



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Évaluation de l'enfant asthmatique : corrélations entre les marqueurs cliniques, fonctionnels et biologiques du contrôle de l'asthme

Assessment of asthmatic children: Correlation between clinical, functional and biological markers of asthma control

C. Perrin^{a,*}, J.-L. Fauquert^a, M.-C. Heraud^a, G. Labbé^b, B. Pereira^c, A. Tridon^d, A. Labbé^{a,b}

^a Service de pédiatrie générale, CHU Estaing, 1, place Raymond-et-Lucie-Aubrac, Clermont-Ferrand 63003, France

^b Service des urgences pédiatriques, CHU Estaing, 1, place Raymond-et-Lucie-Aubrac, Clermont-Ferrand 63003, France

^c Délégation recherche clinique et innovation, CHU Villa annexe IFSI, 58, rue Montalembert, Clermont-Ferrand 63003, France

^d Laboratoire d'immunologie, faculté de médecine et de pharmacie, 28, place Henri-Dunant, Clermont-Ferrand 63001, France

Reçu le 26 octobre 2014 ; accepté le 3 décembre 2014

Résumé

But de l'étude. – Les outils d'évaluation permettant d'objectiver le niveau de contrôle de l'asthme étant nombreux, il est important de valider pour chacun d'entre eux leur pertinence. Nous proposons dans cette étude prospective de comparer des méthodes cliniques, fonctionnelles et biologiques pour le suivi d'enfants asthmatiques connus.

Méthode. – Cent trois enfants asthmatiques âgés de 5 à 18 ans suivis en consultation ont été inclus. Chaque patient a bénéficié d'un examen clinique complet, d'un test de contrôle de l'asthme (TCA), d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), d'une mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote (FeNO) et d'une prise de sang avec hémogramme et dosage de la protéine cationique des éosinophiles (ECP).

Résultats. – Le TCA est corrélé significativement avec le pourcentage de patients ayant une obstruction bronchique : 18,2 % si TCA < 20 versus 5,1 % si TCA ≥ 20, 5,1 % ($p = 0,05$). Par contre, aucune corrélation n'a été observée avec la distension thoracique ou avec les marqueurs de l'inflammation. L'éosinophilie est corrélée avec l'ECP et la FeNO ($p < 0,001$) mais il n'existe pas de corrélation entre ECP et FeNO. En dehors de l'éosinophilie, l'ECP n'est corrélée à aucun autre marqueur. Enfin, nous retrouvons une relation entre FeNO et distension (78,6 % avec FeNO normale sont non distendus versus 37,5 %, $p < 0,01$) et entre FeNO et atopie ($p = 0,001$).

Conclusion. – L'évaluation objective du contrôle de l'asthme reste difficile et plusieurs marqueurs semblent être nécessaires. L'EFR associé au TCA permet de repérer les patients insuffisamment stabilisés et la détermination de la FeNO peut être utile surtout pour le suivi individuel de l'enfant. Par contre, l'intérêt de l'ECP semble limité.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Enfant asthmatique ; Niveau de contrôle ; Évaluation ; TCA ; ECP ; FeNO ; Éosinophiles

Abstract

Background. – There are many assessment tools to objectify asthma control level. So, it is important to assess their relevance. In this prospective study, we propose to compare clinical, functional and biological methods for monitoring of known asthmatic children.

Methods. – One hundred and three asthmatic children aged 5 to 18 years followed in consultation were included in the study. Each patient underwent a complete clinical examination, an asthma control test (ACT), a pulmonary function testing (PFT), a measurement of fractional exhaled nitric oxide (FeNO), and a blood test with hemogram and determination of eosinophil cationic protein (ECP).

Results. – ACT is significantly correlated with airway obstruction (ACT < 20, 18.2% of bronchial obstruction versus ACT ≥ 20, 5.1%; $P = 0.05$). However, no correlation was found with airway distension or markers of inflammation. Eosinophilia is correlated with ECP and FeNO ($P < 0.001$) but there is no correlation between ECP and FeNO. Apart from eosinophilia, ECP is not correlated to any other marker. Finally, we find a relationship between FeNO and airway distension (78.6% with normal FeNO are distended versus 37.5%, $P < 0.01$) and between FeNO and atopy ($P = 0.001$).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ceperrin63@gmail.com (C. Perrin).

Conclusion. – The objective assessment of asthma control remains difficult and several markers seem to be necessary. PFT associated with ACT identifies patients insufficiently stabilized and determination of FeNO can be useful especially for individual monitoring of children. However, the interest of the ECP seems limited.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthmatic children; Control level; Assessment; ACT; ECP; FeNO; Eosinophils

1. Introduction

Compte tenu de sa prévalence et de sa morbidité élevées, de la prévention possible des exacerbations, et des coûts qu'il engendre, l'asthme constitue une priorité de santé publique [1]. Les dernières enquêtes nationales montrent qu'il touche plus de 10 % des enfants de moins de 10 ans [1]. Il est donc essentiel de pouvoir dépister et évaluer de façon précoce ces enfants afin d'instaurer un traitement adapté permettant de limiter le remodelage des voies aériennes qui survient au stade précoce de la maladie [2]. La physiopathologie de l'asthme est complexe [3]. Les différentes manifestations biologiques et fonctionnelles, le retentissement sur l'activité de l'enfant et sa qualité de vie ainsi que l'impact socio-économique expliquent les difficultés d'évaluer l'ensemble de ces effets simultanément [4]. Les outils d'évaluation disponibles sont nombreux et s'exercent à plusieurs niveaux : invasifs avec biopsie bronchique ou lavage broncho-alvéolaire (non réalisables en pratique courante), non invasifs avec les questionnaires d'évaluation clinique, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), et le dosage des marqueurs directs ou indirects de l'inflammation bronchique et de la sensibilisation allergique (les marqueurs systémiques avec le dosage des IgE totales et spécifiques, des éosinophiles et des produits d'activation des éosinophiles et les marqueurs respiratoires avec la mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote et l'expectoration induite) [4]. Étant donné le coût de ces examens, les contraintes techniques qu'ils imposent et le facteur de confusion que peut représenter l'atopie, il est important de valider leur pertinence dans l'évaluation objective du niveau de contrôle de l'asthme chez l'enfant. Nous proposons dans cette étude prospective de comparer des méthodes cliniques avec le test de contrôle de l'asthme (TCA), fonctionnelles avec les EFR et biologiques avec le dosage sérique des éosinophiles et de la protéine cationique des éosinophiles (ECP) ainsi que la mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote (FeNO), pour le suivi d'une population d'enfants asthmatiques connus.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Nous avons inclus 103 enfants asthmatiques âgés de 5 à 18 ans dont l'asthme était connu depuis plus de 2 ans et qui étaient suivis régulièrement à la consultation de pneumologie pédiatrique au CHU Estaing à Clermont-Ferrand. Tous ces enfants avaient eu au préalable un bilan complet fonctionnel, radiologique et allergologique (tests cutanés aux principaux

pneumallergènes et dosage d'IgE spécifiques). Nous avons exclus les enfants présentant une dysplasie broncho-pulmonaire, une mucoviscidose, une dyskinésie ciliaire primitive ou un antécédent de prématurité de moins de 34 semaines d'aménorrhée. Pour chaque patient, nous avons effectué un examen clinique complet, une évaluation du contrôle clinique de l'asthme par le TCA, une EFR, une mesure de la FeNO et une prise de sang avec hémogramme et dosage de l'ECP.

2.2. TCA

Cet auto-questionnaire récemment validé pour l'évaluation du contrôle clinique de l'asthme est l'un des plus utilisés et fait partie des recommandations de la Global Initiative for Asthma (GINA) [5]. Deux questionnaires ont été utilisés en fonction de l'âge de l'enfant. Le test de contrôle de l'asthme pour adultes et adolescents de 12 ans et plus comprenant 5 items évaluant les symptômes cliniques sur les 4 dernières semaines, chaque item allant de 1 (le plus mauvais) à 5 (le meilleur). L'asthme était considéré comme non contrôlé si le score total était inférieur à 20 [6]. La version pédiatrique validée pour les enfants âgés de 4 à 12 ans comprenant 4 items à renseigner par l'enfant, allant de 0 (le plus mauvais) à 3 (le meilleur) et 3 par les parents, allant de 0 (le plus mauvais) à 5 (le meilleur). L'asthme était considéré comme non contrôlé si le score total était également inférieur à 20 [7].

2.3. EFR

Tous les enfants ont bénéficié d'une EFR avec réalisation d'une courbe débit-volume suivie pour les plus âgés (58 enfants sur 103) d'une pléthysmographie corporelle totale (Master Screen Body Jaeger®). Les résultats étaient exprimés en pourcentage des valeurs théoriques établies par Zapletal et al. [8]. Le pléthysmographe utilisé est de type barométrique avec compensation électronique. Il a été calibré tous les jours avec une seringue d'un volume de 3 L. La technique de mesure a fait appel au halètement avec une fréquence inférieure à 1 Hz avec déclenchement de l'obstruction sur la phase télé-expiratoire. Nous avons considéré comme obstructifs tous les enfants présentant un VEMS inférieur à 80 % ou un rapport VEMS/CVF inférieur à 80 %. Pour les enfants présentant un syndrome obstructif, une réversibilité a été obtenue. Nous avons considéré comme distendus tous les enfants présentant un rapport VR/CPT supérieur à 130 % et/ou une CPT supérieur à 120 % des valeurs théoriques [9].

2.4. ECP

Le dosage de l'ECP a été fait à partir d'un prélèvement de 4 mL de sang collecté dans un tube à séparation de sérum. Le sang a coagulé à température ambiante pendant au moins 60 minutes puis a été centrifugé à 1350 g pendant 10 minutes à 4 °C dans les 2 heures après le prélèvement. Le sérum a été récupéré et conservé à –20 °C jusqu'au dosage fait au maximum une semaine après le prélèvement. L'automate utilisé était Phadia® (Thermofisher). Nous avons retenu comme normales des valeurs d'ECP inférieures ou égales à 20 µg/L [10].

2.5. Éosinophiles

Le sang veineux ou capillaire par micro-prélèvement a été collecté dans un tube EDTA. Les éosinophiles ont été comptés à l'aide d'un automate (Xn sysmex®) et exprimés en nombre/mm³. Nous avons retenu comme normal un nombre d'éosinophiles inférieur ou égal à 400/mm³.

2.6. Atopie

Nous avons considéré comme atopiques les enfants présentant au moins un dosage d'IgE spécifiques (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, phléole des prêtres, *Alternaria*, chat, chien) supérieur à une classe 3 ($\geq 3,5$ KUI/L) et/ou au moins un *prick test* positif (diamètre d'induration supérieur à 50 % du témoin positif ou supérieur ou égal au témoin négatif plus 3 mm).

2.7. FeNO

La fraction expirée en monoxyde d'azote a été mesurée à l'aide de l'appareil NObreath® (Betfon). Le débit expiré pendant la mesure de la FeNO était de 50 mL/s et la durée d'expiration pendant le test de 10 secondes. Les résultats ont été exprimés en parties par milliard (ppb), la sensibilité du capteur étant de 5 ppb. Pour chaque enfant, 3 tests successifs ont été réalisés. Le résultat retenu pour l'étude correspondait à la moyenne des trois valeurs obtenues. Étaient considérées comme normales des valeurs inférieures à 20 ppb chez les moins de 12 ans et inférieures à 25 ppb chez les enfants de 12 ans et plus [11].

2.8. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13, Stata Corp, College Station, États-Unis). Les données qualitatives sont exprimées en effectifs et fréquences associées et sont comparées entre groupes indépendants par le test du Chi² ou le test exact de Fisher. Les données quantitatives, exprimées par la moyenne et écart-type associé ou médiane et intervalle interquartile au regard de la distribution statistique (normalité étudiée par test de Shapiro-Wilk), sont comparées entre les groupes par les tests *t* de Student ou le test de Mann-Whitney (si conditions du *t*-test non respectées). Les relations entre paramètres quantitatifs ont été étudiées par coefficient de corrélation (Pearson ou Spearman au regard de la distribution

Tableau 1

Description de la population étudiée.

	n = 103
Âge, moyenne ± écart-type	10,4 ± 3,2
Genre masculin, n (%)	62 (60,2)
Taille (cm), moyenne ± écart-type	142,7 ± 17,5
Poids (kg), moyenne ± écart-type	38,6 ± 15,1
Atopie, n (%)	75 (72,8)
TCA < 20, n (%)	44/103 (42,7)
DEP, moyenne ± écart-type	96,3 ± 19,8
DEP ≥ 80, n (%)	87 (84,5)
DEM25, moyenne ± écart-type	86,7 ± 36,1
DEM25 ≥ 80, n (%)	51 (49,5)
DEM50, moyenne ± écart-type	89,0 ± 26,7
DEM50 ≥ 80, n (%)	63 (61,2)
DEM75, moyenne ± écart-type	94,3 ± 24,1
DEM75 ≥ 80, n (%)	77 (74,8)
DEM25/75, moyenne ± écart-type	93,2 ± 31,0
DEM25/75 ≥ 80, n (%)	68 (66,0)
VEMS, moyenne ± écart-type	100,1 ± 17,3
CVF, moyenne ± écart-type	96,2 ± 15,0
VMS/ CVF, moyenne ± écart-type	103,4 ± 9,8
OBSTRUCTION (VEMS < 80 OU VMS/ CVF < 80), n (%)	11 (10,7)
VR, moyenne ± écart-type (n = 58)	128,3 ± 41,7
CPT, moyenne ± écart-type (n = 58)	104,8 ± 13,4
VR/ CPT, moyenne ± écart-type (n = 58)	118,4 ± 27,9
Distension (CPT > 120 OU VR/ CPT > 130), n (%)	16/58 (27,6)
ECP, médiane [IQR]	31,0 [18,0–64,0]
ECP ≤ 20, n (%)	31 (30,1)
Éosinophilie, médiane [IQR]	431,0 [220,0–691,0]
Éosinophilie ≤ 400, n (%)	46 (44,7)
FENO, médiane [IQR]	10,0 [3,0–24,0]
FENO ≤ 20 ou ≤ 25 selon âge, n (%)	76 (73,8)

statistique). Tous les tests statistiques sont bilatéraux pour un risque d'erreur de première espèce de 5 %.

2.9. Éthique

Cette étude a été faite en accord avec la réglementation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

La description de la population est représentée dans le **Tableau 1**. L'étude comptait 103 enfants dont 62 garçons (60,2 %) et 41 filles (39,8 %). L'âge moyen était de 10,4 ans ± 3,2. Parmi ces enfants, 75 (72,8 %) présentaient une atopie. L'asthme était non contrôlé chez 44 patients (42,7 %). Aux EFR, 11 (10,7 %) patients présentaient un syndrome obstructif et 16 patients sur 58 (27,6 %) avaient une distension. Des valeurs d'ECP élevées supérieures à 20 µg/L ont été retrouvées chez 72 enfants (69,9 %) et 57 enfants (55,3 %) présentaient une hyperéosinophilie sanguine. Enfin, concernant la FeNO, elle était élevée pour 27 enfants (26,2 %).

Tableau 2

Description de la population étudiée selon TCA < 20 ou ≥ 20.

	TCA < 20 (n = 44)	TCA ≥ 20 (n = 59)	Valeur de p
Genre masculin, n (%)	29 (65,9)	33 (55,9)	0,31
Âge, moyenne ± écart-type	10,5 ± 3,1	10,4 ± 3,2	0,79
Âge ≥ 12 ans, n (%)	16 (36,4)	24 (40,7)	0,66
Atopie, n (%)	33 (75,0)	42 (71,2)	0,67
Obstruction, n (%)	8 (18,2)	3 (5,1)	0,05
Distension, n (%)	8/28 (28,6)	8/30 (26,7)	0,87
ECP, médiane [IQR]	28,0 [17,5–55,5]	32,0 [19,0–73,0]	0,24
ECP ≤ 20, n (%)	15 (34,1)	16 (27,1)	0,45
Éosinophilie, médiane [IQR]	439,5 [217,0–611,5]	429,0 [221,0–698,0]	0,80
Éosinophilie ≤ 400, n (%)	20 (45,5)	26 (44,1)	0,89
NO exhalé, médiane [IQR]	12,5 [2,0–26,0]	10,0 [5,0–23,0]	0,85
NO exhalé ≤ 20 ou ≤ 25 selon âge, n (%)	32 (72,7)	44 (74,6)	0,83

3.2. Étude des corrélations

Les résultats montrent une corrélation positive du TCA catégorisé en deux modalités (normal supérieur ou égal à 20 ou anormal inférieur à 20) avec l'obstruction bronchique (TCA < 20, 18,2 % d'obstruction versus TCA ≥ 20, 5,1 % ; $p=0,05$). Par contre, aucune corrélation n'a été mise en évidence, ni avec la distension ni avec les marqueurs de l'inflammation : ECP, éosinophilie et FeNO (Tableau 2). Il n'existe pas de différence significative de TCA selon le sexe (garçons, $20,3 \pm 3,9$; filles, $20,4 \pm 4,3$; $p=0,88$), l'âge (< 12 ans, $21,0$ [17,0–24] ; ≥ 12 ans, $20,5$ [18,0–22,5] ; $p=0,74$) ou l'atopie (non atopiques, $21,0$ [16,0–23,5] ; atopiques, $20,0$ [18,0–24,0] ; $p=0,62$).

L'ECP et l'éosinophilie sont significativement corrélées ($r=0,46$, $p<0,001$) (Fig. 1). Il n'y a pas de corrélation entre les valeurs de l'ECP et l'EFR (Tableau 3). Il n'existe pas de différence significative en fonction de la présence ou non d'une atopie (Tableau 4). Il n'existe pas non plus de corrélation linéaire avec la FeNO ($r=0,09$, $p=0,38$) (Fig. 2). En considérant des valeurs d'ECP catégorisées en normales (≤ 20 µg/L) ou anormales (> 20 µg/L), nous n'avons pas observé de corrélation significative avec la FeNO ($p=0,39$). Le fait de prendre en

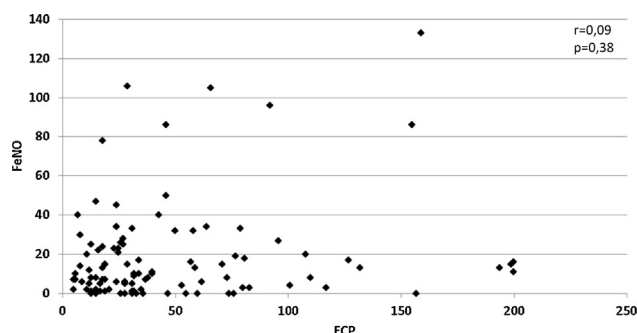


Fig. 2. Corrélation entre les valeurs d'ECP (en µg/L) et la FeNO (en ppb).

compte un seuil plus élevé pour l'ECP à 40 µg/L ne change pas ces résultats puisque nous n'obtenons aucune corrélation significative ni avec le TCA ($p=0,36$) ni avec la FeNO ($p=0,15$).

Nous enregistrons une corrélation positive entre la FeNO et l'éosinophilie ($r=0,44$, $p<0,001$) (Fig. 3). Il existe également une corrélation positive entre la FeNO et la distension thoracique. En effet, 78,6 % des enfants ayant des valeurs de FeNO normales ne sont pas distendus versus 37,5 % ($p<0,01$) (Tableau 3). Cependant, lorsque nous faisons l'analyse en sous-groupe, les patients non atopiques ayant des valeurs élevées de FeNO ne sont significativement pas plus distendus (Tableau 4b). En effet, la FeNO est fortement liée à l'atopie : 96,4 % des enfants non atopiques ont des valeurs de FeNO normales contre seulement 65,3 % des enfants atopiques ($p=0,001$) (Tableau 4).

L'éosinophilie est corrélée à l'ECP (Fig. 1) et à la FeNO (Fig. 3) ($p<0,001$). Cette relation est d'autant plus importante lorsqu'il existe une atopie sous-jacente (Tableaux 4a et 4b). En effet, l'éosinophilie est plus élevée chez les patients atopiques (médiane à 470,0 [238,0–704,0] chez les atopiques versus 225,5 [136,5–499,5] chez les non atopiques, $p=0,01$) (Tableau 4). L'éosinophilie est également corrélée de façon significative avec l'obstruction (médiane à 413,0 [217,0–627,5] pour le groupe sans obstruction versus 806,0 [503,0–854,0] pour le groupe avec obstruction, $p<0,05$) et la distension (médiane à 407,0 [199,0–599,0] dans le groupe sans distension versus 590,5 [340,5–802,0], $p=0,05$) (Tableau 3). Cette relation est observée dans le sous-groupe des patients atopiques (Tableau 4a) surtout en ce qui concerne l'obstruction (médiane à 810,0 [741,0–854,0] dans le groupe avec obstruction versus 430,0 [233,0–662,0] dans le groupe sans obstruction, $p<0,001$) alors que nous ne

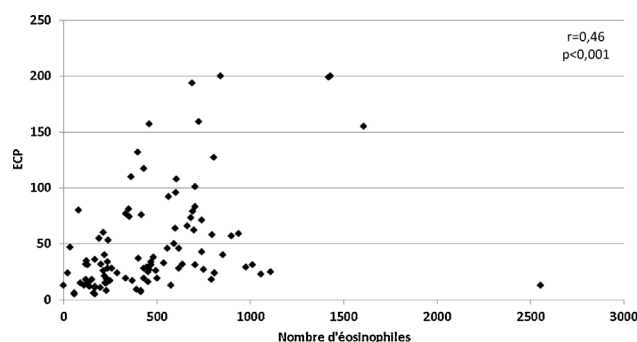


Fig. 1. Corrélation entre le nombre d'éosinophiles (en nombre/mm³) et les valeurs d'ECP (en µg/L).

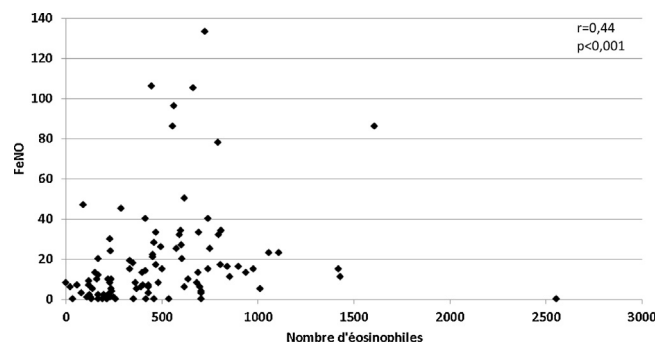


Fig. 3. Corrélation entre le nombre d'éosinophiles (en nombre/mm³) et la FeNO (en ppb).

Tableau 3
Relation entre critères cliniques, EFR et ECP, NO exhalé et éosinophilie ($n = 103$).

	ECP		NO exhalé		Eosinophilie	
	Médiane [IQR]	≤ 20 n (%)	Médiane [IQR]	≤ 20 ou ≤ 25 selon âge n (%)	Médiane [IQR]	≤ 400 n (%)
Genre						
Féminin	35,0 [23,0–76,0]	10/41 (24,4)	8,0 [4,0–19,0]	33/41 (80,5)	364,0 [167,0–619,0]	23/41 (56,1)
Masculin	28,0 [17,0–57,0]	21/62 (33,9)	12,5 [3,0–25,0]	43/62 (69,4)	465,0 [231,0–704,0]	23/62 (37,1)
Âge						
< 12 ans	31,0 [18,0–66,0]	18/63 (28,6)	7,0 [1,0–18,0]	* 48/63 (76,2)	429,0 [214,0–705,0]	29/63 (46,0)
≥ 12 ans	31,5 [17,0–58,5]	13/40 (32,5)	15,5 [7,5–27,5]	28/40 (70,0)	431,0 [229,5–603,0]	17/40 (42,5)
Traités						
Non	30,0 [18,0–60,0]	9/30 (30,0)	14,5 [6,0–32,0]	18/30 (60,0)	470,0 [220,0–691,0]	9/30 (30,0)
Oui	31,5 [19,0–66,0]	21/70 (30,0)	8,0 [2,0–20,0]	55/70 (78,6)	394,5 [214,0–683,0]	36/70 (51,4)
Atopie						
Non	28,5 [15,0–43,5]	12/28 (42,9)	4,0 [0,0–9,0]	*** 27/28 (96,4)	** 225,5 [136,5–499,5]	* 17/28 (60,7)
Oui	32,0 [19,0–73,0]	19/75 (25,3)	15,0 [6,0–30,0]	49/75 (65,3)	470,0 [238,0–704,0]	29/75 (38,7)
DEP						
< 80	26,5 [19,5–98,5]	4/16 (25,0)	10,0 [3,5–24,0]	11/16 (68,8)	589,5 [209,5–810,0]	5/16 (31,2)
≥ 80	32,0 [18,0–62,0]	27/87 (31,0)	10,0 [3,0–24,0]	65/87 (74,7)	414,0 [221,0–662,0]	41/87 (47,1)
DEM25						
< 80	30,0 [18,5–67,5]	16/52 (30,8)	12,5 [3,5–22,5]	38/52 (73,1)	452,0 [224,5–697,5]	20/52 (38,5)
≥ 80	32,0 [18,0–64,0]	15/51 (29,4)	9,0 [3,0–25,0]	38/51 (74,5)	398,0 [214,0–683,0]	26/51 (51,0)
DEM50						
< 80	31,5 [19,0–74,5]	11/40 (27,5)	10,5 [3,5–26,0]	28/40 (70,0)	482,0 [239,5–698,0]	13/40 (32,5)
≥ 80	31,0 [17,0–62,0]	20/63 (31,7)	10,0 [3,0–23,0]	48/63 (76,2)	391,0 [191,0–688,0]	33/63 (52,4)
DEM75						
< 80	29,5 [21,0–57,0]	6/26 (23,1)	14,0 [4,0–25,0]	18/26 (69,2)	441,5 [230,0–806,0]	11/26 (42,3)
≥ 80	31,0 [18,0–64,0]	25/77 (32,5)	10,0 [3,0–23,0]	58/77 (75,3)	418,0 [214,0–662,0]	35/77 (45,5)
DEM25/75						
< 80	32,0 [19,0–77,0]	9/35 (25,7)	15,0 [3,0–33,0]	23/35 (65,7)	503,0 [237,0–741,0]	11/35 (31,4)
≥ 80	31,0 [17,5–61,0]	22/68 (32,4)	8,5 [3,5–20,5]	53/68 (77,9)	394,5 [195,5–672,5]	* 35/68 (51,5)
Obstruction						
Non	31,0 [17,5–63,0]	29/92 (31,5)	9,5 [3,0–23,0]	69/92 (75,0)	413,5 [217,0–627,5]	44/92 (47,8)
Oui	40,0 [24,0–96,0]	2/11 (18,2)	15,0 [11,0–34,0]	7/11 (63,6)	806,0 [503,0–854,0]	2/11 (18,2)
Distension						
Non	33,0 [19,0–62,0]	13/42 (31,0)	11,0 [5,0–20,0]	* 33/42 (78,6)	** 407,5 [199,0–599,0]	* 20/42 (47,6)
Oui	25,5 [18,0–36,5]	5/16 (31,3)	26,5 [15,5–43,5]	6/16 (37,5)	590,5 [340,5–802,0]	4/16 (25,0)

* Valeur de $p < 0,05$; ** valeur de $p < 0,01$; *** valeur de $p < 0,001$.

Tableau 4
Description de la population étudiée selon présence ou non d'atopie.

	Non atopie ($n = 28$)	Atopie ($n = 75$)	Valeur de p
Genre masculin, n (%)	12 (42,9)	50 (66,7)	0,03
Âge, moyenne $\pm$ écart-type	9,6 $\pm$ 3,3	10,8 $\pm$ 3,1	0,09
Âge ≥ 12 ans, n (%)	9 (32,1)	31 (41,3)	0,39
Traités, n (%)	21/27 (77,8)	49/73 (67,1)	0,30
Obstruction, n (%)	2 (7,1)	9 (12,0)	0,72
Distension, n (%)	4/12 (33,3)	12/46 (26,1)	0,72
ECP, médiane [IQR]	28,5 [15,0–43,5]	32,0 [19,0–73,0]	0,14
ECP ≤ 20 , n (%)	12 (42,9)	19 (25,3)	0,08
Éosinophilie, médiane [IQR]	225,5 [136,5–499,5]	470,0 [238,0–704,0]	0,01
Éosinophilie ≤ 400 , n (%)	17 (60,7)	29 (38,7)	0,05
NO exhalé, médiane [IQR]	4,0 [0,0–9,0]	15,0 [6,0–30,0]	< 0,001
NO exhalé ≤ 20 ou ≤ 25 selon âge, n (%)	27 (96,4)	49 (65,3)	0,001

Tableau 4a

Relation entre critères cliniques, EFR et ECP, NO exhalé et éosinophilie pour patients atopiques ($n = 75$).

	ECP		NO exhalé		Éosinophilie		
	Médiane [IQR]	≤ 20 <i>n</i> (%)	Médiane [IQR]	≤ 20 ou ≤ 25 selon âge <i>n</i> (%)	Médiane [IQR]	≤ 400 <i>n</i> (%)	
Genre							
Féminin	35,0 [23,0–77,0]	6/25 (24,0)	13,0 [6,0–32,0]	18/25 (72,0)	391,0 [237,0–619,0]	14/25 (56,0)	*
Masculin	31,0 [19,0–64,0]	13/50 (26,0)	15,0 [6,0–28,0]	31/50 (62,0)	498,5 [258,0–741,0]	15/50 (30,0)	
Âge							
< 12 ans	31,5 [24,0–69,5]	9/44 (20,5)	12,5 [4,5–27,5]	29/44 (65,9)	540,0 [249,5–745,5]	17/44 (38,6)	
≥ 12 ans	34,0 [18,0–77,0]	10/31 (32,3)	20,0 [10,0–32,0]	20/31 (64,5)	452,0 [237,0–604,0]	12/31 (38,7)	
Traités							
Non	32,5 [19,5–62,0]	6/24 (25,0)	22,5 [10,5–33,0]	12/24 (50,0)	482,0 [226,5–697,5]	7/24 (29,2)	
Oui	32,0 [19,0–73,0]	13/49 (26,5)	13,0 [6,0–25,0]	35/49 (71,4)	429,0 [241,0–698,0]	22/49 (44,9)	
DEP							
< 80	18,0 [18,0–28,0]	1/11 (9,1)	17,0 [4,0–27,0]	6/11 (54,5)	806,0 [577,0–1013,0]	1/11 (9,1)	**
≥ 80	33,0 [19,0–63,0]	18/64 (28,1)	15,0 [6,5–31,0]	43/64 (67,2)	440,5 [235,0–672,5]	28/64 (43,8)	
DEM25							
< 80	34,0 [21,0–83,0]	8/35 (22,9)	16,0 [7,0–33,0]	22/35 (62,9)	577,0 [332,0–794,0]	10/35 (28,6)	
≥ 80	32,0 [18,5–63,0]	11/40 (27,5)	12,0 [5,5–29,0]	27/40 (67,5)	413,5 [232,0–640,5]	19/40 (47,5)	
DEM50							
< 80	41,5 [20,0–78,0]	7/28 (25,0)	18,0 [7,0–33,5]	17/28 (60,7)	603,0 [381,5–800,0]	7/28 (25,0)	*
≥ 80	32,0 [19,0–64,0]	12/47 (25,5)	13,0 [6,0–28,0]	32/47 (68,1)	413,0 [222,0–662,0]	22/47 (46,8)	
DEM75							
< 80	43,0 [24,0–96,0]	2/19 (10,5)	19,0 [5,0–34,0]	11/19 (57,9)	618,0 [334,0–810,0]	5/19 (26,3)	*
≥ 80	31,5 [19,0–65,0]	17/56 (30,4)	13,5 [6,0–29,0]	38/56 (67,9)	440,5 [230,0–672,5]	24/56 (42,9)	
DEM25/75							
< 80	40,0 [21,0–79,0]	6/25 (24,0)	20,0 [11,0–34,0]	14/25 (56,0)	604,0 [431,0–806,0]	6/25 (24,0)	*
≥ 80	31,5 [19,0–64,0]	13/50 (26,0)	12,5 [6,0–26,0]	35/50 (70,0)	413,5 [231,0–662,0]	23/50 (46,0)	
Obstruction							
Non	32,0 [19,0–66,0]	18/66 (27,3)	14,5 [6,0–28,0]	44/66 (66,7)	430,0 [233,0–662,0]	29/66 (43,9)	***
Oui	40,0 [24,0–96,0]	1/9 (11,1)	17,0 [15,0–34,0]	5/9 (55,6)	810,0 [741,0–854,0]	0/9 (0,0)	*
Distension							
Non	34,5 [19,0–64,0]	9/34 (26,5)	14,5 [6,0–22,0]	25/34 (73,5)	441,5 [238,0–599,0]	14/34 (41,2)	**
Oui	24,5 [18,0–41,5]	4/12 (33,3)	31,0 [23,5–43,5]	3/12 (25,0)	732,0 [518,5–810,0]	2/12 (16,7)	*

* Valeur de $p < 0,05$; ** valeur de $p < 0,01$; *** valeur de $p < 0,001$.

la retrouvons pas dans le sous-groupe des patients non atopiques (Tableau 4b). Dans le sous-groupe des patients atopiques, l'éosinophilie est également corrélée de façon significative avec le DEP, le DEM 50, le DEM 75 et le DEM 25/75 (Tableau 4a).

4. Discussion

L'évaluation des symptômes, leur durée, leur fréquence ou la prise spontanée de β_2 -mimétiques de courte durée d'action est un point indispensable pour définir la sévérité de l'asthme d'après l'ensemble des recommandations [5,12]. Chez le jeune enfant, pour lequel les symptômes de l'asthme sont moins caractéristiques, le TCA peut représenter la seule méthode d'évaluation clinique disponible pour le suivi de l'asthme. Cependant, il peut exister une dissociation entre la perception individuelle des symptômes et la réalité de l'inflammation et de l'hyperréactivité bronchique. Une standardisation des résultats absolus obtenus au test permet toutefois d'en faire un outil objectif d'évaluation [13]. Dans notre étude, nous observons une corrélation positive entre un score au TCA catégorisé en normal ou anormal avec l'obstruction bronchique. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Waibel et al. [14] mais des résultats discordants sont rapportés dans la littérature. En effet, Schatz et al.

[15] mettent en évidence une corrélation entre le TCA et d'autres scores cliniques validés mais non avec les tests respiratoires fonctionnels et en particulier avec l'obstruction bronchique. De même, dans leur étude Piacentini et al. [16] démontrent qu'il existe une corrélation significative entre le score obtenu au TCA et le VEMS chez les enfants nouvellement diagnostiqués comme asthmatiques mais non dans le groupe des enfants suivis régulièrement en consultation déjà connus comme asthmatiques. Les résultats ne sont pas forcément toujours en accord avec les scores fonctionnels et biologiques de gravité mais il permet surtout de connaître le point de vue du patient et de sa famille par rapport à sa maladie chronique. Il est complémentaire mais non substituable aux autres marqueurs de contrôle de l'asthme, notamment dans le suivi de l'enfant asthmatique.

La stabilisation de l'inflammation bronchique, déterminant majeur de l'hyperréactivité bronchique, est la pierre angulaire des stratégies thérapeutiques. En présence d'une inflammation bronchique, de nombreuses protéines sont rejetées dans la circulation sanguine et les voies respiratoires où elles peuvent être dosées. Les éosinophiles sont les cellules dont l'activation est en grande partie responsable des phénomènes inflammatoires locaux. L'ECP est l'une des 4 protéines majeures libérées par les éosinophiles activés avec l'éosinophil peroxydase (EPO),

Tableau 4b

Relation entre critères cliniques, EFR et ECP, NO exhalé et Eosinophilie pour patients non atopiques ($n = 28$).

	ECP		NO exhalé		Éosinophilie	
	Médiane [IQR]	≤ 20 n (%)	Médiane [IQR]	≤ 20 ou ≤ 25 selon âge n (%)	Médiane [IQR]	≤ 400 n (%)
Genre						
Féminin	34,0 [22,0–73,5]	* 4/16 (25,0)	* 5,0 [0,0–11,5]	15/16 (93,8)	191,5 [99,5–548,5]	9/16 (56,3)
Masculin	17,0 [14,0–29,5]	8/12 (6,7)	3,5 [0,0–7,0]	12/12 (100)	240,0 [176,0–484,5]	8/12 (66,7)
Âge						
< 12 ans	26,0 [15,0–47,0]	9/19 (47,7)	1,0 [0,0–8,0]	19/19 (100)	221,0 [132,0–538,0]	12/19 (63,2)
≥ 12 ans	29,0 [15,0–32,0]	3/9 (33,3)	6,0 [2,0–10,0]	8/9 (88,9)	230,0 [169,0–448,0]	5/9 (55,6)
Traités						
Non	23,0 [13,0–32,0]	3/6 (50,0)	6,5 [0,0–10,0]	6/6 (100)	424,5 [153,0–636,0]	2/6 (33,3)
Oui	31,0 [17,0–47,0]	8/21 (38,1)	2,0 [0,0–8,0]	20/21 (95,2)	214,0 [132,0–461,0]	14/21 (66,7)
DEP						
< 80	31,0 [24,0–117,0]	3/5 (60,0)	6,0 [2,0–7,0]	5/5 (100)	153,0 [119,0–199,0]	4/5 (80,0)
≥ 80	31,0 [15,0–59,0]	9/23 (39,1)	3,0 [0,0–10,0]	22/23 (95,7)	250,0 [141,0–636,0]	13/23 (56,5)
DEM25						
< 80	28,0 [15,0–33,0]	8/17 (47,1)	5,0 [0,0–8,0]	16/17 (94,1)	230,0 [132,0–448,0]	10/17 (58,8)
≥ 80	31,0 [17,0–71,0]	4/11 (36,4)	3,0 [0,0–10,0]	11/11 (100)	221,0 [141,0–740,0]	7/11 (63,6)
DEM50						
< 80	30,0 [16,5–40,0]	4/12 (33,3)	1,5 [0,0–7,5]	11/12 (91,7)	324,0 [131,0–454,5]	6/12 (50,0)
≥ 80	22,0 [13,0–49,5]	8/16 (50,0)	5,0 [0,5–11,5]	16/16 (100)	217,5 [147,0–722,5]	11/16 (68,8)
DEM75						
< 80	43,0 [24,0–96,0]	4/7 (57,1)	2,0 [0,0–8,0]	7/7 (100)	153,0 [130,0–230,0]	6/7 (85,7)
≥ 80	31,5 [19,0–65,0]	8/21 (38,1)	5,0 [0,0–10,0]	20/21 (95,2)	370,0 [168,0–636,0]	11/21 (52,4)
DEM25/75						
< 80	30,0 [15,0–47,0]	3/10 (30,0)	1,5 [0,0–8,0]	9/10 (90,0)	324,0 [132,0–448,0]	5/10 (50,0)
≥ 80	22,0 [13,0–40,0]	9/18 (50,0)	5,0 [0,0–10,0]	18/18 (100)	217,5 [141,0–705,0]	12/18 (66,7)
Obstruction						
Non	28,5 [15,0–40,0]	11/26 (42,3)	4,0 [0,0–8,0]	25/26 (96,2)	240,0 [141,0–538,0]	15/26 (57,7)
Oui	32,5 [18,0–47,0]	1/2 (50,0)	6,5 [0,0–13,0]	2/2 (100)	95,0 [37,0–153,0]	2/2 (100,0)
Distension						
Non	23,0 [13,0–45,5]	4/8 (50,0)	5,0 [1,5–9,0]	8/8 (100)	165,5 [105,0–433,0]	6/8 (75,0)
Oui	27,5 [15,5–31,0]	1/4 (25,0)	1,0 [0,0–54,0]	3/4 (75,0)	331,0 [191,5–493,0]	2/4 (50,0)

* Valeur de $p < 0,05$; ** valeur de $p < 0,01$; *** valeur de $p < 0,001$.

l'eosinophil protein X (EPX) et la *major basic protein* (MBP). Elle est la plus utilisée comme marqueur biologique de l'activation des éosinophiles dans l'asthme [10]. Cependant, son utilité comme marqueur objectif de l'inflammation bronchique dans le suivi de l'enfant asthmatique reste controversé. Nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre l'ECP et le niveau de contrôle de l'asthme, ceci étant déjà rapporté dans d'autres publications [17,18]. À l'inverse, Zedan et al. [19], dans le suivi d'une trentaine d'enfants asthmatiques, retrouvent un taux d'ECP sérique statistiquement plus élevé dans le groupe des patients non contrôlés. Cette corrélation avec le niveau de contrôle de l'asthme est également suggérée par d'autres études [20–22]. Koh et al. [10] soulignent l'intérêt de son dosage tout en lui accordant une place limitée. Par contre, l'absence de relation entre l'ECP et les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires est un constat déjà décrit dans la littérature [20,21]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'inflammation doit être importante pour être à l'origine d'une modification des paramètres respiratoires avec apparition d'une obstruction bronchique. Il n'a pas été retrouvé non plus de lien entre l'ECP et l'atopie, ce que démontre également Prehn et al. [20] mais ceci est plutôt en contradiction avec la plupart des autres données [10,22,23]. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation

linéaire de l'ECP avec la FeNO contrairement à d'autres travaux [24–26]. Le dosage de l'ECP comme marqueur objectif de l'inflammation bronchique dans le suivi de l'enfant asthmatique nous semble limité pour de nombreuses raisons. Étant donné son coût et ses conditions pré-analytiques strictes, il n'est pas logique de le proposer en routine.

La mesure de la FeNO dans l'asthme reste largement utilisée. Son caractère non invasif, sa facilité d'utilisation et la rapidité d'obtention des résultats en font un outil intéressant. Cependant, son utilité reste aussi controversée dans le suivi de l'asthme de l'enfant. Ses corrélations positives avec l'éosinophilie [24,27] et l'atopie [24,25,27–30] sont bien établies. Cependant, les corrélations avec l'EFR [24,29] et les tests cliniques d'évaluation de l'asthme [27] restent encore à définir. Notre étude est en accord avec les données de la littérature puisque nous retrouvons une corrélation de la FeNO avec l'éosinophilie même si cette corrélation est faible avec un coefficient à 0,44. Nous retrouvons également une différence significative en fonction de la présence ou non d'une l'atopie ($p < 0,001$). Il paraît donc important d'évaluer le statut allergique de l'enfant pour pouvoir interpréter la FeNO lorsqu'elle est utilisée comme marqueur d'évaluation de l'asthme. Nous mettons également en évidence une différence significative de la FeNO en fonction de la présence ou non d'une

distension thoracique aux EFR. Ceci n'a pas été décrit dans la littérature et pourrait suggérer une propension à détecter des enfants non dépistés par l'EFR standard qui utilise souvent uniquement la courbe débit-volume. L'atopie semble jouer un rôle confondant dans cette relation, la FeNO étant fortement liée à l'atopie ($p < 0,001$) et l'analyse en sous-groupe ne mettant pas en évidence cette relation pour les patients non atopiques. Ses multiples facteurs confondants (tabac, allergie, infection, pollution environnementale, saisons...) et ses recoupements entre patients sains et asthmatiques sont un obstacle à l'application systématique des valeurs de référence de FeNO dans la pratique clinique et suggèrent qu'il serait préférable d'envisager plutôt des valeurs de références individuelles en prenant en compte le contexte dans lequel la mesure est obtenue et l'histoire clinique du patient.

En raison de problèmes pratiques, l'expectoration induite ne faisait pas partie des paramètres que nous avons étudiés. Des publications récentes démontrent qu'il s'agit d'une technique sûre, non invasive et réalisable chez l'enfant permettant une évaluation directe de l'inflammation bronchique [31]. Vizmanos-lamotte et al. retrouvent une augmentation significative des cytokines pro-inflammatoires dans l'expectoration induite des enfants asthmatiques par rapport aux témoins sains [32], cependant, Fleming et al. précisent que les phénotypes inflammatoires observés chez ces enfants asthmatiques ne sont pas stables [33].

5. Conclusion

Notre travail démontre la difficulté d'évaluer de façon objective le contrôle d'un asthme chez l'enfant. L'exploration fonctionnelle respiratoire associée au TCA permet de repérer des patients insuffisamment stabilisés et peut-être de modifier leur prise en charge. La détermination de la FeNO peut être utile surtout pour le suivi individuel de l'enfant en tenant compte de ces variations avec le temps et en intégrant son profil allergique aux valeurs basales. Par contre, notre étude souligne l'intérêt limité que peut avoir l'ECP en pratique clinique courante. Les progrès de la protéomique pourraient conduire dans l'avenir à la reconnaissance de profils protéiques spécifiques de l'asthme aboutissant à une caractérisation phénotypique plus fine. La perspective future serait que chaque patient ait, avec ces méthodes, une caractérisation de son « profil inflammatoire » et puisse alors recevoir une « thérapie personnalisée » n'étant pas basée uniquement sur les symptômes et/ou la fonction respiratoire.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Delmas MC, Furhman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir* 2010;27:151–9.
- [2] Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J* 2008;32:1096–110.
- [3] Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics* 2002;109:357–61.
- [4] Verini M, Tancredi G, Lombardi E, Midula F. Pediatric asthma evaluation: what's to be considered? *Early Hum Dev* 2013;89:S53–7.
- [5] Global strategy for asthma management, prevention, global initiative for asthma (GINA); 2012. Available from URL <http://www.ginasthma.org>
- [6] Asthma Control Test; 2014. Available from URL <http://www.asthma.com/resources/asthma-control-test.html>
- [7] Childhood asthma control test; 2014. Available from URL <http://www.asthma.com/resources/childhood-asthma-control-test.html>
- [8] Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Method, references values. *Prog Respir Res* 1987;22:1–220.
- [9] Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. «ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing». *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
- [10] Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007;101:696–705.
- [11] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [12] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976–97.
- [13] Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59–65.
- [14] Waibel V1, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:113–8.
- [15] Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549–56.
- [16] Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Bonafiglia E, Rigotti E, Baraldi E, et al. Childhood Asthma Control Test and airway inflammation evaluation in asthmatic children. *Allergy* 2009;64:1753–7.
- [17] Wolthers OD. Eosinophil granule proteins in the assessment of airway inflammation in pediatric bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:248–54.
- [18] Wilson NM, James A, Uasuf C, Payne DN, Hablas H, Agrofoti C, et al. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:125–32.
- [19] Zedan M, Settin A, El-Chennawi F, El-Desouky T, Nasef N, Fouda A. Eosinophilic cationic protein: is it useful in assessing control of childhood asthma? *East Mediterr Health J* 2010;16:1045–9.
- [20] Pohn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:197–203.
- [21] Fujisawa T, Terada A, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Sakurai M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:19–25.
- [22] Boumendjel A, Tridon A, Messarah M, Ughetto S, Meharzi S, Boulakoud MS. Eosinophilic activity and bronchial hyperresponsiveness within an asthmatic paediatric population. *Allergol Immunopathol* 2012;40:301–5.
- [23] Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1040–5.
- [24] Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkowski R, Szmietkowski M. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with

- conventional tests in steroid-naïve asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:239–46.
- [25] Choi BS, Kim KW, Lee YJ, Baek J, Park HB, Kim YH, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci* 2011;26:1265–9.
- [26] Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Non-invasive measurement of airway inflammation in asthma. *J Asthma* 2006;43:407–15.
- [27] Ferrante G, Malizia V, Antona R, Corsello G, La Grutta S. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:50.
- [28] Jang WN, Park IS, Choi CH, Bauer S, Harmin S, Seo SC, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:155–61.
- [29] Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurements are most closely associated with allergic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:949–53.
- [30] Sachs-Olsen C, Lodrup Carlsen KC, Mowinkel P, Håland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e213–21.
- [31] Araujo L, Moreira A, Palmares C, Beltrao M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety, and cell profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:216–21.
- [32] Vizmanos-lamotte G, Moreno-Galdo A, Munoz X, Gomez-Olles S, Gartner S, Cruz MJ. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1062–9.
- [33] Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax* 2012;67:675–81.