Hôpital Européen Georges Pompidou

Service de Physiologie -
Explorations Fonctionnelles Respiratoires et du sommeil

Les outils diagnostiques de l'asthme

Sven GÜNTHER

sven.gunther@aphp.fr

28 février 2020

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS OUEST
Hôpital européen Georges-Pompidou

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Université de Paris

Suspecter l'asthme devant

- **Symptômes respiratoires** (gêne respiratoire, dyspnée, sifflements, oppression thoracique et toux):
  - Association de plusieurs symptômes
  - Aggravation la nuit et au réveil
  - **Caractère variable et réversible**
  - **Facteur déclenchant** des symptômes par les infections virales, l'exercice, l'exposition aux allergènes, les irritants, le rire, la pollution

- **Obstruction bronchique variable et réversible**, documentée par:
  - Existence de sibilants à l'auscultation
  - Réversibilité aux bronchodilatateurs d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) présent à l'état basal
  - TVO apparaissant après administration d'une dose modérée de métacholine quand il n'y a pas de TVO à l'état basal (hyperréactivité bronchique)

Plan

- Evaluation clinique et scores de symptômes

- EFR (définition trouble ventilatoire obstructif, réversibilité bronchique, test à la métacholine et distension pulmonaire)

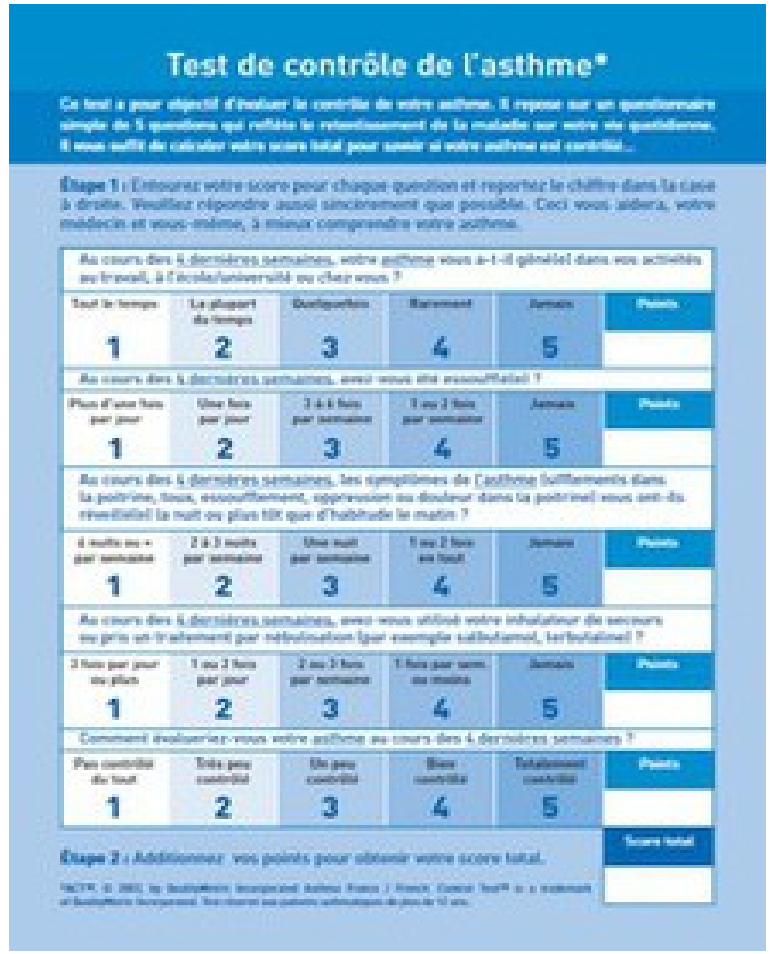
- Biomarqueurs :

    - Eosinophilie sanguin

    - FeNO

    - Expectorations induites

Le test de contrôle de l'asthme



Test de contrôle de l'asthme*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

Étape 1 : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évaluerez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
					Score total

Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.

Asthme contrôlé > 20 points

Plan

- Evaluation clinique et scores de symptômes

- EFR (définition trouble ventilatoire obstructif, réversibilité bronchique, test à la métacholine et distension pulmonaire)

- Biomarqueurs :

    - Eosinophilie sanguin

    - FeNO

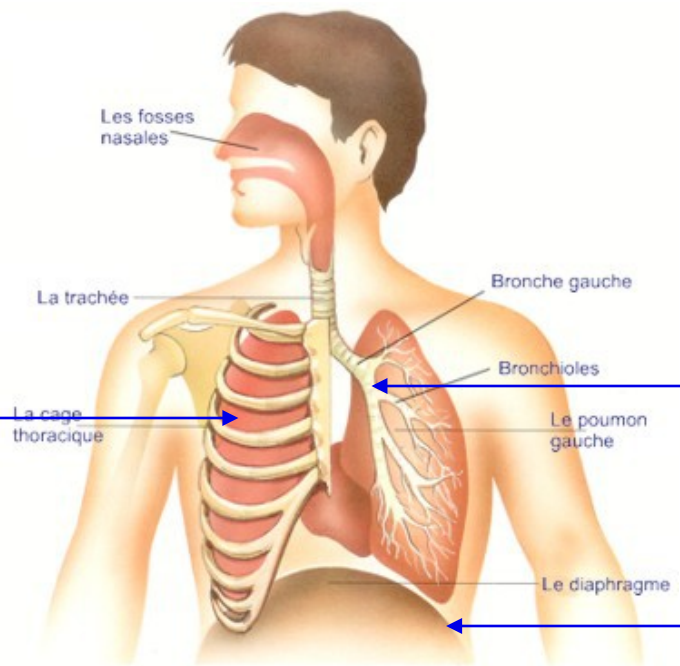
    - Expectorations induites

Epreuves fonctionnelles respiratoires : généralités

Elles consistent à mesurer :

- les **volumes pulmonaires** qui reflètent schématiquement les propriétés du parenchyme pulmonaire, de la cage thoracique et des muscles respiratoires.

- les **débits bronchiques** qui traduisent essentiellement la fonction des voies aériennes



Atteinte du parenchyme : fibrose, emphysème, … ***Mesure de Volumes***

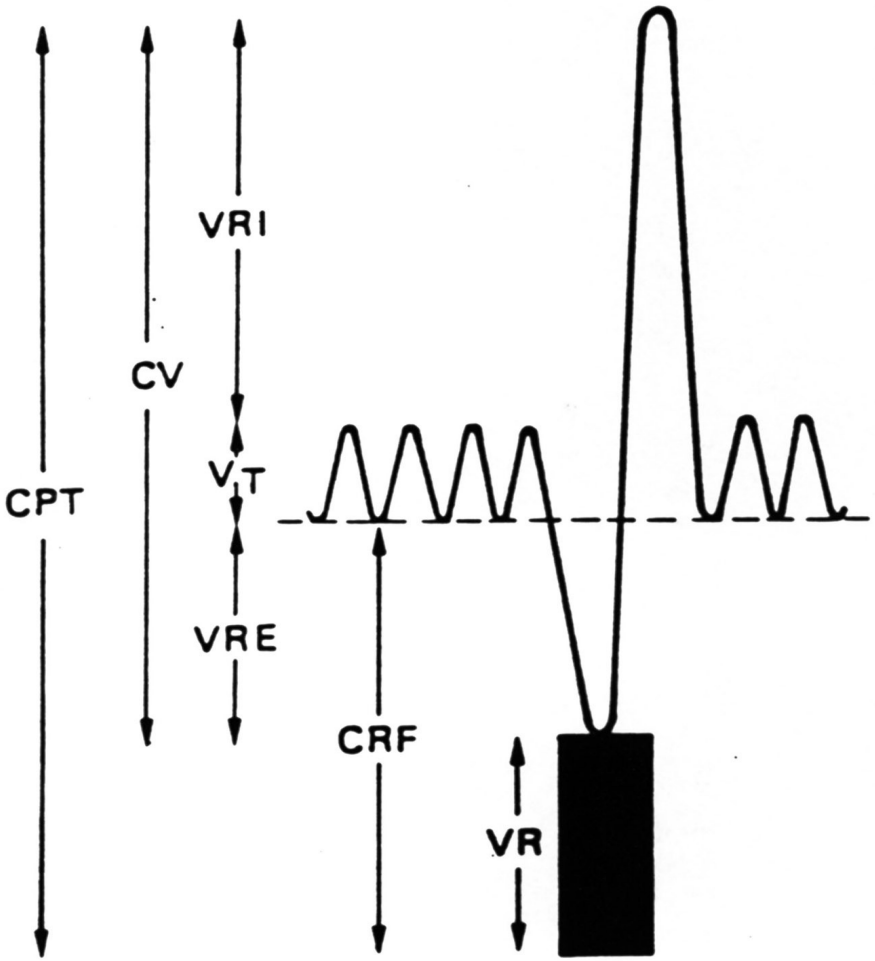
Modification du calibre des voies aériennes: obstruction: asthme, BPCO… ***Mesure des débits***

Atteinte du système mécanique actif: myopathie, spondylarthropathie… ***Mesure de Volumes***

Indications EFR

- Aide au diagnostic, diagnostic de gravité des maladies pulmonaires
- Suivi évolutif de la maladie, effets d'une thérapeutique
- Evaluation pré-opératoire
- Dépistage d'une affection respiratoire

Volumes pulmonaires



V_T = Volume courant ≈ 500 ml

VRE = Volume de Réserve Expiratoire ≈ 1,1 L

VRI = Volume de Réserve Inspiratoire ≈ 3 L

CV = Capacité Vitale = V_T+VRI+VRE ≈ 4,6 L

VR = Volume Résiduel ≈ 1,2 L

CPT = Capacité Pulmonaire Totale = VR+CV ≈ 6 L

CRF = Capacité Résiduelle Fonctionnelle = VR+VRE

Données chiffrées indicatives valables pour un homme d'environ 40 ans de taille moyenne 1,75m à 1,80m

Mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie corporelle

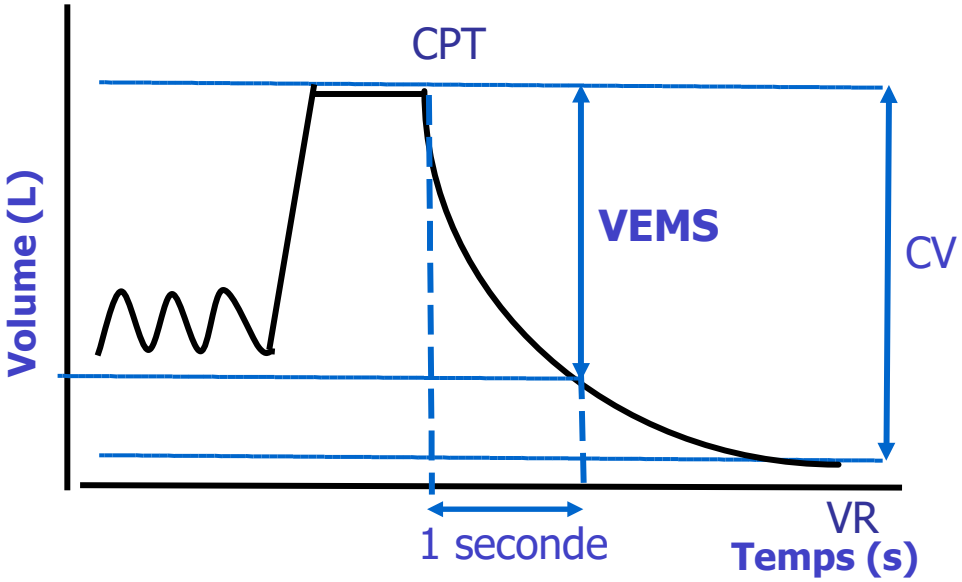
- Le pléthysmographe est un caisson dans lequel le patient est assis et qui permet de calculer les variations de volume du thorax.
- On mesure des variations de pression et on en déduit des variations de volume.
- C'est la méthode **la plus précise** de mesure des volumes pulmonaires, mais le matériel est **coûteux** et nécessite une **participation du patient**

Mesure des débits

Le débit le plus important est le **volume expiratoire maximal à la première seconde ou VEMS.**

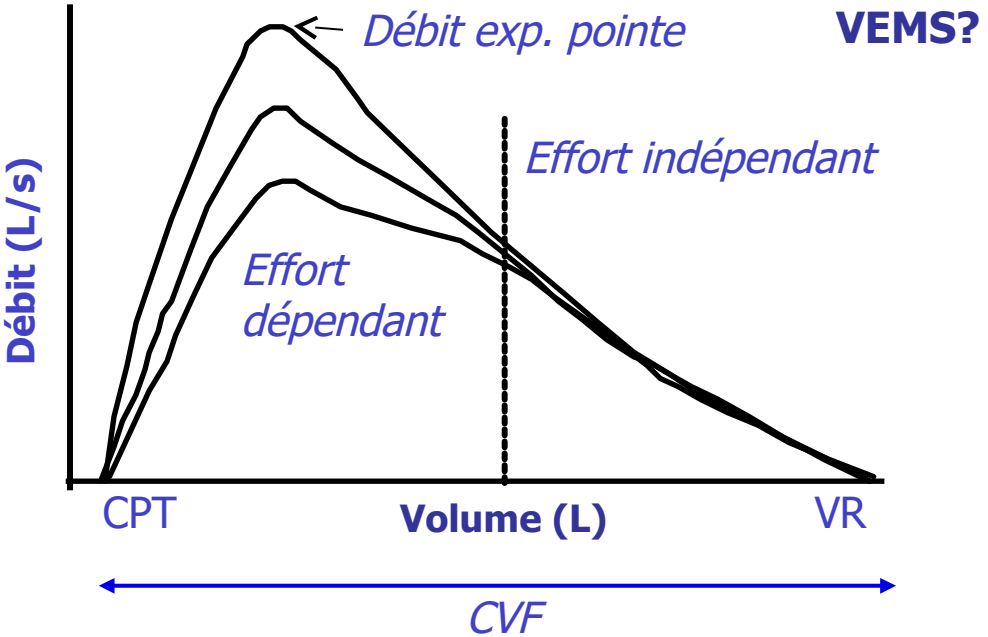
Le VEMS peut être obtenu à l'aide d'un spiromètre volumétrique ou d'un **spiromètre débitmétrique**, (par pneumotachographe). Le VEMS est alors obtenu lors de la réalisation d'une **courbe débit-volume**.

Courbe volume-temps



VEMS > 70-75% CV

Courbe débit-volume



Réalisation des EFR

- **Conditions d'accueil**: local calme, aéré

- **Droit d'information du patient:** explication du but de l'examen, explication des manœuvres respiratoires à réaliser

- **Recherche de contre-indications**
  - Pathologie cardio-vasculaire ou respiratoire décompensée
  - Pneumothorax (< 2mois)
  - Fracture de côte non consolidée
  - Hernie inguinale douloureuse
  - Intervention chirurgicale thoracique, abdominale ou ophtalmologique de moins de 6 semaines, décollement de rétine

- **Relevé de la taille et du poids**

Réalisation de l'examen: Courbe débit/volume

- **Conditions d'examen**

  position assise, position correcte du menton et du cou, pas de vêtements serrés, embout buccal, pince-nez, absence de fuites, instructions simples

- **Exécution des manœuvres** :

  3-4 cycles en respiration calme (volume courant) inspiration rapide et profonde, expiration sans pause: le plus vite, le plus fort et le plus longtemps possible (au moins 6 sec), reprise d'une inspiration et respiration normale, retrait de l'embout et du pince-nez

- **Encourager le patient**

  après chaque essai: commentaires sur l'épreuve et améliorations à apporter, accorder 1 min de repos entre chaque essai, obtenir 3 manœuvres acceptables (8 max)

L'exécution correcte des manœuvres nécessite un patient coopérant capable de bien comprendre les manœuvres à effectuer et un opérateur expérimenté.

Critères d'acceptabilité et de reproductibilité

Acceptabilité	Reproductibilité
• **Bon départ** Débit de pointe précoce Courbe en pointe au sommet non aplati • **Absence de toux** ou de fermeture de glotte • **Effort expiratoire suffisant et soutenu** • **Pas de fin prématurée** Expiration complète Durée expiration ≥ 6 secondes	• **Après 3 manoeuvres techniquement satisfaisantes** Pour le VEMS et la CVF : l'écart entre les valeurs les plus élevées doit être < 0.15L Courbes de forme similaire avec sommet non aplati • **Sinon poursuivre si possible jusqu'à** Obtention de ces critères Maximum de 8 manœuvres

Expression des résultats

Les volumes pulmonaires et débits expiratoires varient avec :

- **l'âge**
- **le sexe**
- **la taille**
- **l'ethnie**

Les valeurs observées sont rapportées à des **valeurs théoriques** obtenues chez des individus sains de même âge, de même sexe et de même taille.

Lors de l'interprétation, il est capital de prendre en compte la **qualité de réalisation des manœuvres** par le patient.

Interprétation des résultats

- **Recommandations internationales 2005:**
  - Normalité: donnée par l'intervalle de confiance à 90%
  - Limites de la normalité: entre Limite Inférieure de la Norme (LIN) et Limite Supérieure de la Norme (LSN)

- **En pratique :** Les valeurs observées peuvent être considérées comme pathologiques si elles sont **inférieures ou égales à 80 % des valeurs théoriques.**

Les anomalies des index spirographiques ne sont pas spécifiques d'une pathologie déterminée.

Interprétation des résultats

Existe-t-il une anomalie des débits bronchiques?

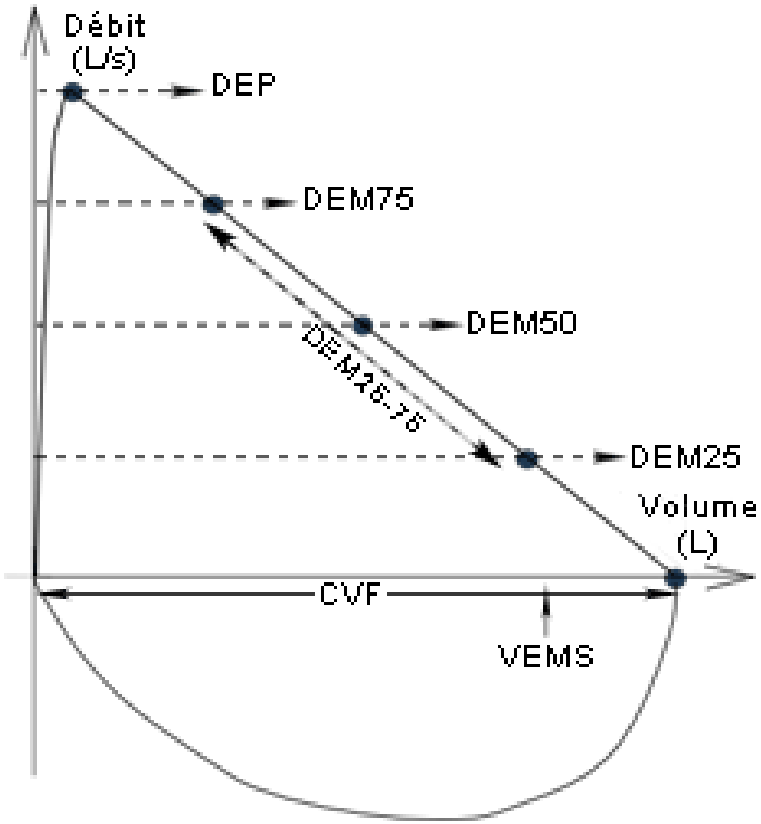
Si VEMS/CV < LIN: Trouble ventilatoire obstructif

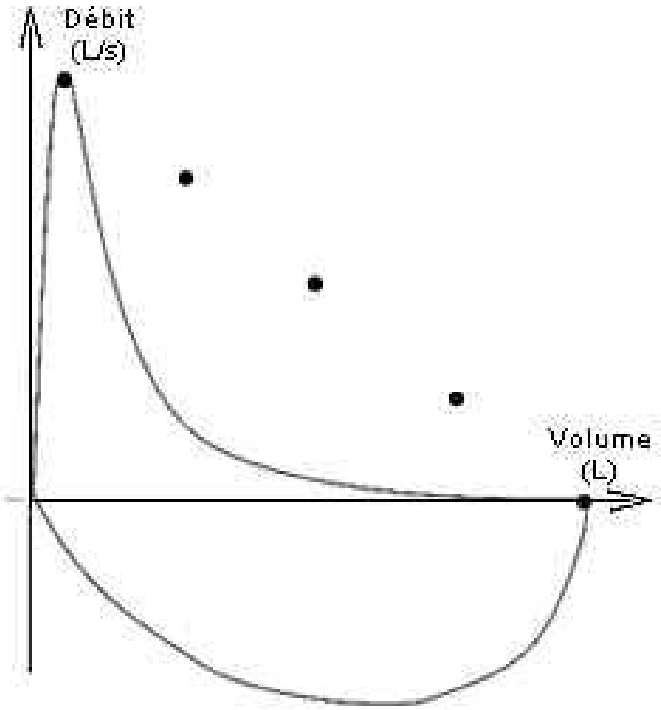
Le degré de diminution du VEMS chiffre l'importance de l'obstruction

Mécanismes:

- Contraction du muscle lisse bronchique: asthme+++, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Epaississement de la paroi bronchique par inflammation, obstruction des bronches par du mucus: BPCO souvent post-tabagique, mucoviscidose, asthme

Trouble ventilatoire obstructif





Après l'EFR de base, comment aller plus loin?

Explorer un trouble ventilatoire obstructif par un test de réversibilité

- Administration par inhalation d'un ß2-agoniste ou d'un anticholinergique (délai et de durée d'action courts)
- Réalisation d'une nouvelle courbe débit-volume 15 à 30 min plus tard
- Permet d'apprécier la part dite « réversible » de l'obstruction bronchique

L'obstruction est dite réversible si:

- Augmentation du VEMS (ou CVF) ≥ 12% valeur de base
- ET augmentation du VEMS (ou CVF) > 200 mL

Rechercher une hyperréactivité bronchique par un test de provocation bronchique

Asthme: Contraction intermittente du muscle lisse bronchique (MLB), EFR normale entre les crises

Si suspicion d'asthme, un test de provocation peut être indiqué:

- Ne peut être pratiqué que si VEMS de base est normal

- Administration de doses croissantes d'un agoniste cholinergique (métacholine: ~ acétylcholine) (dose maximale sans effet chez le sujet « sain »)

- Réalisation d'une courbe débit-volume après chaque dose

- Il existe une hyperréactivité bronchique si diminution du VEMS $\geq$20% par rapport à la valeur de base

- Administration d'un bronchodilatateur inhalé après le test et contrôle de retour aux valeurs de base

L'hyperréactivité bronchique n'est pas spécifique de l'asthme, mais existe dans d'autres maladies. Ce test a une sensibilité et une valeur prédictive négative élevées, mais une valeur prédictive positive et une spécificité faibles: si le test est négatif, il permet de conclure avec une bonne fiabilité que les symptômes décrits par le patient ne sont pas liés à un asthme. En cas de test positif, il ne permet pas d'affirmer que les symptômes sont liés à un asthme.

Nom:	PRE	Prénom:	EMI.
Identification:		Date naissance:	16/01/1934
Age:	82 Années	Sexe:	masculin
Taille:	175 cm	Poids:	70.0 kg
IMC:	23	Module val.théo:	Standard EU_N_A
Opérateur:		Médecin:	
Opérateur 2:		Médecin 2:	

Date test	02.09.16
Heure test	10:50

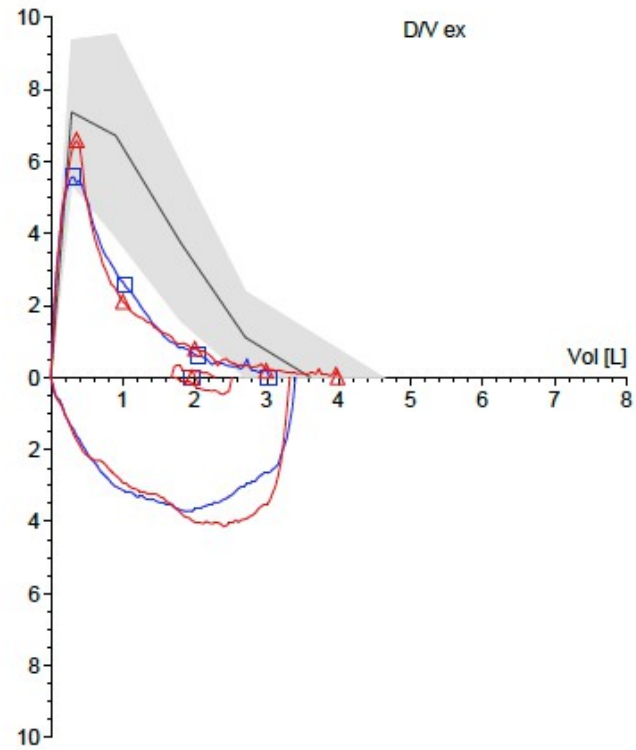
Température	°C	29
Pression	mmHg	767
Humidité	%	50

VOLUMES PULMONAIRES

		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th
CI	L	2.85	2.85	2.85	2.53	89
VRE	L	0.88	0.88	0.88	1.56	178
CVL	L	3.73	2.81	4.65	4.10	110
CRFpl	L	3.74	2.76	4.73	6.91	185
VR	L	2.87	2.19	3.54	5.35	187
CPT	L	6.90	5.75	8.05	9.45	137
VR%CPT	%	45.94	36.96	54.92	56.63	123

SPIROMETRIE FORCEE

		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th
Substance						
Dose						
CVF	L	3.61	2.60	4.61	3.02	84
VEMS	L	2.66	1.82	3.50	1.95	73
VEMS%CV	%	72.45	60.66	84.24	47.91	66
VEMS%CF	%	72.45	60.66	84.24	64.71	89
DPE	L/s	7.37	5.38	9.36	5.59	76
DEM75	L/s	6.71	3.89	9.52	2.58	38
DEM50	L/s	3.74	1.57	5.91	0.60	16
DEM25	L/s	1.10		2.38		
DEMM	L/s	2.57	0.86	4.28		
VIMS	L				3.15	
DPI	L/s				3.76	



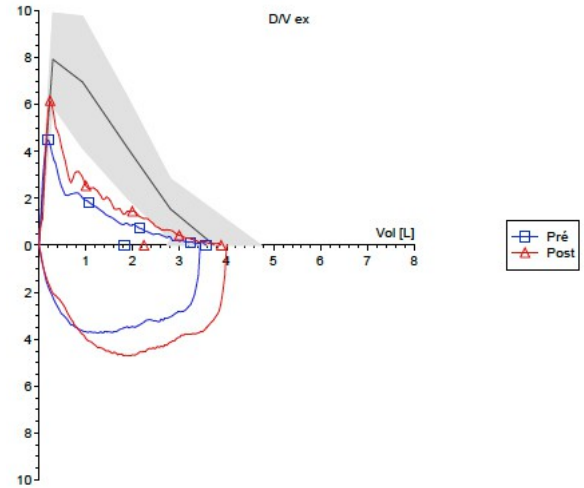
Nom:	ROC	Prénom:	PHI
Identification:		Date naissance:	09/01/1961
Age:	55 Années	Sexe:	masculin
Taille:	165 cm	Poids:	86.0 kg
IMC:	32	Module val.théo:	Standard EU_N_A
Opérateur:		Médecin:	
Opérateur 2:		Médecin 2:	

Date test	31.08.16
Heure test	09:29

Température	°C	29
Pression	mmHg	759
Humidité	%	28

VOLUMES PULMONAIRES

		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th	Post1	%P1/Th	Diff...
CI	L	2.75	2.75	2.75	3.44	125			
VRE	L	1.12	1.12	1.12	0.85	76			
CVL	L	3.88	2.95	4.80	4.29	111	3.98	103	-7
CRFpl	L	3.27	2.28	4.25	4.17	128			
VR	L	2.14	1.47	2.82	3.32	155			
CPT	L	6.10	4.95	7.26	7.61	125			
VR%CPT	%	35.41	26.43	44.39	43.59	123			



SPIROMETRIE FORCEE

		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th	Post1	%P1/Th	Diff...
Substance							Salbutamol		
Dose							4 Bouffées		
CVF	L	3.73	2.73	4.74	3.55	95	3.88	104	9
VEMS	L	3.01	2.17	3.85	1.81	60	2.23	74	23
VEMS%CV	%	77.31	65.52	89.10	42.24	55	56.08	73	33
VEMS%CF	%	77.31	65.52	89.10	50.98	66	57.64	75	13
DPE	L/s	7.92	5.93	9.91	4.52	57	6.15	78	36
DEM75	L/s	6.94	4.13	9.76	1.82	26	2.54	37	39
DEM50	L/s	4.20	2.03	6.37	0.72	17	1.44	34	99
DEM25	L/s	1.54	0.25	2.82	0.13	8	0.41	26	218
DEMM	L/s	3.54	1.83	5.25	0.45	13	1.09	31	140
VIMS	L				3.35		3.88		16
DPI	L/s				3.78		4.74		26

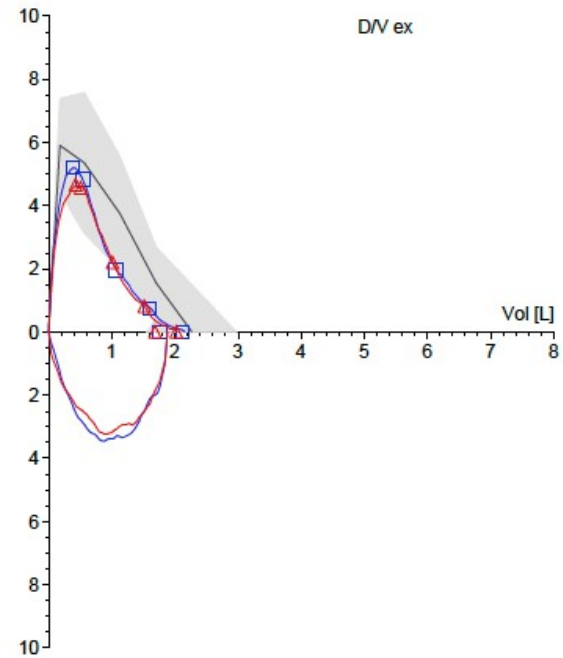
Nom:	TRA	Prénom:	JAC
Identification:		Date naissance:	28/02/1969
Age:	47 Années	Sexe:	féminin
Taille:	153 cm	Poids:	86.0 kg
IMC:	37	Module val.théo:	Standard EU_N_A
Opérateur:		Médecin:	
Opérateur 2:		Médecin 2:	

Date test	06.06.16
Heure test	09:43

Température	°C	21
Pression	mmHg	765
Humidité	%	53

VOLUMES PULMONAIRES

		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th
CI	L	1.77	1.77	1.77	1.59	90
VRE	L	0.95	0.95	0.95	0.28	29
CVL	L	2.31	1.62	3.00	1.88	81
CRFpl	L	2.47	1.65	3.30	1.96	79
VR	L	1.52	0.95	2.10	1.68	111
CPT	L	3.66	2.67	4.65	3.56	97
VR%CPT	%	34.94	25.35	44.53	47.30	135



SPIROMETRIE FORCEE

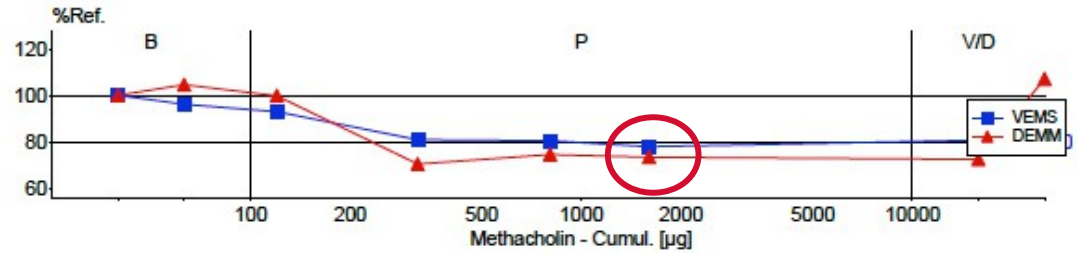
		Théo	LIN	LSN	Base	%B/Th
Substance					--	
Dose						
CVF	L	2.27	1.56	2.97	2.12	94
VEMS	L	1.93	1.30	2.55	1.75	91
VEMS%CV	%	80.17	69.46	90.88	82.55	103
VEMS%CF	%	80.17	69.46	90.88	82.55	103
DPE	L/s	5.90	4.41	7.38	5.21	88
DEM75	L/s	5.35	3.13	7.57	4.83	90
DEM50	L/s	3.73	1.92	5.54	1.96	53
DEM25	L/s	1.54	0.41	2.68	0.75	49
DEMM	L/s	3.23	1.84	4.63	1.75	54
VIMS	L				1.87	
DPI	L/s				3.48	

Nom:	TRA	Prénom:	JAC
Identification:		Date naissance:	28/02/1969
Age:	47 Années	Sexe:	féminin
Taille:	153 cm	Poids:	86.0 kg
IMC:	37	Module val.théo:	Standard EU_N_A
Opérateur:		Médecin:	
Opérateur 2:		Médecin 2:	

Date de l'examen 06.06.16

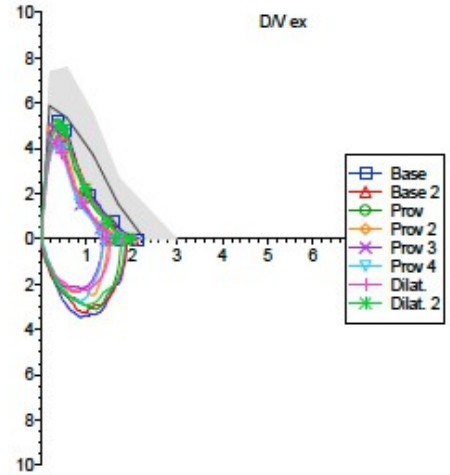
Test de provocation à la Métacholine

Courbe Dose Réponse



Courbe Débit-Volume

PD/PC[-20] VEMS Cumul.: = 920.773ug
Methacholin



	Substance	Dose cumulée	VEMS [L]	VEMS%Réf. [%]	Heure test
Théo			1.93		
Base	--		1.75	100.0	09:43
Base 2	NaCL	0.030	1.69	96.2	09:58
Prov	Methacholin	120.281	1.63	92.9	10:00
Prov 2	Methacholin	320.281	1.42	80.9	10:01
Prov 3	Methacholin	803.684	1.41	80.5	10:04
Prov 4	Methacholin	1603.684»	1.37	77.9	10:07
Dilat.	Salbutamol	4.000	1.41	80.7	10:09
Dilat. 2	Bronchodual	4.000	1.65	93.9	10:47

Différence entre Spiromètre et PeakFlow

Peak-Flow:

- Le débitmètre de pointe : Sert uniquement à mesurer la vitesse maximale du souffle (DEP= débit expiratoire de pointe) et le VEMS (volume expiratoire maximal pendant la première seconde) d'un patient lors d'une expiration forcée

- Ne fournit pas de courbe Débit/ Volume (tracé permettant d'étudier les variations de volume pendant le test)

- Ne permet pas d'enregistrer les données des patients (nom, prénom, âge, date du test, résultats…)

Le spiromètre :

- Permet d'effectuer les tests de CVF (Capacité Vitale Forcée) et CVL (Capacité Vitale Lente)

- Mesure d'autres paramètres notamment le DEP, le VEMS, le Tiffeneau…

- Fournit les courbes (débit/ volume) et (volume/temps)

- Les spiromètres modernes fonctionnent avec des logiciels permettant le suivi du patient à l'aide de ses informations personnelles (nom, prénom…), les résultats et les interprétations de ses tests

Définition distension pulmonaire

Distension pulmonaire = augmentation des volumes pulmonaires statiques mais pas de définition consensuelle (ATS/ERS, SPLF, …)

- Classiquement une élévation de la CRF
- Débute par l'augmentation du VR
- Augmentation de la CPT : variable, déterminants inconnus

- souvent associée au trouble ventilatoire obstructif

> définie par une augmentation des volumes statiques totaux et une modification des rapports des volumes mobilisables et non mobilisables

Plan

- Evaluation clinique et scores de symptômes

- EFR (définition trouble ventilatoire obstructif, réversibilité bronchique, test à la métacholine et distension pulmonaire)

- Biomarqueurs :

    - Eosinophilie sanguin

    - FeNO

    - Expectorations induites

Pourquoi et comment faut il mesurer l'inflammation dans l'asthme

Definition of asthma

Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation.

It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation.

Evaluation et suivi : biomarqueurs

Intérêt des biomarqueurs :

-Mesure objective et quantifiable

-Corrélé aux symptômes cliniques

-Mesure unique ou cinétique ? S'inscrire dans la variabilité de la maladie, la sévérité et suivi des traitements

Lesquels :

Sang : Eosinophiles

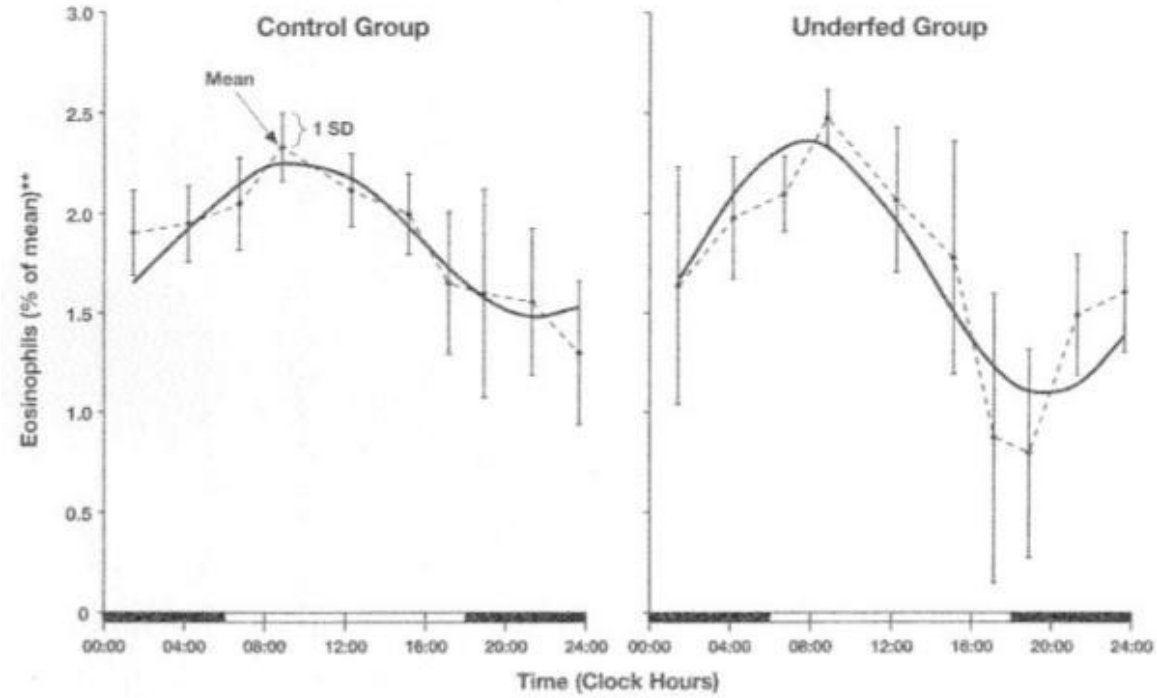
Explorations des gaz expires : NO (Monoxyde d'Azote) expiré

Analyse de l'expectoration induite

Eosinophilie sanguine : limites

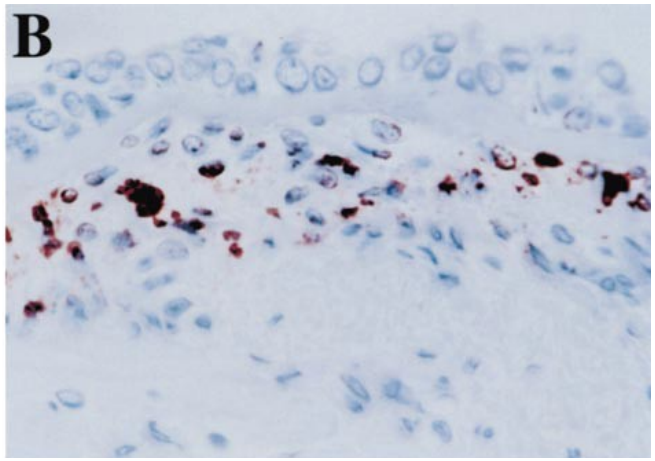
- Mesure influencée par

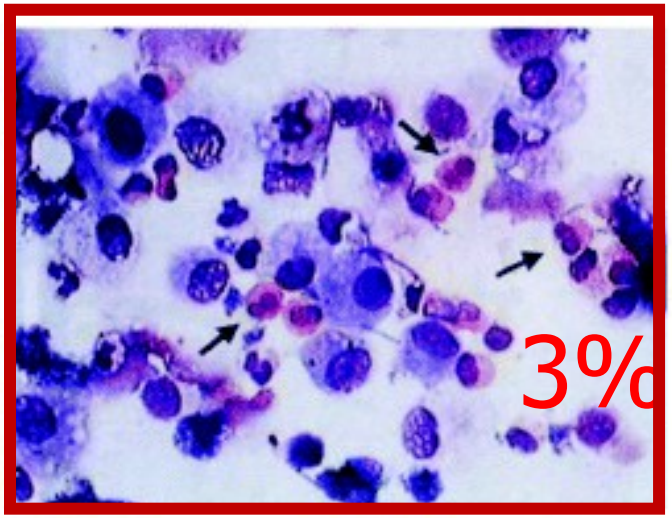
  - Variations nycthémérales
  - Corticothérapie
  - Infections



Halberg, *Endocrinology*, 1952

Comment mesurer l'inflammation ?





HEMATOLOGIE

Valeurs de référence

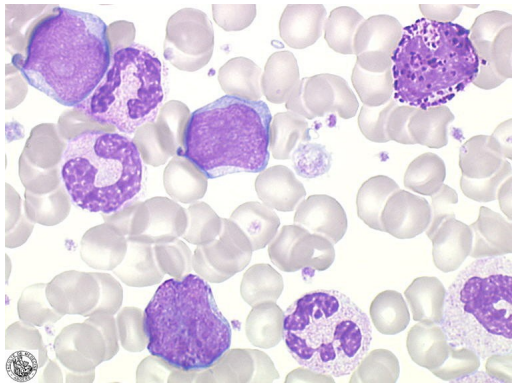
HEMOGRAMME (COULTER)

LEUCOCYTES	17.5	10^3/mm3	(	4	à	10	)
HEMATIES	3.73	10^6/mm3	(	3.9	à	5.5	)
Hémoglobine	10.7	g/dl	(	12	à	15	)
Hématocrite	35.9	%	(	37	à	47	)
V.G.M.	96	µ3	(	80	à	100	)
T.C.M.H.	29	pg	(	27	à	32	)
C.C.M.H	30	g/dl	(	30	à	36	)

Formule sanguine

Polynucléaires Neutrophiles	78	%	(	55	à	75	)	13 650 /mm3
Polynucléaires Eosinophiles	2	%	(	1	à	5	)	350 /mm3
Polynucléaires Basophiles	0	%	(		<	2	)	0 /mm3
Lymphocytes	18	%	(	20	à	45	)	3 150 /mm3
Monocytes	2	%	(	2	à	10	)	350 /mm3

Plaquettes 248 10^3/mm3 (150 à 400)

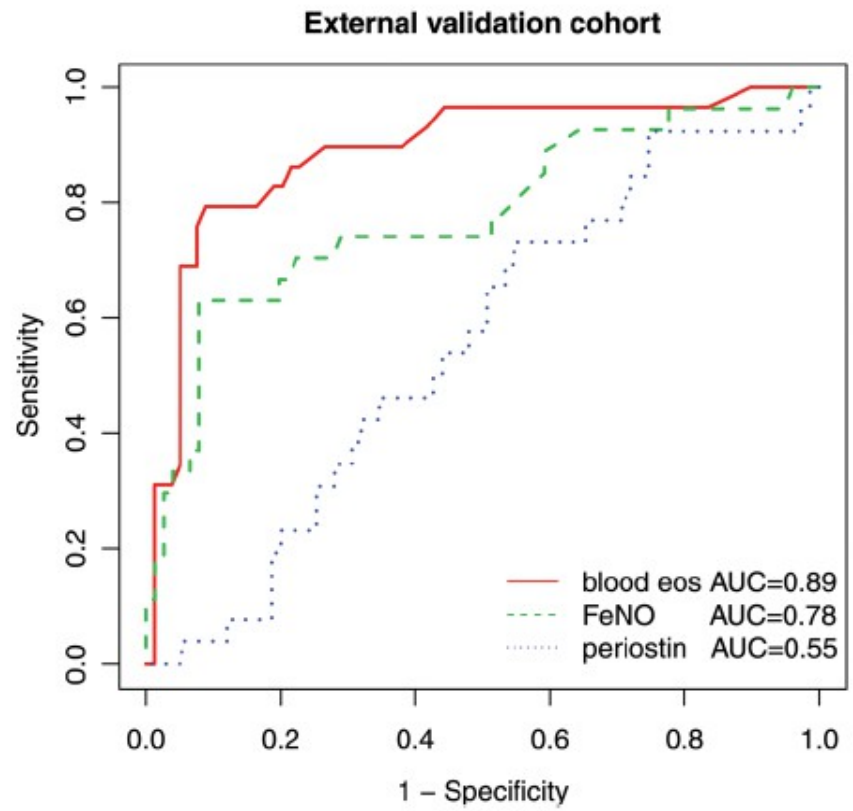


NO exhalé : reflet de l'inflammation bronchique ?

Table 2 Sensitivity, specificity, PPV and NPV of different surrogate markers using alternative cut-points to diagnose eosinophilic airway inflammation (less than, more than or equal to 3% sputum eosinophils)

	Threshold	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Blood eosinophils	$>0.22\times10^9$/L	86	79	60	93
Blood eosinophils	$\geq0.25\times10^9$/L	79	84	64	91
Blood eosinophils	$\geq0.27\times10^9$/L	78	91	79	91
FE_{NO} level	>20 ppb	74	57	40	87
FE_{NO} level	≥24 ppb	74	63	42	87
FE_{NO} level	≥42 ppb	63	92	74	89
FE_{NO} level	>50 ppb	56	92	67	84
Serum periostin (in-house)	>26 ng/mL	54	57	29	77

NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.



Exprimé en ppb = 1 part par milliard du volume

Wagener, *Thorax*, 2015

NO exhalé : limites

- Mesure influençable !
- Diminue avec le tabagisme
- Modifiée par le régime alimentaire
- Diminue par les inspirations forcées et bronchoconstriction : à faire avant les EFR ++
- Variations nycthémérales
- Diminue à la phase aigue de l'allergie
- Elevé dans l'allergie, rhinite, eczema…

Horvath, *Eur Respir J*, 2017

Intérêt pour le suivi de l'asthme ?

FeNO :

- Taux bas associé à un moindre risque d'exacerbation
- Réduction du nombre de patients (enfants et jeunes) avec ≥1 exacerbation, comparé au suivi standard
- Pas de bénéfice démontré chez l'adulte pour l'ajustement du traitement
- Pas de bénéfice sur la dose de CSI ou le contrôle
- Recommandation de ne pas l'utiliser de façon systématique
- Fréquence des mesures ??

GINA
Petsky, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016
Chung, *Eur Respir J*, 2013
Lehtimaki, *Eur Respir J*, 2016

Expectoration induites

Intérêts

- Technique peu invasive et peu coûteuse
- Reproductible pour l'analyse cytologique
- Permet une évaluation directe de l'inflammation
- Analyse cytologique classique ++
- Médiateurs variés de l'inflammation

Limites et inconvénients

- Manque de standardisation, comparaison inter-centres difficiles
- Intérêts dans d'autres pathologie ??? A valider
- Chronophage (1h30-2h20/patient), technique à simplifier ++++
-Prélever, homogénéiser et fixer (Papov, ERJ 1998)
-Lyse cellulaire et mesure automatiser ECP (Gibson, Clin Exp Allergy 1998)
-Analyse CF des seuls éosinophiles (Hansel, Clin Exp Allergy 1991)

En résumé

- Spirométrie pour diagnostiquer et le suivi de l’asthme, la réversibilité bronchique et le test à la métacholine selon clinique

- FeNO et éosinophilie sanguine sont des reflets (très) grossiers de l’éosinophilie bronchique

- Pas d’indication actuellement à un suivi sur des biomarqueurs pour le diagnostic de l’asthme ou pour l’adaptation de la dose de CSI (hors asthme sévère)

- Intérêt limité actuellement à l’indication de certaines biothérapies

Merci pour votre attention !

Bonne continuation …