



Coordination scientifique : Pr Vincent Cottin (Lyon), Dr Matthieu Groh (Suresnes), Pr Jean-Emmanuel Kahn (Boulogne-Billancourt), Dr Guillaume Lefèvre (Lille), Pr Benjamin Terrier (Paris).

Asthme sévère éosinophilique

Rédaction : Dr Thomas Stoup (Lille), Pr Cécile Chenivesse (Lille).

Quelques définitions utiles

Eosinophilie sanguine	Eosinophiles > 0,5 x10 ⁹ /l ou 500/mm ³ dans le sang
Hyperéosinophilie sanguine	Eosinophiles > 1,5 x10 ⁹ /l ou 1500/mm ³ dans le sang Sur 2 prélèvements (séparés d'au moins 1 mois)
Hyperéosinophilie tissulaire	1. Eosinophiles > 20 % des cellules dans la moelle osseuse ou 2. infiltration significative par les éosinophiles d'après le compte-rendu anatomopathologique ou 3. Nombreux dépôts de protéines issues des granules des éosinophiles dans au moins 1 tissu (quel que soit le nombre d'éosinophiles dans ce tissu)
Maladie d'organe liée à l'éosinophile	1. Critères d'hyperéosinophilie tissulaire 2. Et lésions ou dysfonction d'un seul organe liées à l'infiltration par les éosinophiles
Eosinophilie des voies aériennes	Un taux d'éosinophiles supérieur à 2 % dans une expectoration induite

Diagnostic d'un asthme sévère hyperéosinophilique : définitions, présentations cliniques

Phénotype : ensemble de caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles, individualisant des profils cliniques particuliers, par exemple le phénotype allergique ou hyperéosinophilique.

Contrôle : évalue l'activité de la maladie en fonction de la fréquence des symptômes, du recours au traitement de secours, de la limitation de l'activité physique et de la fréquence des exacerbations d'asthme.

Exacerbation : « poussée inflammatoire aiguë » de l'asthme se manifestant par une majoration de la fréquence et de l'intensité des symptômes d'asthme sur une courte période, le plus souvent déclenchée par une infection virale.

Exacerbation sévère (ou grave) : exacerbation nécessitant le recours à une corticothérapie orale pendant 3 jours ou plus et/ou une prise en charge aux urgences et/ou une hospitalisation.

Asthme	Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques, une obstruction variable des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique .
Asthme éosinophilique	Asthme associé à une inflammation éosinophilique des voies aériennes , défini par une proportion d'éosinophiles dans les expectorations induites > 2 à 3 %, ce qui est associé à un taux sanguin d'éosinophiles compris entre 150 et 400/mm ³ .
Asthme difficile	Asthme non contrôlé malgré de fortes doses de corticothérapie inhalée et un second traitement de fond , le plus souvent un bêta2mimétique de longue durée d'action et/ou une corticothérapie orale prolongée (> 50 % de l'année) OU contrôlé sous cette forte charge thérapeutique .
Asthme sévère	Asthme difficile avec exclusion des facteurs de non contrôle modifiables (observance insuffisante, mauvaise technique de prise des dispositifs d'inhalation, tabagisme, exposition domestique et/ou professionnelle à des allergènes ou irritants, comorbidités ORL, obésité, anxiété, syndrome d'hyperventilation...).

Démarche diagnostique :

Quels examens complémentaires à faire, quelle interprétation ?

Est-ce un asthme ?

ASTHME = VARIABILITE

contrairement aux autres maladies des voies aériennes dans lesquelles les symptômes sont permanents

des symptômes dans le temps et en intensité :

- Les symptômes d'asthme (toux, dyspnée, oppression thoracique, sibilants) surviennent de façon brutale et sont de brève durée (en général moins de 20 minutes).
- Leur fréquence est variable dans le temps avec parfois des périodes sans symptômes.
- Leur intensité est également variable et ne dépend pas de l'intensité de l'effort.
- Ils ont la particularité de pouvoir survenir la nuit et peuvent être déclenchés par l'exposition aux allergènes pour les patients allergiques ou aux irritants, l'exercice, les conditions atmosphérique (brouillard, humidité)...

de l'obstruction des voies aériennes :

Le trouble ventilatoire obstructif est défini par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN).

Deux situations possibles :

- Situation 1 : La spirométrie de base montre un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF < LIN). La variabilité est alors montrée par la **réversibilité du trouble ventilatoire obstructif** (amélioration du VEMS de plus de 12 % et 200 ml) après inhalation de bronchodilatateur (400 µg de salbutamol) ou 4 semaines de corticoïdes.
- Situation 2 : La spirométrie ne montre pas de trouble ventilatoire obstructif. On réalise alors un **test de provocation** avec un bronchoconstricteur (métacholine) qui induit chez l'asthmatique un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF < LIN) avec chute du VEMS de 20 % ou plus par rapport à la valeur basale.

Est-ce un asthme sévère ?

Pour parler d'asthme sévère, il faut s'assurer :

- 1 Qu'il s'agit d'un asthme
- 2 Que le patient reçoive au moins deux traitements de fond
- 3 D'une prise en charge optimale

L'asthme sévère correspond à un asthme nécessitant une **charge thérapeutique élevée** (Palier GINA 4 et 5) à l'**exclusion des facteurs de non contrôle modifiables**.

Pallier 4 Traitement de fond par corticostéroïdes inhalés (CSI) à doses moyennes à élevées (500 à 1000 µg équivalent* béclométasone + bronchodilatateurs à longue durée d'action (BDLA).

Pallier 5 Traitement de fond par **CSI à dose élevée (> 1000 µg éq* béclométasone) + BDLA + tiotropium si non contrôlé**.

* > 1000 en particule standard ou > 400 en particule extra-fine



Prendre en charge de façon optimale les facteurs de non contrôles modifiables :

- Prise du traitement
 - Observance thérapeutique
 - Technique de prise des dispositifs d'inhalation
- Tabagisme
- Environnement domestique et professionnel
- Comorbidités ORL et allergiques
- Facteurs aggravants
 - Obésité
 - Syndrome d'hyperventilation
 - Anxiété
 - RGO, SAOS ...

Évaluation du contrôle de l'asthme

• Contrôle des symptômes

Apprécié à partir de scores qui évaluent la fréquence des symptômes, la fréquence de la prise de traitement de secours et la limitation des activités physiques liées à l'asthme.

Le score le plus utilisé est le score ACT (Asthma Control Test) qui comporte 5 questions cotées de 1 à 5.

Le score total est la somme des 5 questions et est donc compris entre 5 à 25.

Les symptômes d'asthme sont contrôlés si le score ACT est > ou égal à 20.

• Risque futur d'exacerbations sévères

Il existe un risque futur d'exacerbations sévères lorsque le patient a présenté **deux exacerbations sévères ou plus dans l'année précédente**.

• Risque futur de déclin de la fonction respiratoire

On considère qu'il existe un risque futur de déclin de la fonction respiratoire lorsqu'il existe un **trouble ventilatoire obstructif persistant (VEMS/CVF < LIN) non réversible avec un VEMS < 80 %**.



Le bilan d'asthme sévère hyperéosinophilique comporte :

- **La confirmation du diagnostic d'asthme** par la réalisation d'une spirométrie avec recherche de réversibilité.
- **L'élimination des diagnostics différentiels** qui nécessite la réalisation de :
 - Scanner thoracique : le scanner thoracique montre dans l'asthme sévère un épaissement des parois bronchiques et des impactions mucoïdes non déformantes.
 - Biologie : IgE totales, IgE spécifique anti-Aspergillus, IgG spécifique anti-Aspergillus, dosage des IgG4, ANCA
 - Explorations fonctionnelles respiratoires : spirométrie avec recherche de réversibilité, capacité de diffusion de diffusion des gaz (altérée dans l'emphysème)
- **L'évaluation des comorbidités** nécessite
 - Un examen ORL systématique à la recherche d'une rhinosinusite chronique, polypose nasale
 - En fonction de chaque patient : une évaluation nutritionnelle, psychologique...
- **Le phénotypage** nécessite
 - Une biologie (éosinophiles sanguins, IgE spécifiques aéro-allergènes)
 - Des prick-tests aux aéro-allergènes
 - La mesure du NO exhalé (témoin d'un phénotype dit T2)
 - Parfois un prélèvement respiratoire (expectoration induite, biopsies bronchiques).

L'asthme sévère hyperéosinophilique est à différencier de l'asthme allergique qui peut se présenter avec une éosinophilie sanguine. La phase retardée de la réaction allergique peut en effet être associée à un recrutement d'éosinophiles.

	Asthme éosinophilique non allergique 	Asthme allergique 
Début	Tardif, à l'âge adulte	Précoce, dans l'enfance
Périodicité	Perannuel	Saisonnier
Comorbidités	Polypose naso-sinusienne fréquente	Rhinite allergique, dermatite atopique, conjonctivite
Formes particulières	Syndrome de Widal : Intolérance aux AINS et PNS	
Fonction respiratoire	TVO plus sévère et une diminution de la CVF	TVO moins sévère
Numération PNE	> 2 % dans les expectorations induites > 150/mm ³ dans le sang	Peut être normale ou élevée
Non contrôle	Exacerbations fréquentes, corticodépendance	
Pricks-tests et IgE spécifiques	Négatifs	Positifs



Diagnostiques différentiels ? Pièges ?

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	Asthme le plus souvent sévère <ol style="list-style-type: none">1. Signes cliniques : toux et dyspnée persistantes, moules bronchiques, hémoptysie2. Biologie : éosinophilie > 500/mm³, élévation des IgE totales > 500KUI/L, IgE anti-aspergillaires3. Imagerie : épaissement des parois bronchiques, impactions mucoïdes typiquement hyperdenses, bronchocèles, dilatation des bronches, atélectasies, verre dépoli, condensations alvéolaires
Granulomatose avec éosinophilie et polyangéite	Asthme le plus souvent sévère <ol style="list-style-type: none">1. Signes cliniques : polypose naso-sinusienne, atteintes extra-respiratoires de vascularite (mono- ou multi-névrite, atteintes articulaire, cardiaque, cutanée, digestive)2. Biologie : éosinophilie sanguine > 1000/mm³, positivité des pANCA de spécificité anti-MPO3. Histologie : vascularite granulomateuse riche en éosinophiles et nécrosante4. Scanner thoracique : épaissement des parois bronchiques (non spécifique, lié à l'asthme), verre dépoli, condensations alvéolaires, signes d'hémorragie alvéolaire le cas échéant (rare)
Syndrome hyperéosinophilique	<ol style="list-style-type: none">1. Eosinophiles > 1500/mm³ dans le sang2. Lésions tissulaires ou dysfonction d'organe liée à l'infiltration par les éosinophiles3. Exclusion de toute autre cause des lésions tissulaires4. CRP < 36 mg/L (sauf thrombose ou myocardite sévère)5. Atteinte des voies aériennes (poumon 2^{ème} site atteint)
Bronchite à éosinophile	<ol style="list-style-type: none">1. Signes cliniques : bronchite chronique avec toux chronique et dyspnée persistante (non variables comme dans l'asthme), exacerbations corticosensibles (contrairement à la bronchopneumopathie chronique obstructive)2. Biologie : éosinophilie sanguine > 500/mm³ et/ou alvéolite éosinophilique3. Histologie : infiltration à éosinophiles sur les biopsies bronchiques4. Scanner thoracique : épaissement des parois bronchiques, impactions mucoïdes non déformantes, atélectasies
Maladie associée aux IgG4	<ol style="list-style-type: none">1. Signes cliniques : bronchite chronique avec toux chronique et dyspnée persistante, exacerbations corticosensibles, douleurs thoraciques, manifestations extra-thoracique (pancréatite : douleurs abdominales, ictère)2. Biologie : augmentation des IgG43. Histologie : infiltrat lymphoplasmocytaire, fibrose, phlébite oblitérante, nombreux plasmocytes à IgG44. Scanner thoracique : épaissement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, bronchectasies, bronchiolite, épaissement péribrochovasculaires, nodules, verre dépoli, condensations alvéolaires, épaissement septal, réticulations, distorsions architecturales, adénopathies médiastinales, atteinte pleurale

Organisation des soins et quelques liens utiles

Tout patient présentant un asthme doit bénéficier d'un suivi pneumologique régulier au moins annuel à adapter au contrôle de l'asthme. Les patients seront adressés à un centre expert dans la prise en charge de l'asthme sévère lorsqu'ils présentent un asthme difficile non contrôlé.

En cas de questions concernant la prise en charge des patients atteints de syndrome hyperéosinophilique, de vascularites ou de maladies pulmonaires rares, n'hésitez pas à contacter les centres de références spécialistes concernés :



Les filières de Santé permettent de fédérer au niveau national les ressources et expertises dans le but de faciliter le parcours de soin, le diagnostic et la prise en charge des patients :



Le CEREQ est labellisé
filière Maladies Rares MARIH,
maladies rares immuno
hématologiques



FAI²R est la filière de santé pour
les maladies auto-immunes
et auto-inflammatoires rares



Le centre de référence OrphaLung
est labellisé Filière Maladies Rares
RespiFIL, la filière de santé des
maladies respiratoires rares.

Abréviations

ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique
ACT : test de contrôle de l'asthme
CSI : corticostéroïdes inhalés
CSO : corticostéroïdes oraux
CVF : Capacité vitale fonctionnelle
GEPA : granulomatose avec éosinophilie et polyangéite
GINA : Global Initiative for Asthma
LABA : béta 2 de longue durée d'action

LAMA : anti-muscarinique d'action prolongée
PNE : polynucléaire éosinophile
PNS : polypose naso-sinusienne
RGO : Reflux gastrooesophagien
SABA : béta 2 de courte durée d'action
SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SHE : syndrome hyperéosinophilique
TVO : trouble ventilatoire obstructif

Pour en savoir plus

Raherion-Semjen C, et al. *Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte [Updated guidelines for management of asthmatic patients (from 12 years and older). Short version]. Rev Mal Respir. 2021 Dec;38(10):e1-e13. Erratum in: Rev Mal Respir. 2022 Feb;39(2):e33-e34.*

The GINA global strategy for asthma management and prevention <https://ginasthma.org>

Holguin F, et al. *Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020 Jan 2;55(1):1900588.*

Chung KF, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–373.*

Rupani H, et al. *Eosinophilic asthma. Eur Respir Monogr 2022; 95: 73-99*