

Mesure de l'Oxyde Nitrique exhalé (eNO) dans l'asthme

Philip Taramaraz

Journée Romande d'Allergologie

Montreux, Jeudi 4 mai 2006

Plan

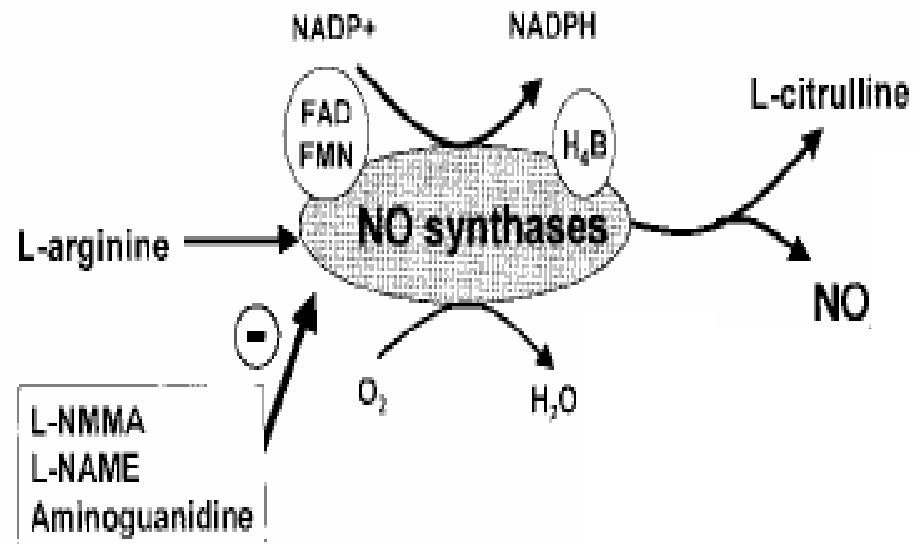
- 1) Introduction sur le eNO 15'
- 2) Présentation de 3 cas 20'
- 3) Mesures du eNO dans l'assemblée 15'

Production du monoxyde d'azote *nitric oxide (NO)*

Exogène: trafic automobile, chauffage
 porcherie
 effet: irritant des voies respiratoires

Endogène: cell épithéliales, cell endothéliales,
 neurones, macrophages, éosino
 effets: ...

Physiologie du NO I



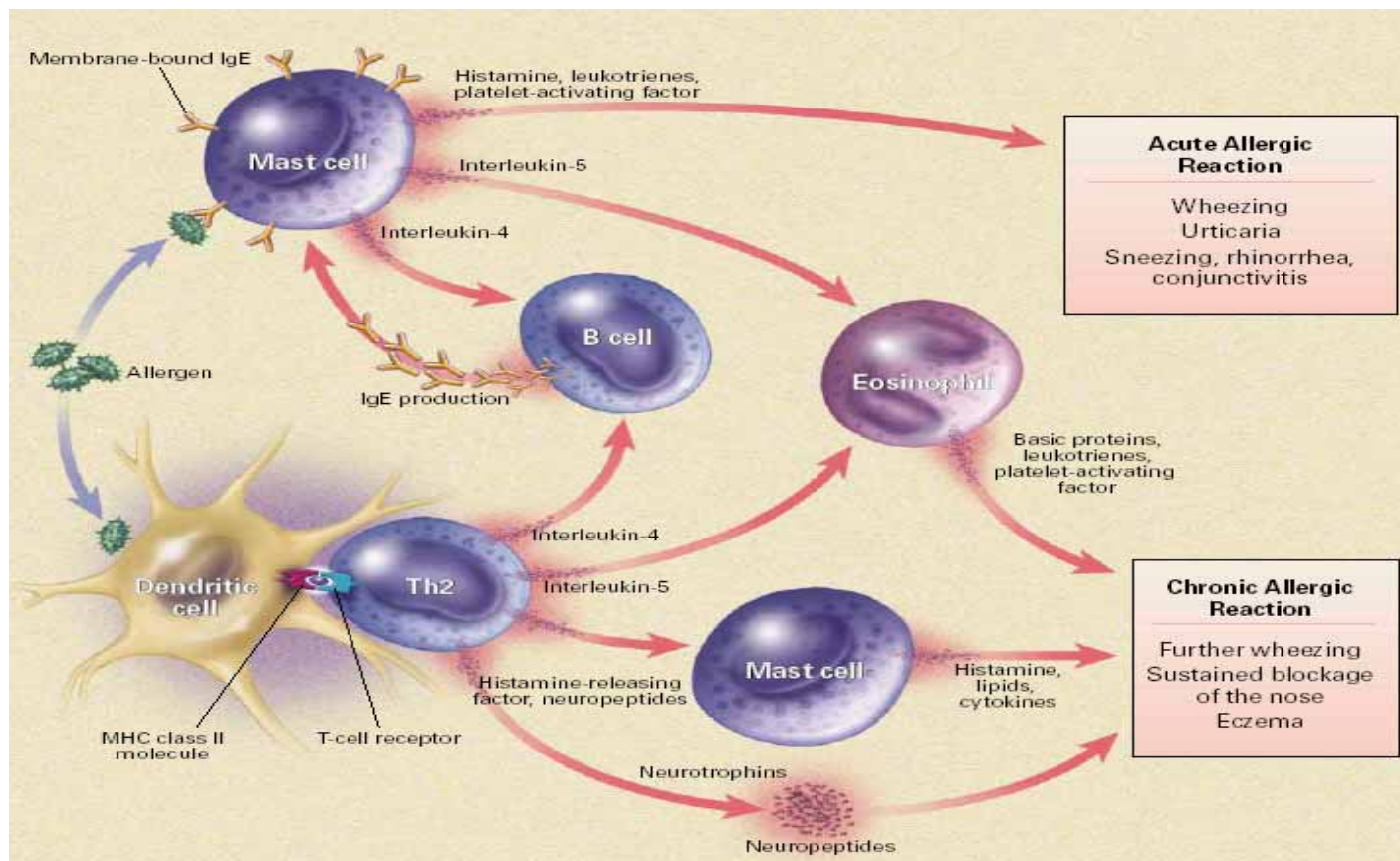
Physiologie du NO II

- * Il existe 3 isoformes de la NO synthétase (NOS)
- * 2 isoformes sont exprimés constitutionnellement: NOS1 et NOS3
- * 1 isoforme est induit lors d'inflammation: NOS2

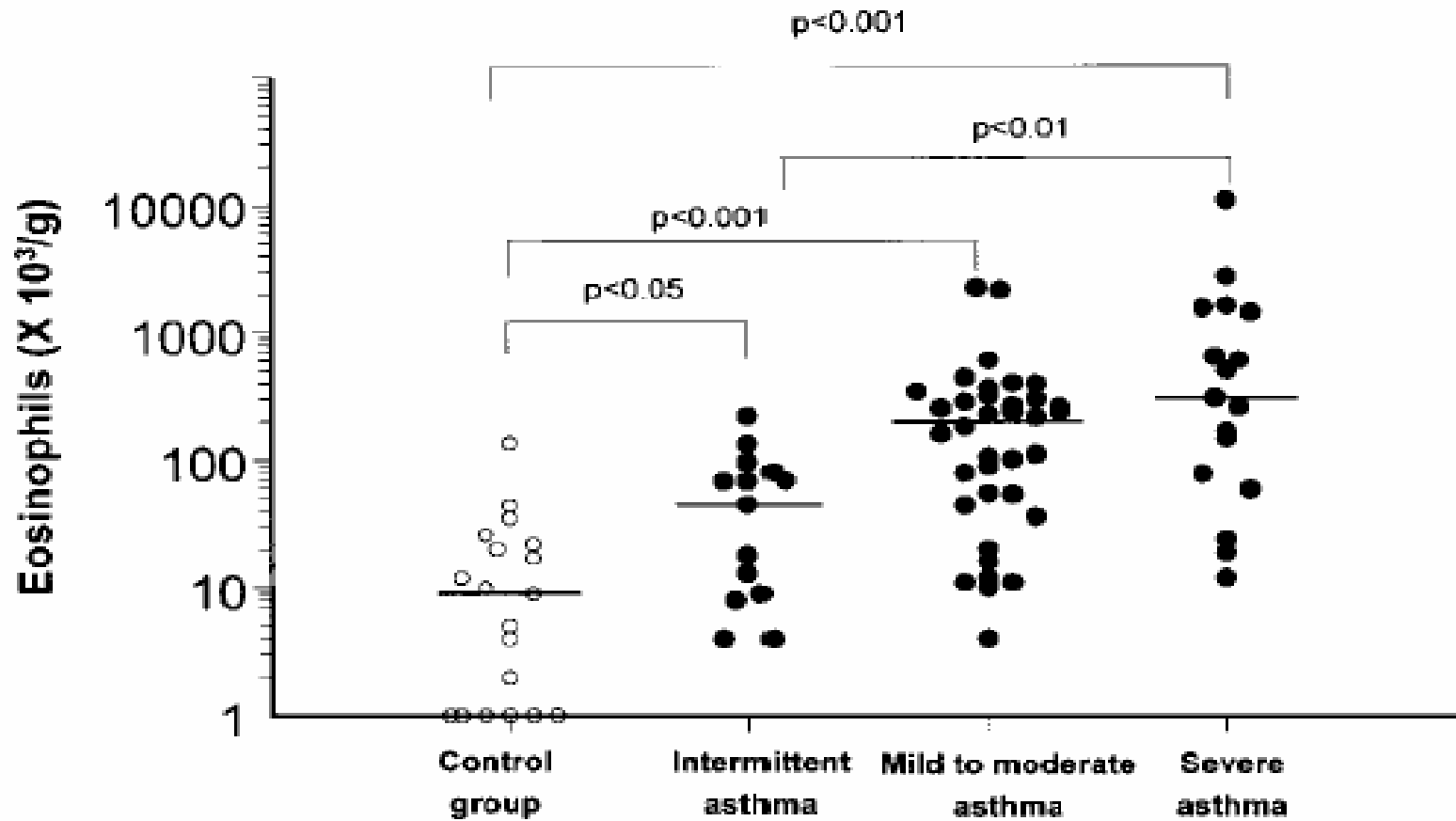
Gene	Expression	Production of NO	Other aliases
NOS1	Constitutive	Low	cNOS
NOS2A	Inducible	High	iNOS, NOS2, HEP-NOS
NOS3	Constitutive	Low	eNOS

L'inflammation de l'asthme allergique

Airway inflammation → Airway narrowing



Eosinophilie bronchique et sévérité de l'asthme



Niox

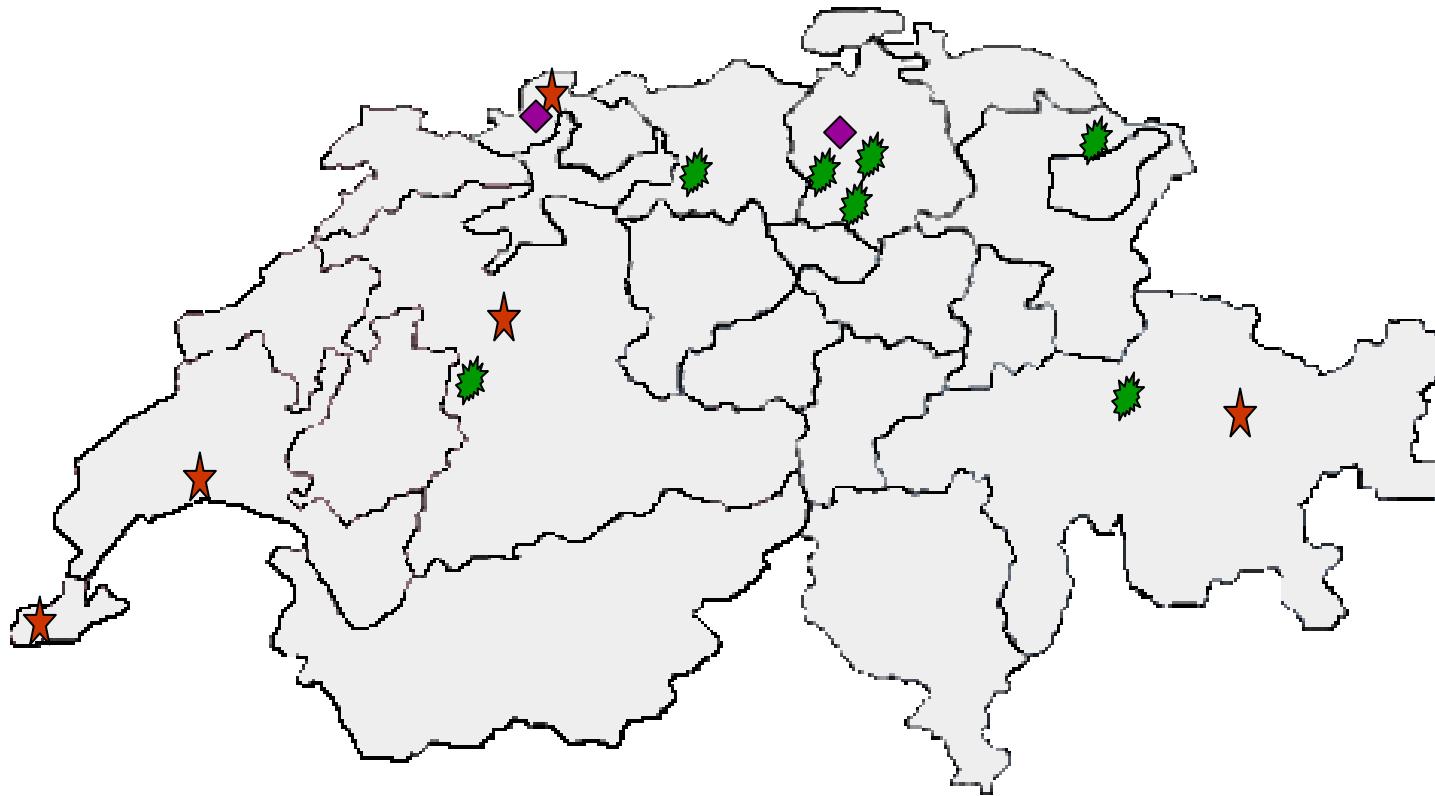


Niox



Niox Mino

Répartition des appareils de mesure du NO en CH



- ★ Niox
- ★ Mino
- ◆ Ecomedic

Valeurs de référence du eNO

- * Valeurs normales varient avec l'âge mais pas avec le sexe: < 15-25 ppb

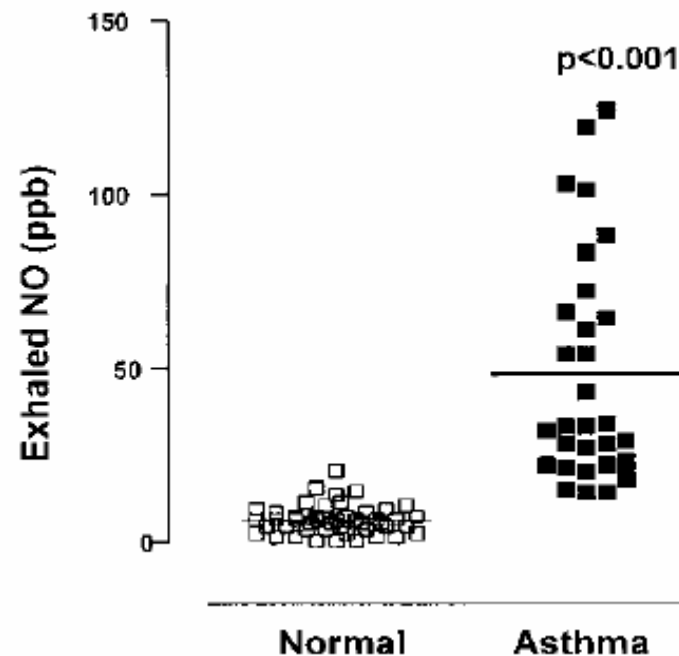
4-6 ans:	0-15 ppb
7-10 ans:	0-18 ppb
11-13 ans:	0-24 ppb
13-17 ans:	0-25 ppb
adulte:	0-25 ppb

Qu'est ce qui modifie le taux eNO

- ★ Augmentation: **IVRS**, vaccination anti-grippale
atopie, rhinite allergique
- ★ Diminution: tabac, alcool,
spirométrie
Kartagener syndrome
- ★ Conflictuel: caféine

eNO pour le diagnostic de l'asthme allergique

- ★ Le taux de eNO corrèle avec le diagnostic d'asthme



Validité diagnostique du eNO

- * Reflète inflammation éosinophilique mais n'est pas spécifique de l'asthme
- * D'autres diagnostics tels que la bronchite à éosinophiles ont également un taux de eNO plus élevé
- * Ne devrait pas être utilisé comme seul critère diagnostique car tous les asthmes ne sont pas éosinophiliques
- * Le taux basal de eNO est influencé par certains paramètres

Diagnostic différentiel de l'asthme

Diagnosics

eNO

- * BPCO bas
- * Dysfonction des cordes vocales bas
- * Aspiration de corps étrangers bas
- * Bronchite à éosinophiles haut
- * ABPA haut
- * Syndrome de Churg Strauss haut ?
- * Tumeurs (larynx, trachée, poumons) bas
- * Attaques de panique bas
- * Insuffisance cardiaque gauche bas

eNO dans le suivi de l'asthme

- * eNO baisse de manière linéaire après CSI
- * Bon moniteur de réponse au traitement par beclométhasone
- * Reflète la compliance

Adaptation du ttt en fonction du eNO

- * **eNO bas (< 25 ppm) chez un patient non symptomatique:**
 - Baisse des CSI
- * **eNo bas (< 25 ppm) chez un patient symptomatique:**
 - ne pas baisser les CSI
 - DD comorbidité: asthme intrinsèque, RSC, RGO, attaque de panique, DCV
- * **eNO élevé (> 45 ppm) chez un patient asymptomatique**
 - pas forcément monter les CSI (interprétation contexte clinique)
 - ne prédit pas forcément une rechute de l'asthme
- * **eNO élevé (> 45 ppm) chez un patient symptomatique**
 - 1er temps: ttt CSI inadéquat (technique, compliance, dose)
 - 2 ème temps: majorer CSI ou CSO
- * **eNO intermédiaire (25-45 ppm)**
 - attitude peu claire

Conclusions

- ★ eNO reflète inflammation éosinophilique mais n'est pas spécifique de l'asthme
- ★ Expérience dans l'asthme
 - Aide au diagnostic de l'asthme
 - Utile pour le suivi de l'asthme
- ★ Aide au DD des pathologies respiratoires
- ★ Le taux basal de eNO est influencé par certains paramètres dont les infections et l'allergie (limitations)

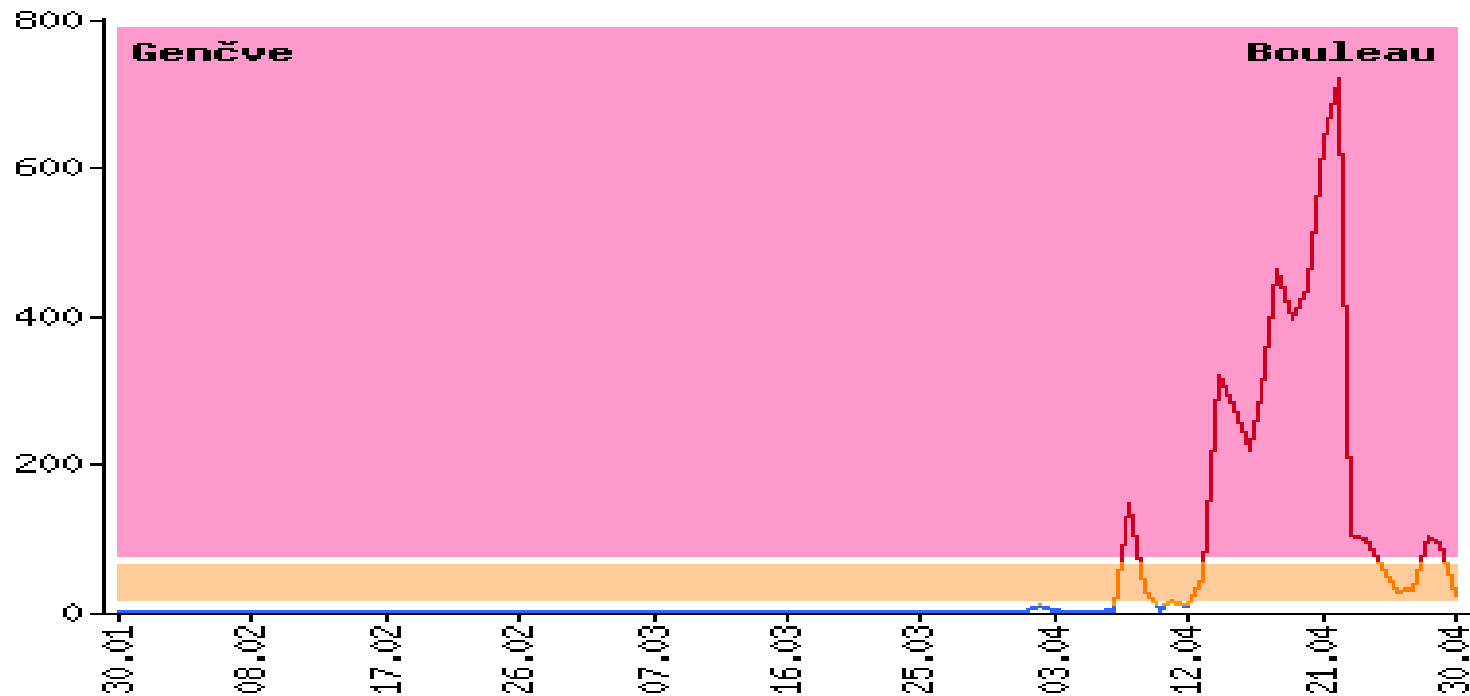
Cas n°1 CR.G. 1947

- * AP: - 99 Rhinoconjunctivite saisonnière à
composante allergique avec sensibilisation
aux pollens graminées et du bouleau
 - absence d'asthme

- * ttt: - Nasonex 50 ug 1-0-1
 - Xyzal 5 mg en R
 - Opatamol collyre en R
 - ITS 5 graminées / ABN 33% depuis 10.04

Cas n°1 CR.G. 1947

- ★ AA:
 - Evolution favorable durant les saisons polliniques 1999-2005
 - 14.04.06 exacerbation RC, toux matinale, sibillances, pas de dyspnée



Cas n°1 CR.G. 1947

- * Spirometrie: Tiffenau 69.5 (82 % VP)
VEMS 2.27 (101 % VP)
0% de réversibilité
CCL Syndrome obstructif possible
- * Niox 119.3 ppm
- * Diagnostic: RC et asthme saisonnier léger
persistant au pollen de bouleau
- * Evolution : favorable
Pulmicort 400 1-0-1

Cas n°1 CR.G. 1947

Illustration

- ★ FENO peut être une aide au diagnostic de l'asthme
- ★ FENO ne peut pas être utilisé comme seul test diagnostique pour investiguer un asthme

Cas n°2 M-J. F. 1959

- * AP: - anaphylaxie stade IV aux sulfamidés 2005
- rhinoconjonctivite et asthme anamnestique à composante allergique avec sensibilisation à l'armoise
- * AA: Toux depuis 2 ans avec oppression thoracique aggravée en hivers et dyspnée d'effort perannuelle
- * ENV: chien depuis 8 ans
vivait dans une ferme avec multiple animaux comme enfant

Cas n°2 M-J. F. 1959

- * SPT: +++ armoise, chat, chien
- * IgE sp: chat 6.6 UI/ml
chien 14.2 UI/ml
- * Spirométrie: Tiffenau 76.9 (96% VP)
VEMS 2.77 L (103% VP)
Réversibilité 180 ml et 7%
*CCL: absence de sy obstructif mais
réversibilité partielle*
- * Niox 71.8 ppm

Cas n°2 M-J. F. 1959

Figure 3: CLASSIFICATION DE LA SEVERITE

	Symptômes	Symptômes nocturnes	<u>DEP ou VEMS</u> variabilité du DEP
PALIER 1 Intermittent	<1 fois par semaine asymptomatique et DEP normal entre les crises	≤ 2 fois par mois	$\geq 80\%$ <hr/> $< 20\%$
PALIER 2 Léger Persistant	≥ 1 fois par semaine mais <1 fois par jour les crises peuvent altérer les activités normales	> 2 fois par mois	$\geq 80\%$ <hr/> 20 à 30%
PALIER 3 Modéré Persistant	Quotidiens Les crises perturbent les activités normales	> 1 fois par semaine	60%-80 <hr/> > 30%
PALIER 4 Sévère Persistant	Permanents Activité physique limitée	Fréquents	≤ 60% <hr/> Variabilité > 30%

Cas n°2 M-J. F. 1959

- * 19.12.05 **FENO basal: 71.8 ppm**
ttt: ad Seretide 250 ug 1-0-1
- * 16.01.06 **FENO: 43.6 ppm**
plus de symptômes sauf dyspnée d'effort
ttt: Seretide 250 ug 1-0-1
ad Singulair 10 mg 0-0-1
- * 06.02.06 **FENO: 28.4 ppm**
tjs dyspnée d'effort résiduelle
ttt: ↑ Seretide 500 ug 1-0-1
Singulair 10 mg 0-0-1
- * 27.02.06 **FENO: 56.7 ppm**
stop ttt et réapparition de symptômes

Cas n°2 M-J. F. 1959

I Illustration

- ★ Adaptation optimale d'un ttt médicamenteux dans l'asthme au chien
- ★ Traitement vise le moins d'inflammation bronchique possible
- ★ Alternative raisonnable à ITS au chien ou à l'éviction
- ★ Le NO remonte rapidement en cas de non compliance thérapeutique

Cas n°3 C.C. 1945

- ★ AP: - 95 asthme perannuel intrinsèque modéré
ttt Foradil® 12 ug 1-0-1 et Miflonide® 400 ug 1-0-1

- Rhinosinusite chronique avec polypose stade II
ttt Amphomonoral spray 1-0-1
- ★ AA: Dyspnée au moindre effort, sibillances respiratoires occasionnelles, toux, rhinorrhée post discrète, prurit et brûlure laryngée
- ★ Trigger: Arrêt Foradil depuis 1 semaines

Cas n°3 C.C. 1945

- * SPT: négatifs
- * **Niox: 13.9 ppm**
- * Spirométrie: Tiffenau 80.49 (96% VP)
VEMS 1.99 (90.4% VP)
Absence de réversibilité

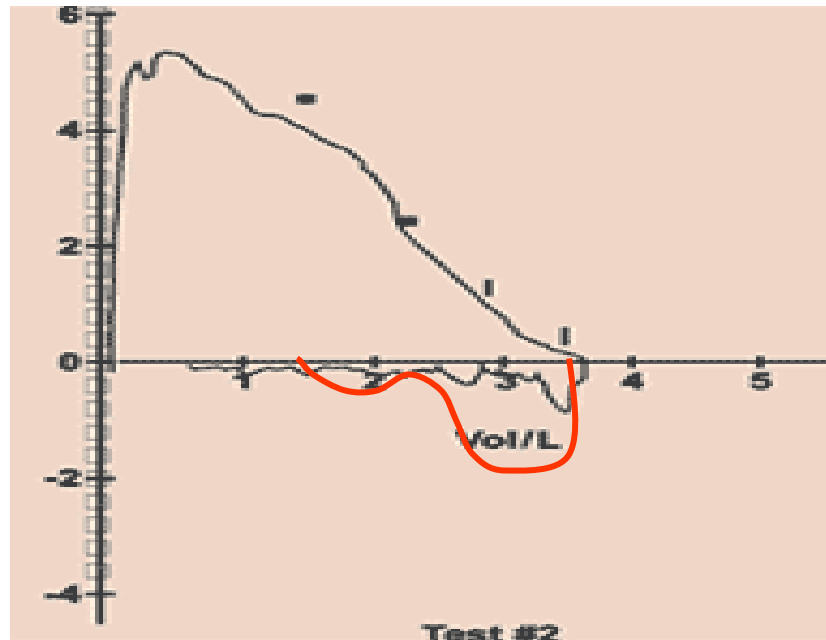
Cas n°3 C.C. 1945

Degré de sévérité	Traitement de fond journalier au long terme ¹	Autres options thérapeutiques
PALIER 1 Intermittent ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Pas nécessaire 	
PALIER 2 Léger Persistant	<ul style="list-style-type: none"> • corticoïde inhalé ($\leq 500 \mu\text{g BDP}$ ou équivalent) 	<ul style="list-style-type: none"> • théophylline longue-action • cromone • ou anti-leukotriène
PALIER 3 Modéré Persistant	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes inhalés (200-1000 $\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) plus $\beta 2$-mimétique inhalé à action prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> • corticoïde inhalé (500-1000$\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) <i>plus</i> théophylline longue action • corticoïde inhalé (500-1000$\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) <i>plus</i> $\beta 2$-mimétique longue action par voie orale • corticoïde inhalé à plus forte dose ($>1000\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) • corticoïde inhalé (500-1000$\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) <i>plus</i> anti-leukotriène
PALIER 4 Sévère Persistant	<ul style="list-style-type: none"> • corticoïde inhalé ($>1000\mu\text{g BDP}$ ou équivalent) plus $\beta 2$-mimétique inhalé longue action plus un des traitements suivants si nécessaire: <ul style="list-style-type: none"> • théophylline longue action • anti-leukotriène • $\beta 2$-mimétique longue action par voie orale • glucocorticoïde oral 	

Cas n°3 C.C. 1945

Spirométrie

courbe débit-
volume expiro-
inspiratoire



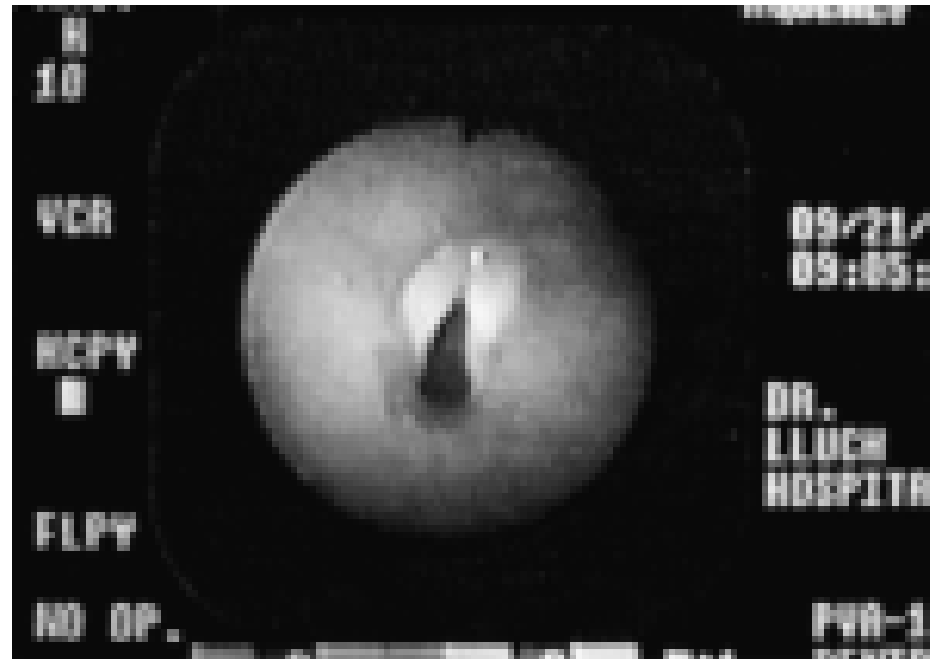
Tiffenau 80.49 (96% VP)

VEMS 1.99 (90.4% VP)

Courbe inspiratoire tronquée

Cas n°3 C.C. 1945

Laryngoscopie



Cas n°3 C.C. 1945

* **Diagnostics:**

- Dysfonction des cordes vocales sur reflux pharyngo-laryngé
- Sinusite chronique sur polypose nasosinusienne
- Possible asthme léger persistant intrinsèque

Cas n°3 C.C. 1945

- ★ **Traitements médicamenteux:**
 - CSIN
 - Inhibiteurs de la pompe à proton à haute dose pour 2 mois
- ★ **Traitement orthophonique**
- ★ **Réévaluer la pertinence de l'asthme**

Cas n°3 C.C. 1945

Illustration

- ★ Utilité au diagnostic différentiel de l'asthme
- ★ Permet d'orienter le diagnostic vers la dysfonction des cordes vocales qui est un diagnostic largement sous-évalué

Conclusions I

- ★ eNO est un nouvel outil utile pour le diagnostic, le DD et le suivi de l'asthme
- ★ eNO a reçu l'aval de la FDA pour monitorer l'effet du traitement CSI
- ★ Un contrôle régulier de l'inflammation diminue le nombre exacerbations sous CSI ou après arrêt des CSI
- ★ Permet d'évaluer la compliance

Conclusions I I

- ★ Outils idéal pour l'allergologue et pneumologue:
non invasif, reflète l'inflammation, rapide
- ★ Prix est encore prohibitif :
 - 60'000 CHF Niox
 - 7'000 CHF Niox Mino
- ★ Position Tarmed demandée
- ★ eNO suggéré dans les recommandations nationales hollandaises et suisses romandes