

LA BRONCHITE A EOSINOPHILES



Frédéric de BLAY

**Unité de pneumologie, d'allergologie et de
pathologie respiratoire de l'environnement**

Pôle de pathologie thoracique

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

BRONCHITES A EOSINOPHILES

- ◆ **Définition**
- ◆ **Physiopathologie**
- ◆ **Clinique**
- ◆ **Traitement**

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Définition

- **La bronchite à éosinophiles (sans asthme) est une condition pathologique distincte de l'asthme et caractérisée par une inflammation bronchique à éosinophiles de la paroi des bronches.**
- **En effet:**
 - ✓ **Sujet normal: pas d'éosinophiles dans les crachats (limite supérieure de la normale enfant et adulte: 2,5%)**

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Définition (suite)

- **Cytologie des crachats ou d'une expectoration induite**
- **Bronchite à éosinophiles (sans asthme)**
 - ✓ **3 à 40% d'éosinophiles dans la cytologie des crachats**
 - ✓ **Valeurs supérieures à celles dans l'asthme**
- **Seuil à 2,5 ou 3% considéré comme cliniquement pertinent que si les éosinophiles sont la population cellulaire prédominante à l'exception des macrophages.**

Spanevello et coll, AJRCCM, 2000

Brightling et coll, Chest, 2006

BRONCHITE A EOSINOPHILES

- ◆ **Inflammation bronchique à éosinophiles**
 - **Asthme (variant éosinophilique)**
 - **Toux équivalent d'asthme**
 - **Toux dans un contexte d'atopie**
 - **Bronchite à éosinophiles avec toux chronique (bronchite à éosinophiles sans asthme)**
 - **BPCO**
 - **Pneumopathie à éosinophiles avec asthme**

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Physiopathologie

● Similitudes avec l'asthme éosinophilique

- ✓ Augmentation expression du gène de IL₅ et du GMCSF dans le LBA
- ✓ Production accrue par les éosinophiles bronchiques des leucotriènes C₄, D₄, E₄ (expectoration induite)

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Physiopathologie

● Similitudes avec l'asthme éosinophilique

✓ Inflammation de la muqueuse bronchique

➤ Lymphocytes T (TH₂)

➤ Macrophages

➤ Mastocytes

✓ Remodelage vasculaire

✓ Inflammation chronique à éosinophiles

⇒ remaniements structurels irréversibles de la paroi bronchique ⇒ syndrome obstructif fixé au cours des maladies hyper éosinophiliques et déterminerait l'hyper réactivité bronchique.

Gibson et coll, JACI, 1998

Brightling et coll, AJRCCM, 2000

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Physiopathologie

● Différence avec l'asthme éosinophilique

- ✓ Production locale de VEGF (vascular endothelial growth factor)

important dans l'asthme, faible dans la bronchite à éosinophiles.

- ✓ Recrutement des éosinophiles médié par les chemokines CXCL-8 et CXCL-10 dans la bronchite à éosinophiles et pas dans l'asthme.

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Physiopathologie

● Différence avec l'asthme éosinophilique

- ✓ Production IL₄ et IL₁₃ plus faible dans la bronchite à éosinophiles.
- ✓ Infiltration par les mastocytes plus marquée dans l'asthme
 - Entre les cellules musculaires lisses (asthme)
 - Plus superficielle et intra épithéliale

BRONCHITES A EOSINOPHILES

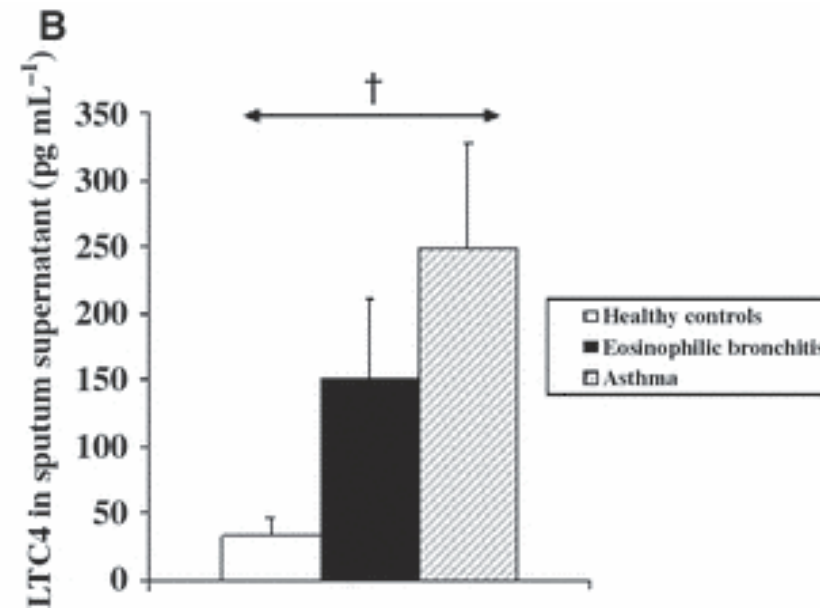
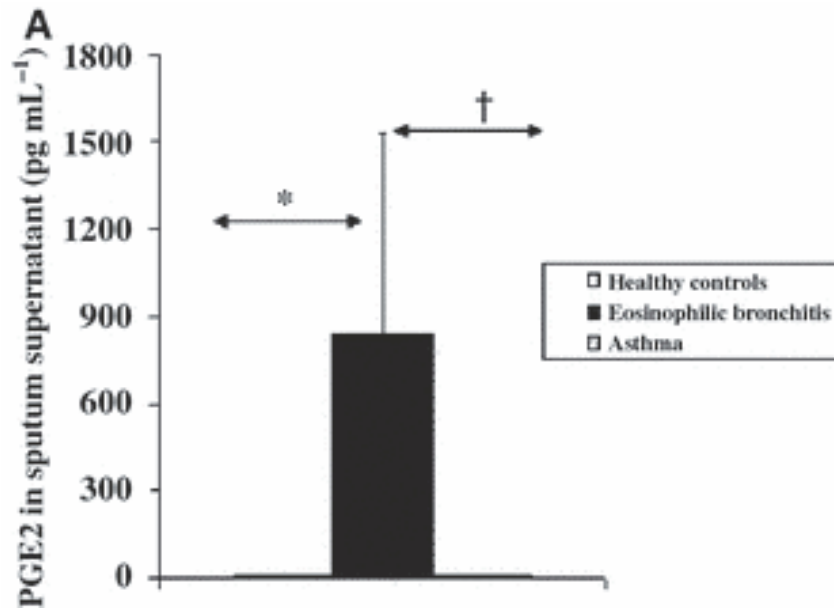
◆ Physiopathologie

● Différence avec l'asthme éosinophilique

- ✓ Concentration dans les crachats induit par ELISA
 - Prostaglandine E₂
 - Bronchite à éosinophile: 838,3 ± 912 pg/ml
 - Asthmatique: 7,5 ± 2,1 pg/ml
 - Normaux: 4 ± 1,3 pg/ml
- ✓ PGE2 protège de la bronchoconstriction induite par
 - Exercice, allergène, métacholine, aspirine
- ✓ Bronchite à éosinophiles: même quantité de LTC₄ que l'asthme et la différence est liée à la production de PGE2

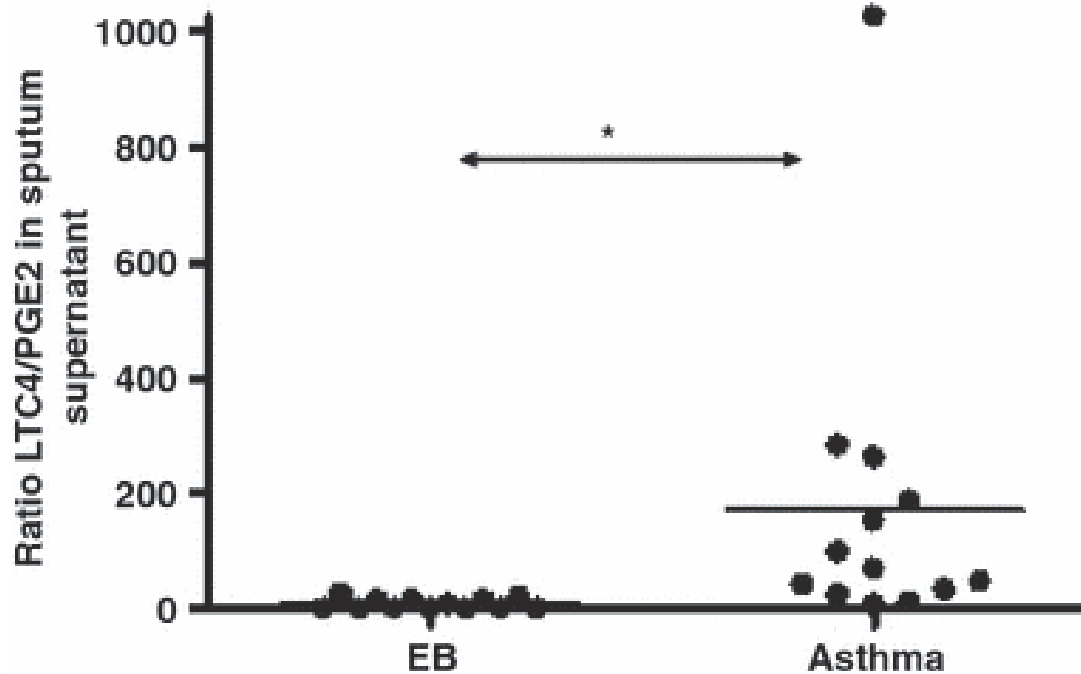
BRONCHITE A EOSINOPHILES

Sputum eicosanoids concentration in healthy controls, eosinophilic bronchitis and asthmatics. PGE₂ concentrations (A) and LTC₄ concentrations (B) in induced sputum samples were analysed by specific ELISA kits, as described in the methods section. Data are expressed as geometric mean \pm SD. Subjects with eosinophilic bronchitis had significantly higher PGE₂ concentrations as compared with healthy controls and asthmatics (**P* < 0.01; †*P* < 0.05 respectively). Statistical analysis was performed by Mann–Whitney *U*-test.



BRONCHITES A EOSINOPHILES

Ratio $\text{LTC}_4/\text{PGE}_2$ in induced sputum in eosinophilic bronchitis and asthmatics. Individual data and geometric mean from asthmatic and eosinophilic bronchitis subjects. Patients with asthma had a significantly higher $\text{LTC}_4/\text{PGE}_2$ ratio than patients with eosinophilic bronchitis (* $P < 0.01$).



BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme) décrite par Gibson et coll en 1989**
 - **Bronchite à éosinophiles survient de façon isolée, idiopathique, responsable d'une toux chronique (supérieure à 8 semaines)**
 - **13% des causes de toux chronique à radiographie thoracique normale.**

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme)**
 - **Spirométrie normale**
 - **Absence d'hyper réactivité bronchique**
 - ✓ **Métacholine**
 - ✓ **Adénosine**
 - **N'est pas considérée comme une forme d'asthme a minima.**

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme)**
 - **Proche du syndrome de toux atopique**
 - ✓ **Hyperéosinophilie bronchique: 80% des cas (biopsie ou expectoration)**
 - ✓ **Amélioration sous anti-histaminique et corticoïdes**
 - ✓ **Atopie**

Bronchite à éosinophiles

◆ Etiologies:

- **Reflux gastro-oesophagien**
- **Infection virale**
- **Syndrome hypereosinophilique variant myeloide:**
 - ✓ **Associé à un gène FIP1L1-PDGFR (activité aberrante de l'activité tyrosine kinase) résistant aux corticoïdes inhalés mais traité par corticoïdes per os forte doses et un inhibiteur de la tyrosine kinase(imatinib).**

Chung et coll ERJ 2006

Bronchite à éosinophiles

- ◆ **Peut être d'origine professionnelle:**
 - **Latex, Spores de champignons, Acrylates**
 - **Fumée de soudure:**
 - ✓ **48 ans**
 - ✓ **Soudure sur aluminium**
 - ✓ **Toux en fin de journée de travail**
 - ✓ **Test de provocation négatif**
 - ✓ **Eosinophiles dans les crachats: 39%**
 - ✓ **Eviction du travail:**
 - *1mois: 26%, 2mois: 26 %, 3 mois: 14 %*

Yacoub et al , Allergy, 2005

Bronchite à éosinophiles

- ◆ **Avant test:**
 - **Eosinophiles: 13 %**
- ◆ **Après test d'exposition réaliste (30 min de soudure):**
 - **Eosinophiles: 50%**
- ◆ **1 semaine après : 7%**
- ◆ **Spirométrie et test à la métacholine négatif**

Yacoub et coll, Allergy 2005

Bronchite à éosinophiles: Etiologie

- ◆ 38 ans, femme
- ◆ Laboratoire d'anatomopathologie
- ◆ Exposée au formaldéhyde
- ◆ Eosinophiles:
 - Expo: 18 % ; éviction (2 semaines): 11,3%
 - Exposition formaldéhyde: 30 et 120 min (2 jours)
 - ✓ Avant: 2,8%; après 4,3 puis 22,3%
 - ✓ Déclenchement de toux

BRONCHITES A EOSINOPHILES

Table 1 Skin and blood tests for allergy, lung function and induced sputum of case 1

Skin prick test			
Common aeroallergens (Alk)*		Negative	
Total serum IgE		Normal (10 kU/l)	
Specific serum IgE	HDI	Negative (<0.35 kU _A /l)	
(ImmunoCAP Pharmacia)	MDI	Negative (<0.35 kU _A /l)	
	TDI	Negative (<0.35 kU _A /l)	
FEV ₁		3.14 litres (92% predicted value)	
FVC		4.1 litres (93% predicted value)	
FEV ₁ /FVC		75%	
Peak expiratory flow rate†		Daily variability <20%	
PD ₂₀ ‡		>3200 µg	
Induced sputum			
	After the work shift	While asymptomatic (not exposed at work)	After isocyanate bronchial challenge
Total cell count (×10 ⁶ /ml)	2.7	1.3	3.8
Non-squamous epithelial cells (%)			
Neutrophils	38	35	25
Eosinophils	35	0	60
Macrophages	27	65	15

BRONCHITIS A EOSINOPHILES

Table 2 Skin and blood tests for allergy, lung function and induced sputum of case 2

Skin prick test			
Common aeroallergens (Alk)*		Negative	
Baking allergens (Alk)			
Wheat flour		Positive†	
Rye flour		Negative	
Oat flour		Negative	
Corn flour		Negative	
Soy flour		Negative	
Total IgE		Increased (190 kU/l)	
Specific serum IgE (ImmunoCAP Pharmacia)		Wheat	Positive (16 kU _A /l)
		α-Amylase	Negative (<0.35 kU _A /l)
FEV ₁		3.49 litres (106% predicted value)	
FVC		4.62 litres (110% predicted value)	
FEV ₁ /FVC		78%	
Peak expiratory flow rate‡		Daily variability <20%	
PD ₂₀ §		>3200 µg	
induced sputum	After the work shift	While asymptomatic (still exposed at work but taking inhaled steroids)	While asymptomatic (not exposed at work) After flour bronchial challenge
Total cell count (×10 ⁶ /ml)	1.0	0.4	0.6
Non-squamous epithelial cells (%)			
Neutrophils	8	6	5
Eosinophils	40	2	0
Macrophages	52	92	95

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme)**
 - **Évolution spontanément favorable**
 - **Favorable sous corticoïdes inhalés**
 - ✓ **Suppression** {
 - de la toux**
 - de l'hyperéosinophilie**
 - dans l'expectoration**
 - de la toux induite par le**
 - test à la capsaïcine**

BRONCHITES A EOSINOPHILES

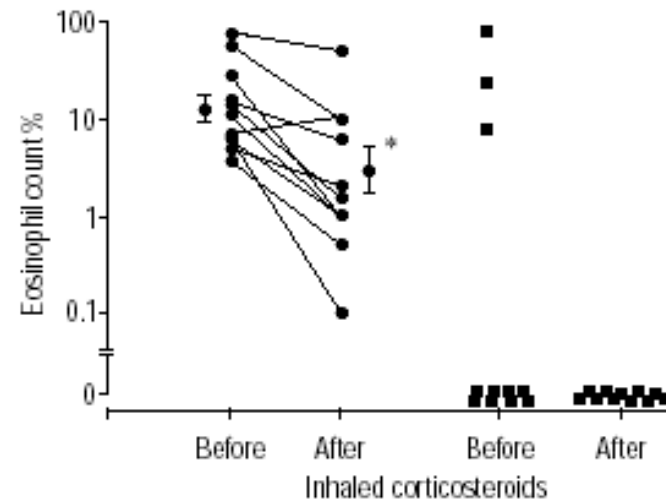


Fig. 1. - Sputum (●) and nasal lavage (■) eosinophil count before and after inhaled budesonide with sputum. Individual values and geometric mean±SEM are given. Normal range for sputum eosinophil count is 0-1%. *: p<0.05.

BRONCHITIS A EOSINOPHILES

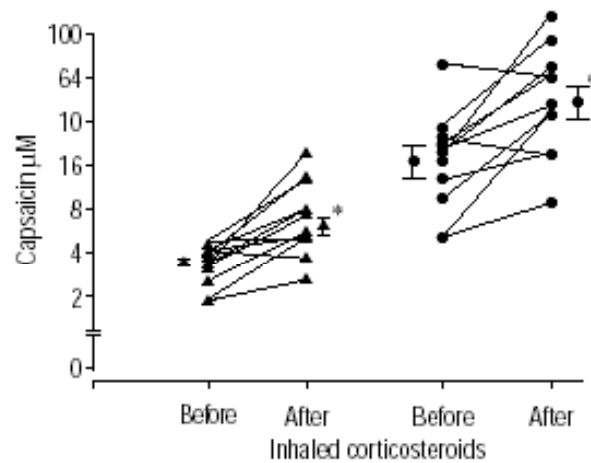


Fig. 2. – Capsaicin concentration causing two coughs (▲) and five coughs (●) before and after inhaled budesonide. Individual values and geometric mean \pm SEM are given. *: $p < 0.05$.

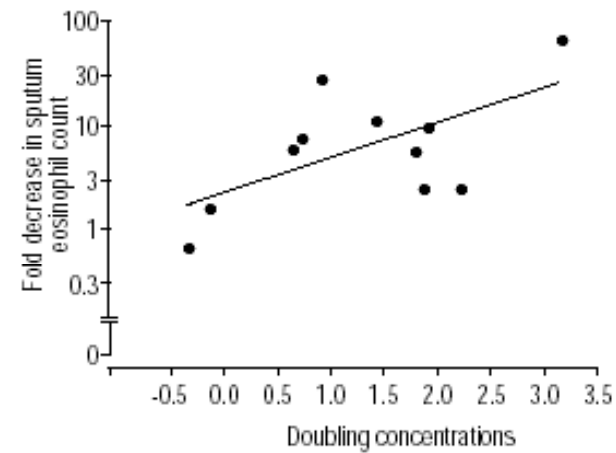


Fig. 3. – Correlation between fold decrease in sputum eosinophil count after treatment with inhaled budesonide and cough sensitivity assessed as the doubling fold increase in capsaicin concentration required to cause five coughs. $r = 0.61$, $p < 0.05$. Regression line is shown.

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

◆ Bronchite à éosinophiles (sans asthme)

● Évolution:

✓ Aucune donnée pour guider

- Durée
 - Dose
 - Choix
- } de la corticothérapie

➤ Corticoïde per os: rarement.

✓ Peu évolutive mais chronique

✓ Évolution rare vers

- Asthme
- Hyper réactivité bronchique
- Trouble ventilatoire obstructif irréversible (sans asthme)

Hancox et coll, Lancet, 2001

Berry et coll, Clin Exp Allergy, 2005

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Cas princips:

- 7 Patients
- Toux chronique
- Pas d'asthme
- Puis 5 patients
- Évolution des 12 patients
 - ✓ 3 perdus de vue
 - ✓ 1 morte d'embolie pulmonaire
 - ✓ 8 suivis
- 1 → corticoïdes inhalés pendant 6 mois efficaces
- 3 → toux persistante a disparu sans traitement
- 4 → toux persistante
 - ✓ 2 RGO
 - ✓ 1 DDB
 - ✓ 1 Jettage postérieur

Evolution

- ◆ **52 cas de bronchite à éosinophiles sans asthme**
- ◆ **Suivi à un an pour 32 cas**
- ◆ **9% ont développé de l'asthme et une HRBNS**
- ◆ **16% un syndrome obstructif avec un VEMS de moins de 70 %**
- ◆ **3% régression complète**
- ◆ **Facteurs pour un TVO: femme, fumeuse, éosinophilie bronchique prolongée**

Berry et coll, Clin Exp Allergy, 2005

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme)**
 - **Évolution:**
 - ✓ **Bronchiolite chronique avec TVO et infiltration pulmonaire par des éosinophiles**
 - ✓ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme) serait un stade débutant de la BPCO**

BRONCHITES A EOSINOPHILES

Box 1 Stepwise approach to the treatment of cough variant asthma (CVA)

- Step 1: inhaled bronchodilators (β agonists)*
- Step 2: inhaled corticosteroids
- Step 3: leukotriene receptor antagonists (LTRAs)†
- Step 4: system (oral) corticosteroids

*Although inhaled β agonists may cause improvement in cough within a week, often inhaled steroids are also required for complete elimination of cough (see text).

†Whether LTRAs should be used instead of, rather than in addition to, inhaled corticosteroids for the chronic treatment of CVA is unknown at this time. Studies evaluating the effect of chronic LTRA treatment on bronchial inflammation and airway wall remodelling are required (see text).

BRONCHITES A EOSINOPHILES

◆ Conclusion:

- Inflammation à éosinophiles peut être observée dans l'asthme mais aussi de façon isolée
- Bronchite à éosinophiles sans asthme
- Bonne réponse aux corticoïdes inhalés
- Évolution possible vers le trouble ventilatoire obstructif

BRONCHITES A EOSINOPHILES: CLINIQUE

- ◆ **Bronchite à éosinophiles (sans asthme),
asthme et toux équivalent d'asthme**
 - **Il existe deux phénotypes d'asthme**
 - ✓ **Asthme éosinophilique**
 - ✓ **Asthme neutrophilique et paucigranulocytaire**
 - **Bronchite à éosinophiles**
 - ✓ **Serait présente dans 50% des toux à équivalent d'asthme**