



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx-xxx

Article original

Quelle signification d'une hyperéosinophilie sanguine (plus de 500 giga/L) retrouvée lors du bilan initial d'asthme de l'enfant ?

What is the significance of hypereosinophilia ($> 500 \times 10^{-9}/L$) in the initial laboratory tests for an asthmatic child?

G. Labbé^a, C. Egron^a, A. Labbé^{a,*}, B. Pereira^b, A. Mulliez^b

^a Unité de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, CHU d'Estaing, 1, place Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Direction de la recherche clinique, CHU de Gabriel-Motpiéd, 63000 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 4 décembre 2018 ; accepté le 15 décembre 2018

Résumé

Nous rapportons les résultats de l'exploration d'enfants consultant pour la première fois dans une unité spécialisée pour leur asthme. Nous avons séparé les enfants dont l'éosinophilie sanguine était supérieure à 500 giga/L des autres pour savoir si cette donnée avait une signification particulière. Au total, 97 enfants ont été étudiés. Tous ont bénéficié du même type d'examen : hémogramme, dosage des IgE sériques totales et spécifiques, exploration fonctionnelle respiratoire. Les enfants dont l'éosinophilie est supérieure à 500 giga/L sont plus âgés ($7,94 \pm 3,06$ vs $6,7 \pm 2,23$ ans, $p = 0,03$) avec un Zscore d'indice de masse corporelle (IMC) identique. Les filles ont plus souvent une éosinophilie basse que les garçons (60,9 % vs 31,4 %, $p = 0,04$). Il existe une forte corrélation entre la notion d'atopie et l'éosinophilie (34,8 % de patients allergiques avec un taux d'éosinophiles < 500 giga/L vs 76,5 % avec une éosinophilie > 500 giga/L, $p < 0,001$). Il existe également une corrélation entre l'éosinophilie et le taux d'IgE sériques totales ($p < 0,001$). L'éosinophilie n'est pas corrélée à la gravité de l'asthme, au VEMS ou au DEM 25/75. En revanche, on observe une corrélation entre le taux des IgE totales et la gravité avec un effet du sexe. Au total, le profil d'asthme hyperéosinophilique n'est pas différent en termes de gravité lors du premier bilan, mais suggère un phénotype allergique. Le taux des IgE totales reste un biomarqueur de gravité notamment chez les filles.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme ; Enfant ; Éosinophilie ; Sévérité

Abstract

Herein we present the results of laboratory tests for children consulting for asthma for the first time at a specialised unit. We divided the children between those with eosinophilia above $500 \times 10^{-9}/L$ and the others to determine whether this data item was of any particular significance. A total of 97 children were studied. All underwent the same type of examinations: full blood count, assay of total and specific serum IgE, and respiratory function testing. The children with eosinophilia above $500 \times 10^{-9}/L$ were older (7.94 ± 3.06 vs. 6.7 ± 2.23 years, $P = 0.03$) and had identical Z scores for body mass index (BMI). Girls generally presented lower eosinophilia than boys (60.9 % vs. 31.4 %, $P = 0.04$). A strong correlation was seen between atopy and eosinophilia (34.8 % of allergic patients with eosinophilia $< 500 \times 10^{-9}/L$ vs. 76.5 % with eosinophilia $> 500 \times 10^{-9}/L$, $P < 0.001$). A correlation was also seen between eosinophilia and total serum IgE ($P < 0.001$). There was no correlation between eosinophilia and asthma severity, FEVS or FEF 25/75. However, a correlation was observed between total IgE and severity, with a sex-dependent effect. In conclusion, the severity of asthma in hypereosinophilia patients was no different to the levels noted at the initial workup, although an allergic phenotype is suggested. Total IgE remains a biomarker for severity, particularly in girls.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Asthma; Children; Eosinophilia; Severity

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alabbe@chu-clermontferrand.fr (A. Labbé).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.12.005>

1877-0320/© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

La prise en charge de l'asthme chez l'enfant est codifiée. Elle repose sur une classification basée sur la symptomatologie clinique et le retentissement fonctionnel. L'individualisation de phénotypes particuliers (éosinophiliques, neutrophiliques ou autres) est plus récente et fait intervenir, en plus de la clinique, une évaluation biologique précise et l'utilisation de biomarqueurs [1–3]. L'éosinophile joue un rôle majeur dans la cascade physiopathologique qui concourt à la pérennisation des symptômes et au remodelage tissulaire [4,5]. Plusieurs auteurs ont démontré qu'un taux d'éosinophiles sanguins au-dessus de 450 giga/L prédit de façon satisfaisante une inflammation des voies aériennes à éosinophiles [6–8]. Cette valeur a été retenue dans les essais de l'anticorps monoclonal anti-IL-5 reslizumab [9]. Chez l'enfant asthmatique il n'est pas rare d'observer une éosinophilie sanguine élevée même en cas d'asthme modéré [10]. Nous avons voulu savoir si la découverte d'une éosinophilie sanguine supérieure à 500 giga/L et témoignant logiquement d'une inflammation bronchique avérée, avait une signification particulière dans une population d'enfants asthmatiques.

2. Matériel et méthodes

2.1. Patients

Nous avons inclus 97 enfants asthmatiques âgés de 2 à 16 ans vus en consultation de pneumologie pédiatrique au CHU d'Estaing pour la première fois. Cinquante ont été sélectionnés parce qu'ils avaient une éosinophilie sanguine supérieure à 500 giga/L. Ils ont été comparés à 47 autres dont l'éosinophilie sanguine était inférieure à 500 giga/L. Tous ces enfants ont eu un bilan complet fonctionnel, radiologique et allergologique. Nous avons exclu les enfants présentant une dysplasie broncho-pulmonaire, une mucoviscidose, une dyskinésie ciliaire primitive ou un antécédent de prématurité de moins de 34 semaines d'aménorrhée. Pour chaque patient, nous avons effectué un examen clinique complet, une estimation de la gravité de l'asthme par l'interrogatoire en les classant en asthme intermittent, persistant léger, persistant modéré, persistant sévère, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), une prise de sang avec hémogramme et dosage des IgE totales et spécifiques.

2.2. Exploration fonctionnelle respiratoire

Tous les enfants âgés de plus de 4 ans ont bénéficié d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avec réalisation d'une courbe débit-volume suivie pour les plus âgés d'une pléthysmographie corporelle totale (Master Screen Body Jaeger®). Les résultats étaient exprimés en pourcentage des valeurs théoriques établies par Zapletal et al. [11]. Le pléthysmographe utilisé est de type barométrique avec compensation électronique. Il a été calibré tous les jours avec une seringue d'un volume de 3 L. La technique de mesure a fait appel au halètement avec une fréquence inférieure à 1 Hz avec déclenchement de l'obstruction

sur la phase télé-expiratoire. Nous avons considéré comme obstructifs tous les enfants présentant un VEMS inférieur à 80 % ou un rapport VEMS/CVF inférieur à 80 %. Pour les enfants présentant un syndrome obstructif, une réversibilité a été obtenue. Nous avons considéré comme distendus tous les enfants présentant un rapport VR/CPT supérieur à 130 % et/ou une CPT supérieure à 120 % des valeurs théoriques [12].

2.3. Éosinophilie sanguine

Le sang veineux ou capillaire par micro-prélèvement a été collecté dans un tube EDTA. Les éosinophiles ont été comptés à l'aide d'un automate (Xn sysmex®) et exprimés en giga/L.

2.4. IgE sériques totales et spécifiques

Le dosage des IgE totales et spécifiques (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, phléole des prêtres, *Alternaria*, chat, chien) été réalisé par immunofluorescence enzymatique ImmunoCap® (ThermoFischer Scientific, Phadia®).

2.5. Atopie

Nous avons considéré comme atopiques les enfants présentant au moins un dosage d'IgE spécifique supérieur à une classe 3 ($\geq 3,5$ KUI/L) et/ou au moins un prick-test positif (diamètre d'induration supérieur à 50 % du témoin positif ou supérieur ou égal au témoin négatif plus 3 mm).

2.6. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec logiciel Stata (version 13, StataCorp College Station US). Une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification (p) était inférieur au risque d'erreur de première espèce de 0,05. Les paramètres de nature quantitative sont présentés en termes de moyenne $\pm$ écart-type associé ou médiane et intervalle interquartile, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages associés. Les comparaisons entre groupes (éosinophilie $\leq$ 500) ont été réalisées par test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions de validité du t -test n'étaient pas respectées (normalité et homoscedasticité étudiée par le test de Fisher-Snedecor) pour les variables quantitatives (âge, IMC, IgE totales, VEMS, DEM 25/75). Les comparaisons concernant les paramètres de nature catégorielle (dont allergique non/oui, eczéma non/oui et asthme intermittent/persistant léger/persistant modéré et persistant sévère) ont été réalisées par le test du Chi² ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Les relations entre variables quantitatives ont été explorées par coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman au regard de la distribution statistique). Dans un second temps, une analyse multivariée de type régression logistique (pour variable dépendante éosinophilie $\geq$ 500) a été considérée afin de prendre en compte le possible facteur de confusion lié au sexe. Quand cela était approprié, une

Tableau 1
Description de la population étudiée.

	Éosinophilie ≤ 500 n = 46	Éosinophilie > 500 n = 51	Valeur de p	Analyse multivariée ajustée sur le sexe Odds-ratio [95 % IC], valeur de p
Sexe féminin, n (%)	28 (60,9)	16 (31,4)	0,004	NA
Âge, moyenne ± écart-type	6,7 ± 2,2	7,9 ± 3,0	0,03	1,18 [1,01 ; 1,39], p = 0,04
IMC	16,2 ± 2,2	17,1 ± 2,9	0,06	1,15 [0,96 ; 1,37], p = 0,13
ZSCORE IMC, médiane [IQR]	0,27 [-0,56 ; 1,28]	0,39 [-0,65 ; 1,39]	0,49	1,10 [0,80 ; 1,51], p = 0,56
IgE total (Kui/L), médiane [IQR]	30 [14 ; 79]	331 [125 ; 1011]	<0,001	3,67 [2,11 ; 6,38]1, p < 0,001
VEMS (%), médiane [IQR]	100 [91 ; 109]	100 [86 ; 111]	0,81	0,54 [0,03 ; 9,29]1, p = 0,67
DEM 25/75 (%), médiane [IQR]	102,5 [81 ; 122]	90,5 [66 ; 124]	0,33	0,55 [0,17 ; 1,83]1, 0,33
Allergique, n (%)	16 (35)	39 (76)	<0,001	5,46 [2,19 ; 13,58], p < 0,001
Asthme, n (%)			0,15	
Intermittent	26 (56,5)	31 (60,8)		Référence
Persistant léger	17 (37,0)	11 (21,6)		0,52 [0,20 ; 1,39], p = 0,19
Persistant modéré	3 (6,5)	6 (11,8)		1,51 [0,32 ; 7,26], p = 0,60
Persistant sévère	0 (0)	3 (5,9)		NA
Eczéma, n (%)	1 (2,2)	7 (13,7)	0,06	5,10 [0,58 ; 44,93], p = 0,14

NA : non applicable ; en italique : valeurs significatives en terme statistique.

transformation logarithmique a été proposée afin d'atteindre la normalité des variables à l'étude. Finalement, les résultats sont présentés en termes d'odd ratio et intervalles de confiance à 95 %.

3. Résultats

La population est décrite au [Tableau 1](#). Les enfants dont l'éosinophilie est > 500 giga/L sont plus âgés ($7,94 \pm 3,06$ vs $6,74 \pm 2,23$, $p = 0,03$) et ont une IMC plus élevée ($17,1 \pm 2,87$ vs $16,2 \pm 2,16$, $p = 0,06$), mais un Zscore IMC qui n'est pas différent au plan statistique. Les filles ont plu souvent une éosinophilie basse que les garçons (60,9 % vs 31,4 %, $p = 0,004$). Il y a plus d'enfants qui ont un eczéma atopique et une éosinophilie élevée, mais cette différence n'est pas significative (2,2 % d'enfants avec un eczéma et une éosinophilie sanguine < 500 giga/L vs 13,7 % avec éosinophilie > 500 giga/L, $p = 0,06$). Il existe une forte corrélation entre la notion d'atopie et l'éosinophilie sanguine (34,8 % de patients allergiques parmi ceux avec une éosinophilie < 500 giga/L vs 76,5 % avec une éosinophilie > 500 giga/L, $p < 0,001$). On retrouve également une forte corrélation entre le taux d'IgE totale et l'éosinophilie ($p < 0,001$) ([Fig. 1](#)). Par contre, l'éosinophilie sanguine n'est pas corrélée à la gravité de l'asthme, ni aux valeurs de VEMS ou du DEM 25/75. Le taux des IgE sériques totales est corrélé à la sévérité de l'asthme ($p = 0,04$), au VEMS (corrélation $r = -0,38$, $p < 0,001$) ([Fig. 2](#)) et au DEM 25/75 (corrélation $r = -0,37$, $p < 0,001$) ([Fig. 3](#)). Il existe un effet du sexe sur les corrélations liées à la gravité et taux d'IgE totales ([Fig. 4 et 5](#)).

4. Discussion

Les éosinophiles sont les cellules circulantes qui proviennent de la lignée granulocytaire et sont impliqués dans la physiopathologie de l'asthme allergique. Une cascade inflammatoire médiée par les cytokines produites par les lymphocytes Th2 induit le recrutement des éosinophiles dans le poumon. Les cytokines IL-5, IL-13, l'éotaxine, la CC chemokine receptor

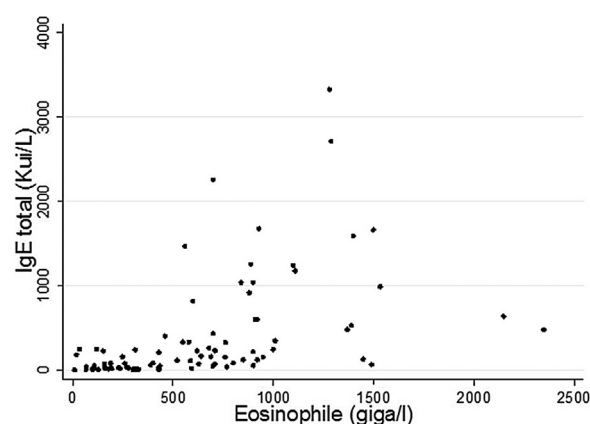


Fig. 1. Corrélation entre le taux d'IgE totale et l'éosinophilie sanguine. Coefficient de corrélation de 0,67, $p < 0,001$.

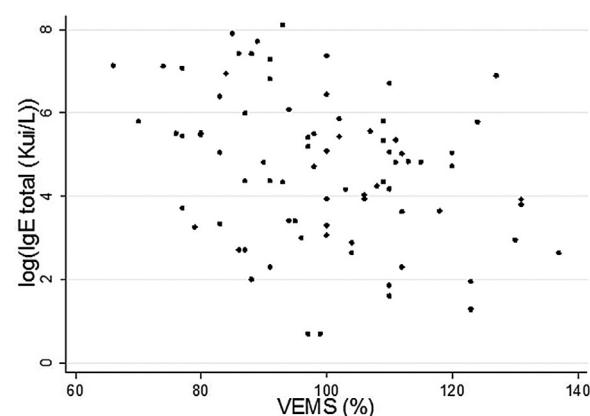


Fig. 2. Corrélation entre le taux d'IgE totale et le VEMS. Corrélation $r = -0,38$, $p < 0,001$.

3 sont particulièrement impliquées tout comme la prostaglandine D2 (PGD2) après liaison à son récepteur CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells) [13]. Une fois recrutés, les éosinophiles jouent un rôle clé dans la modulation de la réponse immunitaire et plus spécifiquement

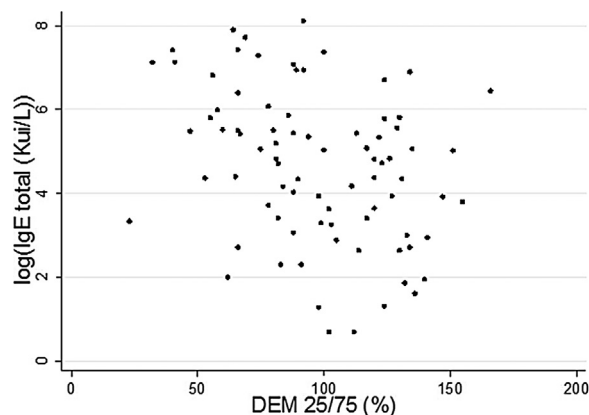


Fig. 3. Corrélation entre le taux d'IgE totale et le DEM 25/75. Corrélation $r = -0,37$, $p < 0,001$.

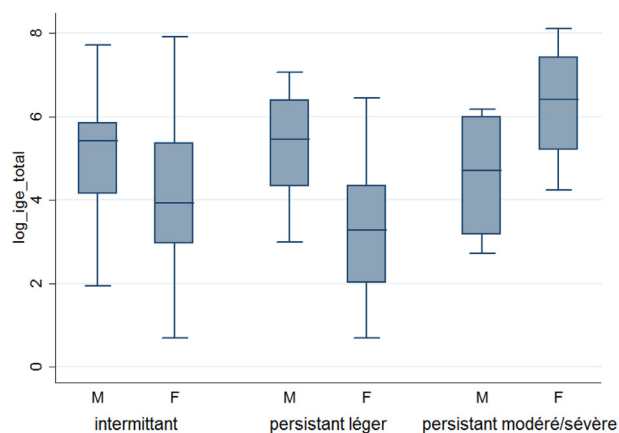


Fig. 4. Corrélation entre le taux d'IgE total exprimé en log et la sévérité de l'asthme selon le sexe.

dans le remodelage bronchique [14–16]. Chez les enfants, les asthmatiques allergiques sévères non contrôlés par des fortes doses de corticostéroïdes inhalés sont liés à une inflammation bronchique à éosinophiles comme cela a été observé par Bossley et al. [17]. Ainsi, en raison de leur importance dans la physiopathologie de l'asthme allergique, les éosinophiles sont devenus un sujet de recherche croissant au cours de ces dernières années.

La mesure indirecte de l'inflammation bronchique dans l'asthme allergique est utilisée depuis longtemps, car elle est rapide et facile à mettre en œuvre. L'éosinophilie sanguine semble bien corrélée avec l'éosinophilie pulmonaire chez l'adulte, comme le rapporte Simpson et al. (aire sous la courbe 0,82, $p = 0,08$) [18] ce que confirme d'autres travaux [19–23]. Toutefois, les limites supérieures varient en fonction de la population étudiée et des objectifs cliniques visés : sévérité de l'asthme, détection de l'asthme éosinophilique, prédiction ou contrôle de la réponse thérapeutique, notamment vis-à-vis des biothérapies [24]. Chez l'adulte, l'éosinophilie sanguine est corrélée au contrôle de l'asthme. Ainsi une étude récente d'une cohorte de 2392 asthmatiques démontre qu'une éosinophilie sanguine d'au moins $400/\text{mm}^3$ est associée à un risque augmenté d'exacerbation et à l'utilisation de bronchodilatateurs [25]. Ces auteurs ont obtenu des résultats similaires chez l'enfant [26]. Des résultats concordants ont aussi été rapportés

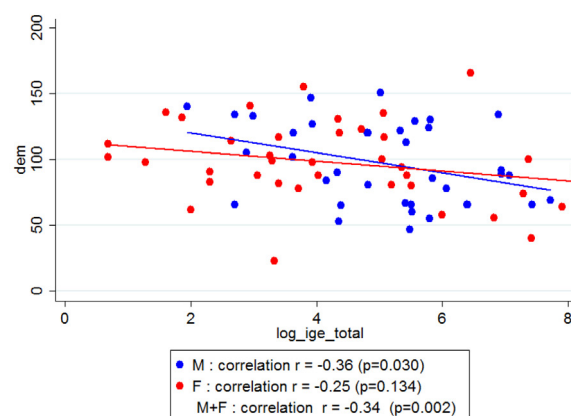
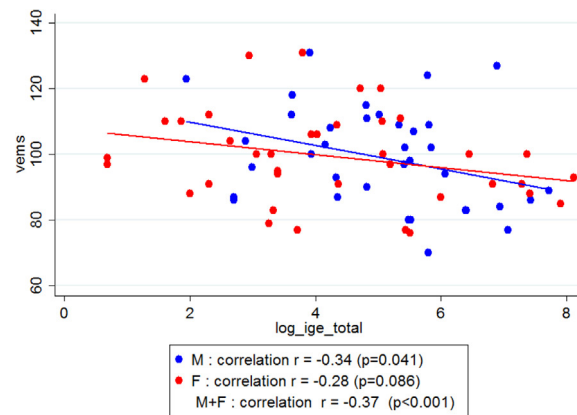


Fig. 5. Effet du sexe sur la corrélation taux d'IgE totale et fonction respiratoire.

dans une large cohorte historique en Grande-Bretagne. Dans ce travail, les auteurs ont étudié les relations entre l'éosinophilie sanguine et les événements associés à un asthme pendant une période d'un an. Dans cette population de 130 248 adolescents et adultes suivis pour asthme, 20 929 (16 %) avait une éosinophilie sanguine supérieure à $400/\text{mm}^3$. Durant cette période d'observation, ces patients avaient significativement plus d'exacerbations sévères d'asthme, et un risque diminué d'avoir un contrôle satisfaisant de leur asthme (OR 0,74, intervalle de confiance 0,72–0,77). De plus une relation entre l'augmentation de l'éosinophilie sanguine et la fréquence des exacerbations était observée [27]. Toutefois, d'autres études ont montré les limites de l'utilisation de l'éosinophilie sanguine pour évaluer l'intensité de l'inflammation bronchique et donc le contrôle de l'asthme. Dans l'étude d'une cohorte européenne de 88 enfants souffrant d'asthme persistant non contrôlé, 84 % d'entre eux avec une éosinophilie sanguine inférieure à $100/\text{mm}^3$ avaient une inflammation significative des voies aériennes démontrée par le lavage bronchoalvéolaire ou la biopsie bronchique [28].

Les résultats que nous rapportons dans une population d'enfants asthmatiques vus en consultation spécialisée confirment que le profil d'asthme éosinophilique est différent chez l'enfant par rapport à l'adulte. En effet, malgré une éosinophilie sanguine élevée, parfois supérieure à $1000/\text{mm}^3$ le profil de gravité, attesté par la clinique et l'EFR, n'est pas corrélé à l'importance des perturbations de celle-ci. L'éosinophilie

est en revanche clairement associée au terrain atopique (tests allergiques positifs) et au taux d'IgE sériques totales.

Dans ces conditions on peut se poser légitimement la question de ce que représente l'éosinophilie sanguine en cas d'asthme chez l'enfant et notamment si elle est associée à une inflammation profonde des voies aériennes. Cette remarque est d'importance puisqu'elle pourrait conditionner la posologie des corticostéroïdes inhalés. Le « gold standard » pour démontrer une inflammation à éosinophiles des voies aériennes est le lavage bronchoalvéolaire, méthode trop invasive pour être proposée en routine en milieu pédiatrique. L'expectoration provoquée pour mesurer la l'éosinophilie de l'expectoration est une méthode de référence chez l'adulte. Entre 66 % et 100 % des asthmatiques adultes dans des suivis de cohortes ont un taux anormal d'éosinophiles dans l'expectoration [29]. Un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 2 % est généralement corrélé à l'inflammation bronchique. Le monitoring de l'éosinophilie dans l'expectoration induite chez l'adulte a prouvé son efficacité pour prédire le risque d'exacerbation après arrêt de la corticothérapie inhalée [30–33]. Une étude incluant des patients adultes avec asthme non contrôlé a démontré que la normalisation de l'éosinophile de l'expectoration pouvait contribuer aux stratégies thérapeutiques puisqu'elle était associée à une réduction des risques d'exacerbation sévère et d'hospitalisations [33]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude d'une autre cohorte de patients adultes atteints d'asthme modéré ou sévère suggérant que cette cible thérapeutique pouvait être utile pour les ajustements posologiques [34]. Toutefois l'expectoration provoquée nécessite une expertise technique difficile à obtenir en routine [35]. De plus, cette pratique ne peut être utilisée chez l'enfant de moins de 8 ans et, de toute façon, reste peu performante après cet âge [36]. Covar et al. [37] dans un programme de suivi d'asthme infantile a été capable d'analyser les échantillons de *sputum* de 76 % d'enfants âgés de 11 à 15 ans. Sur ces 117 recrutés, 9 ont présenté un bronchospasme lors de l'expectoration induite. Tous ces 9 souffraient d'un asthme sévère, ce qui pose le problème de la légitimité de l'utilisation de cette technique d'exploration dans ces situations. De plus, une étude plus récente de Fleming et al. [38] émet des doutes sur la stabilité de phénotypes établis sur des profils d'éosinophilie de l'expectoration chez l'enfant asthmatique. En effet, les auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation entre la sévérité de l'asthme, son contrôle, les doses de corticostéroïdes inhalés, les comorbidités atopiques et l'éosinophilie de l'expectoration.

Nos résultats sont assez éloignés des autres études, car malgré une éosinophilie élevée aucun critère de gravité n'est individualisé. Ceci est peut-être la conséquence du mode de sélection des patients qui venaient pour la première fois en consultation et dont on peut légitimement penser que leur asthme n'avait pas eu suffisamment de temps pour évoluer. D'ailleurs beaucoup n'avait pas encore de traitement de fond et très peu étaient atteints d'asthme sévère. Dans cette population d'asthme « naifs » on peut donc penser que l'éosinophilie sanguine est plus un marqueur d'atopie que de sévérité alors que pour le suivi au long cours ce paramètre est certainement plus utile pour dépister les réponses thérapeutiques notamment aux corticostéroïdes inhalés. En effet Sanchez-Garcia et al. [39] dans

une revue générale sur les marqueurs de l'inflammation dans l'asthme infantile trouve que l'éosinophilie sanguine a sa place pour prédire son évolution, suivre la réponse aux corticostéroïdes et dépister la population à risque d'exacerbations sévères. Il semble toutefois qu'un marqueur pris isolément ne soit pas suffisant pour apporter les réponses escomptées [40,41,36,42].

Une autre remarque concerne les éosinophilies très élevées que nous avons mises en évidence chez certains enfants avec un taux supérieur à $1500/\text{mm}^3$, valeur généralement admise pour le diagnostic du syndrome d'hyperéosinophilie [43,44]. Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) représentent un groupe d'affections rares et hétérogènes, définies par une hyperéosinophilie sanguine prononcée ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$ pendant plus de six mois consécutifs provoquant une atteinte multisystémique, alors que les autres causes d'hyperéosinophilie comme les allergies, les maladies parasitaires ou malignes ont été exclues. Dans ces cas faut-il systématiquement dépister une atteinte viscérale associée même si la découverte d'une allergie vient conforter le diagnostic d'asthme éosinophilique ? On pourrait certainement réaliser, à titre systématique, dans ces situations particulières une échographie cardiaque pour dépister une infiltration myocardique qui peut rester silencieuse au début.

La corrélation entre les valeurs des IgE totale et la gravité attestée par la fonction respiratoire ou le type d'asthme est nette. Ces résultats sont en accord avec les études anciennes ou récentes sur ce sujet [45–49]. Il est difficile d'expliquer cette relation qui semble indépendante du phénotype éosinophilique. L'hypothèse d'une action directe des IgE sur l'inflammation n'est pas écartée [46]. Enfin il semble exister un effet du sexe sur la valeur du taux d'IgE totales qui est plus élevé chez les filles en cas d'asthme sévère alors que cette situation n'est pas relevée chez les garçons. Plusieurs revues récentes sont consacrées aux différences que l'on peut rencontrer sur la physiopathologie de l'asthme en fonction du sexe [50–53]. Il existe indiscutablement un effet des hormones sexuelles sur les récepteurs bêta-adrénergiques pouvant expliquer une diminution de l'hyperréactivité bronchique chez les garçons à l'adolescence [51]. Hunningake et al. [52] ont mis en évidence qu'un certain nombre de polymorphisme du TSLP (thymic stromal lymphopoietin) étaient associée à un moindre risque d'asthme chez l'homme. Enfin pour Koper et al. [53] les œstrogènes ont une action immunologique en faveur du développement de l'allergie alors que la testostérone et ses métabolites auraient plutôt un effet inverse.

5. Conclusion

Chez les enfants consultant pour un asthme il est important de fournir des éléments objectifs pour affirmer le diagnostic et permettre la mise en place d'un traitement adapté. La constatation d'une éosinophilie élevée est un argument pour classer ces enfants dans un phénotype particulier, d'asthme allergique le plus souvent, et surtout de prévoir un suivi adapté qui pourrait déboucher, en cas d'évolution défavorable, vers l'utilisation de biothérapies en plein développement qu'il s'agisse de l'omalizumab [54,55], du reslizumab [56,57], du dupilumab [58,59] ou du mepolizumab [60].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Just J, Saint Pierre P, Amat F, Gouvis-Echraghi R, Lambert-Guillemot N, Guiddir T, et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:300–5.
- [2] Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [3] Aleman F, Lim HF, Nair P. Eosinophilic endotype of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:559–68.
- [4] Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1303–10.
- [5] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391:783–800.
- [6] Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):822–4e2 [e822].
- [7] Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:531–6.
- [8] Ortega H, Katz L, Gunsoy N, et al. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:825–6.
- [9] Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016;150:799–810.
- [10] Le Bourgeois M. Jusqu'où explorer une hyperéosinophilie associée à des manifestations pulmonaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:457–62.
- [11] Zapletal A, Samenek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Method, references values. *Prog Respir Res* 1987;22:1–220.
- [12] Labbé G, Merlin E, Kauffman C, Fauquet JL, Héraud MC, Labbé A. Intérêt de la mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie corporelle dans le suivi de l'asthme de l'enfant. *Rev Mal Respi* 2010;27:42–8.
- [13] Singh D, Ravi A, Southworth T. CRTH2 antagonists in asthma: current perspectives. *Clin Pharmacol Ther* 2017;9:165–73.
- [14] Possa SS, Leick EA, Prado CM, et al. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol* 2013;4:1–9.
- [15] Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* 2004;305:1776–9.
- [16] Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study—a large cohort of patients with severe or difficult to treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32–9.
- [17] Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling with Th2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:974–82.
- [18] Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med* 2016;16:67.
- [19] Tran TN, Khatry DB, Ke X, et al. High blood eosinophilic count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:19–24.
- [20] Horn BR, Robin ED, Theodore J, et al. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:1152–5.
- [21] Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:10–5.
- [22] Ortega H, Katz L, Gunsoy N, et al. Blood eosinophil counts predict treatment response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:825.
- [23] Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:822–4.
- [24] Brusselle G, Canvin J, Weiss S, Sun SX, Buhl R. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ Open Res* 2017;17:3.
- [25] Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:741–50.
- [26] Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. The association of blood eosinophil counts to future asthma exacerbations in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:283–7.
- [27] Price DB, Campbell JD, Bleecker ER, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849–58.
- [28] Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, et al. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013;68:402–6.
- [29] Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178–82.
- [30] Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J* 2015;46(3):688–96.
- [31] Heffler E, Terranova G, Chessari C, et al. Point-of-care blood eosinophil count in a severe asthma clinic setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:16–20.
- [32] Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, et al. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl* 2002;37 [1s–2s].
- [33] Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
- [34] Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483–94.
- [35] Reddel HK, Taylor R, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
- [36] Paro-Heitor ML, Bussamra MHC, Saraiva-Romano BM, et al. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. *Ped Pulm* 2008;43:134–41.
- [37] Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:575–82.
- [38] Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax* 2012;67:675–81.
- [39] Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammatory pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Respir Clin J* 2017;4, <http://dx.doi.org/10.1080/20018525.2017.1356160> [1356160].
- [40] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290–300.
- [41] Amat F, Labbé A. Biomarkers for severe allergic asthma in children: could they be useful to guide disease control and use of omalizumab? *Expert Rev Respir Med* 2018;12:475–82.
- [42] Coumou H, Bel EH. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2010;10:1093–103.
- [43] Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:240–51.
- [44] Williams KW, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas NC, Khoury P, Klion AD. Hypereosinophilia in children and adults: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:941–7.
- [45] Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:247–53.
- [46] Haselkorn T, Szefer SJ, Simons FE, Zeiger RS, Mink DR, Chipps BE, et al. Allergy, total serum immunoglobulin E, and airflow in

- children and adolescents in TENOR. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1157–65.
- [47] Naqvi M, Choudhry S, Tsai HJ, Thyne S, Navarro D, Nazario S, et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:137–43.
- [48] Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Sever ML, Lefante J. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:18–25.
- [49] Al Obaidi AH, Al Samarai AG, Al Samarai AK, Al Janabi JM. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma* 2008;45:654–63.
- [50] Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:488–94.
- [51] Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:1–16.
- [52] Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Avila L, Kim HP, Lasky-Su J, Rafaels N. Allergy. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy* 2010;65:1566–75.
- [53] Koper I, Hufnagel K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma-Secondary publication and update. *World Allergy Org J* 2017;10(46):1–7.
- [54] Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. STELLAIR investigators omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018;51(5):2.
- [55] Busse W, Spector S, Rosén K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:485–6.
- [56] Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;150:789–98.
- [57] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355–66.
- [58] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486–96.
- [59] Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
- [60] Poulakos MN, Cargill SM, Waineo MF, Wolford Jr AL. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:963–9.