

# 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<sub>NO</sub>) 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].

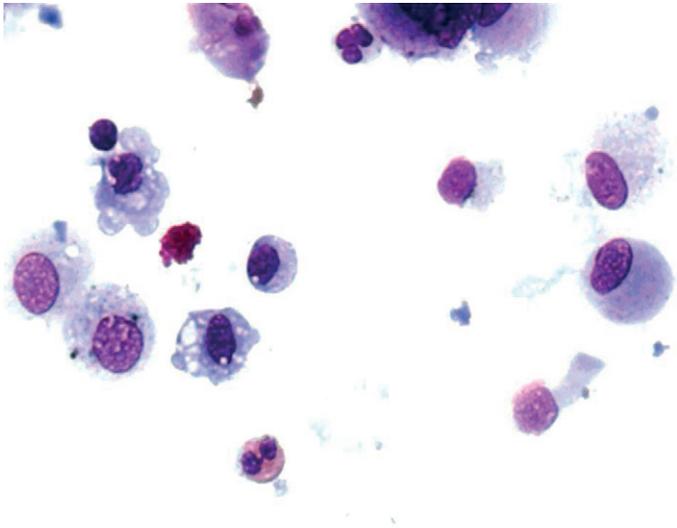
## ■ Techniques de mesure de l'inflammation bronchique

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'expectation 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  $\beta_2$ -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'expectation doit être conservée au réfrigérateur et idéalement être analysée dans les deux heures. Deux approches existent : la première analyse l'expectation dans son entièreté, 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  $-70^{\circ}\text{C}$ . 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'expectation 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'expectation des sujets sains est très variable, habituellement entre 30 % et 35 %. La neutrophilie de l'expectation 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'expectation 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'expectation 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'expectation 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'expectation 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 survient à la ménopause, qui partage plusieurs caractéristiques du phénotype d'asthme sévère, est associé à un nombre élevé de neutrophiles dans l'expectation [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'expectation induite du fait que le phénotype inflammatoire semble conditionner la réponse au traitement et le risque d'exacerbation future.

Bien que l'éosinophilie des expectations soit une caractéristique fréquente de l'asthme, l'application large de la technique de l'expectation 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

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

### 199 Composition protéique de l'expectoration

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

### 215 Intérêt pour le diagnostic de l'asthme

216 L'éosinophilie de l'expectoration a été jugée utile dans le diag-  
217 nostic de l'asthme léger chez qui le test de bronchodilatation  
218 n'apporte souvent pas d'arguments suffisants. Hunter a montré  
219 qu'un seuil de 1 % pour l'éosinophilie de l'expectoration per-  
220 mettrait d'identifier la présence d'un asthme avec une sensibilité  
221 de plus de 80 % et une spécificité de 95 % [31]. Dans cette étude,  
222 l'utilisation de l'expectoration induite était plus performante pour  
223 le diagnostic de l'asthme que la variabilité du débit expiratoire  
224 de pointe, l'intensité de la bronchodilatation après inhalation  
225 de  $\beta_2$ -agonistes et le taux d'éosinophiles sanguins. Cependant,  
226 l'éosinophilie bronchique était un peu moins efficace que le test  
227 de provocation à la méthacholine (inférieur ou égal à 8 mg/ml)  
228 pour l'établissement du diagnostic. Dans l'étude de Smith, qui a  
229 ciblé le même type de patients, un seuil de 3 % pour l'éosinophilie  
230 était aussi efficace que la mesure du monoxyde d'azote dans l'air  
231 exhalé ( $FE_{NO}$ ) et à nouveau supérieure aux variations du débit  
232 expiratoire de pointe pour le diagnostic de l'asthme [32]. Une autre  
233 étude a montré que l'adjonction de l'analyse de l'expectoration  
234 induite au monitoring du débit expiratoire de pointe s'est avérée  
235 utile pour le diagnostic de l'asthme occupationnel [33].

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

### 242 Intérêt dans l'identification de l'étiologie 243 des exacerbations

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

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

L'inflammation éosinophilique semble jouer un rôle particulière-  
257 ment important puisqu'une infiltration de la muqueuse des voies  
258 respiratoires par des éosinophiles activés a été mise en évidence  
259 en post-mortem chez des patients décédés d'une crise d'asthme  
260 sévère [38].  
261

### 262 Intérêt dans la prédiction du déclin de la fonction 263 respiratoire

264 La modification du nombre d'éosinophiles de l'expectoration  
265 est un marqueur potentiellement utile dans la prédiction de la  
266 perte de contrôle de l'asthme reflétée par une perte de fonction  
267 pulmonaire [39]. Une étude prospective récente [40] a également  
268 montré une corrélation entre le pourcentage d'éosinophiles pré-  
269 sents dans l'expectoration et le déclin du VEMS à 5 ans.  
269

### 270 Intérêt dans l'évaluation du contrôle 271 et de la sévérité de l'asthme et dans la prédiction 272 des exacerbations

273 Le but principal du traitement de l'asthme est l'obtention  
274 d'un contrôle de la maladie. Le nombre d'éosinophiles et de  
275 leurs médiateurs (Eosinophilic Cationic Protein [ECP], leucotriène  
276 E4 [LTE4] et Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed  
277 and Secreted [RANTES]) sont augmentés chez les sujets por-  
278 teurs d'un asthme peu contrôlé, alors que les neutrophiles ne  
279 semblent pas liés au contrôle de l'asthme [41]. Dans une étude  
280 transversale de patients asthmatiques [42], Quaedvlieg et al. ont  
281 montré des taux accrus d'éosinophiles dans les expectorations  
282 de patients dont l'asthme était non contrôlé sur base d'un score  
283 Asthma Control Questionnaire (ACQ) de Juniper [43] supérieur à  
284 1,5. Jatakanon a montré que le pourcentage d'éosinophiles pré-  
285 sents dans l'expectoration est un facteur prédictif d'une perte de  
286 contrôle de l'asthme [39]. Dans une autre étude, Leuppi a rapporté  
287 qu'un pourcentage d'éosinophiles supérieur au seuil de 6,3 %  
288 avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 63 % pour la  
289 prédiction d'une perte de contrôle de l'asthme lors du sevrage  
290 en corticostéroïdes inhalés [44]. L'inflammation éosinophilique  
291 des voies respiratoires qui persiste malgré un traitement anti-  
292 inflammatoire intensif est associée à un asthme plus sévère [45, 46],  
293 des exacerbations plus fréquentes [47] et un déclin de la fonction  
294 respiratoire [48]. L'association d'une inflammation éosinophilique  
295 et neutrophilique (dans l'asthme mixte granulocytaire) caracté-  
296 rise une maladie plus sévère [49, 50]. Les neutrophiles semblent jouer  
297 un rôle dans le calibre des voies respiratoires alors que les éosino-  
298 philes sont plus liés à l'hyperréactivité bronchique [22, 51].  
298

299 L'éosinophilie se développe plusieurs semaines avant  
300 l'apparition des exacerbations [39, 52] et c'est dans ce cadre  
301 qu'une stratégie d'adaptation du traitement basée sur l'analyse  
302 de l'inflammation des voies respiratoires prend tout son sens  
303 dans la prévention des exacerbations. Un taux d'éosinophiles  
304 dans l'expectoration supérieur à 9,5 % permettrait de prédire  
305 une augmentation du nombre d'exacerbations chez les patients  
306 porteurs d'une obstruction fixe [40]. Plusieurs études ont mainte-  
307 nant confirmé l'importance du suivi de l'inflammation des voies  
308 respiratoires par la technique de l'expectoration induite dans la  
309 réduction des exacerbations [39, 47].  
309

### 310 Intérêt dans l'ajustement du traitement 311 anti-inflammatoire et dans la prédiction 312 de la réponse au traitement

#### 313 Corticostéroïdes

314 Il a été démontré à de multiples reprises qu'un traitement  
315 par corticostéroïdes systémiques et inhalés réduit le nombre  
316 d'éosinophiles et le taux d'ECP dans l'expectoration induite [28, 53].  
316

317 Les patients porteurs d'un asthme paucigranulocytaire (éosi-  
318 nophilie de l'expectoration inférieure à 3 %) présentent peu  
319 d'évidence d'amélioration des symptômes et de l'hyperréactivité  
320 bronchique [18] sous corticostéroïdes inhalés. La réponse aux  
321 corticostéroïdes inhalés apparaît particulièrement faible chez  
322 les patients avec un nombre élevé de neutrophiles [17]. Au  
323 contraire, les patients asthmatiques porteurs d'une inflam-  
324 mation éosinophilique montrent une réponse favorable aux  
324

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<sub>NO</sub> 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 paucigranulocytique, 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 (mépilizumab)

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 (mépilizumab) [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 mépizumab 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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 inducible (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<sub>NO</sub> dans l'air exhalé [68]. Dans l'asthme, l'augmentation des taux de NO est donc surtout attribuée à la NOS inducible 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 senseur 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 corticostéroïde 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.**

Diagnostiques alternatifs en présence de symptômes respiratoires non spécifiques et d'un taux de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FE<sub>NO</sub>) inférieur à 25 pb (20 ppb chez l'enfant).

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

541 L'interprétation des valeurs de FE<sub>NO</sub> doit se faire avec prudence  
542 chez les patients présentant des taux intermédiaires de NO (entre  
543 25 et 50 ppb).

### 544 Intérêt pour le diagnostic de l'asthme

545 Le FE<sub>NO</sub> n'est pas un test diagnostique d'asthme en tant que  
546 tel. En effet, des taux élevés de FE<sub>NO</sub> sont retrouvés dans d'autres  
547 pathologies telles que la bronchite à éosinophiles [83], la rhinite  
548 allergique et l'atopie ou chez certains patients porteurs d'une  
549 BPCO [84]. Pourtant, la mesure du FE<sub>NO</sub> a été proposée comme outil  
550 diagnostique de l'asthme chez des patients avec symptômes res-  
551 piratoires non traités par corticostéroïdes [32, 79]. Dupont a montré  
552 que le FE<sub>NO</sub> est un bon reflet de la présence d'une hyperréacti-  
553 vité bronchique à la méthacholine [85] et qu'une valeur de FE<sub>NO</sub>  
554 supérieure au seuil de 16 ppb, mesuré à un débit de 200 ml/s,  
555 permet de poser un diagnostic d'asthme avec une spécificité de  
556 90 % et une valeur prédictive positive supérieure à 90 %. Smith  
557 a trouvé que le FE<sub>NO</sub> était plus efficace que les tests conven-  
558 tionnels dans la différenciation entre patients porteurs ou non  
559 d'asthme dans une population de sujets présentant des symp-  
560 tômes respiratoires [32]. Une large étude de population a montré  
561 que la mesure du FE<sub>NO</sub> était un complément utile aux tests de pro-  
562 vocation bronchique dans la détection de l'asthme [86]. Le FE<sub>NO</sub>  
563 aide au diagnostic différentiel entre asthme et BPCO [87] chez les  
564 patients avec une obstruction respiratoire fixée témoignant d'un  
565 remodelage.

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

569 Une étude récente a objectivé un seuil de FE<sub>NO</sub> de 34 ppb  
570 ayant une bonne spécificité et valeur prédictive positive pour  
571 le diagnostic d'asthme chez des patients porteurs de symptômes  
572 chroniques et chez qui le test de bronchodilatation s'était avéré  
573 infructueux. La sensibilité et valeur prédictive négative de ce seuil  
574 étaient cependant mauvaises, ne permettant pas d'exclure un  
575 diagnostic d'asthme en-deçà de 34 ppb et nécessitant dès lors la  
576 recherche d'une hyperréactivité bronchique pour la confirmation  
577 du diagnostic d'asthme [89]. Ceci souligne le fait que le phénotype  
578 d'asthme est hétérogène et que les mesures du FE<sub>NO</sub> ne donnent  
579 des informations que sur un des aspects du « syndrome asthme ».  
580 La combinaison d'une valeur de FE<sub>NO</sub> supérieure à 34 ppb et d'un  
581 VEMS inférieur à 101 % des valeurs prédites élevait la spécificité à  
582 99 % pour le diagnostic d'asthme chez ces patients.

### 583 Intérêt pour la prédiction des exacerbations, 584 du déclin de la fonction respiratoire, du contrôle 585 et de la sévérité de l'asthme, de la réponse 586 au traitement et de l'adaptation du traitement 587 anti-inflammatoire

#### 588 Prédiction des exacerbations

589 Les taux de FE<sub>NO</sub> augmentent durant les exacerbations  
590 d'asthme [90]. Un taux élevé de FE<sub>NO</sub> est corrélé au risque futur  
591 de mauvais contrôle de l'asthme et ce d'autant plus que la spiro-  
592 métrie est anormale [91]. Dans une étude incluant un protocole de  
593 réduction de la dose de corticostéroïdes inhalés, Jatakanon a rap-  
594 porté que les changements dans le nombre d'éosinophiles étaient  
595 plus fiables que les modifications des taux de FE<sub>NO</sub> dans la pré-  
596 diction d'une perte de contrôle [39]. Cependant, une autre étude  
597 a montré que la mesure du FE<sub>NO</sub> est aussi utile que l'analyse de  
598 l'expectoration induite dans l'évaluation de l'inflammation des  
599 voies respiratoires [92].

#### 600 Déclin de la fonction respiratoire

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

#### 610 Contrôle et sévérité de l'asthme

611 Les résultats des études évaluant le rôle du FE<sub>NO</sub> dans  
612 l'identification d'une perte de contrôle de l'asthme sont contra-  
613 dictoires. Les études transversales n'ont pas montré de corrélation  
614 entre le taux de FE<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> en fonction de l'ACQ représentent une aide pronostique. En effet, une diminution de 40 % du taux de FE<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> n'est pas corrélé au VEMS [97]. Il semble que le FE<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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<sub>NO</sub> 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.

- 725 [5] Louis R, Bettiol J, Cataldo D, Bureau F, Seumois G, Radermecker M, 802  
 726 et al. Value of induced sputum in the investigation of asthma. *Rev Mal* 803  
 727 *Respir* 2003;**20**(2Pt1):215–23. 804  
 728 [6] Holz O, Jorres RA, Koschyk S, Speckin P, Welker L, Magnussen H. 805  
 729 Changes in sputum composition during sputum induction in healthy 806  
 730 and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1998;**28**:284–92. 807  
 731 [7] Delvaux M, Henket M, Lau L, Kange P, Bartsch P, Djukanovic R, et al. 808  
 732 Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves 809  
 733 bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax* 2004;**59**:111–5. 810  
 734 [8] Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, Bartoli ML, Carnevali S, Dente 811  
 735 FL, et al. Salbutamol pretreatment does not change eosinophil 812  
 736 percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hyper- 813  
 737 tonic saline-induced sputum in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 814  
 738 1999;**29**:712–8. 815  
 739 [9] ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel 816  
 740 EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: 817  
 741 predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care* 818  
 742 *Med* 2001;**164**:749–53. 819  
 743 [10] Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave 820  
 744 FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care* 821  
 745 *Med* 2000;**161**(2Pt1):475–8. 822  
 746 [11] Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, 823  
 747 Migliori GB, et al. Induced sputum cellularity. Reference values 824  
 748 and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 825  
 749 2000;**162**(3Pt1):1172–4. 826  
 750 [12] Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw 827  
 751 AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts 828  
 752 in normal subjects. *Chest* 2004;**126**:1811–4. 829  
 753 [13] Simpson JL, McElduff P, Gibson PG. Assessment and reproducibility 830  
 754 of non-eosinophilic asthma using induced sputum. *Respiration* 831  
 755 2010;**79**:147–51. 832  
 756 [14] Louis R, Sele J, Henket M, Cataldo D, Bettiol J, Seiden L, et al. Sputum 833  
 757 eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate 834  
 758 steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine 835  
 759 bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;**57**:907–12. 836  
 760 [15] Louis R, Godinas L, Schleich F. Induced Sputum - Towards Normal 837  
 761 Values. Non Invasive Assessment of airways inflammation in asthma 838  
 762 and COPD. 2011. p. 113-23. 839  
 763 [16] Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation 840  
 764 in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and 841  
 765 increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;**119**:1329–36. 842  
 766 [17] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord 843  
 767 ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification 844  
 768 of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to 845  
 769 inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;**57**:875–9. 846  
 770 [18] Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non- 847  
 771 eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 848  
 772 1999;**353**:2213–4. 849  
 773 [19] Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes 850  
 774 in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respi-* 851  
 775 *rology* 2006;**11**:54–61. 852  
 776 [20] Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, Prato R, Spanevello A, 853  
 777 Palladino GP, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? 854  
 778 *Allergy* 2010;**65**:1306–12. 855  
 779 [21] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: 856  
 780 importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;**57**:643–8. 857  
 781 [22] Little SA, MacLeod KJ, Chalmers GW, Love JG, McSharry C, 858  
 782 Thomson NC. Association of forced expiratory volume with disease 859  
 783 duration and sputum neutrophils in chronic asthma. *Am J Med* 860  
 784 2002;**112**:446–52. 861  
 785 [23] Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shelley MJ, Green 862  
 786 RH, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and 863  
 787 airflow limitation in adults with asthma. *Chest* 2007;**132**:1871–5. 864  
 788 [24] Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, 865  
 789 et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker 866  
 790 of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin* 867  
 791 *Immunol* 2010;**126**:61–9. 868  
 792 [25] Louis R, Shute J, Biagi S, Stanciu L, Marrelli F, Tenor H, et al. Cell 869  
 793 infiltration, ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity 870  
 794 in asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:466–72. 871  
 795 [26] Fahy JV, Steiger DJ, Liu J, Basbaum CB, Finkbeiner WE, Boushey 872  
 796 HA. Markers of mucus secretion and DNA levels in induced sputum 873  
 797 from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 874  
 798 1993;**147**:1132–7. 875  
 799 [27] Kanazawa H, Shoji S, Yamada M, Fujii T, Kawaguchi T, Kudoh S, 876  
 800 et al. Increased levels of nitric oxide derivatives in induced sputum in 877  
 801 patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:624–9. 878
- [28] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, 802  
 Dolovich J, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics 803  
 of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit* 804  
*Care Med* 1997;**155**:1501–8. 805  
 [29] Keatings VM, O'Connor BJ, Wright LG, Huston DP, Corrigan CJ, 806  
 Barnes PJ. Late response to allergen is associated with increased 807  
 concentrations of tumor necrosis factor-alpha and IL-5 in induced 808  
 sputum. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:693–8. 809  
 [30] Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in 810  
 interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from 811  
 patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J* 812  
*Respir Crit Care Med* 1996;**153**:530–4. 813  
 [31] Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A 814  
 comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with 815  
 asthma. *Chest* 2002;**121**:1051–7. 816  
 [32] Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, 817  
 Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled 818  
 nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit* 819  
*Care Med* 2004;**169**:473–8. 820  
 [33] Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M, 821  
 et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of 822  
 induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:845–50. 823  
 [34] Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Analysis of cellular and bio- 824  
 chemical constituents of induced sputum after allergen challenge: 825  
 a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin* 826  
*Immunol* 1994;**93**:1031–9. 827  
 [35] Pin I, Freitag AP, O'Byrne PM, Girgis-Gabardo A, Watson RM, 828  
 Dolovich J, et al. Changes in the cellular profile of induced spu- 829  
 tum after allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 830  
 1992;**145**:1265–9. 831  
 [36] Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation 832  
 in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;**32**:1750–6. 833  
 [37] Wark PA, Johnston SL, Moric I, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson 834  
 PG. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical 835  
 severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;**19**:68–75. 836  
 [38] Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR. A clinical and pathological 837  
 study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 1953;**8**:207–13. 838  
 [39] Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils pre- 839  
 dict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**: 840  
 64–72. 841  
 [40] Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, 842  
 et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive 843  
 pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 844  
 2010;**125**:830–7. 845  
 [41] Romagnoli M, Vachier I, Tarodo dIF, Meziane H, Chavis C, Bous- 846  
 quet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled 847  
 asthmatics. *Eur Respir J* 2002;**20**:1370–7. 848  
 [42] Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between 849  
 asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflam- 850  
 mation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy* 851  
 2009;**39**:1822–9. 852  
 [43] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Develop- 853  
 ment and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur* 854  
*Respir J* 1999;**14**:902–7. 855  
 [44] Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks 856  
 GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise 857  
 dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 858  
 2001;**163**:406–12. 859  
 [45] Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave 860  
 FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosi- 861  
 nophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral 862  
 blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**99**:539–44. 863  
 [46] Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enan- 864  
 der I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 865  
 1990;**323**:1033–9. 866  
 [47] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Brad- 867  
 ding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a 868  
 randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1715–21. 869  
 [48] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors 870  
 associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J* 871  
*Respir Crit Care Med* 2001;**164**:744–8. 872  
 [49] Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic 873  
 R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. 874  
*Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:9–16. 875  
 [50] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neu- 876  
 trophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit* 877  
*Care Med* 1999;**160**(5Pt1):1532–9. 878

- 879 [51] Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey  
880 HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperres-  
881 sponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*  
882 2001;**108**:753–8.
- 883 [52] Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I,  
884 Dolovich J, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices  
885 in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;**13**:15–21.
- 886 [53] Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA,  
887 Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination  
888 for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin*  
889 *Exp Allergy* 1995;**25**:127–32.
- 890 [54] Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B,  
891 et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclome-  
892 thasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006;**129**:565–72.
- 893 [55] Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koeter GH,  
894 Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic pro-  
895 tein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy*  
896 2002;**32**:1096–103.
- 897 [56] Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC.  
898 Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral  
899 steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;**55**:232–4.
- 900 [57] Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest*  
901 2006;**129**:1344–8.
- 902 [58] Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al.  
903 Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosino-  
904 philic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;**62**:1043–9.
- 905 [59] Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzi-  
906 chini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum  
907 cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;**27**:483–94.
- 908 [60] ten Brinke A, Zwiderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH.  
909 “Refractory” eosinophilic airway inflammation in severe asthma:  
910 effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*  
911 2004;**170**:601–5.
- 912 [61] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE,  
913 et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit*  
914 *Care Med* 2008;**178**:218–24.
- 915 [62] Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin  
916 targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J*  
917 *Respir Crit Care Med* 2008;**177**:148–55.
- 918 [63] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Piz-  
919 zichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with  
920 sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;**360**:985–93.
- 921 [64] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa  
922 A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic  
923 asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:973–84.
- 924 [65] Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord  
925 ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophi-  
926 lic airway inflammation: an observational study in adults with asthma.  
927 *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:1175–9.
- 928 [66] Schleich FN, Seidel L, Sele J, Manise M, Quaevdlyg V, Michils A, et al.  
929 Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil  
930 count  $>= 3\%$  in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*  
931 2010;**65**:1039–44.
- 932 [67] Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K,  
933 Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and  
934 noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic  
935 phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:1033–9.
- 936 [68] Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, Erin EM, Currie MG, Moore  
937 WM, et al. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhi-  
938 bits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics.  
939 *FASEB J* 2003;**17**:1298–300.
- 940 [69] ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online  
941 and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and  
942 nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:912–30.
- 943 [70] Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height,  
944 age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a  
945 large adult general population sample. *Chest* 2006;**130**:1319–25.
- 946 [71] Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at  
947 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*  
948 2007;**131**:1852–6.
- 949 [72] Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C,  
950 et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir*  
951 *Res* 2006;**7**:94.
- 952 [73] Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard  
953 A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a  
954 random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med*  
955 2007;**176**:238–42.
- [74] Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg  
956 MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects  
957 age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:1130–6.  
958
- [75] Dressel H, de la MD, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al.  
959 Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respira-  
960 tory tract infection, gender and height. *Respir Med* 2008;**102**:962–9.  
961
- [76] Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen  
962 G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflamma-  
963 tory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*  
964 2003;**112**:883–92.  
965
- [77] van den Toorn LM, Overbeek SE, De Jongste JC, Leman K,  
966 Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during  
967 clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*  
968 2001;**164**:2107–13.  
969
- [78] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al.  
970 Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood  
971 asthma. *Thorax* 2002;**57**:383–7.  
972
- [79] Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of  
973 the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*  
974 2003;**123**:751–6.  
975
- [80] Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw  
976 AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma man-  
977 agement: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*  
978 2007;**176**:231–7.  
979
- [81] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-  
980 Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response.  
981 *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:453–9.  
982
- [82] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T,  
983 et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflama-  
984 tion in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*  
985 2005;**171**:1077–82.  
986
- [83] Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord  
987 ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis  
988 and asthma. *Thorax* 2003;**58**:528–32.  
989
- [84] Corradi M, Majori M, Cacciani GC, Consigli GF, de’Munari E, Pesci  
990 A. Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obs-  
991 tructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;**54**:572–5.  
992
- [85] Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled  
993 nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-  
994 naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*  
995 1998;**157**(3Pt1):894–8.  
996
- [86] Henriksen AH, Lingaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Com-  
997 bined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness  
998 in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J*  
999 2000;**15**:849–55.  
1000
- [87] Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G,  
1001 et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow  
1002 obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease.  
1003 *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:418–24.  
1004
- [88] Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis,  
1005 bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results  
1006 of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**103**(2Pt1):232–7.  
1007
- [89] Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is  
1008 FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract*  
1009 2012;**66**:158–65.  
1010
- [90] Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expi-  
1011 red nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir*  
1012 *Crit Care Med* 1995;**152**:800–3.  
1013
- [91] Gelb AF, Flynn TC, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spi-  
1014 rometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated  
1015 asthmatics. *Chest* 2006;**129**:1492–9.  
1016
- [92] Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan  
1017 CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements  
1018 in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*  
1019 2001;**164**:738–43.  
1020
- [93] van Veen IH, ten Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, et al.  
1021 Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat  
1022 asthma. *Eur Respir J* 2008;**32**:344–9.  
1023
- [94] Malinovsky A, Pizzimenti S, Sciascia S, Heffler E, Badiu I, Rolla G.  
1024 Exhaled breath condensate nitrates, but not nitrites or FENO, relate to  
1025 asthma control. *Respir Med* 2011;**105**:1007–13.  
1026
- [95] Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and  
1027 asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir*  
1028 *J* 2008;**31**:539–46.  
1029
- [96] Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric  
1030 oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remis-  
1031 sion. *Thorax* 2005;**60**:215–8.  
1032

- 1033 [97] Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L. Cor- 1061  
 1034 relation among FEV<sub>1</sub>, nitric oxide and asthma control test in newly 1062  
 1035 diagnosed asthma. *Allergy* 2007;**62**:207–8. 1063  
 1036 [98] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes 1064  
 1037 BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype 1065  
 1038 by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma 1066  
 1039 Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:405–13. 1067  
 1040 [99] Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. 1068  
 1041 Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung 1069  
 1042 inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;**25**:986–91. 1070  
 1043 [100] Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro AO, Pizarro M, Golpe R, 1071  
 1044 Baloira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with 1072  
 1045 difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2010;**35**:1221–7. 1073  
 1046 [101] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects 1074  
 1047 of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 1075  
 1048 2010;**65**:384–90. 1076  
 1049 [102] Szeftler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, 1077  
 1050 Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluti- 1078  
 1051 casone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1079  
 1052 2005;**115**:233–42. 1080  
 1053 [103] Jones SL, Herbison P, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLa- 1081  
 1054 chlan CR, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory 1082  
 1055 effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 1083  
 1056 2002;**20**:601–8. 1084  
 1057 [104] Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose- 1085  
 1058 response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric 1086  
 1059 oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma 1087  
 1060 patients. *Chest* 2001;**119**:1322–8. 1088
- [105] Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses 1061  
 of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients 1062  
 with mild asthma. *Thorax* 1999;**54**:108–14. 1063  
 [106] Ghiso L, Zanconato S, Rampon O, Piovan V, Pasquale MF, Baraldi 1064  
 E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional 1065  
 exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002;**20**:630–4. 1066  
 [107] De Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide- 1067  
 driven asthma treatment. *Eur Respir J* 2005;**26**:379–81. 1068  
 [108] De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E. Daily telemonitoring 1069  
 of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood 1070  
 asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:93–7. 1071  
 [109] Pijnenburg MW, Bakker EM, Lever S, Hop WC, De Jongste JC. High 1072  
 fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid 1073  
 treatment in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**:920–5. 1074  
 [110] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use 1075  
 of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic 1076  
 asthma. *N Engl J Med* 2005;**352**:2163–73. 1077  
 [111] Szeftler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Mor- 1078  
 gan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide 1079  
 in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents 1080  
 and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**: 1081  
 1065–72. 1082  
 [112] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, 1083  
 et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of 1084  
 fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled 1085  
 trial. *Lancet* 2011;**378**:983–90. 1086  
 [113] Ricciardolo FL, Gaston B, Hunt J. Acid stress in the pathology of 1087  
 asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:610–9. 1088

F. Schleich (f.schleich@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;0(0):1-10 [Article 6-000-N-98].

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos/  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique