

Quels outils en 2007 pour mesurer l'inflammation dans l'asthme de l'enfant ?

What methods can we use to measure inflammation in the asthmatic child?

C. Marguet*, S. Ghdifan, L. Couderc, M. Lubrano

Unité de pneumologie et allergologie pédiatrique - CRCM, département de pédiatrie médicale, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

Disponible sur Internet le 1 octobre 2007

Résumé

Les EFR restent le meilleur outil pour évaluer l'inflammation sous-jacente et particulièrement l'analyse des débits distaux. La difficulté réside à différencier les obstructions des petites voies aériennes réversibles sous traitement des séquelles définitives de viroses précoces. La généralisation de la mesure de la fraction exhalée du NO en fait un outil accessible et séduisant. Malgré de nombreuses études, essentiellement chez l'adulte, son utilisation dans la prise en charge de l'asthme reste à préciser. Les valeurs seuils permettant les adaptations du traitement de fond sont mal définies et les stratégies basées sur les variations de la FeNO ne permettent pas de réduire le nombre d'exacerbations, mais améliorent la gestion médicamenteuse et un meilleur contrôle de l'inflammation. Le compte des éosinophiles dans les expectorations est un outil intéressant dans la prévention des exacerbations, mais peu validé, applicable chez un asthmatique sur deux et dont la réalisation impose une disponibilité du laboratoire de cytologie. Enfin, sont abordées les données récentes fournies par les biopsies bronchiques chez l'enfant ayant un asthme difficile à traiter.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Pulmonary function tests remain the best method to assess underlying bronchial inflammation, particularly distal airway flow. However, these tests are limited in their ability to differentiate treatment-reversible small airway obstruction from definitive remodeling related to a viral infection. The increased availability of the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO) measurement means that this method is accessible and attractive. In spite of a number of studies, mainly in adults, its use in the management of asthma needs more investigation. Threshold values that permit optimum management are poorly defined, and strategies based on variations of FeNO do not result in reduction of the number of exacerbations, although they do permit better control of drug use and better control of inflammation. Sputum eosinophil counts are of interest for the prevention of exacerbations, although while not well validated they may be useful in some asthmatic children. Also, they require an experienced cytology laboratory. Finally, recent data on bronchial biopsies in children with difficult-to-treat asthma will be summarized.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Inflammation ; EFR ; Biopsies bronchiques

Keywords: Asthma; Inflammation; Bronchial biopsy; Pulmonary function tests

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies aériennes et de nombreuses cellules sont concernées, celles de l'épithélium, de la sous-muqueuse et également les cellules musculaires et une participation endothéliale vasculaire. Les objectifs du traitement de l'asthme ont été récemment revus de façon à obtenir le

contrôle de la maladie. Ce contrôle inclut l'amélioration des symptômes et des fonctions respiratoires. Le contrôle optimal est souhaité chez l'enfant, car réalisable avec une disparition des symptômes et une normalisation des fonctions respiratoires et une vie sociale normale. Par ailleurs, l'asthme est une maladie dont l'évolution à long terme se caractérise pour deux tiers des patients par des rémissions de durée variable. Ces rémissions laissent supposer un contrôle des mécanismes physiopathologiques de l'asthme, donc de l'inflammation. Une des questions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.marguet@chu-rouen.fr (C. Marguet).

actuelles est la pertinence d'ajouter le contrôle de l'inflammation aux objectifs de traitement. L'objet de cette revue est d'évaluer si les outils actuellement à notre disposition peuvent permettre au clinicien d'atteindre ce nouvel objectif. Deux situations se présentent cependant au clinicien : l'asthme facile à traiter et l'asthme difficile à traiter ou asthme sévère. Dans le premier cas, contrôler l'inflammation apparaît un paramètre supplémentaire accessible, mais est-il pertinent ? Dans le second cas, le mécanisme physiopathologique est mal appréhendé et évaluer l'inflammation est une aide à la compréhension de ces formes qui concernent 5 % des asthmatiques.

1. Les outils de mesure de l'inflammation pouvant aider à la prise en charge de l'asthme

Trois outils sont à la disposition du clinicien : la mesure des fonctions respiratoires, la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) et le compte des éosinophiles dans l'expectoration.

1.1. La mesure des fonctions respiratoires

Le syndrome obstructif qui caractérise l'asthme est secondaire à une réduction du calibre des voies aériennes, dynamique via l'hyperréactivité bronchique (HRB) et par l'épaississement de la paroi bronchique via l'inflammation. Ce chapitre fait la synthèse de recommandations émises par la société pédiatrique de pneumologie et allergologie [1] sur les EFR de l'enfant qui sont réalisables dès quatre ans et systématiques dès six ans. L'hyperréactivité bronchique est indirectement décelée par le test de réversibilité aux bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA), systématique chez l'enfant. Une réversibilité de 12 % du Vems est significative. Plusieurs arguments supportent l'hypothèse que l'HRB dans l'asthme est un phénomène également inflammatoire : elle est corrélée au recrutement d'éosinophiles dans l'expectoration chez l'enfant comme chez l'adulte, elle est contrôlée par les corticoïdes inhalés (CSI) et les tests de bronchoprovocation non allergiques s'accompagnent d'une inflammation cellulaire, variable selon le facteur déclenchant, à éosinophiles et/ou à polynucléaires neutrophiles [2]. À l'inverse, une réduction du calibre bronchique essentiellement secondaire à l'inflammation bronchique ne sera pas réversible après inhalation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Celle-ci peut être restaurée après un test aux corticoïdes oraux (1 mg/kg/j de prednisone ou prednisolone pendant 15 jours). En pratique, ce test n'est réalisé qu'en cas de doute diagnostique ou pour définir un asthme difficile à traiter. Enfin, le syndrome obstructif peut précéder tous symptômes reflétant, dans certains cas, une inflammation sous-jacente liée à des facteurs agressifs comme le tabac per ou post gestationnel ou les infections materno-fœtales [3]. Les recommandations dans l'interprétation des fonctions respiratoires chez l'enfant [1] insistent sur les petites voies aériennes avec l'étude du DEM_{25-75} et du DEM_{50} et de la forme de la courbe débit-volume. La réversibilité peut également être constatée au niveau des petites bronches bien que le seuil de significativité ne soit pas standardisé. L'atteinte obstructive des petites voies aériennes est plus longue à

disparaître et la normalisation des débits sur les petites voies aériennes est un des objectifs du contrôle de l'asthme chez l'enfant. Les mesures des résistances des voies aériennes sont accessibles chez l'enfant avec différentes méthodes : résistance par oscillation forcée à la fréquence de 5 Hz, résistances par interruption de débits (Rint), résistances spécifiques des voies aériennes (Raw). Une élévation de celle-ci de 140–150 % ou une diminution de 40 % après un test aux BDCA signe une atteinte obstructive. Enfin, l'inflation pulmonaire évaluée par la mesure des volumes (CRF, VR) et la réversibilité de celle-ci après un test aux BDCA sont des mesures fonctionnelles complémentaires indispensables lorsque la courbe débit-volume est normale ou normalisée chez un asthmatique.

1.1.1. Limites des EFR pour évaluer la composante inflammatoire de l'asthme

Si l'existence d'un syndrome obstructif proximal est, par définition, un facteur de non contrôle de l'asthme, cela n'est pas toujours le cas pour les atteintes distales. En effet, dans les études de cohorte, la normalisation des débits n'apparaît pas possible chez tous les patients, certains conservant un syndrome obstructif, comme si « tout se jouait avant trois ans ». L'étude de la cohorte de Tucson a montré que les enfants ayant un asthme du nourrisson transitoire, c'est-à-dire viro-induit, gardaient des séquelles fonctionnelles respiratoires similaires à celles mesurées chez les enfants ayant un asthme persistant [4]. Cela pointe la limite de l'objectif « normaliser les fonctions respiratoires », le remodelage bronchique pouvant survenir de façon précoce et peut être de façon irréversible. Les questions qui restent en suspens sur le plan pratique sont les suivantes : quand peut-on différencier séquelles fonctionnelles distales ou absence de normalisation par traitement insuffisant ? Quels sont les profils des patients à risque de séquelles et de ceux qui peuvent récupérer des fonctions respiratoires *ad integrum* ? De plus, il n'existe pas toujours une corrélation entre les fonctions respiratoires normales et les autres marqueurs de l'inflammation. La persistance de l'inflammation a été clairement démontrée dans l'asthme léger [5], où les EFR sont peu ou non altérées par définition. À l'inverse, dans l'asthme sévère de l'enfant, le remodelage bronchique histologique apparaît de façon précoce et est indépendant de l'âge, la durée des symptômes, les fonctions respiratoires ou l'inflammation éosinophilique [6,7].

1.2. La mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote endogène (FeNO)

Parmi toutes les techniques décrites pour rechercher et mesurer des marqueurs de l'inflammation dans les exhalats, la mesure du NO s'avère être la plus facile et reproductible. Les autres sont coûteuses et non standardisées, elles ne seront pas discutées dans cette revue. La production du NO endogène par l'épithélium respiratoire est, en effet, inductible par de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et reflète l'existence d'une inflammation persistante. Des recommandations, au même titre que les autres explorations respiratoires sont publiées et régulièrement mises à jour [8]. La mesure se fait *on*

line et est réalisable dès l'âge de six ans. Elle nécessite une coopération, car elle doit se faire à débit constant, pendant quatre secondes afin d'obtenir un plateau d'au minimum deux secondes, contre pression de 5 cm à 15 cm H₂O pour éviter la contamination rhinosinusienne. La reproductibilité est acquise pour un coefficient de variation moins de 10 %. La mesure à différents débits permet de mesurer les concentrations de NO dans le compartiment alvéolaire et bronchiolo-alvéolaire, qui sont faibles chez le sujet sain voire proche de zéro selon l'approche mathématique prise en considération [9]. En pratique courante, la mesure du NO des voies conductrices se fait à 50 ml/s et s'exprime en ppb. Pour Buchwald et al. [10], la mesure a été obtenue avec succès chez 40 % des enfants âgés de quatre ans et chez 100 % de ceux âgés de dix ans. De façon plus récente, la mise sur le marché d'appareils de mesure ambulatoire offre la possibilité d'utiliser la FeNO au même titre que les courbes débits volumes, ces mesures ne se font qu'à un seul débit de 50 ml/s et mesure uniquement la concentration du NO des voies aériennes.

1.2.1. Interprétation de la FeNO et valeurs normales

Quelques études rapportent des valeurs chez l'enfant sain et non atopique [10–13]. Si une concentration au-delà de 25 ppb apparaît de façon certaine comme élevée, les valeurs seuils nécessaires à toutes interprétations d'un examen complémentaire sont susceptibles de se modifier au cours des prochaines années. Il est habituellement retenu moins de 15 ppb chez le jeune enfant et moins de 25 ppb chez l'adolescent et l'adulte. Une variation de 4 ppb dans le suivi d'un patient est significatif d'après l'étude menée par l'équipe de Barnes [10]. Les variations de la FeNO dépendent de l'âge [11] et plus récemment de la taille [13] entre 120 et 180 cm. Dans cette étude, le 95^e percentile est à 15 ppb à 8 ans (120 cm) et 20 ppb à 12 ans (150 cm). L'hypothèse la plus probable de ces variations est l'augmentation des volumes pulmonaires et de la surface respiratoire. L'analyse des trois études pédiatriques proposant l'utilisation de la FeNO dans la prise en charge de l'asthme au quotidien [14–16], ajoutée à l'étude de Smith et al. [17] chez l'adulte, montrent que le seuil relevant d'une application clinique dans la prise en charge de l'asthme au quotidien se situe au dessus de 30 ppb, sauf pour la plus récente où un seuil de 23 ppb apparaît le plus pertinent [16].

Outre les considérations techniques propres à toutes mesures, l'interprétation pour le patient n'est pas aussi simple. Le facteur le plus important de variation est le terrain atopique. La corrélation entre la FeNO et les éosinophiles est largement démontrée au point de considérer de façon excessive la mesure du NO exhalée comme un reflet strict de l'inflammation à éosinophiles [18]. Mahut et al. [19] ont montré dans l'asthme grave que la FeNO était corrélée à l'éosinophilie mais aussi à d'autres marqueurs de l'inflammation comme les métalloprotéinases et le TGFβ stigmates du remodelage bronchique. Cependant, l'atopie est fréquente au sein de la population asthmatique et favorise un biais d'interprétation. De façon intéressante, les nouveau-nés de mère atopique ont une FeNO plus élevée que ceux nés de mère non atopique et ont un risque augmenté de 7,5 d'avoir une morbidité respiratoire. Un

risque identique (OR = 6,6) est trouvé chez les nouveau-nés de mère tabagique et ce risque est multiplié par 21 si les deux facteurs de risques sont associés [20]. L'autre facteur majeur dans l'interprétation est l'infection virale. La FeNO est augmentée lors des exacerbations, lesquelles sont virales dans au moins 60 % des cas chez l'enfant. Parallèlement, une augmentation de la FeNO a été démontrée lors d'infections virales, dont le rhinovirus, principal agent causal des exacerbations [21]. La persistance de l'élévation de la FeNO après une infection virale n'est pas connue. Ainsi, les difficultés d'interprétation de la FeNO réapparaissent chez l'asthmatique avec une rhinite infectieuse sans exacerbation ressentie, compte tenu de l'interrelation nez-bronches

1.2.2. FeNO et prise en charge de l'asthme

L'apport diagnostique n'a que peu d'intérêt compte tenu des nombreux facteurs d'interférences que nous venons de citer. En revanche, une élévation de la FeNO est supérieure à 25 ppb est un facteur prédictif de l'efficacité d'un traitement par CSI, non retrouvé pour le montelukast [22]. L'intérêt est d'utiliser cette mesure dans le contrôle de l'asthme et, par conséquent, dans la gestion médicamenteuse de celui-ci. Les études pédiatriques randomisées sont peu nombreuses. La première étude conduite avec cet objectif a été réalisée chez 95 adultes [17]. Le dessin de l'étude proposait une adaptation des doses de fluticasone soit en fonction de FeNO (seuil de 15 ppb) ou de l'absence de contrôle de l'asthme (groupe sans mesure de FeNO). Une fois contrôlé, le traitement était poursuivi avec un suivi de 12 mois et seule une augmentation des doses était autorisée. Le critère principal était le nombre d'exacerbations. La mesure du FeNO n'a pas permis de diminuer le nombre d'exacerbations, mais en revanche la dose de CSI administrée dans ce groupe s'est révélée moindre que dans le groupe témoin, suggérant une meilleure adaptation des doses. Pijnenburg et al. [14] ont réalisé une étude identique chez des enfants et adolescents âgés de 6–18 ans et atopiques. Le seuil décisionnel était plus élevé, à 30 ppb pour la FeNO. Les résultats montrent un avantage pour le groupe traité en fonction de la clinique et du FeNO avec moins d'exacerbations, un meilleur contrôle de l'inflammation (HRB moindre et FeNO plus faible) et un léger gain du Vems. En revanche, il n'y a pas eu de modification des posologies de CSI dans aucun des deux groupes. Cela peut s'expliquer par une sous-estimation du contrôle lors de leur inclusion, puisqu'il a été nécessaire d'augmenter les posologies lors des trois premiers mois chez ces patients considérés comme stables. Fritsch et al. [16] ne constatent pas non plus une diminution du nombre d'exacerbations, mais les débits distaux s'améliorent et la dose totale de CSI réduite. Pour ces auteurs, le seuil de 23 ppb apparaît être le plus pertinent pour prédire les exacerbations avec, cependant, une sensibilité et spécificité insuffisantes (80 et 60 %) et une valeur prédictive positive à 53 %. Récemment, une étude chez l'adulte a choisi le seuil de 26 ppb [23]. Elle rapporte une amélioration de l'inflammation dans le groupe traité en fonction de FeNO et confirme l'absence d'efficacité sur la réduction des exacerbations et sur les posologies de CSI, malgré une dose totale de CSI plus faible administré aux patients du groupe FeNO. Dans cette étude,

cette stratégie apparaît être essentiellement bénéfique aux patients les plus inflammatoires avec plus de 3 % d'éosinophiles dans les crachats et FeNO supérieure à 26 %. Ces résultats, bien qu'incomplètement négatifs, soulèvent la question de la valeur prédictive de FeNO vis-à-vis des rechutes et du risque de non contrôle de l'asthme. Dans l'étude CAMP, les auteurs avaient mis en évidence une ascension rapide du NO dès l'arrêt des CSI [24]. Lors d'une étude observationnelle, donc proche de la pratique clinique, Zacharasiewicz et al. [13] rapportent quatre semaines après la réduction de CSI, une valeur prédictive négative supérieure à 90 % pour les exacerbations si la FeNO est inférieure à 22 ppb et identique si la FeNO est inférieure à 35 ppb, alors que les valeurs prédictives positives sont inférieures à 50 %. Pijnenburg et al. [25], dans une étude observationnelle, constatent que la valeur de FeNO à 49 ppb a la meilleure sensibilité (71 %) et spécificité (93 %) pour prédire une rechute dans les six mois. Chez l'adulte, une élévation de la FeNO dans deux semaines précédentes est un facteur prédictif d'exacerbations [26]. En conclusion, la mesure de la FeNO est d'un faible apport diagnostique, diminue sous traitement par CSI et augmente à l'arrêt de celle-ci, pouvant être ainsi un bon marqueur d'observance, reflète la sévérité de l'asthme lorsque les valeurs sont très élevées, supérieures à 50 ppb et une valeur inférieure à 25 ppb est attendue si l'asthme est considéré comme contrôlé. Si la FeNO élevée est une indication à un traitement par CSI, son utilisation dans l'adaptation du traitement nécessite d'autres études. Celles-ci doivent tenir compte du type de traitement, les patients dans l'étude de Smith et al. [17] n'ayant pas de bronchodilatateurs de longue durée d'action, de l'âge des patients ; le seuil de 25 ppb étant certainement trop élevé pour des enfants de six ans.

2. Le compte des cellules éosinophiles dans les expectorations

L'éosinophile est considéré comme un marqueur de la sévérité de l'asthme et de l'inflammation bronchique sous-jacente. De nombreuses études chez l'adulte se sont intéressées à quantifier les éosinophiles dans les sécrétions bronchiques, lavages bronchoalvéolaires et biopsies tissulaires. Toutes ces études concordent pour estimer que la présence d'éosinophiles est un marqueur d'inflammation et peut être utile en clinique. La méthode non invasive consiste en collecter des sécrétions bronchiques et de réaliser une numération cellulaire sur ce prélèvement. Des recommandations ont été émises afin de répondre à des normes de qualités et de standardisation des résultats [27]. La qualité du prélèvement est essentielle et le recueil des sécrétions se fait après inhalation de sérum hypertonique à 3 ou 4,5 % ou si le sujet est à haut risque de bronchospasme avec du sérum isotonique à 9 %. Les nébulisations sont répétées toutes les 5 min jusqu'à obtention des expectorations. Elles nécessitent une prévention par inhalation de BDCA et une surveillance du Vems. Les différentes études chez l'enfant montrent une excellente tolérance de l'induction des expectorations par le sérum salé. La difficulté réside dans le recueil des sécrétions par une

expectoration spontanée en limitant la contamination salivaire et dans la disponibilité du laboratoire de cytologie pour réaliser l'examen. Les critères de qualité sont la présence de macrophages dans les sécrétions obtenues, preuve d'une origine des voies aériennes inférieures et la possibilité de compter au moins 400 cellules non squameuses. La définition de l'éosinophilie est généralement admise pour une proportion supérieure à 1 % (ou ≥ 2 %) [28]. Le nombre de cellules squameuses, reflet de la contamination cellulaire doit être dans l'absolue supérieure à 20 % de la cellularité totale. Mais Simpson et al. [29] ont montré que le résultat n'était pas modifié tant que le pourcentage était inférieur à 70 %. Globalement, les échecs sont de 20 à 25 % chez l'enfant.

2.1. Intérêt dans la prise en charge de l'asthme

Très récemment, une analyse systématique s'est intéressée à ce sujet [30]. Sur 221 études, seules trois ont été retenues car randomisées et insuffisamment informative sur la clinique ! Aucune de ces études n'est pédiatrique. La conclusion est pour l'adulte d'une adaptation thérapeutique est possible en fonction de l'éosinophilie de l'expectoration. Cette prise en charge réduit de moitié le nombre et la fréquence des exacerbations dans le groupe suivi sur ce marqueur et allonge le délai de la première. Paradoxalement, les études chez l'enfant sont rares. Elles montrent que plus l'enfant est symptomatique, plus il a de risque d'avoir des éosinophiles dans l'expectoration [31], mais aucune étude ne permet de déterminer la valeur prédictive de cette éosinophilie. Cette même équipe a montré que le pourcentage d'éosinophiles est plus élevé dans les asthmes fréquents ou persistants que dans l'asthme intermittent. Comme chez l'adulte, la corticothérapie inhalée diminue de façon significative l'inflammation éosinophilique, laquelle réapparaît à l'arrêt du traitement [24]. Sa présence peut aider également dans les cas difficile d'asthme. Une étude est particulièrement intéressante, ciblant des touseurs chroniques. Si ceux-ci ont un pourcentage d'éosinophiles supérieure à 8,5 %, la VPP est de 77 % de faire une crise d'asthme et s'il est inférieure à 2,5 %, la VPN est de 85 % [32]. Une autre question est de savoir si cet outil de mesure de l'inflammation est universel. Tous les asthmes ne sont pas à éosinophiles et nous n'avons retrouvé une éosinophilie dans le lavage bronchopulmonaire que dans 57 % des cas. Downes et al. [28] se sont appliqués à pondérer l'asthme non éosinophilique chez l'enfant, en tenant compte des études histologiques, de LBA ou dans les expectorations réalisées chez des patients tout venant, car d'autres études ciblent des enfants à risque d'atopie ou atopiques. Dans deux études, une éosinophilie est trouvée respectivement dans 20 et 9,7 % des témoins. L'évaluation de l'asthme non éosinophilique est d'environ 50 % chez l'enfant. Par ailleurs, l'éosinophile n'est pas une cellule recrutée uniquement dans l'asthme et il est maintenant démontrée qu'une inflammation éosinophilique est présente au cours d'inflammation virale [33], cette cellule ayant un rôle de défense probable dans ce contexte infectieux. A contrario, Wood et al. [34] ne retrouvent pas cette inflammation quatre semaines après l'épisode aigu, malgré des EFR non normalisées ; les pourcentages d'éosinophiles sont

identiques à ceux du groupe asthmatique stable. En conclusion, des études sont encore nécessaires et de plus, cet outil n'est pas universel.

Comme corolaire, le dosage de l'ECP, protéine cationique de l'éosinophile pourrait être un marqueur utile dans l'évaluation de l'asthme. Son dosage est standardisé et les valeurs normales connues, supérieure à 20 µg/L dans le plasma et inférieure à 2 µg/L dans les sécrétions des voies aériennes. La difficulté de son utilisation résulte du fait qu'il s'agit d'un excellent marqueur de l'atopie et augmente lors des tests de provocations aux allergènes. Si dans l'asthme, l'ECP mesurée dans les sécrétions des voies aériennes est bien corrélée à l'éosinophilie, l'ECP est également un excellent marqueur de l'inflammation bronchique à polynucléaires neutrophiles [35], au décours des infections virales ou lors du tabagisme [36]. Les concentrations d'ECP sont modifiées par les corticoïdes inhalés et également par le montelukast. Ainsi, l'ECP plasmatique augmente en cas de non observance. Mais en pratique, malgré quelques études, l'intérêt pour la prise en charge individuelle d'un asthmatique reste à démontrer, les variations constatées étant faibles.

2.2. Comptage des autres cellules

Il est maintenant bien démontré que les polynucléaires neutrophiles sont un marqueur d'asthme sévère ou mal contrôlé. Cependant, aucune étude ne permet de discuter son intérêt dans la prise en charge de l'asthme.

3. Les nouvelles approches pour améliorer les connaissances physiopathologiques de l'asthme

Les progrès réalisés dans la prise en charge de l'enfant ont permis de constater qu'à l'identique de l'adulte, il y avait des enfants ayant un asthme difficile à traiter. Bien que peu nombreux, de 5 à 10 %, selon les définitions, ils justifiaient d'améliorer les connaissances physiopathologiques de leur maladie afin d'améliorer leur prise en charge. Ainsi, des techniques jugées invasives ont été autorisées par les comités de protection des personnes soit dans le cadre d'une endoscopie médicalement justifiée avec réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire et des biopsies bronchiques, soit par des investigations radiologiques. Couplées aux techniques déjà décrites, elles permettent une mesure plus précise de l'inflammation. Cependant, les résultats disponibles ne proviennent essentiellement que de deux équipes.

3.1. Le lavage bronchoalvéolaire

Parmi les études les plus récentes, il est couplé à des biopsies dans l'asthme sévère. Les études du LBA concernent trois types de populations d'asthmatiques : tout venant, avec un facteur de risque d'atopie ou atopique et dans l'asthme sévère ou difficile à traiter. Les principaux apports physiopathologiques sont la présence d'éosinophiles, en particulier chez l'atopique, le rôle majeur des polynucléaires neutrophiles chez l'enfant et enfin, la possibilité d'évaluer des marqueurs pro-inflammatoires comme les cytokines, chémokines, etc. Malheureusement, la plupart

des études décrivent des profils inflammatoires sans lien avec la clinique. Un point constant est l'élévation de l'interféron-gamma chez l'enfant asthmatique. Nous avons montré une relation étroite entre l'inflammation à polynucléaire et la sévérité de l'asthme [37]. Contrairement à l'adulte, la corrélation des symptômes avec l'inflammation éosinophilique mesurée avec le LBA n'a jamais été démontrée. Il existe, en revanche, une corrélation entre l'éosinophilie du LBA et la FeNO [38].

3.2. Les biopsies bronchiques

Réalisée au cours d'une endoscopie bronchique soit par tube rigide, soit par un fibroscope avec un canal de calibre de 2 mm minimum. Des recommandations sont émises pour le traitement du matériel biopsié et l'interprétation de celui-ci [39]. Sur le tissu ainsi recueilli, plusieurs mesures peuvent être réalisées : analyse de la composante cellulaire, marquage cellulaire, analyse structurale avec, en particulier, la mesure de l'épaisseur de la membrane basale, le nombre et la structure des vaisseaux, l'épaisseur du muscle lisse. La synthèse des résultats obtenus confirme, en outre, l'existence d'un remodelage bronchique chez ces enfants, avec un épaississement de la membrane basale au moins équivalente à ce qui est observée chez l'adulte [40]. Pour la mesure de l'inflammation, les différentes équipes confirment l'existence d'une inflammation mixte à éosinophile et à polynucléaires neutrophiles. Cette dernière prédomine chez les enfants symptomatiques. Ces études confirment l'existence de deux profils cellulaires lymphocytaires l'un Th₂ et l'autre Th₁. Pour de Blic et al. [7], le non contrôle de l'inflammation Th₂ explique la persistance des symptômes, résultat compatible avec ceux de Payne et al. [41] qui corrélaient la persistance de l'obstruction bronchique au nombre de L_T CD4+. En revanche, ces études mettent en exergue que les mesures non invasives ont une bonne valeur prédictive négative (89 %), mais faiblement positive pour déterminer la persistance d'une inflammation tissulaire chez ces enfants et adolescents ayant un asthme difficile à traiter [41]. Mais les valeurs prédictives sont dépendantes de la taille de la population étudiée, qui est faible ($n = 27$) dans ce contexte. L'autre point pratique est l'intérêt, déjà évoqué de mesurer la fraction alvéolaire du NO, qui est influencée par la persistance d'une inflammation tissulaire et corrélée aux débits distaux.

3.3. La tomographie densitométrique thoracique

Réalisée dans le cadre d'asthme difficile à traiter, les coupes millimétriques ont mis en évidence différentes anomalies qui ont toutes comme point commun de démontrer une atteinte des petites voies aériennes. Les bronches sont de calibre augmenté et anormalement visibles en périphérie, sans répondre aux critères de dilatations des bronches, avec une paroi épaissie signant l'existence d'une inflammation persistante ou d'un remodelage bronchique. L'existence de zones de ventilation hétérogène, encore mieux visibles sur des coupes en expiration confirme l'obstruction bronchiques distales, son étendue, mais n'évalue pas sa réversibilité. De nouveaux logiciels permettent de quantifier avec précision les zones emphysémateuses et de

proposer des scores très précis. Ces appareils sont encore du domaine de la recherche. Concernant les corrélations anato-radiologiques, les résultats sont discordants : l'épaississement de la membrane basale est corrélée avec l'épaississement de la paroi bronchique pour de Blic et al. [42], mais pas pour Saglani et al. [43]. Aucune corrélation n'est retrouvée entre le score tomométrique et les fonctions respiratoires. Si ce résultat était attendu pour le Vems, il est plus surprenant pour les débits des petites bronches.

4. Conclusion

La prise en charge de l'asthme de l'enfant reste actuellement basée sur la clinique et les fonctions respiratoires. Celles-ci sont le moyen le plus accessible et le mieux validé pour l'évaluation de l'inflammation sous-jacente et le clinicien doit tenir compte des débits des petites voies aériennes. La mesure de la FeNO est prometteuse, mais doit être validée par d'autres études cliniques et son intérêt est l'associer aux EFR. La mesure de l'inflammation éosinophilique dans les expectorations ne pourra pas être généralisée pour l'instant et ne peut être utile que chez un asthmatique sur deux. Les avancées dans les confrontations histologiques ouvrent des possibilités d'interprétation plus fiables de ces différents outils.

Références

- [1] Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. *Rev Mal Res* 2003;20:638–43.
- [2] Wang L, McParland BE, Paré PD. The functional consequences in structural changes in the airways. *Chest* 2003;123:3565–62S.
- [3] Young S, Arnott J, O'keeffe PT, Lesouéf Pn, Landau Li. The association between early life lung function and wheezing during the first two years of life. *Eur Respir J* 2000;15:151–7.
- [4] Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life. Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253–8.
- [5] Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, et al. Caractéristiques de l'asthme léger : épidémiologie descriptive et nature de l'inflammation bronchique. *Rev Mal Respir* 2006;23:13S17–28.
- [6] Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78–82.
- [7] De Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:94–100.
- [8] ATS/ETS. 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;171:912–30.
- [9] Mahut B, Delclaux C. Place de la mesure du NO expiré dans l'asthme. *Rev Mal Resp* 2006;23:6S37–43.
- [10] Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003;21:433–8.
- [11] Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, Silkoff PE, Bisgaard H. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1130–6.
- [12] Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:260–7.
- [13] Malmberg LP, Petay T, Haatela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, Makela MJ. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age. Children: determinants and height-adjusted. Reference values. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:635–42.
- [14] Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:831–6.
- [15] Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin AM, Li EM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077–82.
- [16] Fritsch M, Uxa S, Horak Jr F, Putschoegl B, Dehlink E, Szeplafalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:855–62.
- [17] 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;352:2163–73.
- [18] Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883–92.
- [19] Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, et al. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:252–6.
- [20] Latzin P, Kuehni CE, Baldwin DN, Roiha HL, Casaulta C, Frey U. Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1292–8.
- [21] Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:697–702.
- [22] Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Vernon M, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233–42.
- [23] Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231–7.
- [24] Covar RA, Cool C, Szeffler SJ. Progression of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:700–7.
- [25] Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jongste JCD. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215–8.
- [26] Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: Clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817–27.
- [27] Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866–9.
- [28] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:647–52.
- [29] Simpson JL, Timmins NL, Fakes K, Talbot PI, Gibson PG. Effect of saliva contamination on induced sputum cell counts, IL-8 and eosinophil cationic protein levels. *Eur Respir J* 2004;17:759–62.
- [30] Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art.No.: CD005603.10.1002/14651858.CD005603.pub2.
- [31] Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003;58:116–21.
- [32] Kim CK, Kimw JT, Kangz H, Yooz Y, Kohz YY. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1409–14.
- [33] Marguet C, Bocquel N, Benichou J, Basuyau JP, Hellot MF, ScD2, Laure Couderc L et al. Neutrophil but not Eosinophil inflammation is related to

- the severity of a first acute epidemic bronchiolitis in young infants. *Pediatr Immunol Allergy* (in press).
- [34] Wood LG, Powell H, Grissell T, Nguyen TTD, Shafren D, Hensley M, et al. Persistent airway obstruction after virus infection is not associated with airway inflammation. *Chest* 2007;131:415–23.
- [35] Marguet C, Dean TP, Basuyau JP, Warner JO. Eosinophil cationic protein & interleukin-8 levels in bronchial lavage fluid from children with asthma and infantile wheeze. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:27–33.
- [36] Koh GC, Shek LPC, Goh DYT, Van Bever H, David S-Q, Koh DSQ. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007;101:696–705.
- [37] Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533–40.
- [38] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JDM, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–7.
- [39] Jeffery P, Holgate S, Wenzel S. Methods for the assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:S1–7.
- [40] Marguet C. Place de la corticothérapie inhalée dans la prévention du remodelage bronchique : controverse : pour. *Rev Fr Allergol immunol Clin* 2003;43:437–41.
- [41] Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1286–91.
- [42] de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Lan Dang Duy T, Pierre Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:750–4.
- [43] Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, Ujita M, Jeffery PK, Owens C, et al. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respir Res* 2006;7:1–9.