

Intérêt du dosage sérique de la protéine cationique des éosinophiles chez l'enfant asthmatique. Notre expérience à propos de l'analyse de 166 cas en hospitalisation de jour

J.L. FAUQUERT¹, G. BEAUJON², M.C. HÉRAUD¹, M. DOLY², A. LABBÉ¹

RÉSUMÉ

Les auteurs ont analysé chez 166 enfants asthmatiques la valeur d'une détermination ponctuelle de la protéine cationique des éosinophiles sérique (ECPs). L'étude a été réalisée à l'occasion du bilan diagnostique et pronostique effectué chez des enfants asthmatiques âgés de 11 mois à 17 ans et demie lors d'une hospitalisation de jour. Le dosage d'ECPs a été réalisé par technique radioimmunologique, corrélé à l'examen clinique et aux examens complémentaires habituels radiologiques, allergologiques, fonctionnels respiratoires. L'ECPs est significativement plus élevée chez les asthmatiques ($34,9 \pm 3,20$ ng/ml) que dans le groupe contrôle ($21,9 \pm 3,6$ ng/ml) ($p < 0,01$). L'augmentation de l'ECPs est corrélée à celle des éosinophiles sanguins ($p < 0,001$, $r = 0,41$). L'ECPs est significativement plus élevée en cas d'asthme allergique ($39,5 \pm 3,20$ ng/ml) que non allergique ($29,47 \pm 3,47$ ng/ml) ($p < 0,001$). Cette différence reste significative en cas d'allergie aux acariens ($39,84 \pm 3,57$ ng/ml, $n = 58$) par rapport à ceux qui ne le sont pas ($26,71 \pm 3,18$ ng/ml) ($p < 0,01$). En cas d'asthme instable l'élévation de l'ECPs est nette ($42,8 \pm 2,3$ ng/ml) par rapport au groupe d'asthme stable ($23,8 \pm 2,3$ ng/ml) ($p = 0,0001$). Parmi les critères retenus pour définir la stabilité de l'asthme, seul la baisse du DEM 25-75 est significativement corrélée à l'augmentation de l'ECPs ($p < 0,05$). Aucun des trois critères définissant l'évolutivité de l'asthme (nombre de

(suite du résumé page suivante)

SUMMARY

Value of serum eosinophil cationic protein assay in asthmatic children. Our experience based on the analysis of 166 day admissions. – The authors analysed the value of isolated determination of serum eosinophil cationic protein (ECPs) in 166 asthmatic children. This study was conducted at the time of the diagnostic and prognostic assessment performed in asthmatic children between the ages of 11 months and 17 and a half years during a day admission to hospital. ECPs was performed by a radioimmunological technique and was correlated with clinical examination and the usual radiological, allergological, and pulmonary function investigations. ECPs was significantly higher in asthmatic children (34.9 ± 3.20 ng/ml) than in the control group (21.9 ± 3.6 ng/ml) ($p < 0.01$). The increase in ECPs was correlated with that of blood eosinophils ($p < 0.001$, $r = 0.41$). ECPs was significantly higher in the case of allergic asthma (39.5 ± 3.20 ng/ml) than in nonallergic asthma (29.47 ± 3.47 ng/ml) ($p < 0.001$). This difference remained significant in the case of house dust mite allergy (39.84 ± 3.57 ng/ml, $n = 58$) compared to allergy not related to house dust mites (26.71 ± 3.18 ng/ml) ($p < 0.01$). In case of unstable asthma the elevation of the ECPs is marked (42.8 ± 2.3 ng/ml) compared to stable asthma group (23.8 ± 2.3 ng/ml) ($p = 0.0001$). Among the criteria adopted to define stability of asthma, only a fall in the FEF25-75 was significantly correlated with

(summary continued on next page)

1. Unité de réanimation et des maladies respiratoires de l'enfant, Hôtel-Dieu, Av. Vercingétorix, BP 69, 63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 01.

2. Laboratoire *in vitro*, Centre Jean-Perrin, 63000 CLERMONT-FERRAND.

Présentée en partie à l'occasion du Congrès de l'American Thoracic Society, Boston Mai 94. Labbé A., Beaujon G., Fauquert J.L., Gaillard G. Value of serum determinations of ECP, ICAM I, sIL2r in the management of asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 4, A353.

Tirés à part : Pr A. Labbé (adresse ci-dessus).

Reçu le 24 mars 1997.

FAUQUERT J.L., BEAUJON G., HÉRAUD M.C., DOLY M., LABBÉ A.
– Intérêt du dosage sérique de la protéine cationique des éosinophiles chez l'enfant asthmatique. Notre expérience à propos de l'analyse de 166 cas en hospitalisation de jour. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (2), 227-232.

(suite du résumé)

crises par semaine, consommation de bêta 2 mimétiques, hospitalisation dans le trimestre précédant l'hospitalisation) n'est associé de façon significative à une augmentation de l'ECPs. Nos résultats, en accord avec les données de la littérature, confirment que le dosage sérique de l'ECP chez l'enfant asthmatique peut être utilisé en complément des mesures traditionnelles pour apprécier de façon objective la sévérité du syndrome asthmatique et suivre son évolution avec les traitements de fond.

(summary continued)

an increased ECPs ($p < 0.05$). None of the three criteria defining deterioration of asthma (number of episodes per week, beta-2-mimetic consumption, admission to hospital during the three months preceding the day admission) was significantly associated with an increase of ECPs. Our results, in agreement with the data of the literature, confirm that serum ECP assay in asthmatic children can be used as a complement to traditional measures to objectively assess the severity of asthma and to follow its course in response to maintenance treatment.

INTRODUCTION

La prise en charge de l'enfant asthmatique répond à plusieurs objectifs diagnostiques et thérapeutiques. L'appréciation précise de la sévérité de la maladie est un des plus importants puisqu'elle conditionne en grande partie les prescriptions. C'est l'aspect inflammatoire de l'asthme qui conduit à proposer un traitement médicamenteux adapté. Plusieurs publications relèvent l'intérêt du dosage sérique de la protéine cationique des éosinophiles (ECPs) comme marqueur de l'inflammation bronchique aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [1-9]. Nous avons étudié au cours d'une étude prospective l'intérêt de ce dosage dans une population d'enfants asthmatiques à l'occasion du bilan systématique suivant la consultation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons inclus dans l'étude 166 enfants (108 garçons et 48 filles), âgés de 11 mois à 17 ans et 6 mois, adressés en consultation externe pour le bilan d'un asthme. Ce dernier est identique pour tous ces enfants suivis en hôpital de jour.

L'étude clinique comporte l'analyse des antécédents, de l'environnement et un examen pulmonaire. L'environnement est considéré comme riche en poussière de maison si le matelas n'est pas de nature synthétique et/ou si la chambre est mal aérée et/ou s'il existe de la moquette dans la chambre. Il est considéré comme pauvre en poussière de maison lorsque les précédents critères sont absents, que la chambre est aérée chaque jour, aspirée 2 fois par semaine. On s'enquiert de la présence d'un animal domestique. L'inhalation passive de fumée de tabac est attestée par la présence d'un fumeur au domicile.

Le bilan radiologique est limité à une radiographie pulmonaire de face et de profil.

La fonction respiratoire est explorée par une spirométrie et une courbe débits/volumes (Pneumotachographe de Fleisch-Spirotek Dyn'R - F 31607 Muret Cedex). Les résultats ont été comparés en % par rapport aux valeurs théoriques (Normes CECA).

Les tests cutanés sont pratiqués à distance de tout traitement antihistaminique, par la technique des prick tests (Stallerpointe®) avec les extraits standardisés en solution aqueuse AlyostalSt-IR (Stallergènes Pasteur F 94262 Fresnes) pour 4 allergènes suivants : *Dermatophagoides pteronissynus* (d1), Dactyle (g3), Chat (e1) et *Alternaria alternata* (m6). Est considéré comme positif tout test dont la papule mesurée à 15 min est supérieure à celle du témoin positif (chlorhydrate d'histamine à 10 mg/ml ou phosphate de codéine à 9 %) alors que le témoin négatif ne provoque pas de réaction cutanée.

Le bilan biologique comporte le comptage des éosinophiles sanguins, le dosage des IgE totales et spécifiques sériques (Technique Immunoenzymatique - IEA Behring) vis-à-vis de 4 allergènes suscités.

Le dosage de l'ECPs nécessite un prélèvement dans les conditions rigoureuses. Le prélèvement de 4 ml de sang est effectué à jeun, sur tube à séparation de sérum. Le sang est laissé à coaguler à température ambiante pendant 60 min $\pm$ 10 min puis centrifugé à 1,350 g pendant 10 min. Le sérum est conservé à -80°C jusqu'au dosage.

L'ECPs est dosée par technique radio-immunologique (Pharmacia ECP-RIA, Pharmacia Upjohn diagnostics). L'ECP de l'échantillon entre en compétition avec une quantité déterminée de 125-I-ECP fixant les sites anticorps spécifiques. L'ECP libre et l'ECP fixée sont séparés en ajoutant un second anticorps immuno-absorbant sous l'effet d'une centrifugation suivie de décantation. La radioactivité dans la cupule est ensuite mesurée. Elle est inversement proportionnelle à la quantité d'ECP dans l'échantillon. Les résultats sont

exprimés en nanogrammes par ml de sérum (moyenne $\pm$ erreur standard). Tous les dosages ont été pratiqués en double. Ils ont été comparés à ceux de 17 témoins sains volontaires dont le consentement a été obtenu.

Au terme de ce bilan, nous avons considéré comme **allergiques** les enfants répondant à 2 des 3 critères suivants : dosage d'IgE totales sériques supérieur à la normale de la technique utilisée en fonction de l'âge ; test cutané positif pour un allergène testé ; taux d'IgE spécifiques supérieur à 3,5 KUI/l, c'est dire au moins en classe deux pour le même allergène.

L'asthme est considéré comme **instable** chez les enfants qui répondent à au moins deux critères parmi les quatre suivants : présence de sibilants à l'auscultation pulmonaire, anomalie sur les clichés pulmonaires (distension, troubles de ventilation), VEMS inférieur à 80 % de la théorique, débit expiratoire moyen 25-75 inférieur à 80 % de la théorique.

L'asthme est considéré comme **évolutif** chez les enfants dont les crises se répètent plus de une fois par semaine, et/ou dont la consommation de bêta-2 mimétiques inhalés dépasse une prise par semaine, et/ou qui ont été hospitalisés dans le trimestre passé.

L'analyse statistique a utilisé des comparaisons de moyennes sur les séries non appariées (test de l'écart réduit ou test t de Student suivant la taille de l'échantillon). Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ erreur standard à la moyenne (M $\pm$ ESM).

RÉSULTATS

L'ECPs est significativement plus élevée chez l'enfant asthmatique ($34,9 \pm 2,6$ ng/ml) que chez les témoins sains d'âge comparable ($21,9 \pm 3,6$ ng/ml) ($p < 0,01$).

Le diagnostic d'allergie est posé chez 94 des 166 enfants. Les sensibilisations retrouvées sont les acariens ($n = 58$), les phanères d'animaux ($n = 30$), les pollens de graminées ($n = 29$), l'alternaria ($n = 7$) (tableau I). L'augmentation de l'ECPs est corrélée à celle des éosinophiles sanguins ($p < 0,001$; $r = 0,41$). Les éosinophiles sont plus élevés chez la population d'enfants asthmatiques et allergiques (567 ± 42) que chez les asthmatiques non allergiques (302 ± 38) ($p = 0,0001$).

Le dosage sérique de l'ECP est plus élevé dans la population d'allergique ($39,5 \pm 3,20$ ng/ml) que parmi les non allergiques ($29,47 \pm 3,47$ ng/ml)

Tableau I. – Résultats du bilan allergologique.

Allergie (n = 94)	1 TC +	1 Ig E spé $\geq$ classe 2	2 critères +
Acariens (n = 58)	41	56	40
Poils animaux (n = 30)	15	28	17
Pollens de graminées (n = 29)	17	26	15
Alternaria (n = 7)	3	4	1

TC + : test cutané positif.

Tableau II. – ECPs (ng/ml) (M $\pm$ ESM) en fonction du type d'allergie.

	Allergie	Non allergie	Signific.
Acariens (n=132)	$39,84 \pm 3,57$	$26,71 \pm 3,18$	$p < 0,01$
Poils animaux (n=127)	$40,52 \pm 5,18$	$29,14 \pm 2,47$	ns
Population totale (n=166)	$39,53 \pm 3,2$	$26,41 \pm 3,47$	$p < 0,01$

Tableau III. – ECPs (ng/ml) (M $\pm$ ESM) en fonction de la stabilité de l'asthme.

	Allergie	Non allergie	Signific.
Population totale (n = 138)	$23,80 \pm 2,3$	$42,8 \pm 4,1$	$p < 0,0001$
Asthmes allergiques (n = 94)	$27,67 \pm 3,04$	$48,63 \pm 5,47$	$p < 0,01$
DEM 25-75 80% th.	$29,9 \pm 2,89$	$41,97 \pm 5,4$	$p < 0,05$

($p < 0,001$). Le dosage d'ECPs est significativement plus élevé chez les asthmatiques allergiques aux acariens ($39,84 \pm 3,57$ ng/ml ; $n = 58$) que chez les non allergiques aux acariens ($26,71 \pm 3,18$ ng/ml ; $n = 74$) (tableau II). L'ECPs ne varie pas significativement pour les autres allergènes testés.

L'ECPs est plus élevée chez les asthmes instables ($42,8$ ng/ml $\pm$ $2,3$) que chez les asthmes stables ($23,8 \pm 2,3$ ng/ml) ($p = 0,0001$). Si l'on ne prend en compte que les asthmatiques allergiques ($n = 94$), la différence d'ECPs entre asthme stable ($27,6 \pm 3,04$ ng/ml) et asthme instable ($48,63 \pm 5,47$ ng/ml) reste très significative ($p < 0,01$). Parmi les critères de stabilité, seule la diminution du DEM 25-75 est associée à une augmentation significative de l'ECPs (tableau III).

Tableau IV. – ECPs (ng/ml) ($m \pm \text{ESM}$) en fonction de l'évolutivité de l'asthme.

Asthme évolutif	Oui	Non	Signific.
(n = 145)	37,3 $\pm$ 34,8	32,2 $\pm$ 30,2	ns

Tableau V. – Stabilité et évolutivité de l'asthme en fonction de l'environnement tabagique (Tabac + / Tabac -).

	Tabac +	Tabac -	Signific.
< 1 crise / semaine	38	53	p = 0,01
$\geq$ 1 crise / semaine	31	17	
< 1 bêta 2 / semaine	41	51	ns
$\geq$ 1 bêta 2 / semaine	24	22	
< 1 hosp / trimestre	26	66	ns
$\geq$ 1 hosp / trimestre	17	30	
Asthme stable	20	53	ns
Asthme instable	24	85	
Asthme évolutif	26	35	p = 0,03
Asthme non évolutif	20	57	

Aucun des trois critères retenus pour caractériser l'évolutivité de l'asthme n'est associé à une variation significative de l'ECP. Ainsi l'ECP ne varie pas en fonction des critères anamnestiques signant l'évolutivité d'un asthme (tableau IV).

Influence de l'environnement tabagique sur la stabilité et l'évolutivité de l'asthme

Le tabagisme passif est plus fréquent chez les enfants adressés pour un asthme que chez les témoins ($p = 0,05$). L'environnement tabagique est plus fréquent chez les asthmes instables que chez les asthmes stables. Mais la différence n'est pas significative. Parallèlement, l'environnement tabagique est plus fréquent dans les asthmes évolutifs que dans les asthmes non évolutifs ($p = 0,03$). Parmi les critères d'évolutivité, la fréquence des crises est plus directement en rapport avec le tabagisme passif des enfants asthmatiques inclus dans l'étude ($p = 0,01$) (tableau V).

Environnement domestique et diagnostic d'allergie

L'environnement est riche en poussière de maison pour 70 enfants dont 41 sont allergiques aux

Tableau VI. – Stabilité et évolutivité de l'asthme en fonction de l'environnement tabagique (Tabac + / Tabac -).

	Poussière +	Poussière -	Signific.
Allergie Acariens	41	11	p = 0,0002
Pas d'allergies Acariens	29	35	
	Poils animaux +	Poils animaux -	Signif.
Allergie Poils	17	8	p = 0,01
Pas d'allergies Poils	32	56	

acariens. L'environnement domestique est pauvre en poussière de maison pour 46 enfants dont 35 ne sont pas allergiques aux acariens ($p = 0,0002$).

Sur 49 enfants dont le domicile héberge un animal, 17 sont allergiques aux phanères alors que 56 enfants dont le domicile n'héberge pas d'animal ne sont pas allergiques à une phanère ($p = 0,0049$) (tableau VI).

DISCUSSION

L'asthme, quel que soit son stade évolutif, est caractérisé par une inflammation de la muqueuse bronchique infiltrée par des cellules au premier rang desquelles les éosinophiles [10-14]. L'activation des éosinophiles [15-17] est un processus complexe qui entraîne la sécrétion de protéines délétères [18] comme la protéine basique majeure (MBP), la protéine éosinophile X (EPX) et la protéine cationique des éosinophiles (ECP). L'élévation du taux de ces protéines a été démontrée dans le sérum [19-21], le lavage broncho-alvéolaire [22], dans les sécrétions nasales [23-26] chez les patients asthmatiques ou atteints de dermatite atopique [27, 28].

Les résultats que nous rapportons sont dans l'ensemble conformes aux données de la littérature concernant les enfants asthmatiques [1, 2, 19, 20, 21]. En effet les taux d'ECPs sont significativement plus élevés que chez les contrôles. Les asthmatiques allergiques, qui sont majoritaires dans notre travail, présentent également des taux plus élevés que les non allergiques. Il est intéressant de constater que les valeurs les plus hautes que nous avons relevées semblent traduire la charge allergénique. En effet en cas d'allergie aux acariens (allergène perannuel), les taux d'ECPs sont significativement élevés par rapport aux non allergiques et le sont également, bien que de façon non significative en cas d'allergie aux poils

d'animaux. Nous n'avons pas relevé de différence aussi importante en cas d'allergie pollinique dont le caractère périodique est bien démontré. Il faut souligner dans notre travail tout l'intérêt d'un interrogatoire bien conduit qui se révèle particulièrement utile dans sa valeur discriminatoire sur l'environnement allergénique des patients. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative des taux d'ECPs en fonction de la notion présumée de tabagisme passif. Il n'est par contre pas inutile de rappeler la nocivité de ce polluant sur l'évolutivité de l'asthme et l'augmentation significative de la fréquence des crises qu'il induit.

La mesure ponctuelle que nous avons effectuée nous a interdit toute analyse longitudinale, comme cela a déjà été réalisé [29, 30]. C'est la raison pour laquelle nous avons essayé de définir le caractère stable ou instable de l'asthme selon des critères cliniques et paracliniques analysés le jour du dosage. Il nous a été possible, selon les principaux paramètres retenus, de différencier, par la détermination de l'ECP, cette stabilité. Les taux de cette protéine sont en effet beaucoup plus élevés en cas

d'asthme instable. La corrélation avec le DEM 25-75 permet de penser que ce marqueur inflammatoire est bien représentatif de la pathologie des petites voies aériennes. Il s'agit là d'un résultat original à prendre en considération dans le suivi du petit enfant asthmatique pour lequel on ne dispose pas facilement d'étude fonctionnelle respiratoire. Nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation entre les taux d'ECP et l'évolutivité du syndrome asthmatique définie par l'étude anamnestique sur le dernier trimestre. Il s'agit peut-être d'un biais liée au caractère rétrospectif de cette interrogatoire.

La détermination ponctuelle du taux d'ECP peut apporter une aide décisionnelle lors de la mise en route d'un traitement antiasthmatique dans la mesure où elle semble refléter non seulement la sévérité de l'atteinte obstructive mais également l'environnement allergénique. Il pourrait s'agir d'un marqueur contributif pour le diagnostic précoce de l'asthme [31]. Le suivi longitudinal de ce paramètre est certainement encore plus utile en particulier lors de la mise en route d'un traitement par des corticoïdes inhalés.

RÉFÉRENCES

1. Juntunen-Backman K., Järvinen P., Sorva R. – Serum eosinophilic cationic protein during treatment of asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 34-38.
2. Zimmerman B. – Clinical experience with the measurement of ECP : useful in the management of children with asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 8-12.
3. Fitzpatrick M.F., Mackay T., Walters C., Tai P., Church M.K., Holgate S.T., Douglas N.J. – Circulating histamine and eosinophilic cationic protein levels in nocturnal asthma. *Clin. Sci.*, 1992, 83, 227-232.
4. Sugai T., Sakiyama Y., Matumoto S. – Eosinophilic cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 275-281.
5. Carlson M., Hakansson L., Kämpe M., Stålenheim G., Peterson C.G.B., Venge P. – Degranulation of eosinophils from pollen-atopic patients with asthma is increased during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 131-139.
6. Venge P. – Serum measurements of eosinophil cationic protein (ECP) in bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 3-7.
7. Durham S.R., Loegering D.A., Dunnette S., Gleich G.J., Kay A.B. – Blood eosinophils and eosinophils derived proteins in allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 931-936.
8. Hedlin G., Ahlstedt S., Hakansson L., Venge P. – Levels in serum of eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil chemotactic activity (ECA), and tryptase before and during bronchial challenge in cat allergic children with asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1992, 3, 144-149.
9. Miyoshi M., Sakurai T., Kodama S. – Measurement of eosinophilic cationic protein levels in patients with bronchial asthma : analysis according to various clinical backgrounds. *Jpn. J. Allergol.*, 1991, 40, 1391-1398.
10. Hällgren R., Venge P. – The eosinophil in inflammation. In : *Clinical impact of the Monitoring of Allergic Inflammation*. Academic Press Ltd., 1991, 8045-8046.
11. Ollenshaw S.L., Woolcock A.J. – Characteristics of inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 922-927.
12. Corrigan C.J., Kay A.B. – The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 1165-1168.
13. Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S.A., Linden M., Venge P. – Inflammatory cells and eosinophil activity in asthmatic investigated by bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 91-99.
14. Chanez P., Campbell A.M., Vignola A.M., Michel F.B., Bousquet J. – Inflammation in chronic asthma. Symposium in Immunology IV. Eibl/Huber/Peter/Wahn (eds) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1995, pp 109-132.
15. Griffin E., Hakkanson L., Formgren H., Jorgensen K., Peterson C., Venge P. – Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 548-557.
16. Frick W.E., Sedgwick J.B., Busse W.W. – The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 139, 1401-1406.
17. Hed J., Hallden G. – Count of activated blood eosinophils for monitoring asthma. *Allergy*, 1993, 48, 87-93.
18. Venge P., Dahl R., Petersen C.G.B. – Eosinophil granule proteins in serum after allergen challenge of asthmatic patients and the effect of anti-asthmatic medication. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1988, 87, 306-312.
19. Zimmerman B. – Clinical experience with the management of sECP : usefulness in the management of children with asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 8-12.
20. Zimmerman B., Enander I., Lanner A., Zimmerman R.S., Peterson C.G.B., Ahlstedt S. – Total blood eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 564-570.

21. Björnsson E., Janson C., Hakansson L., Enander I., Venge P., Boman G. – Serum eosinophil cationic protein in relation to bronchial asthma in a young Swedish population. *Allergy*, 1994, 49, 730-736.
22. Bousquet J., Chanez P., Lacosta JY et al. – Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by titration of mediators released by inflammatory cells in BAL fluid. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 649-660.
23. Bisgaard H., Gronborg H., Mygind N., Dahl R., Lindqvist N., Venge P. – Allergen induced increase of eosinophilic cationic protein in nasal lavage fluid : effect of the glucocorticoid budesonid. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85, 891-895.
24. Garofalo R., Kimpen J., Welliver R.C., Ogra P.L. – Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 28-32.
25. Nishioka K., Saito C., Nagano T., Okano M., Masuda Y., Kuriyama T. – Eosinophilic cationic protein in the nasal secretions of patients with mite allergic rhinitis. *Laryngoscope*, 1993, 103, 189-192.
26. Ingram J.M., Rakes G.P., Hoover G.E., Platts-Mills T.A.E., Heymann P.W. – Eosinophil cationic protein in serum and nasal washes from wheezing infants and children. *J. Pediatr.*, 1995, 127, 558-564.
27. Czech W., Krutmann J., Schöpf E., Kapp A. – Serum eosinophilic cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126, 351-355.
28. Schauer U., Trube M., Jäger R., Gieler C.H.L. – Blood eosinophils, eosinophil-derived proteins, and leukotriene C4 generation in relation to bronchial hyperreactivity in children with atopic dermatitis. *Allergy*, 1995, 50, 126-132.
29. Rak S., Löwhagen O., Venge P. – The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic cationic protein in pollen allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 470-480.
30. Koller D.Y., Herouy Y., Götz M., Hagel E., Urbanek., Eichler I. – Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch. Dis. Child*, 1995, 73, 413-417.
31. Metso T., Kilpiö K., Björkstén F., Kiviranta K., Haahtela T. – Can early asthma be confirmed by laboratory tests ? *Allergy*, 1996, 51, 226-231.



LA SEMAINE DES HÔPITAUX

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS

(Hebdomadaire)

	France	Étranger
— Individuel.....	500 F	800 FF
— Collectivités et Institutions	1 940 F	2 490 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 11 854-50 C/C, 7, rue Armand Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 11 854-50 C/C, 7, rue Armand Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).

Directeur de la publication : P. BERGEAUD – Imprimerie de Pithiviers - 45300 Pithiviers.

Commission paritaire des Publications et Agences de presse n° 50136

N° d'ordre : 611 - Dépôt légal 2^e trimestre 1997 - N° d'imprimeur : 56

Prix du n° : 200 F

sm
SYNDICAT NATIONAL
DE LA PRESSE MEDICALE