

ARTICLE ORIGINAL

L'asthme et éosinophilie, quelles impacts sur la sévérité de la maladie et la fonction respiratoire ?

Asthma and eosinophilia, what impact on the severity of the disease and the lung function?

A. Ketfi¹, S.Behbeh¹, S.Hachi¹, Benchia², F.Z. Khaldi³,
S. M.Belghazi⁴, O.Chabati¹, M. Gharnaout¹

¹Service de Pneumologie, de Phtisiologie et d'Allergologie (SPPA), EPH Rouiba.

²SCTMR Rouiba - Alger (Algérie),

³SCTMR Hraoua - Alger (Algérie).

⁴Cabinet médical spécialisé privé de pneumologie Rouib

Mots-clés :

asthme ;
éosinophilie ;
sévérité ; fonction
pulmonaire.

Résumé :

Introduction :

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes caractérisée par la présence de plusieurs phénotypes de sévérité variable. La mesure des éosinophiles dans le sang permet d'identifier un asthme souvent sévère et difficile à contrôler. Objectif : Nous avons analysé la population des éosinophiles dans le sang, afin d'établir son utilité en tant que biomarqueur de la sévérité de la maladie asthmatique et son impact sur la fonction respiratoire.

Méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive dans le service de pneumologie, qui a inclus des patients suivis pour asthme, colligés durant la période allant de janvier 2016 à décembre 2018. L'asthme a été classé en fonction de la sévérité et le niveau de contrôle. Une numération d'éosinophiles dans le sang périphérique a été obtenue et un seuil de 150 cells/mm³ a été retenu pour identifier 2 groupes, G1 inférieur et G2 supérieur ou égal à 150 cells/mm³. Les paramètres fonctionnels respiratoires ont été mesurés.

Résultats :

Au total, 127 patients asthmatiques ont été inclus dans l'étude, dont 66,9% de femmes. La moyenne d'âge a été de 54,0 ± 16,1 ans et l'asthme a été jugé modéré à sévère chez 51,2% des patients et non contrôlé chez 41,7%. Les manifestations allergiques associées à l'asthme ont été retrouvées dans 81,3% des cas, dominées par la rhinite allergique. Une exploration fonctionnelle respiratoire a été réalisée chez tous les patients et a montré un déficit ventilatoire obstructif chez 44,9% des patients, une distension thoracique dans 53,5% des cas et un syndrome des petites voies respiratoires dans 37% des cas. La comparaison des

paramètres ventilatoires des 2 groupes a révélé une prédominance de déficit ventilatoire obstructif dans le groupe G2 de l'ordre de 21% contre 55% dans le G1 ($p < 0,001$) et une distension thoracique plus prononcée dans le G2, 34% vs 62% ($p = 0,004$). Le VEMS a été significativement plus bas dans le G2, 1,91 L vs 2.31L ($p = 0,02$) avec un rapport VEMS / CVF compatible avec un déficit ventilatoire syndrome obstructif dans le G2, 67,65 vs 76.64% ($p < 0,001$).

Conclusion :

Un asthme difficile à contrôler, correspond souvent à un phénotype particulier. Au terme de ces résultats, le taux d'éosinophiles sanguins peut constituer un biomarqueur associé à la sévérité de la maladie et à un DVO nécessitant une prise en charge spécifique adaptée.

© 2019 Académie Algérienne d'Allergologie . Tous droits réservés.

Keywords:

asthma; eosinophilia; severity; lung function.

Summary:

Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by the presence of several phenotypes of variable severity. Measuring eosinophils in the blood helps identify asthma that is often severe and difficult to control. Objective: We analyzed the population of eosinophils in the blood, to establish its usefulness as a biomarker of the severity of asthmatic disease and its impact on respiratory function.

Methods:

We conducted a retrospective and descriptive study in the department of pneumology, which included patients followed for asthma, collected during the period from January 2016 to December 2018. Asthma was classified according to the severity and level of control. An eosinophil count in the peripheral blood was obtained and a threshold of 150 cells / mm³ was retained to identify 2 groups, greater than or equal to or less than 150 cells / mm³. Functional respiratory parameters were measured.

Results:

A total of 127 asthmatic patients were included in the study, 66.9% of whom were women. The mean age was 54.0 ± 16.1 years and the asthma was rated moderate to severe in 51.2% of patients and uncontrolled in 41.7%. Allergic manifestations associated with asthma were found in 81.3% of cases, dominated by allergic rhinitis. Respiratory functional exploration was performed in all patients and showed obstructive ventilatory deficit in 44.9% of patients, thoracic distention in 53.5% of cases and small airways syndrome in 37% of cases. Comparison of the ventilatory parameters of the 2 groups revealed a predominance of obstructive ventilatory deficit in the G2 group of the order of 21% against 55% in the G1 ($p < 0.001$) and a more pronounced thoracic distention in the G2, 34% vs 62% ($p = 0.004$). FEV1 was significantly lower in G2, 1.91 L vs. 2.31L ($p = 0.02$) with a ratio of FEV1 / FVC consistent with ventilatory deficit in G2 obstructive syndrome, 67.65 vs. 76.64% ($p = 0.02$). < 0.001 .

Conclusion:

Asthma difficult to control, often corresponds to a particular phenotype. At the end of these results, blood eosinophil levels can constitute a biomarker associated with the severity of the disease and have an obstructive ventilatory defect requiring specific adapted management.

© 2019 Algerian Journal of Allergology. All rights reserved.

* Auteur correspondant :
Adresse e-mail : ketfiabdel@yahoo.fr

Introduction :

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, il s'agit d'un problème majeur de santé publique, le GINA et l'OMS estiment que l'asthme atteint environ 300 millions de personnes dans le monde (1, 2). Sa fréquence augmente régulièrement depuis des décennies et sa mortalité reste alarmante avec plus de 180.000 morts par an dans le monde. L'asthme est caractérisé par une histoire clinique de symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux, qui varient au fil du temps, en intensité et par la limitation variable du débit d'air expiratoire. C'est une affection multifactorielle associant une prédisposition génétique, des facteurs favorisants et des facteurs déclenchants (3), reconnu comme une pathologie hétérogène de sévérité très variable, présentant différents phénotypes, tels que l'asthme allergique, l'asthme d'apparition tardive, l'asthme associé à l'obésité et l'asthme à éosinophilie de physiopathologie pas forcément spécifique. Au cours des années précédentes, de nombreuses études se sont intéressées à la maladie asthmatique en général et à l'asthme sévère en particulier, et l'accent a été mis sur l'asthme à éosinophilie (4-8), qui peut constituer un biomarqueur fiable et facile à obtenir permettant à des patients bien déterminés de bénéficier d'un traitement adapté. Les éosinophiles dans l'expectoration sont considérés comme la méthode de choix pour la mesure de l'inflammation pulmonaire et se sont également révélées utiles pour ajuster les corticoïdes inhalés ou systémiques dans l'asthme (9, 10). Cependant, dans l'étude DREAM, les éosinophiles sanguins étaient corrélés à la réponse au mepolizumab, à l'inverse pour l'éosinophilie dans les expectorations (5). L'éosinophilie sanguine fréquente au cours de l'asthme, joue un rôle majeur dans la cascade inflammatoire de la maladie asthmatique et constitue un biomarqueur intéressant pour identifier un asthme sévère souvent difficile à contrôler, marqué par une hyperréactivité bronchique, un risque élevé d'exacerbations. Au terme de cette étude, nous avons apprécié l'impact de l'éosinophilie sanguine sur la sévérité et le contrôle de l'asthme et aussi sur la fonction respiratoire.

Méthodes:

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, transversale dans le service de pneumologie, qui a inclus 127 patients suivis pour asthme, colligés de janvier 2016 à décembre 2018. Le diagnostic d'asthme a été basé sur une symptomatologie clinique et/ou sur un profil fonctionnel respiratoire compatible [11]. Le diagnostic de la rhinite a été retenu sur des signes cliniques évocateurs [12].

L'asthme a été classé en fonction de la sévérité en 4 paliers, et en fonction du niveau de contrôle selon la classification GINA [11], et la rhinite a été classée selon la classification ARIA [13]. Une numération d'éosinophiles dans le sang périphérique ont été obtenues lors du diagnostic initial, et un seuil de 150 cells/mm³ a été retenu pour identifier 2 groupes, supérieur ou égal ou inférieur à 150 cells/mm³ [14]. Les paramètres fonctionnelles respiratoires ont été calculées par une pléthysmographie corporelle totale (15).

Nous avons analysé la population des éosinophiles dans le sang, afin d'établir son utilité en tant que biomarqueur de la sévérité de la maladie asthmatique et son impact sur la fonction respiratoire.

Résultats :

Caractéristiques cliniques et fonctionnelles respiratoires :

La répartition selon le sexe a montré une nette prédominance du sexe féminin, à hauteur de 66.9% (Fig1).

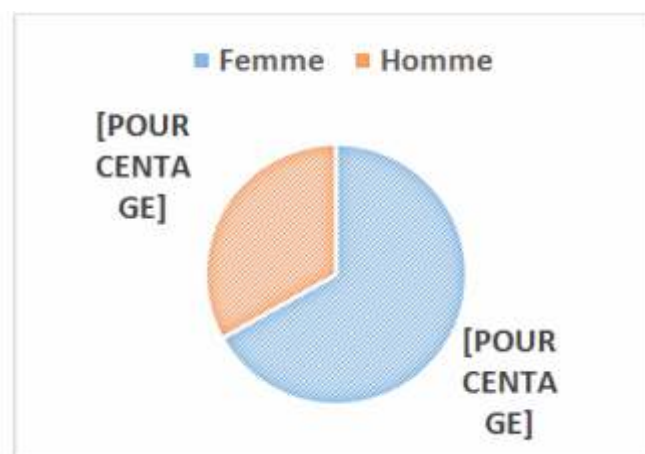
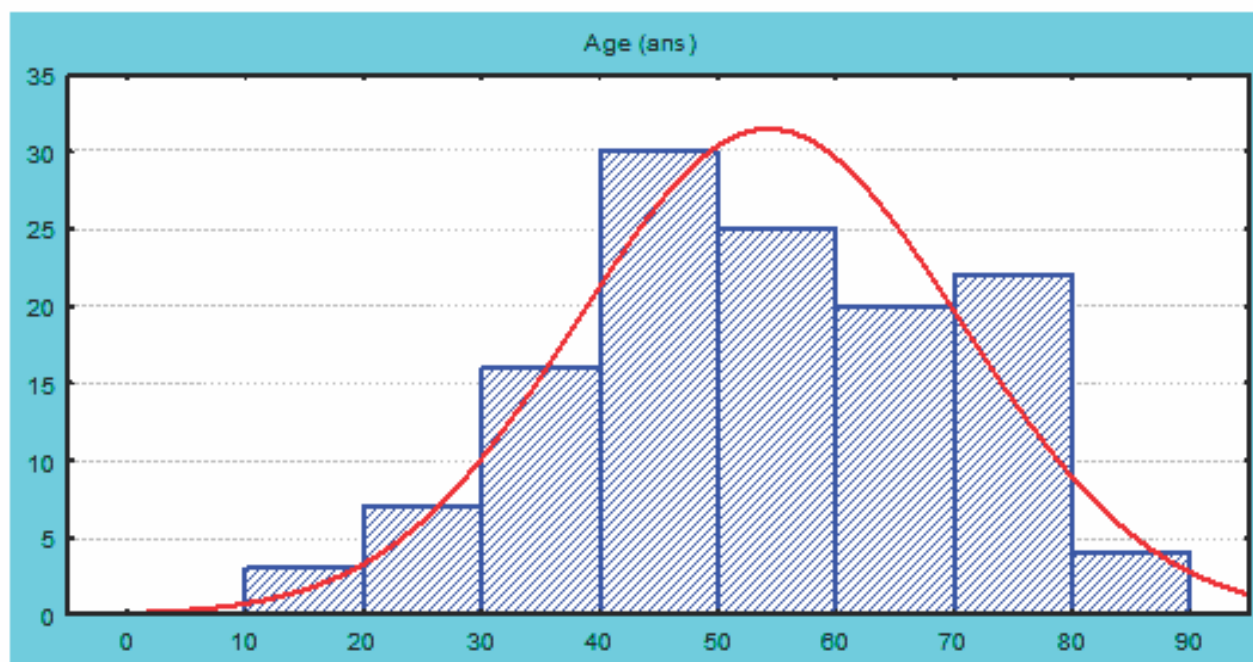


Figure 1 : répartition en fonction du sexe.

Au moment du diagnostic, l'âge de nos patients a varié entre 16 à 83 ans, avec une moyenne d'âge de $54.0 \pm 16,1$ ans. (Fig 2)



La répartition par tranche d'âge a objectivé un pic de 40 à 50 ans, et 58.3% des patients avaient un âge de plus de 50 ans

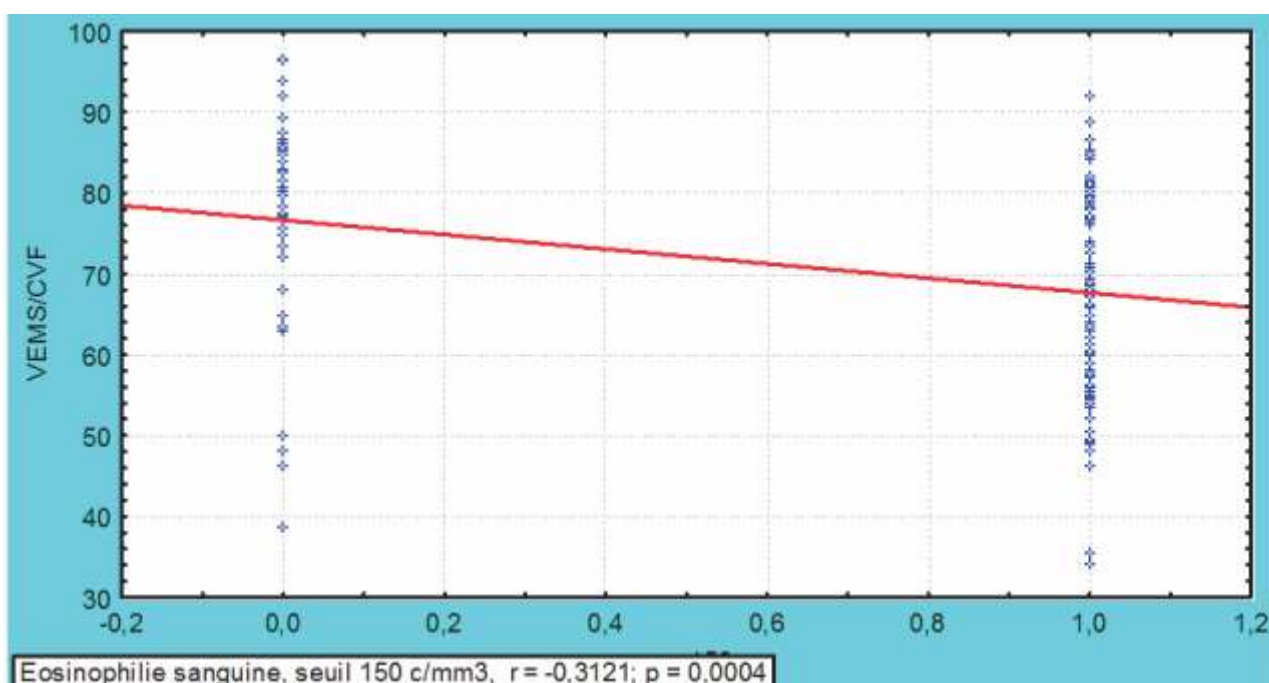


Figure 3 : Impact de l'Eosinophilie sanguine a un seuil de 150 cells/mm3 sur le rapport VEMS/CVF.

Des antécédents familiaux d'atopie ont été retrouvés dans 31.3%.

Les manifestations allergiques associées à l'asthme ont été retrouvées dans 81,3%, dominées par la RA, et 15.2% d'allergie médicamenteuse essentiellement à la pénicilline et aux AINS.

L'EFR a objectivé la présence d'un DVO chez 44,9% des patients, DVR chez 8.7%, une distension thoracique chez 53.5% et un SPVA chez 37% des patients, associé à une baisse des débits périphériques DEMM25-75% <50% dans 35.4% des cas, et du DEM25% <50% dans 60.6% des cas.

Classification de l'asthme selon la sévérité et le contrôle :

En se basant sur les données cliniques et les données fonctionnelles respiratoires, nous avons classé l'asthme selon le niveau de sévérité. Il en ressort que l'asthme a été persistant modéré à sévère dans 51,2% et a été jugé contrôlé dans 40.9% des cas, partiellement contrôlé dans 17,3% et non contrôlé dans 41,7%. En effet notre échantillon a été divisé en 2 groupes en fonction du taux de l'éosinophilie sanguine, G1 < à 150 cells/mm³ et G2 ≥150 cells/mm³ (Tab1). La moyenne d'éosinophilie des 2 groupes a été respectivement de 96.4 vs 623.6 (p=0.0007).

Analyse en fonction de la sévérité et le contrôle la maladie asthmatique :

L'analyse des données concernant la sévérité de la maladie, le contrôle de l'asthme et le nombre d'exacerbation annuelle, aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 groupes à un seuil de 150 cells/mm³ d'éosinophiles sanguines, en revanche pour un seuil de 400 cells/mm³, une différence significative entre les 2 groupes a été notée, concernant le nombre d'exacerbation par ans, 2.4 vs 6.3 (p=0.001), et l'importance de l'asthme non contrôlé 36.4% vs 53.9% (p=0.06) Tab2.

Analyse de l'impact de l'éosinophilie sur les paramètres fonctionnels respiratoires :

La comparaison des paramètres ventilatoires des 2 groupes a retrouvé une prédominance de DVO dans le G2 de l'ordre de 21% contre 55% (p=0.0003), une distension thoracique plus importante dans le G2, 34% vs 62% (p=0.004), et un VEMS plus faible dans le G2, 1.91L vs 2.31L (p=0.017), et un rapport VEMS/CVF de 67,65 vs 76.64 (p=0.0004) fig 3, et un VR plus élevé dans le G2 2.44 vs 2.89 (p=0.03) tab1.

Paramètres	Moy± ET Eos<150 N=38	Moy± ET Eos>150 N=89	p
Sexe (féminin%) :	71%	65%	0,5225
Age (ans)	52,08± 14,51	54,89± 16,72	0,3697
Ancienneté (mois)	184,3± 168,5	221± 169,9	0,2673
Sévérité	47%± 0,51	52%± 0,50	0,6590
BC:	39%± 0,50	42%± 0,50	0,8273
PC:	24%± 0,43	15%± 0,36	0,2190
NC:	37%± 0,49	44%± 0,50	0,4692
ex/ans :	3,16± 6,62	3,83± 5,97	0,5778
Eos sanguine	96,4± 35,5	623,6± 926,7	0,0007*
TVR:	13%± 34%	07%± 25%	0,2425
TVO:	21%± 41%	55%± 50%	0,0003*
TVM:	3%± 16%	0,00%± 00%	0,1264
Distension :	34%± 48%	62%± 49%	0,0041*
SVAP:	26%± 45%	42%± 50%	0,1046
IMC:	27,4± 6,8	28,8± 6,2	0,3984
CVF:	3,00± 1,18	2,79± 0,94	0,2891
CVL:	3,15± 1,21	2,95± 0,94	0,3228
VEMS:	2,31± 1,03	1,91± 0,79	0,0166*
B2 V3 VEMS:	214,2± 241,3	216,94± 187,0	0,9655
B2 VEMS:	9,08± 6,56	13,56± 13,86	0,2814
VEMS/CVF:	76,64± 13,27	67,65± 12,35	0,0004*
DEP:	5,23± 2,15	4,66± 1,76	0,1216



DEMM:	2,77± 1,36	2,01± 1,07	0,0011*
DEM25:	1,03± 0,74	0,59± 0,42	0,0000*
DEM50:	2,81± 1,53	1,86± 1,22	0,0003*
DEM75:	4,50± 2,11	3,42± 1,81	0,0042*
sraw%:	239,2± 174,4	311,3± 165,1	0,0285*
CRF:	3,56± 1,28	3,85± 1,10	0,2001
VR:	2,44± 1,01	2,89± 1,10	0,0312*
CPT:	5,59± 1,61	5,76± 1,45	0,5494
VR/CPT:	44,02 12,59	49,68± 12,94	0,0246*

BC : bien contrôlé, PC : partiellement contrôlé, NC : non contrôlé, IMC : indice de masse corporelle. CPT : capacité pulmonaire totale. CVF : capacité vitale forcée. CVL : capacité vitale lente. DEMM : débit expiratoire maximal médian. DEM_{x%}: débit expiratoire maximal a x% de la CVF. DEP : débit expiratoire de pointe. sRaw : résistances spécifiques des voies aériennes.
*P <0.05. : probabilité. VEMS : volume expiratoire maximal a la 1^{ère} s. CRF : capacité résiduelle fonctionnelle. VR : volume résiduel.

Tableau 1 : comparaison entre 2 groupes d'asthmatiques en fonction du taux d'éosinophilie sanguine selon un seuil de 150 cells/mm³

	G<300	ET	ET	
BC	40%± 49%		44%± 50%	0,689
PC	24%± 43%		03%± 16%	0,003*
NC	36%± 48%		54%± 51%	0,066
exac	2,45± 4,97		6,32± 7,66	0,001*
RA PL	30%± 46%		22%± 42%	0,391
RA MS	51%± 50%		61% 49%	0,290
RA	83± 41		86± 39	0,712
DVO	33.8%± 47.6%		62%±40.4%	0.002*
SPVA	22%± 41.7%		60%± 49%	<0.0001*
Distension	36.4%±48.4%		80% 40 ?4%	<0.0001*

BC : bien contrôlé, PC : partiellement contrôlé, NC : non contrôlé, Exac : exacerbation, RAL : Rhinite allergique, PL : persistante légère, MS : modéré, sévère, DVO : déficit ventilatoire obstructif, SPVA : syndrome des petites voies aériennes.

Tableau 2 : comparaison entre 2 groupes d'asthmatiques en fonction du taux d'éosinophilie sanguine selon un seuil de 300 cells/mm³.

L'analyse multivariée a confirmé ces résultats par la mise en évidence d'une corrélation significative entre le taux d'éosinophiles dans le sang et la sévérité de l'asthme (p=0.05), avec une augmentation du nombre d'exacerbations par année (p<0.001), et un impact négatif sur le contrôle de l'asthme (p=0.01).

Discussion :

Notre étude a montré une corrélation entre le taux d'éosinophilie sanguine mesurée à la 1^{ère} consultation, et la sévérité de la maladie asthmatique avec un impact négatif sur le contrôle de l'asthme et les différents paramètres fonctionnels respiratoires. Bien que plus d'un siècle se soient

écoulés depuis la découverte de l'éosinophile, peu de données inhérentes à la variabilité du nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique sont disponibles. Les éosinophiles se retrouvent principalement dans les tissus et ne sont présents dans le compartiment intravasculaire que pendant une courte durée. La demi-vie des éosinophiles sanguins varie de 7 à 25 heures (16–19). De plus, les éosinophiles dépendent fortement d'un certain nombre de facteurs, notamment l'exposition à des allergènes, le traitement par corticoïdes et l'exposition à des infections ou au stress (16). Notre étude a évalué dans une population souffrant d'asthme, l'impact de l'éosinophilie sanguine sur la sévérité, le contrôle de la maladie asthmatique et sur la fonction respiratoire. Bien que le seuil que nous rapportons ici puisse sembler «bas» par rapport à un seuil de 400 cells/mm³ dans certaines études, ce seuil représente l'exigence minimale pour identifier l'effet de l'éosinophilie sur la fonction respiratoire et le contrôle de la maladie asthmatique. En fait, les sujets n'ont pas reçu de corticothérapie per os, par conséquent, le nombre d'éosinophiles dans le sang représente relativement l'état de base de nos patients.

En effet, les biomarqueurs présentent un intérêt incontestable dans l'asthme pour identifier des phénotypes spécifiques, permettant aux cliniciens de choisir un traitement adapté (19). Plusieurs biomarqueurs ont été étudiés pour caractériser les phénotypes inflammatoires de l'asthme sans recourir à des procédures invasives, tel que le lavage broncho-alvéolaire (18, 20, 21). D'autres biomarqueurs, tels que les éosinophiles des expectorations, le NO exhalé et les éosinophiles sanguins ont tous été étudiés à des degrés divers. Cependant, la mesure des éosinophiles dans les expectorations induites s'est révélée être un biomarqueur fiable de l'inflammation des voies respiratoires (9, 18), par contre sa mesure n'est pas largement utilisée en clinique, car elle nécessite une expertise et des exigences techniques spécifiques. Dans l'étude DREAM l'éosinophilie dans le sang, semble être le biomarqueur de choix pour prédire les résultats du traitement par le mépolizumab dans l'asthme sévère (7, 22). Ceci peut être dû, en partie, à une inflammation éosinophilique à médiation IL-5 étant à la fois locale et systémique. Malinovschi et ses collègues (22) ont récemment signalé qu'une augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang était associée à un risque accru d'exacerbations, et avait émis l'hypothèse d'une implication plus importante de l'IL-5.

L'analyse de notre population d'étude a un seuil d'éosinophilie sanguine de 150 cells/mm³ n'a pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes concernant le niveau de contrôle de la maladie, 39% vs 42% pour l'asthme bien contrôlé (tab1). En revanche la fonction respiratoire a été nettement plus altérée, G1 vs G2, avec la moyenne du VEMS, de la CVF et du rapport VEMS/CVF ont été respectivement de (2.31L, 3L et 76.64%) vs (1.91L, 2.79L, 67.65%) et un (p)

respectivement de (0.02, 0.3, 0.0004) et du DEMM25-75% et DEM 25% respectivement de (2.77L, 1.03L) vs (2.01L, 0.59L) avec un p de (p=0.001, p<0.001), ce qui prouve l'impact de l'éosinophilie sanguine même à un seuil bas tel 150 cells/mm³, sur la fonction respiratoire.

Cependant, une corrélation a été retrouvée entre le taux d'éosinophilie sanguine et la sévérité de la maladie asthmatique, avec un impact sur le contrôle de l'asthme et les variables ventilatoires CVF, VEMS à un seuil de 400 cel/mm³. Ceci reflète les résultats observés dans la population totale de l'étude DREAM (7), où seuls les éosinophiles sanguins et le nombre d'exacerbations au cours de l'année précédente étaient corrélés à la réduction des exacerbations induite par le mépolizumab (7).

Ces résultats corroborent les données de la littérature qui ont montré une corrélation entre les niveaux d'éosinophiles dans les expectorations et le sang chez les patients asthmatiques. En effet ces données soutiennent l'association d'une élévation des éosinophiles dans le sang et la sévérité de l'asthme et avec le déficit fonctionnel respiratoire de type obstructif. Par contre l'identification d'une valeur seuil cliniquement significative en éosinophilie sanguine semble moins claire (23). Ici, nous avons souligné que l'association a été observée entre la sévérité de l'asthme et l'éosinophilie sanguine à partir d'un seuil de 400 cells/mm³, alors qu'un déficit dans la fonction respiratoire a été significatif à partir d'un seuil plus bas en l'occurrence 150 cells/mm³.

En fait l'association observée de l'éosinophilie sanguine avec la sévérité et le contrôle de l'asthme ainsi qu'avec les valeurs de la fonction respiratoire, justifie en pratique le dépistage systématique des éosinophiles dans le sang afin d'identifier les phénotypes d'asthme sévère nécessitant un traitement personnalisé. La présente étude présente certaines limites. Premièrement, la population étudiée peut ne pas refléter la population d'individus souffrant d'asthme éosinophilique sévère. Le manque de données de l'éosinophilie dans l'expectoration. Cependant les points forts de notre étude sont le nombre assez important de patients, la mesure de l'éosinophilie sanguine à la 1^{ère} consultation en dehors de toute corticothérapie par voie générale, associée à la mesure de tous les paramètres ventilatoires.

Conclusions :

L'asthme à éosinophile est souvent difficile à contrôler en dépit de la variabilité inhérente aux mesures de l'éosinophilie sanguine, il est à la fois acceptable et pratique d'utiliser une mesure unique d'éosinophiles dans le sang comme critère pour la mesure de la sévérité de l'asthme et son niveau de contrôle. Un seuil de 150 cells/mm³ ou plus est suffisamment sensible pour constituer un biomarqueur souvent associé chez les patients asthmatiques à une altération de la fonction respiratoire, nécessitant une prise en charge spécifique.

References:

- 1-Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Cruz AA, Khaltaev N et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;36:995–1001.
- 2-Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226–2235.
- 3-BOUSQUET J., CHANEZ P. GODARD. P, MICHEL. F. B. L'asthme, épidémiologie, facteurs déclenchants, mécanismes, clinique, diagnostic, traitement de l'asthme. *Impact Médecin* 25 Mars 1989 dossier N°10
- 4-Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–2466.
- 5-Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012;13:305–312.
- 6-Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125–1132.
- 7-Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–659.
- 8-Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:117–129.
- 9-Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:77–86.
- 10-Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:33–42.
- 11-Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans (mis à jour en 2016). Résumé destiné aux médecins généralistes, à utiliser parallèlement au rapport principal du GINA.
- 12-Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) – executive summary. *Allergy* 2008;63:8-160.
- 13-Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) ARIA workshop report update (in collaboration with GA2LEN and AllerGen) [updated 2006; cited October 30, 2008].
- 14- Agamemnon Bakakos, Stelios Loukides and Petros Bakakos, Severe Eosinophilic Asthma *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1375; doi:10.3390/jcm8091375
- 15-Ketfi A, Gharnaout M, Bougrida M, Ben Saad H (2018) The multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI-2012) norms reflect contemporary adult's Algerian spirometry. *PLoS ONE* 13(9): e0203023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203023>
- 16-Spector SL, Tan RA. Is a single blood eosinophil count a reliable marker for "eosinophilic asthma?". *J Asthma* 2012;49:807–810.
- 17-Sorice F, De Simone C. Human eosinophil heterogeneity. *Ric Clin Lab* 1986;16:429–434.
- 18-Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, Hunt JF, Kita H, Liu AH, Panettieri RA Jr, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3 Suppl):S9–S23.
- 19-Acland JD, Gould AH. Normal variation in the count of circulating eosinophils in man. *J Physiol* 1956;133:456–466.
- 20-Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:72–80.
- 21-Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, Shikotra A, Carter R, Audusseau S, Hamid Q, et al.; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647–654, e10.
- 22-Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:821–827, e1–e5.
- 23-Julian Casciano, Jerry A. Krishnan, Mary Buatti Small, Philip O. Buck, Gokul Gopalan, Chenghui Li, Robert Kemp and Zenobia Dotiwala, Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma, Casciano et al. *BMC Pulmonary Medicine* (2016) 16:109 DOI 10.1186/s12890-016-0271-8.