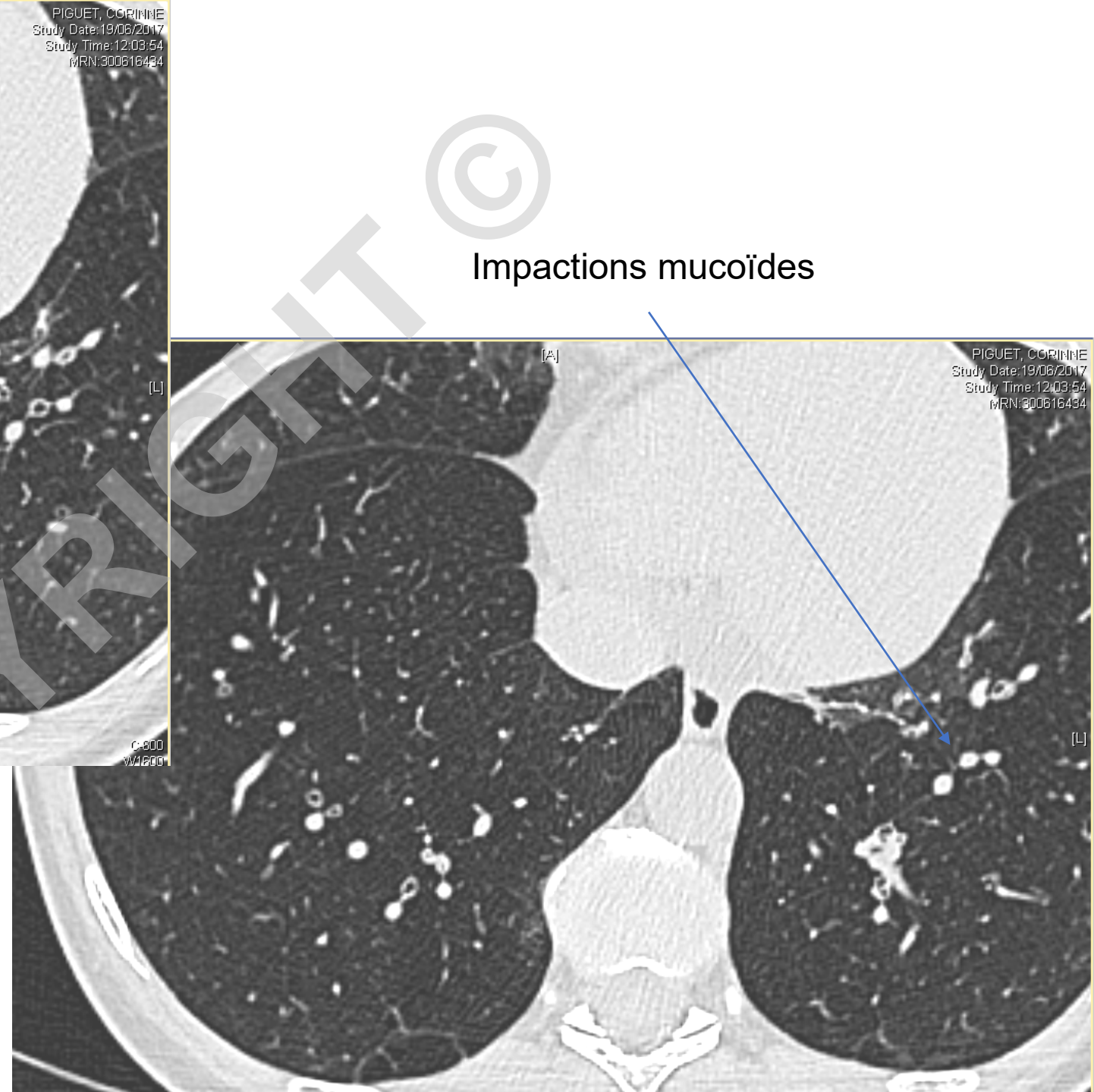
- I. Un diagnostic d'AS
- II. **Présence élevée d'éosinophiles (dans le sang ou dans les expectorations ≥ 2 reprises)**
- III. Exacerbations fréquentes (≥ 2 par an)
- IV. Dépendance (continue ou intermittente) aux CSO pour contrôler l'asthme

- Critères Mineurs

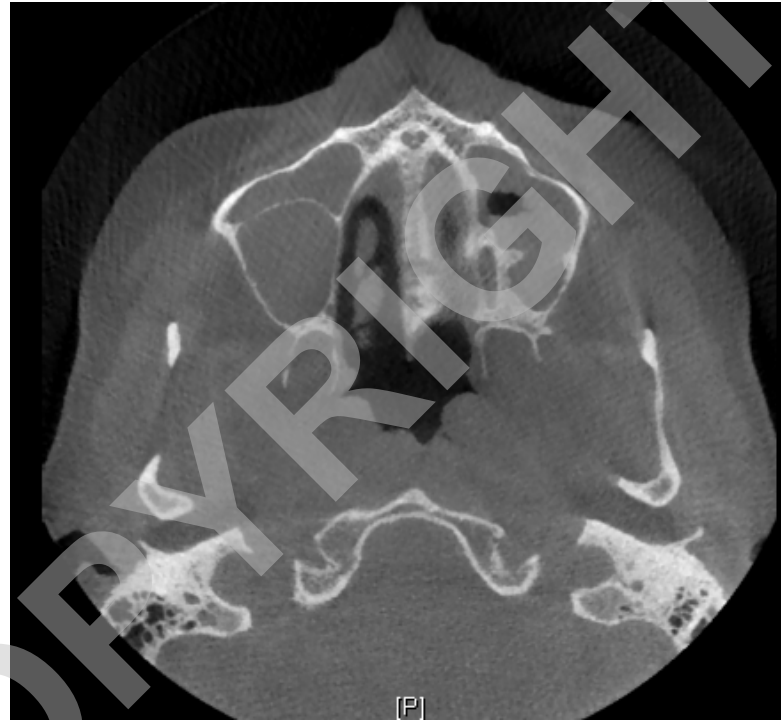
- I. **Asthme d'apparition tardive**
- II. Maladie des voies respiratoires supérieures (i.e., rhinosinusite chronique, souvent avec PN)
- III. Obstruction des voies aériennes
- IV. air trapping/ présence de bouchons de mucus



Élargissement de la paroi bronchique

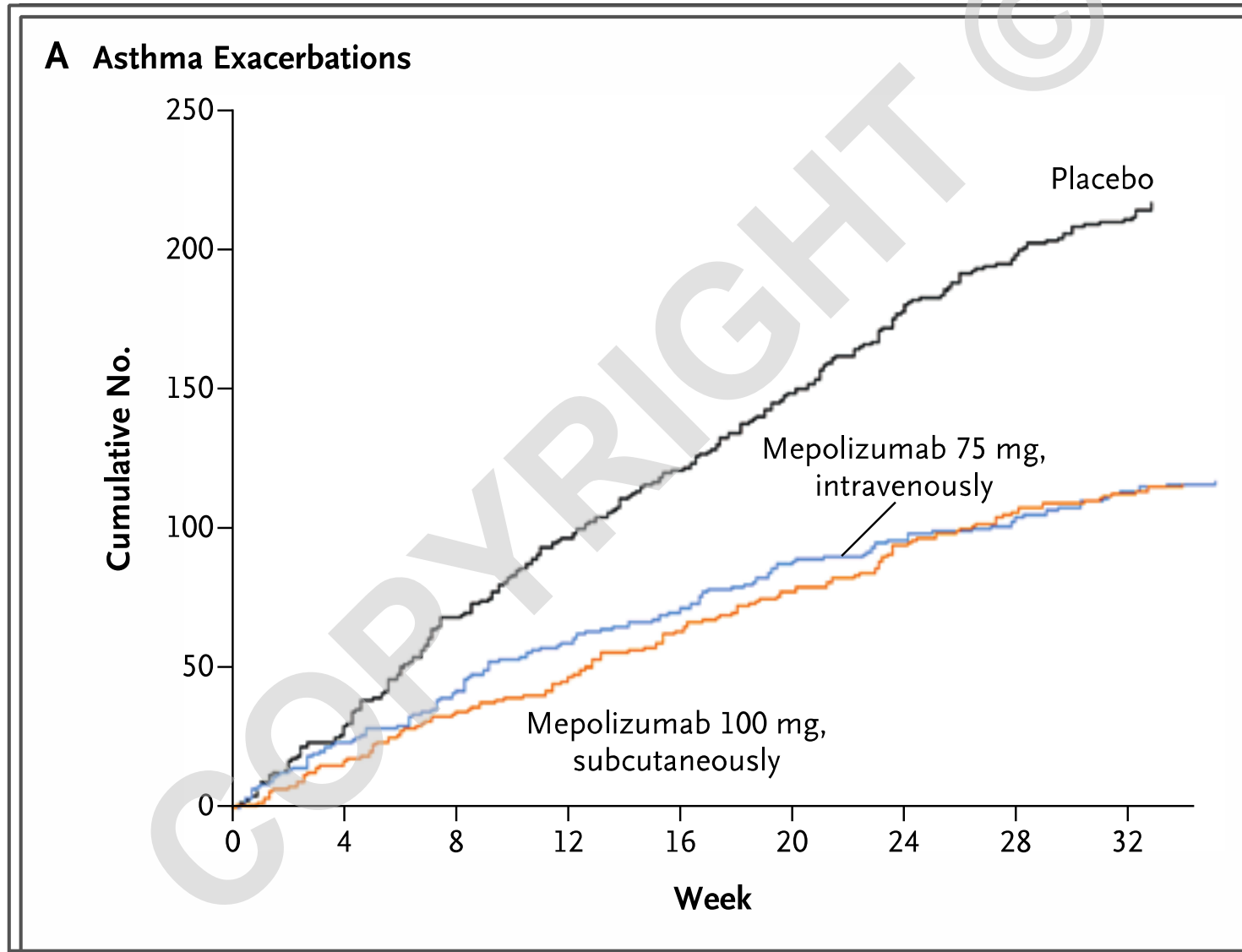


Impactions mucoïdes



Sinusite chronique+/-PNS

Effet du mepolizumab sur les exacerbations



- 50%

Effet du mepolizumab
sur l'infiltrat éosinophile
bronchique et LBA

BAL Eosinophil count
(%)

Bronchial wash eosinophils
(%)

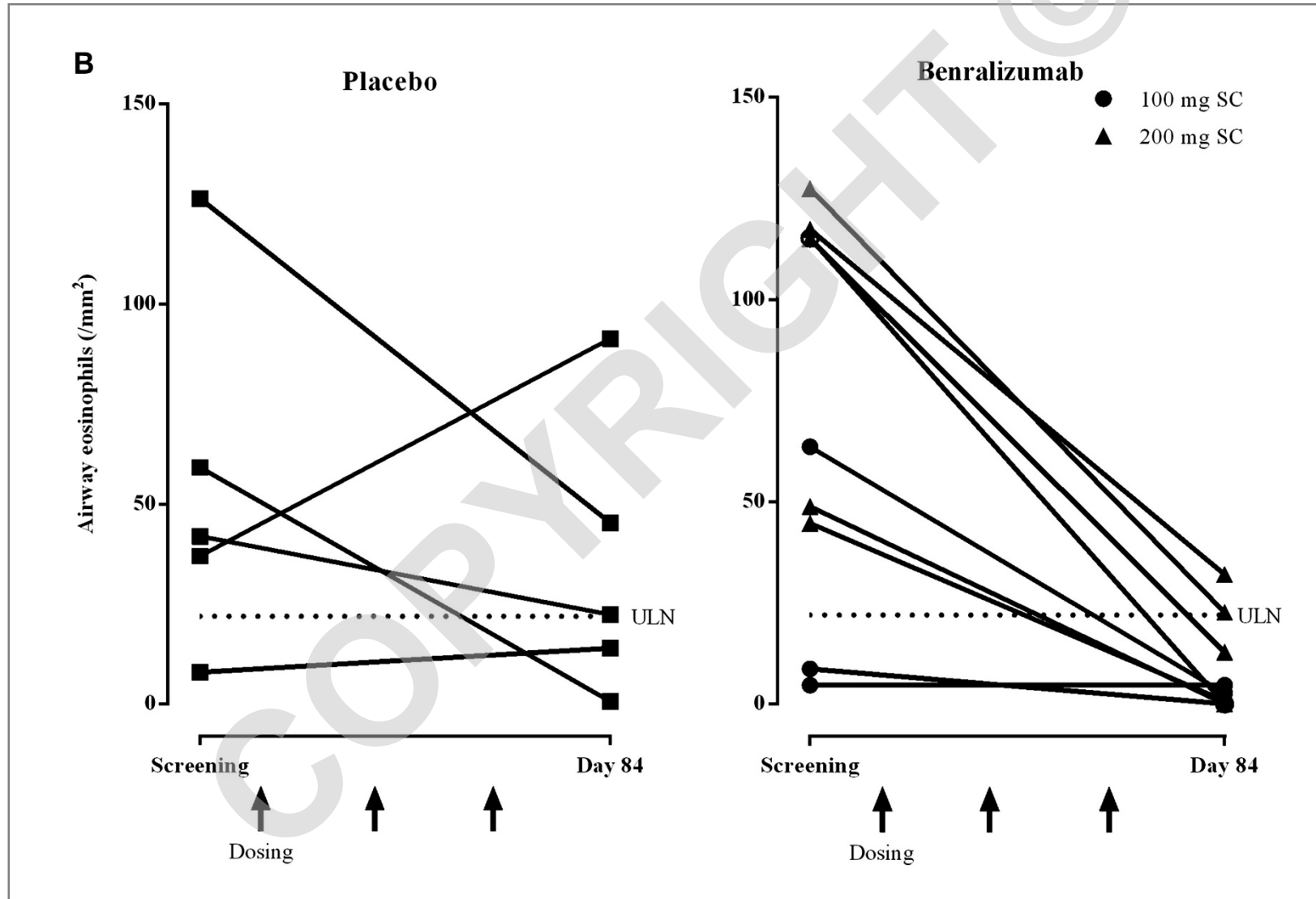
Pre Treatment Post Treatment

BAL Eosinophil count
(%)

Bronchial wash eosinophils
(%)

Pre Treatment Post Treatment

Benralizumab déplete les éosinophiles dans les bronches



Benralizumab déplete les éosinophiles dans les expectorations

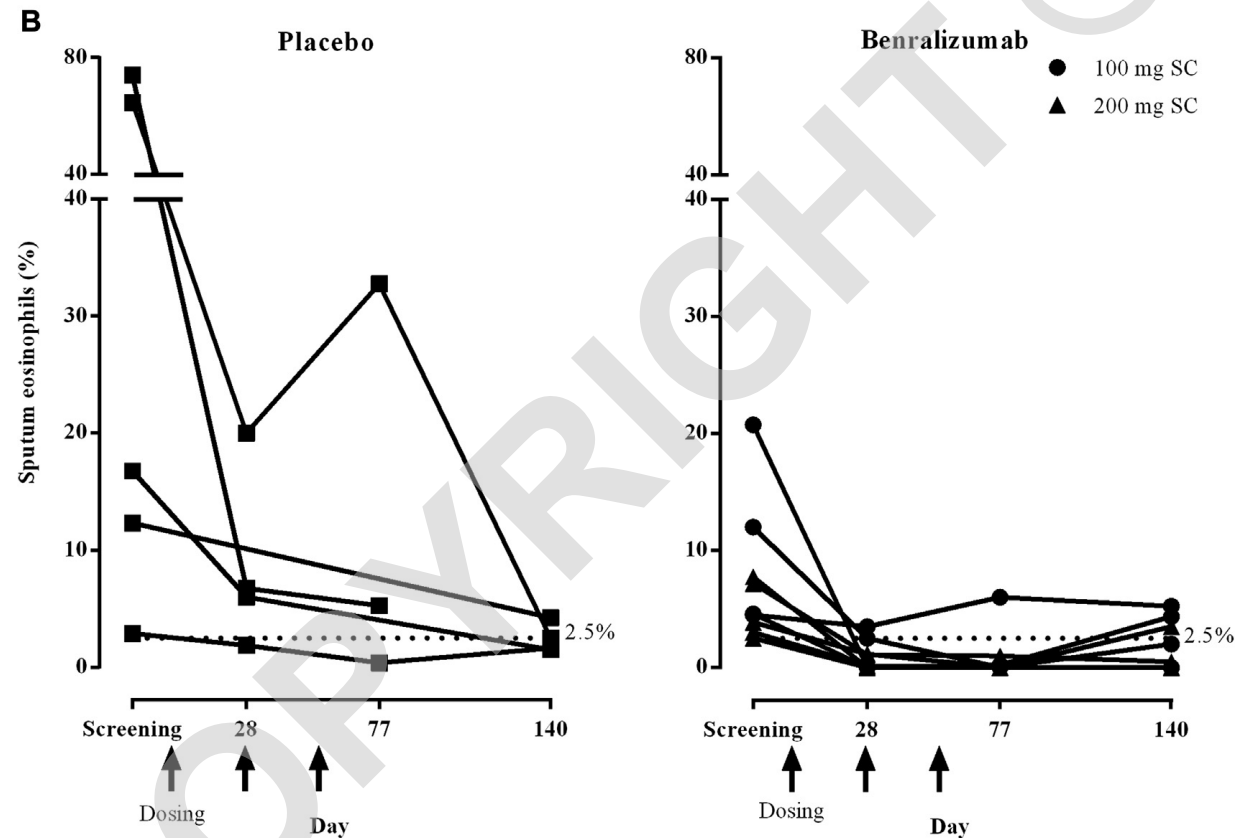
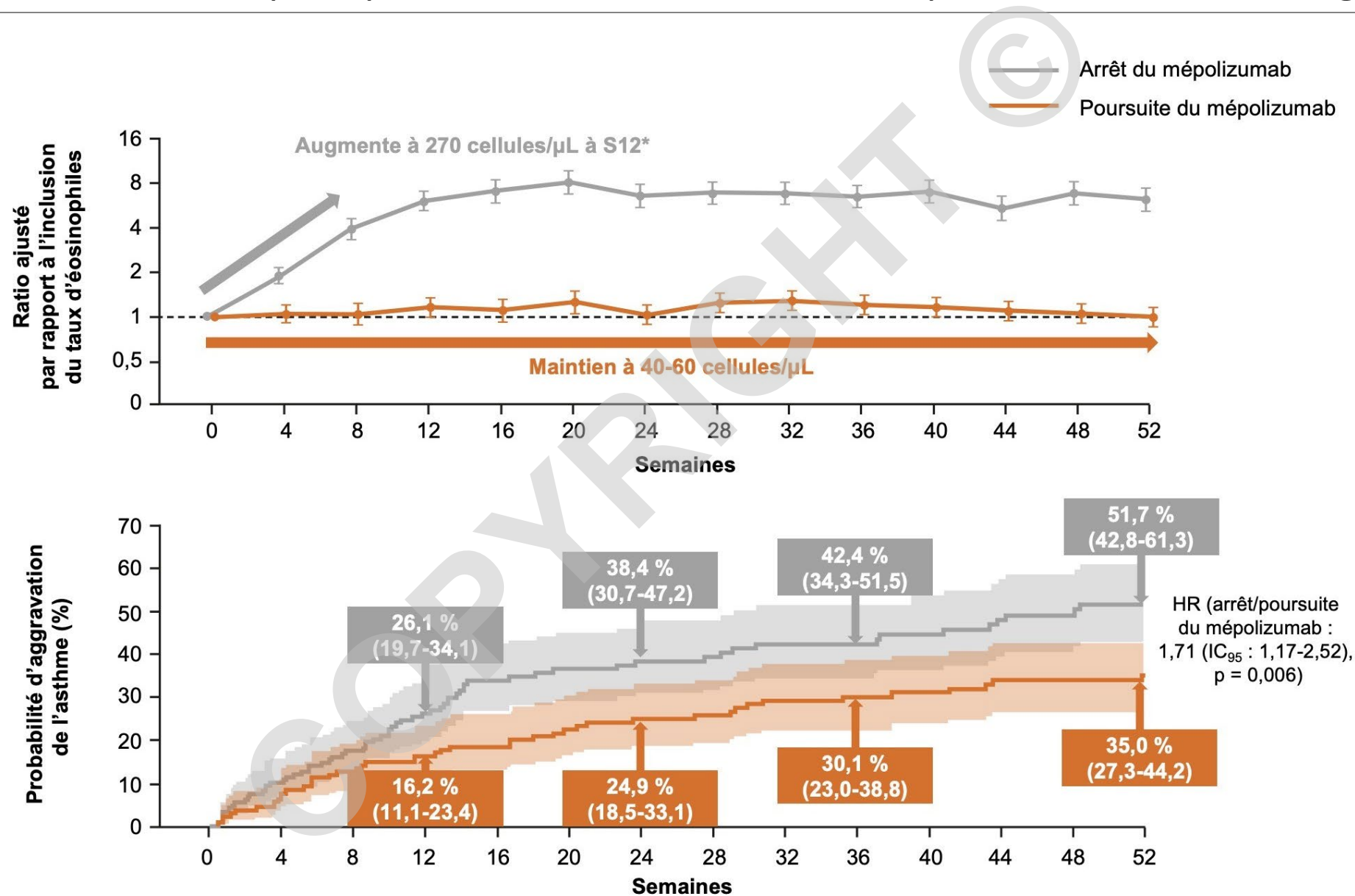


FIG 3. Sputum eosinophil counts (as a percentage) for individual subjects (ATP population). **A**, Cohort 1 (intravenous [IV]): placebo, $n = 5$; 1 mg/kg benralizumab, $n = 7$. One subject in the benralizumab group completed the study but did not have sputum induction after screening and is not included in this figure. An additional subject discontinued the study but provided sputum at screening and day 21; these data are included in this figure. **B**, Cohort 2 (subcutaneous [SC]): placebo, $n = 5$; 100 mg of benralizumab, $n = 4$; 200 mg of benralizumab, $n = 5$. Dashed lines represent the inclusion criteria cutoff point for sputum eosinophil counts (2.5%).

Dans l'asthme éosinophilique: à la remontée des éosinophiles l'asthme se réaggrave



* 16 semaines après l'administration de la dernière dose de mépilizumab en ouvert

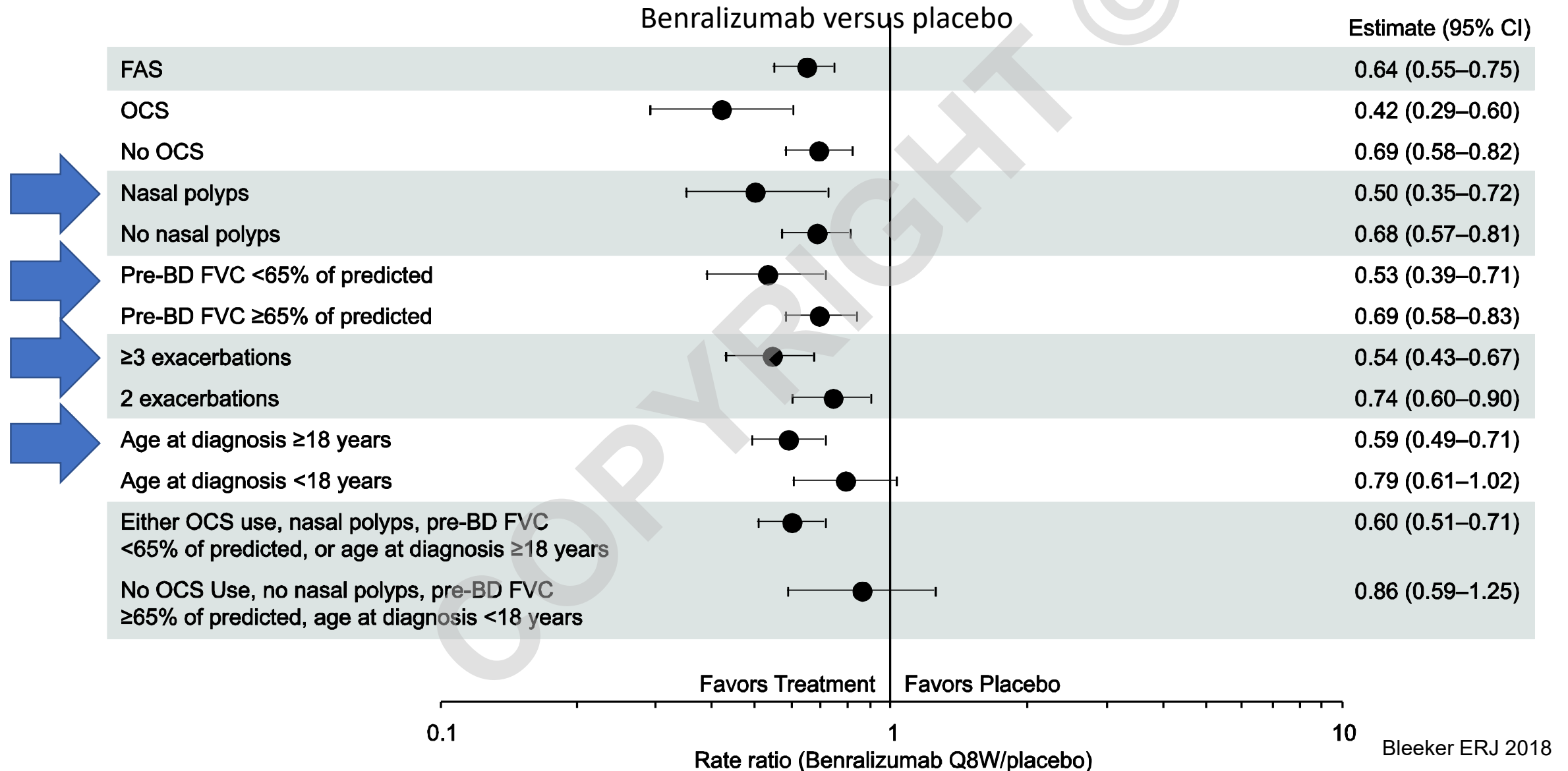
ERS 2020 - D'après Martin N et al., abstr. 5280, actualisé

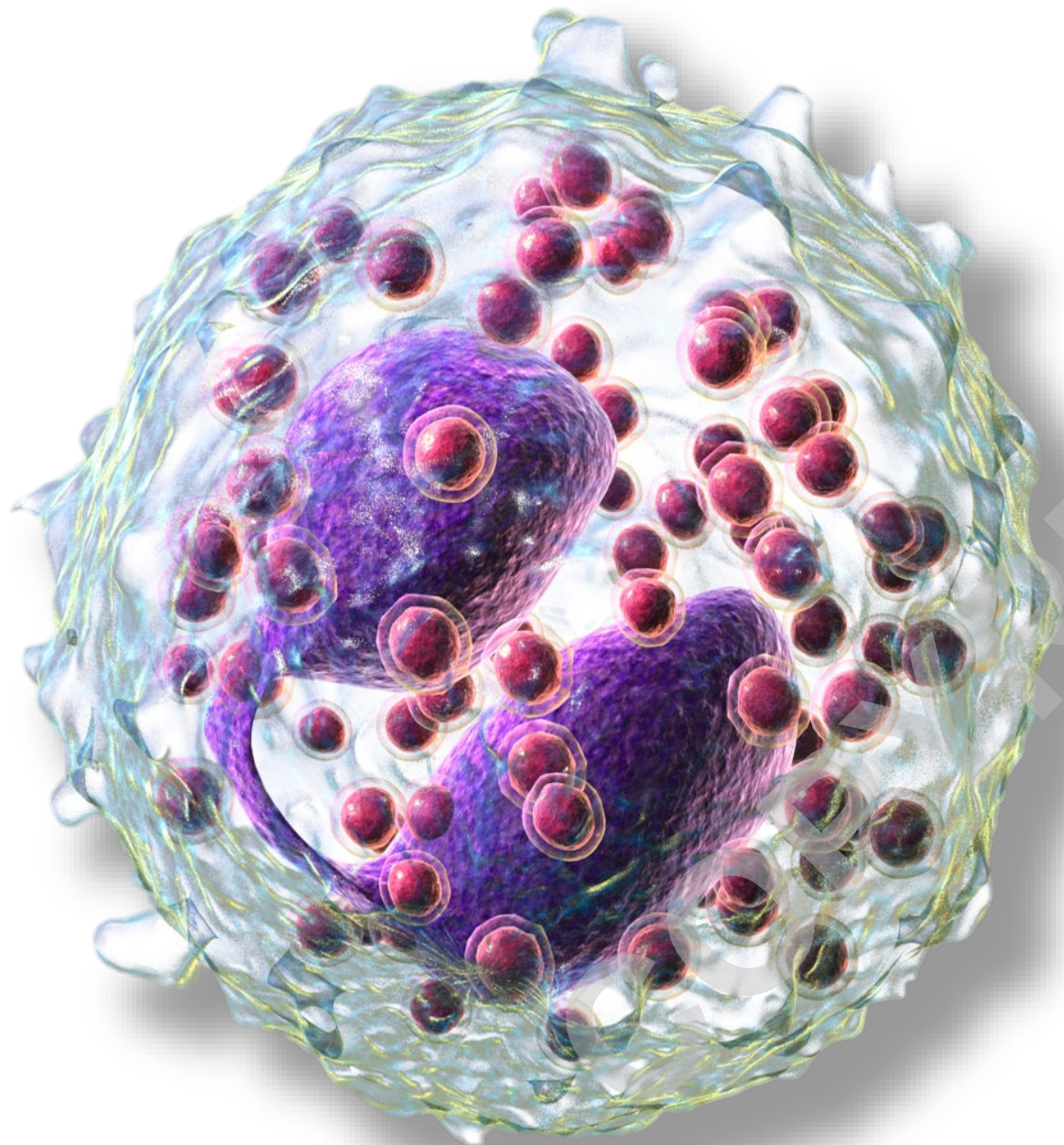
L'asthme sévère hyperéosinophilique non allergique est une « entité » de travail

Pas une entité physiopathologique unique

Où l'éosinophilie sanguine prédit la réponse thérapeutique

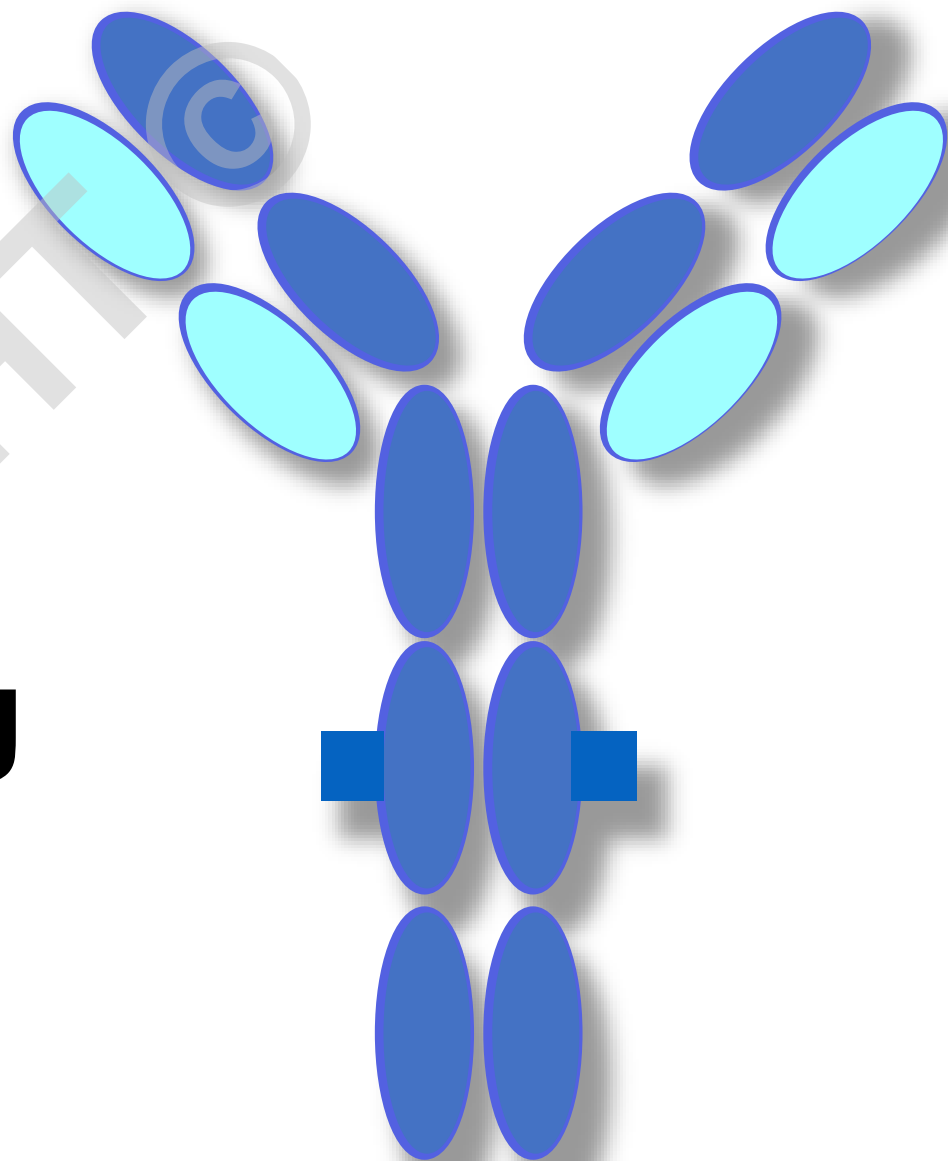
Caractéristiques phénotypiques pour une bonne réponse aux anti-IL-5 (hors éosinophilie)





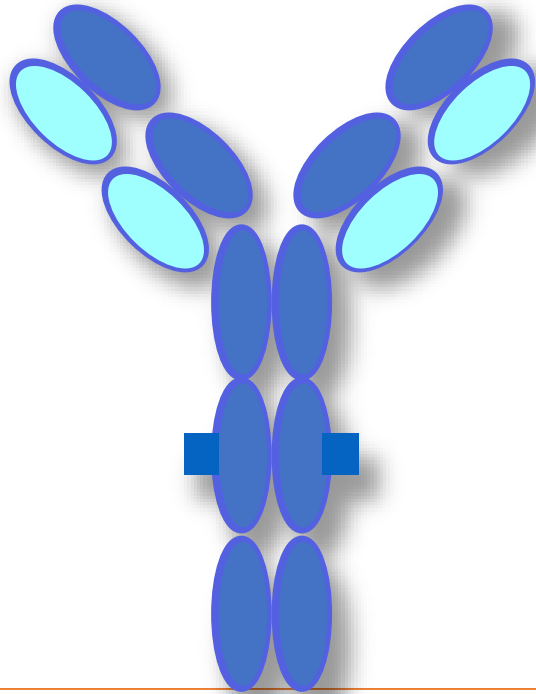
Eosinophiles

OU



IgE

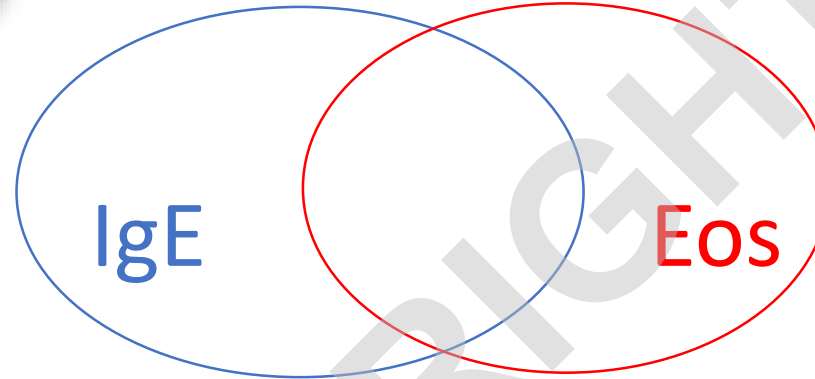
On définit les entités par les cibles thérapeutiques



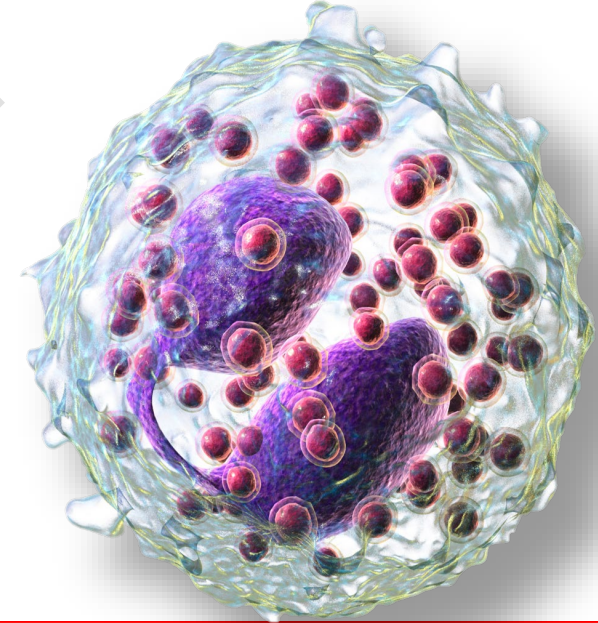
early onset atopic/allergic

Recherche d'allergie à un per annuel
Prick tests +/- IgE spécifiques

T2 high



versus



late onset eosinophilic

T2 high

IgE

Eos

early onset atopic/allergic

Recherche d'allergie à un per annuel
Prick tests +/- IgE spécifiques

versus

late onset eosinophilic

Anti-IgE

FeNO > 19.5 ppm
Eos > 260

Critères prédictifs

EOS > 150 c/mL
(AMM benra > 300 c/mL)

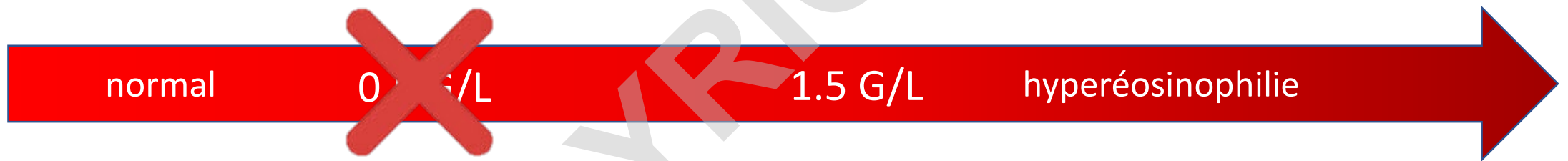
Anti-IL5/5R

Selon GINA et ERS/ATS 2019

Asthme et hyperéosinophilie



Asthme et hyperéosinophilie



Asthme et hyperéosinophilie

Une seule entité?

Taux normal d'éosinophile

Seuil « T2 »

Seuil AMM anti IL-5/IL-5R



NAEB*

Asthme allergique

ABPA

Asthme-PNS-Widal

Asthme éosinophilique

« SHE » avec atteinte bronchique

EGPA sans ANCA

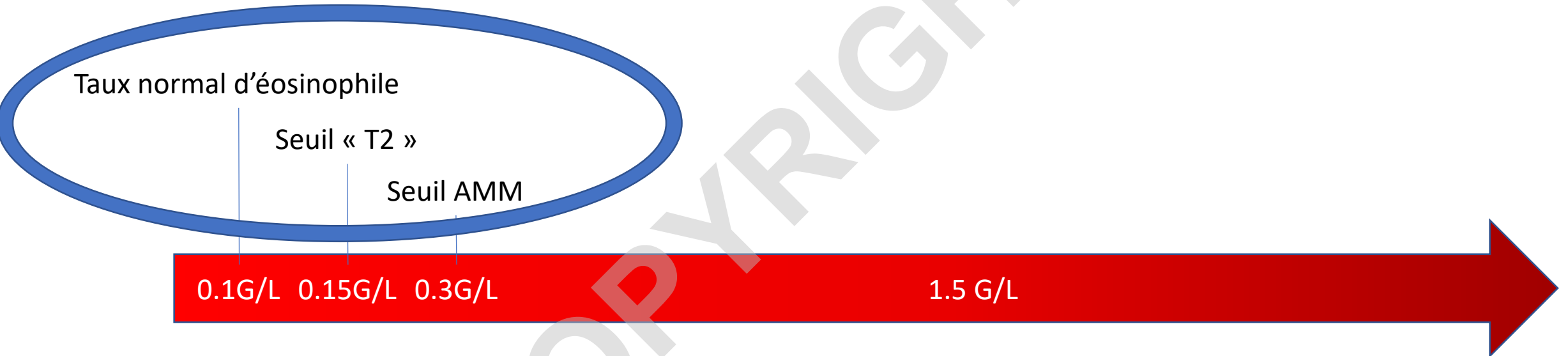
*Nonasthmatic Eosinophil Bronchitis.

Changement de maladie?

Asthme et hyperéosinophilie

Une seule entité?

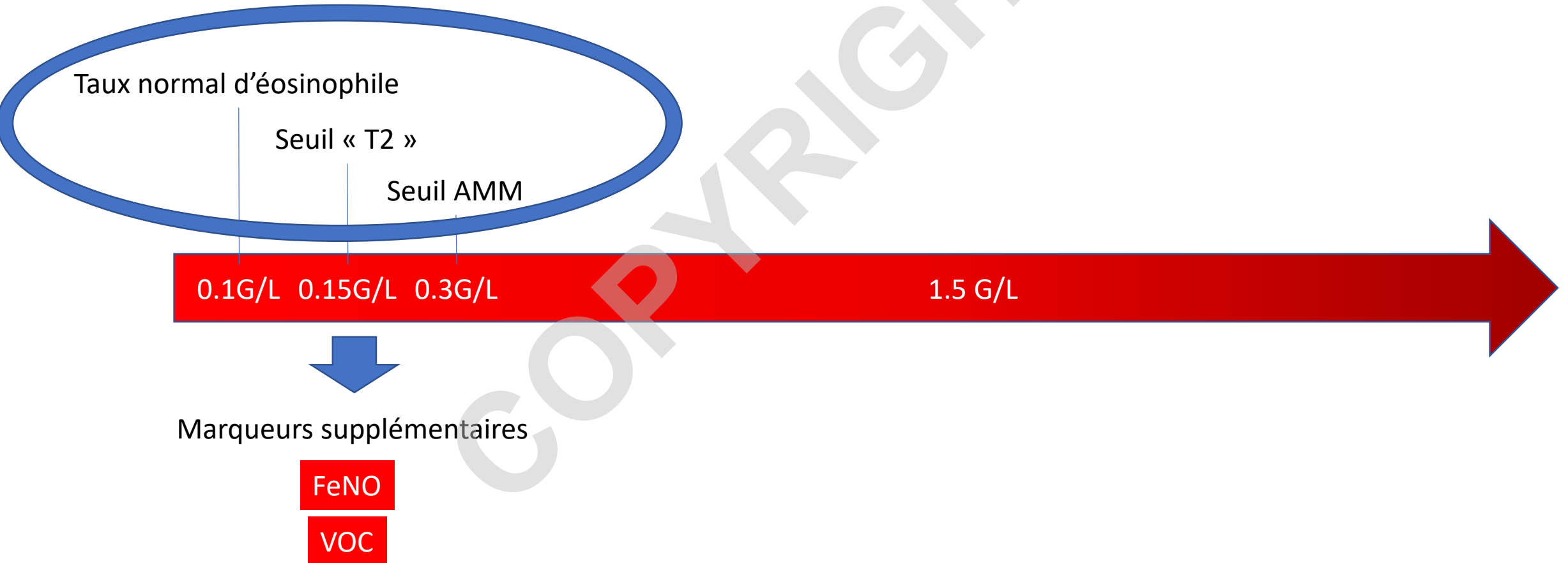
Zone de recoupement physiologique et pathologique



Asthme et hyperéosinophilie

Une seule entité?

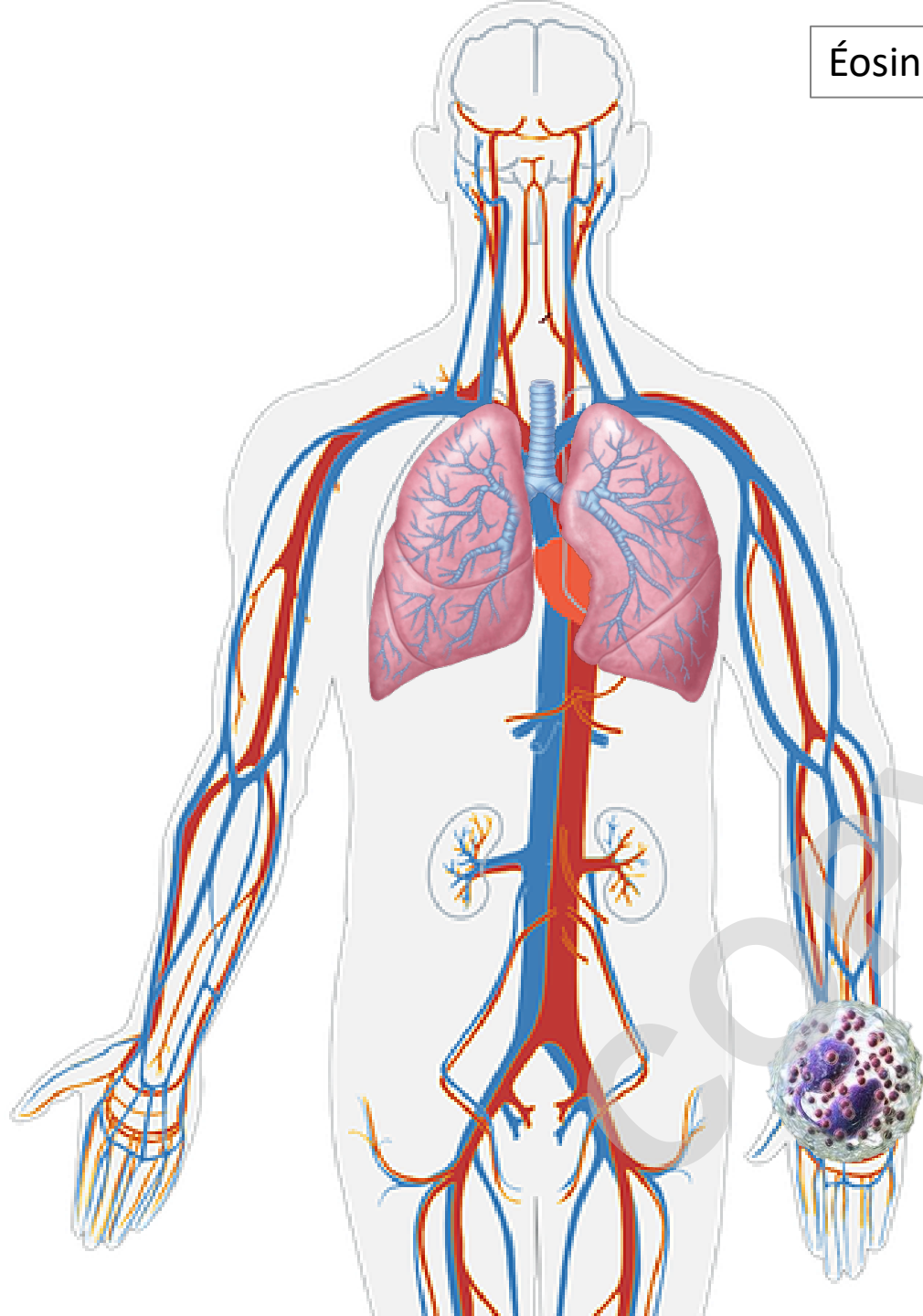
Zone de recoupement physiologique et pathologique



ce n'est pas l'importance de éosinophilie sanguine qui fait l'asthmatique

... on est déjà en retard

Éosinophile: l'appel des bronches



On peut avoir beaucoup d'éosinophiles qui tournent dans le sang sans arriver dans les bronches

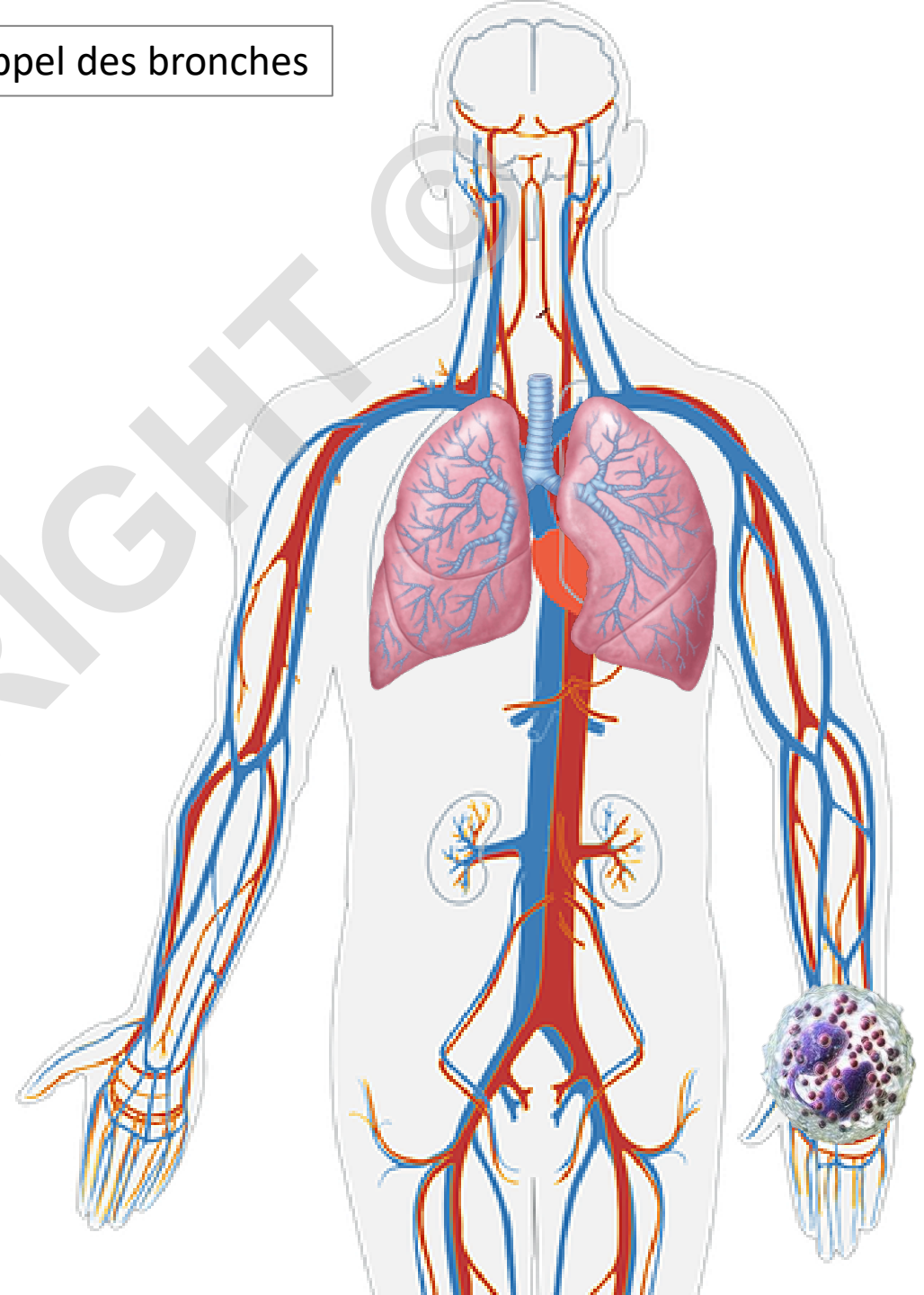
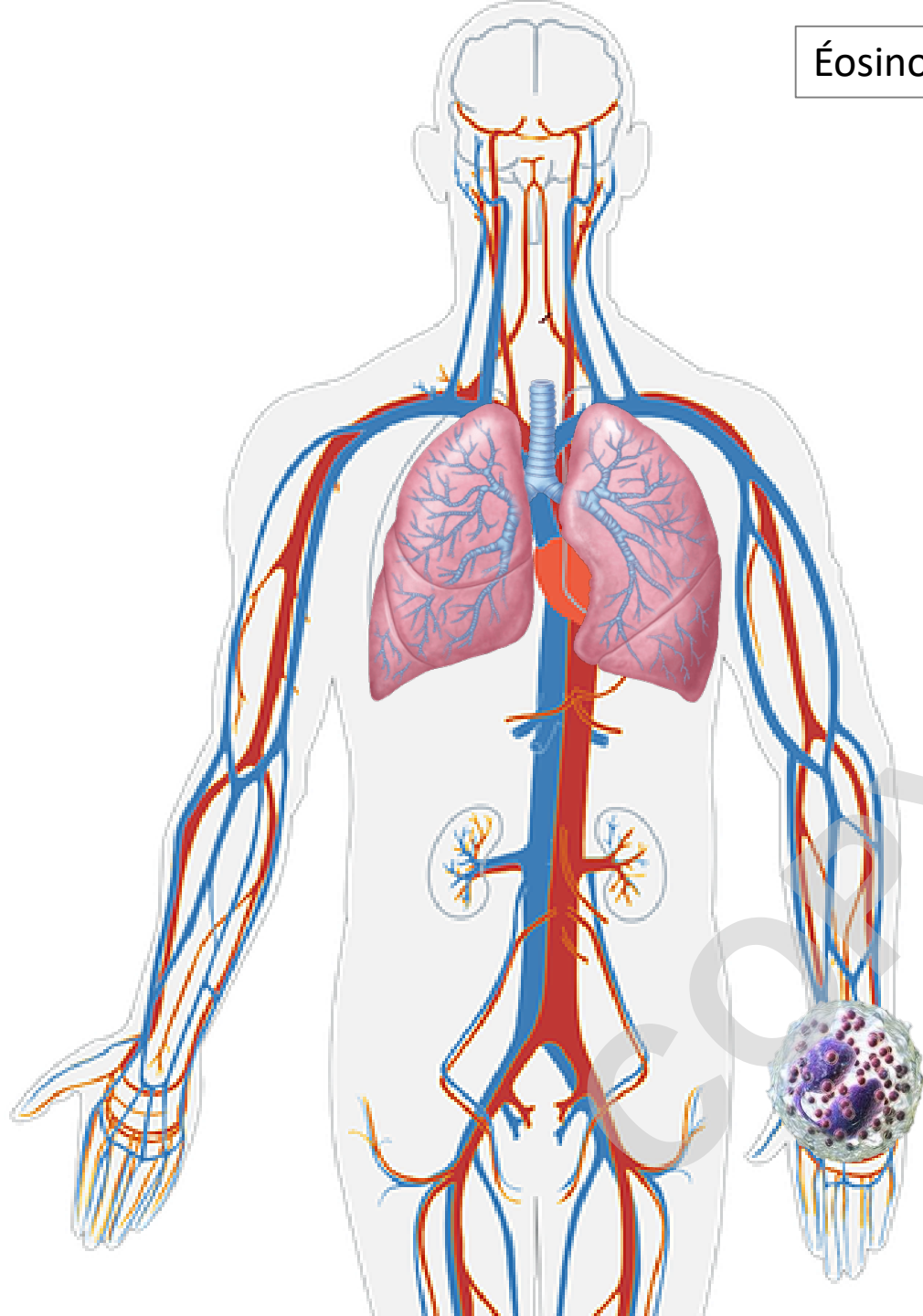
Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations

Yun-Yun K. Chen, BS,^a Paneez Khoury, MD,^a JeanAnne M. Ware, MSN, CRNP,^a Nicole C. Holland-Thomas, MSN,^b
Jennifer L. Stoddard, BS,^c Shakuntala Gurprasad, BS,^c Amy J. Waldner, BA,^a and Amy D. Klion, MD^a *Frederick and
Bethesda, Md*

JACI 2015

Clinical implications: A subset of patients who present with unexplained marked eosinophilia (AEC > 1500/ μ L) and no clinical manifestations attributable to eosinophilia appear to have a benign prognosis and can be followed closely without therapy.

Éosinophile: l'appel des bronches



Conclusion

Il ne suffit pas d'avoir des éosinophiles (même beaucoup) pour devenir asthmatique

L'origine des éosinophiles n'est pas la même selon les phénotypes d'asthme (asthme allergique précoce/asthme tardif éosinophilique)

Dans l'asthme éosinophilique: ce n'est pas tant le taux d'éosinophile qui compte que la « nature » de la bronche

Toute élévation de l'éosinophilie sanguine sur un terrain « asthmatique » donnera une atteinte bronchique

La valeur de 0.5 G/L n'a aucune pertinence épidémiologique ou clinique