

Erratum

Bronchite à éosinophiles  
(Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008;48(3):196–200)<sup>☆</sup>

Eosinophilic bronchitis  
(Rev Fr Allergol Immunol Clin 2008;48(3):196–200)

V. Cottin <sup>a,\*</sup>,<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie, centre de référence des maladies orphelines pulmonaires, hôpital Louis-Pradel, hospices civils de Lyon, 28, avenue Doyen-Lepine, 69677 Lyon (Bron), France

<sup>b</sup> UMR 754 UCBL INRA ENVL EPHE IFR128, université Lyon-1, université de Lyon, Lyon, France

Disponible sur Internet le 16 mai 2008

Résumé

Une inflammation bronchique à éosinophiles se rencontre notamment au cours de l'asthme et de la bronchite à éosinophiles (sans asthme), cause récemment identifiée et non exceptionnelle de toux chronique. La bronchite à éosinophiles se distingue de l'asthme par l'absence de trouble ventilatoire obstructif et d'hyperréactivité bronchique (ce qui pourrait refléter une localisation différente des mastocytes au sein de la paroi bronchique). Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une éosinophilie des voies aériennes, le plus souvent par expectoration induite, en l'absence d'autre cause de toux chronique ou d'anomalie radiographique ou spirométrique. La toux est habituellement améliorée par la corticothérapie inhalée. L'évolution à long terme est encore mal connue ; la bronchite à éosinophiles pourrait favoriser l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif fixé ou d'un asthme.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Eosinophilic airway inflammation may be encountered in asthma and in non asthmatic eosinophilic bronchitis, which is a recently identified and common cause of chronic cough. Non asthmatic eosinophilic bronchitis may be differentiated from asthma by the absence of airflow limitation and of bronchial hyperreactiveness (potentially reflecting the different localization of mast cells within the airway wall). Diagnosis is based on the confirmation of eosinophilic airway inflammation, usually by induced sputum, in the absence of other causes of chronic cough or of radiological and lung function abnormality. The cough is generally improved by inhaled corticosteroids. The long-term outcome is still not known; non asthmatic eosinophilic bronchitis may lead to the onset of fixed airflow obstruction or asthma.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Polynucléaires éosinophiles ; Bronchite ; Asthme ; Obstruction bronchique ; Toux chronique ; Bronchite chronique

*Keywords*: Eosinophilic bronchitis; Chronic cough; Asthma; Airway obstruction

1. Définition

Une inflammation des voies aériennes comportant des polynucléaires éosinophiles peut se rencontrer au cours de

plusieurs conditions dont l'asthme (variant éosinophilique), la toux équivalent d'asthme (ou asthme a minima, « variant toux » de l'asthme), la toux survenant dans un contexte atopique, une bronchite à éosinophiles avec toux chronique, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [1] ou une pneumopathie à éosinophiles avec asthme [2,3]. L'éosinophilie des voies aériennes a été particulièrement étudiée au cours de l'asthme. La bronchite à éosinophiles (sans asthme) est une condition pathologique distincte de l'asthme et caractérisée par une inflammation chronique à éosinophiles de la paroi des bronches.

DOI of original article: 10.1016/j.allerg.2008.01.024.

<sup>☆</sup> Cet article paru dans le volume 48/3 (Congrès CFA) est à nouveau publié dans son intégralité en raison de corrections de l'auteur non prises en compte. L'éditeur présente ses excuses à l'auteur pour ces erreurs.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [vincent.cottin@chu-lyon.fr](mailto:vincent.cottin@chu-lyon.fr).

Les crachats de sujets normaux sont dépourvus d'éosinophiles (limite supérieure de la normale chez l'adulte et l'enfant : 2,5 %). L'éosinophilie bronchique se traduit par la présence de polynucléaires éosinophiles en quantité excessive dans l'expectoration. Il peut s'agir indifféremment de la cytologie des crachats ou d'une expectoration induite. La bronchite à éosinophiles (sans asthme) est ainsi définie par un pourcentage excessif par rapport aux sujets sains (c'est-à-dire supérieur à 3 % [4–6] et pouvant atteindre 40 %) dans la cytologie de l'expectoration. Les valeurs d'éosinophilie des crachats sont souvent supérieures au cours de la bronchite à éosinophiles qu'elles ne le sont dans l'asthme [7]. Le plus souvent utilisé dans les études, le seuil de 2,5 ou 3 % apparaît en fait (trop ?) bas et l'éosinophilie des crachats n'est souvent considérée comme cliniquement significative que lorsque les éosinophiles représentent la population cellulaire prédominante (macrophages exceptés).

## 2. Mécanismes et conséquences possibles de l'éosinophilie bronchique

Si l'origine précise de l'inflammation éosinophilique n'est pas comprise, les mécanismes conduisant au recrutement de l'éosinophile dans les tissus cibles sont maintenant assez bien identifiés [8]. Les précurseurs du polynucléaire éosinophile se différencient dans la moelle osseuse en cinq jours sous l'effet de plusieurs cytokines, incluant principalement l'interleukine-5 (IL-5), l'IL-3 et le *granulocyte – macrophage colony – stimulating factor* (GM-CSF). Le polynucléaire éosinophile mature circule dans le sang pendant environ une journée avant d'être recruté dans les bronches ou le poumon. Le recrutement des éosinophiles est un processus dynamique et complexe qui implique l'attraction de la cellule, son adhérence à la paroi du vaisseau, la diapédèse et un processus chimotactique par des cytokines dont l'IL-5, l'éotaxine et *regulated and activated, normal T cells expressed and secreted* (RANTES), processus étroitement régulé in situ par le réseau des chémokines.

Une fois dans les tissus, les éosinophiles ont la capacité, lorsqu'ils sont activés (par l'IL-5 notamment), de libérer de nombreux produits de sécrétion et médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire non spécifique et la protection contre les micro-organismes infectieux. Ces produits incluent des cytokines inflammatoires, des dérivés de l'acide arachidonique dont les leucotriènes, des enzymes, des agents oxydants et des protéines spécifiques de l'éosinophile [8]. Les agents libérés participent aux lésions tissulaires des maladies éosinophiliques, en particulier les protéines cationiques de l'éosinophile qui comportent la *Major Basic Protein* (MBP), l'*Eosinophil Cationic Protein* (ECP), l'*Eosinophil Derived Neurotoxin* (EDN), l'*Eosinophil Peroxydase* (EPO) et l'homologue de la MBP décrite plus récemment. La libération des médiateurs de l'éosinophile peut survenir par dégranulation ou par un processus de libération à l'emporte-pièce (*piece-meal degradation*). Le polynucléaire éosinophile est aussi un agent de la réponse immunitaire dans le poumon, par le biais d'interactions avec le lymphocyte T, le mastocyte, le polynucléaire basophile, la cellule endothéliale, le macrophage, le fibroblaste et les

plaquettes. Les éosinophiles matures subissent rapidement dans les tissus une mort cellulaire par apoptose, sauf si des facteurs de survie cellulaire sont présents (IL-5).

Le rôle physiologique de l'éosinophile est incomplètement compris, en particulier en ce qui concerne son rôle potentiel au sein de la paroi bronchique. Il est impliqué dans la réponse inflammatoire et la défense anti-infectieuse. À l'inverse, la réponse inflammatoire hyperéosinophilique peut jouer un rôle pathogénique, par exemple, au cours de l'asthme hyperéosinophilique. La compréhension du rôle pathogène de cette cellule est limitée par l'absence de dégranulation des éosinophiles chez la souris et la compréhension encore incomplète des mécanismes selon lesquels différents stimulus peuvent induire la libération différentielle des protéines et cytokines de l'éosinophile. Il semble néanmoins que les conséquences pathologiques de l'inflammation bronchique éosinophilique traduisent la libération in situ des protéines cationiques (la MBP présente par exemple une toxicité directe pour l'épithélium bronchique [9,10]) et des métalloprotéinases, et l'entretien de la réaction inflammatoire et immunitaire locale impliquée dans le remodelage bronchique (fibrose sous-épithéliale). Les souris transgéniques chez lesquelles la lignée des éosinophiles est supprimée se développent apparemment normalement ; l'étude des modèles d'asthme allergique montre que ces souris sont protégées contre le remodelage des voies aériennes (mais pas contre la dysfonction des voies aériennes induite par l'allergène) [11].

Peu d'études physiopathologiques ont été conduites spécifiquement au cours de la bronchite à éosinophiles (avec toux chronique). Les mécanismes immunopathologiques impliqués dans l'inflammation bronchique à éosinophiles au cours de l'asthme semblent également en cause [12]. Ainsi, il a été montré une augmentation de l'expression du gène de l'IL-5 et du GM-CSF par les cellules issues du lavage bronchoalvéolaire [13], une production accrue par les éosinophiles bronchiques des leucotriènes C4, D4 et E4 (mesurée dans l'expectoration induite) [14], une infiltration de la muqueuse bronchique par des lymphocytes T (de phénotype Th2), des mastocytes et des macrophages [15], un remodelage vasculaire [40], de façon similaire à ce qui est observé dans l'asthme éosinophilique. L'inflammation éosinophilique chronique contribuerait à des remaniements structurels irréversibles de la paroi bronchique ; bien que non démontré, le remodelage bronchique occasionné par l'inflammation éosinophilique représente une hypothèse pour la survenue d'un trouble ventilatoire obstructif fixé au cours des maladies hyperéosinophiliques. Cette inflammation représenterait aussi l'un des déterminants de l'hyperréactivité bronchique [1].

Plusieurs différences ont pu être mises en évidence entre l'asthme et la bronchite à éosinophiles. La production locale de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), importante dans l'asthme, n'est pas élevée au cours de la bronchite à éosinophiles [16] et la production d'IL-4 et d'IL-13 est peu élevée dans la bronchite à éosinophiles [17]. Le recrutement des éosinophiles serait médié par les chémokines CXCL-8 et CXCL-10 dans la bronchite à éosinophiles, mais pas dans l'asthme [18]. Surtout, l'infiltration des bronches par les

mastocytes est plus marquée au cours de l'asthme que de la bronchite à éosinophiles, avec une localisation tissulaire différente (entre les cellules musculaires lisses dans l'asthme — parfois décrite comme « myosite des cellules musculaires lisses » — plus superficielle et intraépithéliale dans la bronchite à éosinophiles) [15].

### 3. Bronchite à éosinophiles (sans asthme) : contexte clinique et évolution

Au cours de la bronchite à éosinophiles comme de l'asthme, il semble que le recrutement des éosinophiles dans les bronches peut être favorisé par une exposition à des allergènes, des agents chimiques, une infection virale ou certains médicaments (ex : bucillamine) [1]. Le rôle du reflux gastro-œsophagien est également discuté. Une bronchite à éosinophiles responsable d'une toux chronique induite par des gants en latex a été décrite chez une infirmière [19] ; des cas liés à l'exposition professionnelle au formaldéhyde, aux fumées de soudure, aux isocyanates, à la farine ont aussi été décrits [20,21]. Un cas de bronchite à éosinophiles révélant un syndrome hyperéosinophilique chronique (variant myéloïde) avec présence du transcrite de fusion FIP1 L1 – PDGF R- $\alpha$  a été rapporté [22].

La terminologie de bronchite à éosinophiles (sans asthme) a été proposée lorsque la bronchite à éosinophiles survient de façon isolée, idiopathique et est responsable d'une toux chronique [6].

En effet, la bronchite à éosinophiles est maintenant considérée (au même titre que la toux équivalent d'asthme) comme une cause de toux chronique (plus de huit semaines) [23]. Décrite en 1989 par Gibson et al. [24], la bronchite à éosinophiles (sans asthme) pourrait représenter jusqu'à 13 % des causes de toux chronique isolée à radiographie thoracique normale en centre spécialisé [25,26] ou en médecine générale [27].

La spirométrie est normale au cours de la bronchite à éosinophiles et il n'y a pas de variabilité nyctémérale du débit expiratoire de pointe. Il n'y a pas d'hyperréactivité bronchique ; en effet, le test d'hyperréactivité bronchique (avec la méthacholine, l'histamine ou l'adénosine) est dans les valeurs normales et peut encore s'améliorer avec le traitement corticoïde inhalé [28]. Les critères diagnostiques de l'asthme ne sont donc pas remplis ; la bronchite à éosinophiles n'est pas considérée comme une forme clinique d'asthme à éosinophiles a minima. La bronchite à éosinophiles (sans asthme) est particulièrement proche du syndrome de toux atopique [29] qui comporte également une éosinophilie bronchique dans 80 % des cas (biopsies bronchiques et (ou) expectoration) et est améliorée par le traitement corticoïde ou antihistaminique.

Le diagnostic de bronchite à éosinophiles (sans asthme) repose sur la mise en évidence d'une éosinophilie de l'expectoration chez un patient présentant une toux chronique, en l'absence d'anomalie radiographique, de trouble ventilatoire obstructif ou d'hyperréactivité bronchique [6]. L'éosinophilie bronchique peut également être mise en évidence par la cytologie du liquide de lavage bronchique obtenu lors d'une fibroscopie bronchique. Compte tenu de l'amélioration

habituelle sous traitement, il est probable qu'un certain nombre de cas ne sont pas diagnostiqués [30].

Une amélioration clinique est habituellement obtenue avec le traitement corticoïde inhalé, permettant l'amélioration ou la suppression de la toux quotidienne, de l'éosinophilie de l'expectoration et de la toux induite par le test à la capsaine [1,7,24,28,31]. Aucune donnée n'est disponible pour guider la durée du traitement, la posologie ou le choix de la corticothérapie inhalée. Le recours aux corticoïdes oraux n'est que rarement nécessaire.

Les caractéristiques cliniques de la bronchite à éosinophiles (sans asthme), son évolution à long terme, les éventuelles exacerbations de bronchite à éosinophiles, sont mal connues. Il semble s'agir le plus souvent d'une affection bénigne et peu évolutive [32], mais d'évolution chronique [33]. Il a été rapporté des cas isolés d'évolution vers un asthme [34] avec hyperréactivité bronchique [33] ou plus souvent vers un trouble ventilatoire obstructif irréversible (sans asthme) [33,35]. À noter qu'au cours de l'asthme, l'existence d'une hyperéosinophilie périphérique ou de l'expectoration est associée à un risque accru d'évolution vers un trouble ventilatoire obstructif irréversible [36]. Une bronchiolite chronique avec trouble ventilatoire obstructif et infiltration pulmonaire par des éosinophiles a également été décrite [37]. Ces observations suggèrent que la bronchite à éosinophiles pourrait représenter dans certains cas un stade débutant de maladie bronchique obstructive chronique (maladie asthmatique ou BPCO).

### 4. Bronchite à éosinophiles (non asthmatique), asthme ou toux équivalent d'asthme ?

L'inflammation bronchique à éosinophiles est un élément clé de la physiopathologie de l'asthme et participerait à l'hyperréactivité bronchique et aux symptômes asthmatiques. Elle n'est pas constante en revanche, sa prévalence étant estimée entre 60 et 100 % au cours de l'asthme [1]. L'existence d'une inflammation éosinophilique sur les biopsies bronchiques, d'une éosinophilie de l'expectoration ou d'une éosinophilie périphérique légère (c'est-à-dire comprise entre 0,5 et 1 G/L) est fréquente au cours de l'asthme. Elle définit le phénotype éosinophilique de l'asthme (par opposition aux phénotypes neutrophilique et paucigranulocytaire), le plus fréquent, qui est associé à une gravité supérieure de l'asthme, à la difficulté de son contrôle [38,39]. Elle est impliquée dans la survenue des exacerbations d'asthme et dans le remodelage bronchique. Plus rarement, il existe une éosinophilie périphérique importante (supérieure à 1,5 G/L) au cours de l'asthme qui peut être isolé ou survenir dans le cadre d'une pathologie systémique à éosinophiles (par exemple un syndrome de Churg et Strauss) [2] ; l'asthme est alors volontiers difficilement contrôlé par les traitements corticoïdes inhalés.

Il existe un chevauchement entre la bronchite à éosinophiles (sans asthme) et la toux équivalent d'asthme (*cough variant asthma*) [30] laquelle évolue assez souvent vers un asthme authentique. En effet, une bronchite à éosinophiles serait présente chez près de la moitié des patients présentant une toux équivalent d'asthme [1,7] qui comporte fréquemment une

éosinophilie de l'expectoration, du LBA et des biopsies bronchiques (avec parfois épaississement de la membrane basale sous-épithéliale). La présence d'une hyperréactivité bronchique distingue la toux équivalente d'asthme de la bronchite à éosinophiles. De même, les liens éventuels de la bronchite à éosinophiles (sans asthme) avec certaines formes cliniques de la BPCO (BPCO avec inflammation bronchique éosinophilique, BPCO survenant chez le non fumeur), méritent des études spécifiques, certains cas de bronchite chronique avec trouble ventilatoire obstructif irréversible correspondant potentiellement à l'évolution à long terme d'une bronchite à éosinophiles méconnue [35].

## 5. Conclusions

Une inflammation bronchique à éosinophiles peut être observée au cours de l'asthme, mais également de façon isolée. La bronchite à éosinophiles (sans asthme) est une entité distincte de l'asthme, pouvant être responsable d'une toux chronique accessible à un traitement efficace par les corticoïdes (le plus souvent par voie inhalée). Le diagnostic simple repose sur la cytologie de l'expectoration, en particulier l'expectoration induite. Les rapports éventuels entre la bronchite à éosinophiles, l'asthme à éosinophiles et les formes de BPCO avec éosinophilie survenant chez des personnes non fumeuses restent à préciser, notamment par des études longitudinales prospectives. L'enjeu thérapeutique à court terme est celui de l'amélioration de la toux ; on ignore actuellement si le traitement de la bronchite à éosinophiles est susceptible d'influencer l'évolution éventuelle de cette maladie vers la constitution d'un trouble ventilatoire obstructif irréversible.

## Références

- [1] Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178–82.
- [2] Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005;60:841–57.
- [3] Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In: Schwarz MI, King Jr TE, editors. *Interstitial lung disease*. 4th edition, Hamilton (Ontario): B.C. Decker Inc; 2003. p. 657–700.
- [4] 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;162:1172–4.
- [5] Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J* 1998;11:848–53.
- [6] Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:116S–21S.
- [7] Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064–9.
- [8] Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147–74.
- [9] Flavahan NA, Slifman NR, Gleich GJ, Vanhoutte PM. Human eosinophil major basic protein causes hyperreactivity of respiratory smooth muscle. Role of the epithelium. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:685–8.
- [10] Pegorier S, Wagner LA, Gleich GJ, Pretolani M. Eosinophil-derived cationic proteins activate the synthesis of remodeling factors by airway epithelial cells. *J Immunol* 2006;177:4861–9.
- [11] Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, Ramalingam T, Pesnicak L, Domachowske JB, et al. Schistosoma mansoni infection in eosinophil lineage-ablated mice. *Blood* 2006;108:2420–7.
- [12] 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.
- [13] Gibson PG, Zlatic K, Scott J, Sewell W, Woolley K, Saltos N. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:320–6.
- [14] Brightling CE, Ward R, Wolzmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878–82.
- [15] Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699–705.
- [16] Kanazawa H, Nomura S, Yoshikawa J. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1125–30.
- [17] Park SW, Jangm HK, An MH, Min JW, Jang AS, Lee JH, et al. Interleukin-13 and interleukin-5 in induced sputum of eosinophilic bronchitis: comparison with asthma. *Chest* 2005;128:1921–7.
- [18] Woodman L, Sutcliffe A, Kaur D, Berry M, Bradding P, Pavord ID, et al. Chemokine concentrations and mast cell chemotactic activity in BAL fluid in patients with eosinophilic bronchitis and asthma, and in normal control subjects. *Chest* 2006;130:371–8.
- [19] Quirce S, Fernandez-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:143.
- [20] Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, Cartier A, Lemiere C. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005;60:1542–4.
- [21] Di Stefano F, Di Giampaolo L, Verna N, Di Gioacchino M. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007;62:368–70.
- [22] Chung KF, Hew M, Score J, Jones AV, Reiter A, Cross NC, et al. Cough and hypereosinophilia due to FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene with tyrosine kinase activity. *Eur Respir J* 2006;27:230–2.
- [23] Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin Exp Allergy* 2000;30:41–7.
- [24] Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346–8.
- [25] Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406–10.
- [26] Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211–6.
- [27] Ryttilä P, Metso T, Petays T, Sohlman A, Tyolahti H, Kohonen-Jalonen P, et al. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary healthcare patients. *Respir Med* 2002;96:52–8.
- [28] 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.
- [29] Fujimura M, Sakamoto S, Matsuda T. Bronchodilator-resistant cough in atopic patients: bronchial reversibility and hyperresponsiveness. *Intern Med* 1992;31:447–52.
- [30] Dipinigitaitis PV. Cough 4. Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2004;59:71–2.
- [31] Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682–6.
- [32] Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, Hargreave FE. Eosinophilic bronchitis. *Lancet* 2001;358:1104.
- [33] Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, Brightling CE, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598–601.

- [34] Park SW, Lee YM, Jang AS, Lee JH, Hwangbo Y, Kim do J, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest* 2004;125:1998–2004.
- [35] Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228–30.
- [36] Ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63–9.
- [37] Takayanagi N, Kanazawa M, Kawabata Y, Colby TV. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration* 2001;68:319–22.
- [38] Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149–60.
- [39] Cordier JF. Hypereosinophilic asthma. *Presse Med* 2008;37:167–72.
- [40] Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, Woodman L, Doe C, McKenna S, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:813–9.