

Intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme

F. Schleich, R. Louis

L'évaluation de la composante inflammatoire chez le patient asthmatique par l'analyse de l'expectoration induite, la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FE_{NO}) ou des condensats d'air exhalé est une étape importante de la caractérisation phénotypique de la maladie. La mesure de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes de l'asthmatique a un intérêt clinique majeur car elle permet de prédire une réponse favorable aux corticostéroïdes inhalés et peut ainsi guider le traitement. Dans cette synthèse, nous présenterons les différentes techniques d'objectivation d'une inflammation corticosensible, leurs méthodologies, l'interprétation à donner à leurs résultats et leurs intérêts en pratique clinique.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Inflammation ; Monoxyde d'azote ; Expectoration induite ; Éosinophiles ; Corticostéroïdes

Plan

■ Introduction	1
■ Techniques de mesure de l'inflammation bronchique	1
Expectoration induite	1
Monoxyde d'azote exhalé	4
Condensats d'air exhalé	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

L'asthme est caractérisé par une obstruction variable du débit aérien, une hyperréactivité bronchique et une inflammation chronique des voies respiratoires, qui est le plus souvent éosinophilique. Bien qu'un traitement par bronchodilatateurs et un traitement régulier par des doses modérées de corticostéroïdes inhalés permettent d'obtenir un bon contrôle chez la plupart des patients asthmatiques, certains développent des exacerbations sévères qui sont difficiles à prévenir et peuvent conduire à un absentéisme et à des hospitalisations. L'adaptation du traitement se base habituellement sur l'évaluation du contrôle des symptômes, de la spirométrie et sur l'utilisation du traitement de secours. La relation de ces caractéristiques avec le degré d'inflammation bronchique est cependant incertaine et ces paramètres cliniques peuvent être améliorés par l'administration de bronchodilatateurs en l'absence d'un contrôle de l'inflammation sous-jacente. Une inflammation persistante a également été démontrée sur des biopsies bronchiques de patients contrôlés selon le résultat des questionnaires de symptômes et de la spirométrie. L'identification fiable de l'inflammation des voies respiratoires ne peut être garantie sur la seule base d'anomalies physiologiques et de la présence de symptômes^[1].

■ Techniques de mesure de l'inflammation bronchique

Du fait de l'aspect invasif de la bronchoscopie, le comptage des cellules inflammatoires et la mesure de l'activité inflammatoire sur biopsies bronchiques et sur lavage bronchoalvéolaire (LBA) restent limités au domaine de la recherche. À côté des techniques invasives, plusieurs techniques non invasives ont été développées pour évaluer l'inflammation des voies respiratoires. Les marqueurs proposés par ces techniques doivent pouvoir refléter l'inflammation présente dans les voies respiratoires et son évolution dans le temps.

Expectoration induite

L'expectoration induite permet une analyse du contenu cellulaire et biochimique du liquide contenu dans les lumières bronchiques. Sa composition cellulaire, protéique (mucines et cytokines) et microbiologique peut être utilisée comme marqueur de sévérité de la maladie asthmatique mais aussi comme prédicteur d'exacerbations ou de progression de la pathologie respiratoire.

Des études comparant les résultats de l'expectoration induite à ceux des techniques invasives ont montré que l'expectoration induite chez les sujets sains contient plus de neutrophiles et moins de macrophages et de lymphocytes que le LBA^[2-4]. Ces différences sont liées au fait que l'échantillon est prélevé à différents niveaux de l'arbre respiratoire en fonction de la technique utilisée. L'expectoration induite permet l'analyse de l'inflammation présente dans les voies respiratoires proximales. Cependant, la distribution cellulaire de l'expectoration induite et plus spécifiquement du nombre relatif d'éosinophiles, est bien corrélée avec le nombre d'éosinophiles présents dans le LBA.

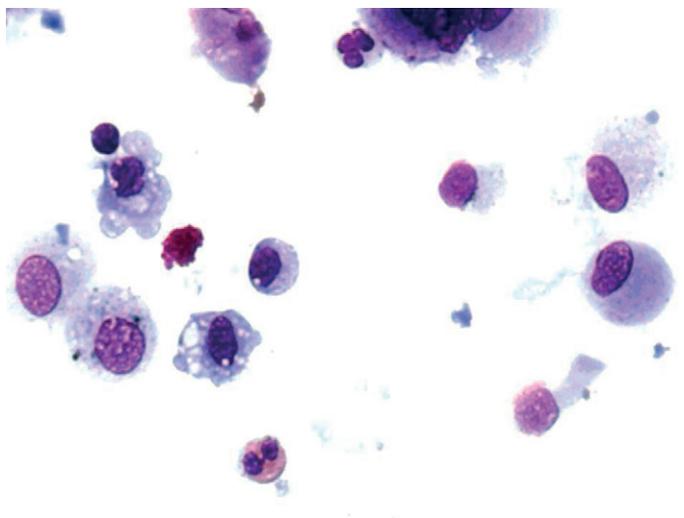


Figure 1. Lame obtenue après analyse de l'échantillon de l'expectoration induite. Le comptage de 400 cellules non squameuses après coloration au Giemsa permet de rapporter les résultats en pourcentage du nombre total de cellules non squameuses (macrophages, neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes, cellules épithéliales bronchiques).

Technique d'induction et d'analyse de l'expectoration induite

L'induction de l'expectoration induite est une technique habituellement sûre et bien tolérée et est applicable chez des patients avec obstruction sévère des voies respiratoires en période stable ou lors d'une exacerbation^[5]. L'induction requiert un nébuliseur ultrasonique, plus efficace que le nébuliseur pneumatique.

Deux techniques d'induction existent :

- la première consiste en l'inhalation d'une concentration unique (3-4,5 %) ou croissante (3 %, 4 % et 5 %) de solution saline hypertonique pour une période de temps fixe ;
- la seconde utilise l'inhalation d'une concentration fixe de solution saline hypertonique (4,5 %) durant des périodes de temps croissantes.

Le choix de la technique ne semble pas influencer le résultat. La durée totale de l'induction est constante quelle que soit la technique (15-20 minutes) afin de ne pas influencer la constitution cellulaire de l'expectoration induite. En effet, il a été montré que l'expectoration précoce (les 5 premières minutes) contient plus de granulocytes alors que l'expectoration tardive s'enrichit en cellules mononucléées^[6]. Les solutions salines hypertoniques pouvant induire un bronchospasme sévère, il est conseillé de pré-traiter le patient avec des β 2-mimétiques à courte durée d'action avant l'induction^[7,8]. De plus, lorsque le volume maximal expiré en 1 seconde (VEMS) de base est inférieur à 65 %, il est préférable d'utiliser une solution saline isotonique^[9].

Une fois obtenue, l'expectoration doit être conservée au réfrigérateur et idéalement être analysée dans les deux heures. Deux approches existent : la première analyse l'expectoration dans son intégralité, la seconde minimise la contamination salivaire en sélectionnant la portion dense et visqueuse de l'échantillon. L'échantillon est pesé et homogénéisé par l'adjonction d'un agent mucolytique (dithiothréitol), qui sectionne les ponts disulfures des molécules de mucine. Il est ensuite filtré afin d'éliminer le mucus et les débris. Le comptage cellulaire est réalisé manuellement et la viabilité cellulaire est déterminée par la technique du bleu de trypan. Les cellules sont ensuite séparées de la phase liquide par centrifugation et le surnageant est conservé à -70°C. On recommande de compter 400 cellules non squameuses après coloration au Giemsa et de rapporter les résultats en pourcentage du nombre total de cellules non squameuses (macrophages, neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes, cellules épithéliales bronchiques) (Fig. 1).

Valeurs de références pour la composition cellulaire

Trois études^[10-12] concernant des patients non fumeurs sains ont établi des valeurs de références pour une population saine. Dans l'étude de Belda, les macrophages et les neutrophiles représentaient la majeure partie des cellules contenues dans l'expectoration induite (95 %). La limite supérieure du percentile 95 % pour le pourcentage de cellules inflammatoires retrouvées dans cette étude était de 2,2 % pour les éosinophiles, 78 % pour les neutrophiles, 100 % pour les macrophages, 3,2 % pour les lymphocytes et 9,4 % pour les cellules épithéliales bronchiques^[10]. Le taux d'éosinophiles est habituellement considéré comme anormal au-delà de 3 %^[13]. Le nombre de neutrophiles présents dans l'expectoration des sujets sains est très variable, habituellement entre 30 % et 35 %. La neutrophilie de l'expectoration est généralement considérée comme anormale au-delà de 60 %, mais les seuils de normalité varient en fonction des auteurs (de 49 %^[11] à 93 %^[12]). Selon notre expérience, un pourcentage de neutrophiles dans l'expectoration supérieur ou égal à 76 % (moyenne +1,7 déviation standard [SD] des valeurs de référence pour une population liégeoise de sujets sains c'est-à-dire la limite supérieure de l'intervalle de confiance 90 %) est considéré comme anormal.

Prévalence des phénotypes cellulaires

La proportion de patients asthmatiques ayant un taux anormalement élevé d'éosinophiles a été rapportée dans plusieurs études. Parmi des patients asthmatiques légers à modérés, non fumeurs et non traités par corticostéroïdes, récemment diagnostiqués, 69 % avaient un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 2 %^[14]. Dans une série de 259 patients, dont certains recevaient des corticoïdes, Green a trouvé que 52 % des asthmatiques avaient un pourcentage d'éosinophiles supérieur à 1,9 %. Dans une récente étude concernant 295 patients vus à notre clinique de l'asthme, la proportion de patients présentant un pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration supérieur ou égal à 3 % était de 44 %^[15]. Cette proportion était assez similaire que le patient reçoive ou non des corticoïdes inhalés.

L'asthme non éosinophilique est retrouvé chez 25 % à 55 % des asthmatiques non traités par corticostéroïdes^[16-18]. Une fraction de ces patients est porteuse d'asthme neutrophilique. En définissant l'asthme neutrophilique à partir d'un pourcentage de neutrophiles dans l'expectoration supérieur ou égal à 76 %, nous avons identifié dans notre pratique quotidienne 20 % de patients répondant à ce phénotype cellulaire. Cette valeur est identique à celle retrouvée dans une autre large population d'asthmatiques^[17]. Les sujets qui présentent un taux élevé de neutrophiles dans l'expectoration induite sont en général plus âgés, ont un nombre total de cellules et une viabilité cellulaire plus élevée que les autres phénotypes inflammatoires^[19]. De même l'asthme survenant à la ménopause, qui partage plusieurs caractéristiques du phénotype d'asthme sévère, est associé à un nombre élevé de neutrophiles dans l'expectoration^[20].

Signification clinique des phénotypes inflammatoires d'asthme

Il existe un intérêt croissant à classer l'asthme en différents phénotypes en fonction des caractéristiques inflammatoires de l'expectoration induite du fait que le phénotype inflammatoire semble conditionner la réponse au traitement et le risque d'exacerbation future.

Bien que l'éosinophilie des expectorations soit une caractéristique fréquente de l'asthme, l'application large de la technique de l'expectoration induite a conduit à l'identification d'une fraction d'asthmatique non éosinophilique^[21]. L'asthme non éosinophilique comprend l'asthme neutrophilique et paucigranulocytaire.

Chez les sujets nouvellement diagnostiqués, l'asthme éosinophilique, à l'opposé de l'asthme neutrophilique^[17], est caractérisé par une bonne réponse au traitement par corticostéroïdes inhalés. L'asthme éosinophilique est souvent associé à un mauvais contrôle de la maladie. Dans l'asthme neutrophilique, la valeur absolue et le pourcentage de neutrophiles ont été associés à une altération du VEMS post-bronchodilatation, ce qui a fait naître

L'hypothèse que l'inflammation neutrophilique des voies respiratoires joue un rôle dans la progression et le caractère chronique des limitations du débit aérien chez le patient atteint d'asthme [22, 23]. Le phénotype paucigranulocytaire caractérise quant à lui les patients dont le pourcentage de cellules inflammatoires dans les voies respiratoires est faible. Cependant, une étude récente [24] a retrouvé chez des patients porteurs d'un asthme non éosinophilique, un nombre non négligeable d'éosinophiles phagocytés par les macrophages. Ceci indique que l'influence de l'inflammation éosinophilique est sans doute sous-estimée par le seul comptage des cellules libres.

Composition protéique de l'expectoration

Le surnageant de l'expectoration peut être utilisé pour la mesure d'un grand nombre de médiateurs solubles. Les patients porteurs d'asthme ont un taux de tryptase, d'*eosinophil cationic protein* (ECP) et d'albumine dans l'expectoration supérieur au sujet sain [25]. Ces molécules reflètent respectivement l'activation mastocytaire, éosinophilique et l'exsudation plasmatique. La myéloperoxydase est un médiateur dérivé des neutrophiles [16] que l'on retrouve à des taux plus élevés dans l'asthme neutrophilique. Les patients asthmatiques présentent aussi des taux plus élevés d'ADN [26], de dérivés du monoxyde d'azote (NO) [27] et de fibrinogène [28] dans les expectorations que les sujets sains. Les cytokines telles l'interleukine (IL)-5 [28, 29] et l'IL-8 [16, 30] sont également plus concentrées dans l'expectoration induite de l'asthmatique, la première étant associée à l'inflammation éosinophilique, la seconde à l'inflammation neutrophilique.

Intérêt pour le diagnostic de l'asthme

L'éosinophilie de l'expectoration a été jugée utile dans le diagnostic de l'asthme léger chez qui le test de bronchodilatation n'apporte souvent pas d'arguments suffisants. Hunter a montré qu'un seuil de 1 % pour l'éosinophilie de l'expectoration permettait d'identifier la présence d'un asthme avec une sensibilité de plus de 80 % et une spécificité de 95 % [31]. Dans cette étude, l'utilisation de l'expectoration induite était plus performante pour le diagnostic de l'asthme que la variabilité du débit expiratoire de pointe, l'intensité de la bronchodilatation après inhalation de β_2 -agonistes et le taux d'éosinophiles sanguins. Cependant, l'éosinophilie bronchique était un peu moins efficace que le test de provocation à la méthacholine (inférieur ou égal à 8 mg/ml) pour l'établissement du diagnostic. Dans l'étude de Smith, qui a ciblé le même type de patients, un seuil de 3 % pour l'éosinophilie était aussi efficace que la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FE_{NO}) et à nouveau supérieure aux variations du débit expiratoire de pointe pour le diagnostic de l'asthme [32]. Une autre étude a montré que l'adjonction de l'analyse de l'expectoration induite au monitoring du débit expiratoire de pointe s'est avérée utile pour le diagnostic de l'asthme occupationnel [33].

Cependant, les dernières recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA) ne suggèrent pas encore l'utilisation de l'expectoration induite dans l'approche diagnostique de l'asthme bronchique car la valeur des seuils de l'éosinophilie de l'expectoration n'a pas encore été évaluée prospectivement en suffisance.

Intérêt dans l'identification de l'étiologie des exacerbations

La technique de l'expectoration induite est capable de refléter des changements dans le degré d'inflammation des voies respiratoires. En effet, l'expectoration induite après test de provocation allergénique montre une majoration du nombre d'éosinophiles chez les patients porteurs d'un asthme atopique [34, 35].

Les exacerbations diffèrent des symptômes habituels en ce sens qu'elles répondent peu aux traitements inhalés usuels et sont plus intimement liées à une majoration de l'inflammation des voies respiratoires et en particulier des voies aériennes distales. Les sujets présentant une exacerbation d'asthme peuvent présenter une majoration du nombre d'éosinophiles si l'exacerbation est liée à une exposition allergénique majeure [36] ou une prédominance de neutrophiles si l'exacerbation est liée à une infection virale [37].

L'inflammation éosinophilique semble jouer un rôle particulièrement important puisqu'une infiltration de la muqueuse des voies respiratoires par des éosinophiles activés a été mise en évidence en post-mortem chez des patients décédés d'une crise d'asthme sévère [38].

Intérêt dans la prédiction du déclin de la fonction respiratoire

La modification du nombre d'éosinophiles de l'expectoration est un marqueur potentiellement utile dans la prédiction de la perte de contrôle de l'asthme reflétée par une perte de fonction pulmonaire [39]. Une étude prospective récente [40] a également montré une corrélation entre le pourcentage d'éosinophiles présents dans l'expectoration et le déclin du VEMS à 5 ans.

Intérêt dans l'évaluation du contrôle et de la sévérité de l'asthme et dans la prédiction des exacerbations

Le but principal du traitement de l'asthme est l'obtention d'un contrôle de la maladie. Le nombre d'éosinophiles et de leurs médiateurs (Eosinophilic Cationic Protein [ECP], leucotriène E4 [LTE4] et Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted [RANTES]) sont augmentés chez les sujets porteurs d'un asthme peu contrôlé, alors que les neutrophiles ne semblent pas liés au contrôle de l'asthme [41]. Dans une étude transversale de patients asthmatiques [42], Quaedvlieg et al. ont montré des taux accrus d'éosinophiles dans les expectorations de patients dont l'asthme était non contrôlé sur base d'un score Asthma Control Questionnaire (ACQ) de Juniper [43] supérieur à 1,5. Jatakanon a montré que le pourcentage d'éosinophiles présents dans l'expectoration est un facteur prédictif d'une perte de contrôle de l'asthme [39]. Dans une autre étude, Leuppi a rapporté qu'un pourcentage d'éosinophiles supérieur au seuil de 6,3 % avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 63 % pour la prédiction d'une perte de contrôle de l'asthme lors du sevrage en corticostéroïdes inhalés [44]. L'inflammation éosinophilique des voies respiratoires qui persiste malgré un traitement anti-inflammatoire intensif est associée à un asthme plus sévère [45, 46], des exacerbations plus fréquentes [47] et un déclin de la fonction respiratoire [48]. L'association d'une inflammation éosinophilique et neutrophilique (dans l'asthme mixte granulocytaire) caractérise une maladie plus sévère [49, 50]. Les neutrophiles semblent jouer un rôle dans le calibre des voies respiratoires alors que les éosinophiles sont plus liés à l'hyperréactivité bronchique [22, 51].

L'éosinophilie se développe plusieurs semaines avant l'apparition des exacerbations [39, 52] et c'est dans ce cadre qu'une stratégie d'adaptation du traitement basée sur l'analyse de l'inflammation des voies respiratoires prend tout son sens dans la prévention des exacerbations. Un taux d'éosinophiles dans l'expectoration supérieur à 9,5 % permettrait de prédire une augmentation du nombre d'exacerbations chez les patients porteurs d'une obstruction fixe [40]. Plusieurs études ont maintenant confirmé l'importance du suivi de l'inflammation des voies respiratoires par la technique de l'expectoration induite dans la réduction des exacerbations [39, 47].

Intérêt dans l'ajustement du traitement anti-inflammatoire et dans la prédiction de la réponse au traitement

Corticostéroïdes

Il a été démontré à de multiples reprises qu'un traitement par corticostéroïdes systémiques et inhalés réduit le nombre d'éosinophiles et le taux d'ECP dans l'expectoration induite [28, 53].

Les patients porteurs d'un asthme paucigranulocytaire (éosinophilie de l'expectoration inférieure à 3 %) présentent peu d'évidence d'amélioration des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique [18] sous corticostéroïdes inhalés. La réponse aux corticostéroïdes inhalés apparaît particulièrement faible chez les patients avec un nombre élevé de neutrophiles [17]. Au contraire, les patients asthmatiques porteurs d'une inflammation éosinophilique montrent une réponse favorable aux

corticostéroïdes [17, 18, 54], qu'ils soient non fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs. L'éosinophilie de l'expectoration est corrélée positivement avec le degré d'amélioration clinique par un traitement par corticostéroïdes inhalés et est plus intimement corrélée à la réponse clinique que le FE_{NO} et le dosage de l'ECP dans l'expectoration ou le sang [55]. Little a montré qu'un taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite supérieur à 4% pouvait prédire une amélioration du VEMS de plus de 15% après un traitement de deux semaines par corticostéroïdes oraux [56]. Il est séduisant d'imaginer pouvoir adapter les doses de corticoïdes inhalés sur base de la persistance ou non d'une inflammation éosinophilique bronchique afin de limiter le nombre d'exacerbations et d'améliorer le contrôle de l'asthme. La mesure de l'inflammation éosinophilique des voies aériennes de l'asthmatique a donc un intérêt clinique majeur car elle permet de prédire une réponse favorable aux corticostéroïdes inhalés (CSI) et peut ainsi aider à guider le traitement [57]. Une étude récente de cross-over, placebo-contrôlée a également confirmé qu'une réponse favorable au traitement par mométasone 400 µg durant 8 semaines était réservée aux patients qui présentaient une éosinophilie bronchique [58]. Ces résultats suggèrent que la mesure de l'inflammation bronchique est un meilleur guide pour l'évaluation de la nécessité d'introduire un traitement par corticostéroïdes que la recherche d'anomalies de la fonction respiratoire. Cependant, des études de longue durée évaluant également le nombre d'exacerbations sont requises avant de réfuter l'utilité des corticostéroïdes inhalés chez le patient porteur d'un asthme non éosinophilique.

De plus, des études de sevrage des corticostéroïdes [44, 59] ont montré que l'éosinophilie de l'expectoration augmente avant l'apparition de l'exacerbation, suggérant que le traitement ciblé par corticostéroïdes inhalés à visée de normalisation du pourcentage d'éosinophiles présents dans le sputum pourrait conduire à une réduction du nombre d'exacerbation chez l'asthmatique. Dans un essai contrôlé randomisé [47] incluant 74 asthmatiques, les patients bénéficiant du traitement adapté en vue de normaliser l'éosinophilie de l'expectoration ont montré un nombre significativement plus faible d'exacerbations sévères et d'hospitalisations que les patients dont le traitement était adapté en fonction des recommandations standard. Cette réduction du nombre d'exacerbations était obtenue sans augmentation de la dose totale de corticostéroïdes reçue. La surveillance de l'éosinophilie a permis de cibler les patients qui nécessitaient une dose élevée de corticostéroïdes inhalés. En revanche, les patients présentant un asthme non éosinophilique ont vu leur dose de CSI réduite sans apparition d'une détérioration du contrôle de leur asthme. Une étude de suivi, multicentrique et randomisée, a montré que la stratégie ayant pour but de normaliser le nombre d'éosinophiles présents dans l'expectoration (inférieur à 2%) permettait une réduction du nombre d'exacerbations et un allongement du délai d'apparition de la première exacerbation sans majoration de la dose de corticostéroïdes reçue. De plus, seules les exacerbations éosinophiliques ont pu être réduites par cette stratégie. La réduction du nombre d'exacerbations survenait surtout chez les patients présentant une maladie plus sévère. Ceci suggère que l'adaptation du traitement en fonction des résultats de la cytoLOGIE de l'expectoration induite semble surtout appropriée dans l'asthme réfractaire et difficile à traiter.

Une autre étude incluant des patients porteurs d'un asthme réfractaire éosinophilique (éosinophiles de l'expectoration supérieurs à 2% malgré un traitement par stéroïdes inhalés) a montré que l'administration de triamcinolone intramusculaire permet d'abolir l'éosinophilie de l'expectoration. Il semble donc qu'une éosinophilie persistante malgré un traitement antiasthmatique intensif indique que le contrôle de la maladie puisse encore être amélioré par une majoration de la dose de corticostéroïdes systémiques [60]. Cependant, il semble que chez les patients porteurs d'un asthme paucigranulocytaire, le fait d'avoir des macrophages avec un contenu élevé en protéines éosinophiles puisse également prédire les rechutes à l'arrêt du traitement par corticoïdes [24].

Lorsque l'évolution des symptômes et des marqueurs inflammatoires donne des informations discordantes, la mesure de l'inflammation fournit une information utile [61] permettant d'identifier le sous-groupe de patients, souvent sévères,

caractérisés par l'absence d'éosinophilie non contrôlée dans les voies respiratoires, chez qui l'augmentation de la corticothérapie est probablement inutile et pour qui d'autres stratégies doivent être développées.

Clarithromycine

L'identification d'une neutrophilie dans l'expectoration de patients porteurs d'un asthme réfractaire peut permettre de poser l'indication d'un traitement par macrolide. Il y a de plus en plus d'arguments en faveur d'une activité anti-inflammatoire des macrolides. En effet, la clarithromycine module les taux d'IL-8, l'activation et l'accumulation des neutrophiles chez les patients porteurs d'un asthme réfractaire neutrophilique [62] et conduit à une amélioration des questionnaires de qualité de vie chez ces patients. Le traitement par macrolides représente donc une option complémentaire importante qui peut permettre de réduire l'inflammation neutrophilique des voies respiratoires.

Anti-IL5 (mépouzumab)

L'inflammation éosinophilique peut être une conséquence de l'action de l'IL-5. Deux études concernant le traitement par anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 (mépouzumab) [63, 64] ont renforcé l'importance du concept de phénotypes inflammatoires d'asthme. Ces études ont en effet montré que ce traitement n'est efficace que dans le sous-groupe de patient présentant une inflammation éosinophilique persistante malgré un traitement par hautes doses de corticostéroïdes. Dans ce sous-groupe de patients, ce traitement permettait ainsi de diminuer la dose de corticostéroïdes administrés en réduisant le nombre d'exacerbations. L'inflammation éosinophilique et la fréquence des exacerbations étaient réduites avec une amélioration concomitante des paramètres cliniques et des scores de qualité de vie. En revanche, le mépouzumab n'a pas montré d'effet sur la valeur du VEMS ni sur le niveau de réactivité bronchique à la méthacholine [64]. L'indication de ce traitement biologique souligne l'importance de sélectionner les patients en fonction des caractéristiques inflammatoires de leur expectoration.



Coût-efficacité

L'inclusion de la technique de l'expectoration induite dans la prise en charge de l'asthmatique est coût-efficace. Des analyses économiques ont montré que l'économie des soins de santé relative à la réduction du nombre d'exacerbations est supérieure au coût de la technique de l'expectoration induite [47].

Monoxyde d'azote exhalé

La technique de l'expectoration induite est complexe, prend du temps et requiert une expertise. Seuls 80% des patients sont capables de produire une expectoration induite de qualité [10, 11]. De plus, la valeur clinique de cette technique semble supérieure chez les patients présentant un asthme sévère ou réfractaire. Un test alternatif non invasif semble donc utile en cas d'asthme léger et d'incapacité pour le patient à fournir une expectoration de qualité. En pratique clinique, la mesure du FE_{NO} est considérée comme un marqueur de substitution fiable pour l'évaluation du nombre d'éosinophiles présents dans l'expectoration [65, 66]. Une étude a rapporté une corrélation entre les éosinophiles présents dans les biopsies bronchiques et le taux de FE_{NO} chez des sujets présentant un asthme sévère mais n'a pas trouvé de corrélation chez les patients présentant un asthme modéré [67].

Origine du monoxyde d'azote

Le NO est produit par les cellules épithéliales mais aussi par les mastocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les fibres musculaires lisses vasculaires. Sa synthèse est médiée par la NO synthase constitutive (eNOS ou nNOS) et inductible (iNOS). Les trois isoformes de NO synthase sont présentes dans les voies aériennes et produisent du NO par oxydation de la L-arginine en L-citrulline. Seule l'iNOS est corrélée aux taux de FE_{NO} dans l'air exhalé [68]. Dans l'asthme, l'augmentation des taux de NO est donc surtout attribuée à la NOS inductible et sa production dépend principalement des cellules épithéliales.

Tableau 1.

Valeurs de références pour le monoxyde d'azote (NO) chez les sujets sains, mesuré (online) à un débit expiratoire de 50 ml/s.

Auteur	n	Caractéristiques de la population	Valeurs normales
Buchvald ^[74]	405	Enfants (4 à 17 ans)	Moyenne : 10 ppb Limite supérieure IC 95 % : 25 ppb
Olivieri ^[72]	204	Hommes non fumeurs, non asthmatiques (P5-P95) Femmes non fumeuses non asthmatiques (P5-P95)	5-21 ppb 4-18 ppb
Olin ^[71]	1 131	Sujets non fumeurs, asymptomatiques non traités	Cf. Tableau 2
Travers ^[73]	3 500	Homme non fumeur non atopique (IC 90 %) Homme non fumeur atopique (IC 90 %) Homme fumeur non atopique (IC 90 %) Homme fumeur atopique (IC 90 %) Femme non fumeuse non atopique (IC 90 %) Femme non fumeuse atopique (IC 90 %) Femme fumeuse non atopique (IC 90 %) Femme fumeuse atopique (IC 90 %)	10-47 11-57 8-38 9-46 8-37 9-45 6-31 7-36
Dressel ^[75]	897	Homme non fumeur non atopique, 165 cm Homme non fumeur atopique, 165 cm Homme fumeur, non atopique, 165 cm Homme fumeur atopique, 165 cm Femme non fumeuse non atopique, 160 cm Femme non fumeuse, atopique, 160 cm Femme fumeuse non atopique, 160 cm Femme fumeuse atopique, 160 cm	20 29 12 18 16 24 10 15

IC : intervalle de confiance ; ppb : parties par milliard (*parts per billion*).

Technique de mesure

La mesure du NO est réalisée par un capteur électrochimique ou par chemoluminescence, le NO réagissant avec l'ozone pour former du dioxyde d'hydrogène qui émet un photon. Un tube photomultiple détecte les photons et le signal est proportionnel à la concentration de NO.

La concentration en NO est inversement proportionnelle au débit expiratoire. Différents modèles mathématiques, utilisant une mesure du NO à différents flux, permettent à l'heure actuelle de discriminer le flux bronchique de NO (J'awNO) du NO présent dans l'alvéole (CANO). Ceci a un intérêt clinique évident dans la détermination du site prédominant de l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires mais reste à l'heure actuelle du domaine de la recherche clinique. D'un point de vue pratique, le NO mesuré à un débit expiratoire de 50 ml/s suivant les recommandations de l'European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS)^[69] est un marqueur fiable du flux bronchique de NO et a démontré son utilité dans le suivi de la pathologie asthmatique. La mesure du FE_{NO} est précise, reproductible et a l'avantage de fournir des résultats immédiats. Le suivi du FE_{NO} s'est répandu rapidement grâce à l'apparition d'appareils portables très simples d'utilisation.

Valeurs de références

Les valeurs prédites pour le FE_{NO} sont dérivées d'études de populations^[70-73]. La distribution du FE_{NO} dans une population non sélectionnée est dissymétrique à droite. La limite supérieure des intervalles de valeurs normales s'étend de 27 à 57 parties par milliard (*parts per billion* [ppb])^[71]. Plusieurs facteurs ont été identifiés comme affectant le taux de FE_{NO}^[70,73]. Ces facteurs comprenant l'âge, le sexe, l'atopie ou le tabagisme doivent être pris en compte dans la détermination de la valeur normale de FE_{NO} attendue. Les hommes grands, âgés, atopiques et non fumeurs ont les valeurs de FE_{NO} les plus élevées ([Tableaux 1, 2](#))^[71-75]. Parmi ces facteurs, l'atopie est le plus important. La présence de multiples facteurs d'influence associée à un recouvrement entre les valeurs moyennes de FE_{NO} des individus sains et asthmatiques stables compliquent l'application en routine clinique de valeurs

de références. Il semble donc plus approprié d'identifier des seuils ayant une signification clinique que des valeurs de références pour l'interprétation des valeurs de FE_{NO}.

Intérêt pour l'identification des phénotypes inflammatoires d'asthme

Le FE_{NO} est corrélé à l'éosinophilie sanguine^[76], au pourcentage d'éosinophiles présents dans l'expectoration induite^[65,66], au nombre d'éosinophiles présents dans la muqueuse^[77] et le LBA^[78]. Bien qu'un taux de NO supérieur à 42 ppb reflète généralement une éosinophilie de l'expectoration supérieure ou égale à 3 % avec une bonne fiabilité, un traitement par hautes doses de corticostéroïdes inhalés et un statut tabagique ou atopique peuvent altérer les seuils de NO qui identifient le phénotype inflammatoire éosinophilique^[66]. Dans ces derniers cas un seuil bien inférieur à 42 ppb et situé entre 25 and 30 ppb peut déjà refléter une inflammation éosinophilique significative.

Un adulte symptomatique ayant un taux de FE_{NO} inférieur à 25 ppb (20 ppb chez l'enfant) ne présente vraisemblablement pas d'inflammation éosinophilique des voies respiratoires. Cette valeur-seuil provient d'un certain nombre d'études investiguant le rôle de la mesure du FE_{NO}^[22,79-82]. Chez ces patients se présentant avec des symptômes respiratoires non spécifiques, un taux bas de FE_{NO} suggère des diagnostics alternatifs qui ne seront pas améliorés par un traitement par corticostéroïdes inhalés ([Tableau 3](#)). Par ailleurs, des taux de FE_{NO} supérieurs à 50 ppb (35 ppb chez l'enfant) indiquent la présence d'une inflammation éosinophilique corticosensible non contrôlée des voies respiratoires et sont plus susceptibles de montrer une réponse au traitement par corticostéroïdes inhalés quelque soit leur diagnostic avec un seuil optimal de 47 ppb^[81]. Un taux élevé de FE_{NO} peut laisser suspecter la présence d'un asthme atopique, d'une bronchite à éosinophiles ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) à phénotype inflammatoire mixte lors d'une première visite. Lors du suivi d'un patient asthmatique, un taux de FE_{NO} supérieur à 50 ppb suggérera plutôt une exposition allergénique persistante, une mauvaise adhérence au traitement par CSI, une mauvaise technique d'inhalation, plus rarement un asthme résistant aux CSI, un syndrome de Churg et Strauss ou une éosinophilie pulmonaire.

Tableau 2.

Limite supérieure de l'intervalle de confiance 95 % pour les valeurs de monoxyde d'azote (NO), stratifiées en fonction du sexe et du statut atopique, en fonction de la taille et l'âge dans une population de sujets sains non fumeurs (d'après [71]).

	Taille (cm)	Âge de 25 à 49 ans		Âge de 50 à 75 ans	
		Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Non atopiques (n = 845)	150-159	25	27	34	32
	160-169	26	30	36	35
	170-179	28	33	39	39
	180-189	30	37	41	44
	190-199	-	42	-	49
Atopiques (n = 286)	150-159	30	58	37	65
	160-169	36	63	45	63
	170-179	43	54	53	62
	180-189	51	50	64	57
	190-199	-	50	-	56

Tableau 3.

Diagnostics alternatifs en présence de symptômes respiratoires non spécifiques et d'un taux de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FE_{NO}) inférieur à 25 pb (20 ppb chez l'enfant).

Autres causes pulmonaires	Rhinosinusite
	Asthme non éosinophilique
	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
	Bronchiectasies
	Mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive
	Hyperréactivité bronchique post infection virale
Causes non pulmonaires	Dysfonction des cordes vocales
	Syndrome anxiété-hyperventilation
	Reflux gastro-œsophagien
	Maladie cardiaque
	Hypertension artérielle pulmonaire
Facteurs confondants	Embolie pulmonaire
	Obésité
	Tabagisme

L'interprétation des valeurs de FE_{NO} doit se faire avec prudence chez les patients présentant des taux intermédiaires de NO (entre 25 et 50 ppb).

Intérêt pour le diagnostic de l'asthme

Le FE_{NO} n'est pas un test diagnostique d'asthme en tant que tel. En effet, des taux élevés de FE_{NO} sont retrouvés dans d'autres pathologies telles que la bronchite à éosinophiles [83], la rhinite allergique et l'atopie ou chez certains patients porteurs d'une BPCO [84]. Pourtant, la mesure du FE_{NO} a été proposée comme outil diagnostique de l'asthme chez des patients avec symptômes respiratoires non traités par corticostéroïdes [32, 79]. Dupont a montré que le FE_{NO} est un bon reflet de la présence d'une hyperréactivité bronchique à la méthacholine [85] et qu'une valeur de FE_{NO} supérieure au seuil de 16 ppb, mesuré à un débit de 200 ml/s, permet de poser un diagnostic d'asthme avec une spécificité de 90 % et une valeur prédictive positive supérieure à 90 %. Smith a trouvé que le FE_{NO} était plus efficace que les tests conventionnels dans la différenciation entre patients porteurs ou non d'asthme dans une population de sujets présentant des symptômes respiratoires [32]. Une large étude de population a montré que la mesure du FE_{NO} était un complément utile aux tests de provocation bronchique dans la détection de l'asthme [86]. Le FE_{NO} aide au diagnostic différentiel entre asthme et BPCO [87] chez les patients avec une obstruction respiratoire fixée témoignant d'un remodelage.

Une analyse factorielle a toutefois révélé que l'inflammation des voies aériennes et l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine donnent des informations différentes [88].

Une étude récente a objectivé un seuil de FE_{NO} de 34 ppb ayant une bonne spécificité et valeur prédictive positive pour le diagnostic d'asthme chez des patients porteurs de symptômes chroniques et chez qui le test de bronchodilatation s'était avéré infructueux. La sensibilité et valeur prédictive négative de ce seuil étaient cependant mauvaises, ne permettant pas d'exclure un diagnostic d'asthme en-deçà de 34 ppb et nécessitant dès lors la recherche d'une hyperréactivité bronchique pour la confirmation du diagnostic d'asthme [89]. Ceci souligne le fait que le phénotype d'asthme est hétérogène et que les mesures du FE_{NO} ne donnent des informations que sur un des aspects du « syndrome asthme ». La combinaison d'une valeur de FE_{NO} supérieure à 34 ppb et d'un VEMS inférieur à 101 % des valeurs prédites élevait la spécificité à 99 % pour le diagnostic d'asthme chez ces patients.

Intérêt pour la prédiction des exacerbations, du déclin de la fonction respiratoire, du contrôle et de la sévérité de l'asthme, de la réponse au traitement et de l'adaptation du traitement anti-inflammatoire

Prédiction des exacerbations

Les taux de FE_{NO} augmentent durant les exacerbations d'asthme [90]. Un taux élevé de FE_{NO} est corrélé au risque futur de mauvais contrôle de l'asthme et ce d'autant plus que la spirométrie est anormale [91]. Dans une étude incluant un protocole de réduction de la dose de corticostéroïdes inhalés, Jatakanon a rapporté que les changements dans le nombre d'éosinophiles étaient plus faibles que les modifications des taux de FE_{NO} dans la prédiction d'une perte de contrôle [39]. Cependant, une autre étude a montré que la mesure du FE_{NO} est aussi utile que l'analyse de l'expectoration induite dans l'évaluation de l'inflammation des voies respiratoires [92].

Déclin de la fonction respiratoire

Un sous-groupe de patients asthmatiques présente une perte progressive de fonction pulmonaire malgré un traitement par corticostéroïdes inhalés. Une étude a montré que la présence d'un taux élevé de FE_{NO} (supérieur ou égal à 20 ppb) chez des patients présentant un asthme difficile à contrôler, permet de prédire un déclin accéléré du VEMS (supérieur ou égal à 25 ml/an) avec un risque relatif de 1,9 [93]. Chez les patients présentant une valeur de base de VEMS supérieure ou égale à 80 % des valeurs prédites, ce risque relatif atteignait 3,1.

Contrôle et sévérité de l'asthme

Les résultats des études évaluant le rôle du FE_{NO} dans l'identification d'une perte de contrôle de l'asthme sont contradictoires. Les études transversales n'ont pas montré de corrélation entre le taux de FE_{NO} et les scores d'ACQ et d'Asthma

Control Test™ (ACT) dans une population d'asthmatiques [42,94]. Cependant, l'étude longitudinale de Michils et al. a rapporté que les changements individuels du taux de FE_{NO} en fonction de l'ACQ représentent une aide pronostique. En effet, une diminution de 40 % du taux de FE_{NO} chez un patient permettait de prédire une réduction du score d'ACQ et donc une amélioration du contrôle de l'asthme avec une valeur prédictive positive de 83 % et une valeur prédictive négative de 79 % [95].

En ce qui concerne les seuils permettant de prédire une perte de contrôle de l'asthme, Zacharasiewicz a rapporté qu'un taux de FE_{NO} supérieur à 22 ppb chez des enfants traités par stéroïdes inhalés est associé à un risque six fois supérieur de perte de contrôle de l'asthme pendant la réduction du traitement par corticostéroïdes [82]. Une autre étude, toujours chez l'enfant, a trouvé qu'un taux de FE_{NO} supérieur à 49 ppb un mois après l'arrêt du traitement par corticostéroïdes inhalés présentait une sensibilité et une spécificité optimale pour la prédiction d'une perte de contrôle [96].

Le taux de FE_{NO} n'est pas corrélé au VEMS [97]. Il semble que le FE_{NO} ne diffère pas entre les patients présentant un asthme léger à modéré et ceux présentant un asthme réfractaire [98]. La mesure du NO alvéolaire pourrait être davantage liée au caractère réfractaire de la pathologie asthmatique [99].

Réponse et adaptation du traitement anti-inflammatoire

Dans l'étude de Smith, le FE_{NO} était un meilleur prédicteur de réponse au traitement par stéroïdes inhalés que la spirométrie, le test de bronchodilatation et l'hyperréactivité bronchique. Cette étude a mis en évidence un seuil de 47 ppb comme permettant de prédire une réponse au traitement stéroïdien [81]. Une autre étude récente suggère que la mesure du FE_{NO} permet l'identification de patients ayant un asthme difficile à traiter et le potentiel de réponse de ces patients à des doses élevées de corticostéroïdes inhalés ou systémiques [100]. De plus, il semble que lorsque le patient ne présente pas d'éosinophilie bronchique, le FE_{NO} reste hautement prédicteur d'une réponse aux corticostéroïdes avec une valeur seuil de 33 ppb [101].

Little et al. ont montré que le bénéfice d'une majoration de la dose de corticostéroïdes inhalés était plus important dans le groupe de patient présentant un taux élevé de NO [56]. Les mêmes observations ont été faites dans une population d'enfants [102]. Le taux de FE_{NO} diminue ou augmente rapidement, de façon dose-dépendante, à la suite d'une majoration ou d'une diminution du traitement par stéroïdes inhalés [103,104]. Le taux de FE_{NO} diminue suite à l'inhibition de l'expression de la NO synthase inductible par les corticostéroïdes et atteint un plateau pour les doses les plus élevées de stéroïdes inhalés [105]. Le FE_{NO} diminue également lors de l'introduction d'un traitement par antileucotriènes même si c'est dans une moindre mesure que dans le décours d'un traitement par corticostéroïdes inhalés [106]. Pour cette raison, il a été proposé comme marqueur sensible et rapide des changements du niveau d'inflammation des voies respiratoires après introduction d'un traitement anti-inflammatoire [107]. Récemment, cinq essais randomisés contrôlés ont évalué de façon prospective l'utilité de l'adjonction de la mesure du FE_{NO} aux recommandations de suivi clinique habituel dans l'adaptation du traitement anti-inflammatoire dans une population d'asthmatiques légers à modérés. Les résultats de ces études sont contradictoires [80,108-111]. L'adaptation du traitement en fonction du taux de FE_{NO} n'a pas permis une diminution du nombre d'exacerbations mais a permis d'ajuster au mieux à la baisse la dose de corticostéroïdes inhalés sans compromettre le contrôle de la maladie asthmatique [110,112]. Une étude récente utilisant le FE_{NO} pour l'adaptation du traitement par corticostéroïdes inhalés chez la femme enceinte asthmatique a toutefois montré un taux inférieur d'exacerbations et une amélioration de la qualité de vie dans le groupe dont le traitement était adapté en fonction de la valeur de FE_{NO} par rapport au groupe contrôle dont l'ajustement thérapeutique était réalisé en fonction des symptômes cliniques [112].

Condensats d'air exhalé

Cette technique reste du domaine de la recherche du fait du manque de standardisation de la technique et de l'absence de valeurs de références. Nous ne l'aborderons donc pas en détail

dans ce chapitre. Cependant il est intéressant de noter que le pH des condensats d'air exhalé diminue en relation avec une détérioration du contrôle de l'asthme, quelque soit l'étiologie de l'exacerbation [113]. Ce paramètre pourrait donc à l'avenir servir de facteur pronostique chez le patient asthmatique.

Une étude récente a également montré que le contenu en nitrates des condensats d'air exhalé (EBC) était corrélé de façon négative au score d'ACT et de façon positive au score d'ACQ démontrant par là qu'un taux élevé de nitrates est associé à un mauvais contrôle de l'asthme [94].



“ Points essentiels

- L'asthme est caractérisé par une obstruction variable du débit aérien, une hyperréactivité bronchique et une inflammation chronique des voies respiratoires.
- Il existe un intérêt croissant à classer l'asthme en différents phénotypes selon les caractéristiques inflammatoires des voies respiratoires.
- L'identification du phénotype inflammatoire par l'analyse de l'expectoration induite et la mesure du FE_{NO} semble en effet conditionner la réponse au traitement et le risque d'exacerbation future.
- La mise en évidence d'une éosinophilie bronchique corticosensible est une information importante pour l'adaptation optimale du traitement anti-inflammatoire.
- L'ajustement du traitement en fonction des résultats de la cytologie des expectorations semble surtout approprié dans l'asthme réfractaire et difficile à traiter.
- Le FE_{NO} représente un test alternatif à l'expectoration induite en cas d'asthme léger et d'incapacité pour le patient à fournir une expectoration de qualité.

■ Conclusion

L'analyse de l'expectoration induite, par la caractérisation de l'inflammation bronchique, permet de prédire l'apparition d'exacerbations et la réponse au traitement par CSI et représente une aide non négligeable pour l'adaptation du traitement anti-inflammatoire. Elle apporte une information complémentaire pour l'évaluation de la sévérité de la maladie asthmatique.

La mesure du FE_{NO} est un outil utile dans le management du traitement de l'asthme et en particulier lorsque l'expectoration induite n'est pas réalisable parce que la démonstration d'un taux élevé de FE_{NO} reflète la présence d'une inflammation résiduelle corticosensible. L'analyse des condensats d'air exhalé reste du domaine de la recherche à l'heure actuelle.



■ Références

- [1] Parameswaran K, Pizzichini E, Pizzichini MM, Hussack P, Efthimiadis A, Hargreave FE. Clinical judgement of airway inflammation versus sputum cell counts in patients with asthma. *Eur Respir J* 2000;15:486-90.
- [2] Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, Kluin-Nelemans JC, Van Krieken JH, Veselic-Charvat M, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997;27:769-79.
- [3] Keatings VM, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. Cellular profiles in asthmatic airways: a comparison of induced sputum, bronchial washings, and bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1997;52:372-4.
- [4] Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6Pt1):1926-31.

- [5] Louis R, Bettiol J, Cataldo D, Bureau F, Seumois G, Radermecker M, et al. Value of induced sputum in the investigation of asthma. *Rev Mal Respir* 2003;**20**(2Pt1):215–23.
- [6] Holz O, Jorres RA, Koschik S, Speckin P, Welker L, Magnussen H. Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1998;**28**:284–92.
- [7] Delvaux M, Henket M, Lau L, Kange P, Bartsch P, Djukanovic R, et al. Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax* 2004;**59**:111–5.
- [8] Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, Bartoli ML, Carnevali S, Dente FL, et al. Salbutamol pretreatment does not change eosinophil percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hyper-tonic saline-induced sputum in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;**29**:712–8.
- [9] ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:749–53.
- [10] Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**(2Pt1):475–8.
- [11] Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**(3Pt1):1172–4.
- [12] Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest* 2004;**126**:1811–4.
- [13] Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration* 2010;**79**:147–51.
- [14] Louis R, Sele J, Henket M, Cataldo D, Bettiol J, Seiden L, et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;**57**:907–12.
- [15] Louis R, Godinas L, Schleich F. Induced Sputum - Towards Normal Values. Non Invasive Assessment of airways inflammation in asthma and COPD. 2011. p. 113-23.
- [16] Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;**119**:1329–36.
- [17] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;**57**:875–9.
- [18] Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;**353**:2213–4.
- [19] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;**11**:54–61.
- [20] Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, Prato R, Spanevello A, Palladino GP, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010;**65**:1306–12.
- [21] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;**57**:643–8.
- [22] Little SA, MacLeod KJ, Chalmers GW, Love JG, McSharry C, Thomson NC. Association of forced expiratory volume with disease duration and sputum neutrophils in chronic asthma. *Am J Med* 2002;**112**:446–52.
- [23] Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green RH, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;**132**:1871–5.
- [24] Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:61–9.
- [25] Louis R, Shute J, Biagi S, Stanciu L, Marrelli F, Tenor H, et al. Cell infiltration. ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:466–72.
- [26] Fahy JV, Steiger DJ, Liu J, Basbaum CB, Finkbeiner WE, Boushey HA. Markers of mucus secretion and DNA levels in induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;**147**:1132–7.
- [27] Kanazawa H, Shoji S, Yamada M, Fujii T, Kawaguchi T, Kudoh S, et al. Increased levels of nitric oxide derivatives in induced sputum in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:624–9.
- [28] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:1501–8.
- [29] Keatings VM, O'Connor BJ, Wright LG, Huston DP, Corrigan CJ, Barnes PJ. Late response to allergen is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor-alpha and IL-5 in induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:693–8.
- [30] Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:530–4.
- [31] Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;**121**:1051–7.
- [32] Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:473–8.
- [33] Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:845–50.
- [34] Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994;**93**:1031–9.
- [35] Pin I, Freitag AP, O'Byrne PM, Girgis-Gabardo A, Watson RM, Dolovich J, et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:1265–9.
- [36] Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:1750–6.
- [37] Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;**19**:68–75.
- [38] Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 1953;**8**:207–13.
- [39] Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:64–72.
- [40] Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:830–7.
- [41] Romagnoli M, Vachier I, Tarodo dIF, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J* 2002;**20**:1370–7.
- [42] Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**:1822–9.
- [43] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;**14**:902–7.
- [44] Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:406–12.
- [45] Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:539–44.
- [46] Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;**323**:1033–9.
- [47] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradling P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1715–21.
- [48] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:744–8.
- [49] Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:9–16.
- [50] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**(5Pt1):1532–9.

- [51] Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:753–8.
- [52] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;**13**:15–21.
- [53] Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;**25**:127–32.
- [54] Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006;**129**:565–72.
- [55] Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koeter GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:1096–103.
- [56] Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;**55**:232–4.
- [57] Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest* 2006;**129**:1344–8.
- [58] Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;**62**:1043–9.
- [59] Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;**27**:483–94.
- [60] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. “Refractory” eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:601–5.
- [61] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:218–24.
- [62] Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**177**:148–55.
- [63] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**:985–93.
- [64] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:973–84.
- [65] Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1175–9.
- [66] Schleich FN, Seidel L, Sele J, Manise M, Quaedvlieg V, Michils A, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax* 2010;**65**:1039–44.
- [67] Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:1033–9.
- [68] Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, Erin EM, Currie MG, Moore WM, et al. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *FASEB J* 2003;**17**:1298–300.
- [69] ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:912–30.
- [70] Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;**130**:1319–25.
- [71] Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007;**131**:1852–6.
- [72] Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res* 2006;**7**:94.
- [73] Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirlcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:238–42.
- [74] Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:1130–6.
- [75] Dressel H, de la MD, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med* 2008;**102**:962–9.
- [76] Strunk RC, Szefer SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:883–92.
- [77] van den Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:2107–13.
- [78] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;**57**:383–7.
- [79] Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003;**123**:751–6.
- [80] Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:231–7.
- [81] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:453–9.
- [82] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:1077–82.
- [83] Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;**58**:528–32.
- [84] Corradi M, Majori M, Cacciani GC, Consigli GF, de’Munari E, Pesci A. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;**54**:572–5.
- [85] Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**(3Pt1):894–8.
- [86] Henriksen AH, Lingsaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000;**15**:849–55.
- [87] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:418–24.
- [88] Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**103**(2Pt1):232–7.
- [89] Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract* 2012;**66**:158–65.
- [90] Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expiratory nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:800–3.
- [91] Gelb AF, Flynn TC, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006;**129**:1492–9.
- [92] Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:738–43.
- [93] van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;**32**:344–9.
- [94] Malinovschi A, Pizzimenti S, Sciascia S, Heffler E, Badiu I, Rolla G. Exhaled breath condensate nitrates, but not nitrites or FENO, relate to asthma control. *Respir Med* 2011;**105**:1007–13.
- [95] Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008;**31**:539–46.
- [96] Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;**60**:215–8.

- [97] Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Correlation among FEV₁, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy* 2007;**62**:207–8.
- [98] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:405–13.
- [99] Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;**25**:986–91.
- [100] Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro AO, Pizarro M, Golpe R, Baloiira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2010;**35**:1221–7.
- [101] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010;**65**:384–90.
- [102] Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:233–42.
- [103] Jones SL, Herbison P, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 2002;**20**:601–8.
- [104] Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;**119**:1322–8.
- [105] Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;**54**:108–14.
- [106] Ghirelli L, Zanconato S, Rampon O, Piovan V, Pasquale MF, Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002;**20**:630–4.
- [107] De Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur Respir J* 2005;**26**:379–81.
- [108] De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:93–7.
- [109] Pijnenburg MW, Bakker EM, Lever S, Hop WC, De Jongste JC. High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:920–5.
- [110] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;**352**:2163–73.
- [111] Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1065–72.
- [112] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:983–90.
- [113] Ricciardolo FL, Gaston B, Hunt J. Acid stress in the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:610–9.

F. Schleich (fshleich@chu.ulg.ac.be).

R. Louis.

Département de pneumologie, Centre hospitalier universitaire Sart-Tilman, B35, 4000 Liège, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Schleich F, Louis R. Intérêt de la mesure de l'inflammation en clinique dans l'asthme. EMC - Pneumologie 2012;9(3):1-10 [Article 6-000-N-98].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

2 cas clinique

Clinique 1

Intérêt de la mesure des paramètres inflammatoires dans le traitement par corticostéroïdes inhalés.

[Cliquez ici](#)

Clinique 2

Persistance d'une inflammation éosinophilique malgré un traitement par corticostéroïdes inhalés.

[Cliquez ici](#)

3 iconographies supplémentaires

Iconosup 2

Technique d'induction de l'expectoration induite.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 3

Technique de mesure du monoxyde d'azote exhalé par l'appareil Niox[®] Flex.

[Cliquez ici](#)

Iconosup 4

Technique de collection des condensats d'air exhalé.

- a. L'air expiré se condense dans un petit réceptacle réfrigéré après une respiration de 10 minutes avec un pince-nez. La respiration doit s'effectuer à volume courant normal.
- b. La technique permet de recueillir environ 2 ml de condensat qui peuvent être ensuite congelés pour des dosages ultérieurs selon des méthodes conventionnelles.

[Cliquez ici](#)

[Cliquez ici pour télécharger le PDF des iconographies supplémentaires](#)