

# ASTHME BRONCHIQUE NON CONTRÔLÉ : importance des phénotypes et de l'inflammation éosinophilique locale et systémique

F. SCHLEICH (1), R. LOUIS (2)

**RÉSUMÉ :** L'asthme bronchique est une maladie inflammatoire complexe des voies respiratoires. Le rôle des éosinophiles dans la cascade inflammatoire de la maladie asthmatique est connu de longue date. L'asthme n'est plus considéré comme une seule maladie, mais il existe plusieurs sous-types d'asthme bronchique, aussi appelés phénotypes, dont la réponse au traitement et le pronostic sont variables. La tendance actuelle est de classer les patients porteurs d'un asthme bronchique en différents phénotypes inflammatoires en vue d'évoluer vers une prise en charge thérapeutique personnalisée du patient. L'identification du phénotype inflammatoire requiert l'analyse de l'expectoration induite qui n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers. C'est pourquoi nous avons identifié des marqueurs de substitution pour l'identification des phénotypes. La présence d'éosinophiles dans l'expectoration est ainsi suspectée en cas de présence concomitante d'une élévation du monoxyde d'azote dans l'air exhalé, du taux d'éosinophiles sanguins et du taux d'IgE associés à une obstruction bronchique plus sévère. Nous avons également identifié un groupe d'asthmatiques plus sévères, présentant un moins bon contrôle de l'asthme et un plus grand nombre d'exacerbations, en cas de présence concomitante d'une inflammation éosinophilique locale et systémique.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme bronchique - Eosinophilie - Expectoration induite - Eosinophilie systémique - Contrôle de l'asthme*

## INTRODUCTION

L'asthme bronchique est une maladie inflammatoire complexe des voies respiratoires. Le rôle des éosinophiles dans la cascade inflammatoire de la maladie asthmatique est connu de longue date (1). L'asthme n'est plus considéré comme une seule maladie, mais il existe plusieurs sous-types d'asthme bronchique, aussi appelés phénotypes, dont la réponse au traitement et le pronostic sont variables. Il existe actuellement une tendance à classer les patients porteurs d'un asthme bronchique en différents phénotypes inflammatoires en vue d'évoluer vers une prise en charge personnalisée du patient. L'identification du phénotype inflammatoire requiert l'analyse de l'expectoration induite, ce qui n'est pas disponible dans

## UNCONTROLLED ASTHMA : IMPORTANCE OF PHENOTYPES AND LOCAL AND SYSTEMIC EOSINOPHILIA

**SUMMARY :** Asthma is a complex chronic inflammatory disease of the airways. Eosinophilia is a recognized feature of asthma. Asthma is no more considered as a single disease, but there are several subtypes of bronchial asthma, also called phenotypes, that have therapeutic and prognostic implications. Asthmatics are now classified according to inflammatory phenotypes that allow a personalized therapy. Phenotype identification requires induced sputum analysis that is not widely available. In this context, we have identified surrogate markers for inflammatory phenotypes. An eosinophilic phenotype can be suspected in case of concomitant increase of exhaled nitric oxide, blood eosinophils, IgE levels and airway obstruction. We have also identified a subgroup of asthmatics exhibiting diffuse local and systemic eosinophilia. This subgroup has a more severe asthma, a lower asthma control and a higher number of exacerbations.

**KEYWORDS :** *Bronchial asthma - Eosinophilia - Induced sputum - Systemic eosinophilia - Asthma control*

tous les centres hospitaliers. C'est pourquoi nous avons identifié des marqueurs de substitution pour l'identification des phénotypes. Nous avons également recherché l'importance de ces marqueurs, pris seuls ou en combinaison, comme marqueurs de sévérité et de pronostic de la maladie bronchique.

## PHÉNOTYPES INFLAMMATOIRES D'ASTHME BRONCHIQUE

La technique de l'expectoration induite a permis d'évaluer la proportion de phénotypes inflammatoires dans l'asthme. On distingue quatre phénotypes inflammatoires qui ont une valeur pronostique et thérapeutique. Le phénotype le plus fréquemment rencontré dans une population générale d'asthmatiques est le phénotype éosinophilique, défini par la présence de  $\geq 2-3\%$  d'éosinophiles dans l'expectoration induite (2, 3) et qui concerne 41% des asthmatiques. Le phénotype paucigranulocytique (40%) est caractérisé par l'absence d'inflammation éosinophilique et neutrophilique. L'asthme neutrophilique, défini par la présence de plus de 76% de neutrophiles dans l'expectoration induite (4) représente 16% des asthmatiques alors que le phénotype mixte granulocytique

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège. GIGA Research Group, Université de Liège.

représente seulement 3% des asthmatiques, toutes sévérités confondues. Plusieurs études ont mis en évidence une bonne réponse au traitement par corticostéroïdes chez les patients porteurs d'un phénotype éosinophilique (2, 5) alors que le phénotype paucigranulocytaire, et particulièrement le phénotype neutrophilique (2), semble être insensible aux corticostéroïdes inhalés (5). Dans l'asthme sévère, il semble que les phénotypes non éosinophiliques soient améliorés par l'administration de macrolides à petites doses (6, 7). Il y a donc un intérêt thérapeutique à classer les patients en fonction de leur inflammation bronchique.

#### MARQUEURS DE SUBSTITUTION À L'EXPECTORATION INDUITE

La réalisation d'une expectoration induite est complexe, prend du temps, est coûteuse et nécessite un technicien qualifié. Peu de centres réalisent cette exploration à l'heure actuelle en Belgique.

Devant la difficulté et le coût de la réalisation d'une expectoration induite, nous avons cherché à identifier des marqueurs de substitution de la présence de ces phénotypes inflammatoires. Dans une étude rétrospective, nous avons montré que le taux de NO dans l'air exhalé (3, 8), les éosinophiles du sang (3), le taux d'IgE (3) et l'indice de Tiffeneau (3) étaient des marqueurs prédictifs indépendants de la présence d'un phénotype éosinophilique. Nous avons confirmé ces données dans une étude prospective (3). La combinaison de ces différents marqueurs indépendants, par l'utilisation d'une formule complexe (3), permet d'évaluer la probabilité de présence d'un phénotype éosinophilique cortico-sensible. La recherche de marqueurs d'une inflammation neutrophilique a identifié l'âge et la capacité résiduelle fonctionnelle comme marqueurs prédictifs indépendants d'une inflammation neutrophilique, mais leur combinaison a donné une mauvaise sensibilité et une mauvaise spécificité pour cette prédiction (3). Nous manquons actuellement de marqueurs spécifiques de l'inflammation neutrophilique des voies respiratoires.

Dans l'asthme, les éosinophiles de l'expectoration sont corrélés aux éosinophiles du sang (3, 9-11) et les éosinophiles du sang sont d'ailleurs considérés comme étant de bons marqueurs de prédiction de la présence de > 2-3% d'éosinophiles dans l'expectoration (seuil de 220/mm<sup>3</sup> ou 3%) (3, 12). La sensibilité et la spécificité du taux d'éosinophiles sanguins pour la prédiction

d'éosinophiles en excès dans l'expectoration sont cependant de moins de 80% et il existe des patients qui présentent des discordances entre inflammation locale et systémique.

Une intense controverse existe en ce qui concerne le rôle des éosinophiles comme acteurs-clés dans la sévérité de l'asthme (13-24). Certaines études ont analysé les éosinophiles des voies respiratoires dans le lavage broncho-alvéolaire (24), l'expectoration induite (14, 15, 17, 19-21) et les biopsies bronchiques (22, 23) alors que d'autres se sont focalisées sur l'inflammation systémique par la mesure des éosinophiles sanguins (23). Alors que les corticostéroïdes inhalés, traitement recommandé chez la majorité des asthmatiques, permettent une diminution de l'inflammation éosinophilique dans les voies aériennes et améliorent le contrôle de l'asthme (25), leur effet sur l'inflammation éosinophilique systémique est relativement faible aux doses habituelles (26). Au contraire, les nouveaux traitements biologiques dirigés contre l'interleukine-5 diminuent très fortement les éosinophiles du sang, un effet qui a été associé à une réduction des exacerbations (27) et à une amélioration du contrôle de l'asthme (28, 28).

#### PHÉNOTYPE ÉOSINOPHILIQUE : INFLAMMATION LOCALE ET/OU SYSTÉMIQUE ?

Dans un travail tout récent, nous avons classé les patients en fonction du compartiment local et/ou systémique de leur inflammation éosinophilique. Nous avons retenu comme seuil d'inflammation éosinophilique des valeurs que l'on doit considérer comme anormales en fonction d'une population de sujets sains, c'est-à-dire  $\geq 3\%$  dans les expectorations et  $\geq 400/\mu\text{l}$  dans le sang. Les patients ne présentant pas de signe d'inflammation éosinophilique constituent le groupe le plus important (49%). Ceux présentant une inflammation éosinophilique isolée des voies respiratoires représentent 25%, alors que ceux ayant une inflammation systémique isolée ne sont retrouvés que dans 7% des cas. Les patients combinant inflammation locale et systémique constituent 19% des asthmatiques. Le traitement par corticostéroïdes inhalés était similaire dans les différents groupes. Comparés aux asthmatiques non éosinophiliques, ceux présentant une inflammation éosinophilique de l'expectoration étaient plus souvent des hommes, atopiques, avec un taux plus élevé d'IgE sériques, un VEMS et un indice de Tiffeneau inférieurs et une hyperréactivité bronchique plus prononcée, de même qu'une réversibilité

plus intense aux  $\beta_2$ -agonistes. Les patients présentant une éosinophilie élevée au niveau systémique avaient pour seule caractéristique un taux élevé d'IgE comparés aux non-éosinophiliques. La présence d'une inflammation éosinophilique dans les deux compartiments était plus souvent rencontrée chez l'homme et associée avec l'altération la plus prononcée de la fonction respiratoire, le contrôle de l'asthme le plus mauvais et la plus mauvaise qualité de vie (29). Les patients présentant une élévation du taux d'éosinophiles de l'expectoration ont rapporté un nombre d'exacerbations sévères plus élevé au cours de l'année précédente et ceci était particulièrement le cas pour les patients présentant une inflammation éosinophilique diffuse. De même, la proportion de sinusite et de polyposose nasale était clairement augmentée chez les patients avec inflammation éosinophilique dans les deux compartiments (29). L'intensité de l'inflammation éosinophilique sanguine chez les patients avec inflammation éosinophilique diffuse était comparable à celle des patients présentant une inflammation éosinophilique sanguine isolée, un groupe moins sévère. De même, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre ACQ et éosinophiles du sang. Ceci suggère que les éosinophiles circulants ne sont pas des acteurs directs de la sévérité de l'asthme, mais sont importants, car ils représentent une réserve d'éosinophiles qui peut être attirée dans les voies respiratoires (29).

Même si l'inflammation éosinophilique semble jouer un rôle important dans la sévérité de l'asthme, il faut garder à l'esprit que la moitié des patients étaient non éosinophiliques et que, parmi ceux-ci, 59%, restaient insuffisamment contrôlés. Ces patients montrent une mauvaise réponse aux corticostéroïdes inhalés. Il est donc nécessaire de développer et de tester de nouveaux médicaments dans ce phénotype. Les macrolides semblent donner une amélioration de la qualité de vie chez les patients présentant un asthme réfractaire neutrophilique (7) et une étude récente suggère que l'azithromycine peut réduire les exacerbations chez les patients avec un nombre bas d'éosinophiles sanguins (6).

De façon intéressante, pour l'ensemble de la population d'asthmatiques, le taux d'exacerbations dans les 12 mois suivant la visite à la clinique de l'asthme, a diminué en comparaison de celui de l'année précédente ( $0,86 \pm 2,02$  avant le passage à la clinique de l'asthme vs  $0,50 \pm 1,18$  après,  $p = 0,015$ ). Ceci suggère que les choix et ajustements thérapeutiques opérés sur base des investigations détaillées menées à

la clinique de l'asthme ont un impact positif sur le contrôle de la maladie.

## CONCLUSION

Il est de plus en plus évident que le fait de classer les patients asthmatiques en fonction de leur inflammation bronchique permet de réaliser un traitement personnalisé du patient. Les marqueurs associés à l'asthme éosinophilique sont le taux de monoxyde d'azote dans l'air exhalé, le taux d'éosinophiles sanguins, le taux total d'IgE sérique et l'indice de Tiffeneau.

Les patients présentant une inflammation éosinophilique de l'expectoration associée à une inflammation éosinophilique systémique ont un asthme plus sévère suggérant que l'intensité globale de l'inflammation éosinophilique est un facteur significatif jouant un rôle dans la sévérité de la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 1990, 323, 1033-1039.
2. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al.— Analysis of induced sputum in adults with asthma : identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002, 57, 875-879.
3. 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.
4. Louis R, Godinas L, Schleich F.— Induced Sputum - Towards Normal Values. Non Invasive Assessment of airways inflammation in asthma and COPD. Paschalidis Medical Publications, Athens. ed. 2011, 113-123.
5. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al.— Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*, 1999, 353, 2213-2214.
6. 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, 322-329.
7. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al.— Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177, 148-155.
8. 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, 1039-1044.
9. Aldridge RE, Hancox RJ, Cowant JO, et al.— Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum and blood : effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89, 492-497.

10. Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, et al.— Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med*, 1983, **75**, 929-936.
11. Yap E, Chua WM, Jayaram L, et al.— Can we predict sputum eosinophilia from clinical assessment in patients referred to an adult asthma clinic?. *Intern Med J*, 2011, **43**, 46-52.
12. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al.— A Large Subgroup of Mild-to-Moderate Asthma Is Persistently Noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, **185**, 612-619.
13. Crimi E, Spanevello A, Neri M, et al.— Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 4-9.
14. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al.— Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, **115**, 720-727.
15. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ.— Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **16**, 64-72.
16. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al.— The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 9-16.
17. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, et al.— Usefulness of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils in the long-term control of eosinophilic asthma. *Chest*, 2008, **134**, 733-739.
18. Melosini L, Dente FL, Bacci E, et al.— Asthma control test (ACT) : comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma*, 2012, **49**, 317-323.
19. Munoz X, Sanchez-Vidaurre S, Roca O, et al.— Bronchial inflammation and hyperresponsiveness in well controlled asthma. *Clin Exp Allergy*, 2012, **42**, 1321-1328.
20. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, et al.— Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation : a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy*, 2009, **39**, 1822-1829.
21. Shiota N, Yokoyama A, Haruta Y, et al.— Association of airway inflammation with asthma control level evaluated by the asthma control test. *J Asthma*, 2011, **48**, 907-913.
22. Sont JK, Han J, van Krieken JM, et al.— Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax*, 1996, **51**, 496-502.
23. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk ME, et al.— Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. *Thorax*, 2013, **68**, 19-24.
24. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al.— Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*, 1988, **137**, 62-69.
25. Louis R, Schleich F, Barnes PJ.— Corticosteroids : still at the frontline in asthma treatment? *Clin Chest Med*, 2012, **33**, 531-541.
26. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, et al.— Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 1862-1868.
27. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, **380**, 651-659.
28. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al.— Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **184**, 1125-1132.
29. 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : R.Louis@chu.ulg.ac.be