

## Le monoxyde d'azote exhalé : nouvel outil de mesure dans l'évaluation du contrôle de l'asthme *The exhaled nitric oxide: new tool in the assessment of the control of asthma*

Mbuila C<sup>1,3</sup>, Kayembe JM<sup>2</sup>, Shiku JD<sup>3</sup>,  
Nzomvuama A<sup>4,5</sup>, Mangyanda LK<sup>1,3</sup>,  
Kumbi B<sup>1</sup>, Loire M<sup>1</sup>, Beydon N<sup>6</sup>.

### Correspondance

Mbuila Célestin, cmbuila@yahoo.fr

### Summary

**Context and objective.** Both gas and radical, the nitric oxide provides multiple functions. During active allergic asthma, the overexpression and the activation of the inducible NO synthase cause excessive production of nitric oxide (NO) by epithelial cells, as confirmed by the high level of exhaled fraction of NO (FeNO). Conversely, the high level of exhaled NO decreases when asthma is well stabilized. The aim of the present study is to assess the relevance of NO in this role in asthmatic patients.

**Methods.** A cross sectional study was conducted to evaluate the link between eNO and the level of asthma control in asthmatic children aged 8-15 years at the hospital group Carnelle Portes de l'Oise (France) for twelve months. The collected data were analyzed and compared by chi-2 test, the correlation studied by the test of Pearson. The difference was significant for a threshold value of  $P < 0.05$ .

**Results.** 110 asthmatic children under a correctly-administered Fluticasone inhalation therapy were analyzed according to their asthma control level. The studied population was divided in three groups as follows: a first group of 65 children with asthma under control, a second group of 30 children with a partially controlled asthma and a third of 15 children with uncontrolled asthma. Dosages of FeNO for the three groups showed an average of  $20.63 \pm 11.02$  ppb. FeNO threshold values  $< 25$  ppb have been observed in a significantly large number of children with a controlled asthma ( $p < 0.001$ ). Threshold values between  $\geq 25$  and  $< 40$  ppb were found significantly ( $p < 0.001$ ) in partially controlled children and threshold values  $\geq 40$  ppb in uncontrolled children.

**Conclusion.** This study confirms the value of FeNO as a useful biomarker in monitoring and evaluating the asthma control level.

**Keywords:** Nitric oxide, fraction of exhaled nitric oxide, new assessment tool, the Asthma Control, child

### Article information

Received date: January 20<sup>th</sup>, 2016

Accepted date: July 25<sup>th</sup>, 2016

<sup>1</sup> Pédiatrie, Groupe Hospitalier Carnelle Portes de l'Oise

<sup>2</sup> Médecine Interne, CUK

<sup>3</sup> Pédiatrie, CUK

<sup>4</sup> Chirurgie Cardiovasculaire, CHU Amiens-Picardie

<sup>5</sup> Chirurgie, CUK

<sup>6</sup> Explorations Fonctionnelles, Armand TROUSSEAU

### Résumé

**Contexte et objectif.** Le monoxyde d'azote (NO) est à la fois un gaz et un radical aux multiples fonctions. Lors d'un asthme allergique actif, la surexpression et l'activation de la NO Synthase inductible entraînent une production excessive du NO par les cellules épithéliales, authentifiée par une fraction exhalée de NO (FeNO) élevée. A l'inverse, une diminution de la FeNO est observée lorsque l'asthme est stabilisé.

Notre étude évalue la pertinence du NO dans ce rôle chez nos patients asthmatiques.

**Méthodes.** Etude transversale, destinée à évaluer le lien entre l'eNO et le niveau de contrôle de l'asthme à partir des enfants asthmatiques de 8 à 15 ans, suivis pendant 12 mois au Groupe Hospitalier Carnelle Portes de l'Oise (France). Les différentes données recueillies ont été analysées et comparées à l'aide du test de chi-carré, la corrélation étant étudiée par le test de Pearson. La différence a été jugée significative pour une valeur seuil de  $P < 0,05$ .

**Résultats.** 110 enfants asthmatiques, sous Fluticasone bien conduit, ont été analysés selon le niveau de contrôle de leur asthme.

Trois groupes ont été constitués : un groupe de 65 enfants ayant un asthme contrôlé, un de 30 enfants avec un asthme partiellement contrôlé et un autre de 15 enfants présentant un asthme non contrôlé. Ils ont bénéficié des dosages de FeNO, le taux moyen global étant à  $20,63 \pm 11,02$  ppb. Les valeurs seuils de FeNO  $< 25$  ppb ont été observées chez un nombre significativement important d'enfants ayant un asthme contrôlé ( $p < 0,001$ ). Des valeurs seuils comprises entre  $\geq 25$  et  $< 40$  ppb ont été retrouvées significativement ( $p < 0,001$ ) chez des enfants partiellement contrôlés et des valeurs seuils  $\geq 40$  ppb chez les enfants non contrôlés.

**Conclusion.** L'étude confirme l'intérêt de la FeNO en tant que biomarqueur utile dans le suivi et l'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme.

**Mots-clés :** Monoxyde d'azote, fraction du monoxyde d'azote exhalé, nouvel outil d'évaluation, Contrôle de l'asthme, enfant

### Historique de l'article

Reçu le 20 Janvier 2016

Accepté le 25 Juillet 2016



## Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique et la plus fréquente des maladies chroniques chez l'enfant (1).

Il constitue, par sa prévalence en augmentation constante accompagnée d'un taux de mortalité non négligeable, une préoccupation et un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. Son diagnostic est évident lorsqu'il s'exprime sous forme d'une crise typique caractérisée par une dyspnée paroxystique accompagnée des sibilants avec ou sans wheezing. En revanche, il peut simuler plusieurs situations pathologiques lorsque son mode d'expression est atypique et généralement réduit, dans ce cas, à une toux chronique et/ou à une douleur thoracique et/ou à un essoufflement et/ou à une limitation physique lors d'un effort ou d'une activité physique.

Quel que soit son mode d'expression, l'asthme réclame un contrôle de l'environnement avec, si possible, une éviction de l'allergène, et une prise en charge médicamenteuse principalement basée, en période de crise, sur un bronchodilatateur de courte durée d'action parfois associé à un corticoïde par voie générale et, en traitement de fond, sur un anti-inflammatoire représenté par un corticoïde inhalé parfois renforcé par un bronchodilatateur de longue durée d'action associé, selon le cas, à d'autres molécules (2).

L'objectif principal du schéma thérapeutique doit être le contrôle de la maladie, devenu depuis les recommandations de GINA 2006 (2), le support principal pour définir le niveau de sévérité de l'asthme et mettre en place la charge thérapeutique requise.

Trois niveaux de contrôle de l'asthme ont été ainsi établis : contrôle optimal ou asthme contrôlé, contrôle partiel et absence de contrôle (2). L'évaluation du niveau de contrôle se fait sur une période allant de 7 jours à 3 mois ou espacée de la dernière consultation et repose sur les données conventionnelles représentées par des critères respiratoires cliniques et fonctionnels (volume maximal expiré en une

seconde (VEMS), rapport tiffeneau, débits distaux, débit expiratoire de pointe (DEP)), la fréquence de recours aux visites médicales, la fréquence de recours à un traitement additionnel, mais aussi sur des outils nouveaux parmi lesquels figure le monoxyde d'azote exhalé, outil biologique renseignant sur l'activité inflammatoire bronchique (3).

Notre travail a pour objectif principal est d'évaluer la pertinence du monoxyde d'azote en tant qu'outil de contrôle de l'asthme en étudiant la corrélation entre les valeurs seuils de la fraction du monoxyde d'azote exhalé (FeNO) et le niveau de contrôle de l'asthme au sein d'une population d'enfants suivis dans notre service pour un asthme allergique, nécessitant un traitement de fond par un corticoïde inhalé.

## Méthodes

### *Patients*

Des enfants âgés de 8 à 15 ans, suivis pour un asthme allergique traité par un corticoïde inhalé, étaient éligibles pour l'étude.

Les enfants incapables d'exécuter les manœuvres d'expiration à débit constant et ceux avec un bilan allergologique négatif étaient exclus de l'étude.

L'étude était transversale et menée dans le service de consultation pédiatrique du Groupe Hospitalier Carnelle Portes de l'Oise, entre février 2015 et mars 2016. Elle a bénéficié du consentement éclairé des parents et de l'enfant.

Trois groupes d'enfants, tous sous un traitement de fond par FLUTICASONE inhalé seul ou associé à un bronchodilatateur de longue durée d'action depuis au moins trois mois, étaient constitués selon le niveau de contrôle de l'asthme défini selon les recommandations de GINA (2) : un groupe avec un asthme contrôlé (= Groupe A), un autre avec un asthme partiellement contrôlé (=Groupe B) et un troisième avec un asthme non contrôlé (=Groupe C).

L'asthme contrôlé était représenté par des enfants sans symptômes respiratoires diurnes et

nocturnes, n'ayant pas eu recours à un traitement additionnel, ayant une activité physique non limitée par l'effort et une fonction respiratoire normale objectivée par une variabilité du débit expiratoire < 12%, un VEMS et un rapport tiffeneau > 80% de la valeur théorique, une courbe débit-volume de base normale (débits distaux > 80% de la valeur théorique). L'asthme partiellement contrôlé regroupait des enfants

ayant un asthme actif traduit par un nombre des symptômes et/ou critères de mauvais contrôle de l'asthme < à 3. L'asthme non contrôlé incluait les enfants avec un nombre de symptômes et/ou de critères de mauvais contrôle de l'asthme ≥ 3. Le tableau 1 reprend à titre de rappel les différents niveaux de contrôle de l'asthme selon les critères d'évaluation, définis par GINA (2).

**Tableau 1 : Différents niveaux de contrôle de l'asthme selon GINA (2)**

	Contrôlé (Tous les critères présents)	Partiellement contrôlé (Au moins un critère présent lors d'une même semaine)	Non contrôlé
Symptômes	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2/semaine	Présence d'au moins 3 des critères présents dans l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine
Limitation des activités	Aucune	Au moins 1	
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucuns	Au moins 1	
Recours à un traitement des symptômes	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2/semaine	
Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)	Normale	< 80% de la valeur prédite ou mesurée	
Exacerbation	Aucune	≥ 1/an	

#### *Déroulement de l'étude*

Les trois groupes d'enfants avaient bénéficié d'au moins trois mesures de monoxyde d'azote exhalé (eNO), réalisées à l'aide d'un analyseur de monoxyde d'azote (Seres EndoNO 8000, Aix-En-Provence, France) utilisant le principe de chimiluminescence : comptage du nombre de photons émis lors du retour à l'état stable des molécules de NO<sub>2</sub> produites par la réaction de monoxyde d'azote (NO) en présence d'Ozone. Le signal lumineux mesuré à cette occasion correspondant à la concentration ou fraction de NO dans l'air expiré (FeNO).

La mesure de la FeNO par chaque enfant avait été effectuée selon les recommandations internationales (4-5) : inspiration maximale en air ambiant suivie d'une expiration à débit constant pendant une durée d'au moins 4 secondes, contre une résistance buccale variable entre 5 et 20 cmH<sub>2</sub>O et destinée à éviter la contamination rhinopharyngienne du NO expiré. La mensuration du NO avait été réalisée à des débits expiratoires multiples et variables allant de 50 à 250 ml/seconde, mais celle de la FeNO avait été déterminée à un débit de 50 ± 5

ml/seconde, estimé pouvoir refléter le mieux possible le NO d'origine bronchique (5).

Trois mesures de FeNO reproductibles étaient validées, leur moyenne étant retenue comme la valeur finale et exprimée en ppb (part per billion).

Les différentes mesures de la FeNO validées avaient été étudiées, à l'intérieur de chaque groupe et comparées entre les différents groupes, par rapport aux valeurs normales attendues et au niveau de contrôle de l'asthme défini selon les recommandations de GINA (2), appuyées par le score de l'ACT (Test auto-administré du contrôle de l'asthme (6)).

Les valeurs normales attendues et adoptées pour cette étude sont celles définies et validées pour l'enfant blanc : FeNO ± 25 ppb (7).

#### *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été effectuées par le logiciel de Stat R version 3.0.2. Les résultats ont été exprimés, pour les variables quantitatives en nombre et/ou en pourcentage, sous forme de moyenne ± écart-type ou en quartile. Il a été

défini trois groupes d'enfants selon le niveau de contrôle de l'asthme.

Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées selon le test de Chi-carré. Le coefficient de PEARSON a permis de définir la corrélation entre le niveau de contrôle de l'asthme et le taux de la FeNO. Une valeur-seuil de  $P < 0,05$  était considérée comme significative.

## Résultats

### Population étudiée

Sur la période de février 2015 à mars 2016, 110 enfants, âgés de 8 à 15 ans, ont été inclus sur un total de 120 enfants sélectionnés.

Leur âge était en moyenne de  $11,64 \pm 2,13$  ans, l'âge médian étant à 11,9 (10-13,4) ans avec une répartition par tranche d'âge donnant 50 enfants avec un âge compris entre  $\geq 8$  et  $< 12$  ans et 60 âgés entre  $\geq 12$  et  $< 15$  ans.

La répartition selon le sexe avait révélé une prédominance féminine avec 62 filles (56%) pour 48 garçons (44%) et un sexe ratio à 1,3/0,8. Parmi eux, il y avait 10 enfants noirs (9%), 30 enfants arabes (27%) et 70 enfants blancs (64%).

L'évaluation selon le niveau de contrôle de l'asthme avait donné 65 enfants (59%) avec un asthme contrôlé, intégrés dans le groupe A, 30 enfants (27%) partiellement contrôlés inclus dans le groupe B et 15 enfants (14%) non contrôlés intégrés dans le groupe C.

Le tableau 2 reprend la répartition de la population d'enfants étudiés selon leur âge, sexe, couleur de peau et niveau de contrôle de l'asthme.

**Tableau 2 : Caractéristique de la population d'enfants étudiés**

Caractéristiques	Nombre d'enfants	%
<i>Tranche d'âge (année)</i>		
• $8 \geq$ ans $< 12$	50	45
• $12 \geq$ ans $\leq 15$	60	56
<i>Sexe</i>		
• Garçon	48	44
• Fille	62	56

<i>Couleur de peau</i>		
• Noirs	10	9
• Arabes	30	27
• Blancs	70	64
<i>Niveau de contrôle de l'asthme</i>		
• Asthme contrôlé	65	59
• Contrôle partiel	30	27
• Asthme non contrôlé	15	14

### Niveau de contrôle de l'asthme et taux de monoxyde d'azote exhalé

Le taux ou fraction du monoxyde d'azote exhalé (FeNO) avait été très variable selon le niveau de contrôle de l'asthme. Le taux moyen global de la FeNO était de  $20,63 \pm 11,02$ ppb avec une distribution donnant, selon la couleur de peau, une FeNO moyenne à  $18,34 \pm 9,09$ ppb pour les enfants noirs, à  $19,12 \pm 9,44$ ppb pour les enfants arabes et à  $23,21 \pm 11,67$ ppb pour les enfants blancs.

La comparaison des valeurs moyennes globales de la FeNO entre les différents groupes n'était pas significative ( $P = 0,07$ ).

La répartition des enfants, réalisée selon les valeurs de la FeNO au sein des trois groupes, donnait une FeNO comprise entre  $\geq 25$  et  $< 30$  ppb chez 10 patients du groupe A (10/65 ; 15%), mais aussi chez 25 patients du groupe B (25/30 ; 83%) et chez 2 patients du groupe C (2/15 ; 13%). La FeNO la plus élevée, estimée à une valeur seuil supérieure ou égale à 30ppb, était retrouvée exclusivement dans le groupe C : 3 enfants (20%) sur 15 avaient une FeNO comprise entre  $30 \geq$  et  $< 40$  ppb, 10 (67%) avaient une FeNO comprise entre  $\geq 40$  ppb et  $< 50$  ppb. A l'inverse, la FeNO  $< 25$  ppb et estimée normale avait été observée en majorité chez les enfants avec un asthme contrôlé : 55 enfants du groupe A (55/65 ; 85%) vs 5 du groupe B (5/30 ; 17%), représentés par 3 enfants noirs et 2 enfants arabes. Aucun enfant du groupe C n'avait une FeNO  $< 25$  ppb.

Le tableau 3 synthétise l'ensemble des résultats sur la FeNO comparée aux différents niveaux de contrôle de l'asthme.

**Tableau 3 : FeNO associée au nombre des patients selon les différents niveaux de contrôle de l'asthme**

FeNO	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Total	%
8 ≥ ppb < 25	55	5	0	60	54
25 ≥ ppb < 30	10	25	2	37	34
30 ≥ ppb < 40	0	0	3	3	3
40 ≥ ppb < 50	0	0	10	10	9
Total	65	30	15	110	100

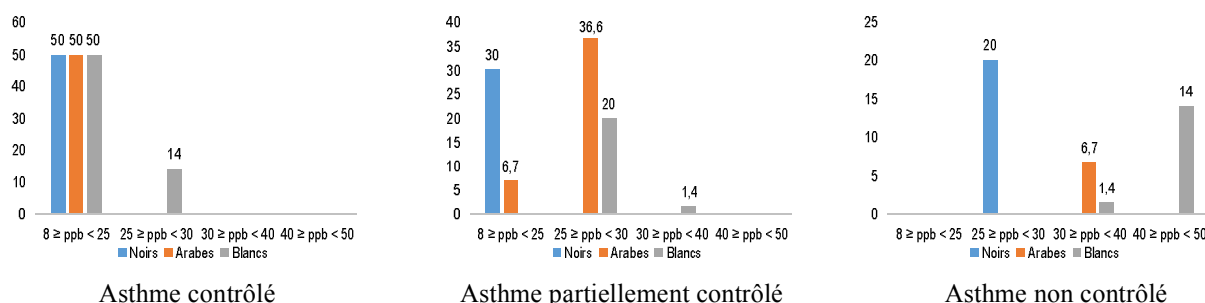
*FeNO comparée au niveau de contrôle de l'asthme et à la couleur de peau*

Il a été observé, chez les noirs, 5 patients (50%) avec un asthme contrôlé intégrés dans le groupe A, 3 (30%) avec un contrôle partiel et 2 (20%) avec un asthme non contrôlé successivement inclus dans le groupe B et C. La FeNO était retrouvée dans une limite inférieure à 25ppb chez les 5 enfants du groupe A et chez les 3 enfants du groupe B, dans une valeur comprise entre 25 ≥ et < 30ppb chez les 2 enfants du groupe C.

Chez les 30 enfants arabes, les valeurs de la FeNO étaient inférieures à 25ppb dans 15 cas (50%) classés dans le groupe A et dans 2 cas (6,7%) inclus dans le groupe B, entre ≥ 25 et < 30ppb chez 11 enfants (36,6%) partiellement contrôlés classés dans le groupe B, entre ≥ 30 et < 40ppb chez 2 enfants (6,7%) intégrés dans le groupe C.

Dans le groupe d'enfants blancs, il a été observé une FeNO inférieure à 25ppb chez 35 enfants (50%) intégrés dans le groupe A, une FeNO comprise entre 25 ≥ et < 30ppb chez 10 enfants (14%) intégrés dans le groupe A et chez 14 enfants (20%) inclus dans le groupe B, une FeNO comprise entre 30 ≥ et < 40ppb chez 1 enfant (1,4%) intégré dans le groupe C et une FeNO comprise entre ≥ 40 et < 50ppb chez 10 enfants (14%) également intégrés dans le groupe C.

La figure 1 donne une vision panoramique sur la répartition des enfants selon la couleur de peau, la FeNO et le niveau de contrôle de l'asthme.



**Figure 1 : Nombre de patients selon la couleur de la peau et le niveau de contrôle de l'asthme comparés à la FeNO**

En analyse multivariée, il est observé un lien hautement significatif ( $p < 0,001$ ) entre d'une part l'asthme contrôlé et une valeur seuil de FeNO inférieure à 25ppb et, d'autre part, entre l'asthme encore actif (partiellement et non contrôlé) et une valeur seuil de FeNO supérieure ou égale à 25ppb.

Le lien entre le contrôle de l'asthme et le taux de la FeNO semble indépendant de la couleur de peau. Il est juste remarqué que les valeurs seuil de FeNO suggestives d'un asthme actif sont

globalement et significativement supérieures ou égales à 25ppb ( $p < 0,001$ ) et se situent à des seuils moins élevés chez les enfants noirs et arabes que chez les enfants blancs (Figure 1).

**Commentaires**

Le monoxyde d'azote exhalé (eNO) fait partie des outils nouveaux utilisés dans l'évaluation du contrôle de l'asthme. Sa place dans le contrôle de l'asthme résulte de l'augmentation de la

concentration du monoxyde d'azote (NO) rapportée et observée dans le gaz expiré au cours d'un asthme actif (8-10). Cette augmentation du NO est associée à une modification de l'activité d'une famille des trois enzymes, les NO Synthases (NOS neuronale (NOS1), NOS inductible (NOS2), NOS endothéliale (NOS3)) intervenant dans la synthèse du NO, à partir de la L- arginine, et marquée par une surexpression de la NOS inductible, exprimée de façon lente, mais prolongée et massive par les cellules épithéliales lors d'une inflammation bronchique allergique (10 - 12). De nombreuses cytokines impliquées dans la réponse immunitaire ou inflammatoire, induiraient, après activation de facteurs de transcription (NF-kB), à la fois l'expression des NO synthases mais aussi et surtout l'activation de la NOS inductible et, en conséquence, une production accrue du NO (8, 9-12).

En sa qualité de gaz, le NO diffuserait à travers les différentes cellules productrices bronchiques (Cellules endothéliales, neuronales et épithéliales) avec un passage dans les voies aériennes conductrices et offrirait ainsi la possibilité d'être mesuré sous forme d'une fraction exhalée (=FeNO). Le taux de la FeNO peut varier selon la diffusion intraépithéliale du NO et la géométrie des bronches (5, 13). Un gradient de concentration en NO constant entre la diffusion intra-épithéliale et la lumière bronchiques garantit l'optimisation de la mesure de la FeNO. Cette condition est réunie lorsque la FeNO est mesurée dans une gamme de débit expiratoire constant de 50 à 75 ml par seconde (5). Ce qui a été le cas chez nos enfants chez qui la FeNO avait été mesurée, dans tous les cas, à un débit expiratoire constant de  $50 \pm 5$  ml par seconde.

Les valeurs normales de la FeNO, attendues et prises ici comme référence, sont celles définies à partir de l'enfant blanc (14-15). Conformément aux normes définies, une valeur seuil inférieure à 25ppb est estimée normale et doit suggérer, lorsqu'existent des symptômes respiratoires dans une telle situation, une inflammation bronchique

non allergique, notamment non éosinophilique (14).

Cependant, même dans les conditions de mensuration indiquées plus haut, des variations de taux de FeNO ont été rapportées chez des sujets sains et attribuées en partie à des facteurs démographiques (sexe, âge), anthropométriques (poids, taille) et à l'exposition tabagique (14-15). Ce qui a posé et pose encore la question d'une meilleure définition des normes de référence selon la race, même si l'impact de la part variable sur la mesure de la FeNO est estimé faible. Les études réalisées chez l'enfant asiatique ont observé des valeurs de FeNO avec des seuils physiologiques maximaux plus élevés que chez l'enfant blanc, tant chez le garçon que chez la fille : 17 (10,7-36,6) ppb, 10,8 (7,8-17,6) ppb vs 11,6(8,2-19,2) ppb, 9,1(7,5-11,9) ppb; respectivement (15, 16).

La littérature est aujourd'hui très pauvre sur le sujet chez l'enfant arabe et davantage chez l'enfant noir. L'étude de Rouatbi *et al* (17), réalisée chez 107 enfants tunisiens, avait observé des valeurs de FeNO plus basses que chez l'enfant blanc et davantage plus basses que chez l'enfant asiatique.

Dans notre étude, l'objectif poursuivi a été d'abord d'évaluer la pertinence de NO en tant qu'outil d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme en analysant le lien entre les taux de la FeNO et le niveau de contrôle de l'asthme, conformément aux recommandations de GINA appuyées par le score de l'ACT (Test auto-administré du contrôle de l'asthme (6)). Ce qui a justifié les trois niveaux de contrôle de l'asthme distingués et étudiés. Cette approche est contraire à l'option prise par le GRAPP (18) qui ne prévoit que deux niveaux de contrôle de l'asthme pour l'enfant : Asthme contrôlé (absence totale des symptômes) et asthme non contrôlé (existence d'un ou de plusieurs symptômes d'asthme et/ou critères de mauvais contrôle de l'asthme). Les recommandations d'évaluation selon GINA répondaient mieux aux objectifs de l'étude car, elles offraient l'avantage et la possibilité d'obtention des valeurs de FeNO

plus séquentielles et d'un lien plus fin entre la variation de la FeNO et l'activité de l'asthme.

Il a ainsi été remarqué un nombre d'enfants avec un asthme contrôlé significativement important ( $p < 0,001$ ) à avoir des valeurs de FeNO  $< 25$ ppb, comparativement à l'ensemble d'enfants intégrés dans ce groupe. Seuls 10 enfants (15%) ayant une FeNO supérieure à 25ppb avaient un asthme estimé contrôlé (tableau 3 ; Figures 3, 4). Il s'agit, dans tous les cas, des enfants blancs dont la FeNO était comprise entre  $\geq 25$  et  $< 30$ ppb. Parallèlement, les enfants avec une FeNO  $\geq 25$ ppb étaient retrouvés de façon fort significative ( $p < 0,001$ ) dans les groupes des enfants partiellement et non contrôlés (tableau 3 ; figure 1).

Cette situation suggère des seuils pathologiques pertinents de la FeNO à une valeur  $\geq 25$  ppb pour définir l'existence d'une activité inflammatoire et/ou le risque d'une exacerbation et pouvoir ainsi autoriser un réajustement thérapeutique. Elle corrobore plusieurs rapports de la littérature (14-15).

Les valeurs seuils décisionnelles, rapportées dans la littérature varient entre  $\geq 25$  et  $< 30$  ppb avec une recommandation d'adoption des valeurs seuils proches de 25 ppb, voire plus basses (20 à 25ppb) pour les enfants plus jeunes (14). Chez l'enfant, la production du NO varierait également avec le développement des poumons : augmentation de la surface respiratoire et des volumes pulmonaires avec la taille au cours de 12 premières années de vie et avec la taille et l'âge après l'âge de 12 ans. Avec une synthèse de NO estimée moins importante chez l'enfant plus jeune, les valeurs seuils de FeNO prédictives de l'existence de l'inflammation et/ou d'un mauvais contrôle de l'asthme interviendraient à des niveaux moins élevés, mais proches de 25ppb.

Notre étude n'a pas évalué le lien entre, d'une part, l'âge et d'autre part, la couleur de peau, et le niveau de contrôle de l'asthme comparés à la FeNO. Cependant, il ressort que le contrôle partiel et l'absence de contrôle de l'asthme ont été observés à des seuils de FeNO  $\geq 25$ ppb, mais

à des niveaux moins élevés chez un grand nombre d'enfants noirs et arabes (figure 4). Chez les enfants blancs, le contrôle partiel et l'absence de contrôle intervenaient, chez un grand nombre, à des seuils de FeNO  $\geq 30$ ppb (Figure 1). Ces écarts pouvaient s'expliquer par des multiples raisons non étudiées dans le cadre de ce travail : activité inflammatoire plus importante chez les enfants avec un asthme non contrôlé ou partiellement contrôlé, particularités ethniques et/ou régime ventilatoire globalement plus accéléré chez les enfants arabes et noirs.

Le point commun observé dans cette étude aura été le niveau de la FeNO retrouvé à une valeur seuil inférieure à 25ppb chez un nombre significativement important d'enfants ayant un asthme contrôlé ( $p < 0,001$ ), leur FeNO moyenne étant à  $12,15 \pm 3,64$ ppb et, à l'inverse, une valeur seuil de FeNO supérieure ou égale à 25ppb chez un nombre d'enfants significativement important avec un asthme partiellement ou non contrôlé ( $p < 0,001$ ), la FeNO moyenne étant à  $30,25 \pm 8,26$ ppb.

Notre étude corrobore ainsi les observations rapportées dans la littérature ; elle valide et renforce de façon originale les observations sur le lien physiopathologique entre l'inflammation bronchique lors d'un asthme allergique et l'augmentation de la synthèse du NO, mais aussi l'intérêt du NO comme biomarqueur dans le diagnostic de l'asthme, dans son suivi, dans l'évaluation du niveau de contrôle de l'inflammation et de l'asthme, dans l'évaluation de l'efficacité du traitement de fond et dans la possibilité ainsi offerte d'un réajustement thérapeutique dans le sens d'une ascension ou d'une décroissance (5,14, 19-20).

## Conclusion

Cette étude s'inscrit dans la lignée d'autres études ayant évalué le lien entre la perte de contrôle de l'asthme et le taux du NO, reflété par la fraction contenue dans le gaz expiré (FeNO). Elle a révélé non seulement l'existence d'une corrélation entre l'activité asthmatique et



l'augmentation de la FeNO, mais aussi entre l'absence totale de contrôle de l'asthme et l'existence d'une FeNO à des seuils plus élevés. La FeNO se présente, dans cette étude, comme un biomarqueur de l'inflammation de l'asthme allergique et un outil intéressant pour évaluer le niveau de contrôle de l'asthme, suivre la dynamique de l'inflammation bronchique au cours de l'asthme, évaluer l'efficacité du traitement et pouvoir ainsi le réajuster.

### Conflits d'intérêts

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### Références

- Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. The ISAAC Phase. Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; **64**:476-483.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2006. <http://www.ginasthma.com>
- Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F, Harf A, De Blic J. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113** : 252-256.
- Baraldi E, De Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Respir J* 2002; **20**: 223 – 237.
- Battaglia S, Den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms SP, Vignotla AM, Rabe KF, Bellia V, *et al.* Small airway function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; **60**: 639 – 644.
- Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Ostrom NK, Chipps BE, Rosa K, *et al.* The Childhood Asthma Control Test: Retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; **126** (2):267-273.
- Mahut B, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Explorations fonctionnelles respiratoires de la demande ventilatoire de la bronchomotricité et à l'exercice. *MC – Pneumologie* 2013; **10**(4):1-9 (Article 6-000-A-72).
- Silkoff PE. Exhaled nitric oxide and asthma. *N Engl J Med* 2005; **353**: 732-733.
- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 538-551.
- Lehtimaki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function. *J Asthma* 2005; **42**: 605-609.
- Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 538-551.
- Moncada S, Higgs EA. The L-arginine-nitric Oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; **329**: 2002 – 2012.
- Shin HW, Rose-Gottron CM, Cooper DM, Newcomb RL, George SC. Airway diffusing capacity of nitric oxide and steroid therapy in asthma. *J Appl Physiol*. 2004; **96** (1):65-75.
- Mahut B, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Explorations fonctionnelles respiratoires de la demande ventilatoire de la bronchomotricité et à l'exercice. *EMC – Pneumologie* 2013;**10**(4):1-9 (Article 6-000-A-72).
- Malmberg LP, Petay T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, Makela MJ. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age. Children: determinants and height-adjusted. Reference values. *Pediatr Pulmonol* 2006; **41**:635–642.
- Wong GW, Liu EK, Leung TF, Yung E, *et al.* High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2005; **35**, 7: 889 – 893.
- Rouatbi S, Alqodwa A, Ben Mdella, Ben Saad H. Fraction of exhaled nitric oxide norms in healthy north African children 5 – 16 years old. *Pediatr Pulmomol* 2013; **48** : 981 - 995.
- Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie : Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique (nourrisson inclus). *Rev Mal Respir* 2004 ; **21** : 215 - 224.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**:602–615.
- Mahut B, Trinquart L, Le Bourgeois M, Becquemin MH, Beydon N, Aubourg F, *et al.* Multicentre trial evaluating alveolar NO fraction as a marker of asthma control and severity. *Allergy* 2010; **65**: 636 - 644.