

8e Rencontres Francophones de Formation Continue en Allergologie,  
Abeforcal, Bruxelles, 28-31 octobre 2009

# Bruxelles, Ville Lumière



Dominique-Jean Bouilliez

Keywords: indoor pollution – SCIT – SLIT – recombinant allergen – immunoCAP – allergic rhinitis – ARIA – occupational rhinitis – remodeling – exhaled nitric oxide

## Pollution intérieure et risque allergique



Frédéric de Blay

Premier polluant intérieur évoqué, le  $\text{NO}_2$  a une teneur nettement supérieure à l'intérieur des habitations par rapport à l'extérieur, d'autant plus élevée que la ventilation est mauvaise et la cuisine réalisée sur une cuisinière au gaz, auquel cas les taux peuvent atteindre  $>1.000\mu\text{g}/\text{m}^3$ , «ce qui est nettement suffisant pour provoquer chez l'asthmatique une augmentation de l'hyperréactivité bronchique, heureusement généralement asymptomatique (1)», fait remarquer Frédéric de Blay (Strasbourg). Mais il faut savoir aussi qu'une teneur élevée en  $\text{NO}_2$  augmente la sensibilisation aux allergènes.

Autre polluant, l'ozone potentialise également la réaction spécifique aux graminées, aux acariens..., et pas uniquement lorsque la concentration augmente à l'extérieur. En effet, l'ozone intérieur produit des radicaux hydroxyles qui, en interagissant avec certains polluants (les terpènes des désodorisants par exemple) forment un polluant secondaire, le formaldéhyde (2) au potentiel asthmogène non négligeable. Enfin, la présence d'ozone permet aussi la production de  $\text{NO}_3$  au départ des produits de nettoyage

Le gratin de l'allergologie francophone mondiale s'est réuni à Bruxelles du 28 au 31 octobre dernier pour des 8<sup>e</sup> Rencontres Francophones de Formation Continue en Allergologie au programme copieux et dense concocté par l'équipe de l'Abeforcal sous la présidence de Khalil Latha. Si on peut trouver sur le site de l'Abeforcal ([www.abeforcal.be](http://www.abeforcal.be)) les noms de ceux qui ont participé à l'organisation de cet événement, et un résumé de certaines présentations, nous vous présentons ci-dessous celles qui nous ont le plus marqués.

pour donner une sensation odorante désagréable. Chez les sujets normaux, la présence de ces polluants n'entraîne cependant pas de modification clinique.

Le **formaldéhyde** est beaucoup mieux connu. Résultant généralement d'une activité humaine (combustion de carburant, de tabac, de bois, cuisinière à gaz, émission industrielle, émanations de matériaux de construction...), il est essentiellement un polluant intérieur (sa valeur médiane est de  $30\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans les immeubles et peut monter jusque  $70-80\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans certains baraquements en matériau synthétique pour un taux maximal admis par l'OMS de  $100\mu\text{g}/\text{m}^3$  pendant 30 minutes). Il est connu par ailleurs pour générer un asthme professionnel à doses élevées. Inversement, il semble que les taux de formaldéhyde puissent être significativement plus importants à domicile chez les patients avec asthme persistant sévère lorsque la valeur dépasse un seuil de l'ordre de  $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'exposition au formaldéhyde (qui se fixe uniquement au niveau de la partie supérieure de l'arbre respiratoire) serait donc un facteur de risque de sévérité chez les sujets asthmatiques et un cofacteur de la sensibilisation IgE (3). De la sorte, il augmente la sévérité de la réponse allergénique immédiate tout autant que retardée (4).

Pour les **composés organiques volatils totaux**, que l'on retrouve dans les produits ménagers (solvants, détergents, aérosols désodorisants), dans les matériaux de construction (bois agglomérés et colles, vernis, laques), mais aussi

les pièces où règne du tabagisme ainsi qu'à proximité des grands axes routiers, on sait que les taux sont d'autant plus importants que la source est importante et/ou la ventilation faible. Pratiquement, lorsqu'un bâtiment est humide, il y a réaction chimique et augmentation du  $\text{NO}_2$  à la surface et de l'acide nitreux dans l'air, avec forte sensation subjective d'inconfort et perception de mauvaises odeurs, autant chez l'asthmatique que chez le sujet sain. Leur présence est probablement sans retentissement clinique (5).

Le **benzène** et le **toluène** qui sont des solvants provenant autant de sources extérieures (automobile) qu'intérieure (cigarette, solvants) sont d'autant plus à risque (augmentation de fréquence des hospitalisations chez le jeune enfant) qu'existe une sensibilisation aux acariens. Mais cela semble moins manifeste chez l'adulte.

**Et les peintures?** Une première constatation importante montre que si l'on peint la chambre d'un enfant un an avant ou un an après la naissance, on augmente d'un facteur 1,7 le risque de wheezing (7). Par ailleurs, on rencontre généralement plus de patients exposés à la peinture chez les asthmatiques symptomatiques que chez les patients non symptomatiques, avec un OR de 2,3 lorsqu'ils ont été en contact avec une surface récemment repeinte et un OR de 2,2 pour la peinture dans la cuisine (8). Il faut donc clairement préférer la peinture à l'eau. Quant aux **phtalates** (présents dans les sols en vinyle), qui peuvent sortir du revêtement et être

absorbés dans la poussière et donc respirés, on ne dispose que d'une étude qui montre chez l'enfant une augmentation du risque de rhinite (OR 3,0), d'eczéma (OR 2,0) et d'asthme (OR 2,9) (9). Pour le reste, qu'il s'agisse des produits de nettoyage ou de savons et de sulfonates, il ne semble pas y avoir de risque majeur.

«Le risque principal réside cependant dans la multiplicité de ces facteurs», conclut de Blay: «maison mal ventilée, sols en vinyle, peinture récente, tabagisme, matériaux d'ameublement en stratifié...»

1. Salome C, et al. Eur Respir J 1996;9(5):910-8.
2. Weschler C. Indoor Air 2004;14(Suppl 7):184-94.
3. Garrett M, et al. Allergy 1999;54(12):1327.
4. Casset A, et al. Allergy 2006;61(11):1344-50.
5. Nielsen G, et al. Indoor Air 2007;17(3):236-55.
6. Rumchev K, et al. Thorax 2004;59(9):746-51.
7. Emmenius, et al. Acte Pediatr 2004;93.
8. Wieslander G, et al. Ann Occup Hyg 1997;41(2):155-66.
9. Bornehag C, et al. Environ Health Perspect 2004;112(14):1393-7.

## L'immunothérapie influence-t-elle le devenir des enfants allergiques?



André-Bernard Tonnel

«Faire un retour aux fondamentaux permet de mieux percevoir le bénéfice possible de l'immunothérapie», explique André-Bernard Tonnel (Lille). «On retrouve en effet au centre des mécanismes de l'immunothérapie spécifique les cellules T régulatrices (Treg) dont la mission est de diminuer l'activation pro-inflammatoire liée aux cellules de l'allergie (basophiles, éosinophiles, mastocytes). Ces cellules suppriment également la production de Th2 et modifient la réponse sérique par l'induction des IgG4 et la suppression des IgE. Enfin, elles diminuent le phénomène de l'invasion cellulaire, ce qui explique notamment leur action sur l'hyperréactivité bronchique (1).»

On sait également que l'état allergique est lié à la réduction du nombre et de la fonctionnalité des cellules Treg et que des cellules Treg apparaissent très rapidement dans le sang lors de

l'immunothérapie spécifique (ITS) au pollen (2). Cependant, la question reste de savoir si l'ITS est capable de modifier le cours évolutif de la maladie. «Dans ce sens, on a pu démontrer», poursuit Tonnel, «que l'ITS exerce un effet préventif sur l'apparition de nouvelles sensibilisations (3), sur la survenue ultérieure d'un asthme et sur l'évolution de l'hyperréactivité bronchique (4).» Ces données, issues de la PAT study ont été confirmées 10 ans après l'ITS par un OR de 4,8 en faveur de l'ITS pour la survenue d'un asthme, et par une réduction à la limite du significatif ( $p < 0,07$ ) pour l'hyperréactivité bronchique (5). Ces données, acquises initialement avec une ITS par voie sous-cutanée, ont depuis lors été confirmées pour la voie sublinguale chez l'adulte et chez l'enfant. Cependant, ces études – dont certaines ont été conduites en ouvert – ne sont pas exemptes de critiques: effectifs modestes, sélection des patients, effet placebo, durée de l'effet... (6). Tout ceci pose clairement la question de l'interprétation des données. «Première remarque», souligne Tonnel, «l'ITS ne représente pas le seul moyen de moduler la réponse allergique, et en particulier les cellules Treg, puisqu'on sait qu'une exposition à l'environnement (la vie à la ferme par exemple) le permet (7). Deuxième point, il faut noter que les avis d'experts restent divergents et contrastés sur les effets préventifs de l'ITS sur le devenir de la maladie allergique. Quoi qu'il en soit, l'ITS mérite des recherches complémentaires avec des critères d'inclusion plus précis assortis d'une méthodologie incontestable, des effectifs accrus et le développement de nouveaux allergènes et adjuvants. Enfin, reste la question de l'âge d'initiation de l'ITS (le plus tôt possible?) (8), voire celle de la voie d'administration (on parle de plus en plus de la voie intralympatique...).»

Quoi qu'il en soit, l'ITS a prouvé par voie sous-cutanée une efficacité clinique dans la rhinite de l'adulte (1b), de l'enfant (1b), et dans l'asthme (1a). Elle a prouvé également prévenir des nouvelles sensibilisations (1b) et posséder un effet à long terme (1b) ainsi qu'une prévention de l'asthme (1b). Pour l'ITS sublinguale, les niveaux de preuve sont respectivement de type 1a, 1a, 1Ia, 1Ia et 1b (9).

1. Akdis C, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;123(5):1022-3.
2. Francis J, et al. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1255-61.
3. Purello-d'Ambrosio F, et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1295-302.
4. Möller C, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
5. Jacobsen L, et al. Allergy. 2007;62(8):943-8.
6. Casale T, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;124:665-70.
7. von Mutius E, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;123:774-82.
8. van Wijck R, et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:565-70.
9. Passalacqua G, et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119(4):881-91.

## Molécules recombinantes: quel avenir?



Gabrielle Pauli

Entre étude des allergènes moléculaires majeurs, recherche de marqueurs des producteurs ou sources d'allergènes majeurs et connaissance des panallergènes, la science des recombinants est en pleine évolution. Les allergènes moléculaires majeurs sont «ceux qui provoquent plus de 50% de sensibilisations chez les patients sensibles à l'extrait global; ils sont aussi à l'origine d'un pourcentage élevé des IgE spécifiques dirigées contre l'extrait global. Enfin, ils sont présents en quantité significative dans les particules inhalées portant les allergènes ou dans les particules ingérées», rappelle Gabrielle Pauli (Strasbourg). Quant aux marqueurs de sources allergéniques fréquentes, spécifiques des sources allergiques, ils portent des noms un peu barbares: *r Phl p1* ou *13* pour les pollens de graminées, *r Bet v1* pour les pollens de fagales, *r Fra e1* pour les pollens d'oléacées.... Quant aux panallergènes, on y dénombre notamment les profilines et les polcalcines (protéines liant le calcium) qui se retrouvent pratiquement dans tous les pollens, ou encore la tropomyosine qui peut se retrouver aussi bien dans les allergènes respiratoires (blattes) qu'ingérés (crevettes et crustacés). Mais il faut compter aussi avec les systèmes multiallergéniques dans lesquels existent des allergènes moléculaires dominants pour une population donnée (*Feld v14* parmi les allergènes moléculaires du chat, *Bet v1* parmi les allergènes moléculaires du pollen du bouleau dans les populations du Nord de l'Europe...).

«Au niveau diagnostique, la difficulté avec les recombinants est de déterminer le mélange idéal d'allergènes moléculaires pour détecter le maximum de patients», poursuit Gabrielle Pauli. «Plusieurs études sont en cours à ce propos, notamment pour les acariens ou les poissons. Mais on ne disposera jamais de produits qui couvriront 100% des patients allergiques.» Dès 2010

cependant, les allergènes recombinants seront soumis, comme les extraits allergéniques, à une obligation d'enregistrement auprès de l'EMA. «Dans cette mesure», regrette-t-elle, «le coût très élevé de ces mélanges (de l'ordre de 250.000€ par allergène) rendra improbable leur enregistrement pour les tests cutanés.»

Il sera donc primordial de définir quels patients devront être testés. Prenant l'exemple de l'ImmunoCAP ISAC qui comporte 103 allergènes sur un micro-chip, Jean-Luc Grand (CHR Citadelle, Liège) voyait essentiellement «les patients dont les symptômes sont mal définis et dont l'histoire clinique est compatible avec une origine allergique mais pour lesquels le bilan par tests cutanés et ImmunoCAP standard est négatif. On peut également y penser en cas de suspicion de sensibilisations multiples pour obtenir un instantané des sensibilisations, ou encore en cas de sensibilisations multiples et de diagnostic certain pour prédire le risque de réaction croisée. Une autre indication pourrait être encore de permettre de convaincre un patient qu'il n'est pas allergique alors qu'il affirme le contraire malgré un bilan classique négatif...»

In fine, les allergènes recombinants qui sont des outils pour améliorer l'interprétation des sensibilisations cutanées concomitantes, sont à la croisée des chemins: entre efficacité, sélection meilleure des sources allergéniques et développement de techniques plus précises.

## ARIA 2008: what's up?



Jean-Baptiste Watelet

«Support à la décision pour les professionnels de la santé et les patients avec pour objectif d'améliorer les soins et d'infléchir le cours de la maladie, le rapport ARIA qui date de 2001 avait bien besoin d'être rafraîchi», remarque Jean-Baptiste Watelet (U.Gent), «notamment du fait du nombre important de publications parues depuis lors et de l'apparition de nouvelles méthodes d'analyse de ces publications, mais aussi pour combler certains

manques d'ARIA (sur les médecines alternatives et complémentaires, l'éviction allergénique, le traitement par anti-IgE, les rapports avec l'exercice, l'immunothérapie spécifique...).»

Dans cette mesure, c'est le système GRADE (Grading, Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) qui a été utilisé parce que le degré de preuve basé uniquement sur l'efficacité est insuffisant et qu'il fallait le moduler en fonction de plusieurs éléments (1). In fine, les scores ont été définis depuis un grade 1A (recommandation forte avec haute qualité de preuve) à un grade 2D (recommandation faible avec niveau de preuve très bas). Sur le plan diagnostique, cette méthodologie a conduit à établir une liste de symptômes dont certains ne sont pas associés à une rhinite allergique (anosmie, symptômes unilatéraux, obstruction nasale sans autres symptômes, douleur, épistaxis récidivante, rhinorrhée mucopurulente...) (2).

Quant au traitement, il doit être considéré globalement et tenir compte de 3 principes.

- Le traitement efficace et parfois à long terme de l'allergie nasale peut exercer un effet bénéfique sur la prévention des exacerbations de l'asthme et sur les symptômes asthmatiques existants.
- Une rhinite allergique non prise en charge peut aggraver l'asthme coexistant alors que le traitement efficace de la maladie nasale peut exercer un effet fortement favorable sur la prévention du développement de l'asthme et la gestion des symptômes asthmatiques existants.
- Il convient également de prendre en compte la qualité de vie, la qualité du sommeil et les performances scolaires ou professionnelles du patient.

Dans les faits, la prise en charge comporte plusieurs aspects.

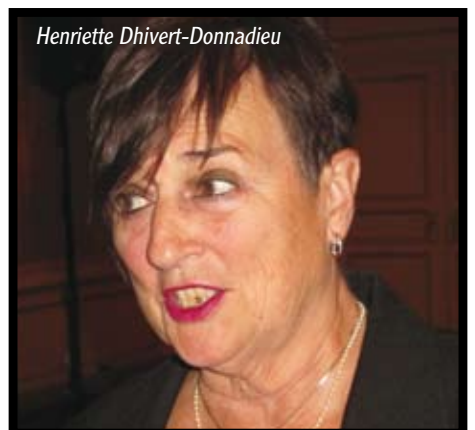
- Les antihistaminiques oraux ou intranasaux de seconde génération sont recommandés dans le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique chez l'adulte et chez l'enfant.
- Par souci de sécurité, les antihistaminiques oraux de première génération ne sont pas recommandés quand les 'seconde génération' sont disponibles.
- Les antihistaminiques topiques de seconde génération sont recommandés pour le traitement de la rhinite et de la conjonctivite allergique.

- Les glucocorticoïdes intranasaux sont recommandés pour le traitement de la rhinite allergique chez l'adulte et chez l'enfant. Ils sont les médicaments les plus efficaces pour le traitement de la rhinite allergique.
- Les glucocorticoïdes par voie IM et les glucocorticoïdes oraux sur le long terme ne sont pas recommandés pour des raisons de sécurité.
- Les chromones topiques sont recommandés dans le traitement de la rhinite et la conjonctivite allergique, mais ont un effet modeste.
- Le montelukast est recommandé dans le traitement de la rhinite allergique chez les patients de plus de 6 ans.
- L'ipratropium bromide est recommandé dans le traitement de la rhinite associée à la rhinite allergique.
- Les décongestionnants nasaux peuvent être utilisés pour une courte période chez les patients présentant une obstruction sévère.
- Les décongestionnants oraux (et leurs combinaisons avec les antihistaminiques) peuvent être utilisés dans le traitement de la rhinite allergique, mais les effets secondaires sont fréquents.

Tenant toujours compte de la sévérité et de la durée des symptômes, l'approche sera individualisée, en sachant cependant que tous les patients avec une rhinite allergique modérée ou sévère ne sont pas nécessairement contrôlés en dépit d'une pharmacothérapie optimale.

1. Brozek J, et al. Allergy 2008;63(1):38-46.
2. Bousquet J, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy 2008;63(8):990-6. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/120736810/PDFSTART>

## De la rhinite professionnelle à l'asthme professionnel: un couple qui se veut diabolique



Henriette Dhivert-Donnadieu

L'environnement professionnel contribue largement à l'augmentation de la rhinite et de l'asthme, la prévalence de la rhinite professionnelle étant estimée à 3 fois celle de l'asthme professionnel (de 5 à 65% selon les études) (1). Quoi qu'il en soit, la rhinite professionnelle se manifeste généralement par du prurit, des éternuements, une obstruction nasale et un écoulement clair bilatéral antérieur et postérieur qui sont persistants (plus de 4 jours/semaine, plus de 4 semaines/an) et dont l'évolution est rythmée par le cycle travail/repos. «*De plus*», note **Henriette Dhivert-Donnadieu** (Montpellier), «*on constate souvent une agueusie, une anosmie, une sinusite chronique ou des céphalées.*» Le diagnostic par prick tests ou allergènes standardisés est classique, mais sera utilement doublé d'une rhinomanométrie antérieure (l'augmentation des résistances peut être de 30 à 40% après un test de provocation nasale) et de la mesure du pic inspiratoire (PNIF pour *peak nasal inspiratory flow*, normalement > 80l/min). «*Enfin, dans la mesure où rhinite et asthme sont fréquemment associés, un test d'hyperréactivité bronchique complètera la mise au point.*» Quant au diagnostic différentiel, il devra évoquer un RUDS (*Reactive Upper Airways Dysfunction Syndrome*, une entité proche du syndrome d'irritation chronique), une rhinite chronique développée suite à l'inhalation d'un toxique, un mécanisme non immuno-allergique, d'autres étiologies professionnelles de rhinites non allergiques comme le cancer de l'ethmoïde, ou encore d'autres étiologies de rhinites non professionnelles.

Quoi qu'il en soit, on sait que l'atopie est un facteur de risque pour les allergènes de haut poids moléculaire (2), tandis que certains polymorphismes HLA sont liés à la rhinite et à l'asthme professionnels liés aux produits chimiques (en particulier à l'asthme dû aux isocyanates) (3). Enfin, la pathologie est nettement plus invalidante lorsque la durée d'exposition est élevée (4) et que la personne présentait une positivité des prick tests avant l'exposition (5).

Une fois le diagnostic établi, il faut encore distinguer entre asthme ou rhinite 'provoqué' ou 'aggravé' par le travail, apprécier s'il y a eu période de latence ou non et constater si les symptômes se sont produits après une exposition unique ou des expositions répétées (6).

La rhinite professionnelle multiplie par 4,8 le risque relatif d'asthme occupationnel ou non

(7), «*ce qui est logique*», poursuit-elle, «*quand on sait que la plupart des allergènes atteignent le nez et les bronches. Ces allergènes sont le plus fréquemment des farines, le latex, les persulfates alcalins et les aldéhydes du bois.*»

Enfin, les secteurs d'activité les plus touchés sont:

- la boulangerie avec les protéines de farine et les enzymes, pour un taux de rhinite 1,5 à 4 fois plus élevé que celui d'asthme;
- le personnel de soins avec le latex dans 9 à 12% des cas, mais aussi avec les ammoniums quaternaires et le glutaraldéhyde;
- le personnel de laboratoire avec les allergènes de rat, souris, cochon, dinde... pour une prévalence de rhinite 2 à 6 supérieure à celle de l'asthme;
- les métiers de la mer avec les protéines de crabe, de crevette et la nourriture pour poissons.

Ce qui pose clairement la question de la prévention et de l'orientation professionnelle des adolescents 'à risque' ainsi que celle du traitement des symptômes ou par immunothérapie spécifique (qui existe pour le latex, mais, très à risque, cette ITS doit être entreprise avec les mêmes précautions que la désensibilisation aux venins d'hyménoptères) (8).

1. Walusiak J. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(1):1-6.
2. Ruoppi P, et al. *Allergy* 2004;59(3):295-301.
3. Rizzo R, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):508-13.
4. Nieuwenhuijsen M, et al. *Occup Environ Med* 2003;60(2):104-8.
5. Gautrin D, et al. *Allergy* 2002;57(10):913-8.
6. Moscato G, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(2):110-5.
7. Karjalainen A, et al. *Chest* 2003;123(1):283-8.
8. Sastre J, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(2):96-100.

## Y-a-t'il un remodelage précoce des voies aériennes de l'enfant?



On sait que les enfants les plus sévèrement atteints sont aussi ceux qui courent le plus de risque d'avoir un asthme persistant à l'âge adulte,

au même titre d'ailleurs que les enfants multi-sensibilisés ou qui ont une obstruction bronchique persistante, sans compter le tabagisme et la génétique.

Comment évaluer l'inflammation et le remodelage? «*Plusieurs techniques existent*», explique **Rola Aboutaam** (Paris). «*Certaines sont directes mais invasives (les biopsies bronchiques ou encore le lavage broncho-alvéolaire), d'autres indirectes dont l'expectoration induite (difficile à obtenir chez l'enfant), le compte des éosinophiles, le NO exhalé, l'étude des condensats ou encore les épreuves fonctionnelles et l'imagerie.*»

A la question de savoir quelles sont les caractéristiques de l'inflammation dans l'asthme sévère de l'enfant, un début de réponse peut être apporté par le constat que l'inflammation Th2 persiste entre les exacerbations de manière plus importante chez l'enfant symptomatique et que l'interféron gamma pourrait avoir un rôle modulateur dans la réponse inflammatoire locale (1). La place des mastocytes est moins connue par contre chez l'enfant car il n'existe encore aucune étude spécifique sur le sujet en cas d'asthme sévère.

Côté relations entre anomalies structurelles et données cliniques et fonctionnelles, «*on sait qu'existe une fibrose sous-épithéliale avec dépôt de collagène et épaississement de la membrane basale, hypertrophie/hyperplasie du muscle lisse bronchique, hypertrophie myofibroblastique, angiogenèse et hypertrophie des glandes à mucus.*»

Par contre, sur le plan fonctionnel, il existe clairement une relation entre le NO exhalé et l'inflammation dans le remodelage (2). De plus, l'épaississement de la membrane basale est corrélé (faiblement) au score bronchique, probablement parce que d'autres paramètres cités plus haut pourraient jouer un rôle (3). Quoi qu'il en soit, il apparaît clairement qu'un remodelage important est présent chez l'enfant en cas d'asthme sévère (4) et est d'apparition précoce (5), l'obstruction précoce prédisant généralement la persistance des symptômes (6).

«*Le fait que les modifications structurelles semblent apparaître en même temps que les anomalies fonctionnelles, et en dehors d'une relation avec l'atopie suggère que le remodelage puisse*

apparaître parallèlement à l'inflammation, témoignant par là de la possibilité d'une fenêtre étroite d'intervention thérapeutique (par corticoïdes?) pour modifier l'histoire naturelle de l'asthme», conclut-elle.

1. de Blic J, et al. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):94-100.
2. Mahut B, et al. Chest. 2004;125(3):1012-8.
3. de Blic J, et al. J Allergy Clin Immunol 2005;116(4):750-4.
4. Tillie-Leblond I, et al. Allergy 2008;63(5):533-41.
5. Delacourt C, et al. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(8 Pt 1):1382-6.
6. Delacourt C, et al. PLoS One 2007;2(11):e1180.

## Faut-il mesurer le NO exhalé pour guider le traitement de l'asthmatique? Et quand?



Alain Michils

«L'insuffisance du contrôle de l'asthme malgré des traitements bien conduits est patente. On peut dès lors se demander s'il n'y a pas intérêt à concevoir la prise en charge de manière différente, et notamment en se basant sur la mesure du NO»,

se demande Alain Michils (Erasmus, ULB). Cette question semble d'autant plus pertinente que l'on sait qu'une stratégie thérapeutique basée sur le comptage des éosinophiles dans le sputum se traduit par un meilleur contrôle de l'asthme (1). Mais ceci n'est pas pratique en clinique quotidienne. Or, il existe une belle corrélation entre le taux d'éosinophiles dans le sputum et la concentration de NO dans l'air expiré (2), et cette mesure est beaucoup plus simple à réaliser. «Plusieurs études ont confirmé l'intérêt de cette mesure en termes diagnostiques», remarque Alain Michils, «mais aussi pour permettre un diagnostic différentiel ou prévoir la réponse aux corticostéroïdes (3).»

Quant à son utilisation pour définir la meilleure attitude thérapeutique, trois grandes études ont, chez l'adulte, évalué l'intérêt de l'adaptation des doses de stéroïdes en fonction des valeurs du NO exhalé. Ces études ASTRAL (pour *ASThma Treatment ALgorithm*) ont donné cependant des résultats décevants, «probablement parce que les valeurs seuil de NO étaient trop basses (15-20ppb), peut-être aussi parce que les deux algorithmes utilisés (celui pour le NO et celui qui est basé sur la clinique) sont trop concordants avec des modifications thérapeutiques effectuées aux mêmes moments dans l'un et l'autre algorithme (4). Sans compter le fait que tous les asthmes ne se manifestent pas nécessairement par des modifications du NO et que divers phénotypes

devraient être établis pour définir les meilleurs patients pour lesquels il faudrait mesurer le NO car certains patients ont beaucoup de symptômes et peu d'inflammation, et d'autres l'inverse (5).» Concernant les valeurs seuil, on sait maintenant que le NO, dont les valeurs sont influencées par l'âge, le tabagisme, le sexe ou la présence d'une atopie, peut être mesuré chez les personnes normales à des taux variant de 7,8 à 41,1ppb (6). «Le choix des seuils à définir reste donc un vrai problème actuellement», conclut-il. Par contre, ce qui est plus intéressant, c'est de prendre pour référence la magnitude relative de la baisse du NO (ou de sa hausse, lors d'une détérioration du contrôle) (7).

«Est-ce l'heure d'utiliser le NO exhalé en routine clinique car l'utilité de ce marqueur est clairement avérée? Probablement», conclut Alain Michils. «Mais il faudra avant cela régler le problème des valeurs seuil et tenir compte des phénotypes.»

1. Green R, et al. Lancet 2002;360(9347):1715-21.
2. Shaw D, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(3):231-7.
3. Smith A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(4):453-9.
4. Gibson P, et al. Clin Exp Allergy 2009;39(4):478-90.
5. Haldar P, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(3):218-24.
6. Travers J, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(3):238-42.
7. Smith A, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):714-8.