

LA PLACE DE L'ANALYSE DU CONDENSAT DE L'AIR EXHALÉ DANS LES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES

C. RENKIN (1), J.L. CORHAY (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Depuis plusieurs années, le nombre de publications sur l'analyse du condensat de l'air exhalé (CAE) a considérablement augmenté. Le CAE est une nouvelle technique, non invasive et peu coûteuse, requérant un minimum de coopération de la part du patient. Le condensat obtenu contient plus de 99,9% de vapeur d'eau, à laquelle s'ajoutent diverses substances qui reflètent le statut inflammatoire de l'appareil broncho-pulmonaire. Il est à l'heure actuelle surtout utilisé pour caractériser l'état inflammatoire de maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme et la BPCO. Nous proposons ici une description de la technique et des principales données de la littérature actuelle.

MOTS-CLÉS : *Asthme - BPCO - Condensat d'air exhalé*

INTRODUCTION

Les broncho-pneumopathies obstructives comprennent de nombreuses affections caractérisées par une diminution du débit expiratoire maximal lors de l'expiration forcée. Parmi celles-ci, on peut retrouver le plus fréquemment l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

La prévalence mondiale de l'asthme chez les adultes est estimée à 6%. Il existe de 150 à 300 millions de personnes souffrant de cette maladie dans le monde. L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle beaucoup de médiateurs sont impliqués tels que : leucotriènes, cytokines, histamine, prostaglandines, bradykinine,... L'inflammation est associée à une hyperréactivité non spécifique de l'arbre trachéo-bronchique responsable de fréquents épisodes de sifflements bronchiques, de dyspnée et de toux survenant particulièrement la nuit ou au petit matin. Cette obstruction bronchique diffuse est responsable d'une chute des débits expiratoires, réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement. Le diagnostic repose donc sur la mise en évidence d'une obstruction des voies aériennes réversible et variable dans le temps.

De par sa prévalence et sa morbidité considérable, la BPCO est un problème médical important. En effet, selon une étude épidémiologique réalisée en Suède, la prévalence de la BPCO, selon les critères du «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD) (1), atteindrait 14% chez les sujets de plus de 45

THE PLACE OF THE ANALYSIS OF EXHALED BREATH CONDENSATE IN OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

SUMMARY : The number of publications on the analysis of the exhaled breath condensate (EBC) has increased considerably over the last five years. The EBC is a new, noninvasive and inexpensive technique which requires a minimum of cooperation on behalf of the patient. The condensate obtained consists of more than 99,99% of water vapour, to which are added various substances which reflect the inflammatory status of the airways. It is now especially used to characterize the inflammatory state of chronic respiratory diseases such as asthma and COPD. This article describes the technique and reviews the main data from the current literature.

KEYWORDS : *Asthma - COPD - Exhaled breath condensate*

ans et 66,7% des fumeurs de plus de 76 ans (2). La BPCO est définie comme une affection qu'il est possible de prévenir et de traiter; caractérisée par une limitation du flux aérien expiratoire qui n'est pas totalement réversible. L'obstruction bronchique, généralement progressive, est associée à une réaction inflammatoire pathologique suite à l'inhalation de particules et de gaz toxiques. L'inflammation bronchique observée dans la BPCO est différente de celle de l'asthme (Fig. 1). Le tabagisme a depuis longtemps été identifié comme la cause principale des BPCO, loin devant l'exposition professionnelle et la pollution atmosphérique. Bien que la BPCO touche les poumons, cette affection a également des conséquences systémiques significatives (3). Elle regroupe diverses entités cliniques, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Un diagnostic de BPCO doit être évoqué chez les patients présentant des symptômes de toux, des expectorations et de la dyspnée, ainsi qu'une exposition aux facteurs de risque. Le diagnostic doit être confirmé par une spirométrie.

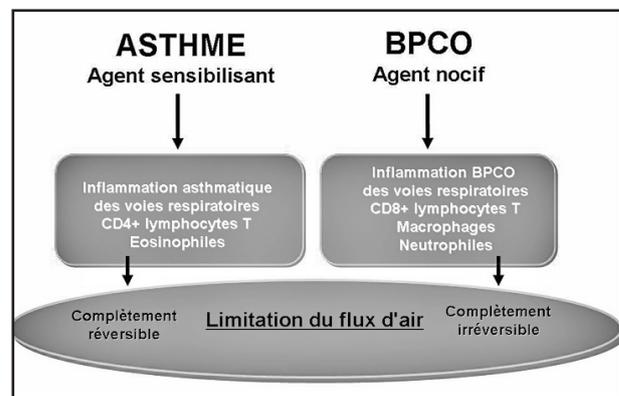


Figure 1. Comparaison de l'inflammation bronchique dans l'asthme et la BPCO (1).

(1) Etudiante en Médecine, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique (3) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

Pour étudier l'inflammation bronchique, il existe à ce jour de nombreux moyens d'investigations très différents (Tableau I).

- Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les biopsies bronchiques sont des techniques réalisées dans le décours d'une fibroscopie et permettent d'étudier de manière quantitative les cellules et les médiateurs de l'inflammation.

- Les tests de provocation non spécifiques utilisent des substances pharmacologiques (histamine, méthacholine ou acétylcholine) ou des agents physiques (exercice, hyperventilation d'air froid ou sec). Les agents pharmacologiques sont administrés par inhalation en augmentant progressivement la concentration de la substance et en mesurant le volume expiré maximum en une seconde (VEMS) après chaque administration afin de construire une courbe dose-réponse. Pour le test à l'effort, le VEMS doit être mesuré plusieurs fois à la fin de l'exercice, car la broncho-constriction survient lors de la phase de récupération.

- L'inhalation de salin hypertonique lors de la réalisation d'expectorations induites est susceptible de provoquer une broncho-constriction et de la toux. Cette méthode permet également de mesurer les facteurs inflammatoires, de compter et d'identifier les cellules des sécrétions bronchiques (éosinophilie dans l'asthme et neutrophilie dans la BPCO).

- L'analyseur à chémoluminescence permet l'analyse directe du monoxyde d'azote exhalé (eNO) lors d'une expiration continue à débit contrôlé contre résistance. Cette technique est peu contraignante, mais demande une collaboration importante de la part du patient. Elle a récemment fait l'objet d'une publication dans cette même revue (4).

Depuis quelques années, de nombreux scientifiques ont essayé dès lors de mettre à jour de nouvelles techniques moins invasives afin de caractériser l'inflammation bronchique. L'analyse du condensat de l'air expiré (CAE) ou en anglais «exhaled breath condensate» est le fruit de ces recherches. Dans cet article, nous voulons présenter cette technique révolutionnaire et son

application dans les maladies pulmonaires chroniques obstructives.

LE CONDENSAT DE L'AIR EXHALÉ

La procédure a été initiée au cours des années 80 dans l'Union Soviétique. Elle a ensuite été longuement développée par l'équipe de Kharitonov et Barnes de Londres à la fin des années 90. Ces derniers la feront connaître par la suite au monde des spécialistes (5). Elle est utilisée en recherche dans le Service de Pneumologie du CHU de Liège depuis janvier 2005.

COMPOSANTS DU CAE ET MÉCANISME DE PRODUCTION DU CONDENSAT

Il faut bien distinguer le CAE d'une analyse des gaz expirés (CO, NO,...). En effet le CAE permet de recueillir un liquide biologique provenant de l'arbre trachéo-bronchique et des alvéoles. Le contenu du condensat obtenu reflète la composition de la surface liquide des voies aériennes. Cependant, certaines molécules trop grandes ou trop volatiles ne peuvent être recueillies (6, 7). L'élément principal du condensat est de la vapeur d'eau (> 99%) (7-8). De nombreux médiateurs et composants peuvent être dosés dans le CAE (Tableau II), et la liste ne cesse de s'allonger. Une activité biologique (chimiotactisme des neutrophiles et éosinophiles) y a même été détectée (voir en infra). De plus, l'appareil est conditionné pour mesurer différents paramètres respiratoires tels que : le temps de condensation ou de recueil, le volume total expiré, la ventilation minute et le volume courant.

Il existe différents mécanismes par lesquels les substances volatiles et non-volatiles passent des poumons au CAE. Le plus important est la turbulence développée par le passage de l'air qui génère suffisamment d'énergie pour décrocher des micro-particules issues des sécrétions des voies aériennes.

TABLEAU II. MÉDIATEURS ET COMPOSANTS DOSÉS DANS LE CONDENSAT D'AIR EXPIRÉ

- Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)
- pH
- Cytokines (IL-8, IL-6,...)
- Adénosine
- Eicosanoïdes : Leucotriènes (LTB₄, ...)
- Prostaglandines (PGE-2,...)
- 8-isoprostane
- Dérivés nitrés et oxydes nitrés (Nitrotyrosine, nitrates et nitrites)
- Aldéhydes (malondialdéhyde (MDA), acroleïne, n-hexanal (C6), 4-hydroxyhexenal (HHE),...)
- Ammoniaque
- Glucose, lactate
- Na, Cl, Cr, ...

TABLEAU I. TECHNIQUES D'ÉVALUATION DE L'INFLAMMATION BRONCHIQUE

Techniques invasives	Techniques semi-invasives	Techniques non invasives
Lavage bronchoalvéolaire	Expectorations induites	Monoxyde d'azote exhalé
Biopsie bronchique	Tests de provocation non spécifiques	Condensat de l'air exhalé



Figure 2. Appareil EcoScreen® (A) constitué d'un générateur qui refroidit à -20°C le condensateur en aluminium, à la partie inférieure duquel est fixée une cupule en polypropylène où est recueilli le condensat d'air exhalé (B).

nes qui se mélangent à la vapeur d'eau issue du poumon (7).

TECHNIQUE DE RECUEIL DU CONDENSAT DE L'AIR EXHALÉ

La collecte des échantillons est facilement réalisable et demande peu de collaboration de la part du patient. Cela peut être très utile dans les services de pédiatrie ou de gériatrie. Le patient est assis, face à l'appareillage, porte un pince-nez, et place sa bouche au niveau de l'embout de l'appareil. Il respire normalement (à volume courant) par la bouche pendant une durée moyenne de 10 minutes. L'air exhalé passe dans un tube qui est refroidi à -20°C par un générateur. Cela permet de recueillir dans une cupule en polypropylène en moyenne de 1 à 2 ml de condensat. Celui-ci est ensuite réparti en plusieurs aliquots qui seront alors directement stockés à -80°C pour des dosages ultérieurs selon des méthodes conventionnelles. Il faut cependant faire remarquer que certains médiateurs ne sont pas stables à long terme et doivent donc être mesurés dans les plus brefs délais (par exemple l' H_2O_2). Au CHU, nous utilisons l'EcoScreen® (Erich Jaeger Viasys GmbH, Hoechstberg, Germany) qui est constitué d'un générateur qui refroidit à -20°C le condensateur en aluminium, à la partie inférieure de laquelle est fixée une cupule en polypropylène où est recueilli le condensat (Fig. 2). Aux Etats-Unis, les pneumologues utilisent souvent un appareil plus simple appelé le «R-Tube®». C'est un appareil portable qui consiste en une chambre de condensation en polypropylène avec une valve expiratoire unidirectionnelle. La condensation est possible grâce à un manchon réfrigérant en aluminium placé autour du tube. La température de refroidissement peut être choisie par l'investigateur (9).

Au-delà des variations liées aux maladies respiratoires, différents paramètres peuvent influencer le volume et la composition biochimique du condensat, à savoir: la durée de l'inhalation, la

température de condensation, la composition de l'air ambiant, le «pattern» ventilatoire, le tabac, certaines maladies systémiques et la contamination par de la salive (7, 10, 14).

RÉSULTATS DANS LA BPCO ET L'ASTHME

Les intérêts du CAE dans la pratique clinique courante ne sont pas encore définis. Actuellement, son application relève essentiellement du domaine de la recherche. De nombreux articles ont été publiés à ce jour sur le sujet, et la liste des molécules et médiateurs dosés s'allonge continuellement. Dans cet article, nous nous limiterons donc à présenter seulement quelques points intéressants.

LE PEROXYDE D'HYDROGÈNE (H_2O_2)

Il est produit après conversion de l'anion superoxyde O_2^- par la superoxyde dismutase présente dans différents tissus. C'est un marqueur de l'inflammation et du stress oxydatif. Il est un des marqueurs les plus étudiés dans le condensat de l'air exhalé. L'ECoCheck est un appareil qui analyse directement et de manière précise la concentration en peroxyde d'hydrogène; il peut compléter l'EcoScreen. L' H_2O_2 est élevé dans la BPCO (surtout en cas d'exacerbation), l'asthme, la pneumonie et dans bien d'autres maladies respiratoires (7). L'effet des stéroïdes inhalés sur la concentration de H_2O_2 est encore controversé dans la BPCO. Par contre, le traitement par corticoïdes inhalés permet de diminuer la concentration de peroxyde d'hydrogène chez les patients atteints d'asthme (15). Il a aussi été démontré, dans la BPCO, qu'un traitement à long terme par N-acétylcystéine entraîne une diminution du taux de H_2O_2 (7).

LE PH DU CAE

La mesure du pH du CAE est hautement reproductible et peut être utile dans le diagnostic et dans le monitoring des maladies inflammatoires.

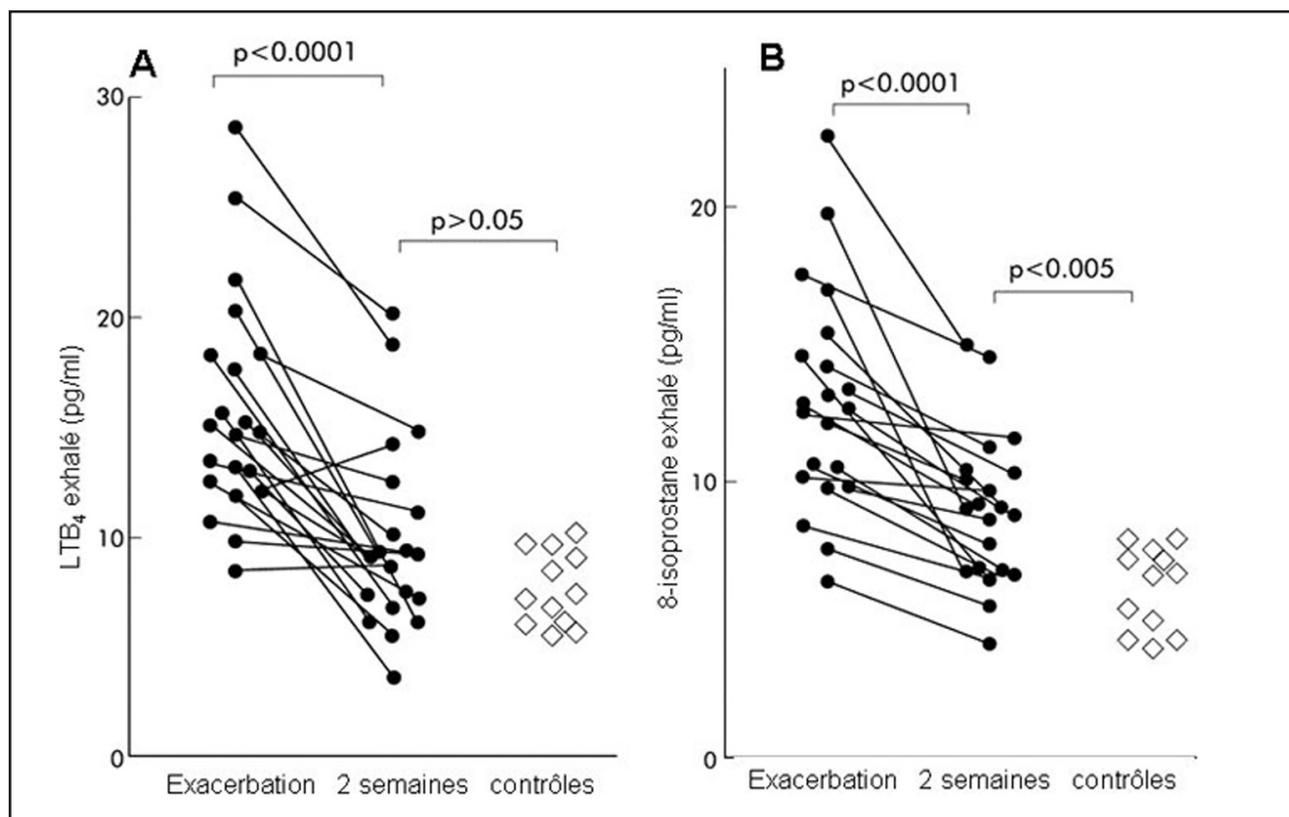


Figure 3. Concentrations en LTB₄ (A) et 8-isoprostane (B) du condensat d'air exhalé de patients BPCO (n = 21) en début de l'exacerbation infectieuse et après 2 semaines de traitement par antibiotiques, comparés à des sujets sains non-fumeurs (n = 12) (17).

toires de l'arbre trachéo-bronchique (7, 9). Les échantillons sont d'abord dégazés (élimination du CO₂) à l'argon, puis le pH est mesuré par un pH-mètre. L'homéostasie du pH des voies aériennes est maintenue grâce à différents systèmes tampons et par la production et l'excrétion d'acides et de bases. Le pH du CAE d'un sujet sain fluctue autour de 7,4 - 8,8 (12). On a observé une diminution significative du pH dans l'asthme aigu et la BPCO. Dans l'asthme, le pH se normalise après plusieurs traitements successifs par stéroïdes (7). Par contre, dans la BPCO, aucune différence n'a été observée chez les patients traités par corticostéroïdes (9, 16).

L'INTERLEUKINE 6

Plusieurs études ont aussi souligné un taux plus important d'interleukine 6 (IL-6) dans le CAE de patients atteints de BPCO (7, 9). Il a été suggéré que le taux circulant de IL-6 pourrait refléter l'activité de la maladie et, donc, être utile dans le suivi et dans l'évaluation du pronostic (6).

LES MÉDIATEURS LIPIDIQUES

Ils peuvent être détectés dans le CAE. Chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO, on a observé un taux accru d'eicosanoïdes, en par-

ticulier de leucotriènes B₄ (LTB₄) et de prostaglandines E₂ (PGE₂). L'identification de profils spécifiques d'eicosanoïdes dans le CAE pourrait permettre un diagnostic rapide et faciliter le suivi de la maladie (Fig. 3); elle pourrait aussi aider à distinguer les différentes maladies inflammatoires respiratoires (7, 17). Dans l'étude de Biernacki et coll (17), le dosage dans le CAE, du LTB₄ (agent chimiotactique pour les neutrophiles) et du 8-isoprostane (marqueur du stress oxydatif) s'est révélé plus sensible que la mesure du VEMS pour détecter une exacerbation infectieuse de BPCO et apprécier l'effet du traitement par antibiotiques. Les effets des corticostéroïdes sur les eicosanoïdes sont encore peu documentés. Dans l'étude de P. Montuschi, il n'y a pas de différence entre les taux d'eicosanoïdes des patients BPCO traités avec ou sans corticostéroïdes (18). Par contre, d'autres auteurs objectivent un taux élevé de LTE₄ dans le CAE de patients traités par corticoïdes malgré une diminution du taux de NO exhalé. Cela semble indiquer la persistance d'une production accrue de leucotriènes malgré un traitement par corticoïdes inhalés chez les asthmatiques. Dès lors, la mesure du LTE₄ permettrait éventuellement de sélectionner une population d'asthmatiques chez qui les anti-leucotriènes pourraient être efficaces en addition

aux stéroïdes inhalés (19). Les corticostéroïdes et les anti-leucotriènes ont donc un effet complémentaire sur l'inflammation bronchique avec, consécutivement, une amélioration de la qualité de vie (20).

L'ADÉNOSINE

C'est un médiateur purinergique qui peut être produit dans certaines pathologies inflammatoires allergiques. Le taux d'adénosine dans le CAE est élevé chez les patients présentant une rhinite allergique et chez les patients asthmatiques. Chez les patients présentant une détérioration de leur asthme, la concentration en adénosine du CAE est plus élevée qu'en période de stabilité de la maladie, et l'adénosine dosée dans le CAE montre une corrélation positive avec la concentration de NO exhalé (21).

LES MARQUEURS DU STRESS OXYDATIF

La majoration du stress oxydatif chez les asthmatiques et les patients BPCO est due, d'une part, à l'inhalation d'oxydants (BPCO uniquement) et, d'autre part, à la production *in loco* de réactifs de l'oxygène, ces derniers étant générés par les cellules inflammatoires et par les cellules des voies aériennes. Les aldéhydes et le 8-isoprostane (voir supra) sont produits par la

peroxydation des lipides de la membrane cellulaire par les réactifs de l'oxygène (H_2O_2 , OH et O_2^-) et peuvent être dosés dans le CAE (7, 9, 22). Parmi les aldéhydes dosés dans le CAE on relèvera : la malondialdéhyde (MDA), l'acroléine, le n-hexanal (C6), le n-heptanal (C7), le n-nonanal (C9), le 4-hydroxynonanal (HNE) et le 4-hydroxyhexenal (HHE). Dans une étude, réalisée dans la BPCO, qui comparait les marqueurs oxydatifs des expectorations induites et du CAE, on a pu constater que les aldéhydes peuvent être détectés par les deux techniques, mais que leurs concentrations sont différentes et ne peuvent être corrélées (les aldéhydes sont majoritaires dans le sputum induit). Les expectorations induites et le CAE doivent donc être considérés comme des techniques donnant un échantillon biologique provenant d'origines différentes (22).

L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DU CAE

Cette activité a été, jusqu'à ce jour, très peu étudiée. Dans une étude récemment publiée (23), notre équipe a montré que les CAE de sujets sains et souffrant de BPCO ont une activité chimiotactique pour les neutrophiles et les éosinophiles. Le tabagisme actif favorise, par ailleurs, l'activité chimiotactique du CAE pour les neutrophiles (Fig. 4). De plus, par rapport

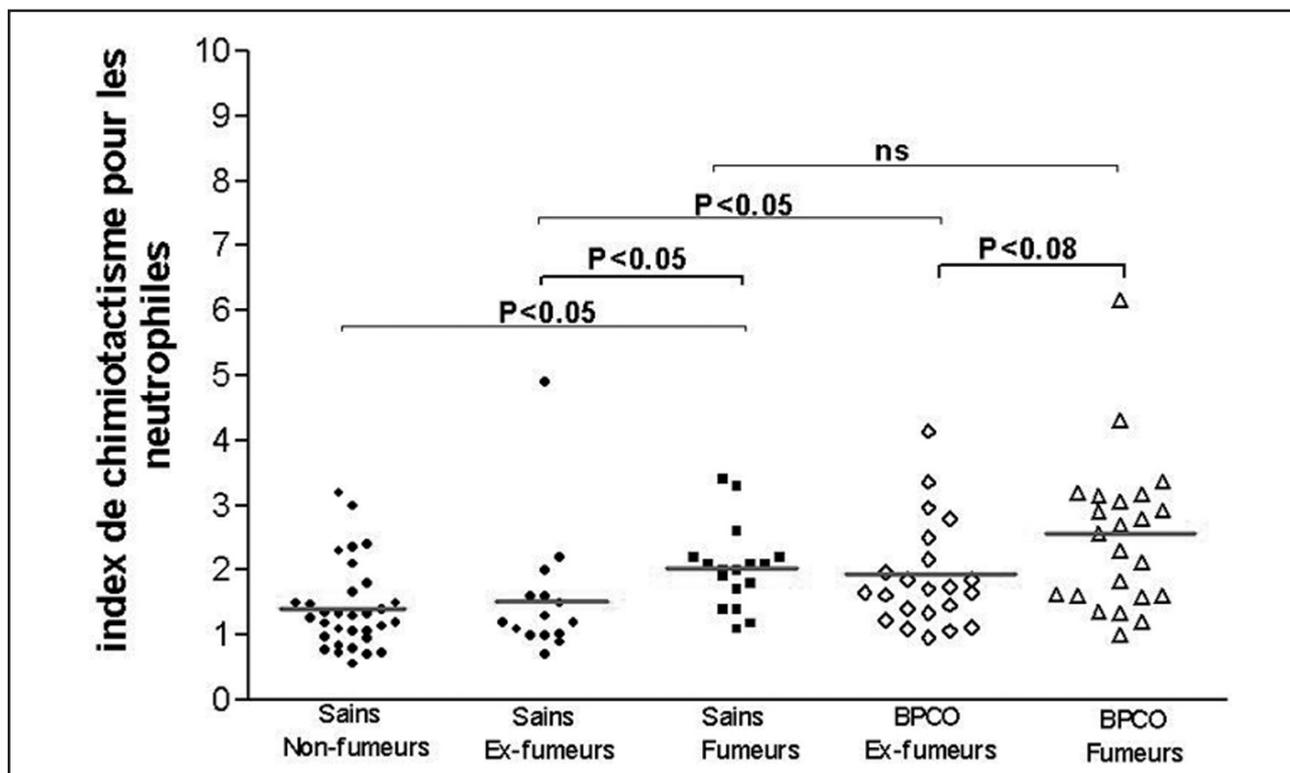


Figure 4. Activité chimiotactique pour les neutrophiles du condensat de l'air exhalé dans la BPCO et chez le sujet sain (effet du tabagisme). Les barres horizontales représentent les moyennes (23).

aux sujets témoins, les CAE des patients BPCO ont une activité chimiotactique diminuée pour les éosinophiles mais fortement accrue pour les neutrophiles. Grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine-8, nous avons pu démontrer que cette cytokine contribuait significativement à l'activité chimiotactique des neutrophiles dans la BPCO.

CONCLUSION

L'intérêt du CAE dans la pratique clinique courante n'est pas encore bien défini, ceci d'autant plus que cette technique doit toujours améliorer sa standardisation. Actuellement, son application relève essentiellement du domaine de la recherche. De nombreux articles ont été publiés à ce jour sur le sujet, et la liste des molécules et médiateurs dosés s'allonge continuellement. Le grand avantage de cette technique est son caractère totalement non invasif, ce qui autorise aisément la répétition des examens nécessaires pour un suivi longitudinal. Nous ne doutons pas que les résultats des études sur le CAE serviront non seulement à mieux comprendre le mécanisme de l'inflammation bronchique dans l'asthme et la BPCO, mais aussi permettront de tester facilement l'effet des traitements. De plus, si les études se sont concentrées aujourd'hui sur l'asthme et la BPCO, la technique verra très certainement ses horizons s'élargir dans les prochaines années non seulement à d'autres pathologies respiratoires, mais aussi à des maladies ne touchant pas prioritairement le poumon. Ce dernier est en effet un émonctoire et nombreux sont les métabolites qui y sont produits.

BIBLIOGRAPHIE

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-2006.— Available at <http://www.goldcopd.com>. Accessed March 15, 2007.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al.— Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*, 2003, **97**, 115-122.
- Celli BR, MacNee W, and committee members.— Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004, **23**, 932-946.
- Heinen V, Claeys M, Louis R.— Le monoxyde d'azote exhalé : un nouveau biomarqueur des pathologies respiratoires. *Rev Med de Liège*, 2006, **61**, 37-42.
- De Lema J-B, Gonzalez M, Vigil L, et al.— Exhaled Breath Condensate : Standardized Collection of Samples From Healthy Volunteers. *Arch Bronconeumol*, 2005, **41**, 584-586.
- Bucchioni E, Sergei A, Kharitonov, et al.— High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respiratory Medicine*, 2003, **97**, 1299-1302.
- Horvath I, Hunt J, Barnes PJ.— Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*, 2005, **26**, 523-548.
- Effros RM, Biller J, Foss B, Hoagland K, et al.— A simple method for estimating respiratory solute dilution in exhaled breath condensates. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **168**, 1500-1505.
- Montuschi P.— Exhaled breath condensate analysis in patient with COPD. *Clinica Chimica Acta*, 2005, **356**, 22-34.
- Gessner C, Kuhn H, Seyfarth HJ, et al.— Factors influencing breath condensate volume. *Pneumologie*, 2001, **55**, 414-419.
- Latzin P, Griese MI.— Exhaled hydrogen peroxide, nitric and nitric oxide in healthy children: decrease of hydrogen peroxide by atmospheric nitric oxide. *Eur J Med Res*, 2002, **7**, 353-358.
- Vaughan J, Ngamtrakulpanit L, Pajewski T, et al.— Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway chemistry. *Eur Respir J*, 2003, **22**, 889-894.
- Nowak D, Antczak A, Krol M, et al.— Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarette smokers. *Eur Respir J*, 1996, **9**, 652-657.
- Rysz J, Kasielski M, Apanasiewicz J, et al.— Increased hydrogen peroxide in the exhaled breath of uraemic patients unaffected by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**, 158-163.
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al.— Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **158**, 1042-1046.
- Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, et al.— PH in expired breath condensate of patients with inflammatory airways diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, 1364-1370.
- Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ.— Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax*, 2003, **58**, 294-298.
- Montuschi P, Sergei A, Kharitonov, et al.— Exhaled eukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*, 2003, **58**, 585-588.
- Cuvelier A.— Analyse des condensats de l'air exhalé dans la BPCO : une technique d'avenir ou un remake des années 80. *Rev Mal Respir*, 2003, **20**, 6S17-6S20.
- Wojciech A, Biernacki, Sergei A, Kharitonov, et al.— Effect of Montelukast on Exhaled Leukotrienes and Quality of Life in Asthmatic Patients. *Chest*, 2005, **128**, 1958-1963.
- Huszár É, Vass G, Vizi É, et al.— Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 1393-1398.
- Corradi M, Pignatti P, Manini P, et al.— Comparaison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J*, 2004, **24**, 1011-1017.
- Corhay J-L, Hemmelaers L, Henket M, et al.— Granulocyte chemotactic activity in exhaled breath condensate of healthy subjects and COPD. *Chest*, 2007, **131**, 1672-1677.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Corhay Jean-Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
jlcoryay@chu.ulg.ac.be