

# INTÉRÊT DE LA MESURE DE L'INFLAMMATION BRONCHIQUE DANS L'ASTHME

R. LOUIS (1)

**RÉSUMÉ :** L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes et réclame un traitement d'entretien anti-inflammatoire bronchique. Il existe aujourd'hui deux techniques validées qui permettent d'évaluer de façon non invasive et répétée le degré d'inflammation bronchique des patients asthmatiques. Il s'agit, d'une part, de l'analyse cytologique et, en particulier, celle des éosinophiles dans les expectorations induites et, d'autre part, de la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé (ex NO). L'application de ces techniques est une aide au diagnostic et à la prise en charge des patients asthmatiques. En effet, le fait de s'assigner comme cible d'ajustement le taux des éosinophiles des expectorations plutôt que les symptômes ou la fonction respiratoire conduit à une réduction des exacerbations sévères et des hospitalisations.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme - Expectorations induites - Eosinophiles - Monoxyde d'azote exhalé*

## MONITORING OF AIRWAY INFLAMMATION IN ASTHMA : USEFULNESS IN CLINICAL PRACTICE

**SUMMARY :** Asthma is a chronic airway inflammatory disease that needs to be treated with anti-inflammatory agents. Both induced sputum cytological analysis and exhaled nitric oxide (ex No) assessments are non invasive and validated techniques allowing to measure the extent of airway inflammation. Measuring the sputum eosinophil count and the exhaled NO are of some help in the diagnosis of asthma and may play a pivotal role in the management of asthma. Targeting sputum eosinophil count rather than symptoms or lung function for the adjustment of the dose of inhaled corticoids in moderate to severe asthma reduces severe asthma exacerbations and hospitalisations.

**KEYWORDS :** *Asthma - Induced sputum - Eosinophils - Exhaled NO*

## INTRODUCTION

La nature inflammatoire des formes sévères d'asthme était connue de longue date grâce aux analyses autopsiques. Dans les années 80 et 90, les études de biopsies bronchiques d'asthmatiques légers à modérés obtenues expérimentalement au cours d'endoscopie bronchique ont permis d'établir que l'inflammation bronchique était déjà présente dans les formes bénignes de la maladie (1). Le caractère inflammatoire de la maladie asthmatique fut progressivement reconnu par la communauté scientifique médicale et la première définition du consortium international GINA (Global INitiative for Asthma) en 1992 soulignait clairement cette composante (2). Conséquence de cette reconnaissance, les recommandations de l'époque allaient résolument soutenir l'utilisation régulière de médicaments anti-inflammatoires bronchiques et en particulier des corticoïdes inhalés. Une analyse de facteur a clairement montré que la composante inflammatoire bronchique dans l'asthme était une composante séparée de la composante fonctionnelle respiratoire (3). Jusqu'il y a peu, le clinicien n'a cependant pas disposé d'outils lui permettant de mesurer cette composante inflammatoire en pratique courante. L'essentiel du diagnostic et du suivi d'un patient asthmatique a longtemps reposé sur l'anamnèse et la mesure de la fonction respiratoire. Le développement de deux techniques qui permettent d'évaluer l'inflammation bronchique de façon non invasive

a révolutionné l'approche clinique des patients asthmatiques. Ces deux techniques sont, d'une part, la mesure de la cytologie des expectorations induites, et, d'autre part, la mesure du monoxyde d'azote dans l'air exhalé (exNO).

## L'ANALYSE DES EXPECTORATIONS INDUITES

Pendant longtemps, les expectorations n'ont été utilisées par le clinicien que pour identifier des agents bactériens ou des cellules tumorales. Au début des années 90, une équipe canadienne a développé une méthode d'induction par inhalation de liquide salin hypertonique à l'aide d'un nébuliseur ultrasonique conjointement à une méthode de traitement de l'échantillon par utilisation d'un mucolytique (le dethiotreitol) (4). L'effet de ces deux développements a été qu'il est devenu possible d'analyser la composition en cellules inflammatoires des voies aériennes de façon non invasive chez des sujets ne produisant pas d'expectorations spontanées (Fig. 1). L'inhalation de liquide hypertonique pouvant entraîner un bronchospasme, il est nécessaire de prémédiquer les patients asthmatiques avec du salbutamol et, encore mieux, d'ajouter du salbutamol dans l'aérosol de liquide hypertonique (5). L'application de cette technique sur un large échantillon de sujets sains a permis de déterminer les valeurs normales des différents types de cellules inflammatoires bronchiques (6). La mesure du pourcentage d'éosinophiles s'est révélée fiable et reproductible (7, 8). Une valeur d'éosinophiles supérieure ou égale à 3% est considérée comme anormalement élevée. De multiples travaux ont montré que les asthmatiques avaient des taux d'éosinophiles supé-

(1) Professeur, Chef du Service de Pneumologie, CHU de Liège.

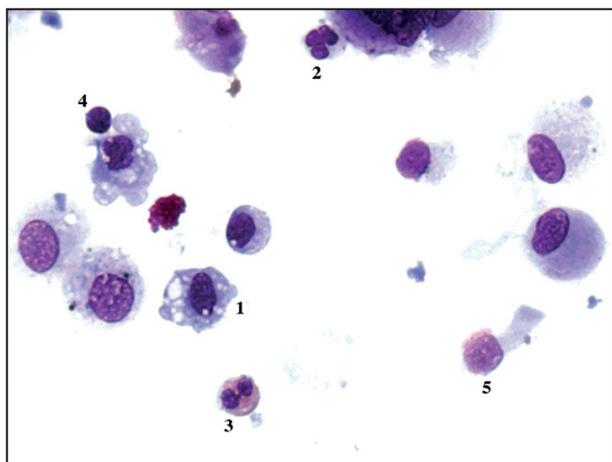


Figure 1. Cytologie d'expectoration induite après manipulation adéquate d'un échantillon. 1 : macrophage; 2 : neutrophile; 3 : éosinophile; 4 lymphocyte; c : cellule épithéliale bronchique.

rieurs à ceux de sujets sains (4, 9, 10). Lorsque l'asthme devient sévère, on observe souvent des taux accrus d'éosinophiles et/ou de neutrophiles (11). Les corticoïdes administrés en inhalation (12) ou par voie systémique (13) réduisent drastiquement le taux d'éosinophiles des expectorations, mais pas ceux des neutrophiles.

#### LA MESURE DU NO EXHALÉ

C'est aussi au début des années 90 que la technique de mesure du NO exhalé a été décrite pour la première fois (14). Elle consiste à mesurer la fraction de NO durant la phase de plateau alvéolaire obtenue au cours d'une expiration prolongée contre une résistance. Diverses et quelque peu imprécises au début, les méthodes de mesure se sont progressivement affinées et standardisées. La valeur de NO mesurée à la bouche est inversement proportionnelle au débit expiratoire. Il est donc essentiel de définir le débit expiratoire auquel la mesure est réalisée. Il est aujourd'hui recommandé de mesurer le NO exhalé à un débit expiratoire de 50 ml/sec. Les appareils commerciaux disponibles limitent le débit expiratoire autour de cette valeur grâce à des restricteurs de débit. Il existe aujourd'hui deux techniques principales de mesure. L'une par chémoluminescence (Fig. 2), l'autre par méthode électrochimique (15). L'intérêt de ces deux techniques réside dans le fait qu'elles sont totalement non invasives et qu'elles permettent une mesure instantanée («on line») ce qui est extrêmement utile dans la perspective d'une utilisation en routine clinique. La valeur du NO s'exprime en ppb ou part per billion ou en nl/l. Le NO mesuré est probablement le reflet d'une production essentiellement assurée par les cellules épithéliales sous l'effet



Figure 2. Appareil de mesure du monoxyde d'azote par chémoluminescence.

de la «NO synthase» inductible (16). Selon une étude que nous avons menée au CHU de Liège, les valeurs normales mesurées à un débit de 50 ml/sec chez l'adulte sont dans la plupart des cas (intervalle de confiance 95%) situées en dessous de 45 ppb (part per billion) (17) et la valeur moyenne est de 21 ppb. Chez des asthmatiques non fumeurs et ne recevant pas de traitement par corticoïdes, le taux de NO est accru par rapport à celui mesuré chez des sujets sains et est assez bien corrélé à celui des éosinophiles des expectorations (18). L'inhalation de corticoïdes réduit rapidement (endéans 48h) et fortement le taux de NO exhalé (19).

#### INTÉRÊT DANS LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'asthme n'est pas toujours facile à faire. Le diagnostic repose classiquement sur les symptômes de toux, de dyspnée et de sifflements bronchiques associés à la démonstration d'une réversibilité du VEMS (volume expiratoire/seconde) d'au moins 12% et 200 ml après inhalation d'un  $\beta_2$  mimétique. Toutefois, chez bon nombre de sujets rapportant des symptômes d'asthme, la valeur du VEMS est dans les limites de la normale et la réponse au  $\beta_2$  mimétique n'atteint pas les critères demandés. Dans ces conditions, le test à la méthacholine est le test de choix pour démontrer une hyperréactivité bronchique (20). La mesure du NO exhalé ou des éosinophiles est une bonne alternative même si la signification physiopathologique de ces tests est différente de la mesure de la réactivité bronchique. Ces deux paramètres offrent des performances diagnostiques clairement supérieures à la traditionnelle observation des variations du débit expiratoire de pointe (20, 21).

## INTÉRÊT DANS LE CHOIX DU TRAITEMENT

La prise de corticoïdes inhalés comme traitement d'entretien de l'asthme est aujourd'hui recommandée de façon absolue et elle a sans doute contribué à réduire la mortalité par asthme au cours des 15 dernières années (22). Toutefois, il semble bien que les patients qui répondent bien aux corticoïdes inhalés après une période de 6 à 8 semaines sont essentiellement ceux chez qui le taux d'éosinophiles est supérieur ou égal à 3% (23). Cette proportion représente environ deux tiers des patients (24). Ceci revient à dire que l'effet des corticoïdes inhalés est faible ou absent chez un tiers des patients. L'utilité ou l'inutilité des corticoïdes inhalés à long terme chez ces patients pour prévenir les phases d'exacerbations n'a pas encore été investiguée, mais est une question importante de recherche clinique.

De façon analogue, la mesure du NO semble capable de prédire la réponse à court terme à l'égard des corticoïdes inhalés. Ainsi, les asthmatiques ayant des taux de NO exhalé supérieurs à 47 ppb sont ceux qui montreront une régression rapide des symptômes et une amélioration de la fonction respiratoire. Les autres ont des réponses pratiquement insignifiantes (25). Aucune étude n'a cependant démontré que d'autres thérapeutiques étaient supérieures aux corticoïdes inhalés dans ce cas de figure.

## INTÉRÊT DANS LE MONITORING

C'est, sans doute, dans le suivi et l'ajustement des doses de corticoïdes inhalés que ces techniques d'investigation ont montré les résultats les plus convaincants. Dans une étude capitale portant sur 74 asthmatiques modérés à sévères, Green et coll ont comparé deux stratégies d'ajustement des doses de corticoïdes inhalés sur une période de 1 an avec comme variable principale le taux d'exacerbations sévères (26). La première stratégie dite «classique» consistait à ajuster la dose de corticoïdes inhalés en fonction des symptômes et des valeurs fonctionnelles respiratoires. C'est ce que la plupart des cliniciens font en pratique courante. Dans la deuxième stratégie dite «des expectorations», les doses de corticoïdes inhalés étaient ajustées exclusivement sur le taux des éosinophiles dans les expectorations, l'objectif étant de maintenir une valeur d'éosinophiles inférieure à 3%. Ainsi lorsque le taux des éosinophiles était supérieur à 3%, la dose de corticoïdes était majorée. A l'inverse, lorsque le taux d'éosinophiles était inférieur à 1%, la dose de corticoïdes était diminuée, et maintenue stable pour un taux entre 1 et 3%

et ce, quel que fût l'état symptomatique et fonctionnel respiratoire du patient. La stratégie des expectorations s'est révélée plus efficace pour réduire les exacerbations et les hospitalisations sans augmenter la charge totale de corticoïdes. Une étude plus récente et d'un «design» assez similaire, mais utilisant cette fois la valeur du NO comme guide de la corticothérapie inhalée, a montré que l'ajustement des corticoïdes inhalés sur base de la valeur de NO permettait une réduction de la dose de corticoïdes sans compromettre le contrôle de l'asthme (27).

## CONCLUSION

La mesure de la composante inflammatoire bronchique de l'asthme est aujourd'hui devenue possible en pratique clinique. La prise en compte des paramètres inflammatoires est un atout incontestable dans le diagnostic et le suivi de patients asthmatiques. La mesure du NO exhalé est une aide précieuse au diagnostic d'asthme léger à modéré et permet de prédire la réponse à court terme à une cure de corticoïdes inhalés. La mesure des éosinophiles dans les expectorations a démontré sa grande utilité dans la prise en charge thérapeutique des asthmatiques modérés à sévères. On peut espérer que les autorités publiques de notre pays en prendront conscience et accepteront un jour de valoriser ces techniques qui restent actuellement peu utilisées chez nous pour des raisons financières.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al.— Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1990, **142**, 434-457.
2. Global Initiative for Asthma.— National Heart and Lung Institute, National Institutes of Health USA, and the world health Organization. Updated november 2006. Available at : <http://www.ginasthma.org>.
3. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, et al.— Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **103**, 232-237.
4. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al.— Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*, 1992, **47**, 25-29.
5. Delvaux M, Henket M, Lau L, et al.— Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax*, 2004, **59**, 111-115.
6. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, et al.— Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 1172-1174.
7. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al.— Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **154**, 308-317.

8. de Gouw HW, Smits HH, Sont P S, et al.— Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma. *Eur Respir J*, 1996, **9**, 2441-2447.
9. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA.— Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1993, **147**, 1126-1131.
10. Louis R, Shute J, Biagi S, et al.— Cell infiltration, ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **155**, 466-472.
11. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al.— The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **161**, 9-16.
12. Jatakanon A, Lim S, Chung KF, Barnes PJ.— An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J*, 1998, **12**, 1084-1088.
13. Claman DM, Boushey HA, Liu J, et al.— Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, **94**, 861-869.
14. Gustafsson L, Leone AM, Persson MG, et al.— Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, **181**, 852-857.
15. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 912-930.
16. Kharitonov SA, Barnes PJ.— Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1996, **51**, 533-537.
17. Heinen V, Claeys M, Louis R.— Le monoxyde d'azote exhalé : un nouveau biomarqueur des pathologies respiratoires. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 37-42.
18. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al.— Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*, 1998, **53**, 91-95.
19. Silkoff PE, McClean P, Spino M, et al.— Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*, 2001, **119**, 1322-1328.
20. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, et al.— A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*, 2002, **121**, 1051-1057.
21. Smith, AD, Cowan JO, Filsell S, et al.— Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **169**, 473-478.
22. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al.— Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 332-336.
23. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al.— Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*, 2007, **62**, 1043-1049.
24. Louis R, Sele J, Henket M, et al.— Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*, 2002, **57**, 907-912.
25. Smith, AD, Cowan JO, Brassett KP, et al.— Exhaled nitric oxide : a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 453-459.
26. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al.— Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1715-1721.
27. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al.— Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2163-2173.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.