



## ARTICLE ORIGINAL

# Etude sur la mesure du NO exhalé dans la prise en charge des patients asthmatiques

## *Study of measurement of exhaled NO in the management of patients with asthma*

S. Duong-Quy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>: Université Paris Descartes. Faculté de Médecine Port Royal. UPRES 2511, Paris - France

<sup>2</sup>: Collège de Médecine de Lam Dong. 6B Ngo Quyen, Dalat - Vietnam

### SUMMARY

**Background.** Measurement of exhaled nitric oxide (FENO) is a useful test in the management of patients with asthma. Moreover, there is a correlation between FENO and response of inhaled corticosteroid (ICS) in asthma patients.

**Objective.** This study was planned to evaluate the role of FENO in association with GINA recommendations for therapeutic decision of asthma in compare to the use of GINA or FENO alone.

**Method.** Patients with uncontrolled asthma, aged more than 18 years with FENO>25ppb had been included. They were randomized in 3 groups: group1: decision of treatment as GINA recommendations ; group 2: use of GINA+FENO ; group 3: use of FENO for treatment decisions. It was a cross sectional and descriptive study.

**Result.** 48 asthma patients were included (group1: 16/58, group 2: 17/58, group3: 15/58). After 3 months: 100% of asthma patients were totally controlled with high dose of ICS +long acting  $\beta_2$  agonist (LABA). After 6 months: 84% of asthma patients in group 3 were treated with high dose ICS + LABA versus 50% in group 1 and 0% in group 2. After 9 months: FENO was significant reduced and FEV1 was increased in comparison with initial values in 3 groups ( $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ).

**Conclusion.** The use of FENO in association with GINA recommendations has more advantages than the use of GINA or FENO alone in asthma control. This use might reduce the dose of ICS and the cost of asthma management.

**KEYWORDS:** Asthma, FENO, GINA, ICS, LABA, asthma control

### RESUME

**Introduction.** La mesure de la FeNO est un examen utile dans la prise en charge des patients asthmatiques. De plus, il y a une corrélation entre la FENO et la réponse aux corticostéroïdes inhalés (CSI) chez les patients asthmatiques.

**Objectif.** Cette étude avait pour but d'évaluer le rôle de la FENO en association avec les recommandations de GINA dans la décision thérapeutique de l'asthme, comparée à l'utilisation de GINA ou la FENO seule.

**Méthode.** Les patients asthmatiques non contrôlés plus 18 ans avec FENO > 25ppb ont été inclus. Ils étaient randomisés dans 3 groupes: groupe1: la décision thérapeutique suivie GINA ; groupe 2: suivie GINA + FENO ; groupe 3: suivie la variation de la FENO pour la décision thérapeutique. Il s'agissait d'une étude descriptive transversale.

**Résultat.** 48 patients asthmatiques ont été inclus (groupe 1: 16/58, groupe 2: 17/58, groupe 3: 15/58). Après 3 mois: 100% des patients asthmatiques étaient totalement contrôlé avec fortes doses de CSI +  $\beta_2$  agoniste à longue durée d'action (BALA). Après 6 mois: 84% des patients asthmatiques du groupe 3 ont été traités par CSI à fortes doses + BALA par rapport à 50% dans le groupe 1 et de 0% dans le groupe 2. Après 9 mois, la FENO était significativement réduite et le VEMS était amélioré dans 3 groupes par rapport aux valeurs initiales ( $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ).

**Conclusion.** L'utilisation de la FENO en association avec le GINA a plus d'avantages que l'utilisation de GINA ou FENO seul dans le contrôle de l'asthme. Cette association pourrait réduire la dose d'CSI et le coût du traitement de l'asthme.

**MOTS CLES:** Asthme, FENO, GINA, CSI, BALA, contrôle de l'asthme

**Auteur correspondant:** Dr. DUONG-QUY Sy. Service de Physiologie - Explorations Fonctionnelles. Hôpital Cochin Collège de Médecine de Lam Dong - Dalat, Vietnam. E-mail: sy.duong-quy@cch.aphp.fr

## INTRODUCTION

La mesure de la FENO dans l'asthme a été étudiée depuis plus de 20 ans [1]. Elle est devenue actuellement un examen standard chez les patients asthmatiques dans certains pays où il existe des appareils portatifs très utiles. Ces derniers se fonctionnent grâce à la technique électro-chémiluminescente.

L'application de la mesure de la FENO dans le diagnostic et le traitement de l'asthme est considérée comme le progrès remarquable dans la prise en charge des patients asthmatiques. Elle est donc présentée dans les recommandations internationales [2, 3, 4-9]. La concentration élevée de la FeNO reflète le phénomène inflammatoire des voies aériennes, vu souvent chez les patients asthmatiques et il y a une corrélation étroite entre la FeNO avec la réponse au traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) [5-11].

La FeNO n'a pas été utilisée seulement comme le marqueur inflammatoire des voies aériennes dans l'asthme car elle est aussi corrélée avec la fréquence des symptômes et le niveau de contrôle des patients asthmatique. La variation récente de la FeNO au-dessus de la valeur de base chez un patient asthmatique bien contrôlé peut avertir la survenue d'une décompensation de l'asthme [5].

De plus, dans la pratique, la mesure de la FeNO est utile pour évaluer la réponse au traitement par CSI et optimiser la dose des CSI chez les patients asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés.

Les études précédentes ont montré que la FeNO a été diminuée après le traitement par corticostéroïdes par voie inhalée ou systémique. Cette réponse s'est retrouvée rapidement après la mise en place le traitement et a été inversement corrélée aux doses des corticostéroïdes utilisés [6-8]. L'augmentation ou la diminution de la valeur de la FENO entre des mesures successives confirment la décompensation ou l'amélioration du niveau de contrôle de l'asthme.

Au Vietnam, les études cliniques sur la mesure de la FENO dans le traitement de l'asthme sont encore rares.

C'est pourquoi la réalisation des études sur la FeNO dans la prise en charge des patients asthmatiques vietnamiens sont nécessaires.

## OBJECTIFS

### Notre étude avait pour but d'évaluer

L'efficacité de la mesure de la FeNO dans le contrôle de l'asthme par rapport aux recommandations de GINA.

## PATIENTS ET METHODE

### Patients

Il y avait 51 patients asthmatiques plus 18 ans et non fumeurs ont été inclus dans cette étude. Ils avaient l'asthme non contrôlé selon les critères définis par GINA et leur valeur de base de la FENO était supérieure à 25 ppb au moment d'inclusion. Ces patients ont été classés en 3 groupes:

- Groupe 1: suivi le traitement selon les recommandations de GINA.
- Groupe 2: suivi le traitement selon les recommandations de GINA plus la variation de la FENO.
- Groupe 3: suivi le traitement selon la variation de la FENO.

### Méthode

Nous avons réalisé une étude descriptive et transversale chez les patients asthmatiques qui ont été randomisés dans 3 groupes selon les critères d'inclusion.

#### *Les critères d'exclusion*

- Infection respiratoire aiguë.
- Pathologies chroniques sévères associées (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose).
- Maladies cardiovasculaires traitées par nitroglycérine (risque d'augmenter la FENO).
- Troubles de la ventilation obstructive sévère (VEMS <50%).
- Incapable de réaliser correctement la mesure de la FENO et la spirométrie.

#### *Les critères communs pour les trois groupes*

- Les patients qui n'ont pas encore été diagnostiqués l'asthme.
- Les patients asthmatiques qui n'ont pas encore été traités par CSI ou corticostéroïdes systémiques au cours du dernier mois.
- Les patients qui sont venus en consultation pour les symptômes de l'asthme (dyspnée, sibilants, sifflement) avec la réversibilité positive aux bronchodilatateurs à la spirométrie.

#### *La réponse positive aux questionnaires de dépistage de l'asthme ci-dessous*

- Il y a eu des crises d'essoufflement au repos ou dans n'importe quel moment de la journée pendant les 12 derniers mois.
- Il y a eu des crises d'essoufflement à l'effort dans n'importe quel moment de la journée pendant les 12 derniers mois.
- Il y a eu des crises d'essoufflement pendant la nuit causant le réveil.

Le test de réversibilité aux bronchodilatateurs est défini comme positif s'il y a une augmentation de 200 ml soit 12% du VEMS par rapport à la valeur de

base après l'inhalation de la Ventoline. La spirométrie a été réalisée par l'appareil KoKo Spirometer (nSpire, USA).

La mesure de la FENO a été réalisée par l'appareil portatif NObreath (Bedfont Scientific Ltd, UK). La technique de mesure de la FENO a été strictement effectuée sous les instructions du fabricant. Cette technique a pour but d'assurer le débit expiratoire à 50 ml/s.

Les mesures ont été répétées après une période courte de repos jusqu'aux valeurs acceptables: la différence entre des mesures acceptables est  $\pm 2,5$  ppb pour FENO < 50 ppb et  $\pm 5$  ppb pour FENO  $\geq 50$  ppb.

En moyen, 3 mesures correctes ont été réalisées pour chaque patient. La valeur moyenne des mesures acceptables a été utilisée pour analyser.

L'adaptation du traitement pour les patients du groupe 1 a été réalisée en fonction du niveau de contrôle de l'asthme selon GINA comprenant les paramètres suivants: les symptômes diurnes, les limitations de l'activité physique, les symptômes nocturnes, l'utilisation de beta2 - mimétique d'action rapide, la variation du DEP, la crise d'exacerbation de l'asthme.

L'adaptation du traitement selon la FENO a été basée sur la variation de la FENO  $\pm 20\%$ . Tous les patients ont été évalués une fois par semaine pour le premier mois, 2 fois par mois pour les mois suivants jusqu'à l'obtention de l'asthme contrôlé puis une fois par mois. Les mesures de la FENO, VEMS et du DEP ont été réalisés à chaque consultation.

### Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel de SPSS version 16.0 pour les analyses statistiques. Les valeurs quantitatives ont été exprimées sous la moyenne  $\pm$  l'écart-type (SD). Le test t - Student a été utilisé pour comparer les valeurs quantitatives. Les différences ont été considérées comme significatives pour les valeurs de  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

### Caractéristiques des patients étudiés

Il y a 48 patients asthmatiques ont été inclus dans cette étude (32 hommes/31 femmes). Ils ont été divisés dans 3 groupes.

Les caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients de chaque group sont présentés dans le *Tableau 1*.

Il n'y a pas de différence significative parmi les 3 groupes sur l'âge moyen, le volume expiratoire maximal forcé par seconde (VEMS) et l'atopie ( $p > 0,05$ ).

### Résultat des patients dans le groupe 1 (n = 16)

Après un mois de traitement, il y avait 27% des patients asthmatiques non contrôlés et 73% des patients avaient l'asthme partiellement contrôlé.

Après 3 mois, 100% des patients avaient l'asthme contrôlé sous CSI à forte dose en association avec les  $\beta 2$  agoniques de longue durée d'action (BALA) et les  $\beta 2$  agoniques de courte durée d'action courte (BACA) <2 fois/semaine.

Après 6 mois, il y avait 26% des patients asthmatiques contrôlé par CSI à faibles doses, 24% des patients sous CSI à doses moyennes et 50% des patients sous CSI à fortes doses plus LABA.

Après 9 mois de traitement, 35% avec CSI à faible dose, 41% avec CSI à dose moyenne et 24% avec CSI à forte dose plus CSI.

### Résultat des patients dans le groupe 2 (n = 17)

Après 1 mois de traitement, 100% des patients du groupe 2 avaient l'asthme partiellement contrôlé par CSI à faibles doses plus BALA.

Après 3 mois de traitement, 100 % des patients de ce groupe avaient l'asthme contrôlé par CSI à fortes doses plus BALA.

L'utilisation de BACA à la besoin de ces patients était < 2 fois/semaine.

**TABLEAU 1** Caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients étudiés

Caractéristiques	Age	Hommes/Femmes	VEMS (%)	Atopie (%)	FENO (ppb)
Groupe 1 (n = 16)	38 $\pm$ 19	9/7	74 $\pm$ 16	69	49 $\pm$ 13
Groupe 2 (n = 17)	37 $\pm$ 20	8/9	75 $\pm$ 17	67	50 $\pm$ 17
Groupe 3 (n = 15)	39 $\pm$ 18	7/8	72 $\pm$ 16	70	48 $\pm$ 15

Après 6 mois de traitement, 46% des patients avaient l'asthme contrôlé sous CSI à doses moyennes, 54% des patients asthmatiques contrôlés sous CSI à doses moyennes associées à BALA et BACA (<2 fois/semaine).

Après 9 mois, il y avait 10% des patients asthmatiques contrôlés sous CSI à fortes doses plus BALA, 46% des patients avec l'asthme contrôlé sous CSI à doses moyennes, et 44% des patients asthmatiques contrôlés sous CSI à faibles doses plus BALA.

### Le résultat des patients du groupe 3 (n = 15)

*Le niveau de contrôle de l'asthme après un mois du traitement*

5% des patients du groupe 3 avaient l'asthme contrôlé sous CSI à fortes doses plus BALA.

95% des patients avaient l'asthme partiellement contrôlé sous CSI à doses moyennes et à fortes doses.

*Le niveau de contrôle de l'asthme après 3 mois du traitement*

Après 3 mois, 100% des patients avaient l'asthme contrôlé sous CSI à fortes doses en association avec BALA et BACA (<2 fois /semaine).

*Le niveau de contrôle de l'asthme après 6 et 9 mois du traitement*

Après 6 mois, 84% des patients avaient l'asthme contrôlé sous CSI à fortes doses plus BALA, 16% l'asthme contrôlé par CSI à doses moyennes plus BALA.

Après 9 mois, il y avait 82% des patients asthmatiques contrôlés sous CSI à doses moyennes, 18% des patients asthmatiques contrôlés par CSI à fortes doses plus BALA.

### Les changements de la FENO et le VEMS après 9 mois de traitement

Les résultats concernant la FENO et le VEMS sont

présentés dans le *Tableau 2*. Il y a une réduction significative de la FENO et une amélioration du VEMS à 9<sup>e</sup> mois par rapport aux valeurs initiales ( $p < 0,001$  ;  $p < 0,05$ ).

### DISCUSSION

Les résultats de notre études ont montré que:

1) Après 3 mois de traitement par ICS à forte dose, tous les patients dans 3 groupes avaient l'asthme contrôlé.

2)Le pourcentage les patients contrôlés complètes après 6 mois de traitement par LABA et CSI à forte dose dans le groupe 3 était plus élevé que dans les groupe 1 et 2.

Notre étude a été réalisé pour comparer l'efficacité de contrôle de l'asthme selon les recommandations internationales de GINA par rapport à celle basée sur la mesure de la FENO seule ou associée dans la décision thérapeutique.

Dans cette étude, 3 groupes de patients asthmatiques ont été randomisés: groupe 1: décision thérapeutique suivi les recommandations de GINA, group 2: décision thérapeutique suivi les recommandations de GINA plus FENO, et groupe 3: décision thérapeutique suivi la variation de la FENO. Les résultats ont montré que le contrôle total de l' asthme a été obtenue après 3 mois de traitement par CSI à fortes doses en associant avec BALA. Cela suggère que pour les périodes précoces, la mise en route du traitement par les bronchodilatateurs à l' action rapide avec l'augmentation par pallier en utilisant les CSI ou les antileucotriènes selon les recommandations de GINA pourrait donner le même résultat qu'on modifie le traitement selon la variation de la FENO.

De plus, l'association des recommandations de GINA et la FENO pourrait apporter un moyen le plus

Groupe	Valeurs initiales		Valeurs à 9 mois	
	FENO (ppb)	VEMS (%)	FENO (ppb)	VEMS (%)
Groupe 1 (n = 16)	49 ± 13	74 ± 16	20 ± 7***	89 ± 13*
Groupe 2 (n = 17)	50 ± 17	75 ± 17	19 ± 8 ***	87 ± 15*
Groupe 3 (n = 15)	48 ± 15	72 ± 16	21 ± 12 ***	85 ± 13*

\*:  $p < 0,05$  ; \*\*\*:  $p < 0,001$

efficace dans le contrôle de l'asthme. Les études précédentes ont déjà reporté les mêmes résultats [10, 11].

Cependant, à sixième mois, le pourcentage des patients utilisant CSI à fortes doses associées aux BALA était plus élevé chez les patients suivis la décision thérapeutique par FENO (groupe 3) par rapport à ceux dont la décision thérapeutique suivie par GINA (groupe 1) ou GINA plus FENO (groupe 2).

En particulier, dans le groupe 2, plus de 50% des patients asthmatiques qui étaient totalement contrôlés par CSI à doses moyennes plus BALA après 6 mois de traitement. Ces résultats confirment qu'avec le même niveau de contrôle de l'asthme, l'association de la mesure de la FeNO avec les recommandations de GINA a plus d'avantages que l'utilisation séparée de ces mesures.

Notre étude a montré aussi que à neuvième mois du traitement, le pourcentage des patients asthmatiques contrôlés sous CSI à faibles doses suivis la décision thérapeutique selon GINA plus la FENO (groupe 2)

était significativement plus important que les deux autres groupes. Cela est équivalent que la dose moyenne de CSI était plus faible chez les patients de ce groupe.

Cependant, cette étude a eu certaines limites concernant la taille de la population étudiée et la durée de la prise en charge des patients asthmatiques. Il est donc nécessaire de réaliser des études sur un grand nombre des patients avec la durée suffisante afin d'évaluer aussi le coût - l'efficacité de la mesure de la FENO dans l'asthme.

## CONCLUSION

La FeNO augmente souvent chez patients asthmatiques, surtout les patients ayant l'atopie. La mesure de la FENO associant avec les recommandations de GINA dans l'observation de traitement a le but pour contrôler complètement l'asthme et a plus d'avantage que GINA ou FENO seul. Cette association utilisée dans la gestion de l'asthme permet de réduire les doses des CSI dont pourra baisser le coût élevé du traitement.

## Remerciements

*L'auteur remercie l'Association Franco-Vietnamien de Pneumologie (AFVP), les Collaborateurs du Collège de Médecine de Lam Dong, le Dr. J.P. Homasson et le Pr. A.T. Dinh-Xuan pour leur aide technique et scientifique au cours de la réalisation de cette étude.*

## CONFLIT D'INTERETS

Aucun

## REFERENCES

- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-70.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104-2117.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:912-930.
- Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms SP, Vignola AM, Rabe KF, Bellia V, Hiemstra PS, Sterk PJ. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax*. 2005;60(8):639-44.
- Dupont, L.J., Demedts, M.G., Verleden, G.M. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123, 751-756.
- Jatakanon, A., Kjaritonov, S.A., Lim, S., Barnes, P.J. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54, 108-114.
- Jones, S.L., Herbison, P., Cowan, J.O., Flannery, E.M., Hancox, R.J., McLachlan, C.R., Taylor, D.R. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur. Respir. J.* 2002; 20, 601-608.
- Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153, 454-7.
- Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, Charles G. Irvin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer, D. Robin Taylor.

- An Official ATS Clinical Practice Guideline : Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-615.
10. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N, Priest J, Nelson B, Osborne ML. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Oct;106(4):645-50.
  11. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-2173.