

**6^e JOURNÉE DE REALITÉS
ALLERGOLOGIQUES INTERACTIVES
16 novembre 2019**



"La mesure du NO exhalé dans l'asthme: modalités pratiques et utilité pour le clinicien"

**Amaryllis HACCURIA
CUB Erasme**

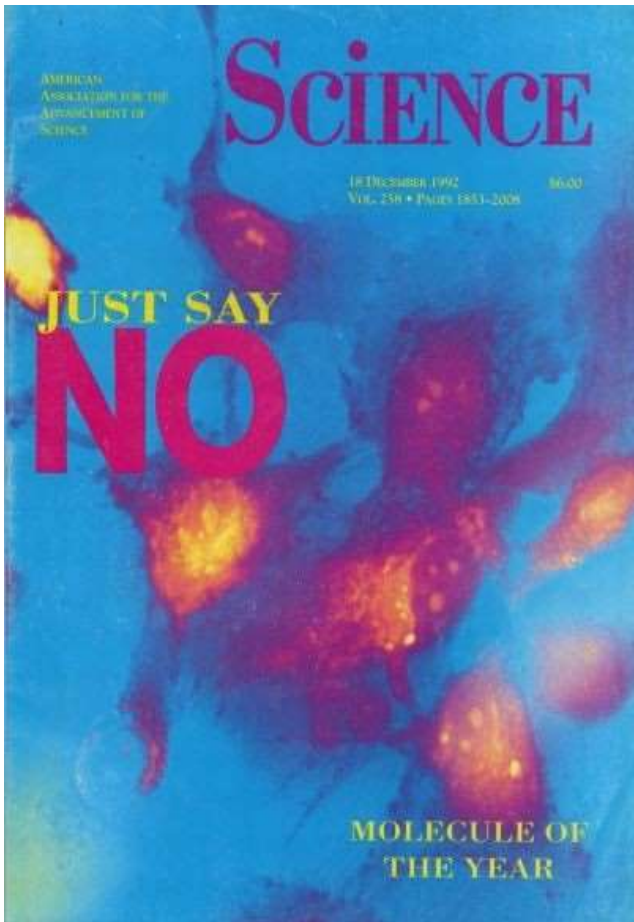
Structure de l'exposé

RAPPELS

- Fonctions biologiques et site de production du NO
- NO exhalé chez les asthmatiques: type d'inflammation
- Comment le mesurer?
- **LE FENO DANS L'ASTHME**
- Diagnostic
- Phénotypage
- Suivi
- Prédicativité thérapeutique

Introduction

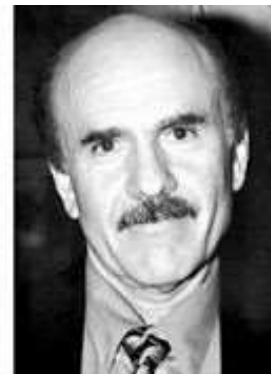
Multiplés fonctions biologiques



- Vasodilatateur
- Bronchodilatateur
- Bactéricide
- Neurotransmetteur



Robert F. Furchgott



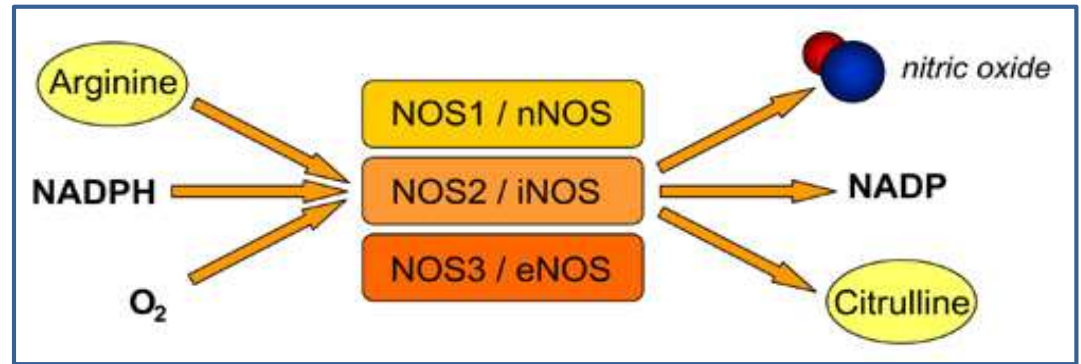
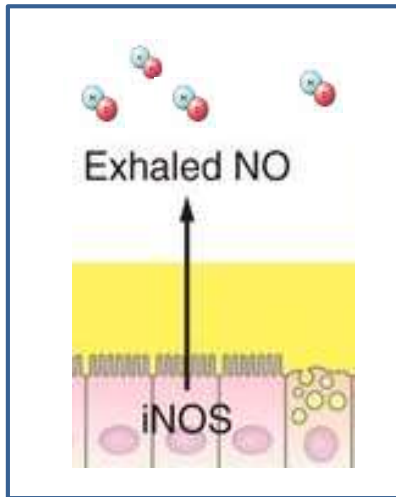
Louis J. Ignarro



Ferid Murad

Introduction

Où est produit le NO?



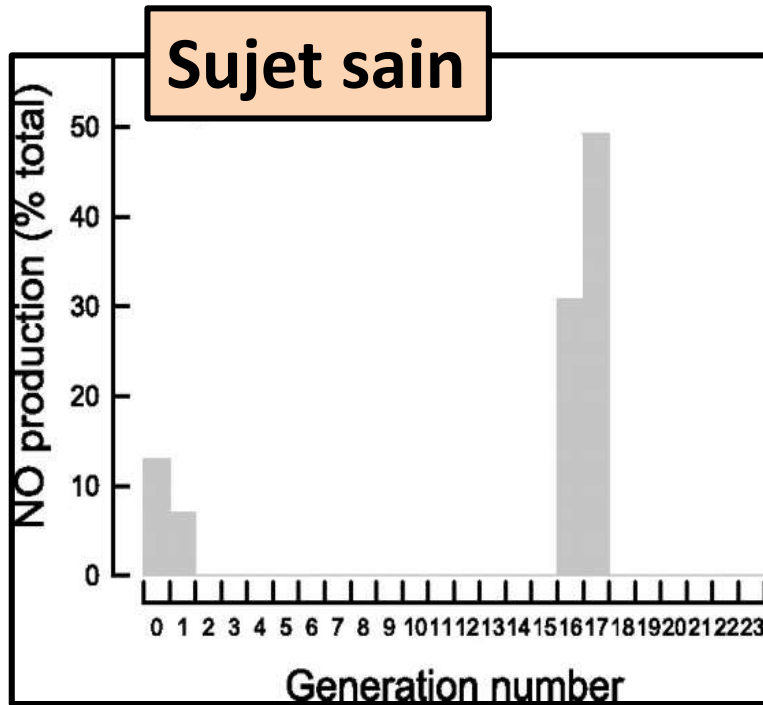
- Détectabilité du NO dans l'air exhalé (ppb)
- Diminution de 90% chez sains et asthmatiques par inhibition de l'iNOS

Gustafsson LE, *et al.* Biochem Biophys Res Commun. 1991

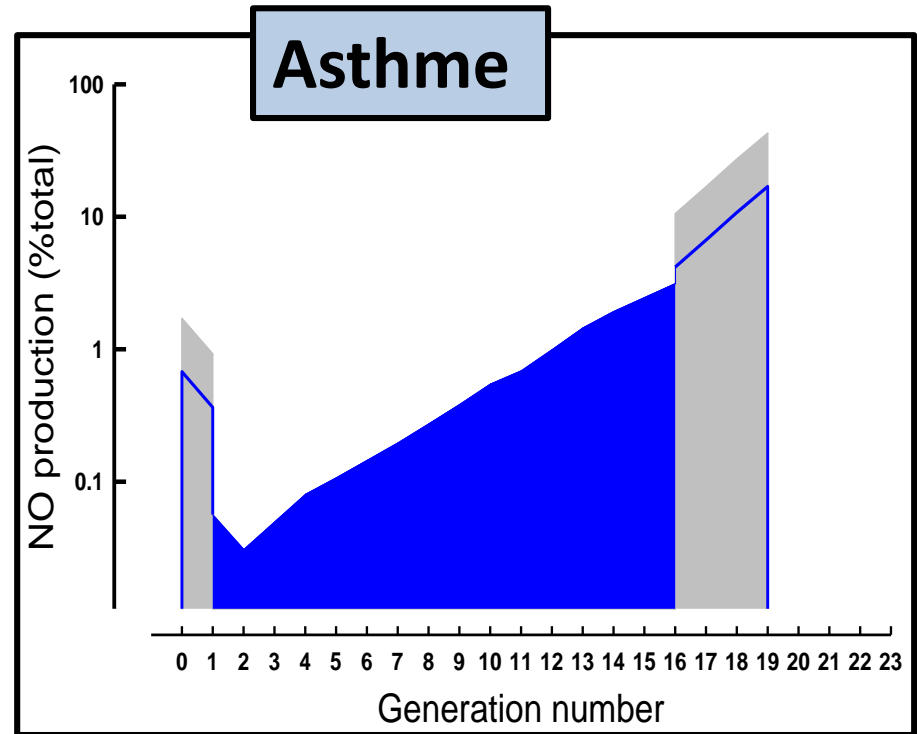
Hansel TT *et al.* FASEB J 2003

Introduction

Où est produit le NO?



Production bimodale



Production surtout distale

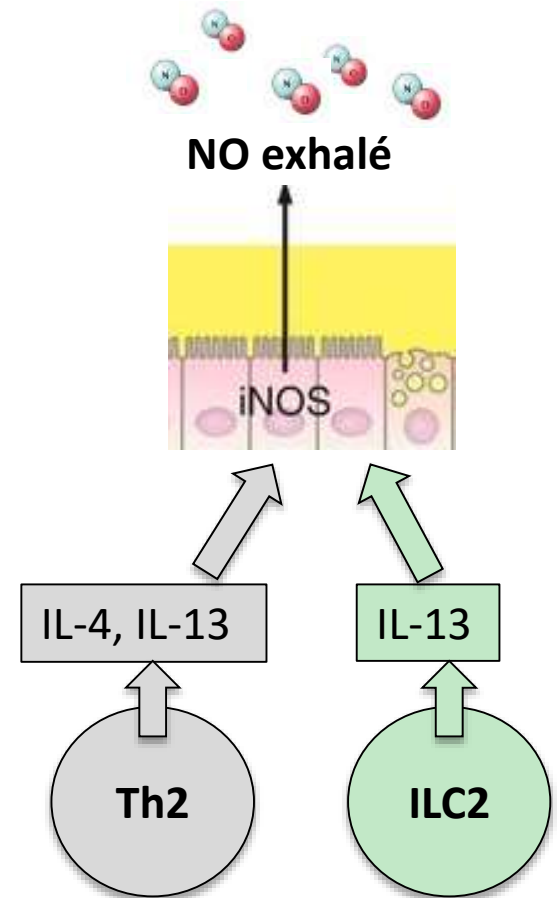
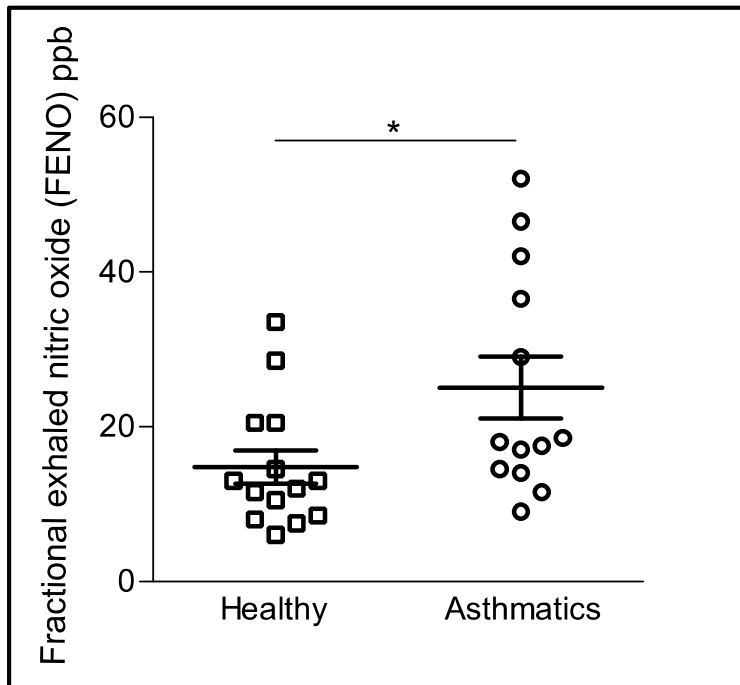
Silkoff P. E, *et al.* A Respir Physiol 1998
Shin H, *et al.* J Appl Physiol 2004
Kerckx Y, *et al.* J Appl Physiol 2008

Van Muylem A, *et al.* Respir Physiol Neurobiol. 2013
Haccuria A, *et al.* J Allergy Clin Immunol 2014
Haccuria A, *et al.* Eur Respir J 2018

Introduction

Le NO exhalé chez les asthmatiques

- iNOS surexprimée dans l'asthme



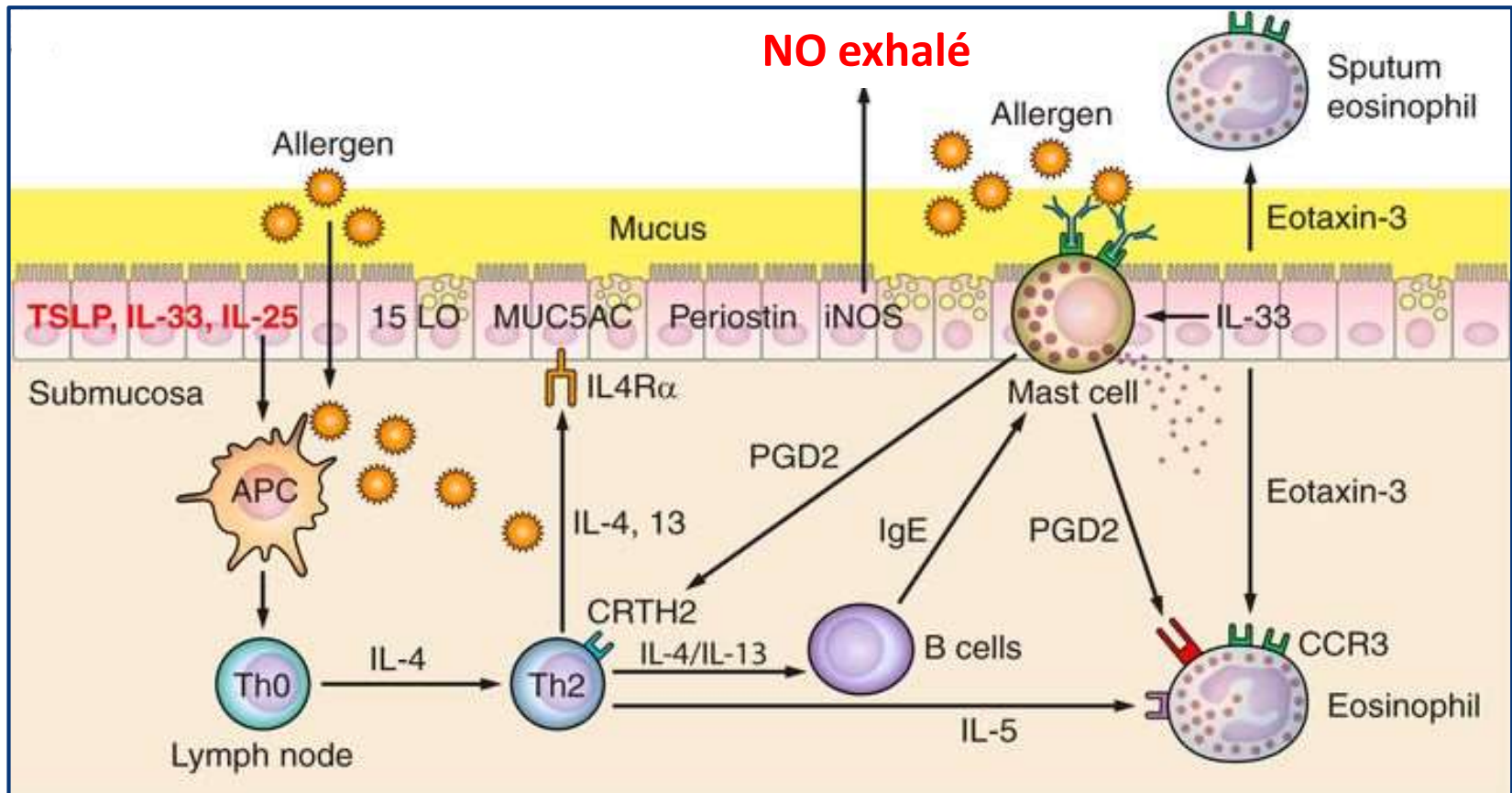
Alving K, *et al.* Eur Respir J 1993
Kharitonov SA, *et al.* Lancet 1994
Roos AB, *et al.* PLoS ONE 2014

Chibana K, *et al.* Clin Exp Allergy 2008
Guo F. H, *et al.* Environ Health Perspect 1998

Introduction

Le NO exhalé chez les asthmatiques

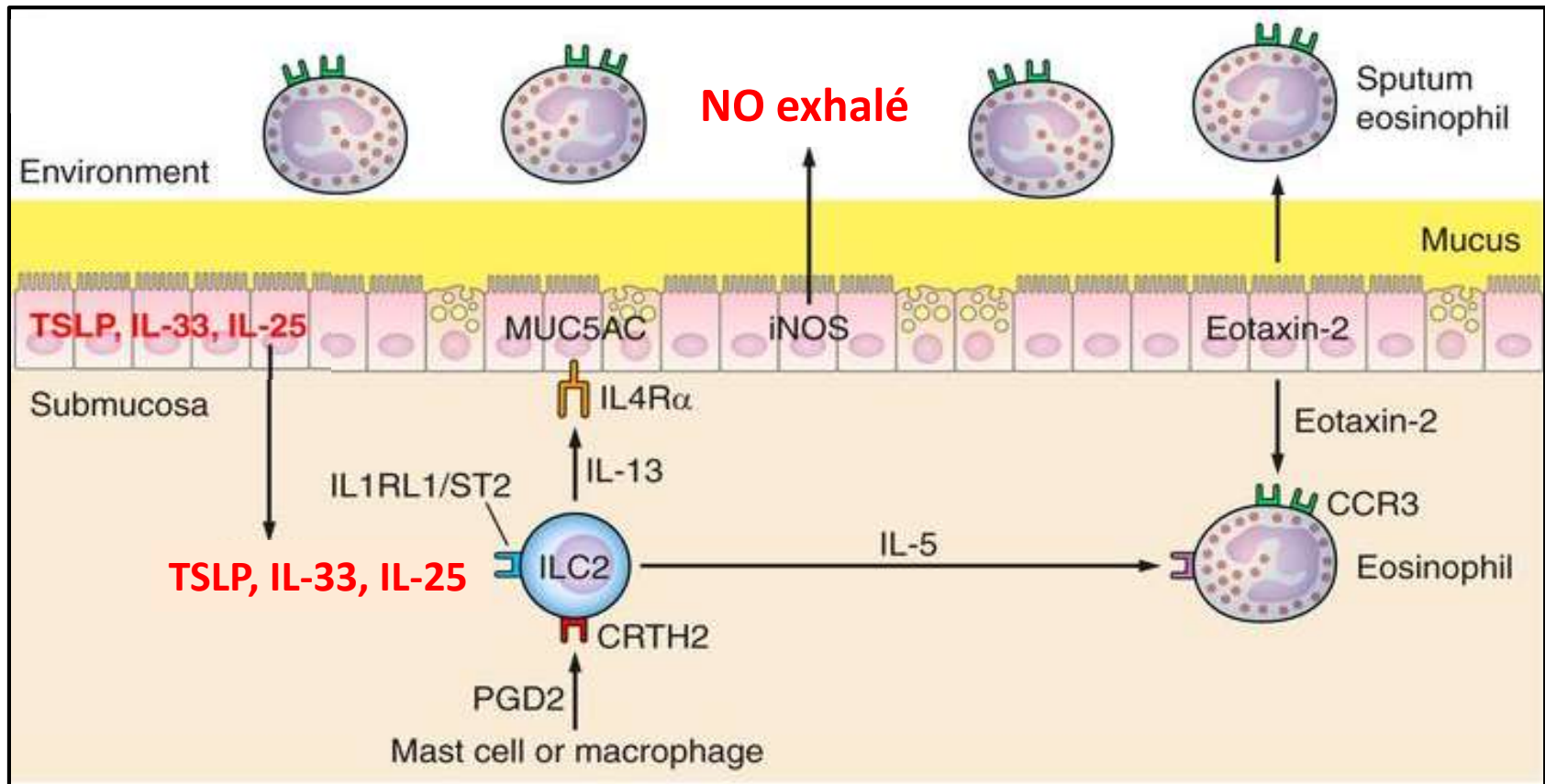
Asthme allergique précoce: inflammation de type 2/Th2



Introduction

Le NO exhalé chez les asthmatiques

Asthme éosinophilique tardif : inflammation de type 2



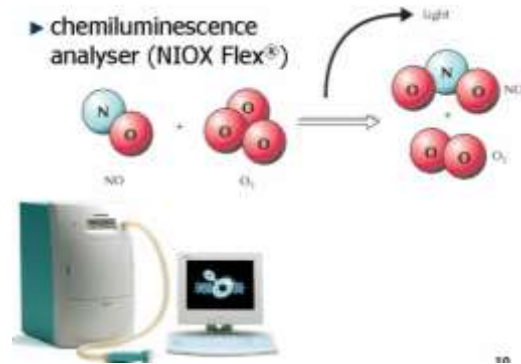
Hammad H, *et al.* Immunity 2015

Drake LY, *et al.* Immune Rev 2017

Introduction

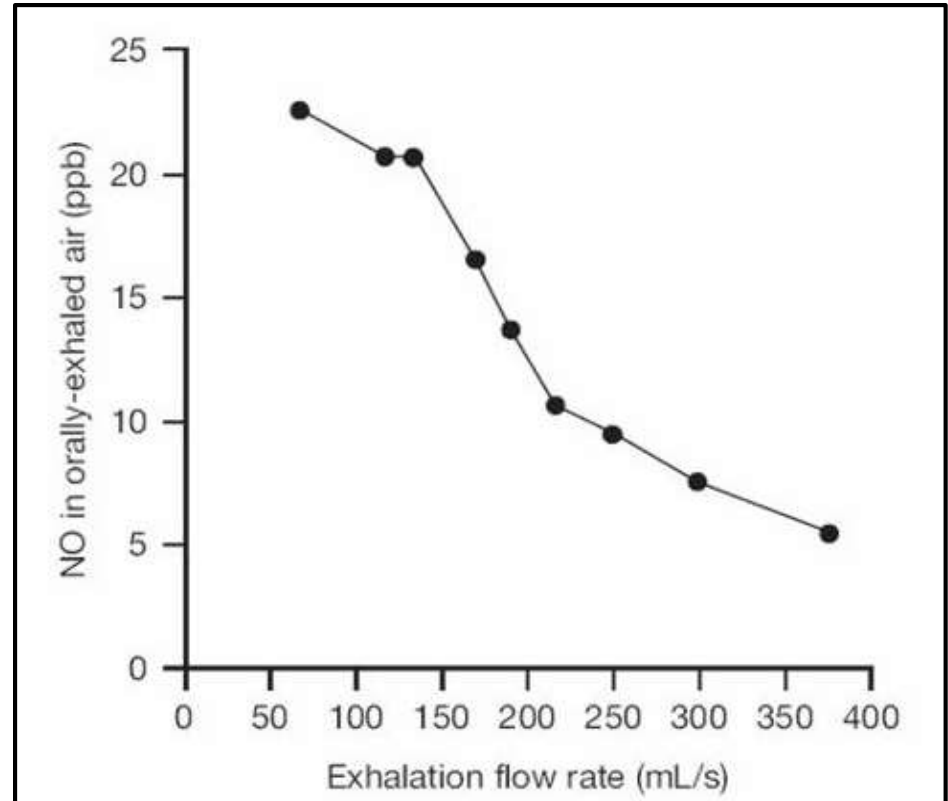
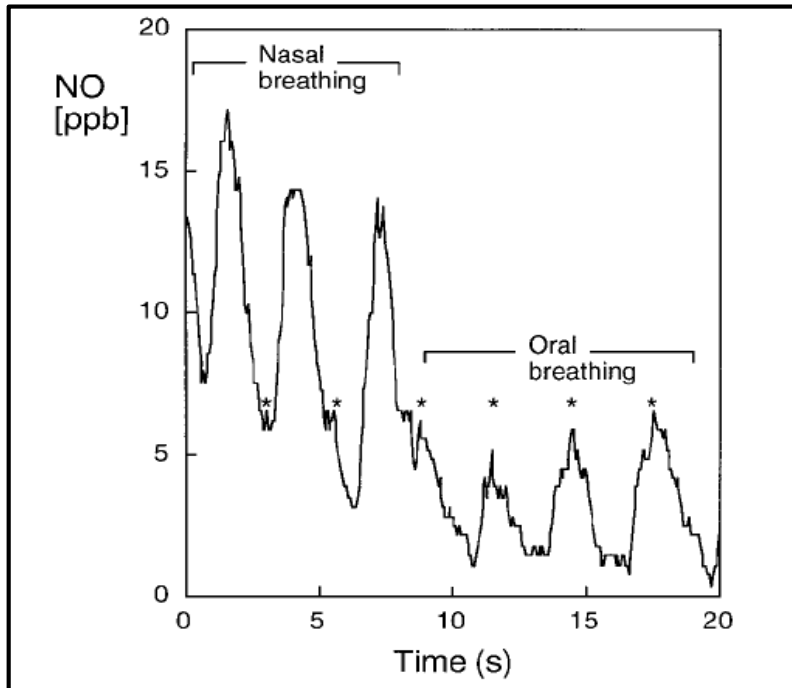
Mesure du FENO

Characteristics	Chemiluminescence	Electrochemical
Weight	40 kg	1 kg
Sensitivity	< 1 ppb	> 5 ppb
Response time	< 1 second	> 10 seconds
External calibration	Yes	No
Price	50,000 EUR	4,000 EUR



Introduction

Mesure du FENO: débit 50 ml/s



Question 1

- Manon, 19 ans, ne fume pas
- Asthme atopique par sensibilisation aux acariens
- Visite de routine, en automne
- Sous ICS/LABA faibles doses
- ACQ: 0,5, va très bien, pas de virose, pas de rhinite
- VEMS 112% VP
- FENO il y a 6 mois: 16 ppb, ce jour 45 ppb

Question 1

le NO est augmenté car:

- A. Elle a arrêté de prendre son traitement de fond
- B. Elle vient de manger une salade César
- C. C'est un jour de « Smog »
- D. Elle a pris 15 kg
- E. Elle a bu un café avant la consultation

Question 1

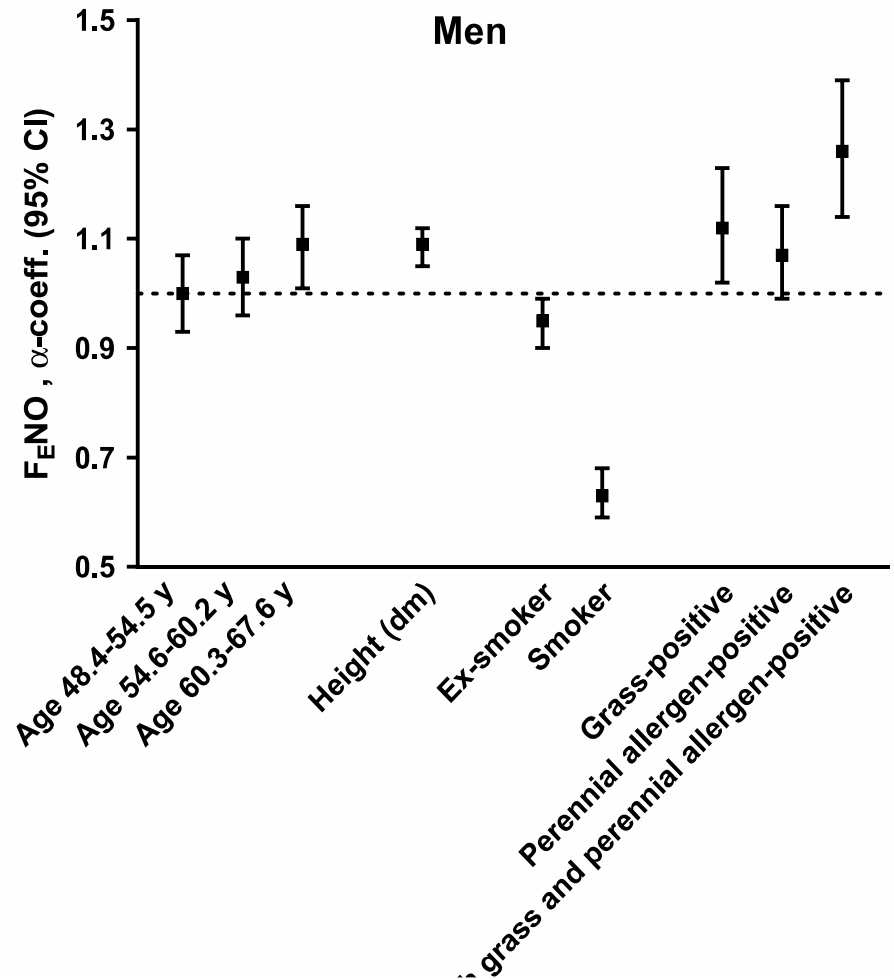
le NO est augmenté car:

- A. Elle a arrêté de prendre son traitement de fond
- B. Elle vient de manger une salade César
- C. C'est un jour de « Smog »
- D. Elle a pris 15 kg
- E. Elle a bu un café avant la consultation

Introduction

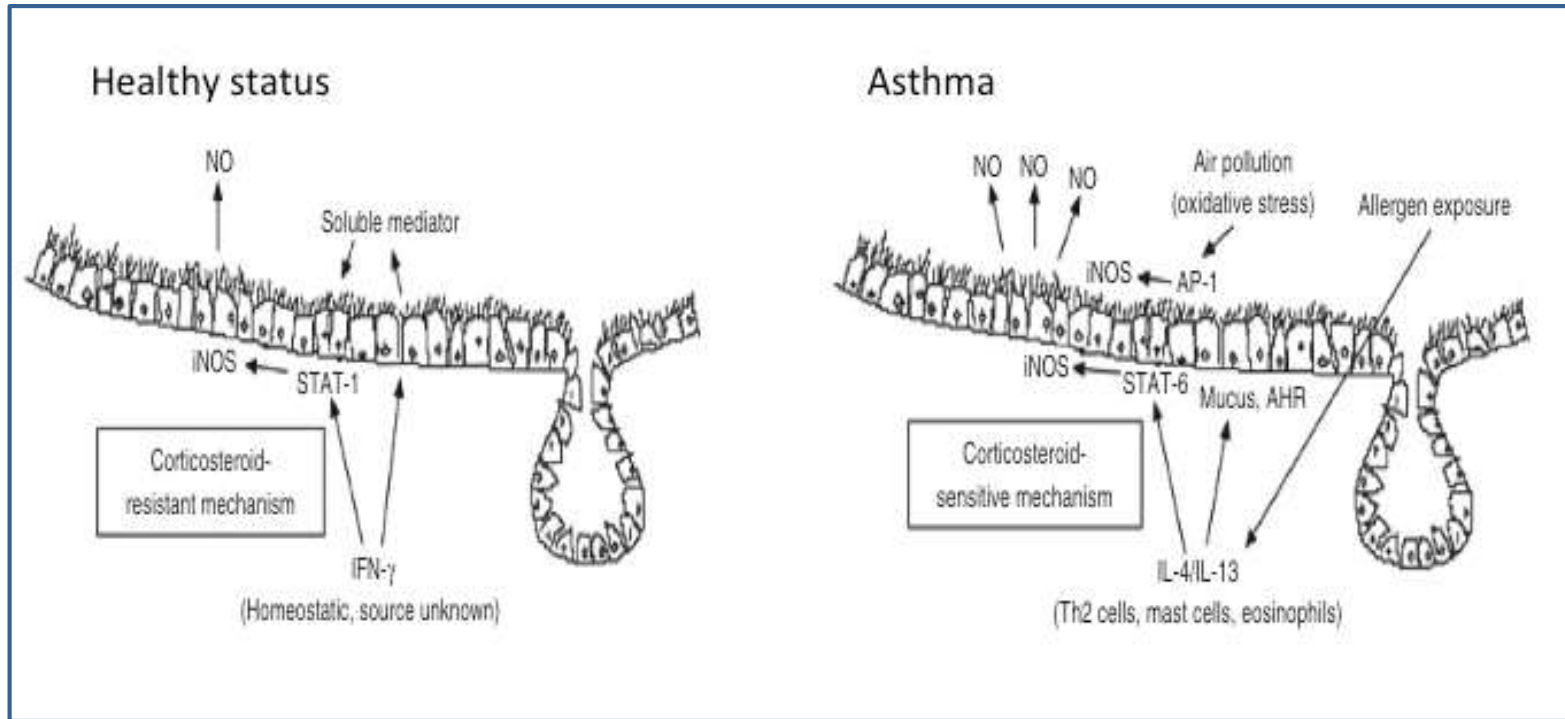
Mesure du FENO

- Sujet sain: 7.8 - 41.1 ppb
- Fumeurs:
-37% (H), - 30% (F)
- Si polysensibilisation:
+26% (H) et +29% (F)



Introduction

Mesure du FENO



- Infections virales: Effet de +5 à +13 ppb

Introduction

Mesure du FENO

- Aliments riches en nitrites: laitue, épinards.

Une assiette de salade + une portion d'épinards: + 45%/+60%

L'effet persiste 15 h

Olin AC, *et al.* Respir Med 2001 Feb;95(2):153-8

Vindts AM, *et al.* Chest 2005 Oct;128(4):2465-70

- Manœuvres de spirométrie: controversé! Effet de -10% -13%, disparaît à 15 minutes

Silkoff PE, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:940-4.

Prieto L, *et al.* J Asthma 2013;50:623-8, Michils A, *et al.* JACI 2016;137:806-12.

- Caféine: controversé! Effet de -13 à 20% après 1-2 tasses

Bruce C, *et al.* Thorax 2002;57:361-363

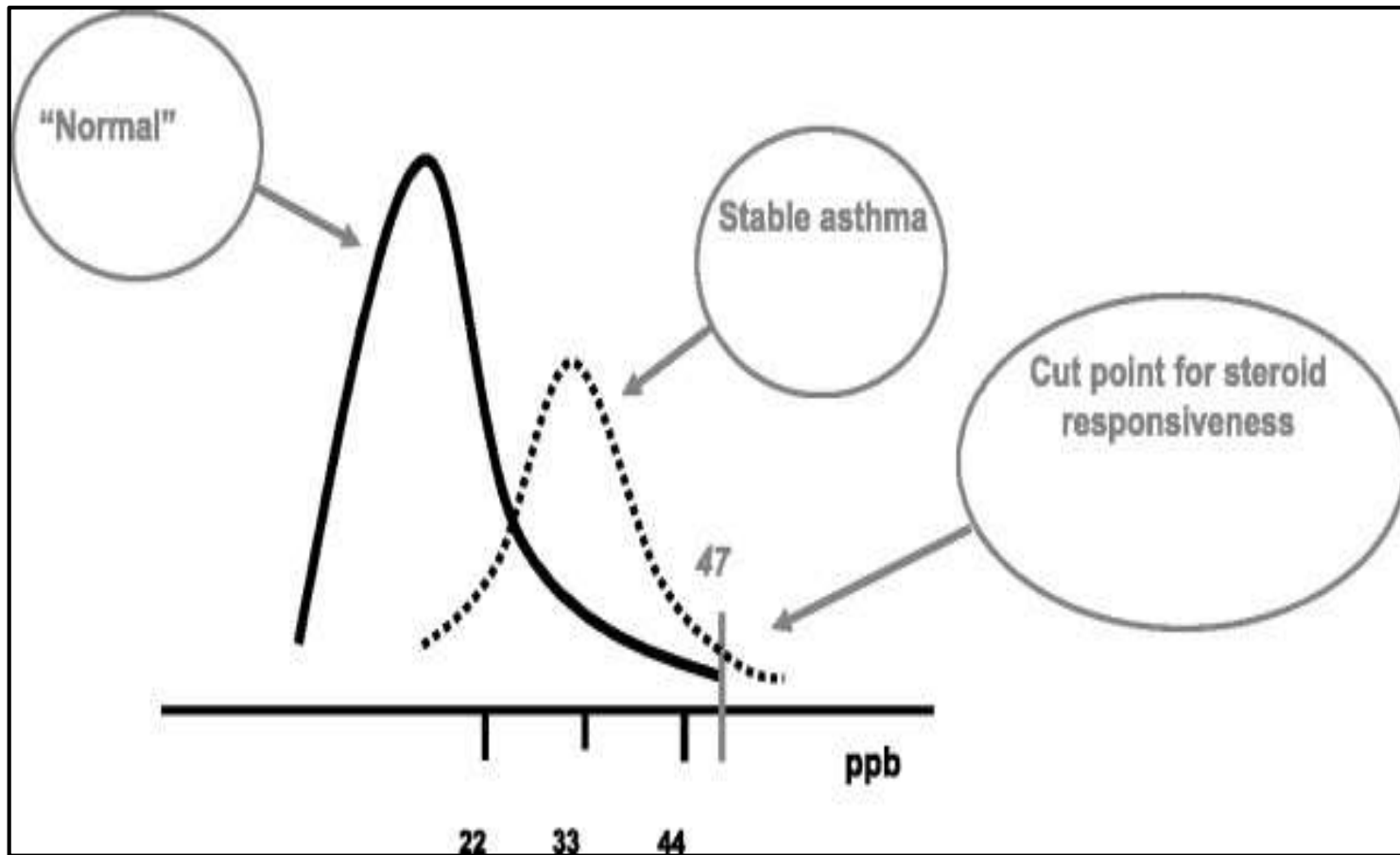
Taylor ES, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2004.169(9):1019-21.

- Pollution: O₃, NO_x, PM₁₀: une augmentation de 0.020 ppm d'O₃ fait augmenter le FENO de 3 ppb

Modig L, *et al.* Epidemiology 2014 Jan;25(1):79-87

Introduction

Mesure du FENO: contexte



Dweik RA, *et al.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011.

Introduction

Mesure du FENO: contexte

TABLE 3. LOW $F_{E_{NO}}$ (< 25 ppb [< 20 ppb IN CHILDREN]): IMPLIES NONEOSINOPHILIC OR NO AIRWAY INFLAMMATION*

Diagnosis

In a *symptomatic* patient (chronic cough and/or wheeze and/or shortness of breath for > 6 wk) presenting for the first time, the patient is *unlikely* to benefit from a trial of inhaled corticosteroid treatment, possible etiologies:

Other pulmonary/airway causes:

- Rhinosinusitis
- Noneosinophilic asthma
- Reactive airways dysfunction syndrome
- COPD
- Bronchiectasis
- Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia
- Extended post-viral bronchial hyperresponsiveness syndrome
- Vocal cord dysfunction

Nonpulmonary/airway causes:

- Anxiety-hyperventilation
- Gastroesophageal reflux disease
- Cardiac disease/pulmonary hypertension/pulmonary embolism

Confounding factors:

- Smoking
- Obesity

TABLE 4. HIGH $F_{E_{NO}}$ (> 50 ppb [> 35 ppb IN CHILDREN]) OR RISING $F_{E_{NO}}$ (> 40% CHANGE FROM PREVIOUSLY STABLE LEVELS): IMPLIES UNCONTROLLED OR DETERIORATING EOSINOPHILIC AIRWAY INFLAMMATION*

Diagnosis

In a *symptomatic* patient (chronic cough and/or wheeze and/or shortness of breath during past > 6 wk) presenting for the first time, possible etiologies:

- Atopic asthma
- Eosinophilic bronchitis
- COPD with mixed inflammatory phenotype

That the patient is *likely* to benefit from a trial of inhaled corticosteroid treatment

Introduction: résumé

Le NO exhalé chez les asthmatiques:

- Est produit par l'épithélium bronchique
- Est produit principalement dans les voies aériennes distales
- Reflète la dysfonction épithéliale
- Reflète l'inflammation Th2 et/ou T2 (IL-4/14)
- Facteurs importants: contexte, âge, atopie, tabac

Structure de l'exposé

RAPPELS

- Fonctions biologiques et site de production du NO
- NO exhalé chez les asthmatiques: type d'inflammation
- Comment le mesurer?
- **LE FENO DANS L'ASTHME**
- Diagnostic
- Phénotypage
- Suivi
- Prédicativité thérapeutique

Question 3

Les recommandations GINA disent...

- A Le FENO peut remplacer un test de provocation bronchique pour le diagnostic d'asthme
- B Si le FENO est < 50 ppb, et que vous suspectez un asthme : cela ne sert à rien de traiter par ICS
- C Le FENO est nécessaire pour le suivi des patients asthmatiques adultes
- D Le FENO peut aider le clinicien à vérifier la compliance dans l'asthme sévère
- E Le FENO peut aider le clinicien à prédire une réponse favorable aux ICS et à l'omalizumab

Question 3

Les recommandations GINA disent...

- A Le FENO peut remplacer un test de provocation bronchique pour le diagnostic d'asthme
- B Si le FENO est < 50 ppb, et que vous suspectez un asthme : cela ne sert à rien de traiter par ICS
- C Le FENO est nécessaire pour le suivi des patients asthmatiques adultes
- D Le FENO peut aider le clinicien à vérifier la compliance dans l'asthme sévère
- E Le FENO peut aider le clinicien à prédire une réponse favorable aux ICS et à l'omalizumab

Le FENO dans l'asthme: que dit GINA?

- FENO non recommandé pour le diagnostic ou le suivi. ICS pour tout diagnostic d'asthme.
- FENO >300% VP sous ICS: augmentation du risque d'exacerbations

Outcomes during follow-up year	FENO % predicted		P value
	≤300% (n = 199)	>300% (n = 105)	
Patients with ≥7 SABA canisters dispensed			
Unadjusted	1.00	2.46 (1.58-3.83)	<.001
Adjusted	1.00	2.26 (1.46-3.50)	<.001
Patients with ≥2 OCS courses with asthma exacerbations			
Unadjusted	1.00	3.41 (1.17-9.92)	.024
Adjusted	1.00	3.26 (1.17-9.10)	.024

Le FENO dans l'asthme: que dit GINA?

- Dans l'asthme sévère,
FENO > 20 ppb sous ICS HD/CSS:
 - inflammation T2 persistante
 - Meilleure réponse à l'omalizumab/dupilumab
- Dans l'asthme sévère, un traitement accompagné d'ICS pendant 5-7 jours avec mesures de FENO reflète bien l'adhérence (chute de FENO de 47% versus 79%)

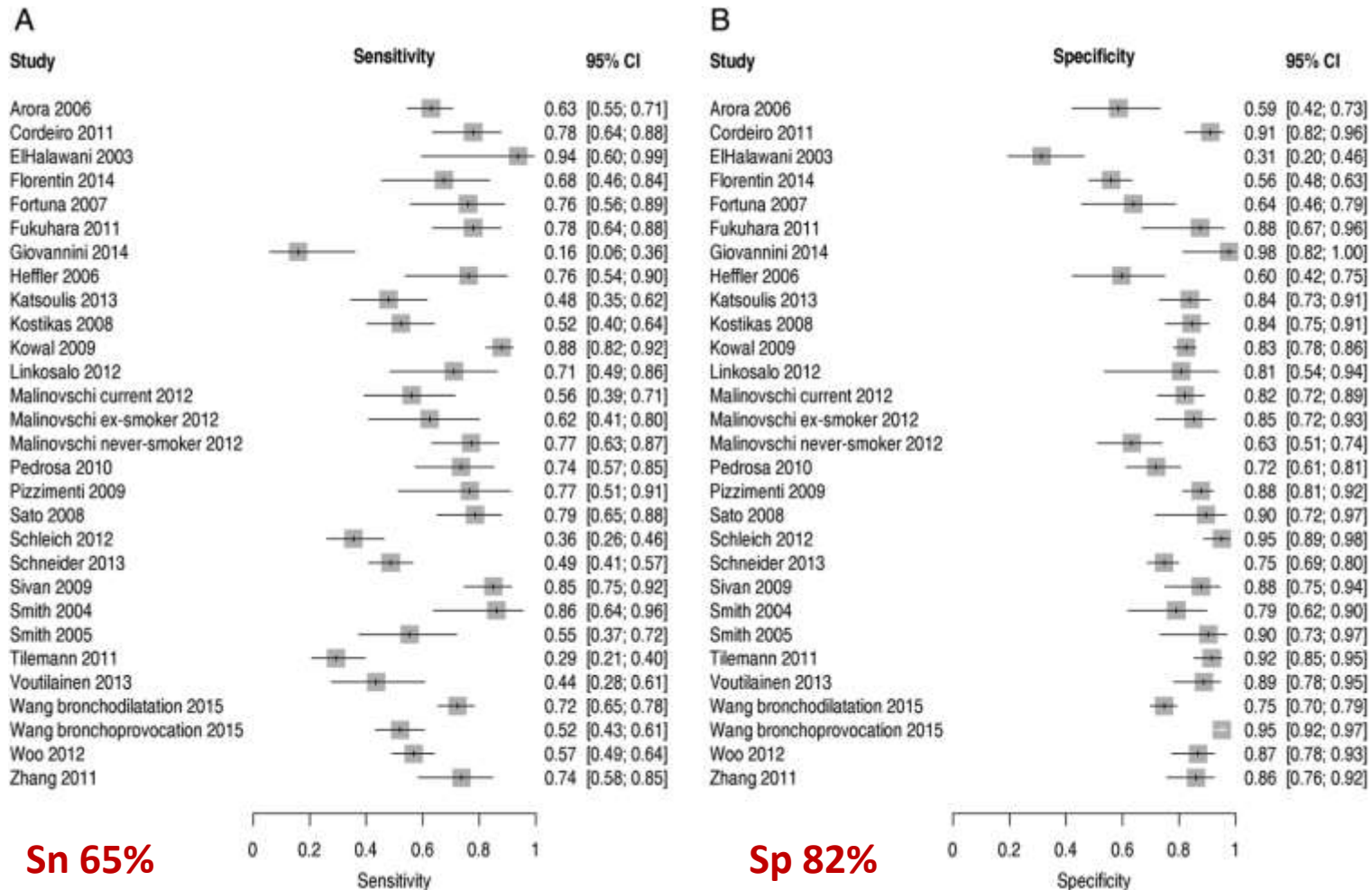
McNicholl DM, *et al.* Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(11):1102-8

Hanania N *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2013

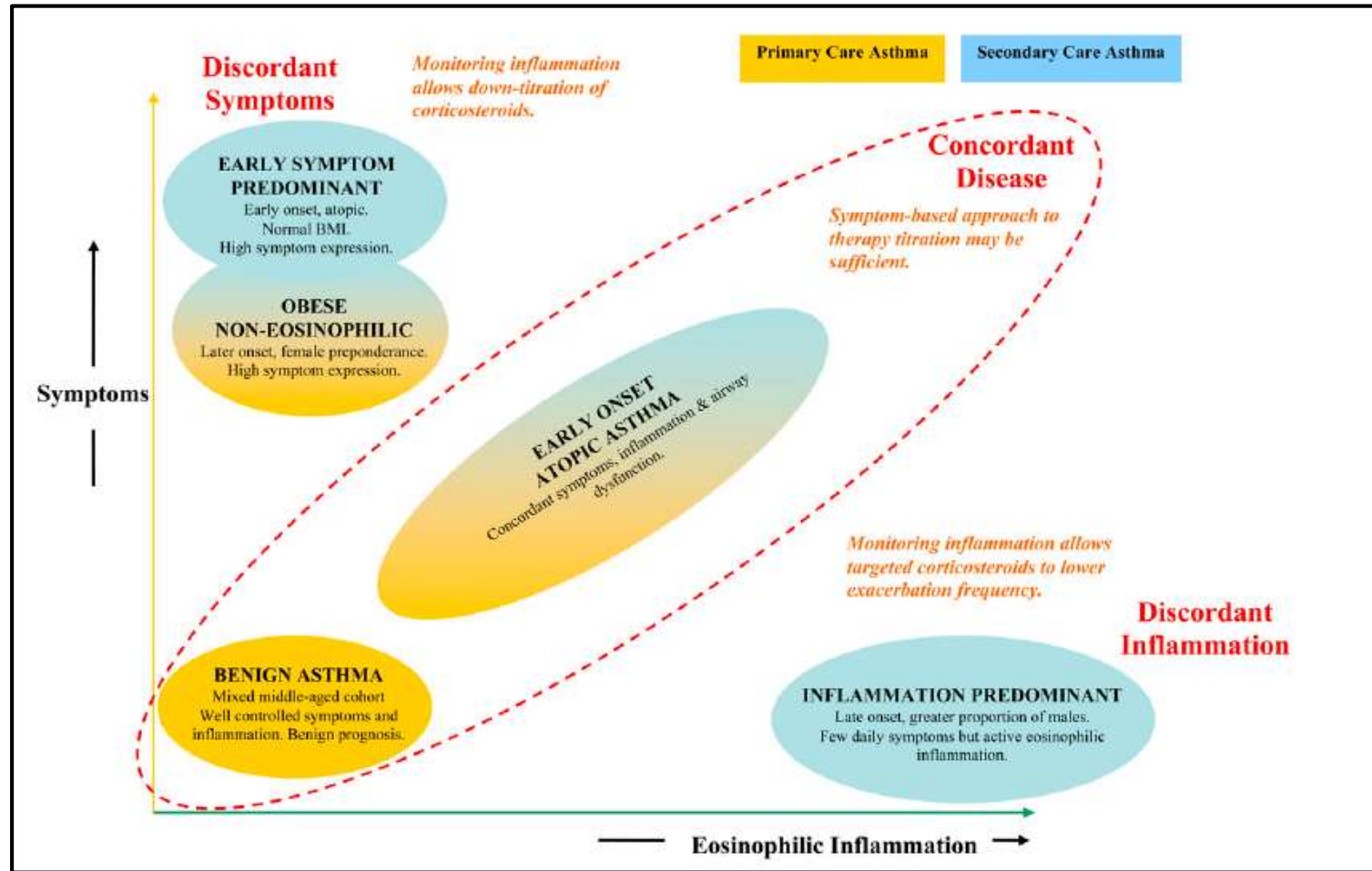
Le FENO dans l'asthme: outil diagnostique

- 26 études (4518 patients, 3 études pédiatriques), 2003-2015, en centres spécialisés
- 17/26 études >90% patients avaient eu un TPB
- Niox Mino/Niox Flex, valeurs de 10,5-64 ppb
- Cut off à **>45-50 ppb** pour avoir une VPP>70% et déterminer la sensibilité aux ICS
- Augmenter la valeur augmente la spécificité uniquement
- Diagnostic OR = 9,23

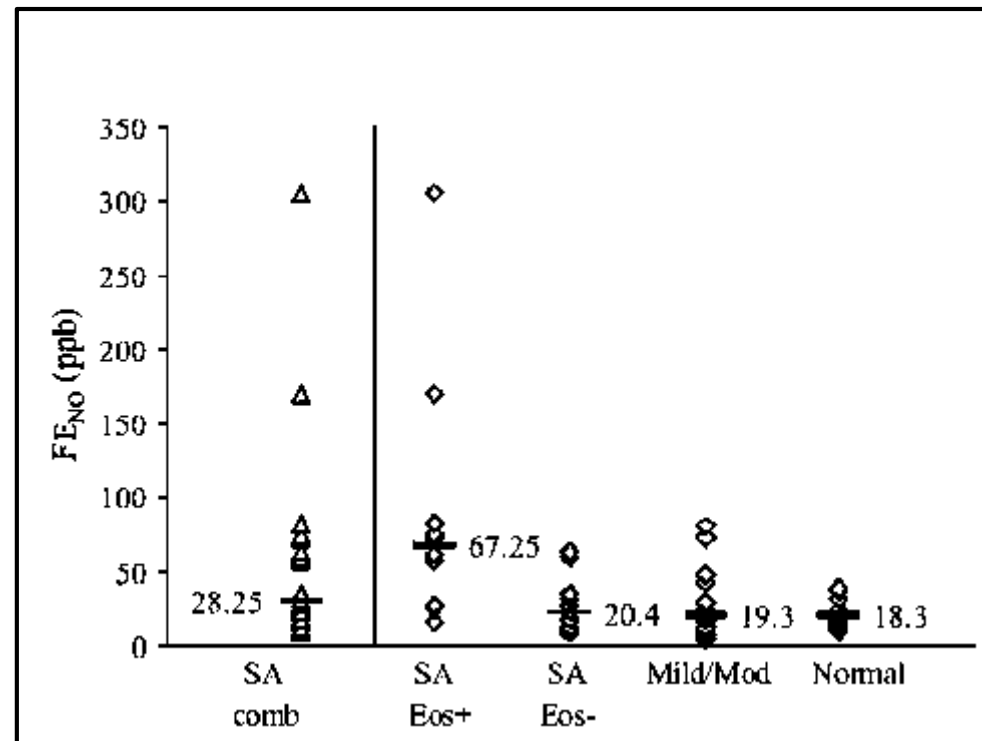
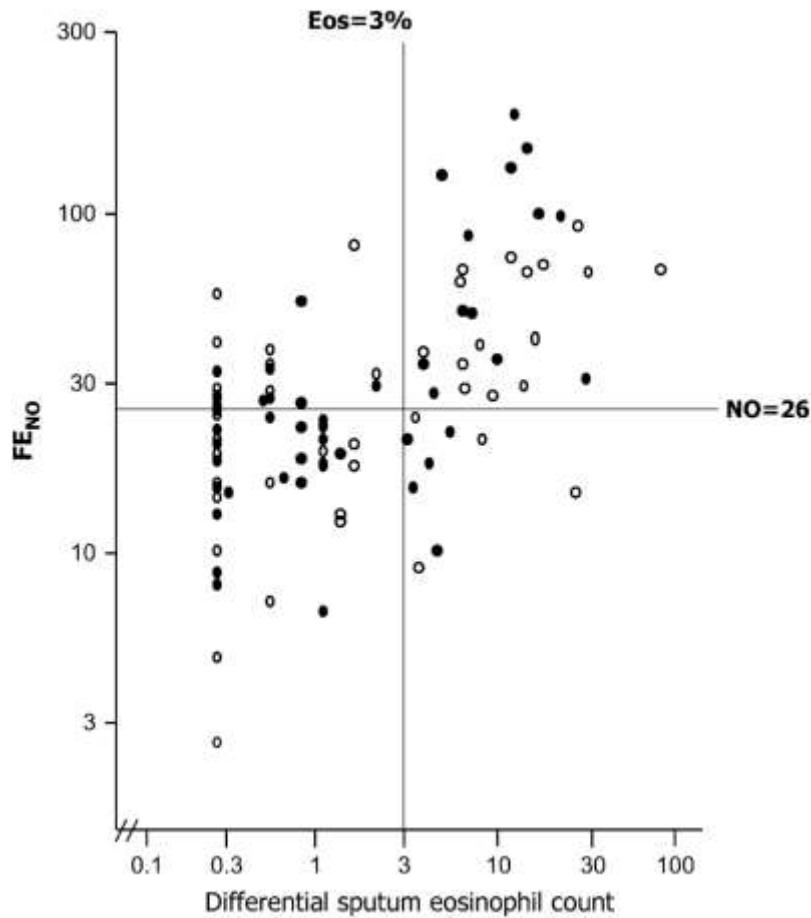
Le FENO dans l'asthme: outil diagnostique



Le FENO dans l'asthme: phénotypage



Le FENO dans l'asthme: phénotypage



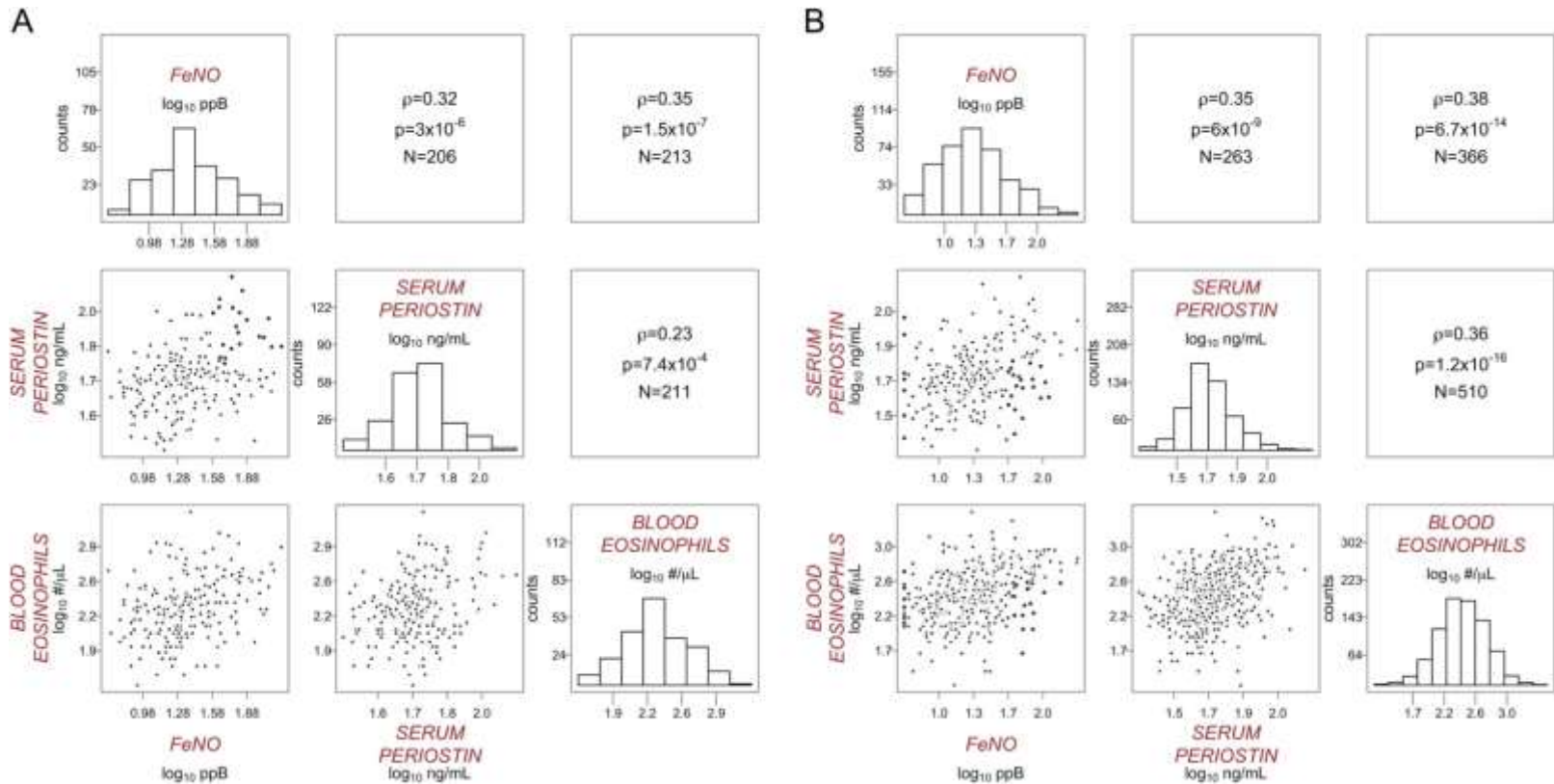
FENO<26ppb: 85% de ne pas avoir d' éosinophilie dans le sputum (eo<3%)

Shaw DE, *et al.* AJRCCM 2007

Jatakanon A, *et al.* Thorax 1998

Silkoff P, *et al.* JACI 2005

Le FENO dans l'asthme: phénotypage



FENO, éosinophiles sériques et périostine: corrélés et distribution continue dans l'asthme modéré à sévère (études MILLY et EXTRA)

Le FENO dans l'asthme: suivi

TABLE 5. GENERAL OUTLINE FOR F_{ENO} INTERPRETATION: SYMPTOMS REFER TO COUGH AND/OR WHEEZE AND/OR SHORTNESS OF BREATH*

	$F_{ENO} < 25$ ppb (<20 ppb in children)	F_{ENO} 25–50 ppb (20–35 ppb in children)	$F_{ENO} > 50$ ppb (>35 ppb in children)
Diagnosis			
Symptoms present during past 6+ wk	Eosinophilic airway inflammation unlikely Alternative diagnoses Unlikely to benefit from ICS	Be cautious Evaluate clinical context Monitor change in F_{ENO} over time	Eosinophilic airway inflammation present Likely to benefit from ICS
Monitoring (in Patients with Diagnosed Asthma)			
Symptoms present	Possible alternative diagnoses Unlikely to benefit from increase in ICS	Persistent allergen exposure Inadequate ICS dose Poor adherence Steroid resistance	Persistent allergen exposure Poor adherence or inhaler technique Inadequate ICS dose Risk for exacerbation Steroid resistance
Symptoms absent	Adequate ICS dose Good adherence ICS taper	Adequate ICS dosing Good adherence Monitor change in F_{ENO}	ICS withdrawal or dose reduction may result in relapse Poor adherence or inhaler technique

Dweik RA, *et al.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011.

Le FENO dans l'asthme: suivi

- 3500 participants, (91.7% ont complété l'étude)
 - **16 études avec FENO** (7 adultes, 9 pédiatriques)
 - effet sur les exacerbations chez l'adulte
 - OR 0.60 (95% CI 0.43 - 0.84)
- Pas d'effet sur doses ICS, VEMS, symptômes
- Suivi réservé aux asthmatiques T2/Th2 exacerbateurs fréquents?

Le FENO dans l'asthme: suivi

- Atopie, tabagisme
- Durée de suivi: 18-52 semaines
- Définition des exacerbations
- Algorithmes
- Seuils NO (12-50 ppb)/sp eo (2-8%)
- 7/16 études sponsorisées par Aerocrine[®]
- 6/22 pas en double-aveugle

Question 2

- Saïd, 45 ans, non fumeur
- Asthme éosinophilique, non atopique, polypose associée, pas d'allergie aux AINS/ASA
- En exacerbation suite à une virose
- VEMS 67% VP, FENO 44 ppb
- En état stable, il y a 4 mois
VEMS 83% VP, FENO 65ppb

Question 2

Le NO est abaissé

- A Il s'est mis à fumer du tabac
- B Il s'est mis à fumer du cannabis
- C L'infirmière a fait les EFR avant le FENO
- D C'est à cause de son rhume
- E Le bronchospasme fait baisser le FENO

Question 2

Le NO est abaissé

A Il s'est mis à fumer du tabac

B Il s'est mis à fumer du cannabis

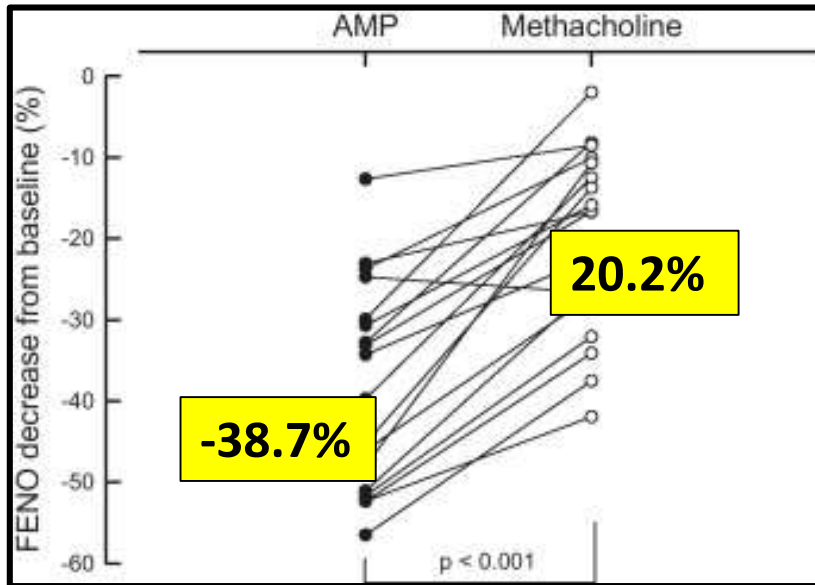
C L'infirmière a fait les EFR avant le FENO

D C'est à cause de son rhume

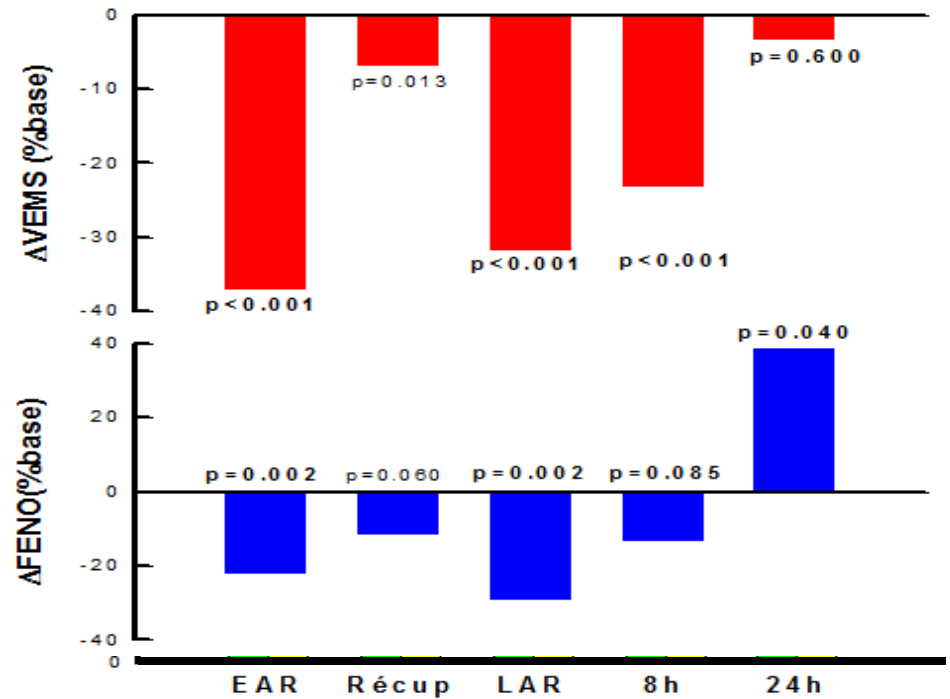
E Le bronchospasme fait baisser le FENO

Le FENO dans l'asthme: suivi

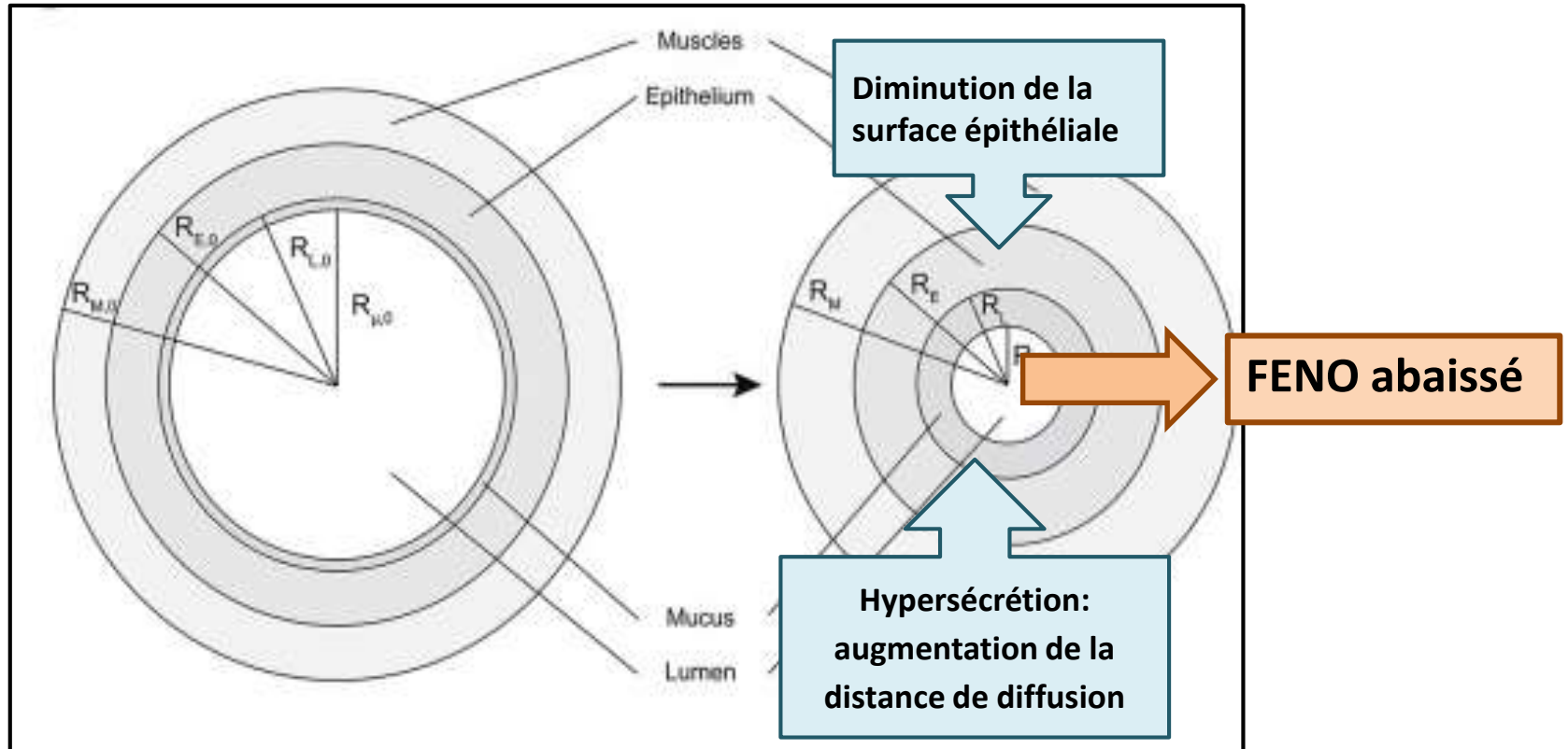
AMP/Methacholine



Acariens



Le FENO dans l'asthme: suivi



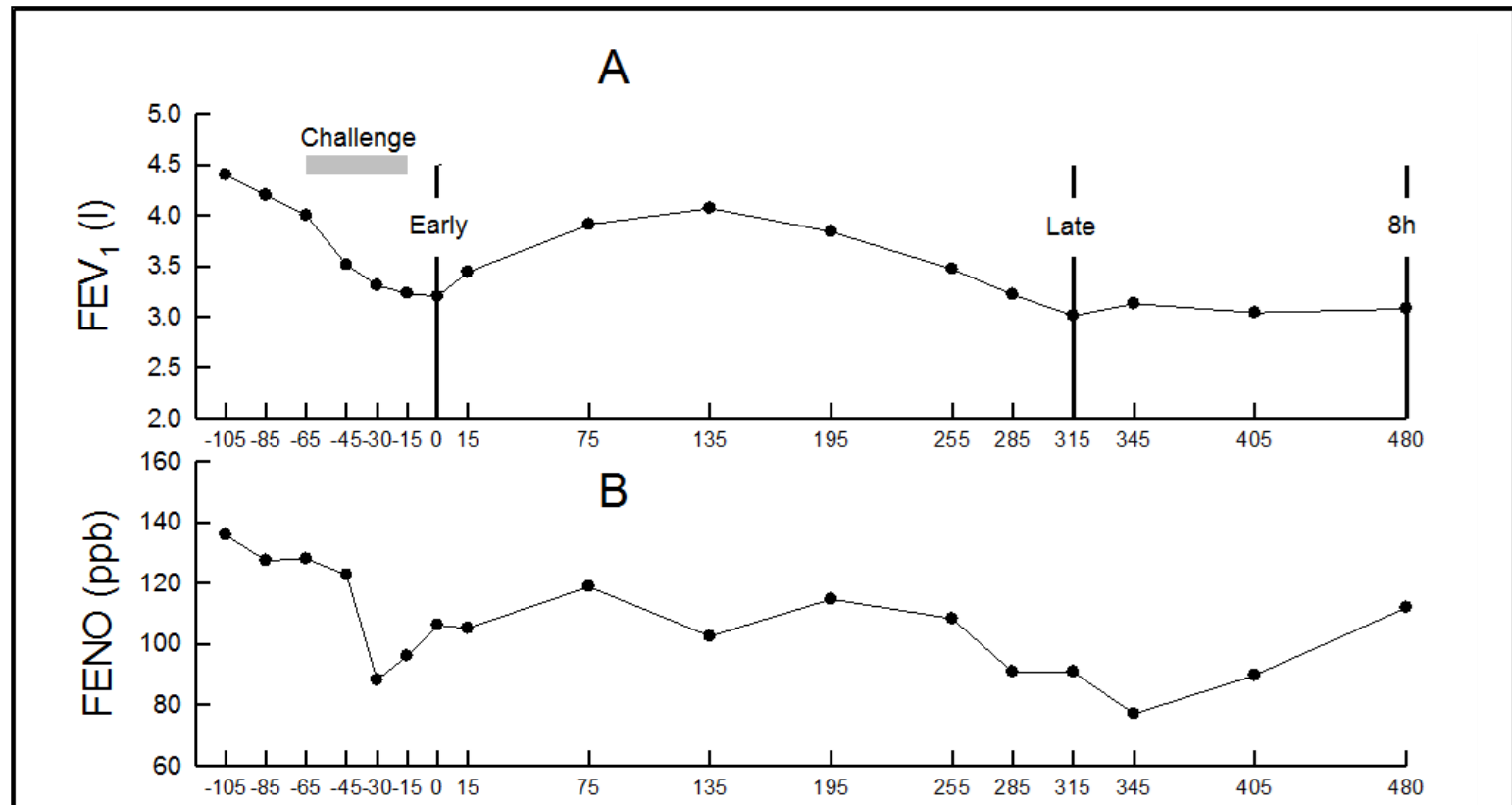
Ho LP, *et al.* Eur Respir J 2000 Jun;15(6):1009-13.

de Gouw HW, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1998 Jul;158(1):315-9.

Deykin A, *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1998 Mar;157(3 Pt 1):769-75

Michils A *et al.* Resp Physiol Neurobiol 2013; 185:313-318

Le FENO dans l'asthme: suivi



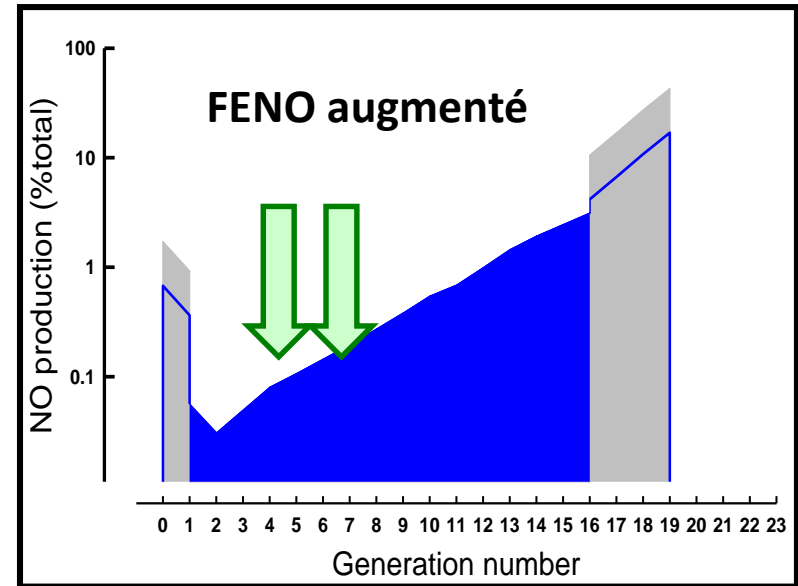
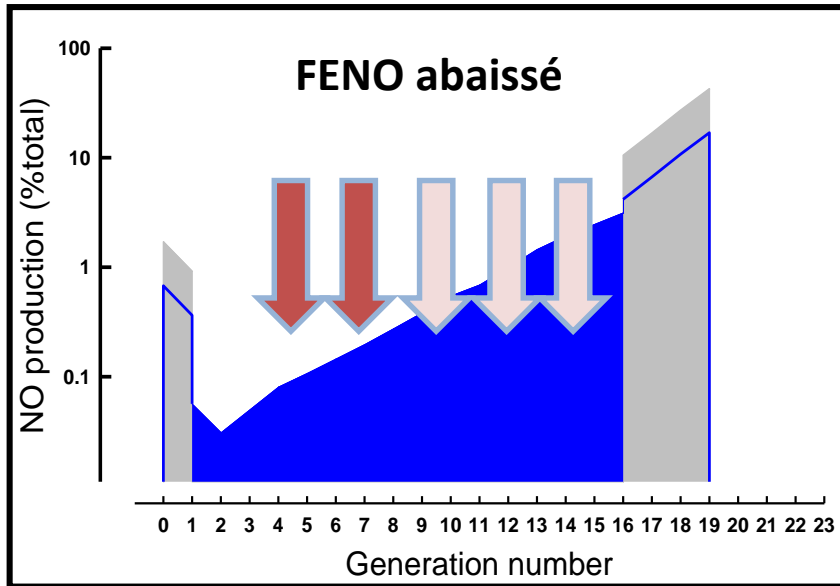
Le FENO dans l'asthme: suivi

- Le FENO reflète à la fois l'inflammation bronchique T2/Th2 et le calibre bronchique (petites voies aériennes)
- Recommandations GINA: importance du calibre

Exhaled nitric oxide

Measurement of the fractional concentration of exhaled nitric oxide (FENO) is becoming more widely available in some countries. It is modestly associated with levels of sputum and blood eosinophils.²⁵ FENO has not been established as useful for ruling in or ruling out a diagnosis of asthma, as defined on p.14. FENO is higher in asthma that is characterized by Type 2 airway inflammation²⁶ but it is also elevated in non-asthma conditions (e.g. eosinophilic bronchitis, atopy, allergic rhinitis, eczema), and it is not elevated in some asthma phenotypes (e.g. neutrophilic asthma). Several other factors affect FENO levels:²⁷ it is lower in smokers and is decreased during bronchoconstriction and in the early phases of allergic response;²⁸ it may be increased or decreased during viral respiratory infections²⁷

Le FENO dans l'asthme: suivi



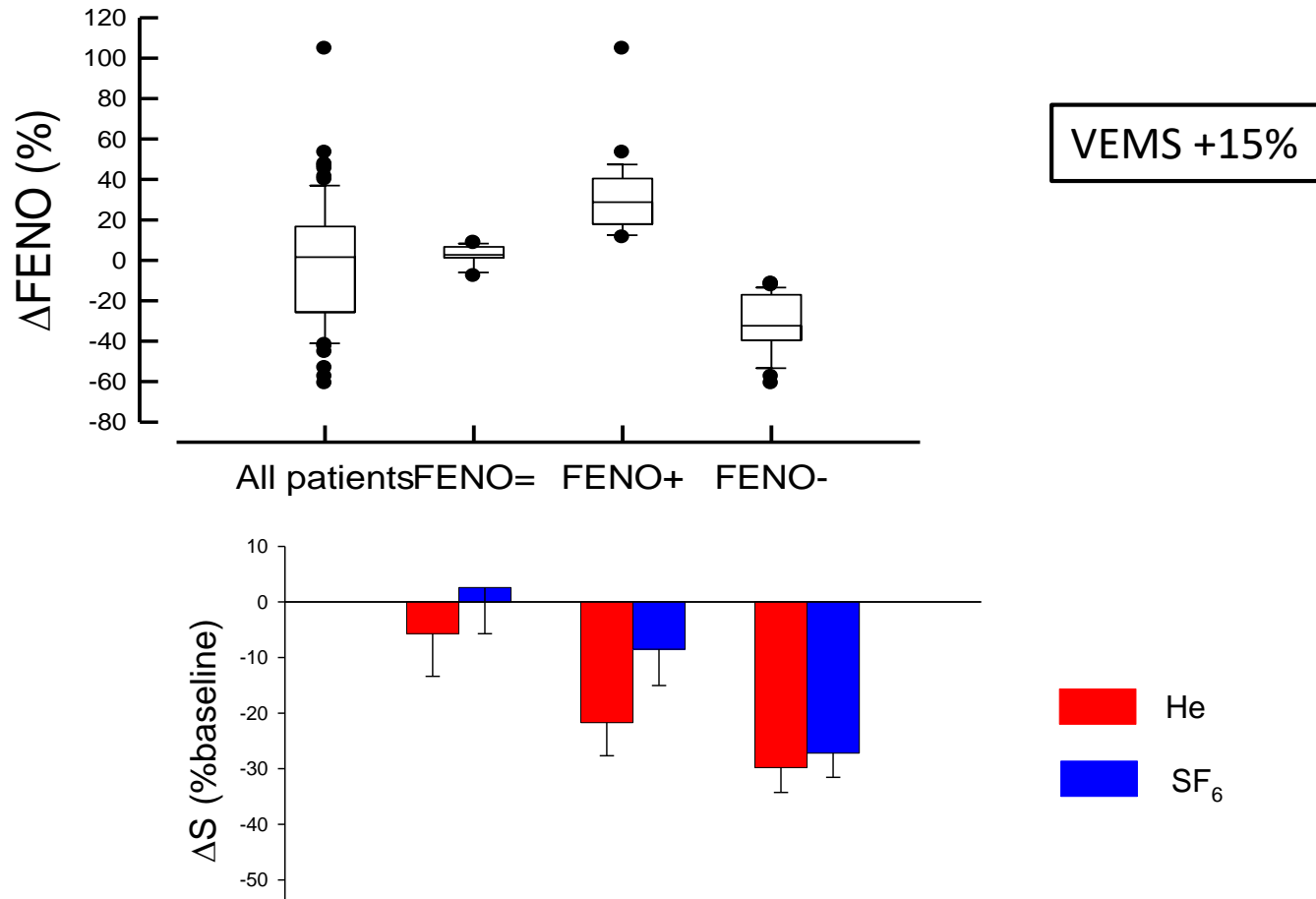
**Mauvais reflet du contrôle de
l'asthme par le FENO**
→ bronchoconstriction proximale et
distale probable

**Bon reflet du contrôle de
l'asthme par le FENO**
→ bronchoconstriction proximale
prédominante probable

Le FENO dans l'asthme: suivi/tabagisme

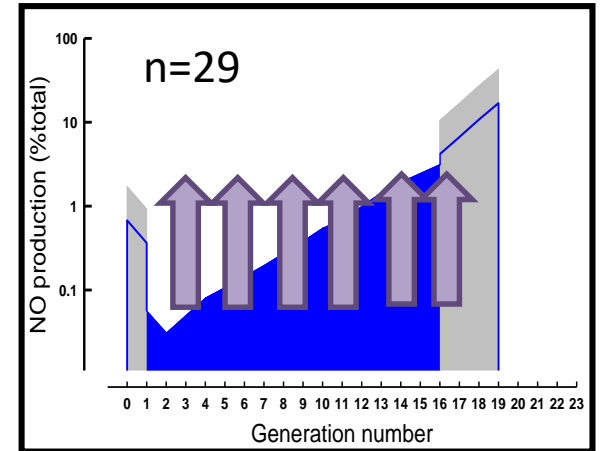
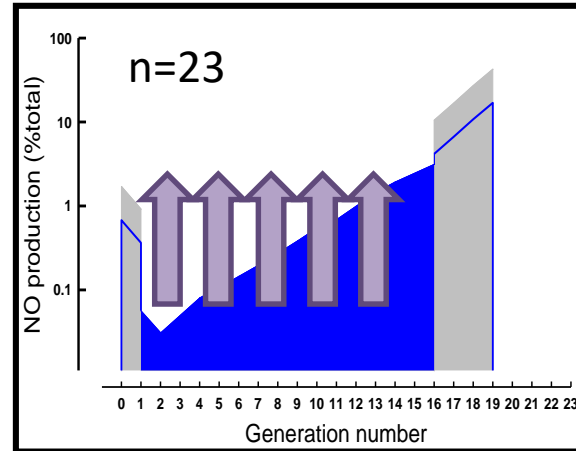
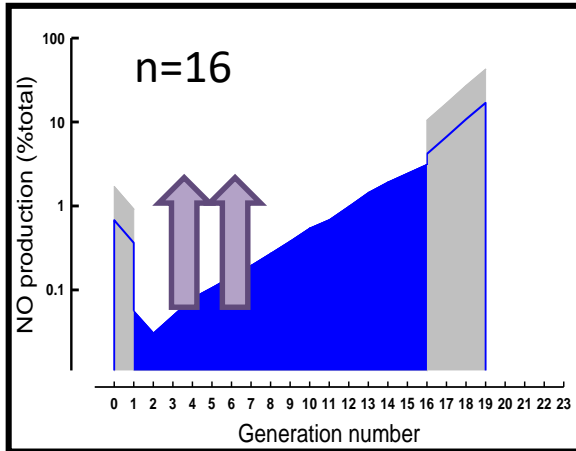
- FENO et ACQ chez 411 asthmatiques non fumeurs et 59 asthmatiques fumeurs sur au moins deux visites
- Pour des scores ACQ identiques (1.5 versus 1.7), FENO plus bas chez les fumeurs: 18.1 ppb versus 33.7 ppb.
- Diminution du FENO <20% exclut une amélioration du contrôle de l'asthme dans les 2 groupes (NPV 78% vs 72%)
- Augmentation du FENO <30% exclut une détérioration du contrôle de l'asthme dans les 2 groupes (NPV 86% vs 84%).
- Les modifications séquentielles de FENO sont en relation avec le contrôle de l'asthme même chez les fumeurs.

Le FENO dans l'asthme: suivi/salbutamol





Le FENO dans l'asthme: suivi/salbutamol



FENO stable

S_{He} et S_{SF6} inchangés

FENO augmenté

S_{He} diminue

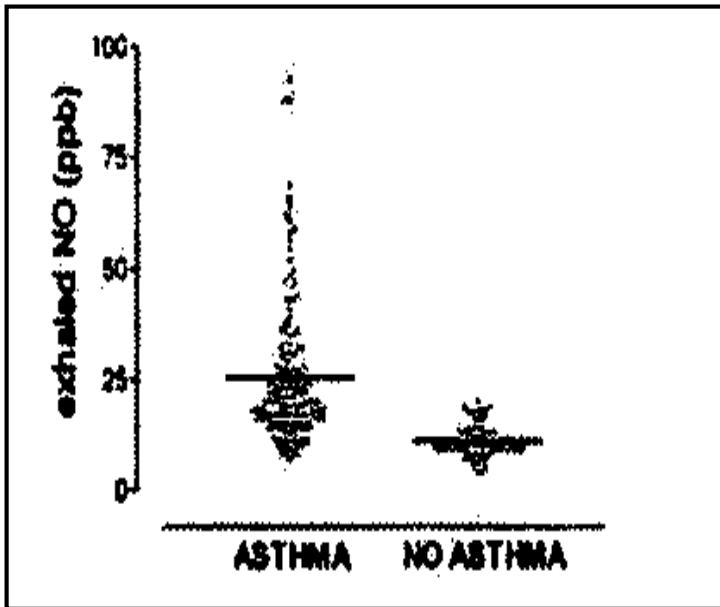
FENO diminué

S_{He} et S_{SF6} diminuent
« Back-diffusion »

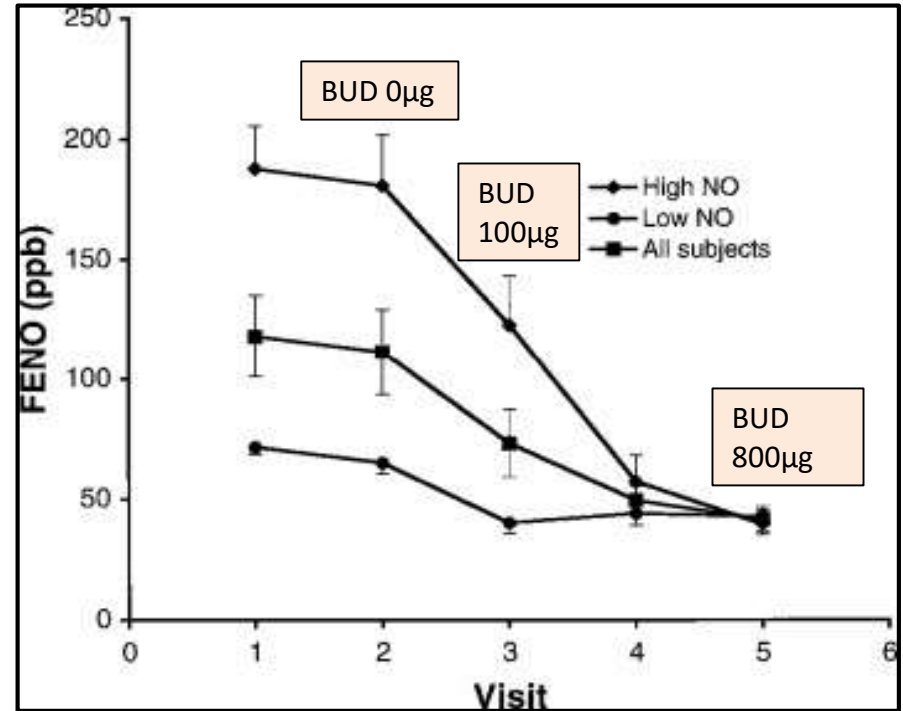


**FENO comme marqueur de localisation de
l'obstruction périphérique préalable**

Le FENO dans l'asthme: suivi/ICS



Alving *et al.* Eur Respir J 1993
Kharitonov *et al.* Lancet 1994



Silkoff P *et al.* Chest 2001

Question 4

- Saïd, 45 ans, non fumeur
- Asthme éosinophilique, non atopique, tardif, polypose nasale associée, pas d'allergie aux AINS. FENO 44 ppb sous ICS en état stable.
- Bénéficie d'un anti IL-5, car exacerbations itératives
- Comment évoluerait son FENO suite à ce traitement?

Question 4

Traitement par anti IL-5: le FENO

- A Diminue chez la majorité des patients
- B Reste inchangé
- C Augmente chez la majorité des patients

Question 4

Traitement par anti IL-5: le FENO

A Diminue chez la majorité des patients

B Reste inchangé

C Augmente chez la majorité des patients

Le FENO dans l'asthme: suivi/biothérapies

Les anti IL-4/13: dupilumab

Les anti IL-13: lebrikizumab

L'anti TSLP: tezepelumab

→ diminuent le FENO dans l'asthme sévère après traitement

Mais pas les anti IL-5

Wenzel S, *et al.* Lancet 2016; 388: 31–44

Pavord I, *et al.* Lancet 2012; 380: 651–59

Corren J, *et al.* N Engl J Med 2017; 377:936-46

Mepolizumab et FENO

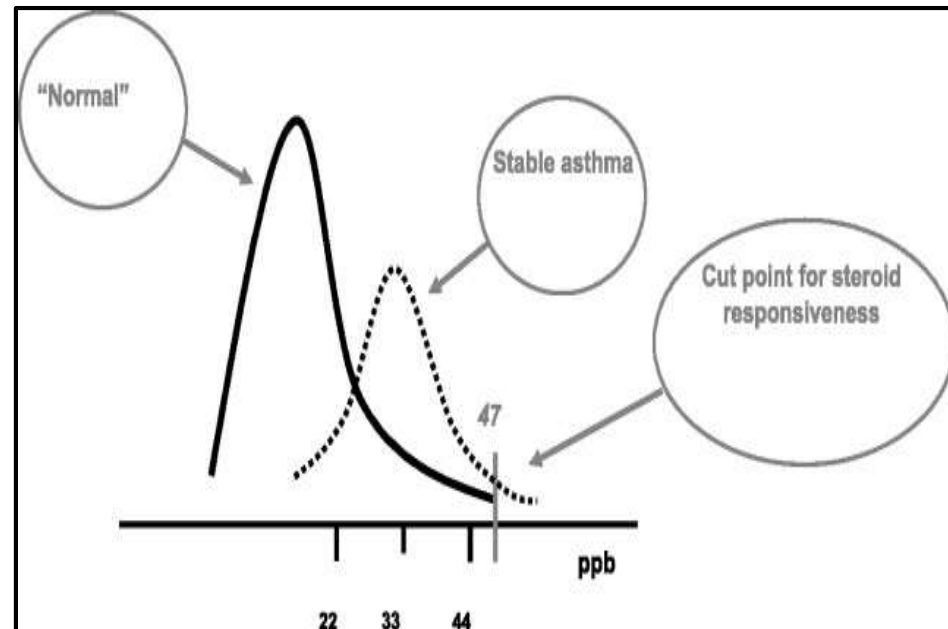
	Placebo group (n=155)	75 mg mepolizumab group (n=153)	250 mg mepolizumab group (n=152)	750 mg mepolizumab group (n=156)
Rate of clinically significant exacerbations per patient per year*	2.40 (0.11)	1.24 (0.12)	1.46 (0.11)	1.15 (0.12)
Ratio to placebo	--	0.52 (0.39 to 0.69)	0.61 (0.46 to 0.81)	0.48 (0.36 to 0.64)
Rate of exacerbations requiring admission or visit to emergency department per patient per year*	0.43 (0.24)	0.17 (0.30)	0.25 (0.26)	0.22 (0.26)
Ratio to placebo	--	0.40 (0.19 to 0.81)	0.58 (0.30 to 1.12)	0.52 (0.27 to 1.02)
Rate of exacerbations requiring admission*	0.18 (0.29)	0.11 (0.35)	0.12 (0.32)	0.07 (0.39)
Ratio to placebo	--	0.61 (0.28 to 1.33)	0.65 (0.31 to 1.39)	0.37 (0.16 to 0.88)
Change in prebronchodilator FEV ₁ from baseline (mL)†	60 (38)	121 (38)	140 (37)	115 (37)
Difference from placebo	--	61 (-39 to 161)	81 (-19 to 180)	56 (-43 to 155)
Change in score on asthma control questionnaire from baseline†	-0.59 (0.09)	-0.75 (0.09)	-0.87 (0.09)	-0.80 (0.09)
Difference from placebo	--	-0.16 (-0.39 to 0.07)	-0.27 (-0.51 to 0.04)	-0.20 (-0.43 to 0.03)
Change in score on asthma quality of life questionnaire from baseline†	0.71 (0.09)	0.80 (0.09)	0.77 (0.09)	0.93 (0.09)
Difference from placebo	--	0.08 (-0.16 to 0.32)	0.05 (-0.19 to 0.29)	0.22 (-0.02 to 0.46)
Ratio of geometric mean FE _{NO} to baseline*	1.01 (0.06)	0.99 (0.06)	0.91 (0.06)	0.97 (0.06)
Ratio to placebo	--	0.97 (0.82 to 1.15)	0.90 (0.76 to 1.06)	0.96 (0.81 to 1.13)

Data in parentheses are 95% CIs unless otherwise stated. FEV₁—forced expiratory volume in 1 s. *Data are mean (SE logs). †Data are mean (SE).

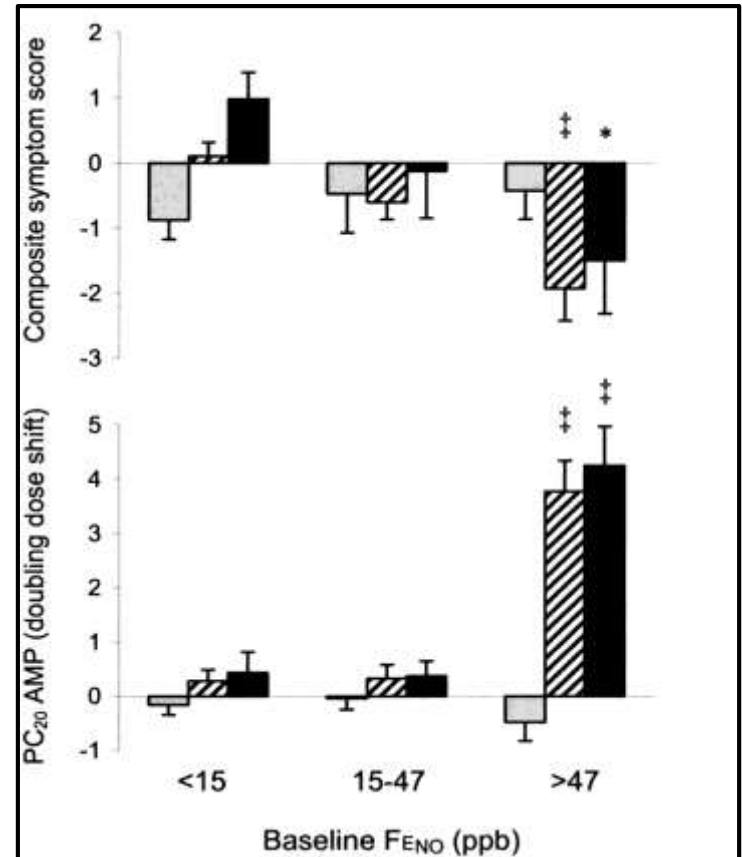
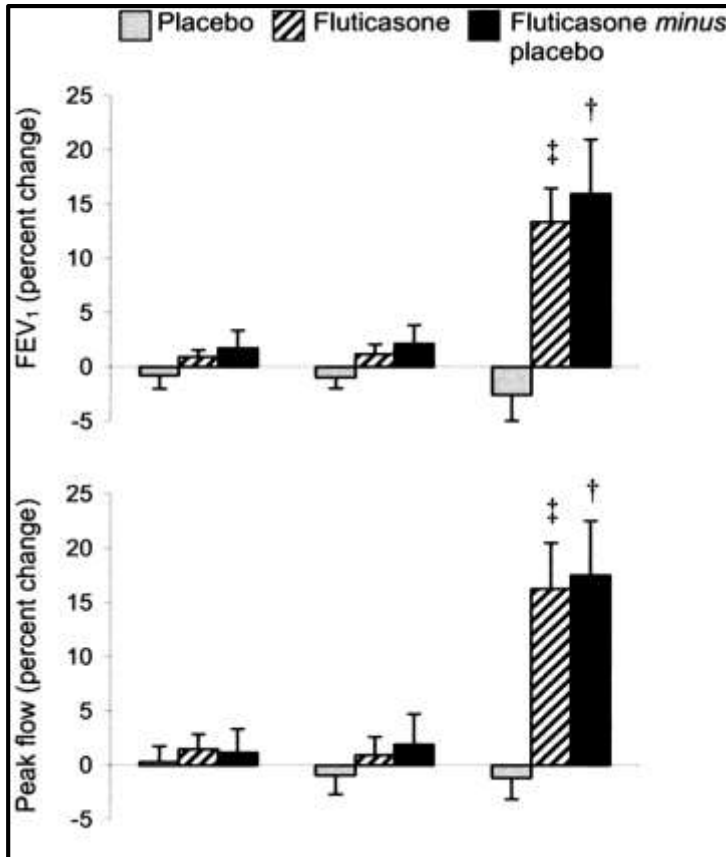
Table 2: Efficacy endpoints at week 52

Le FENO dans l'asthme: prédictivité de réponse aux ICS

- FENO: prédictif d'une réponse aux CSI (mieux que VEMS, réversibilité, HRB)
- Cut off de 47 ppb pour effet sur le VEMS
- Cut off de 33 ppb dans NEA pour effet $PC_{20}AMP$

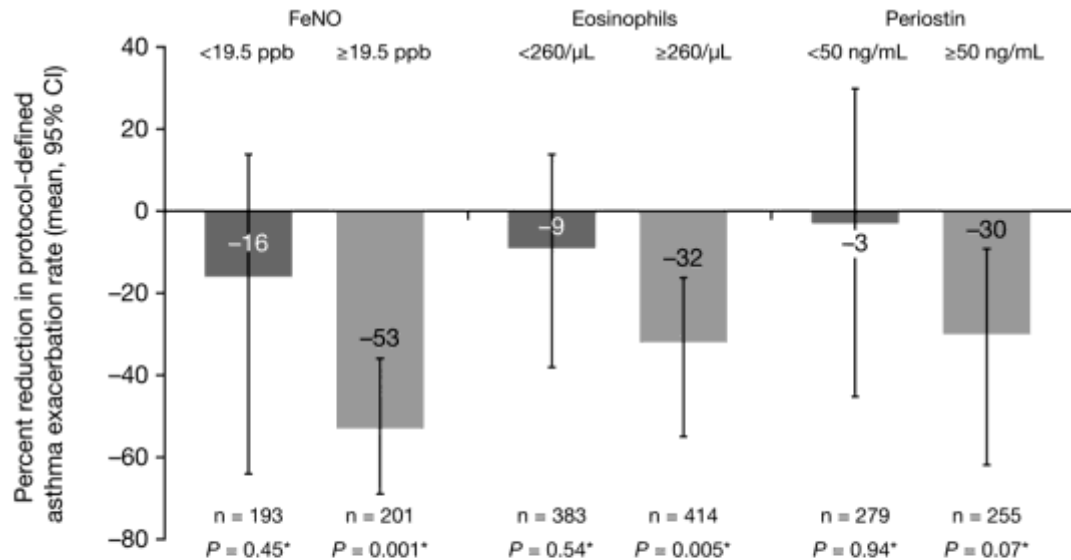


Le FENO dans l'asthme: prédictivité de réponse aux ICS

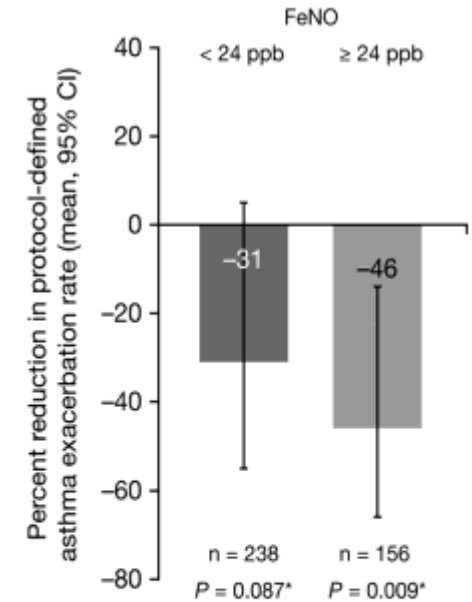


Le FENO dans l'asthme: EXTRA

prédictivité de réponse à l'omalizumab



	Exacerbation rates					
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline	Low eosinophils at baseline	High eosinophils at baseline	Low periostin at baseline	High periostin at baseline
Omalizumab	0.60	0.50	0.65	0.70	0.73	0.66
Placebo	0.71	1.07	0.72	1.03	0.72	0.93

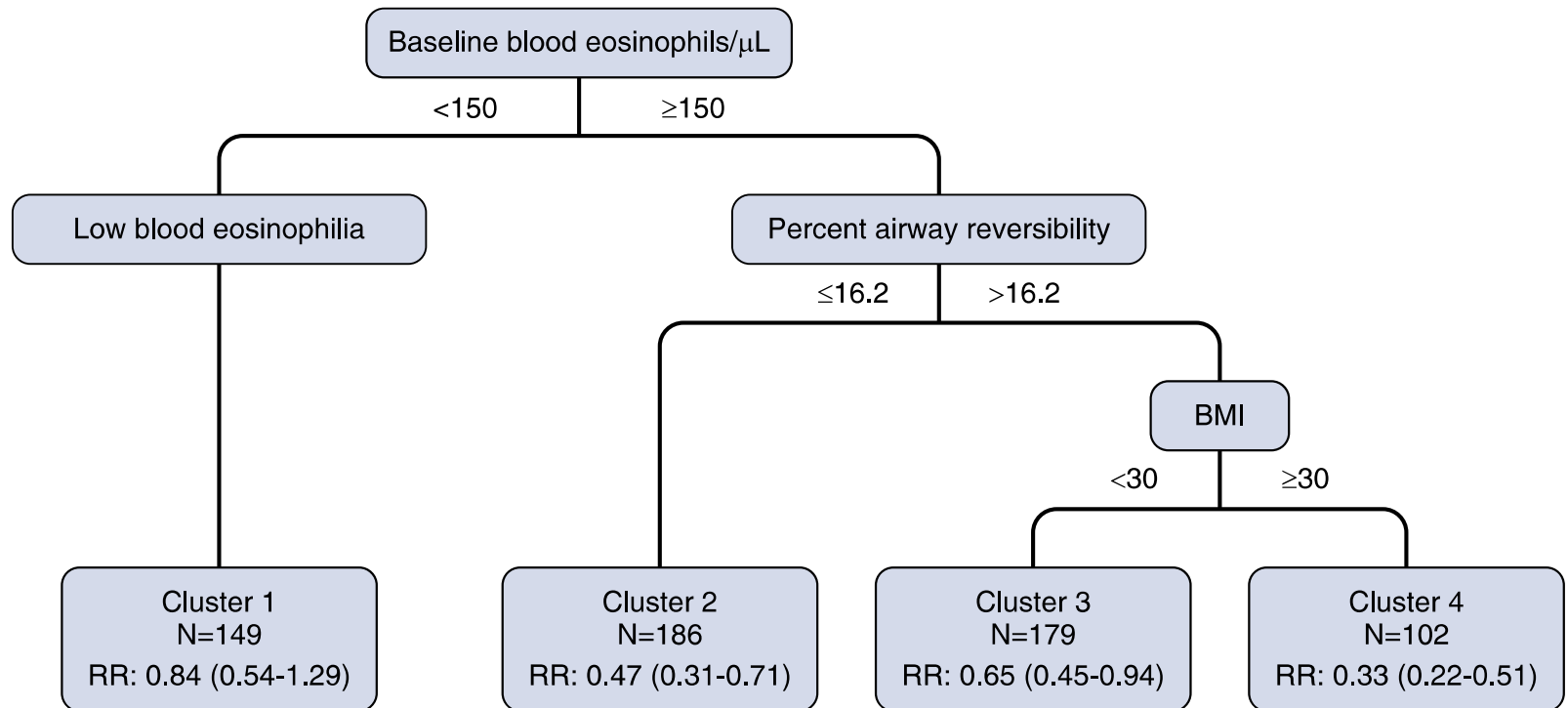


	Exacerbation rates	
	Low FeNO at baseline	High FeNO at baseline
Omalizumab	0.56	0.55
Placebo	0.81	1.01

Le FENO dans l'asthme: prédictivité de réponse au lebrikizumab

Treatment Group	Lebrikizumab n=106	Placebo n=112	% Reduction (95% CI)	P Value
All subjects	0.2	0.3	43% (-10%, 71%)	0.10
Th2-high	0.1	0.3	63% (-3%, 87%)	0.06
Th2-low	0.2	0.3	25% (-83%, 69%)	0.53
Periostin-high (≥ median)	0.1	0.3	67% (-15%, 90%)	0.08
Periostin-low (< median)	0.2	0.3	29% (-69%, 70%)	0.44
FENO-high (≥ median)	0.1	0.4	79% (7%, 95%)	0.04
FENO-low (< median)	0.2	0.2	-4% (-128%, 53%)	0.92

Le FENO dans l'asthme: mepolizumab



(RR) of exacerbations (mepolizumab vs. placebo)

Conclusions

Recommandations GINA:

- Non conseillé pour le diagnostic, ni pour le suivi
- FENO >50ppb: bonne réponse aux CSI, mais pas d'arguments pour ne pas instaurer des CSI en cas de FENO plus bas
- Fait partie des « FR additionnels » de mauvais contrôle de l'asthme, mais uniquement dans l'asthme atopique traité par CSI
- Utile en prédictivité pour les ICS et l'omalizumab

Conclusions

- FENO: marqueur inflammatoire Th2/T2 (iNOS inductible par IL-4 et IL-13) mais très influencé par les variations de calibre bronchique
- Le FENO est corrélé à l'éosinophilie du sputum
- Marqueur d'inflammation des voies aériennes périphériques chez le patient asthmatique
- Son interprétation dans le suivi est valable surtout si faibles doses de CSI, en comparant les valeurs séquentielles, en tenant compte du VEMS et des facteurs confondants (atopie/tabac)



Place aux enfants, à présent...