

Les marqueurs phénotypiques orientent-ils nos choix thérapeutiques dans l'asthme sévère ?

Dr Colas Tcherakian

Pneumologie Hôpital Foch

Centre de compétence des déficits immunitaires

Centre de Référence des Éosinophiles (CEREO)

Liens d'intérêts

- Novartis
- Boehringer Ingeleim
- Astra Zeneca
- TEVA
- LVL

Se1
DROITE

M TUBE
Study Date: 02/07/2017
Study Time: 10:52:55
MRN:



AU LIT

C1801
W4071

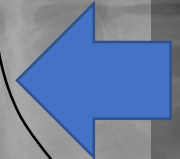
DROITE

Study Date: 02/09/2017
Study Time: 10:52:55
MRN

1. Pneumatocoele = cavité intraparenchymateuse. Parfois volumineux et surinfecté, comme ici



2. Déformation scoliootique majeure



3. DDB



AU LIT

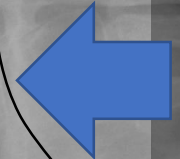
C1801
W4071

DROITE

1. Pneumatocoele = cavité intraparenchymateuse. Parfois volumineux et surinfecté, comme ici



2. Déformation scoliootique majeure



3. DDB



Syndrome de Job

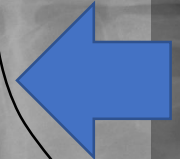
AU LIT

DROITE

1. Pneumatocoele = cavité intraparenchymateuse. Parfois volumineux et surinfecté, comme ici



2. Déformation scoliothique majeure



IgE 14 000UI/L
Eosinophiles: 900/mL

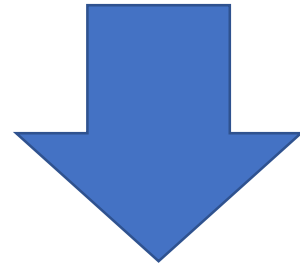
Syndrome de Job

3. DDB



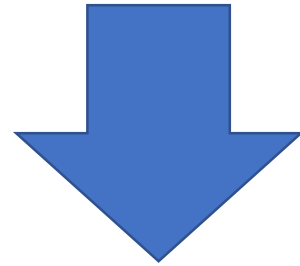
AU LIT

Syndrome de Job avec mutation Stat3

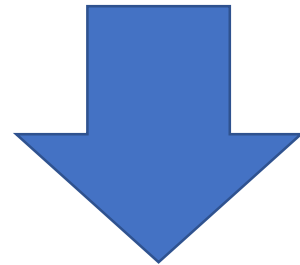


2/3 d'asthme

Syndrome de Job avec mutation Stat3



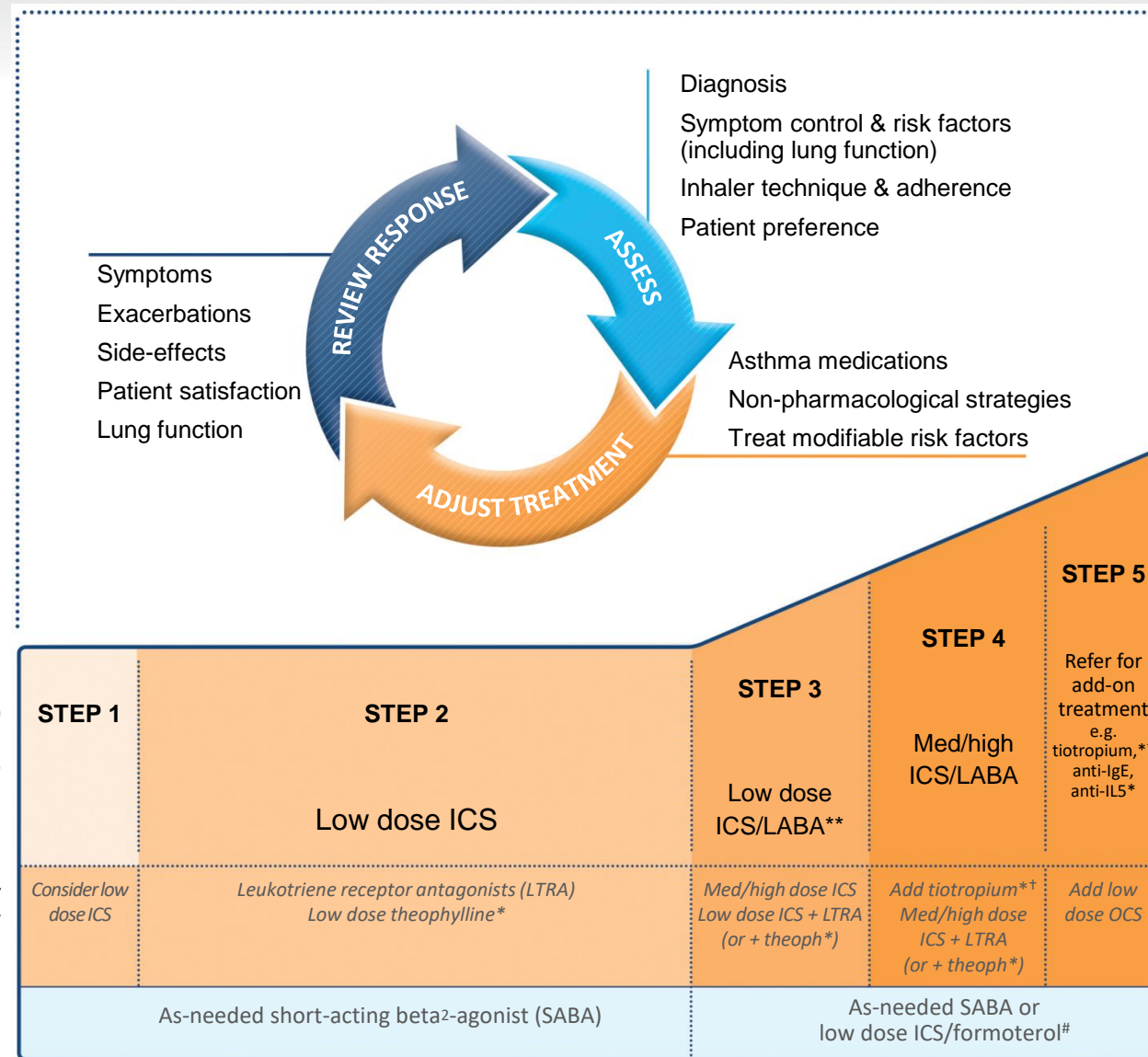
2/3 d'asthme



pas sévère

On parle ici d'asthme sévère...

Stepwise management - pharmacotherapy



*Not for children <12 years

**For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

Est-ce que l'utilisation des marqueurs phénotypiques a un intérêt

Clinique?

Physiopathologique?

Thérapeutique?

Les marqueurs...

Précoce/tardif

périostine

atopie

Neutrophiles

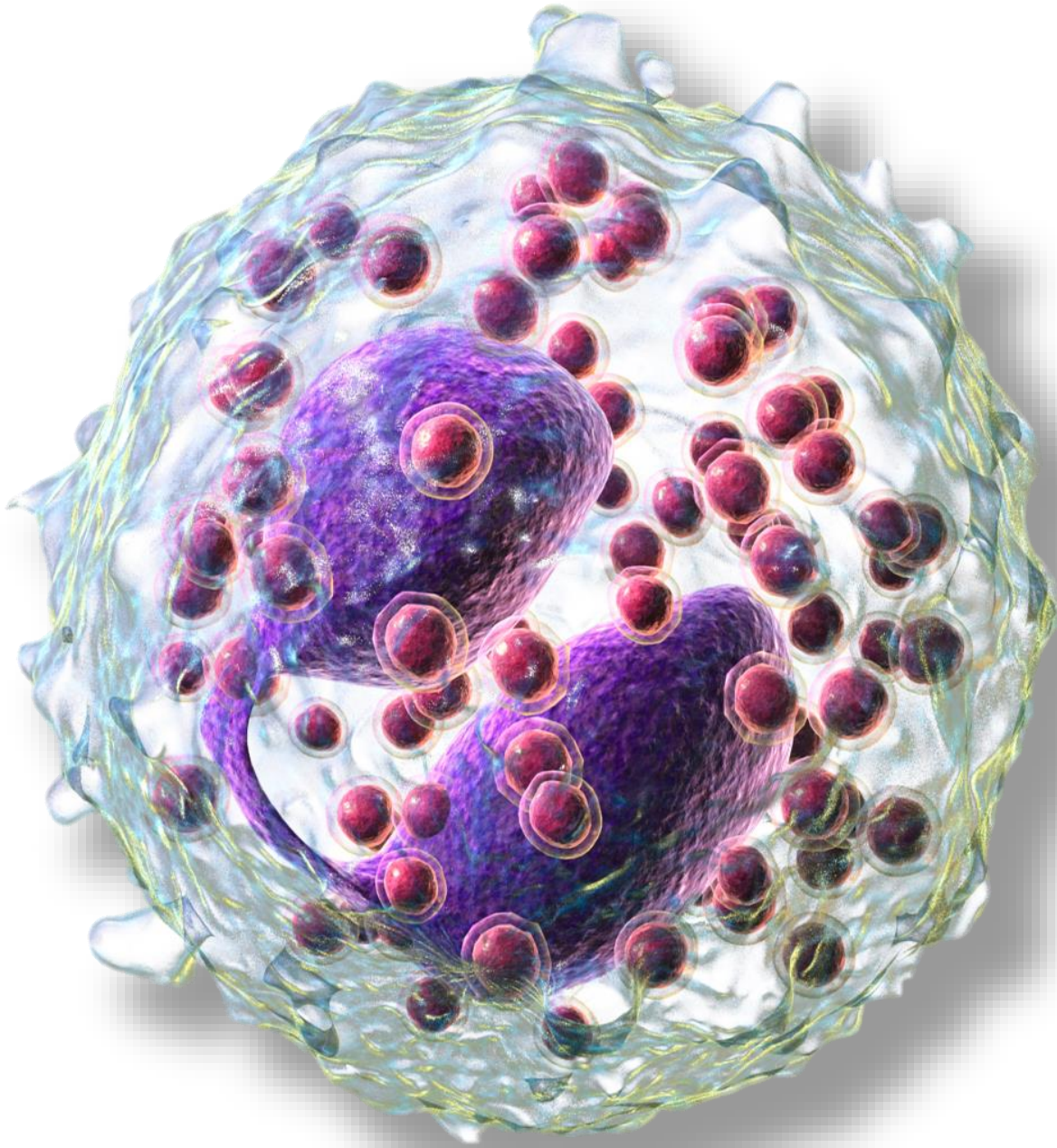
tabac

FeNO

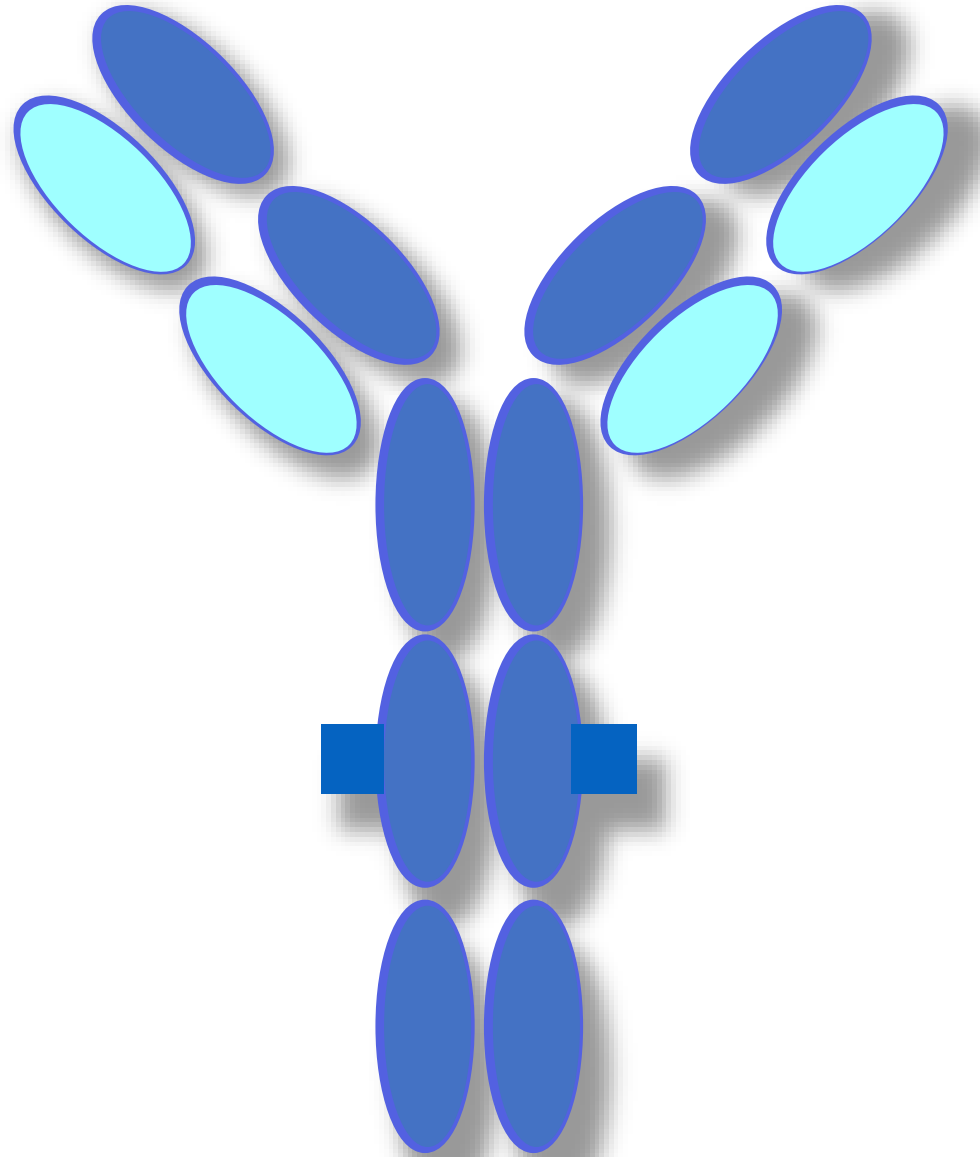
obésité

Eosinophiles

IgE

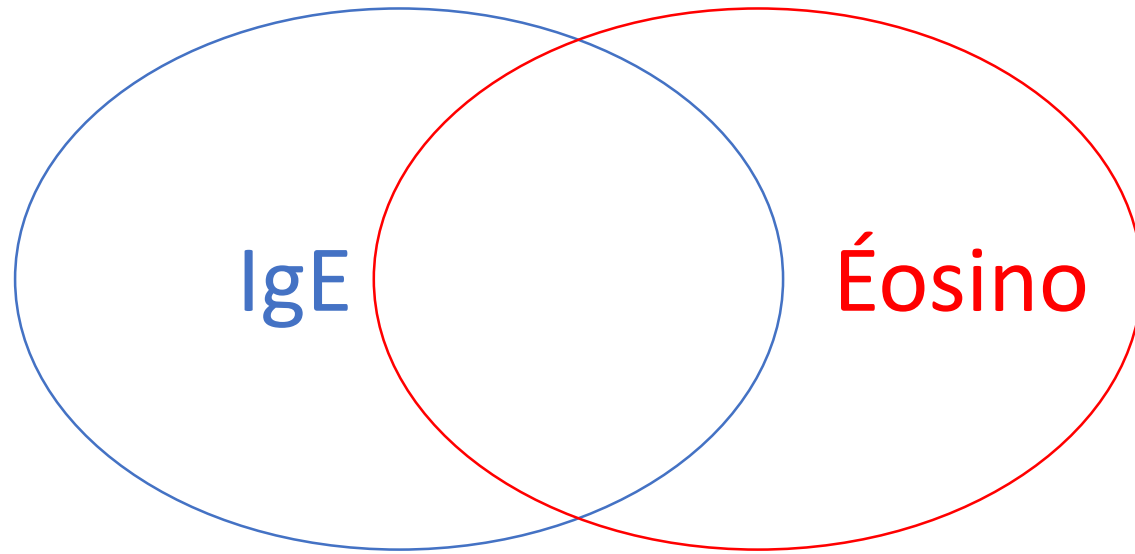


Eosinophile



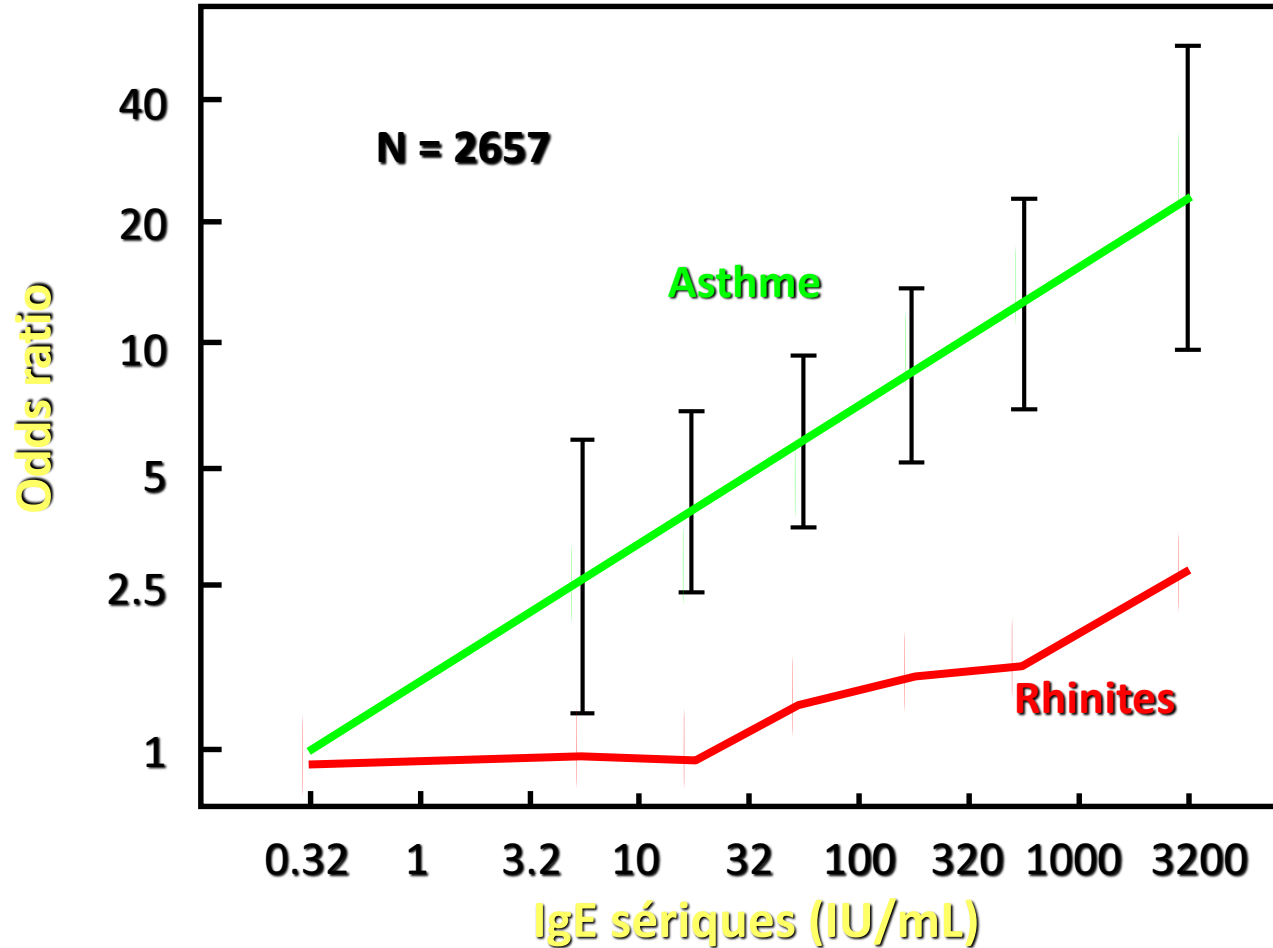
IgE

TH2 high



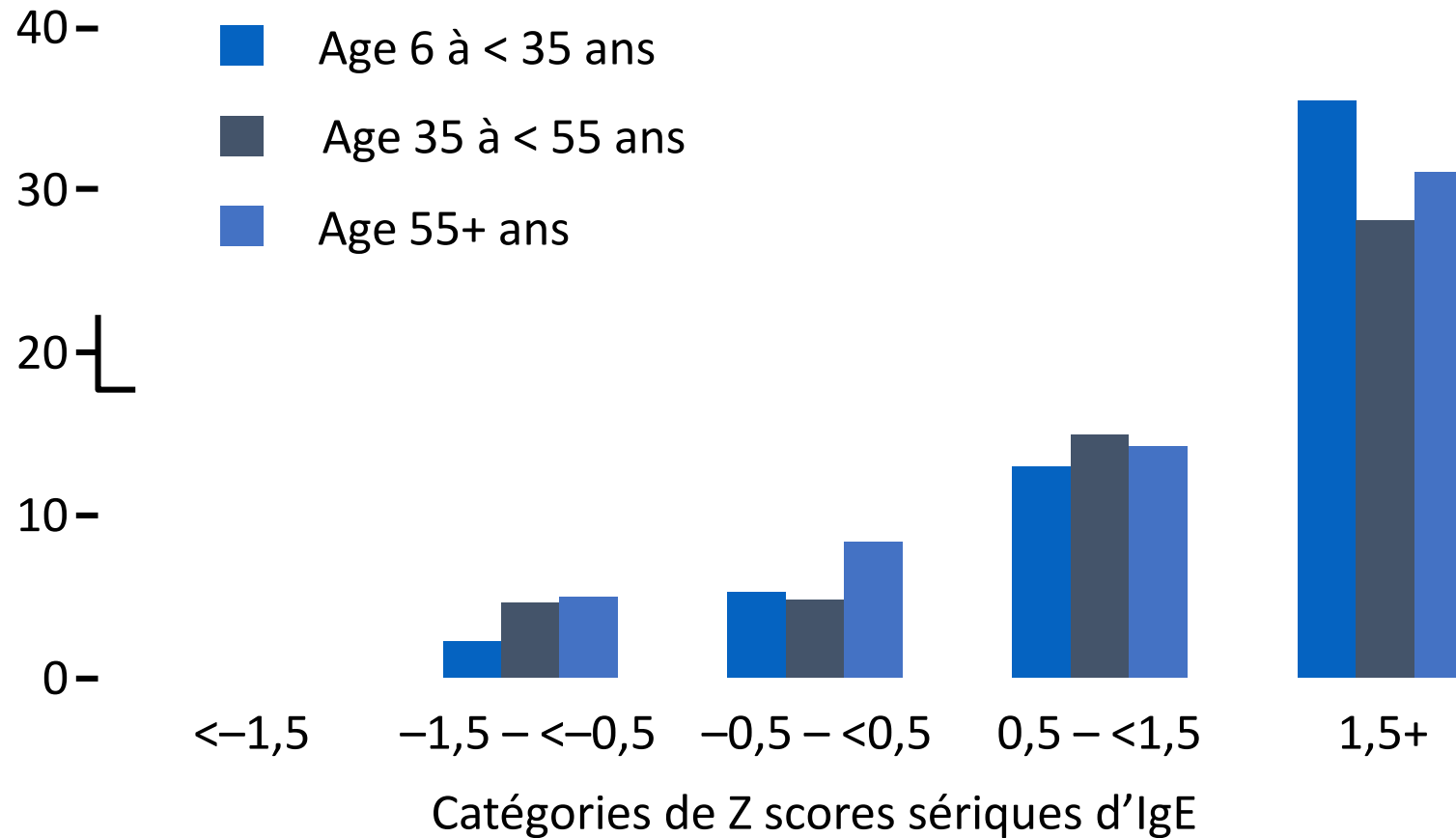
Quand on a des IgE: a t-on de l'asthme?

IgE et asthme chez les adultes



IgE sériques et risque d'asthme

Prévalence de l'asthme (%)



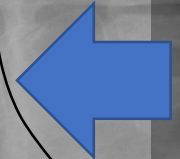
Et quand on a beaucoup d'IgE, on a un asthme plus sévère?

DROITE

1. Pneumatocoele = cavité intraparenchymateuse. Parfois volumineux et surinfecté, comme ici



2. Déformation scoliootique majeure



IgE 14 000UI/L
Eosinophiles: 900/mL

Syndrome de Job

3. DDB



AU LIT

Atopie et Asthme

Sujet non atopique,
non asthmatique

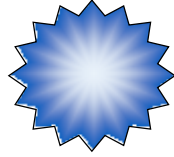
Antigène



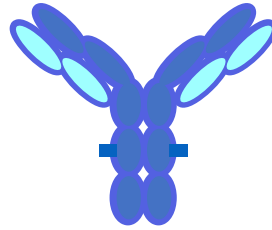
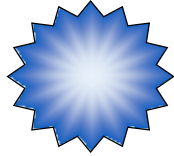
Atopie et Asthme

Sujet non atopique,
non asthmatique

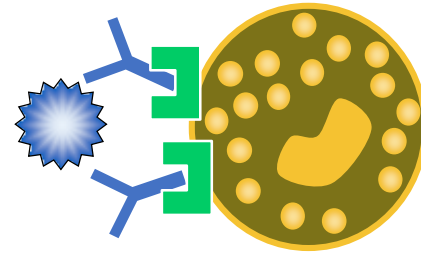
Antigène



Sujet atopique,
non asthmatique



mastocyte



Sujet sensibilisé

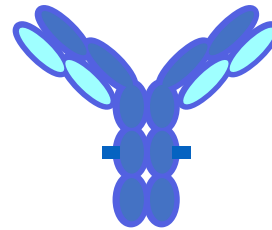
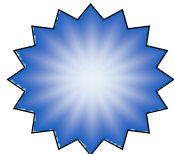
Atopie et Asthme

Antigène

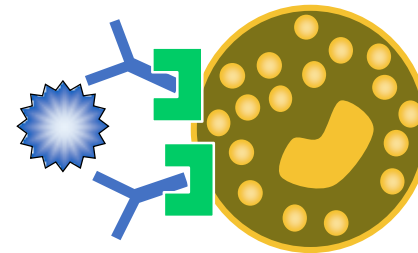
Sujet non atopique,
non asthmatique



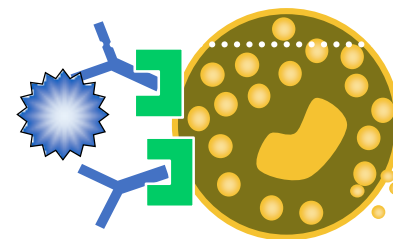
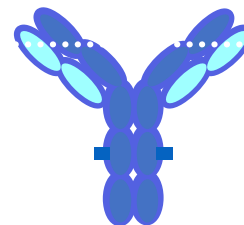
Sujet atopique,
non asthmatique



mastocyte



Sujet
asthmatique



Inflammation



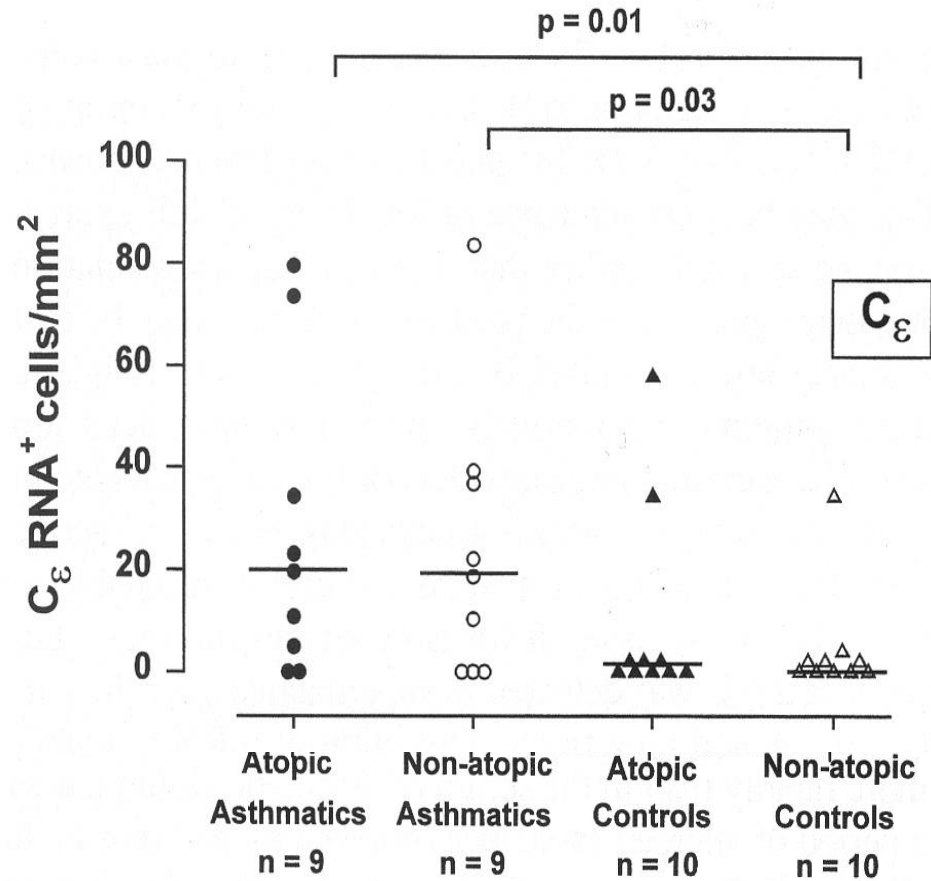
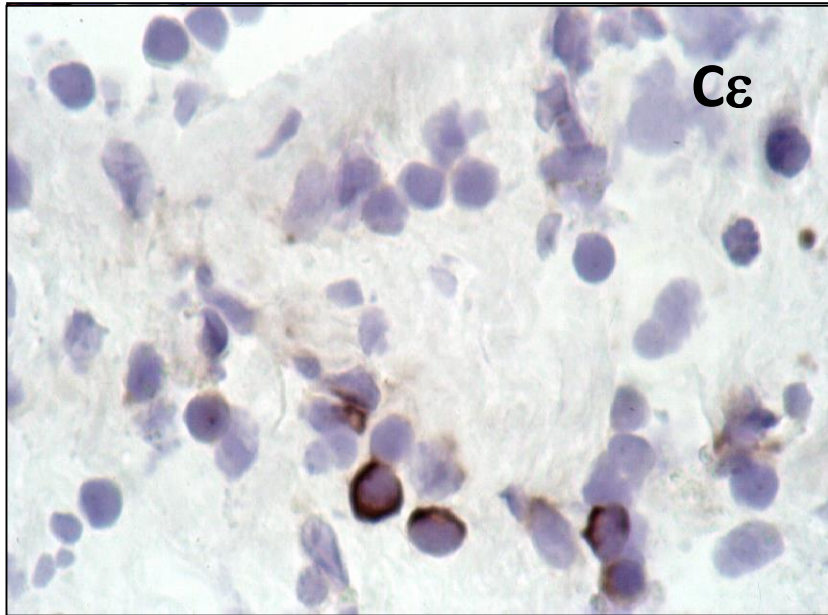
Et quand on n'a pas d'IgE ==> on n'a pas d'asthme?

Et quand on n'a pas d'IgE ==> on n'a pas d'asthme?



Toutes les IgE ne sont pas dans le sang

Production locale d'IgE



Production locale d'IgE

Le taux d'IgE pulmonaire fixées sur les mastocytes est corrélé

1. au taux d'éosinophile
2. et aux exacerbations
3. (mais pas à la fonction respiratoire)

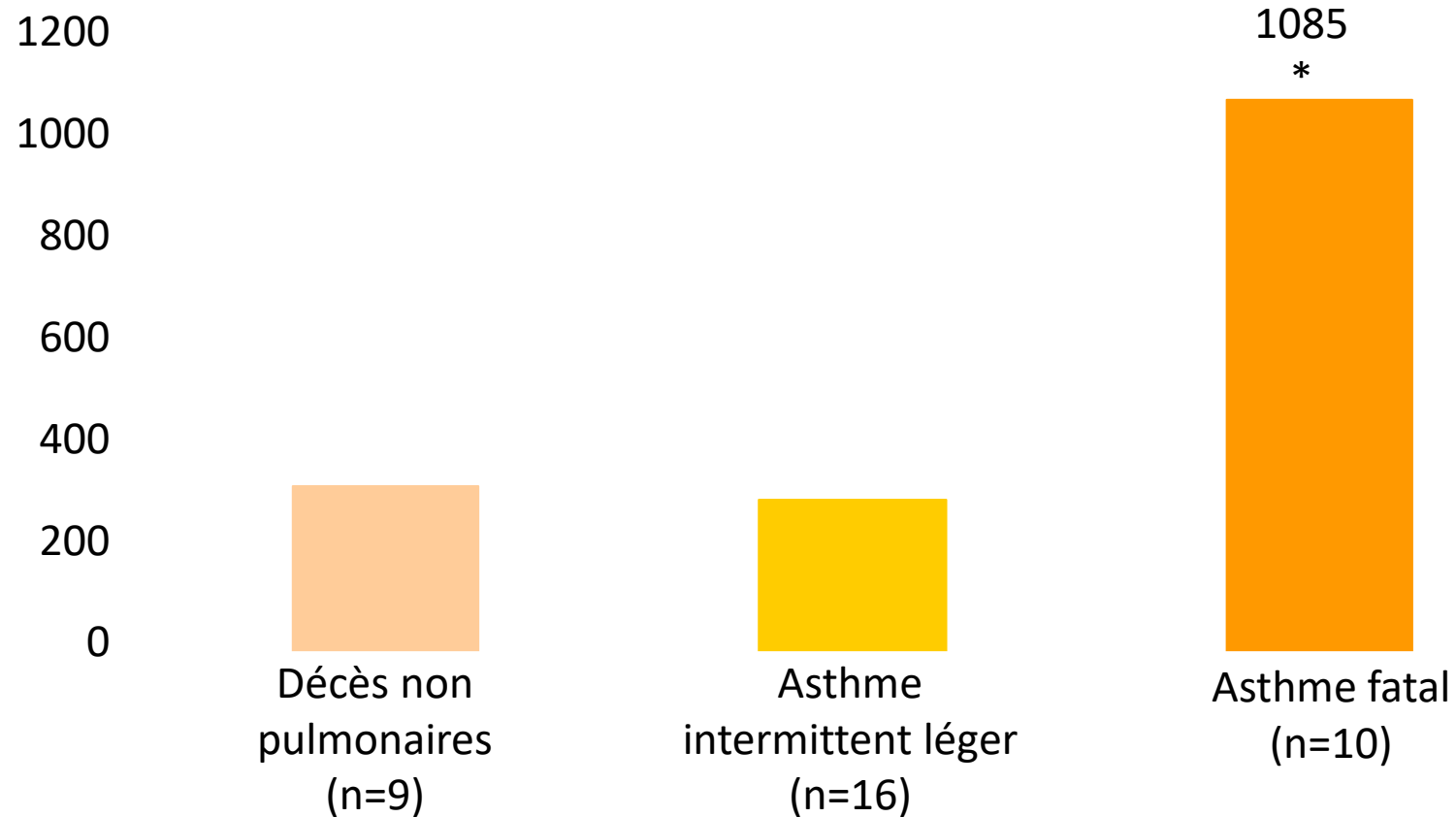
Et quand on n'a pas d'IgE ==> on n'a pas d'asthme?



Faut aussi regarder la quantité de récepteurs

Augmentation de l'expression des récepteurs FcεRI dans l'asthme fatal

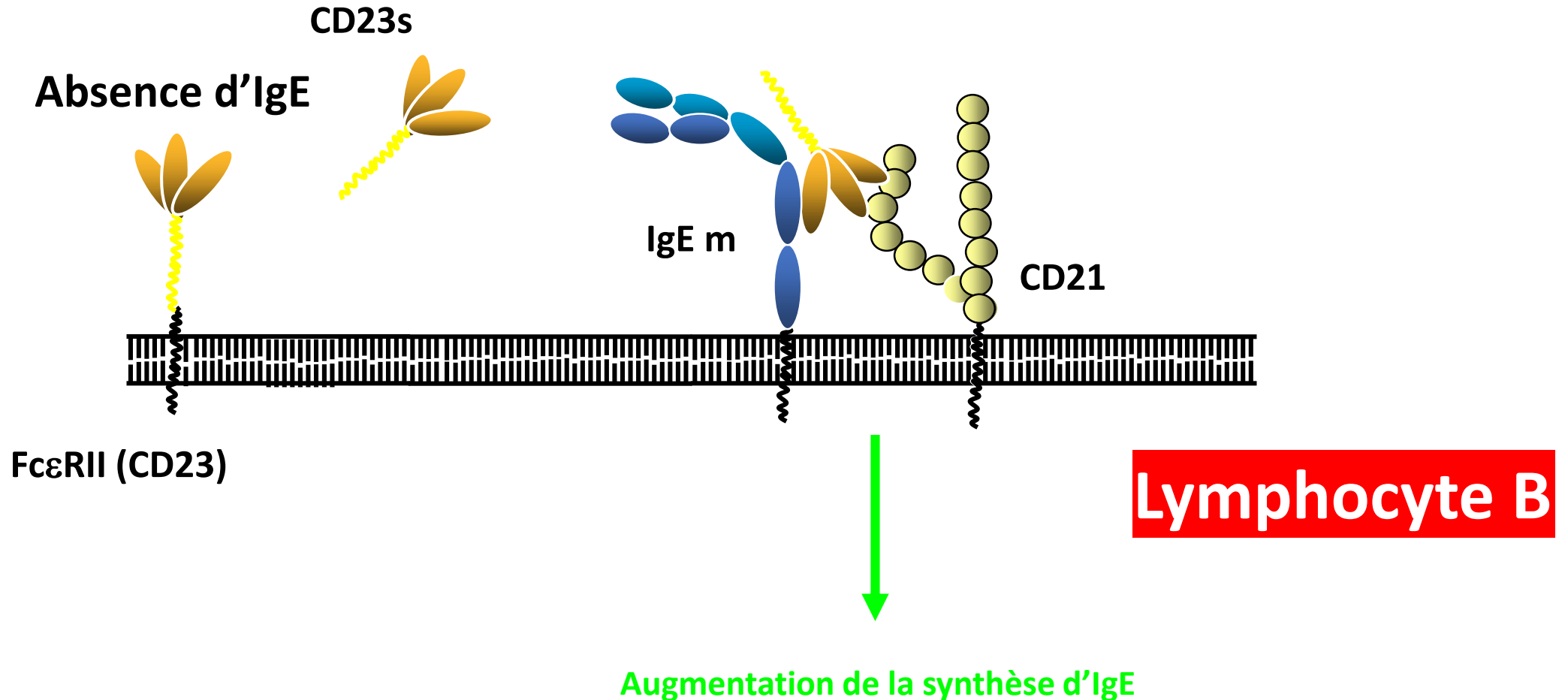
Expression des récepteurs FcεRI dans la lamina propria (+ cellules/mm²)



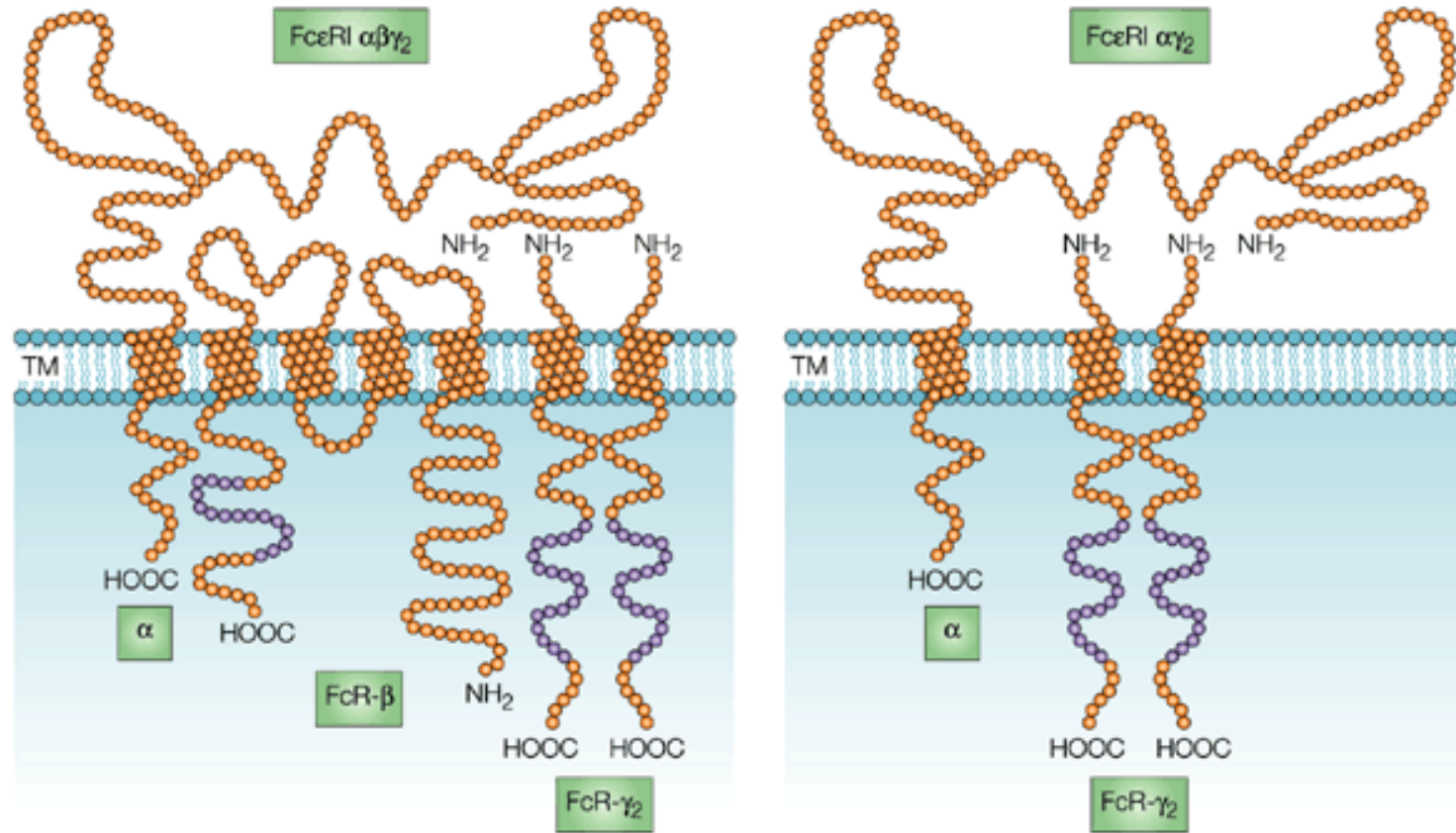
*p<0.05 vs autres groupes; †biopsie

Le récepteur des IgE ne sert pas qu'à la réponse allergique

Récepteur FcεRII et régulation de la synthèse d'IgE



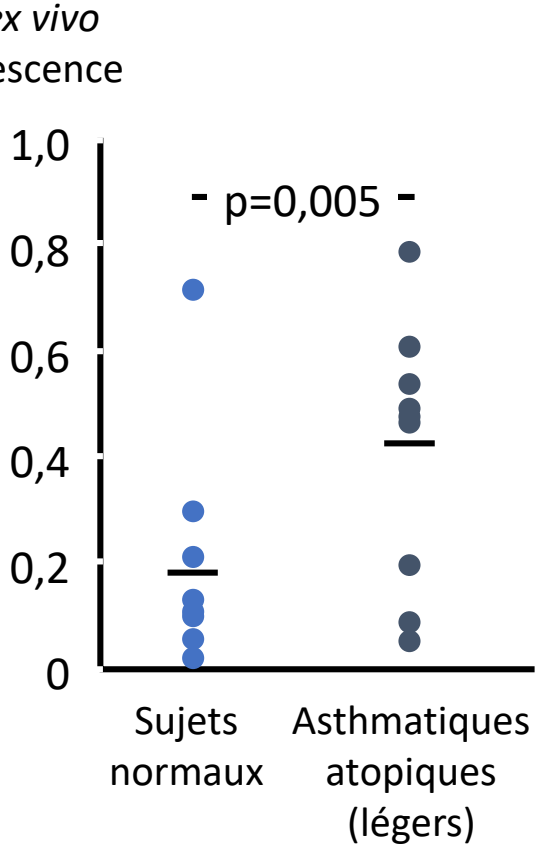
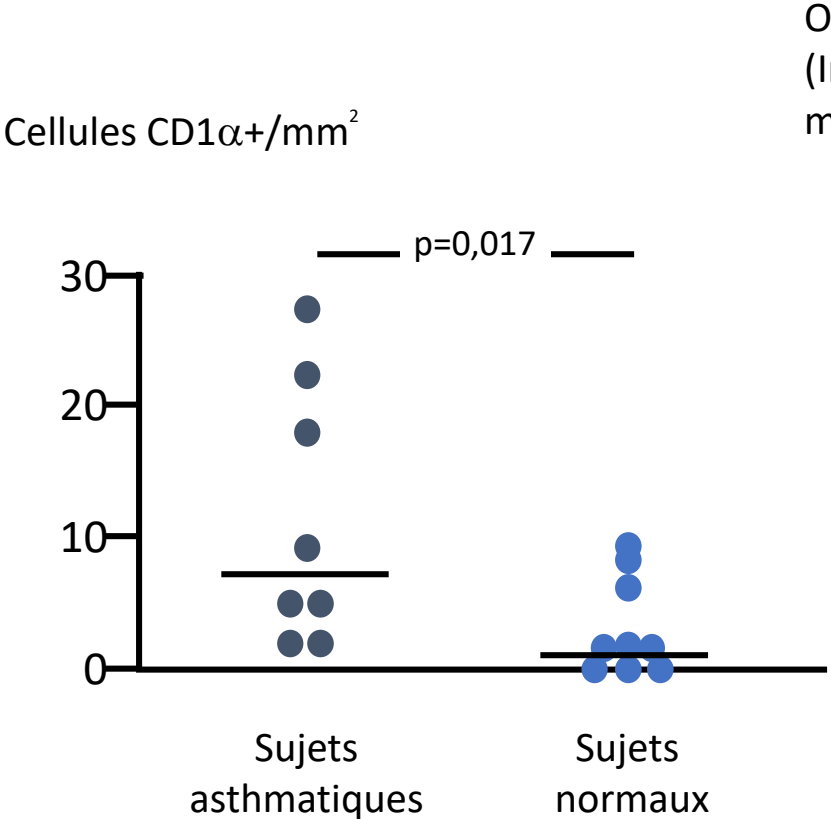
Role du récepteurs FcεRI de type αγ₂ dans l'éducation du système immunitaire



**Mastocyte
Basophile**

**Monocytes
Cellules dendritiques
Cellules de Langerhans**

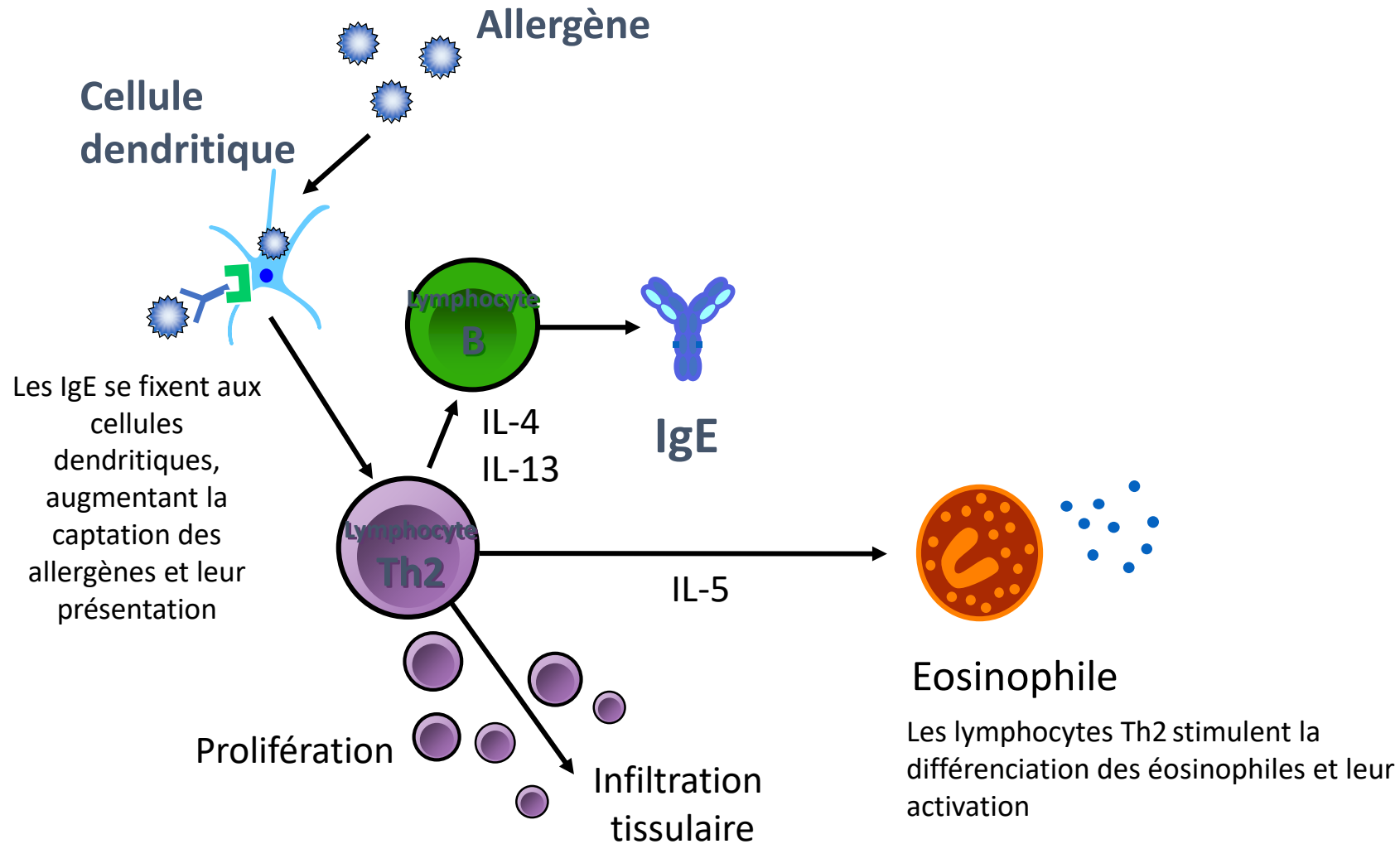
Les cellules dendritiques des sujets asthmatiques expriment plus de récepteurs FcεRI-α et lient plus d'IgE



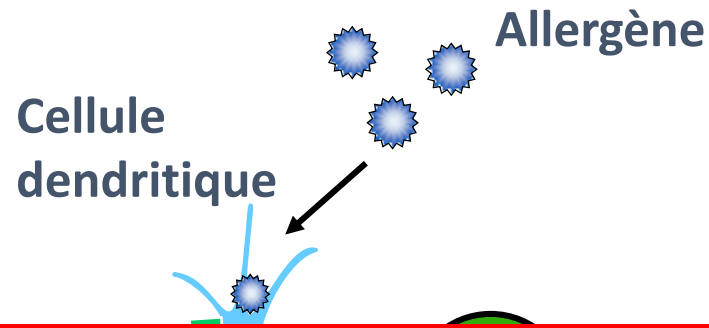
Tunon de Lara JM, et al. Clin Exp Allergy 1996

Holloway J, et al. J Allergy Clin Immunol 2001

IgE et cellules dendritiques

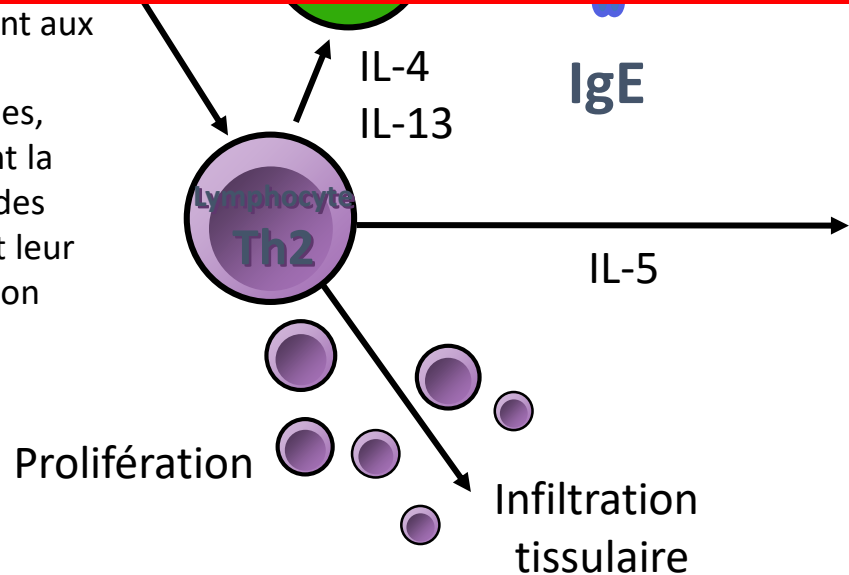


IgE et cellules dendritiques

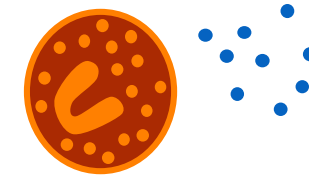


Les IgE ne sont pas qu'en aval du mécanisme allergique mais en amont

Les IgE se fixent aux cellules dendritiques, augmentant la captation des allergènes et leur présentation



IgE



Eosinophile

Les lymphocytes Th2 stimulent la différenciation des éosinophiles et leur activation

Hyper IgE: le cercle vicieux...

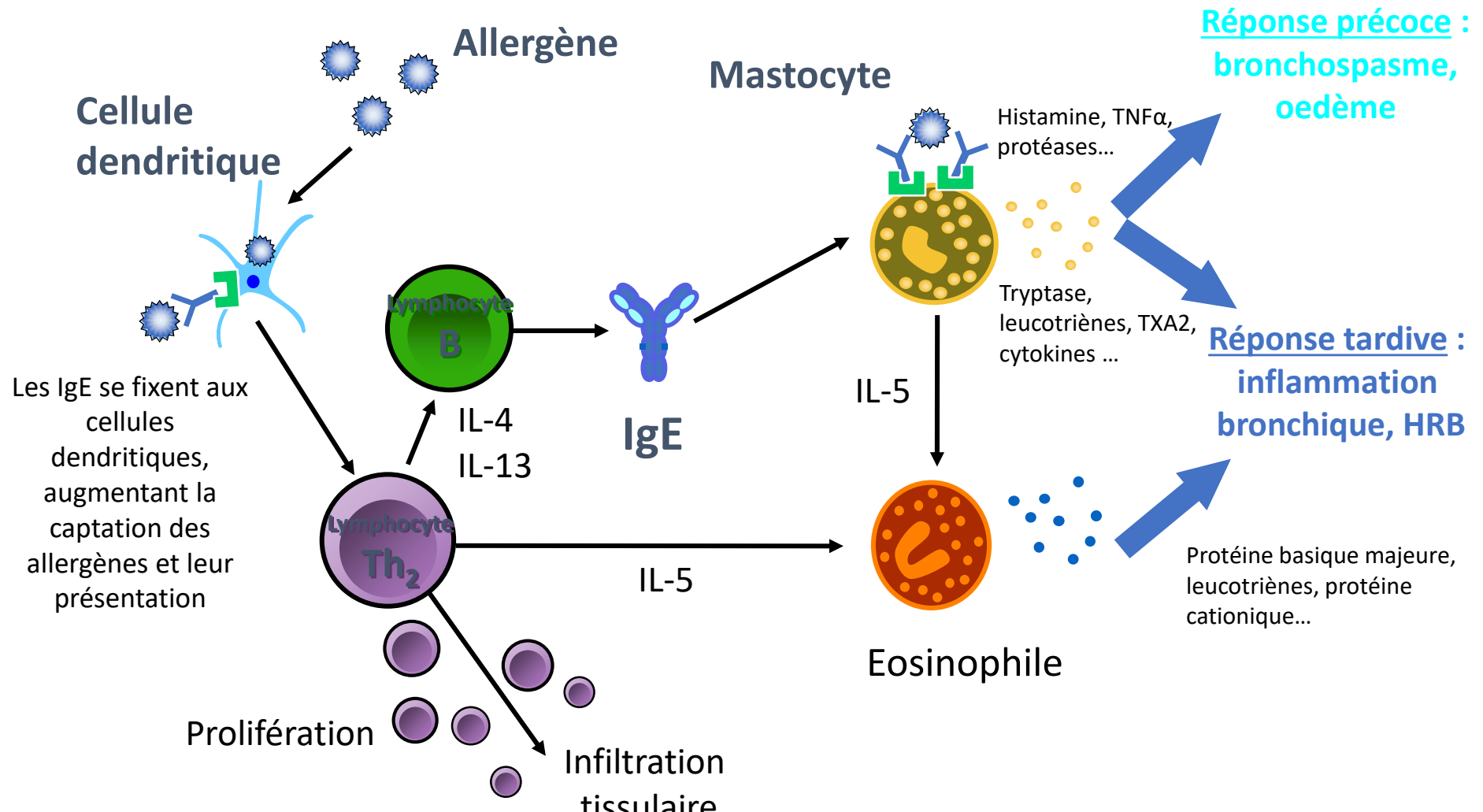
Enlever les IgE = rééducation du système immunitaire?

Effet des anti-IgE chez le patient non atopique

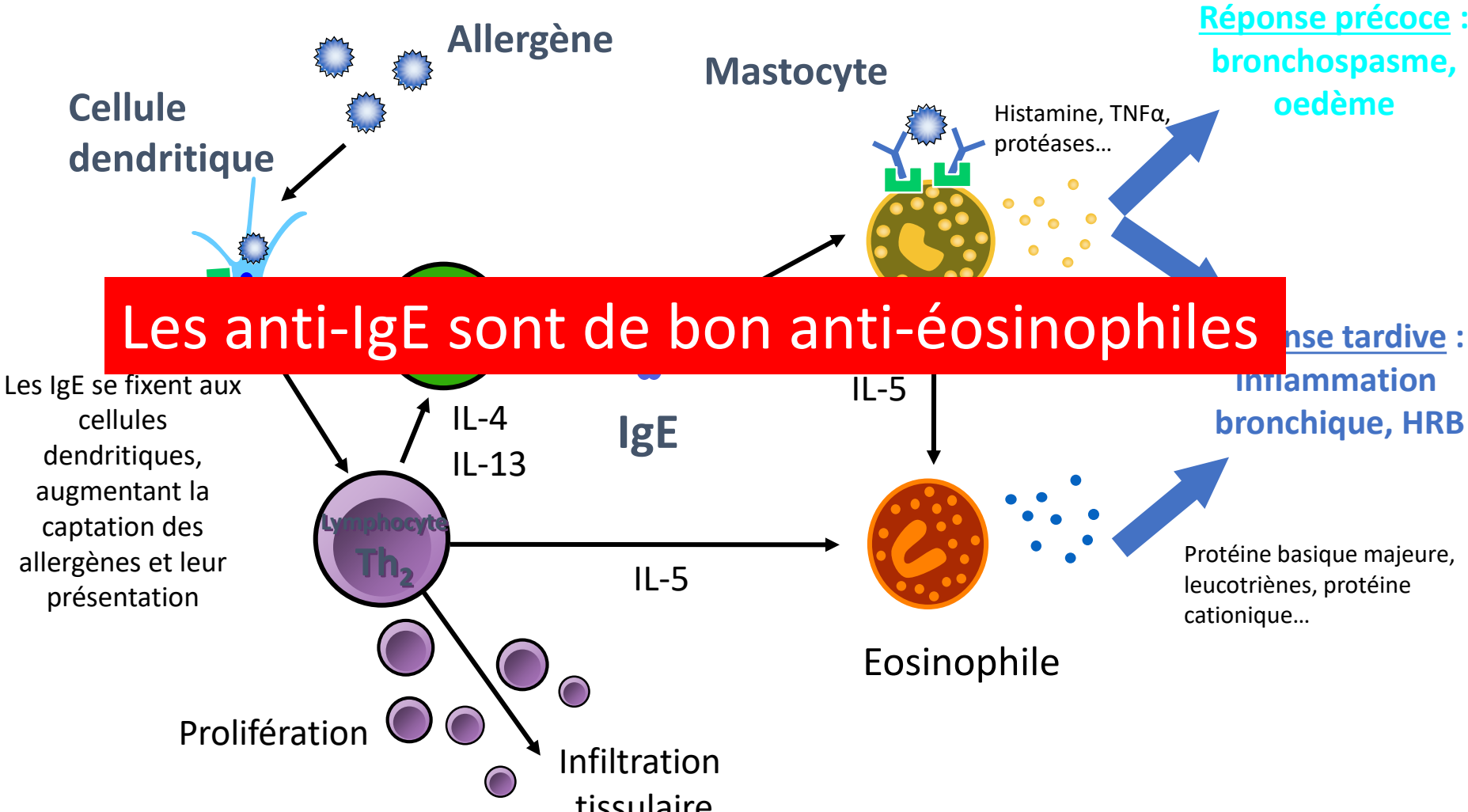
1. Augmente le VEMS
2. Réduit les exacerbations
3. Réduit l'expression tissulaire de FcER1

Rééducation du système immunitaire

IgE et asthme allergique



IgE et asthme allergique



Anti-IgE = anti-éosinophiles

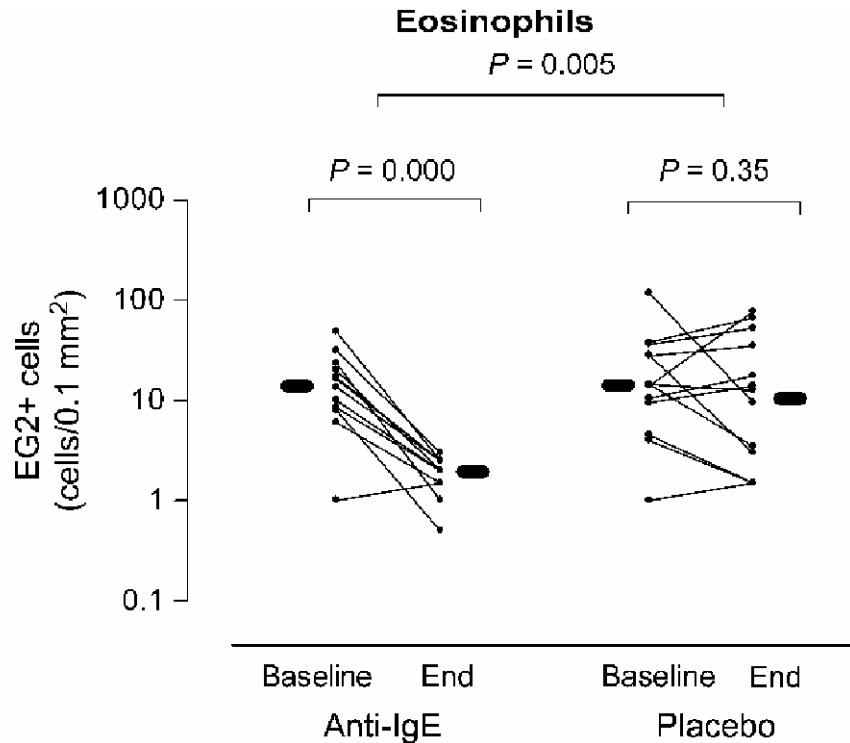


Figure 4. Biopsy eosinophils. Individual values of eosinophils at baseline and end of the study in anti-IgE and placebo treated patients. Horizontal bars are median.

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

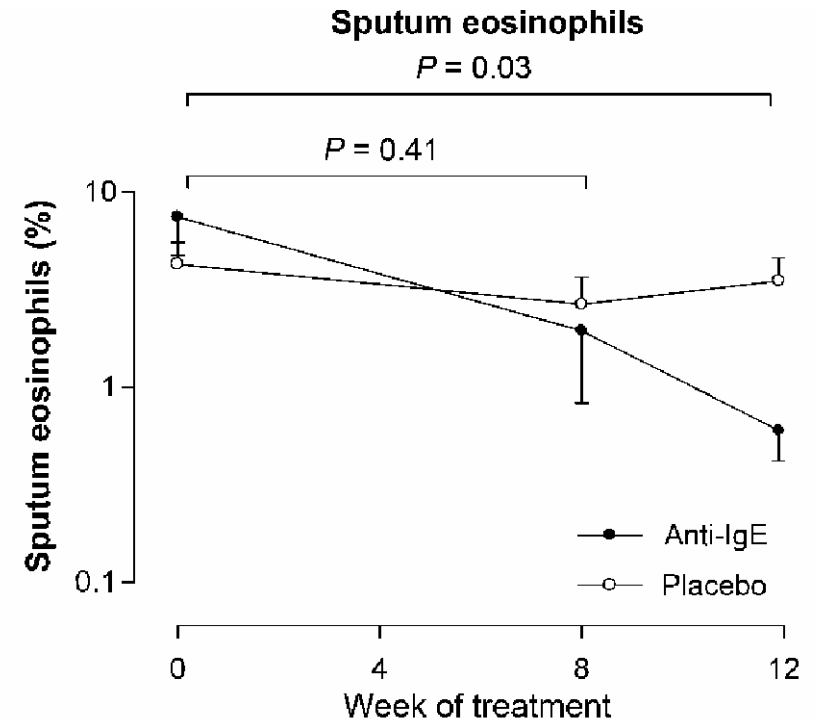


Figure 7. Sputum eosinophils. Change in sputum eosinophils from baseline to 8 weeks and at the end of the study for anti-IgE (closed circles) and placebo (open circles).

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

Anti-IgE = anti-éosinophiles

Effet sur la muqueuse ORL et les polypes après polypectomie

En pratique

Chez qui?

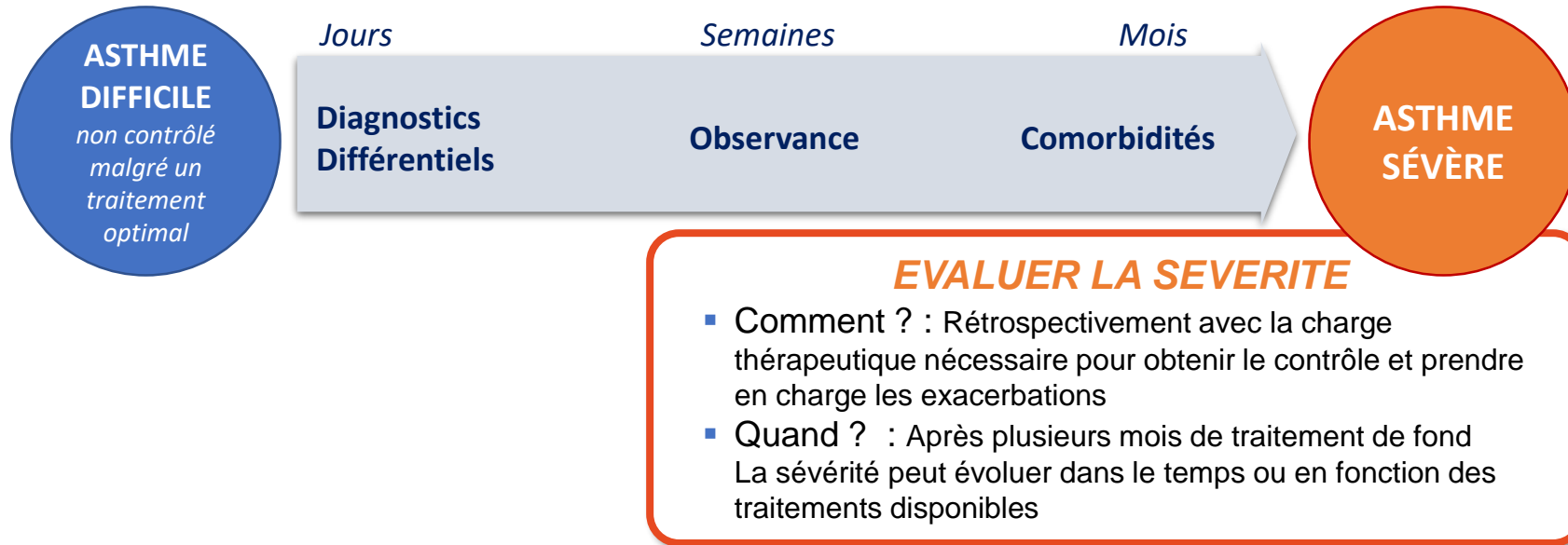
Qu'en attendre?

Comment identifier les répondeurs?

De l'asthme difficile à l'Asthme Sévère

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

- Évaluation des symptômes cliniques et fonctionnels
- Évaluation de la qualité de vie
- Identification des comorbidités
- Enquête allergologique



**ASTHME
DIFFICILE**
*non contrôlé
malgré un
traitement
optimal*

Jours

**Diagnostics
Différentiels**

Semaines

Observance

Mois

Comorbidités

**ASTHME
SÉVÈRE**

EVALUER LA SEVERITE

- Comment ? : Rétrospectivement avec la charge thérapeutique nécessaire pour obtenir le contrôle et prendre en charge les exacerbations
- Quand ? : Après plusieurs mois de traitement de fond
La sévérité peut évoluer dans le temps ou en fonction des traitements disponibles

Asthme sévère...

Allergique...

Avec un taux d'IgE de 30 à ... 1300 IU/mL

En pratique

Chez qui?

Qu'en attendre?

Comment identifier les répondeurs?

Omalizumab: essai princeps

Number of perennial allergies, <i>n</i> (%)		
1	18 (8.6)	9 (4.3)
2	46 (22.0)	37 (17.6)
3	39 (18.7)	43 (20.5)
≥4	106 (50.7)	120 (57.1)
≥1 mould allergies, <i>n</i> (%)	79 (37.8)	69 (32.9)
≥1 seasonal allergies, <i>n</i> (%)	120 (57.4)	111 (52.9)
≥1 food or drug allergies, <i>n</i> (%)	74 (35.4)	69 (32.9)
Inhaled corticosteroid dose* (μg/day)		
Mean (SD)	2359 (1210)	2301 (978)
Median (range)	2000 (900–8000)	2000 (1000–6000)
Patients at baseline receiving, <i>n</i> (%)†		
Inhaled corticosteroids plus LABA	209 (100)	210 (100)
Antileukotrienes	74 (35.4)	72 (34.3)
Theophyllines	64 (30.6)	51 (24.3)
Maintenance oral steroids	49 (23.4)	42 (20.0)
Oral β ₂ -agonists	1 (0.5)	3 (1.4)

Effet sur les exacerbations

-50%

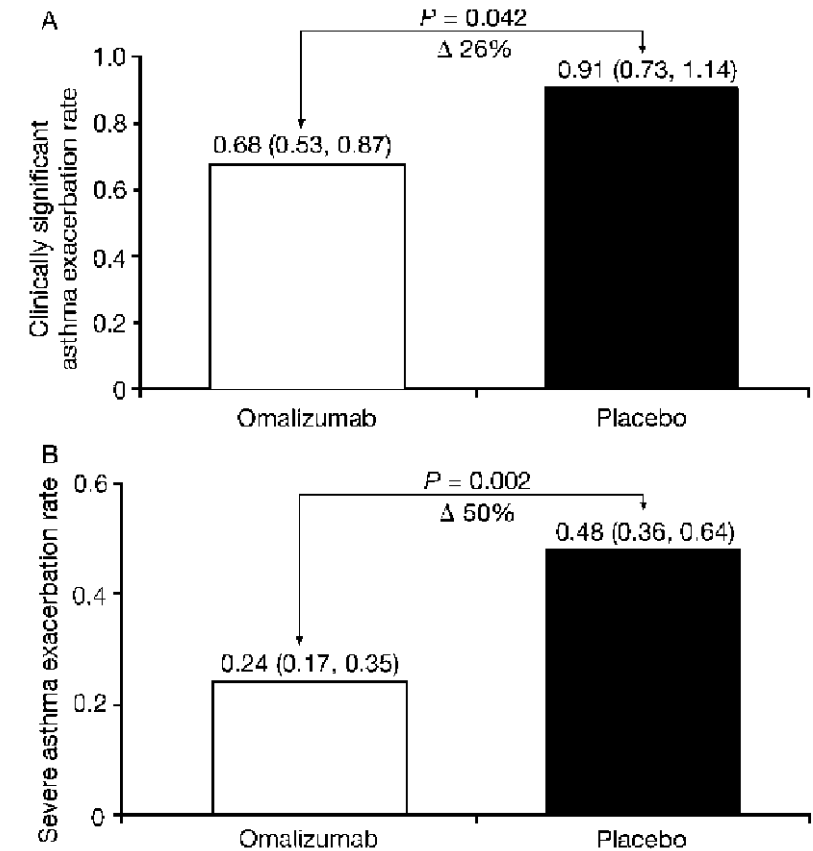


Figure 1. (A) Effect of omalizumab treatment on the rate of clinically significant asthma exacerbations (adjusted for baseline exacerbation history) during the 28-week treatment period (primary intent-to-treat, PITT population); mean (95% confidence interval). (B) Effect of omalizumab treatment on severe

Et depuis...

Et depuis...

L'eXpeRience PERSIST

Braunstahl G-J, Respir Med. 2013

Braunstahl G-J, Allergy Asthma Clin Immunol. 2013

Molimard M, Respir Med. 2008

Grimaldi-Bensouda L, Chest. 2013

Brusselle et al, Respir Med. 2009 The PERSIST study.

Anti-IgE

En pratique

Chez qui?

Qu'en attendre?

Comment identifier les répondeurs?

Anti-IgE

En pratique

Chez qui?

1. Baisse des exacerbations
2. Baisse de la corticothérapie orale
3. Amélioration de la fonction respiratoire
4. Baisse des éosinophiles

Qu'en attendre?

Comment identifier les répondeurs?

En pratique

Chez qui?

Qu'en attendre?

Comment identifier les répondeurs?

Le taux d'IgE totales à l'initiation du traitement n'est pas prédictif de la réponse

- Analyse des données de 7 études randomisées contrôlées (5 en double aveugle versus placebo et 2 en ouvert) d'au moins 24 semaines afin d'étudier si les caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion peuvent présager de la réponse à l'omalizumab.

Table 3 Efficacy outcomes in subgroups of patients divided in quartiles according to baseline IgE in the pooled population.

Outcome measure	Baseline IgE subgroup							
	0-75 IU/mL		76-147 IU/mL		148-273 IU/mL		≥274 IU/mL	
	Omal. (n = 602)	Control (n = 453)	Omal. (n = 659)	Control (n = 421)	Omal. (n = 634)	Control (n = 444)	Omal. (n = 616)	Control (n = 465)
Annualized asthma exacerbation rate Δ*	1.28	1.48	0.85	1.47	0.80	1.47	0.76	1.43
P-value	Δ-13.8% 0.227		Δ-41.9% < 0.001		Δ-45.4% < 0.001		Δ-46.5% < 0.001	
Annualized severe exacerbation rate Δ*	0.09	0.22	0.07	0.11	0.07	0.20	0.05	0.17
P-value	Δ-59.7% < 0.05		Δ-38.0% 0.218		Δ-66.4% < 0.001		Δ-68.8% < 0.001	
Annualized total emergency visit rate Δ*	0.44	0.64	0.32	0.60	0.35	0.89	0.33	0.55
P-value	Δ-31.0% 0.141		Δ-46.3% < 0.05		Δ-60.9% < 0.01		Δ-40.8% < 0.05	
FEV ₁ net benefit [†] , % P-value	4.1	-0.5	11.7	3.4	7.9	0.5	22.3	2.9
	0.289		0.057		0.099		< 0.001	
AQLQ improvement ≥ 0.5 points, % P-value	58.7	54.2	67.5	54.0	68.7	50.0	68.9	52.5
	0.298		< 0.001		< 0.001		< 0.001	
Physician's overall assessment [‡] , % P-value	49.3	40.2	59.3	42.9	66.6	36.1	67.1	36.2
	< 0.05		< 0.001		< 0.001		< 0.001	

*Δ denotes the reduction in rate for omalizumab vs. placebo.

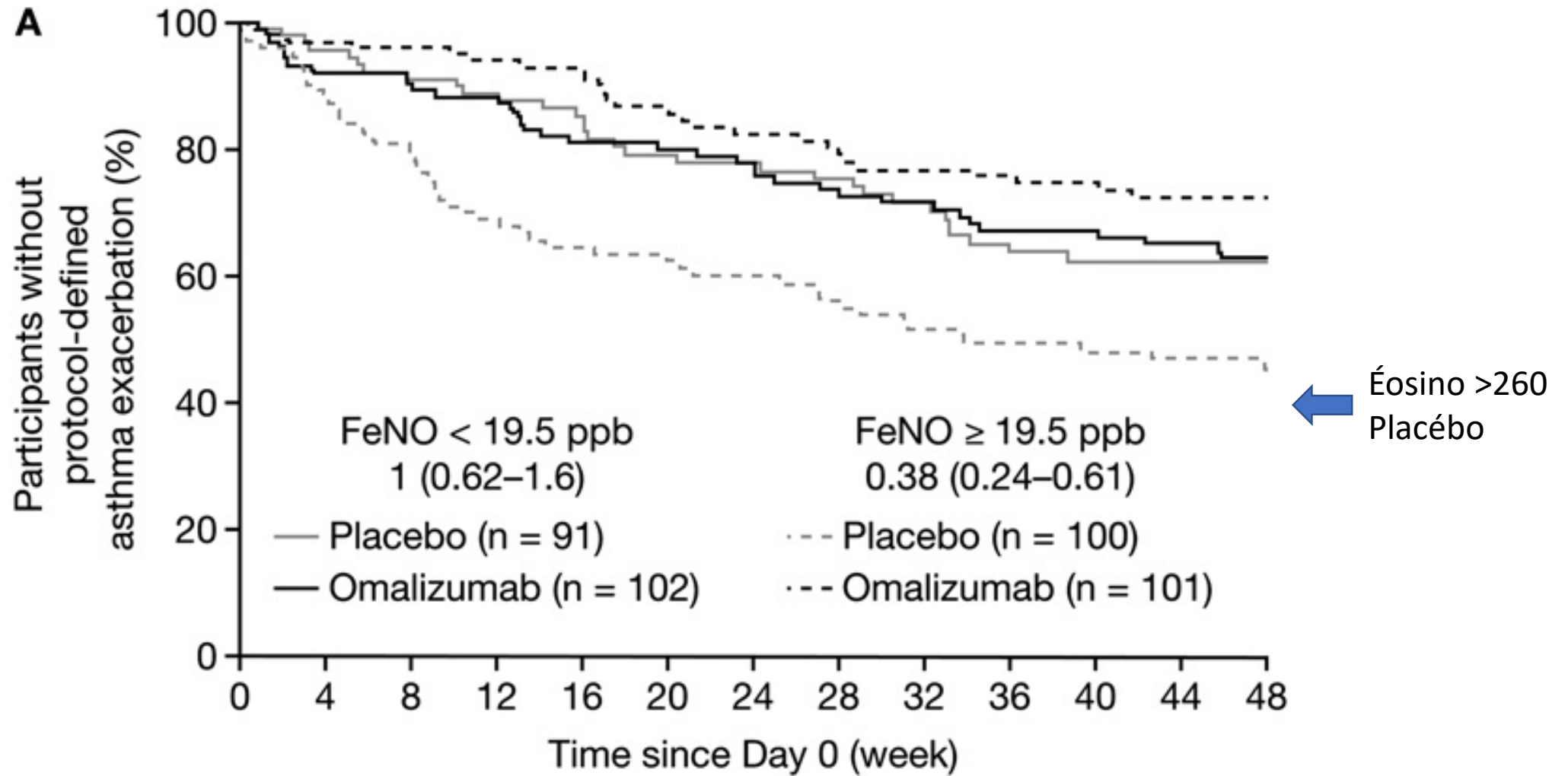
[†]Patients with improvement in FEV₁ ≥ 200 mL minus those with worsening ≥ 200 mL, statistical testing was performed using proportions of patients with an improvement, a worsening, or no meaningful change.

[‡]Complete control or marked improvement, P-value for the overall distribution of physician's overall assessment. Not all endpoints were assessed in each study.

Le taux d'IgE totales ne permet pas de mieux prédire l'efficacité du traitement : même efficacité quelque soit le taux initial d'IgE totales

Les éosinophiles sont ils prédictifs de la réponse au anti-IgE?

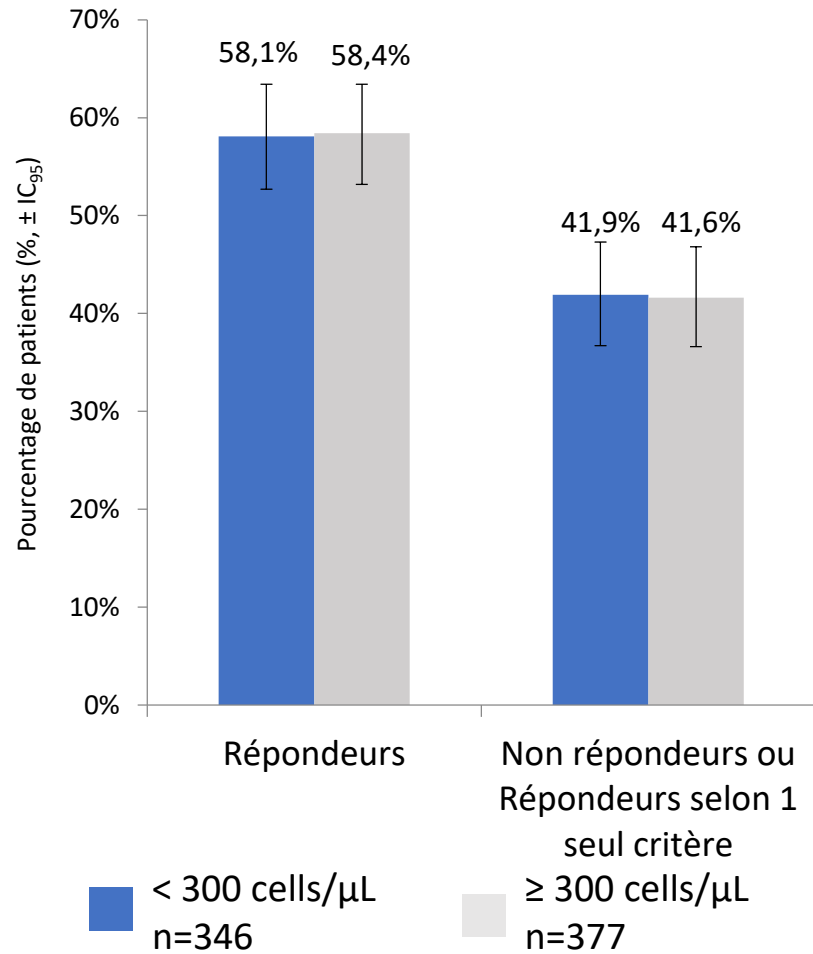
Effet des anti-IgE sur les exacerbations selon le taux d'éosinophiles



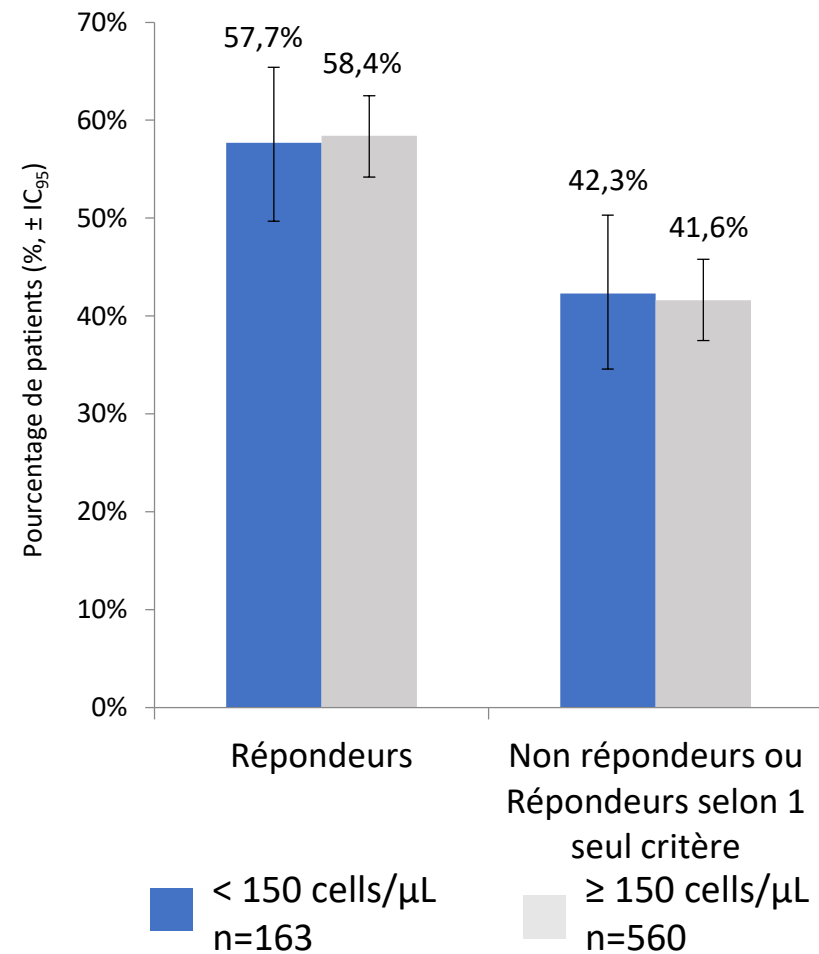
Réponse en fonction de l'éosinophilie sanguine

ADULTES
Exacerbations
+ avis du
spécialiste

Avis du spécialiste + exacerbations



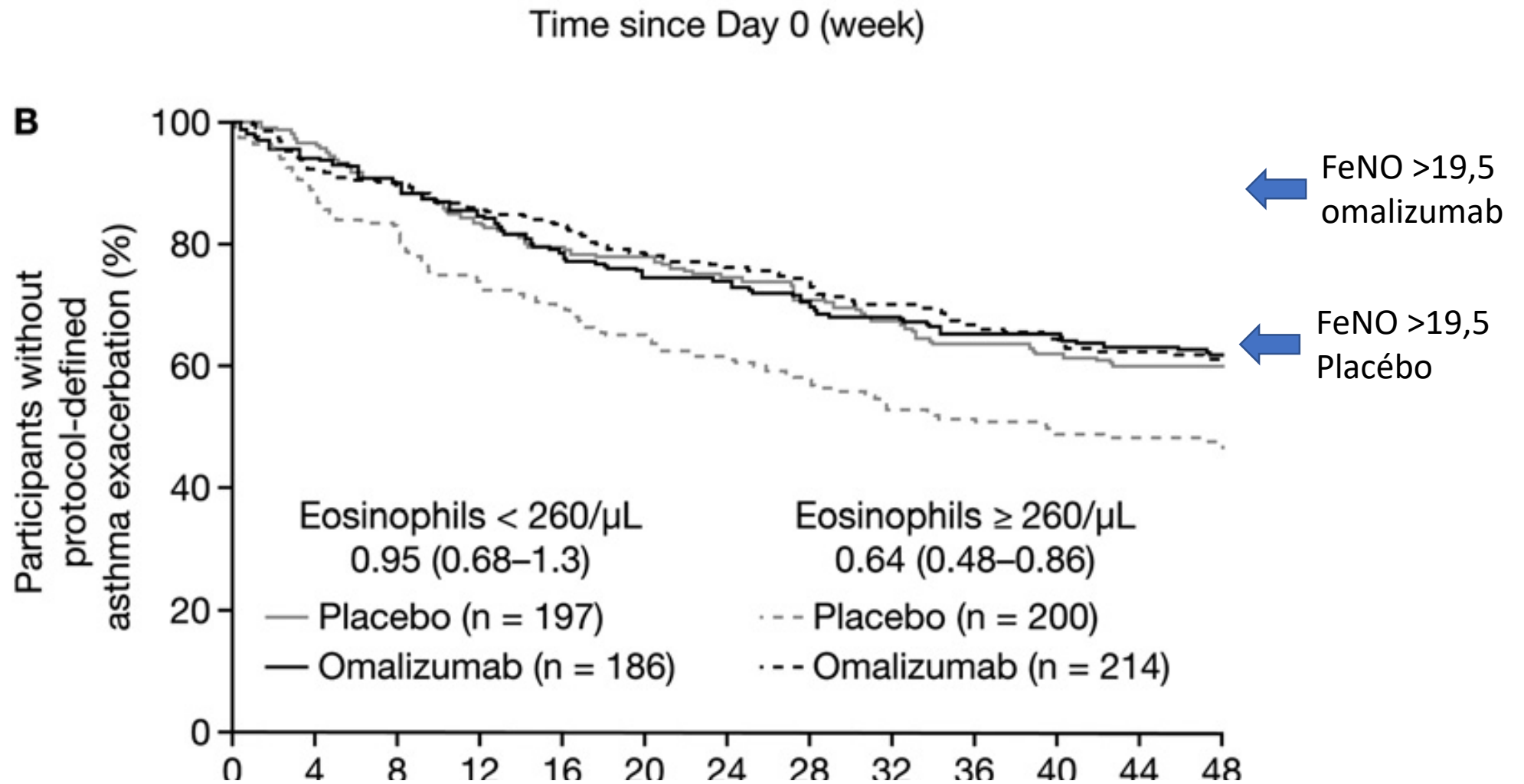
± 300 cells/ μ L



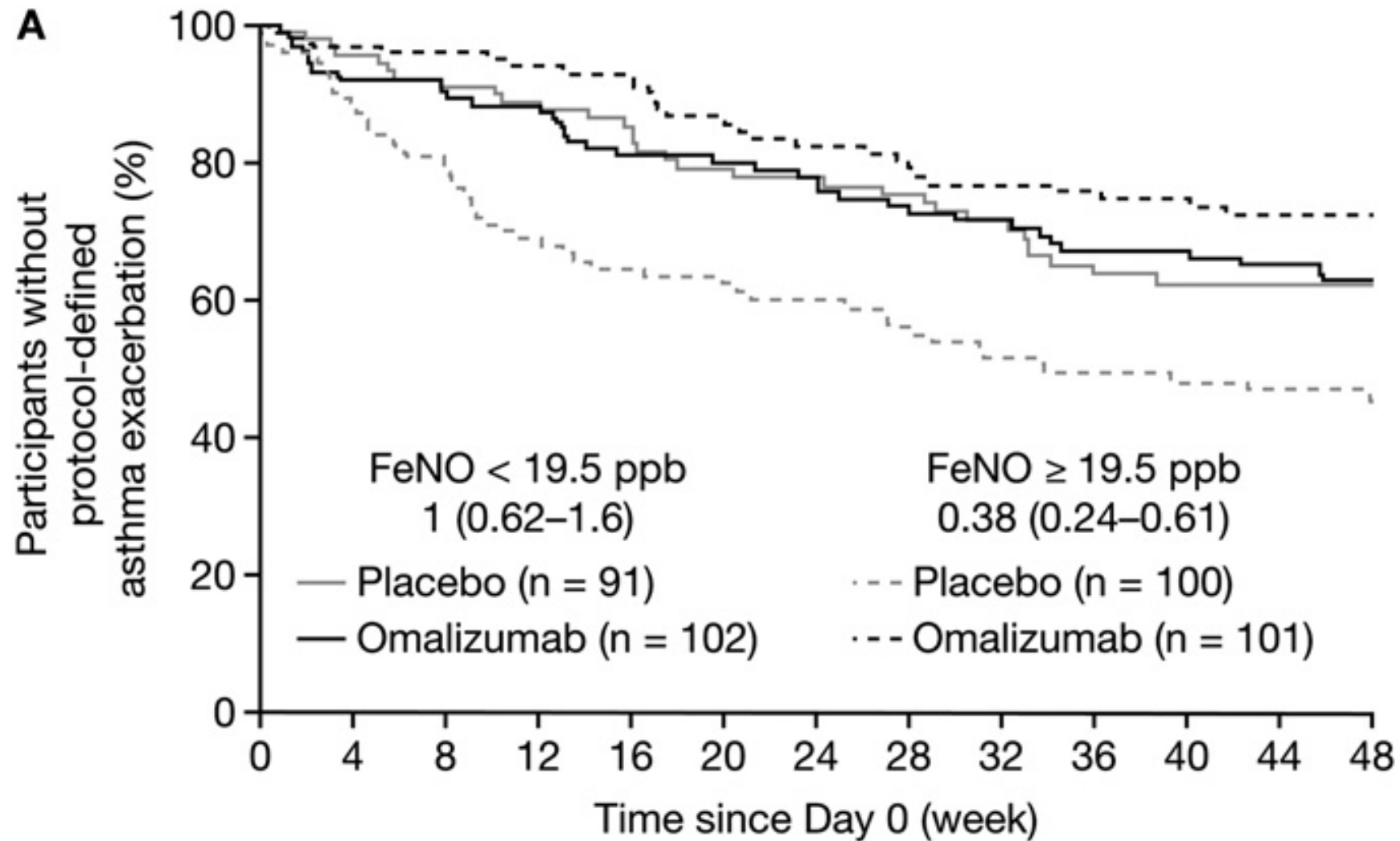
± 150 cells/ μ L

D'autres marqueurs?

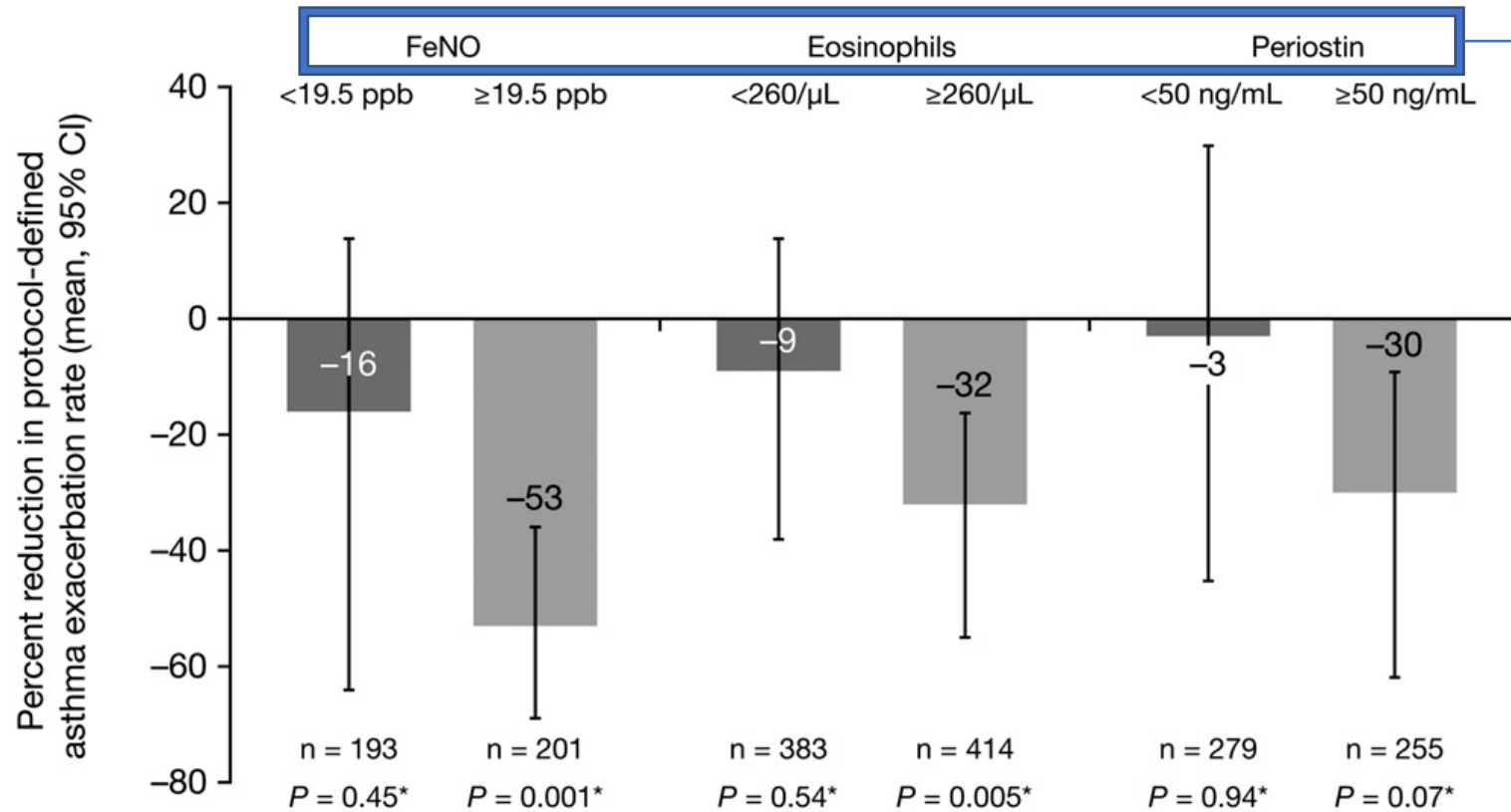
Effet des anti-IgE sur les exacerbations selon le FeNO



Effet des anti-IgE sur les exacerbations selon le taux de périostine



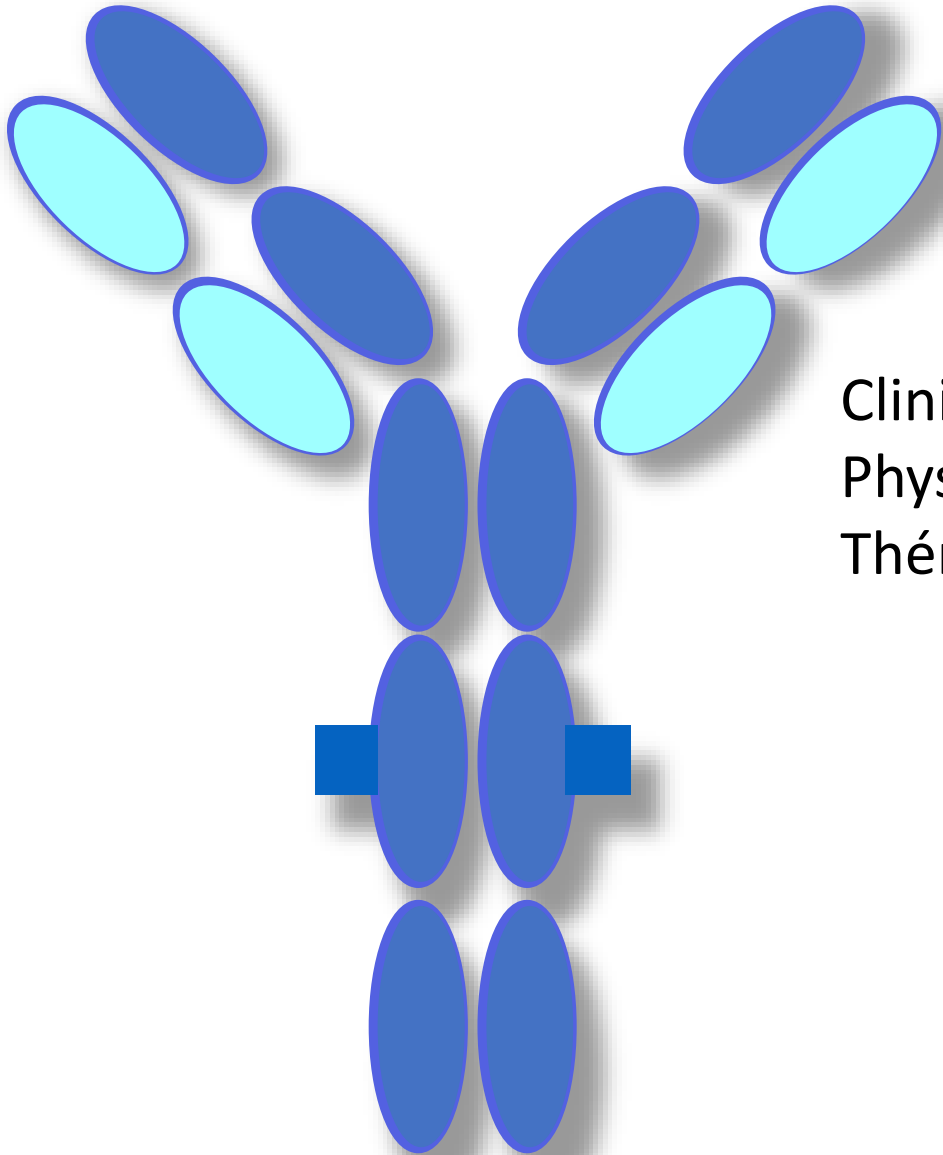
Efficacité sur les exacerbations de l'omalizumab versus placebo selon les marqueurs



Ce n'est pas le marqueur qui compte...
C'est le taux d'exacerbation

	Exacerbation rates					
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline	Low eosinophils at baseline	High eosinophils at baseline	Low periostin at baseline	High periostin at baseline
Omalizumab	0.60	0.50	0.65	0.70	0.73	0.66
Placebo	0.71	1.07	0.72	1.03	0.72	0.93

Est-ce que l'utilisation des marqueurs phénotypiques a un intérêt?



IgE

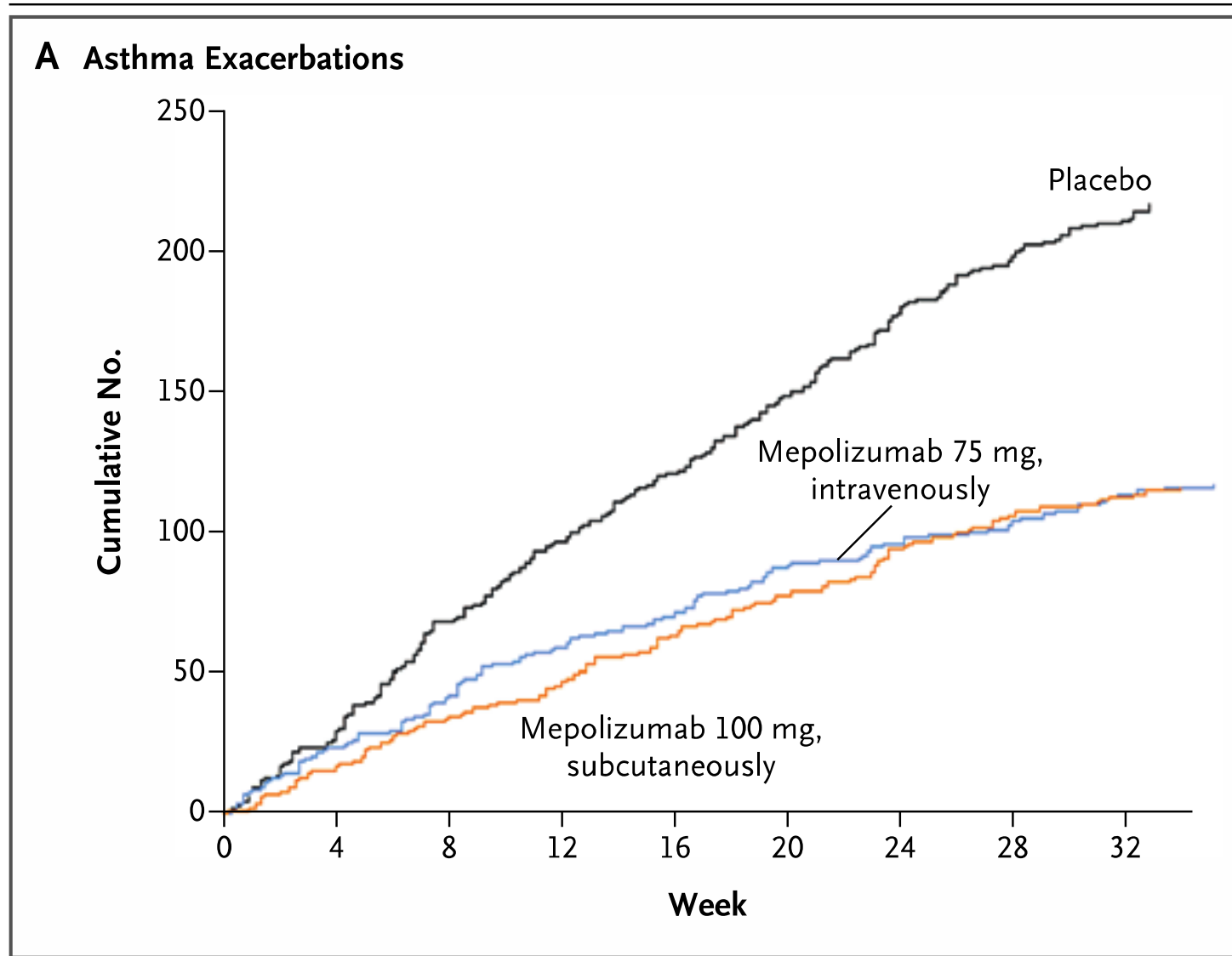
Clinique? Non ne distingue pas si sévère ou pas
Physiopathologique? Bof, car pas d'IgE et peut être allergique
Thérapeutique? Non car non prédictif de réponse



Faut il doser les IgE pour la thérapeutique?

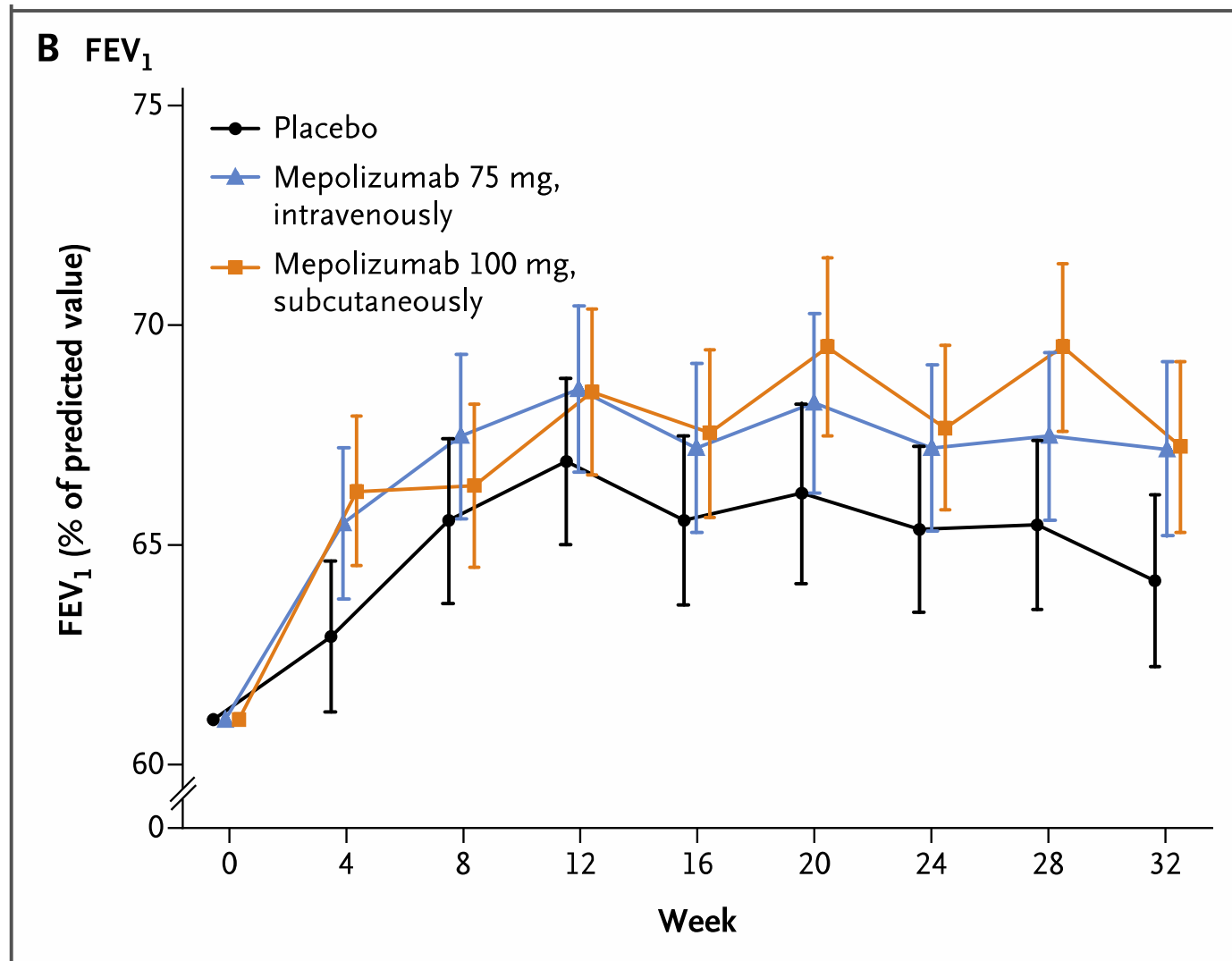
Et pour les anti-IL5... Y a t-il des marqueurs prédictifs de réponse?

Effet du mepolizumab sur les exacerbations



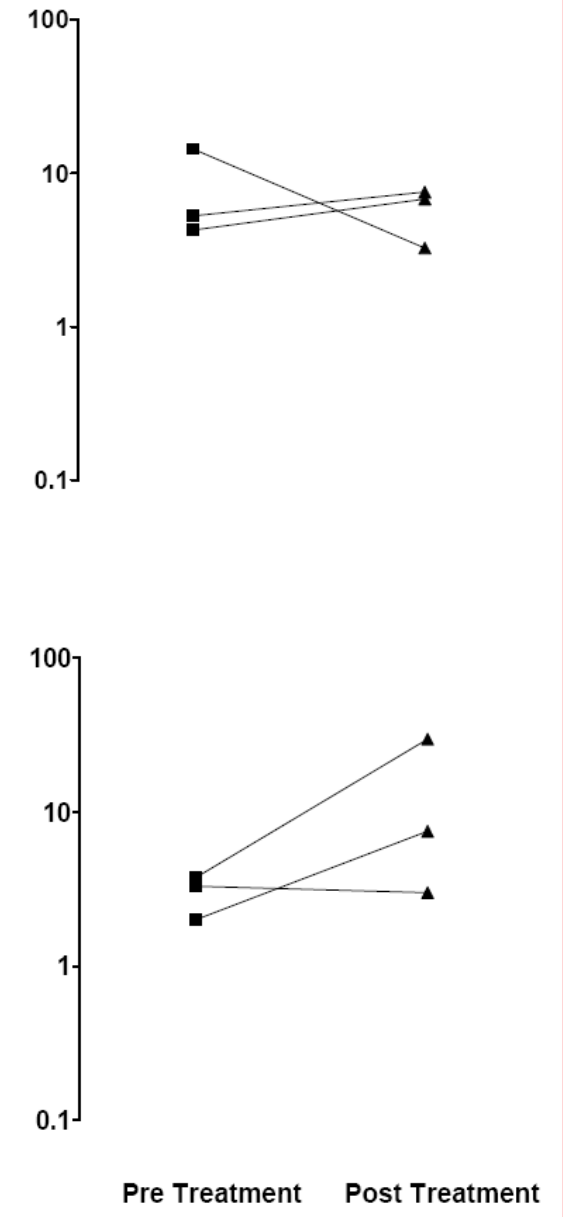
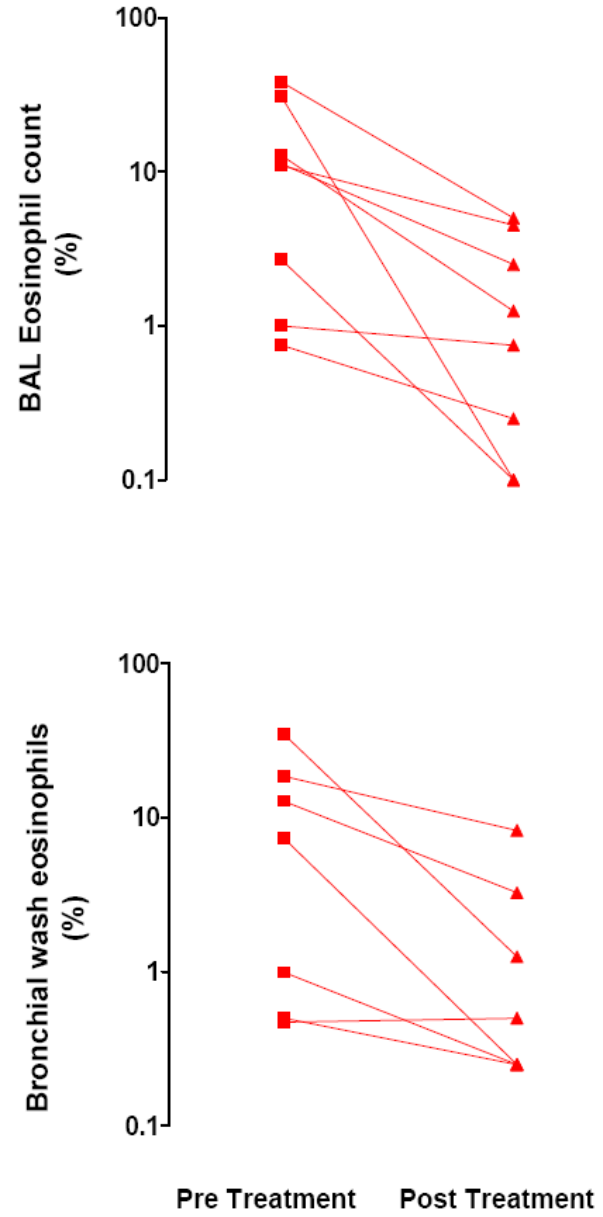
- 50%

Effet du mepolizumab sur le VEMS



+100 mL

Effet du mepolizumab sur l'infiltrat éosinophile bronchique et LBA



Réduction des exacerbations stratifiées sur le taux d'éosinophiles

	DREAM (n=616)		MENSA (n=569)		Combined* (n=1185)	
	Placebo (n=155)	Mepolizumab (n=461)	Placebo (n=189)	Mepolizumab (n=380)	Placebo (n=344)	Mepolizumab (n=841)
≥150 cells per µL						
n (%)	121 (78%)	346 (75%)	157 (83%)	296 (78%)	278 (81%)	642 (76%)
Exacerbation rate per year	2.47	1.13	1.65	0.78	1.94	0.92
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.46 (0.35–0.60)	..	0.47 (0.35–0.63)	..	0.48 (0.39–0.58)
≥300 cells per µL						
n (%)	86 (55%)	216 (47%)	106 (56%)	202 (53%)	192 (56%)	418 (50%)
Exacerbation rate per year	2.66	1.11	1.98	0.78	2.19	0.89
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.42 (0.31–0.56)	..	0.39 (0.28–0.55)	..	0.41 (0.33–0.51)
≥400 cells per µL						
n (%)	64 (41%)	149 (32%)	87 (46%)	161 (42%)	151 (44%)	310 (37%)
Exacerbation rate per year	3.12	1.03	2.06	0.66	2.36	0.81
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.32 (0.23–0.46)	..	0.32 (0.22–0.46)	..	0.34 (0.27–0.44)
≥500 cells per µL						
n (%)	50 (32%)	114 (25%)	66 (35%)	124 (33%)	116 (34%)	238 (28%)
Exacerbation rate per year	3.34	0.92	2.11	0.58	2.49	0.75
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.27 (0.19–0.39)	..	0.27 (0.18–0.41)	..	0.30 (0.23–0.40)

Data are from the intention-to-treat populations from the DREAM and MENSA studies. All mepolizumab doses were combined for the analysis. *Seven patients had missing baseline eosinophil values in MENSA and were excluded from this analysis.

Table 2: Reduction in exacerbation rate stratified by baseline blood eosinophil count

Réduction des exacerbations stratifiées sur le taux d'éosinophiles

	Combined* (n=1185)	
	Placebo (n=344)	Mepolizumab (n=841)
≥150 cells per μL		
n (%)	278 (81%)	642 (76%)
Exacerbation rate per year	1.94	0.92
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.48 (0.39–0.58)
≥300 cells per μL		
n (%)	192 (56%)	418 (50%)
Exacerbation rate per year	2.19	0.89
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.41 (0.33–0.51)
≥400 cells per μL		
n (%)	151 (44%)	310 (37%)
Exacerbation rate per year	2.36	0.81
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.34 (0.27–0.44)
≥500 cells per μL		
n (%)	116 (34%)	238 (28%)
Exacerbation rate per year	2.49	0.75
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.30 (0.23–0.40)

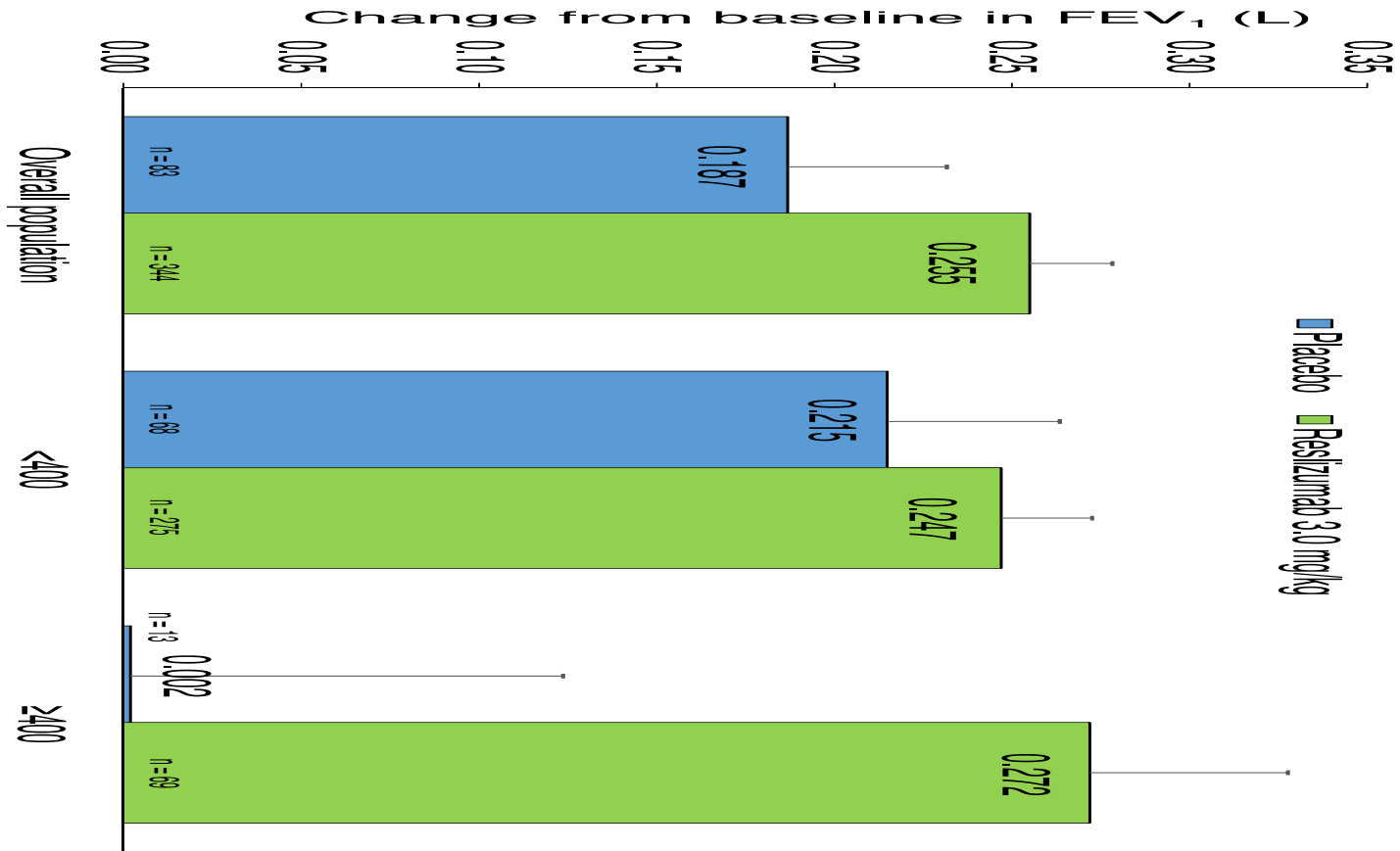
Exacerbations croissantes avec l'éosinophilie

Réduction des exacerbations stratifiées sur le taux d'éosinophiles

	Combined* (n=1185)	
	Placebo (n=344)	Mepolizumab (n=841)
≥150 cells per μL		
n (%)	278 (81%)	642 (76%)
Exacerbation rate per year	1.94	0.92
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.48 (0.39-0.58)
≥300 cells per μL		
n (%)	192 (56%)	418 (50%)
Exacerbation rate per year	2.19	0.89
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.41 (0.33-0.51)
≥400 cells per μL		
n (%)	151 (44%)	310 (37%)
Exacerbation rate per year	2.36	0.81
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.34 (0.27-0.44)
≥500 cells per μL		
n (%)	116 (34%)	238 (28%)
Exacerbation rate per year	2.49	0.75
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.30 (0.23-0.40)

Réduction des exacerbations croissantes avec l'éosinophilie

Le taux d'éosino comme marqueur de réponse aux anti-IL5 ou marqueur de non réponse au traitement conventionnel?



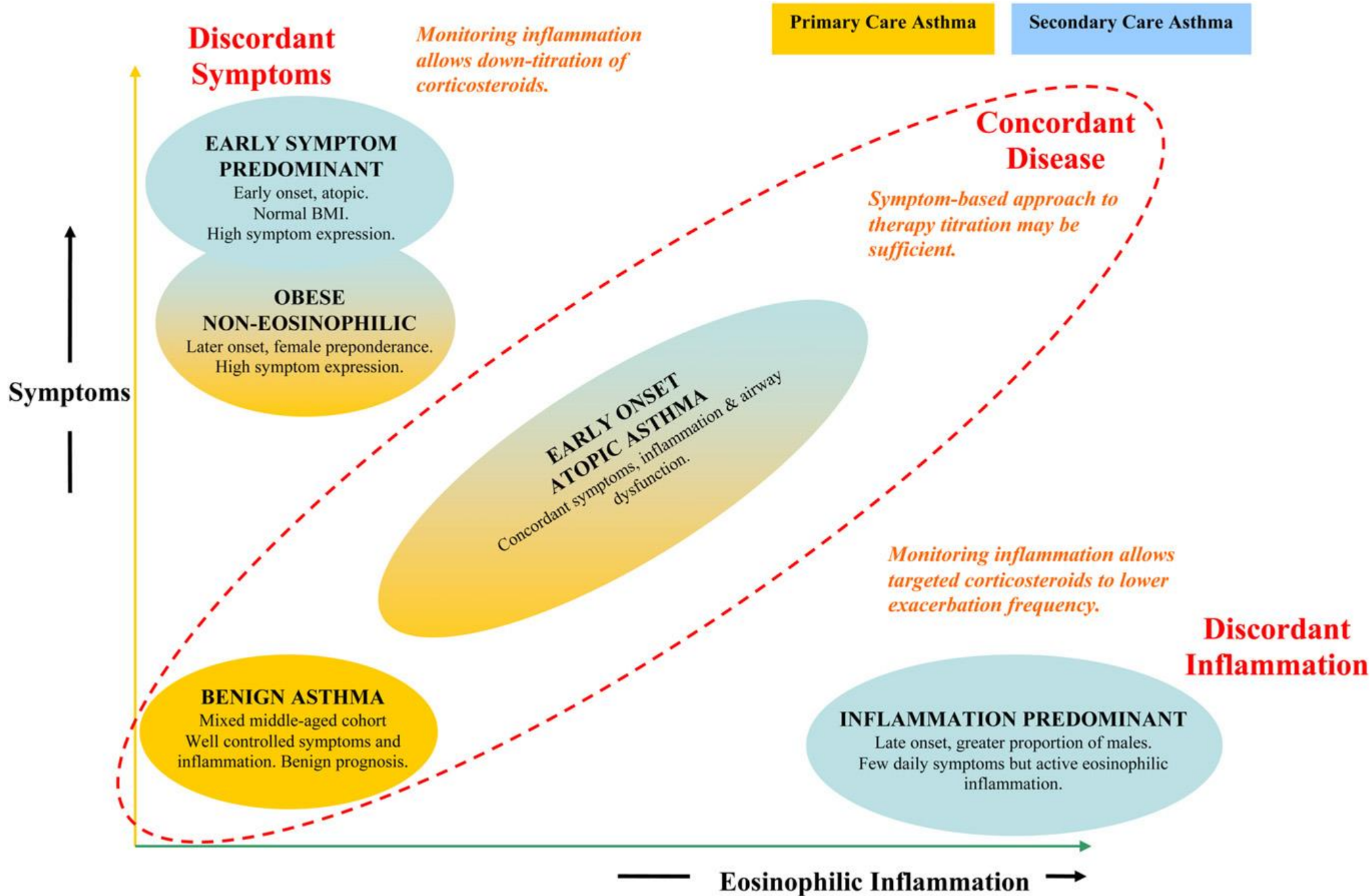
Corren et al, CHEST 2016

Et les éosinophiles bronchiques?

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

Si oui: y a t-il un surrogate?

Est-il recommandé de le pratiquer?



L'analyse de l'expectoration pour guider le traitement chez les éosinophiliques peu symptomatiques divise par dix le taux d'exacerbation

Cohorte d'asthme sévère

Cluster	Outcomes	Study Group		Significance
		Clinical (<i>n</i> = 10)	Sputum (<i>n</i> = 8)	
1: Obese female	Δ Inhaled corticosteroid dose*/μg per day (SEM)	-400 (328)	-462 (271)	0.89
	Severe exacerbation frequency over 12 mo (SEM)	1.40 (0.78)	1.50 (0.80)	0.93
	Number commenced on oral corticosteroids	2	1	0.59
2: Inflammation predominant	Δ Inhaled corticosteroid dose*/μg per day (SEM)	+753 (334)	+241 (233)	0.22
	Severe exacerbation frequency over 12 mo (SEM)	3.53 (1.18)	0.38 (0.13)	0.002
	Number commenced on oral corticosteroids	2	9	0.17
3: Early symptom predominant	Δ Inhaled corticosteroid dose*/μg per day (SEM)	+1,429 (429)	-400 (469)	0.022
	Severe exacerbation frequency over 12 mo (SEM)	5.43 (1.90)	2.50 (0.87)	0.198
	Number commenced on oral corticosteroids	6	0	Undefined

* Expressed as equivalent dose of beclomethasone.

A comparison of prespecified asthma outcomes between the two management protocols analyzed according to cluster allocation of subjects at study entry.

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

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 le pratiquer?

OUI dans l'asthme sévère

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

Mais les éosinophiles les plus importants c'est dans le sang ou les bronches?

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 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%



Exacerbations per patient per year^{##}

0.42 ± 0.9

0.93 ± 2.72*

0.59 ± 0.98

1.5 ± 2.5***

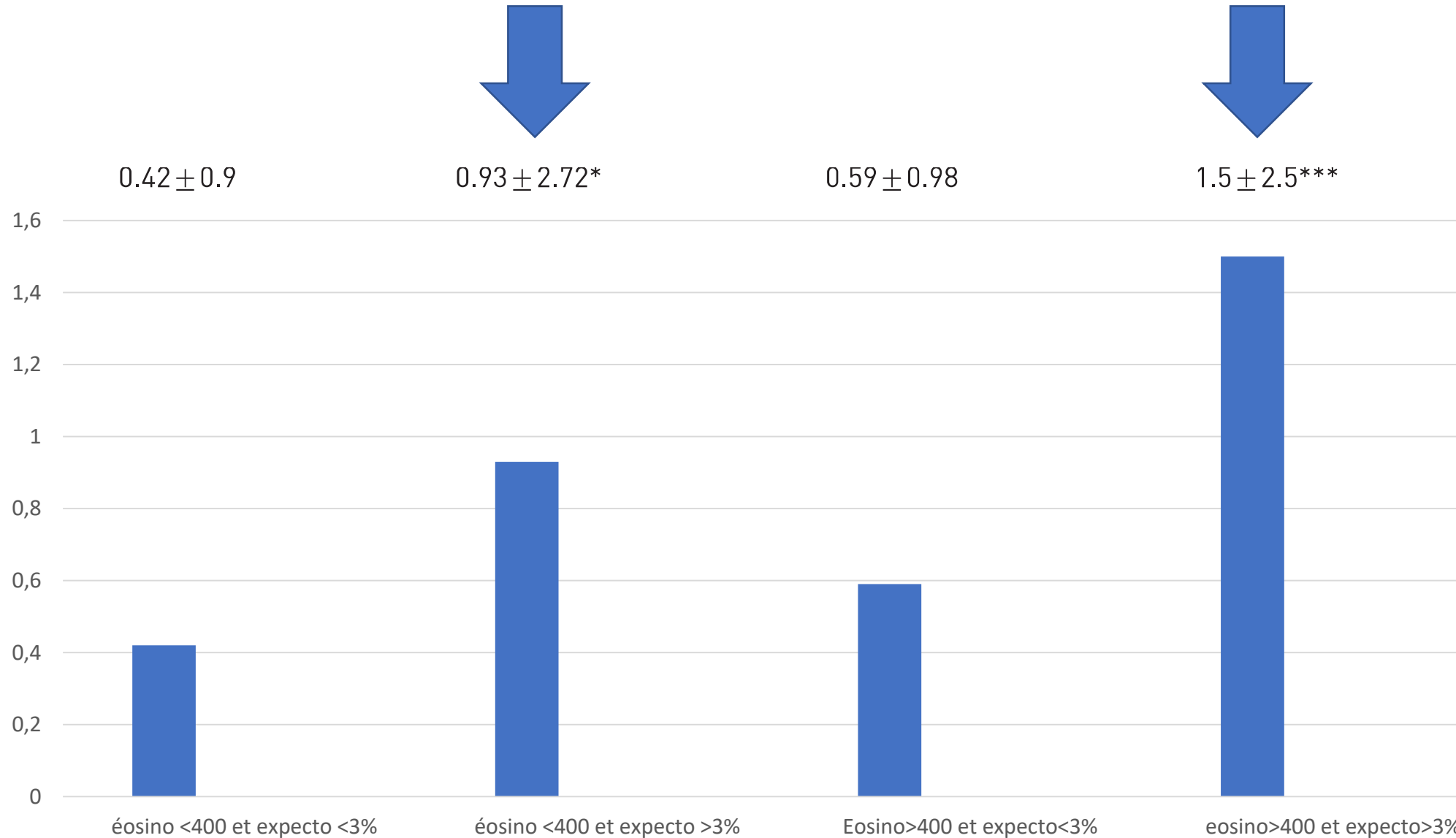
Blood eosinophils <400 cells per mm³, sputum eosinophils <3%[#]

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%

Exacerbations per patient per year^{##}



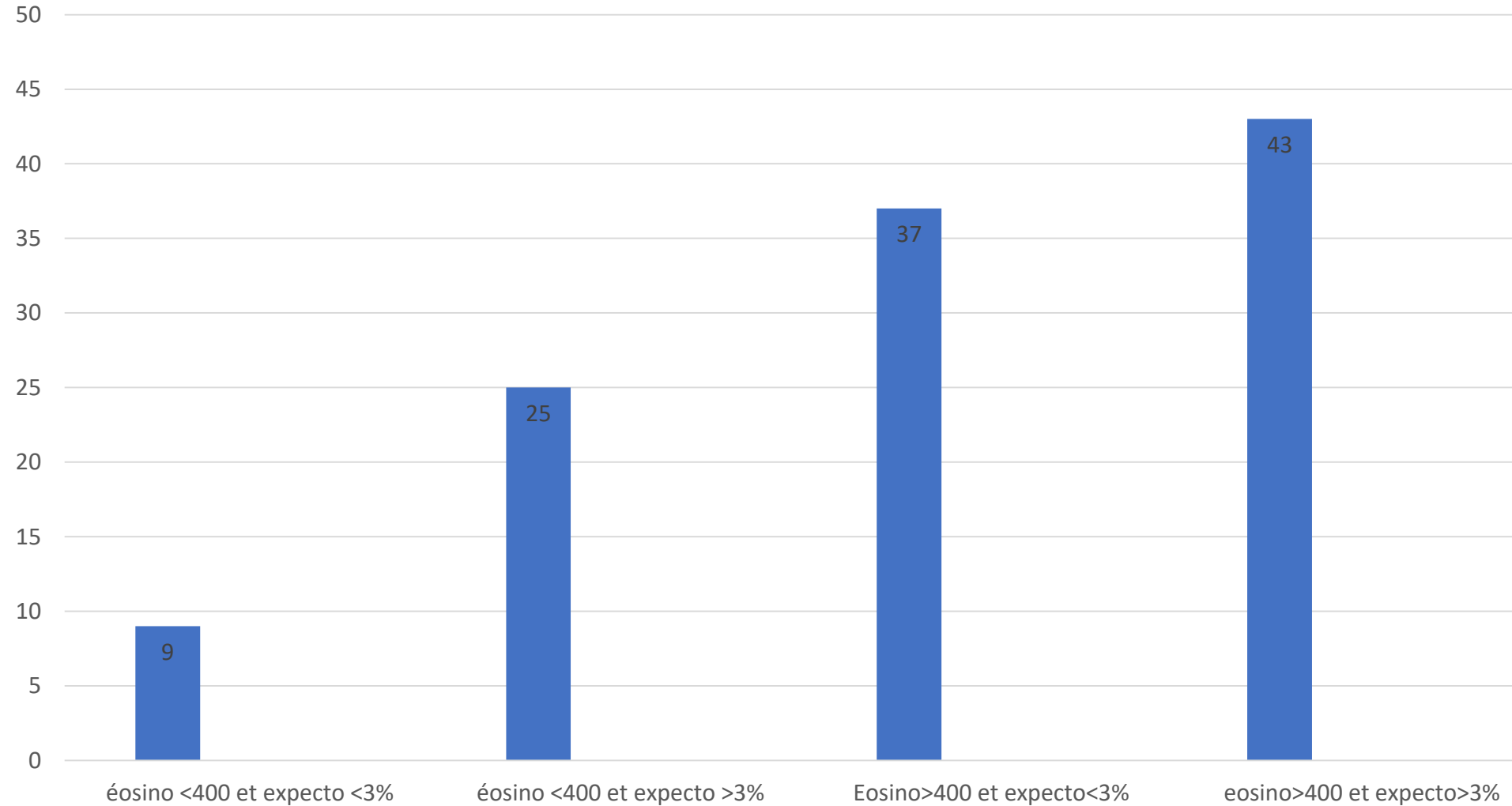
Blood eosinophils <400 cells per mm³, sputum eosinophils <3%[#]

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 (%)



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
Sinusite (%)

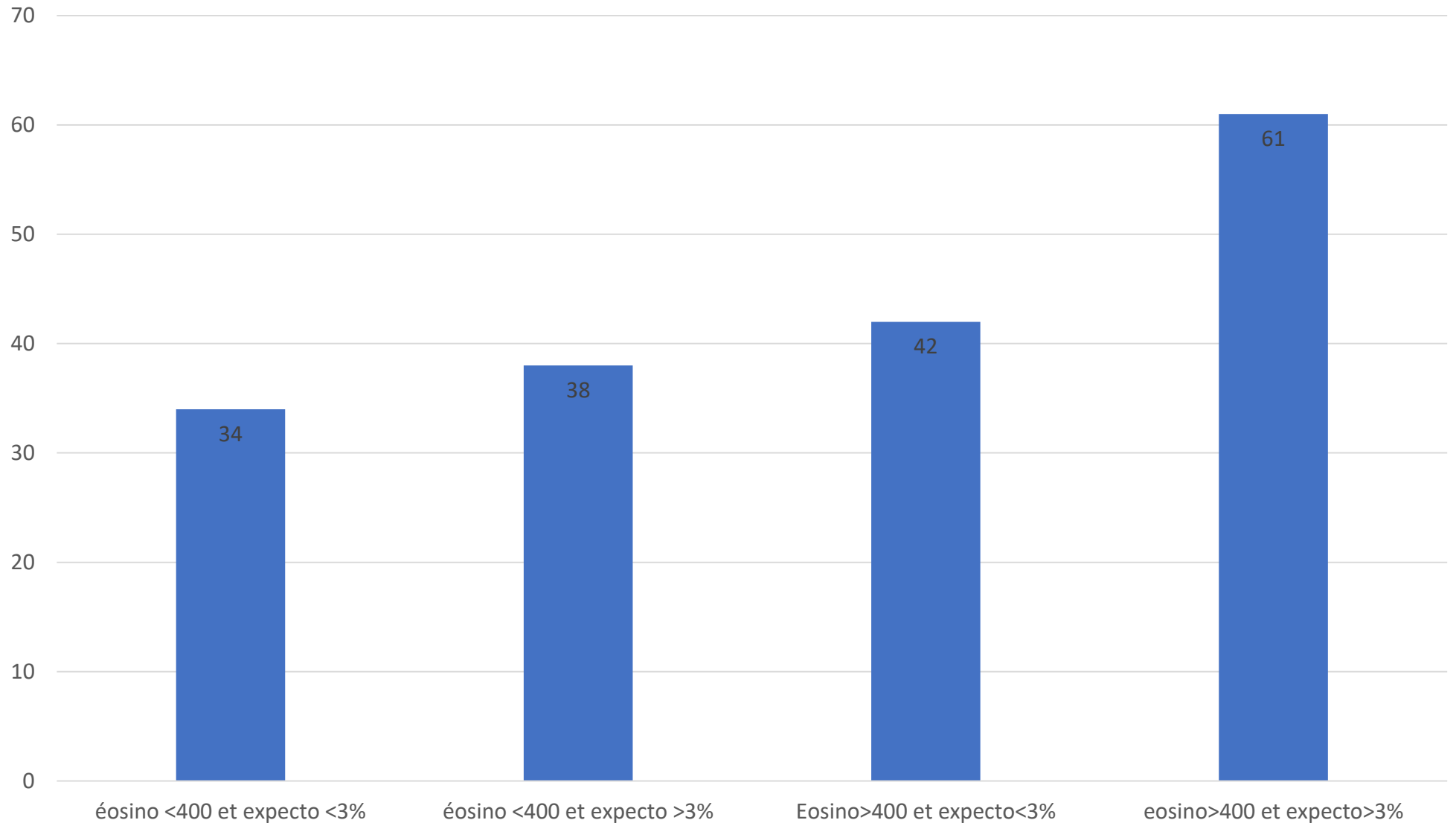


TABLE 4 Retrospective cohort: functional characteristics, asthma control and quality of life of asthmatics (n=508) according to blood and sputum eosinophil count

	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%
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.

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 (0-2.9)	9 (3-79)***	0.6 (0-2.8)	26 (3.2-94)***
Sputum eosinophils per mm³	2.7 (0-1020)	70 (6-5226)***	4.8 (0-1796)	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)***

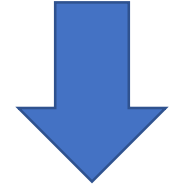
Data are presented as median (range). CRP: C-reactive protein; FeNO: exhaled nitric oxide. [#]: comparator group. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

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)***

Or justement les anti-IgE améliorent les pathologies ORL

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 (0-2.9)	9 (3-79)***	0.6 (0-2.8)	26 (3.2-94)***
Sputum eosinophils per mm³	2.7 (0-1020)	70 (6-5226)***	4.8 (0-1796)	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)***

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.

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)***

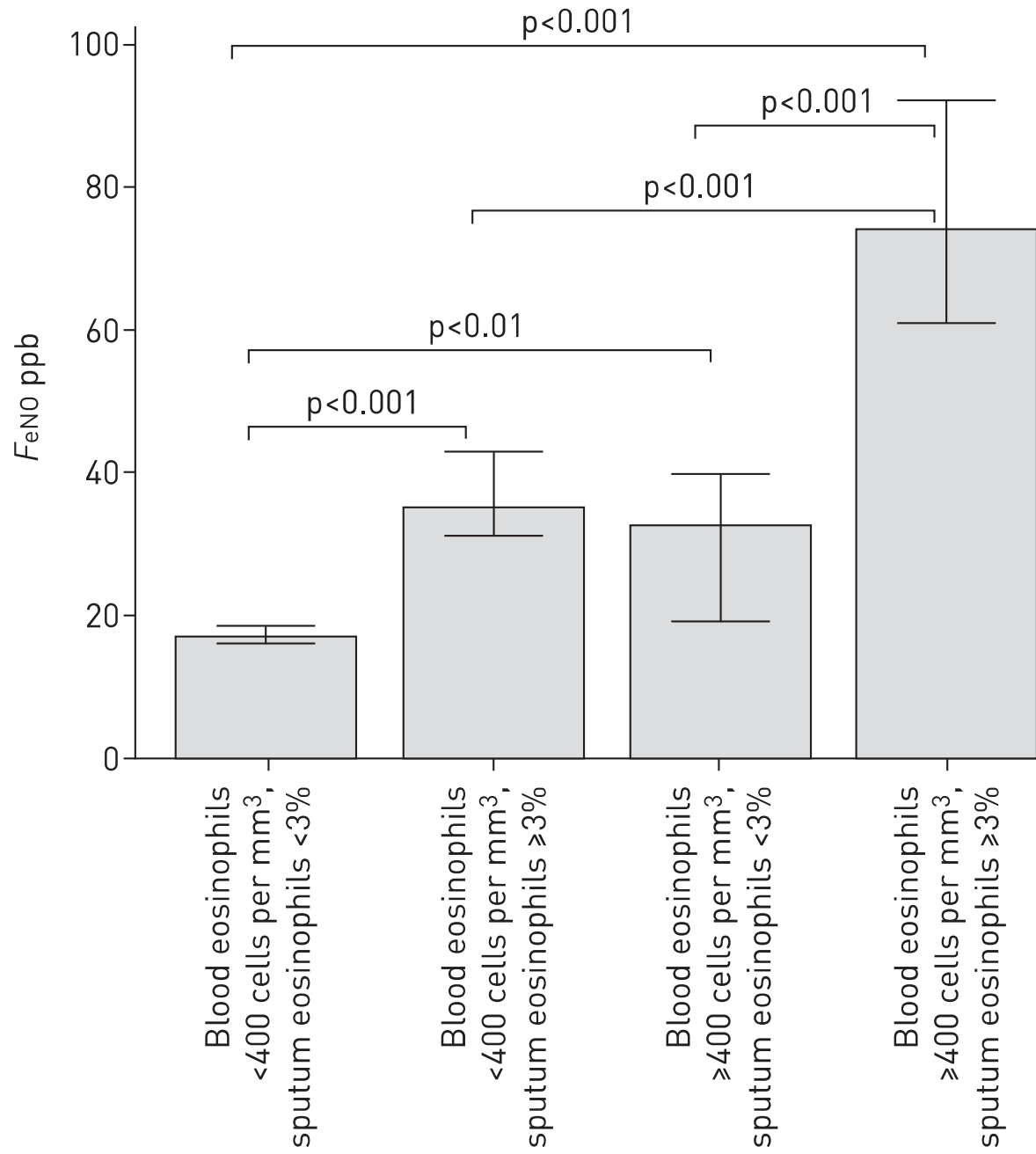
490 (400-1220)***



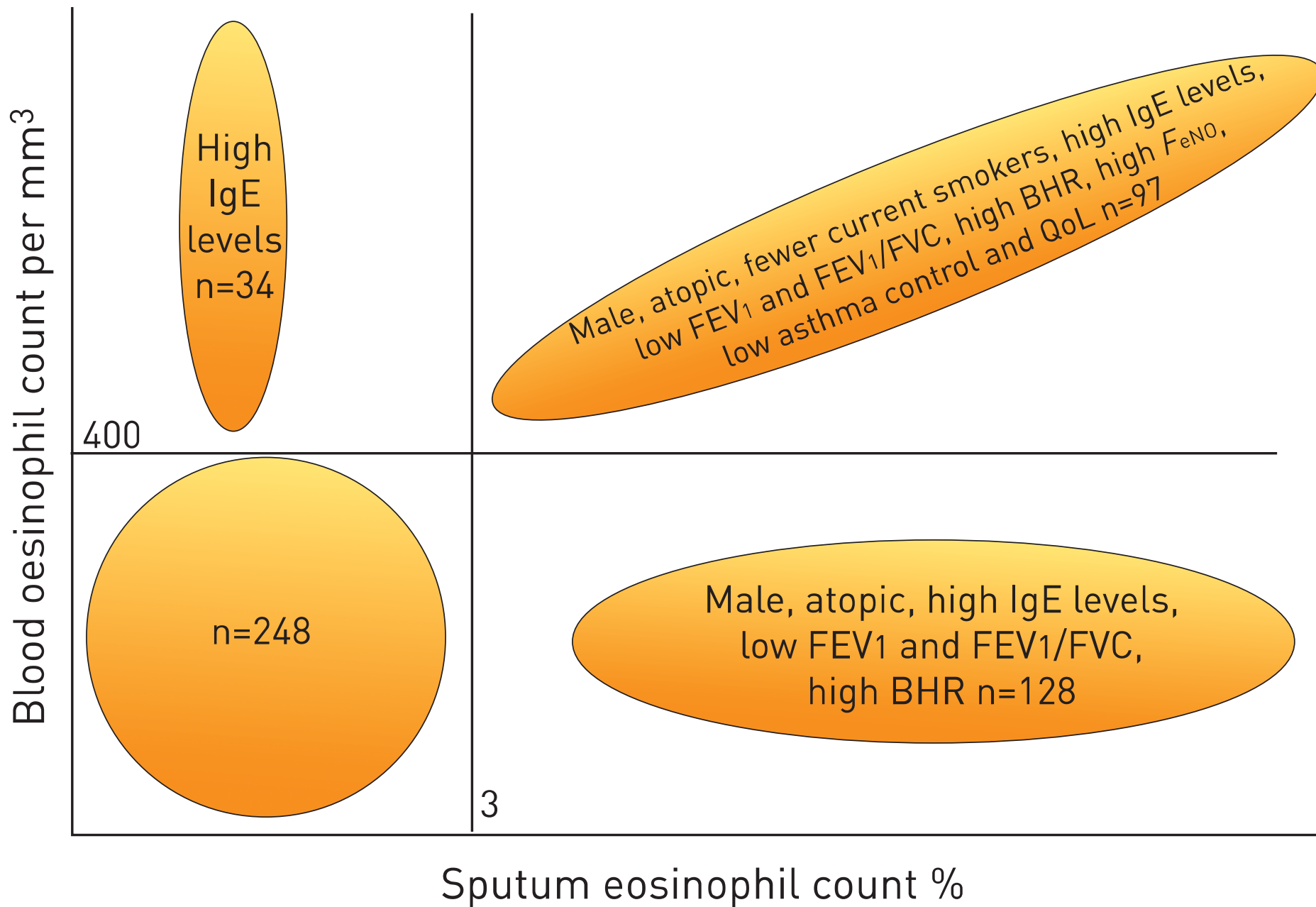
590 (400-3220)***

L'éosinophilie de l'expectoration est associée à un plus haut taux d'éosinophilie sanguine

Le FeNO double chez les éosinophiliques bronches et sang



Quels patterns?



Asthme sévère hyperéosinophile

A recent Consensus of ERS/ATS severe asthma guidelines defined severe eosinophilic asthma by a set of major criteria that included

(i) a diagnosis of severe asthma according to the, (ii) high-load eosinophilic disease (persistent blood or sputum eosinophilia detected on ≥ 2 occasions), (iii) frequent exacerbations (≥ 2 per year), (iv) dependence (continuous or intermittent) on oral corticosteroids to achieve asthma control.

The minor criteria included: (i) late onset of disease, (ii) upper airway disease (i.e., chronic rhinosinusitis, often with nasal polyposis), (iii) fixed airflow obstruction, (iv) air trapping/ presence of mucus plugs.

Anti-IL5: mode d'emploi

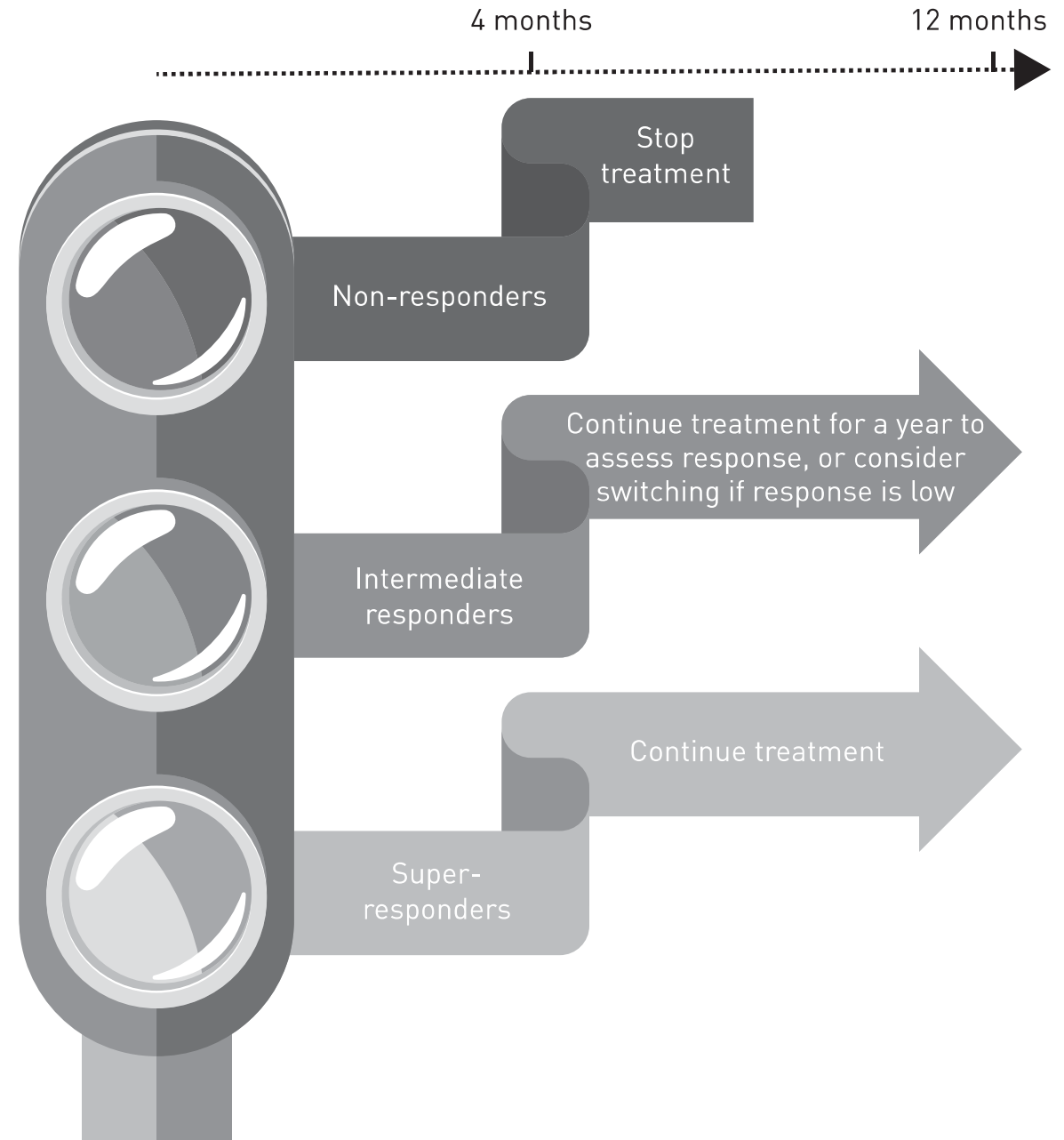
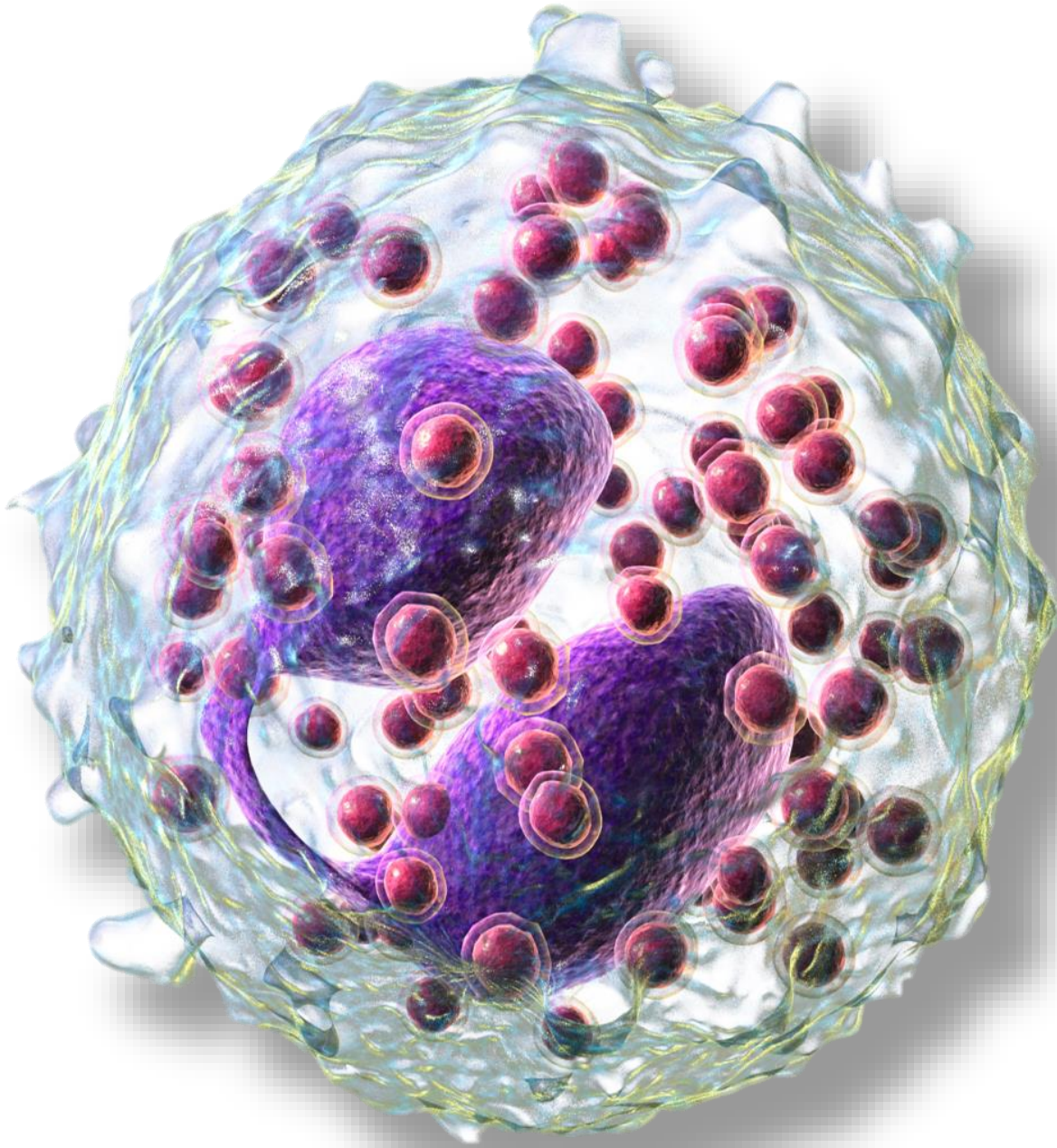
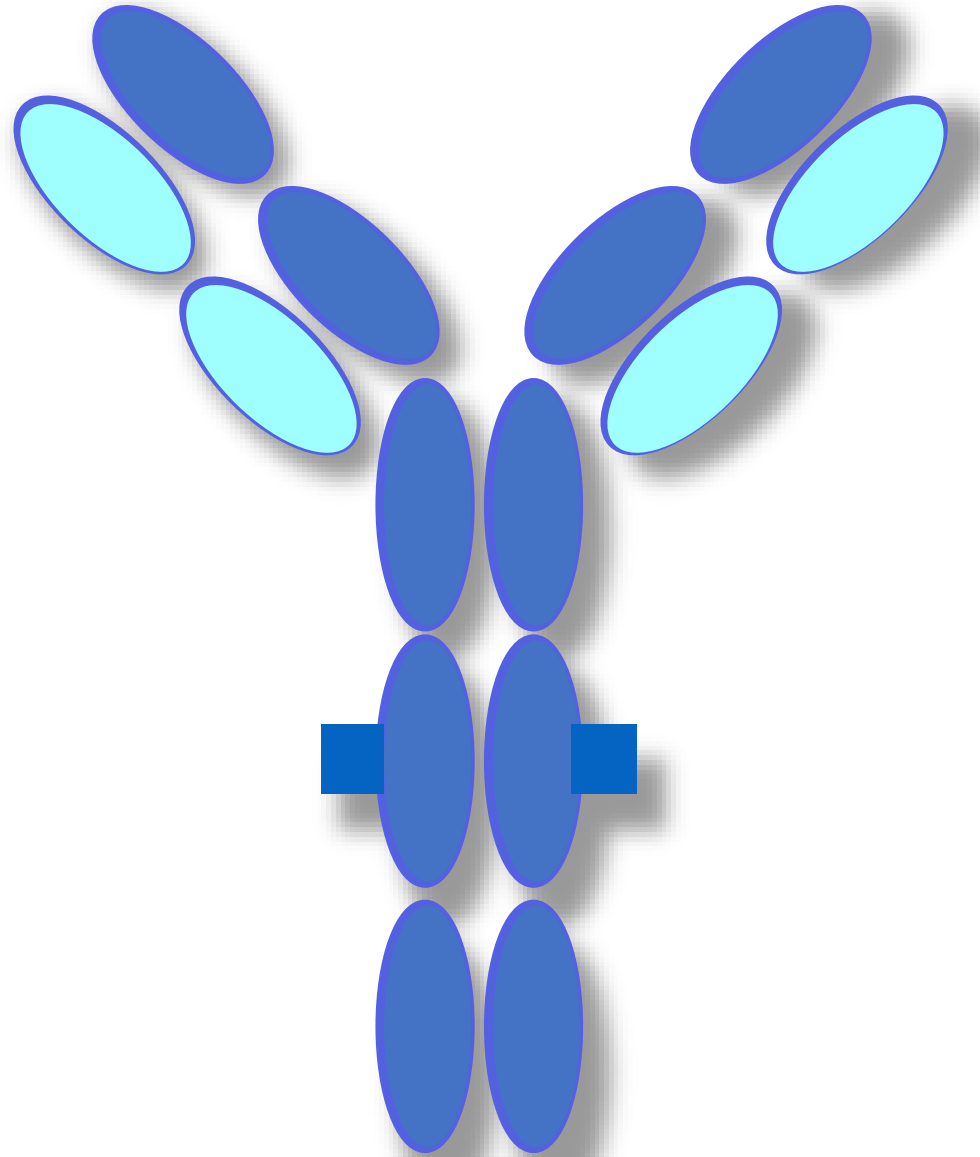


FIGURE 2 The traffic-light system for response and non-response following at least 4 months of treatment with an anti-eosinophilic therapy



Eosinophile



IgE

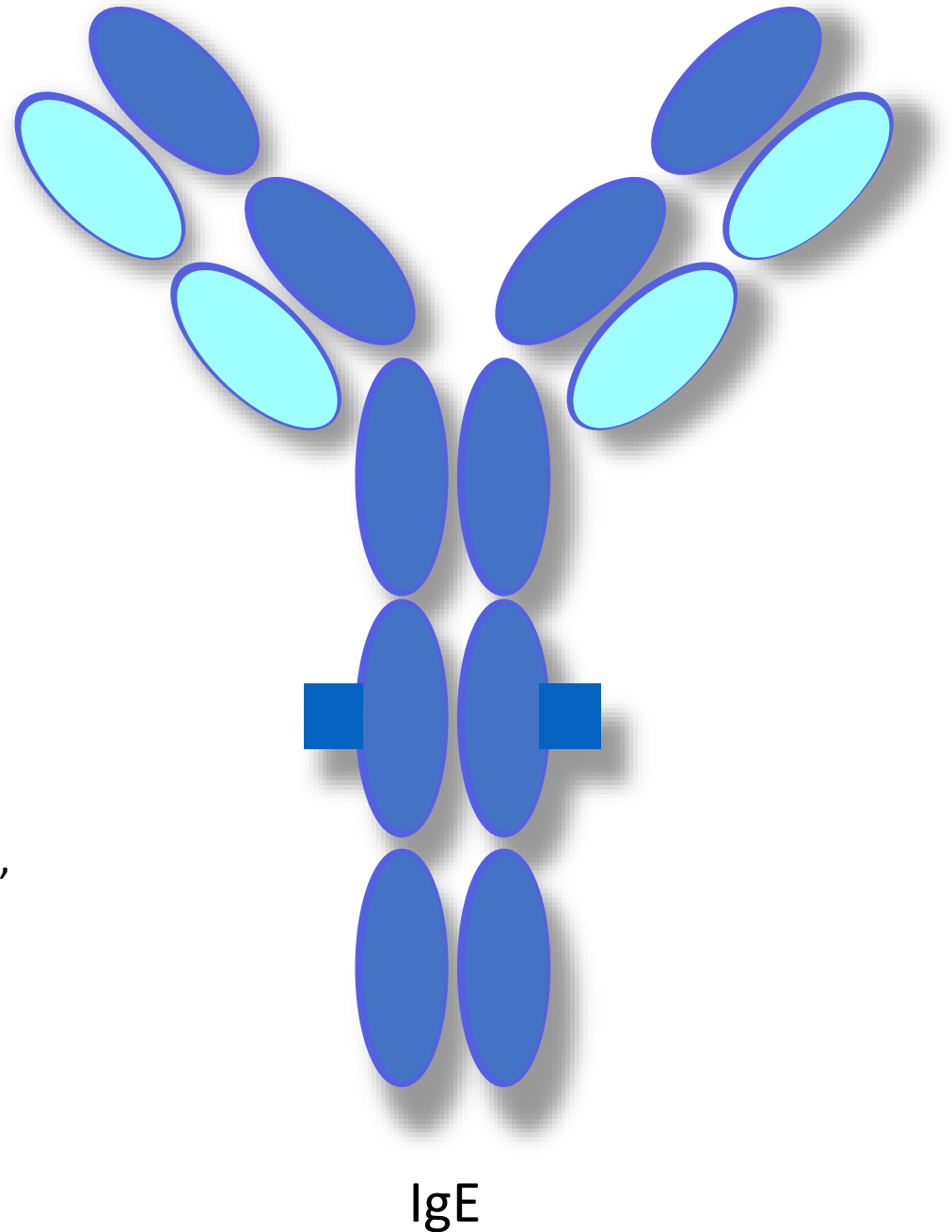
On peut-être allergique sans IgE circulantes

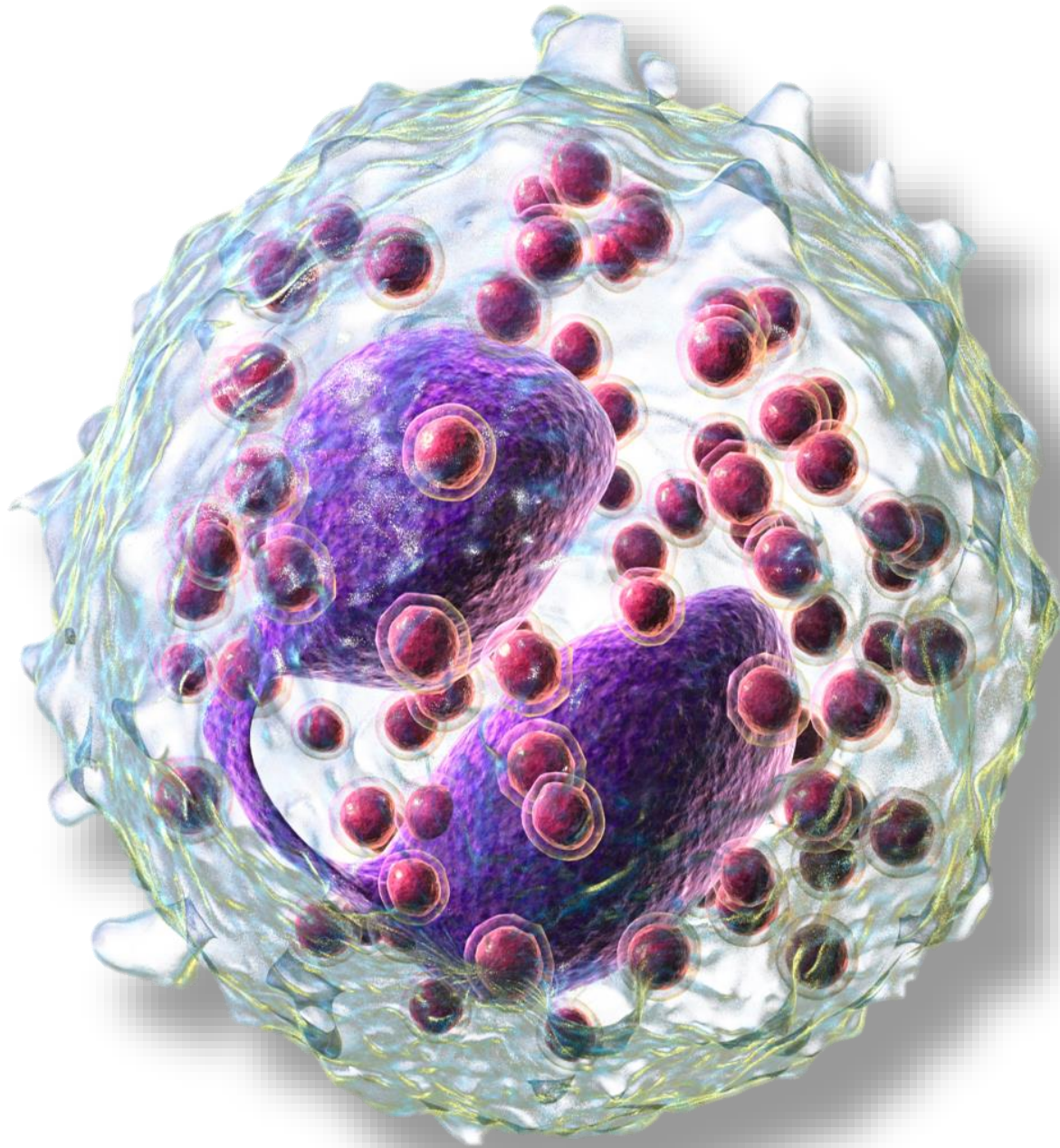
On peut ne pas être allergique avec des IgE circulantes

Discordance entre IgE circulante et tissulaire

Anti-IgE efficace sur l'éosinophilie et l'atteinte tissulaire

Anti-IgE efficace quel que soit le niveau d'éosino (exacerbation, fonction, épargne cortisonique)





Eosinophile

L'efficacité est corrélée au taux sanguin d'éosinophile

Marche quel que soit le niveau d'igE

Anti-IL5 efficace sur : exacerbation, fonction, épargne cortisonique.

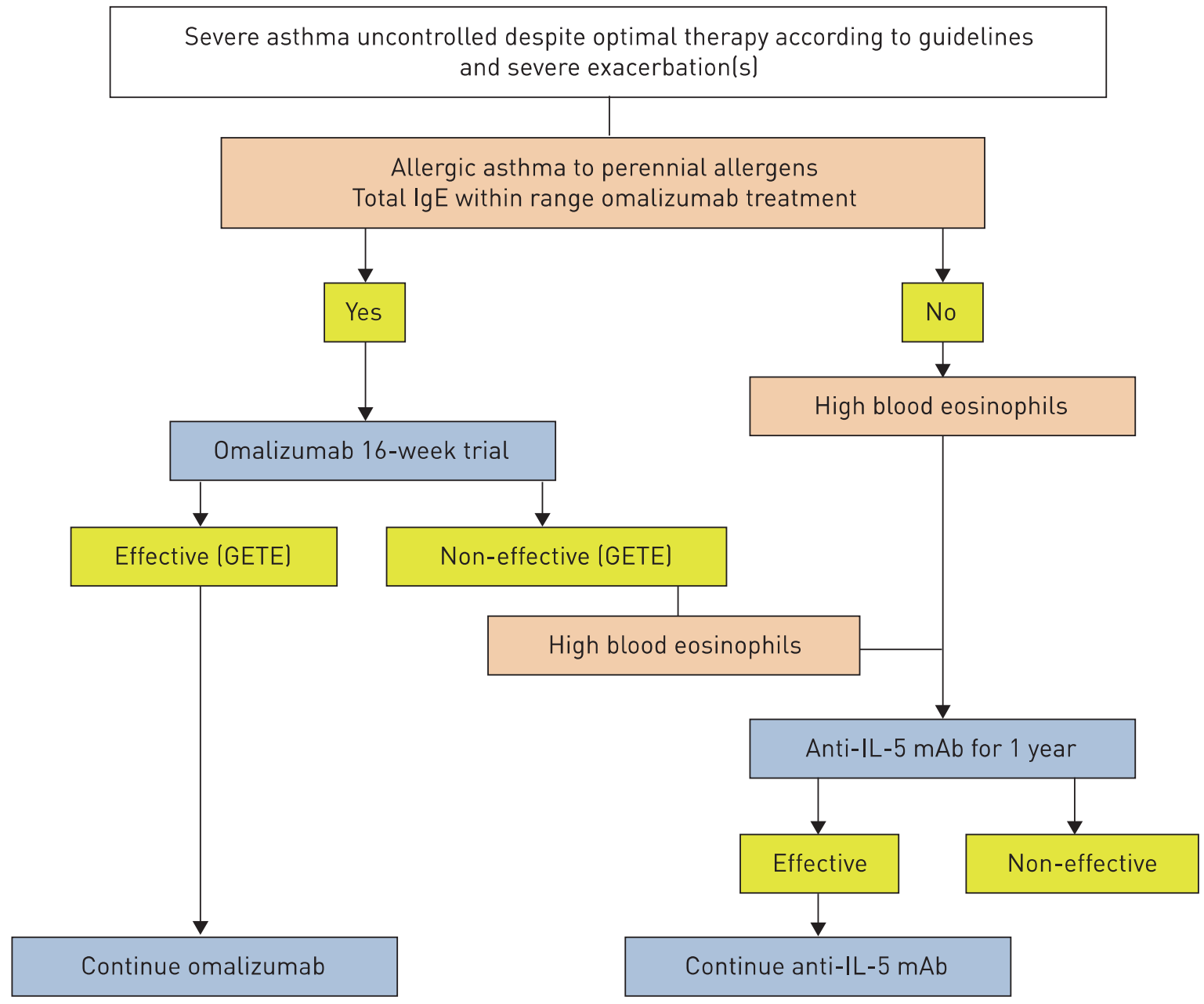


FIGURE 1 Care pathways for biologics in asthma. Ig: immunoglobulin; GETE: global evaluation of treatment effectiveness; IL: interleukin; mAb: monoclonal antibody.