

La mesure du NO exhalé est indispensable à la prise en charge de l'asthme sévère. Pour (controverse)

Exhaled NO measurement is essential in the management of severe asthma: The case for (controversy)

C. Chenivesse

Service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et Charles-Foix, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Disponible sur Internet le 28 février 2013

Résumé

La mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé apporte une nouvelle dimension aux outils traditionnels d'évaluation de l'asthme en procurant une évaluation de l'inflammation bronchique. L'augmentation de la fraction exhalée du NO (FENO) reflète essentiellement l'existence d'une inflammation bronchique éosinophile. Cependant, la mesure du NO exhalé n'est ni suffisamment sensible (asthmes non éosinophiles) ou spécifique (pathologies pulmonaires éosinophiles non asthmatiques) pour permettre de confirmer ou infirmer le diagnostic d'asthme, ni pour permettre de monitorer le contrôle de la maladie. Dans le contexte de l'asthme sévère, la mesure de la FENO apporte une aide considérable pour discriminer la présence de facteurs aggravants de l'asthme (FENO basse) d'un traitement insuffisant (FENO élevée), étape essentielle de la prise en charge de l'asthme sévère. Sur le plan thérapeutique, la corrélation entre la FENO et le phénotype d'asthme éosinophile, d'une part, et entre la FENO et la réponse aux corticoïdes, d'autre part, fait de cette mesure un outil efficace pour le choix futur des thérapeutiques ciblées dans l'asthme sévère.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme sévère ; Monoxyde d'azote exhalé ; Inflammation bronchique ; Éosinophile ; Corticoïdes

Abstract

The measurement of exhaled nitric oxide (NO) adds a new dimension to the traditional methods used to evaluate bronchial inflammation. The increase in the fractional exhaled NO (FENO) essentially reflects the existence of eosinophilic bronchial inflammation. However, the measurement of exhaled nitric oxide is neither sufficiently sensitive (in non-eosinophilic asthma) nor specific (non-asthmatic eosinophilic pulmonary diseases) to enable confirmation or exclusion of the diagnosis of asthma, nor to be used to monitor disease control. In the context of severe asthma, the measurement of FENO can be extremely useful to help discriminate between the presence of aggravating factors (low FENO) or poorly controlled asthma (high FENO), an essential determinate for the treatment of severe asthma. With regard to treatment, the correlation between FENO and the eosinophilic asthma phenotype on the one hand and between FENO and the response to corticoids on the other hand means that this measurement is a useful tool for choosing future therapeutic agents targeting the inflammatory feature of severe asthma.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Severe asthma; Exhaled nitric oxide; Bronchial inflammation; Eosinophil; Corticoids

1. Introduction

Le monoxyde d'azote (NO) est impliqué dans la physiopathologie de l'asthme. On le retrouve à des taux élevés dans l'air exhalé des patients asthmatiques. Cela a fait germer l'idée

que le NO exhalé pouvait être une mesure de l'inflammation bronchique liée à l'asthme, en faisant ainsi un outil précieux pour le diagnostic et l'évaluation du contrôle de la maladie. Mais le NO est physiologiquement produit par le poumon, il est soumis à la régulation de facteurs environnementaux (tabagisme, allergènes) et il est également impliqué dans d'autres maladies respiratoires que l'asthme. Le chevauchement entre les mesures physiologiques et pathologiques, la présence de

Adresse e-mail : cecile.chenivesse@psl.aphp.fr.

facteurs confondants et l'absence de spécificité ont brisé l'espoir de faire de la mesure du NO exhalé un biomarqueur efficace de l'asthme. C'est dans ce contexte que s'inscrit cette controverse qui a pour objectif de défendre l'intérêt de la mesure du NO dans la situation particulière de l'asthme sévère.

2. Asthme sévère

2.1. Définition de l'asthme sévère

La définition de l'asthme sévère a été actualisée en 2010 par un groupe de travail international [1]. Conceptuellement, il s'agit d'un asthme qui peut conduire à la survenue d'exacerbations sévères, d'effets secondaires médicamenteux ou de morbidités incluant la dégradation de la fonction respiratoire. En pratique, trois groupes de patients sont concernés :

- asthme sévère non traité, principalement pour des raisons d'accès aux soins ; situation rare mais existant en France ;
- asthme sévère difficile à traiter dans lequel l'absence de réponse au traitement est liée à d'autres facteurs que l'asthme : inobservance thérapeutique, prise inadéquate des inhalateurs, exposition environnementale, facteurs psychologiques et comorbidités ;
- asthme sévère résistant au traitement, qui englobe deux situations :
 - asthme insuffisamment contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à haute dose ou prise fréquente, ou chronique, de corticoïdes systémiques,
 - asthme contrôlé grâce au plus haut niveau de traitement recommandé.

2.2. Difficultés d'évaluation du contrôle d'un asthme sévère

Le contrôle de l'asthme correspond au niveau d'objectifs atteints par le traitement. Il dépend de la fréquence et de l'intensité des symptômes résiduels sous traitement et de la fonction respiratoire. L'évaluation du contrôle de l'asthme est délicate car elle repose principalement sur la quantification de sensations respiratoires qui ne sont pas spécifiques de l'asthme et dont la perception est variable d'un patient à l'autre (patients hypo- et hyper-percepteurs). Dans l'asthme sévère, cette évaluation est rendue d'autant plus complexe qu'il peut exister un trouble ventilatoire obstructif « fixé » [2]. Dans ce contexte, la mesure du NO exhalé est un outil utile pour déterminer l'imputabilité de l'asthme dans la symptomatologie.

2.3. Que mesure et ne mesure pas le monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme sévère ?

L'élévation de la fraction exhalée du NO (FENO) témoigne de l'existence d'une inflammation bronchique éosinophile et prédit une bonne réponse des symptômes aux corticoïdes. Compte tenu de l'influence des facteurs environnementaux sur la FENO, les recommandations les plus récentes de l'American

Thoracic Society proposent d'interpréter cette mesure en fonction de valeurs seuils et non pas selon des normes. Chez l'adulte, les seuils sont fixés à 25 ppb pour la borne inférieure et 50 ppb pour la borne supérieure [3]. Ainsi, l'augmentation de la FENO au-delà de 50 ppb indique la persistance d'une inflammation bronchique éosinophile. Cependant, la FENO n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour monitorer le contrôle de l'asthme [4].

3. Mesure du monoxyde d'azote exhalé dans la prise en charge de l'asthme sévère

3.1. Prise en charge de l'asthme sévère

Les recommandations concernant la prise en charge de l'asthme sévère proposent [5] :

- premièrement : vérifier la véracité du diagnostic d'asthme et rechercher activement les diagnostics différentiels : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), dilatations des bronches, dysfonction des cordes vocales, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, syndrome de Churg-Strauss, insuffisance cardiaque, obésité ;
- deuxièmement : vérifier la compliance au traitement et les modalités de prise des traitements inhalés ;
- troisièmement : rechercher et traiter tous les facteurs pouvant contribuer à la sévérité de l'asthme : allergie, exposition aux irritants bronchiques, pathologie rhinosinusienne, reflux gastro-œsophagien, dyskinésie des cordes vocales, syndrome d'hyperventilation ;
- lorsqu'aucun des facteurs précités n'est retrouvé, on retient le diagnostic d'asthme réfractaire qui justifie une optimisation du traitement spécifique de l'asthme.

La mesure du NO exhalé est un outil utile à chacune de ces quatre étapes.

3.2. Mesure du monoxyde d'azote exhalé et diagnostic d'asthme sévère

Une augmentation de la FENO au-delà de 50 ppb est très évocatrice du diagnostic d'asthme chez un patient présentant des symptômes compatibles avec un asthme [6]. Les diagnostics différentiels devant une élévation de la FENO sont plus rares. Il s'agit de la bronchite éosinophile et de la BPCO avec phénotype inflammatoire mixte. Une FENO inférieure à 25 ppb élimine le diagnostic d'asthme éosinophile et incite à rechercher prioritairement un diagnostic différentiel de l'asthme. Néanmoins, la FENO peut être basse chez les patients asthmatiques déjà traités par corticoïdes et dans certains phénotypes plus rares de l'asthme mais préférentiellement rencontrés dans l'asthme sévère : asthme neutrophile, mixte, ou paucigranuleux [7].

La mesure isolée du NO exhalé n'est donc pas intrinsèquement un outil diagnostique mais son augmentation représente un argument fort pour un asthme, au même titre que l'atopie ou l'hyperéosinophilie.

3.3. Mesure du monoxyde d'azote exhalé et distinction entre asthme difficile à traiter et asthme réfractaire au traitement

Face à un asthme sévère non contrôlé, il est indispensable de faire la part entre la présence de comorbidités susceptibles d'aggraver la symptomatologie et la persistance d'une inflammation bronchique liée à l'asthme. Compte tenu de la similitude des symptômes dans les deux cas, cette distinction nécessite des investigations multiples, parfois invasives et des traitements d'épreuve dont la mesure de l'efficacité n'est pas univoque.

La mesure du NO exhalé apporte une véritable aide dans cette situation en donnant une estimation de l'inflammation bronchique. Ainsi, une FENO inférieure à 25 ppb témoigne de l'absence d'inflammation bronchique éosinophile et incite à rechercher prioritairement la participation de facteurs aggravants (dysfonction des cordes vocales, hyperventilation disproportionnée, dilatation des bronches, reflux gastro-œsophagien ou insuffisance cardiaque) alors qu'une FENO supérieure à 50 ppb témoigne de l'existence d'une inflammation bronchique éosinophile et privilégie l'hypothèse d'une persistance de l'asthme, soit par inobservance thérapeutique ou prise inadéquate du traitement, soit en raison d'un asthme insuffisamment traité. Cela doit être nuancé par les rares situations dans lesquelles l'asthme ne s'accompagne pas d'élévation de la FENO (asthme non éosinophile) et par celles où il existe une élévation de la FENO sans asthme (exposition aux allergènes, syndrome de Churg-Strauss ou poumon éosinophile) [3] (Tableau 1).

3.4. Mesure du monoxyde d'azote exhalé et optimisation du traitement de l'asthme sévère

La mesure du NO exhalé peut influencer la décision de décroissance thérapeutique dans une situation d'asthme contrôlé. En effet, chez des patients asthmatiques asymptomatiques, une élévation de la FENO au-delà de 50 ppb prédit la survenue d'une perte de contrôle de l'asthme dans les quatre semaines suivant la baisse ou l'arrêt des corticoïdes inhalés alors qu'une FENO basse prédit le succès de la décroissance ou de l'arrêt des corticoïdes inhalés. Par ailleurs, la cinétique de la FENO au cours d'une décroissance thérapeutique est corrélée au maintien ou non du contrôle de l'asthme (variation de plus de 20 % pour les valeurs au-dessus de 50 ppb et de plus de 10 ppb pour les valeurs inférieures à 20 ppb). Cela n'a pas été évalué dans l'asthme sévère.

Par ailleurs, la mesure du NO reflétant un phénotype inflammatoire éosinophile et étant un indicateur direct de la réponse aux stéroïdes, elle permet de déterminer le type de thérapie à privilégier ou à interrompre. Dans une situation de décroissance thérapeutique, une élévation de la FENO inciterait à privilégier le maintien des corticoïdes par rapport aux autres classes thérapeutiques et vice versa. Parallèlement, dans une situation d'asthme sévère non contrôlé avec nécessité d'augmentation de la charge thérapeutique,

Tableau 1

Apport de la mesure du monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme sévère non contrôlé pour discriminer l'implication de cofacteurs de l'inflammation bronchique liée à l'asthme [3].

FENO < 25 ppb chez un patient symptomatique	FENO > 50 ppb chez un patient symptomatique
<i>Absence d'asthme</i>	<i>Asthme</i>
Rhinosinusite	<i>Inflammation éosinophilique non asthmatique</i>
Dilatation des bronches	Bronchite à éosinophile
Dysfonction des cordes vocales	BPCO
Syndrome d'hyperventilation	
Reflux gastro-œsophagien	
Pathologie cardiovasculaire	
<i>Asthme non éosinophile</i>	

FENO : fraction exhalée du NO ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

l'identification de la persistance d'un phénotype d'asthme éosinophile par une augmentation de la FENO devient cruciale à l'ère du développement des « thérapies ciblées ».

4. Conclusion

La mesure du NO exhalé apporte une nouvelle dimension aux outils traditionnels d'évaluation de l'asthme (histoire, examen clinique, explorations fonctionnelles respiratoires) en procurant une évaluation de l'inflammation bronchique. Dores et déjà, cet outil semble indispensable à l'évaluation des patients ayant un asthme sévère et chez lesquels plusieurs cofacteurs peuvent incrémenter la symptomatologie, et pour qui les choix thérapeutiques sont complexes. À l'avenir, la caractérisation de l'inflammation impliquée dans l'asthme sera indispensable au choix des thérapeutiques ciblées, notamment dans l'asthme sévère. Dans ce sens, la mesure du NO exhalé est indispensable à la prise en charge de l'asthme sévère.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bousquet J, Mantzouranis E, Crouz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926–38.
- [2] Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012. <http://www.ginasthma.org>.
- [3] Dweik RA, Bogd PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. Clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [4] Patsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199–208.

- [5] ATS. In: Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- [6] Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Volk M, Jorres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med* 2012;107:209–16.
- [7] Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1249–55.