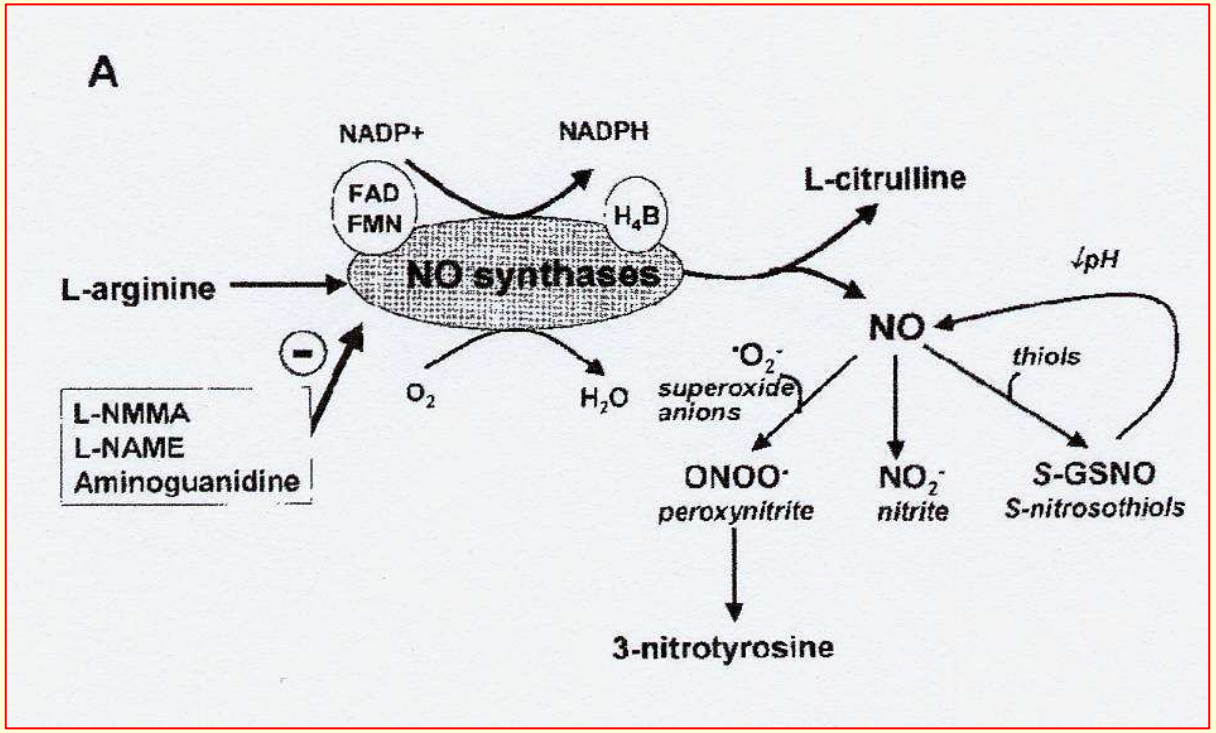
Le NO exhalé

Christophe Marguet
Unité de pneumologie et allergologie pédiatrique
CHU Charles Nicolle
Rouen

Synthèse du NO endogène

- NO synthase
- 3 isoformes
- NOS1 origine neuronale (NANC)
- NOS3 origine endothéliale
- NOS 2 : inductible par les médiateurs pro inflammatoires



Kharitonov & Barnes AJRCCM 2001

Mesure du NO exhalé

- Origine des VAI et VAS
- Principes
  - Dépend du débit
  - Réalisée contre pression (valves expiratoires) pour éviter la contamination des VAS
  - Espace mort connu et minimal
- Facteurs de variation
  - L-arginine dans l'alimentation
  - NO de l'air inspiré

Technique de mesure « on-line »

- Recommandations ATS (âge > 5 ans)
  - A jeun et arrêt des CSI depuis 6h
  - Enfant assis, respiration calme
  - Pression 5-10 cmH2O
    - **Évite la contamination rhino-sinusienne**
  - Débit expiratoire 50ml/s
    - **4 secondes**
    - **Plateau ≥ 2 secondes**
  - Répétées 3 fois avec un CV < 10%
  - Mesures avec débits variables
    - Différencie F_ENO origine bronchique de F_ANO origine distale et alvéolaire

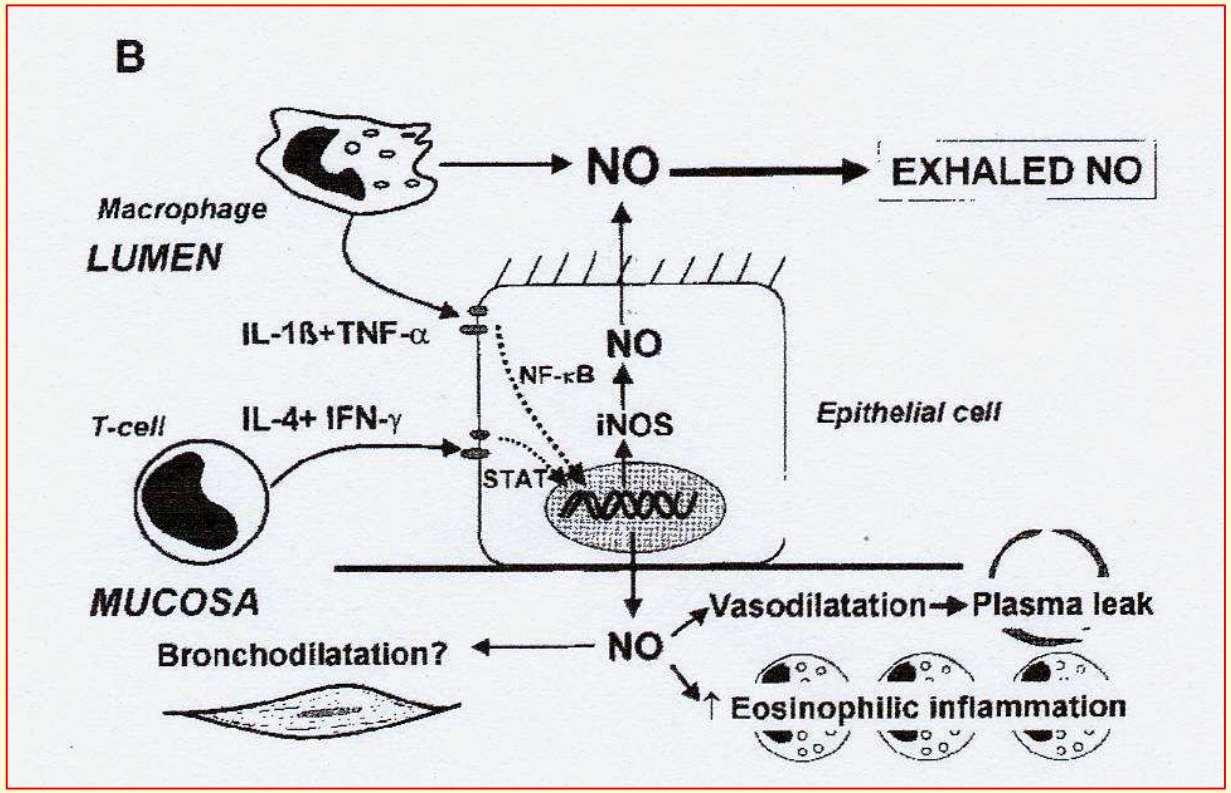
NO Exhalé chez l'enfant et adolescent sains

(Kharitonov ERJ 2003, Buchwald JACI 2005)

- Succès :
  - 40% à 4 ans, 100% à 10 ans
- Reproductible d'une journée et d'une heure à l'autre
  - Variation 2 ppb
  - Augmente avec l'âge et la taille
  - **> 25 ppb est une valeur élevée**

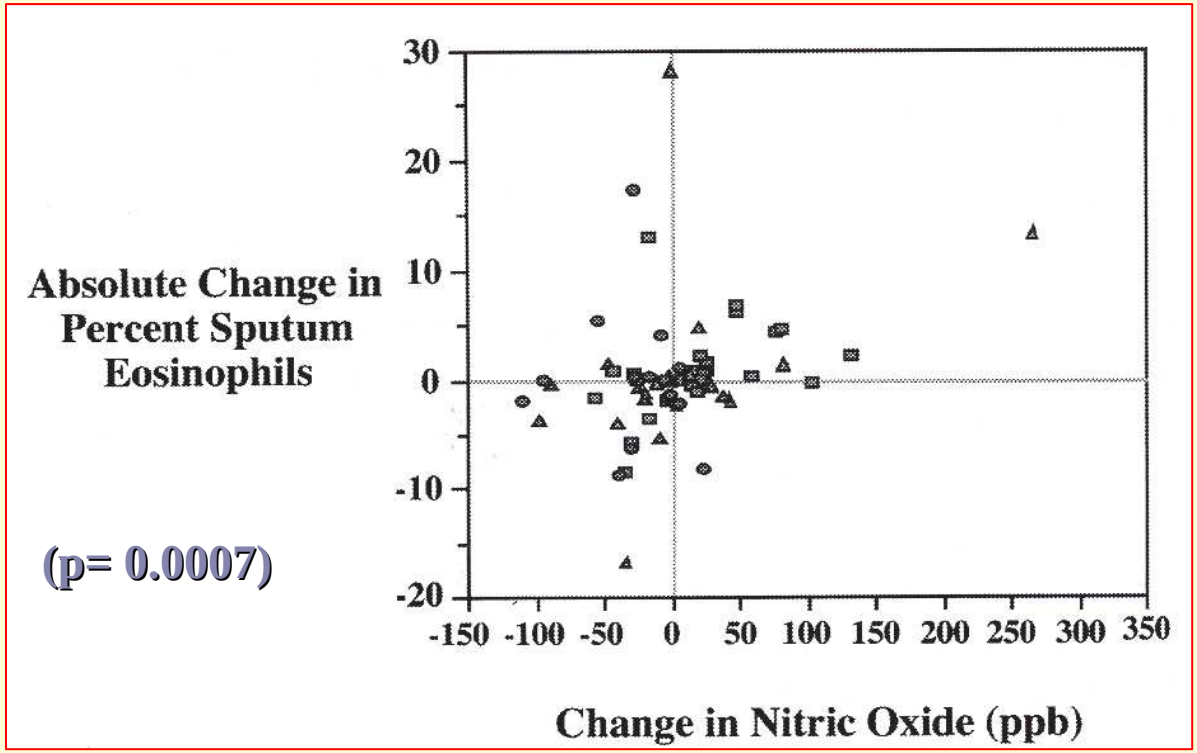
Valeurs « normales » FeNO

FeNO ppb	Kissoon 2002	Kharatonov 2003	Buchvald 2005	Malmberg 2006
	6-18 N=114	7-13 n=40	4-17 N=405	7-17 N=114
mesure	29-46	17 ± 2	m=7 à 14 (9,7) fx (âge)	8(4-15) à 15 (7-28) fx(taille) fx (âge)
seuil	?	**25**	**17 à 40 (25)**	**18 à 30**



Kharitonov & Barnes AJRCCM 2001

Corrélation entre augmentation des éosinophiles dans les sécrétions bronchiques et la FeNo



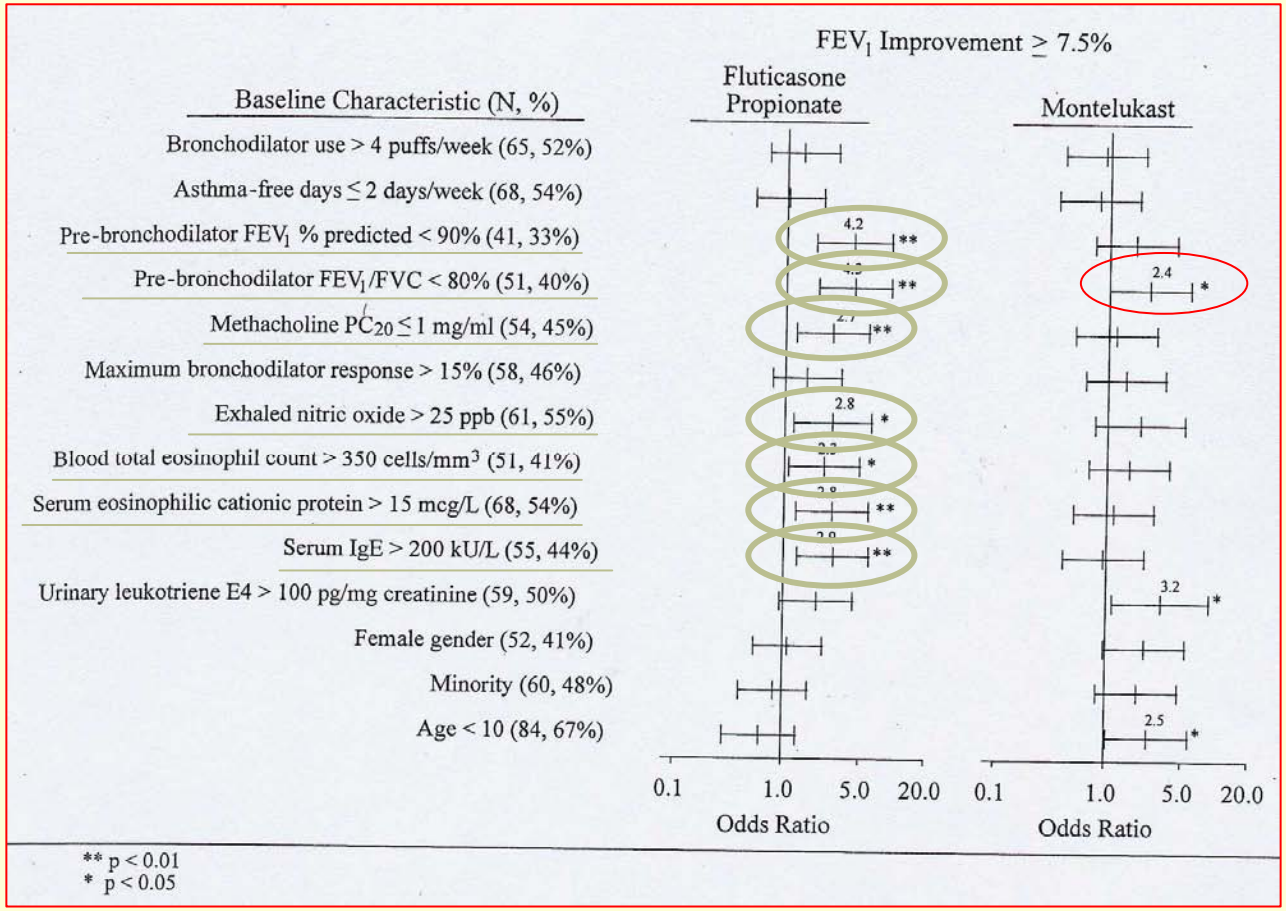
(p= 0.0007)

COVAR RA *et al* JACI 2005

FeNO aide au diagnostic

FeNO	Inflammation Éosinophile	Adultes	Enfants
5-20 ppb (enfants) 5-25 ppb (adultes)	Peu probable	Asthme PNN Hyperventilation Dyskinésie cordes vocales Sinusite RGO Cœur	Asthme du nourrisson RGO ORL Mucoviscidose Dyskinésie ciliaire (nasal) Dyskinésie Déficits immunitaires
30-45ppb	modérée	En fonction des signes cliniques présents	
> 50 ppb	Significative	Asthme atopique Bronchite à éosinophile Churg strauss BPCO	Obstruction bronchique Asthme+++ test CS

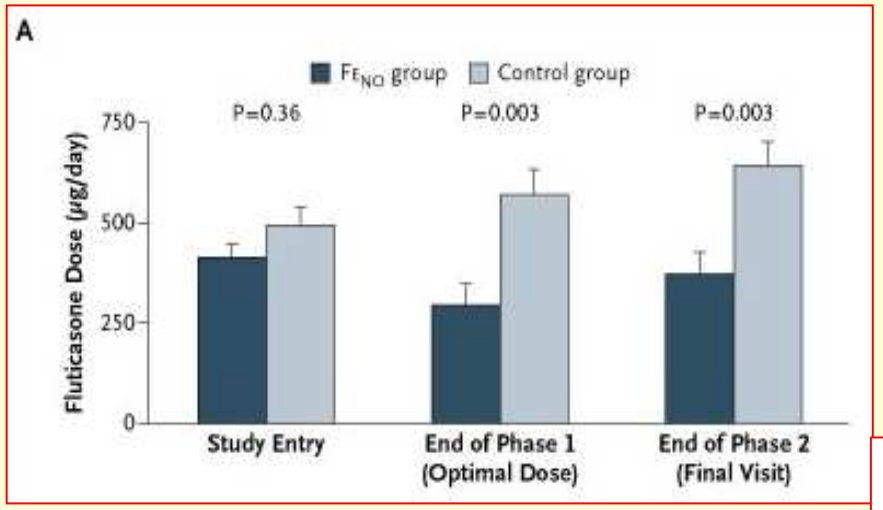
FeNO prédictif d'une réponse VEMS ≥ 7.5% à la fluticasone



Szefler ; JACI 2005

FeNO: outil clinique de la surveillance de l'asthme

Smith NEJM 2005

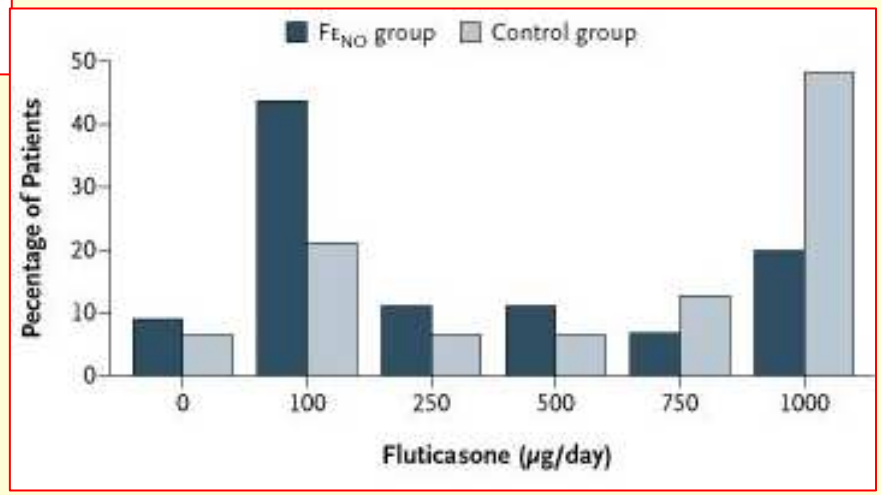


N=95

Adaptation des doses Flu

seuil de 15ppb

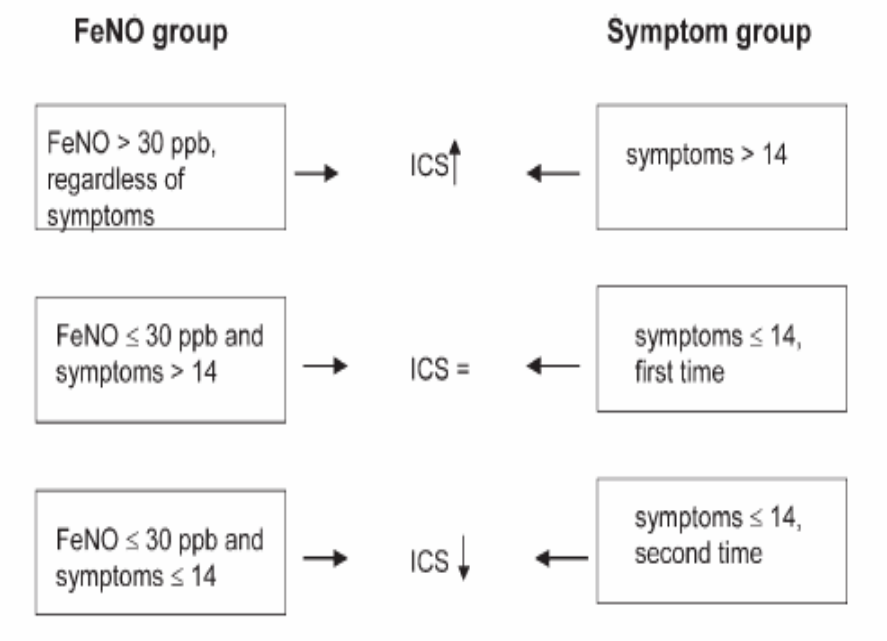
Pas ≠ exacerbations



Adaptation des CSI et FeNO

Pijnenburg AJRCCM 2005

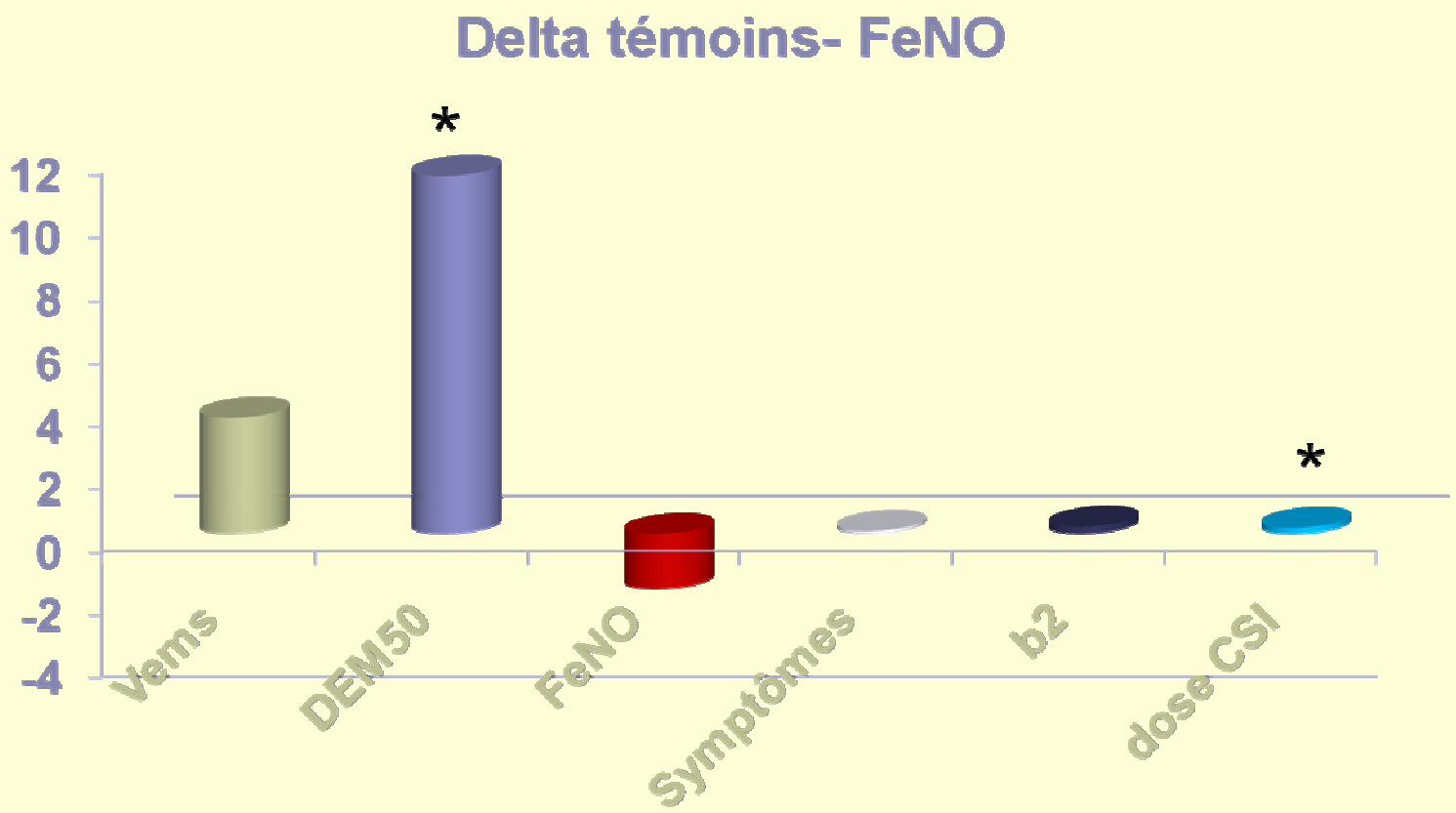
N= 85 asthme atopique, CSI constant ; 6-18 ans. Suivi 1 an.



- ↗ doses CSI les 3 premiers mois dans les 2 groupes
- → doses CSI idem
- ↘HRB
- ↘FeNO
- ↗ Vems à V5
- FeNO non prédictif des symptômes

Adaptation CSI et FeNo

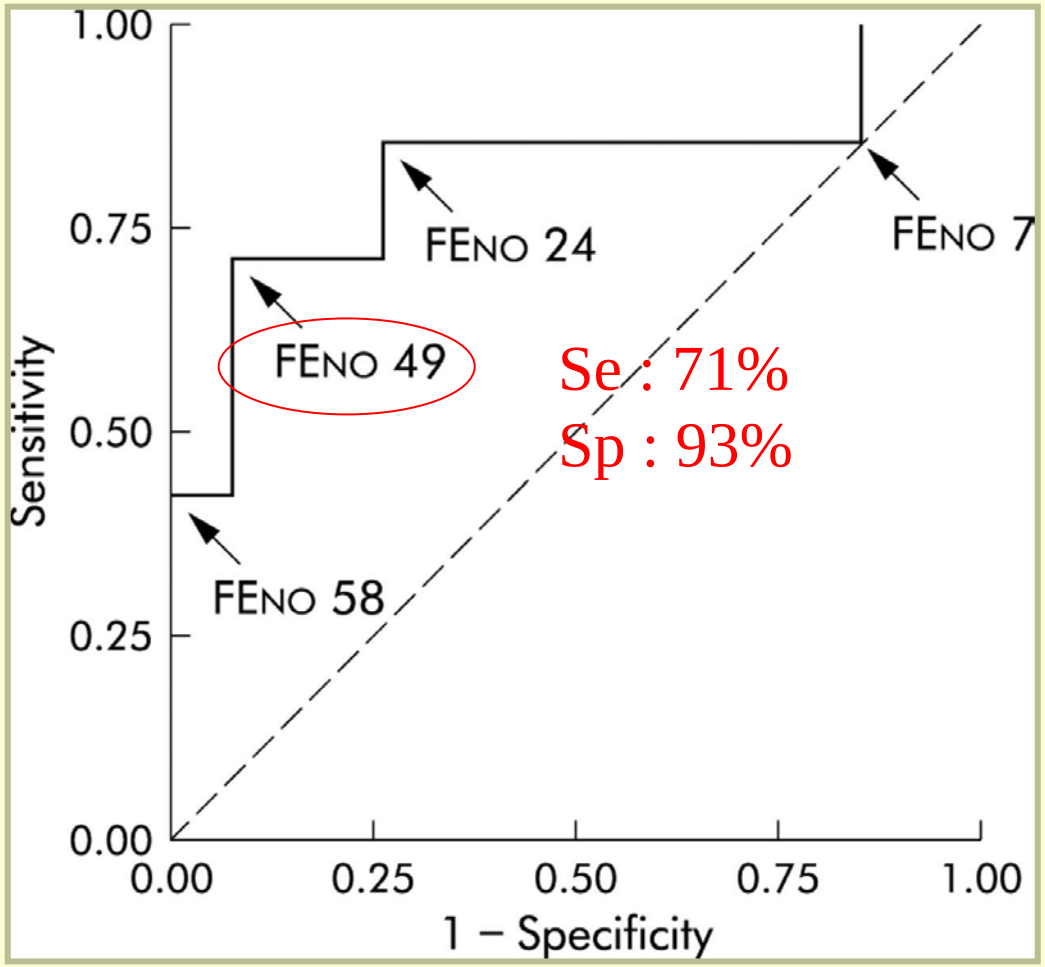
Fritsch Ped Pulm 2006



FeNO >20ppb ± Vems < 80% et symptômes et prises β-2

FeNO : prédiction de la rechute chez l'enfant

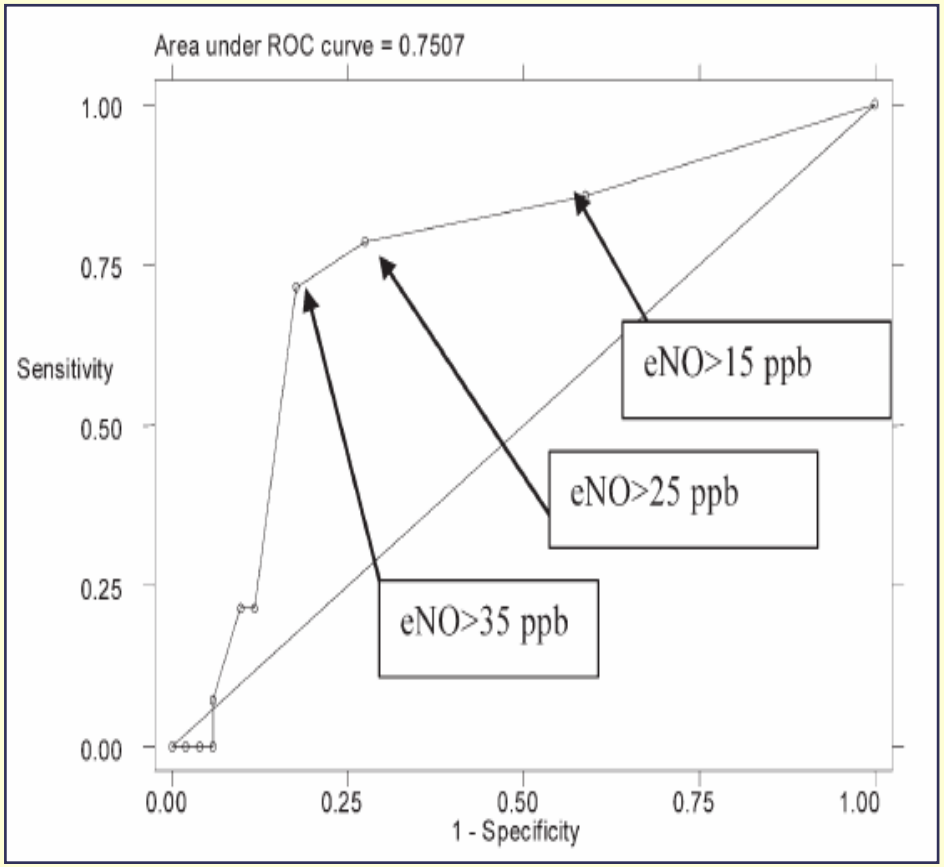
Pijnenburg et al Thorax 2005



100-400µg BUD
2 Sem observation
Arrêt du traitement
Surveillance 24 sem
28 rémissions
9 rechutes

FeNO et échec de la décroissance des CSI

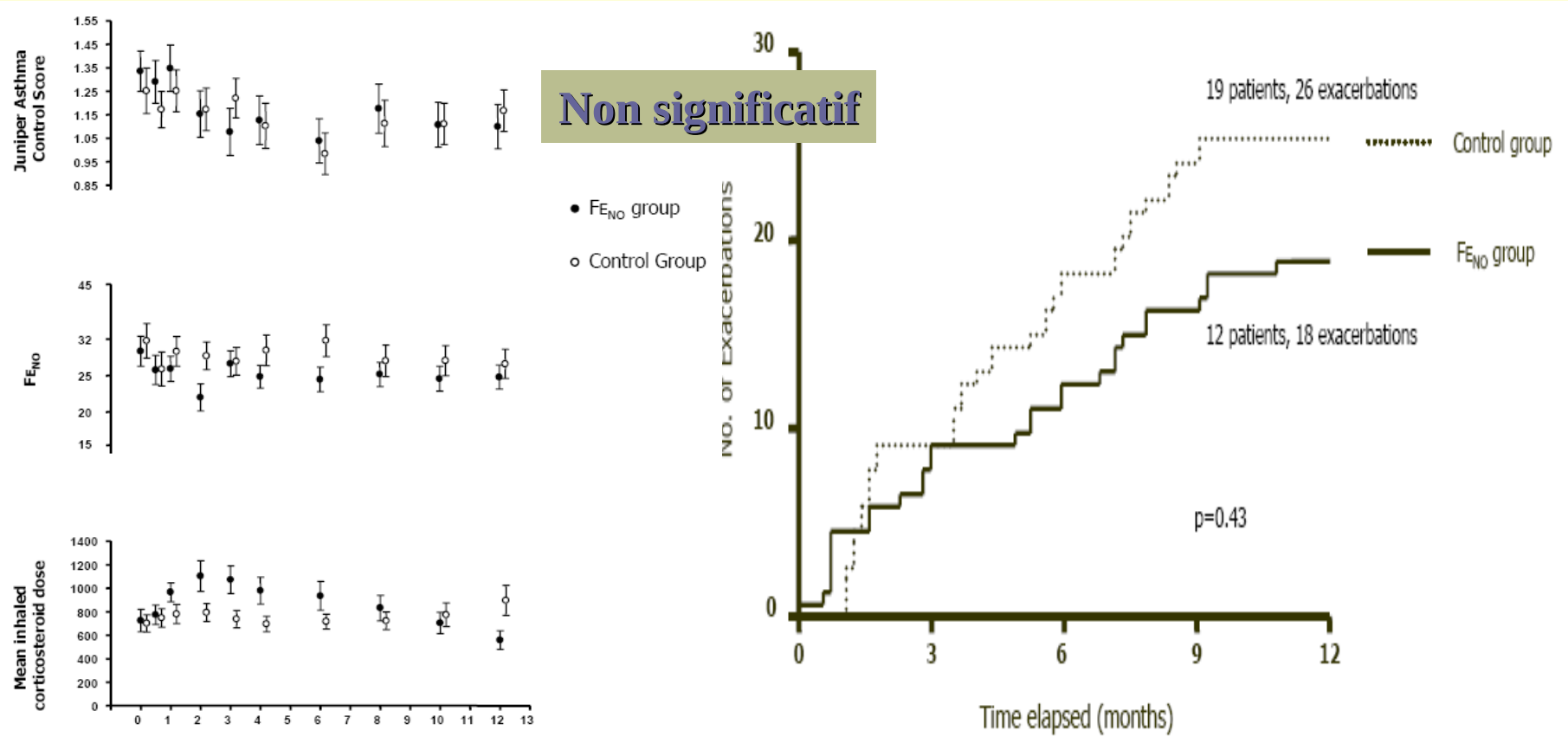
Zacharasiewicz AJRCCM 2005



- N=40
  - Suivi 4 visites (2mois)
- Perte de contrôle
  - > 5b β2/semaine
  - Sans rhume (!?)
- HRB + Eos + FeNO
- FeNO > 22 ppb
  - VPP=44%;VPN=92,5%
- FeNO> 35 ppb
  - VPP=53%;VPN=91%

FeNO est peu rentable dans le management de l'asthme

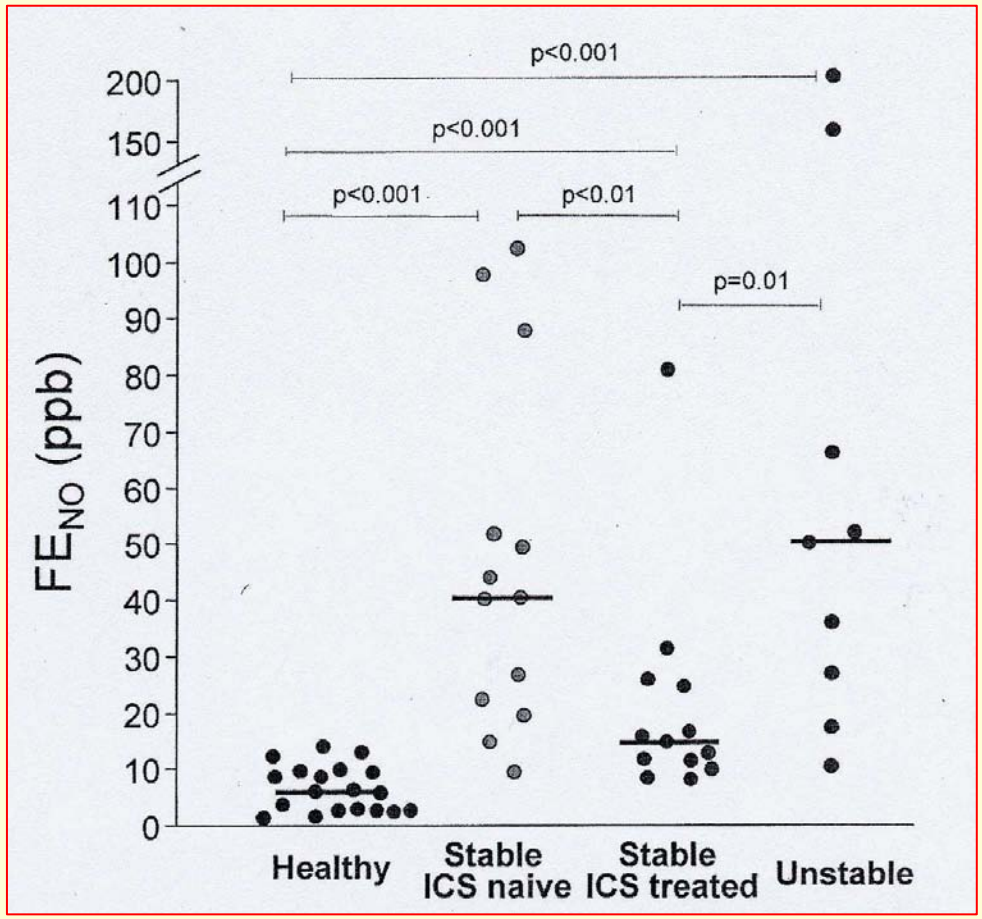
Shaw AJRCCM 2007



118 adultes randomisés, FeNO > 26ppb ou FeNO < 16ppb ou 2 x 26ppb

FeNo marqueur de l'asthme : une variation indépendante des symptômes?

Zanconato *et al* ; JACI 2004



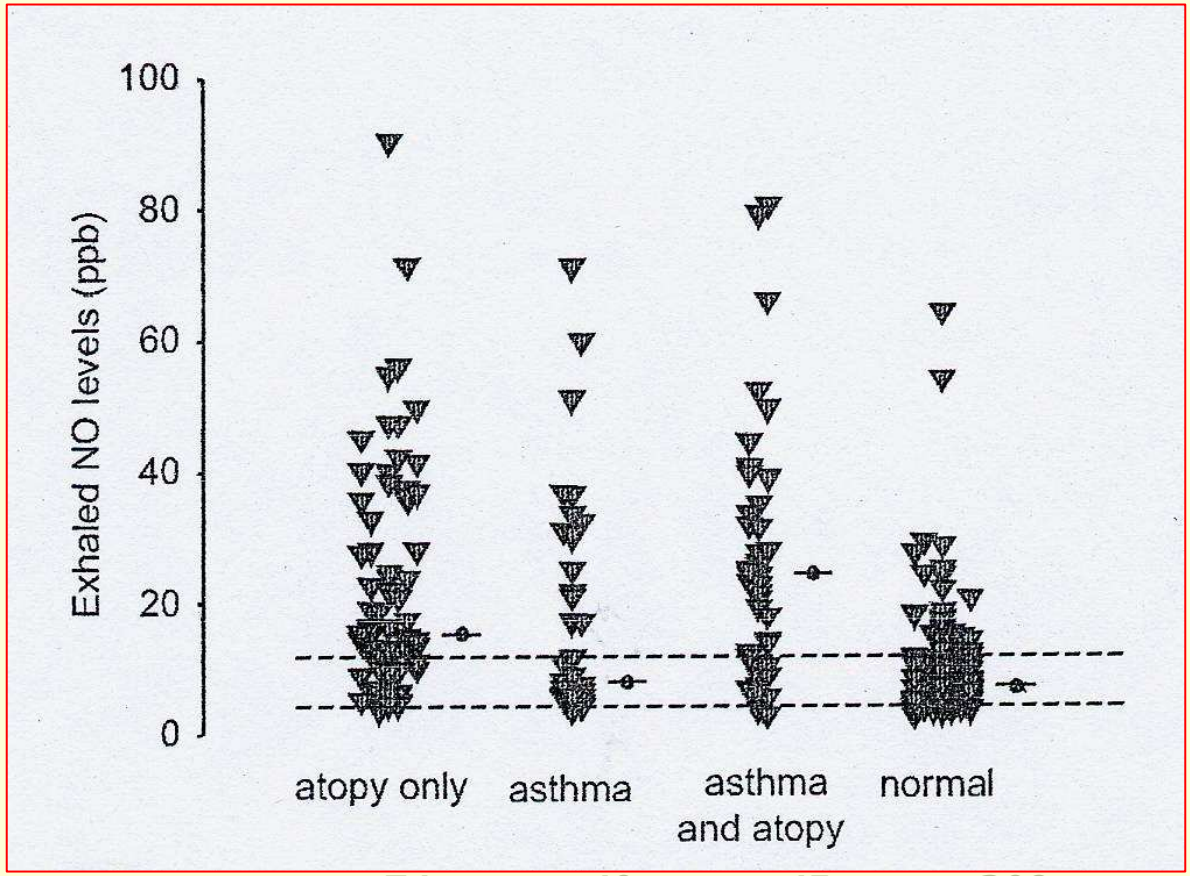
Mesure du No exhalé (FeNo) peu utile au niveau individuel?

- Marqueur attendu
  - du non contrôle de l'asthme (persistance de l'inflammation)
  - de l'allergie (interférence +++)
- ☹FeNo et contrôle **(Gruchalla JACI2009, Mahut Allergy 2009)**
  - Non corrélé à la sévérité, au contrôle
  - ΔFeNo non corrélé au contrôle
  - FeNO non prédictif du contrôle

Le monitoring par FeNo ne modifie pas le risque d'exacerbation

Analyse systématique de 4 études pédiatriques :
Pijnenburg 2005; Fritsch 2006 ; Szefler 2008 ; De Jongste 2009.

FeNo : une faible valeur diagnostique entre atopie et asthme

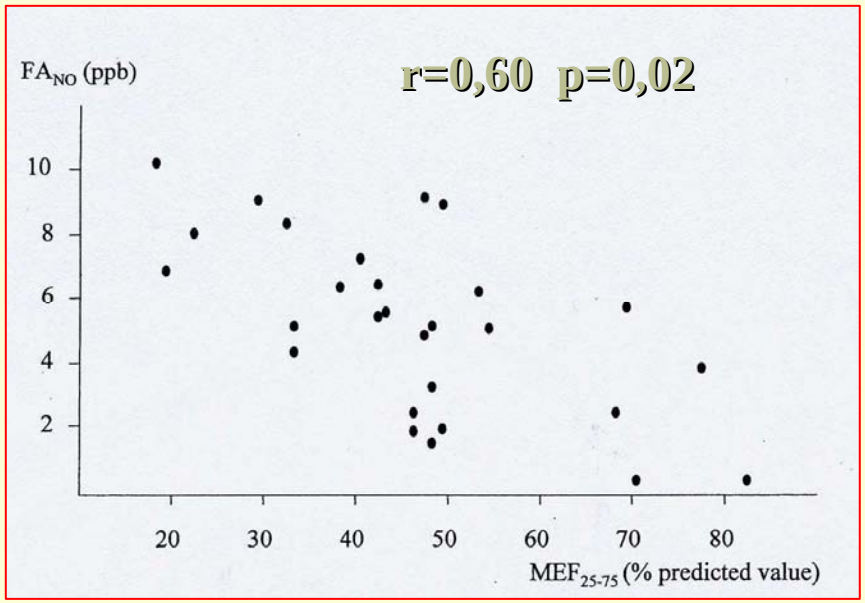


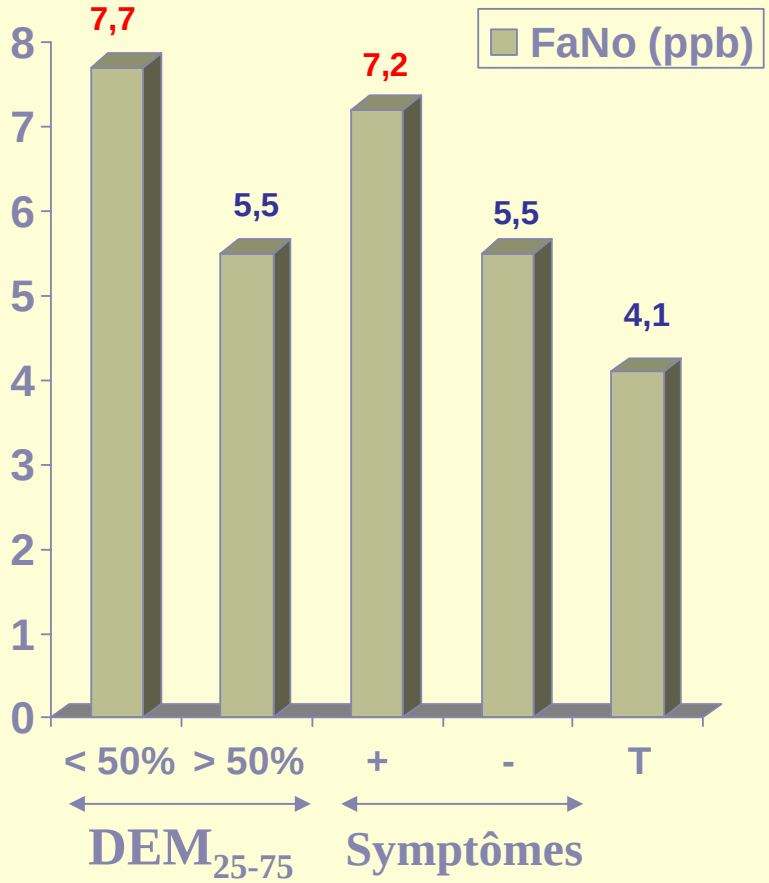
n = 74 n = 40 n = 45 n = 209

Prasda *et al*. Respir Med 2005

FaNo reflète l'inflammation distale dans l'asthme

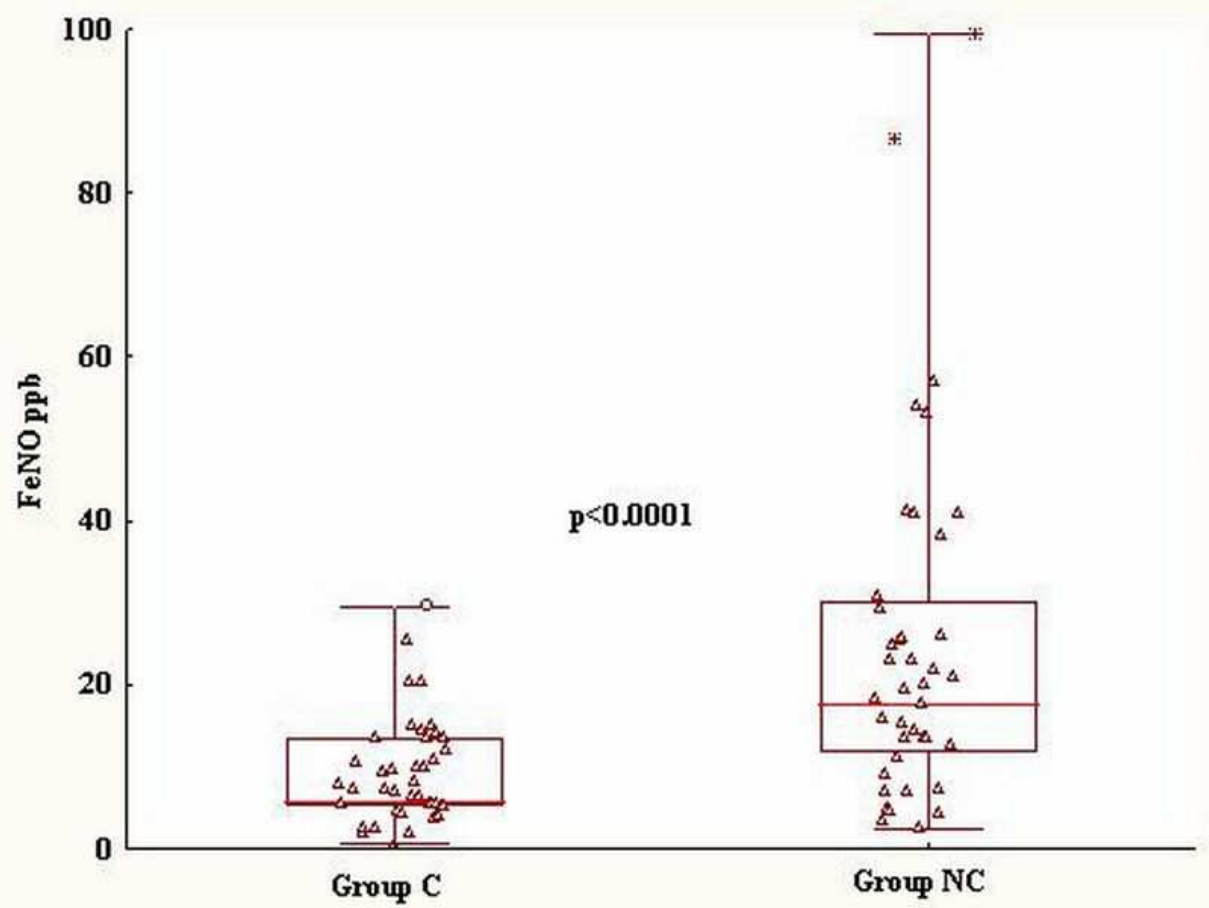
Mahut *et al* JACI 2004 & CHEST 2004





Asthme réfractaire **Asthme léger**

FeNO et contrôle chez le nourrisson asthmatique traité (n=80)



Ghdifan S PAI in press

FeNO en pratique

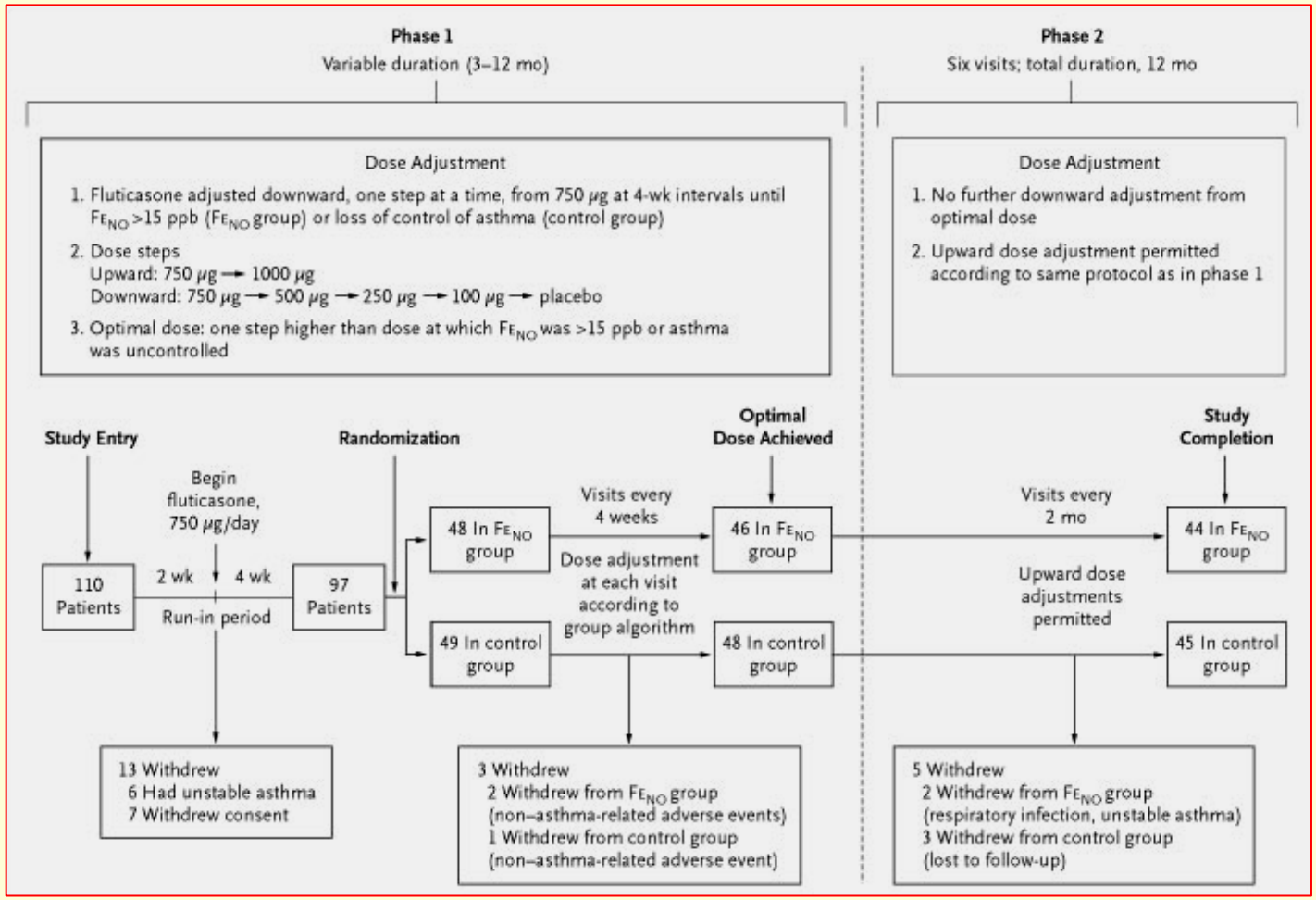
- Faiblement diagnostique car non spécifique (atopie vs. asthme) et tx faibles chez asthme bien contrôlé.
- Effet attendu des CSI
- Seuil pathologique mal défini
- Études permettant une meilleure prise en charge de l'asthme
  - Décevantes avec des résultats ponctuels sur un meilleur contrôle de FeNO et des CSI, pas d'effets sur exacerbations
  - Bonne VPN pour les rechutes

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. Rev Mal Respir 2003;20:638–43.

LES EFR

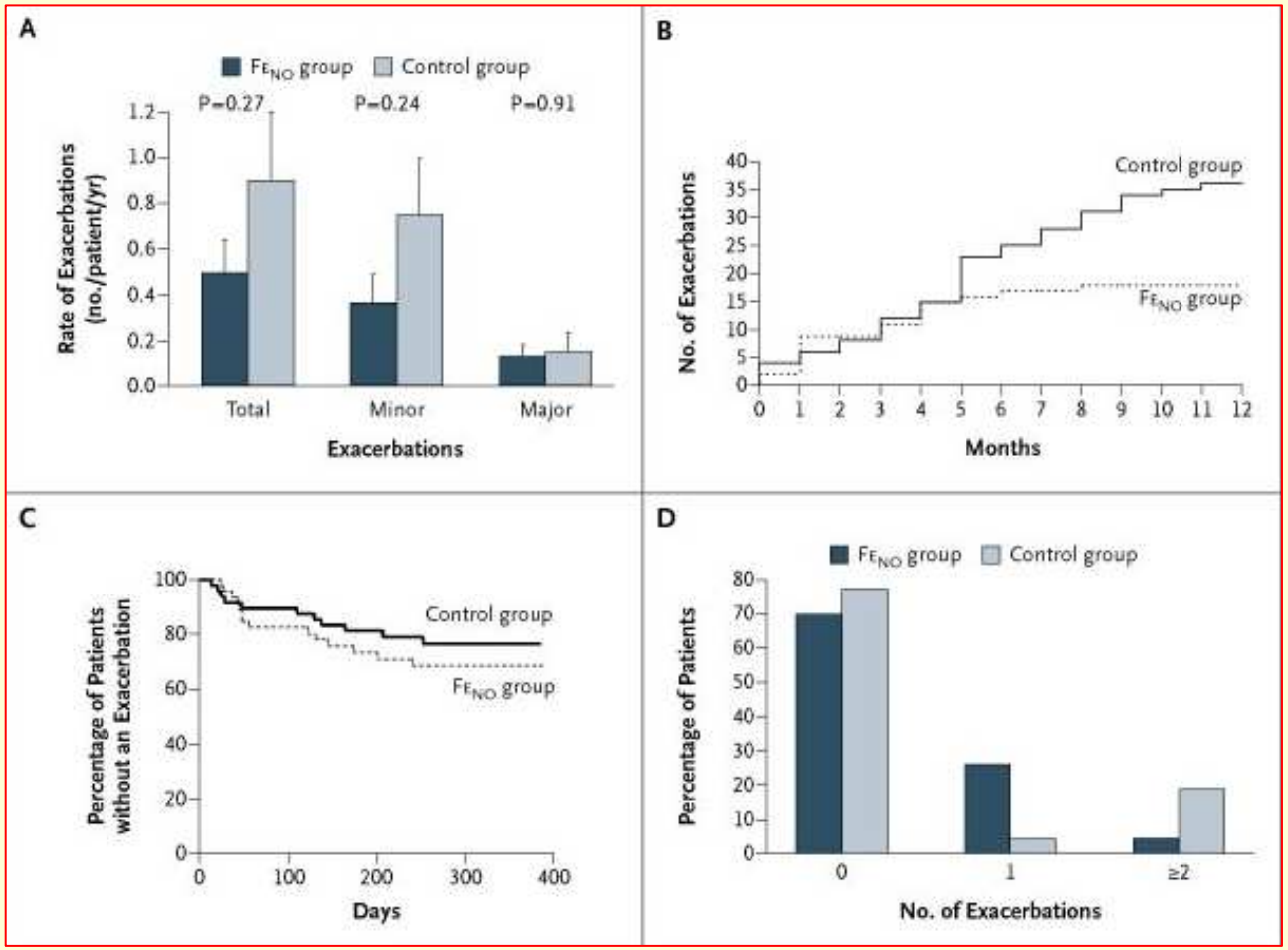
FeNO: outil clinique de la surveillance de l'asthme

Smith NEJM 2005



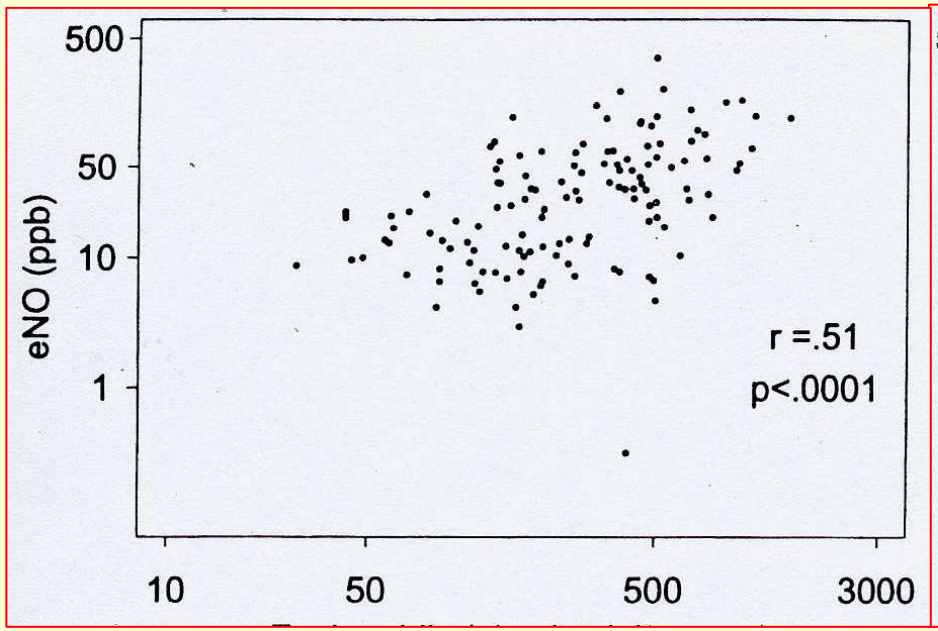
FeNO: outil clinique de la surveillance de l'asthme

Smith NEJM 2005

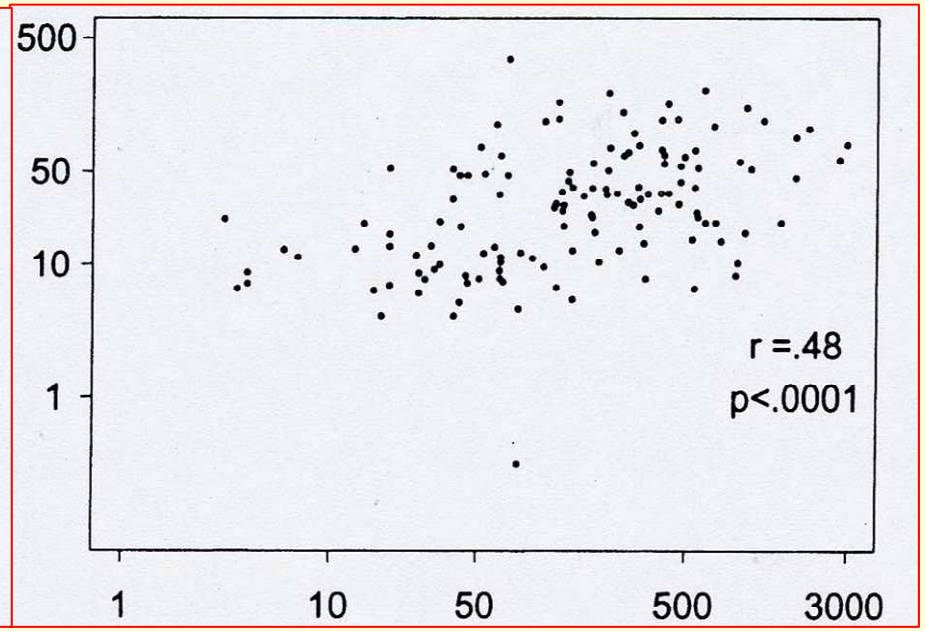


Corrélation entre eNo, éosinophilie sanguine et IgE totales

Strunk RC, JACI 2003

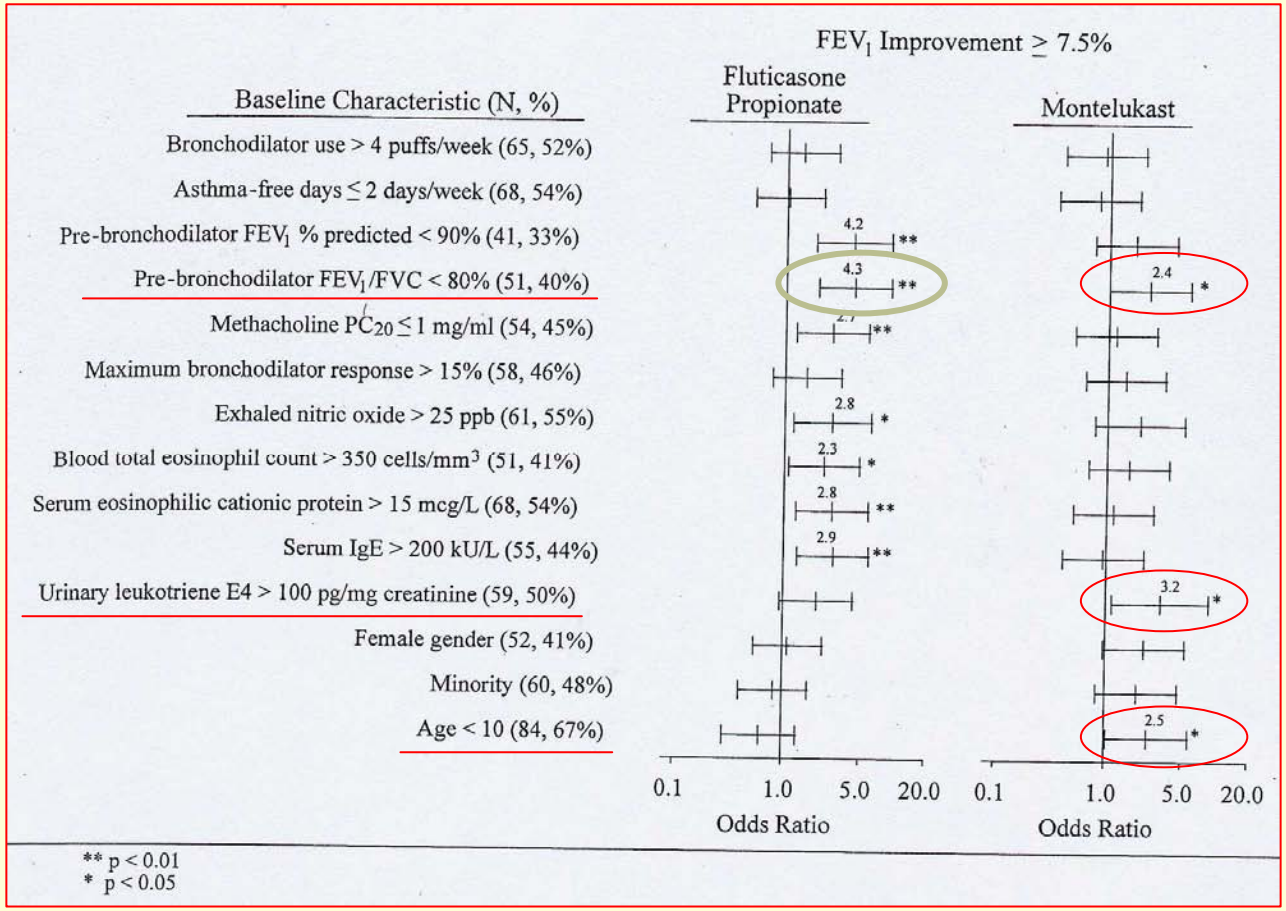


Eosinophiles sang/mm^3



IgE Totales KUI/l

Facteurs prédictifs d'une réponse VEMS ≥ 7.5% à la fluticasone ou au montelukast



Szefler ; JACI 2005

CSI et marqueurs de l'inflammation chez l'enfant

COVAR *et al* JACI 2005

	Fin de traitement (≅ 4 ans)			2-4 mois après arrêt du traitement		
Crachats	BUD	PLACEBO	CGS	BUD	PLACEBO	CGS
Eos	0.2*	0.8	1.4	1.6	0.8	1.9
ECP	54	74	108	56	99	111
FeNo	19.4*	63	60.4	46	45	68

NS (BUD – PLACEBO)

NS (PLACEBO – CGS)

NS (BUD – PLACEBO)

NS (PLACEBO – CGS)

Diminution des Eosinophiles des sécrétions bronchiques et de la FeNo uniquement sous <u>BUD</u> et augmentation à l'arrêt du traitement