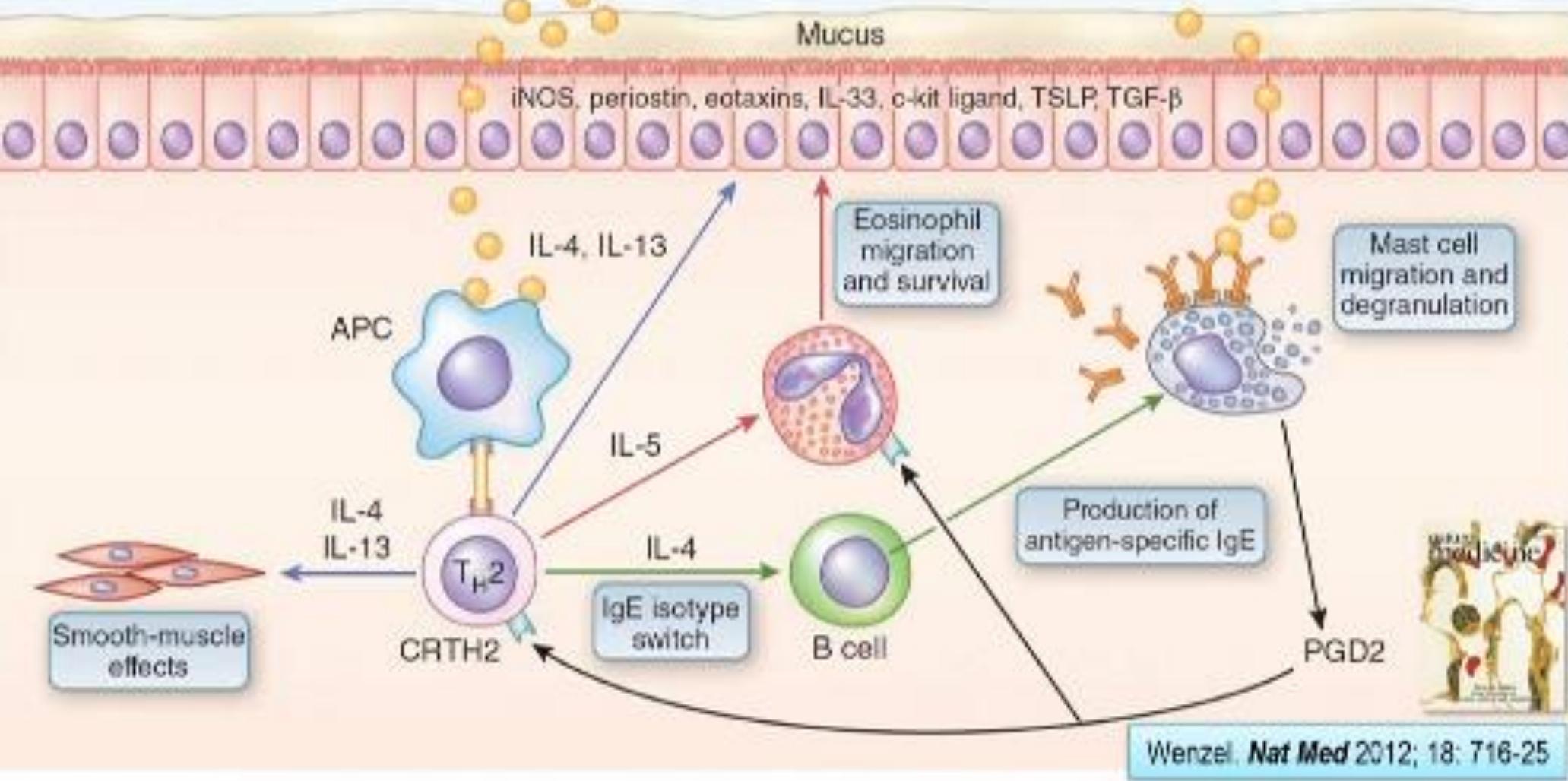




LE NO MESSENGER AEROCRINE AU NIVEAU DES SINUS AU NIVEAU DES BRONCHES

« 13E RENCONTRES RHÔNE-ALPINES DE FMC EN
ALLERGOLOGIE »



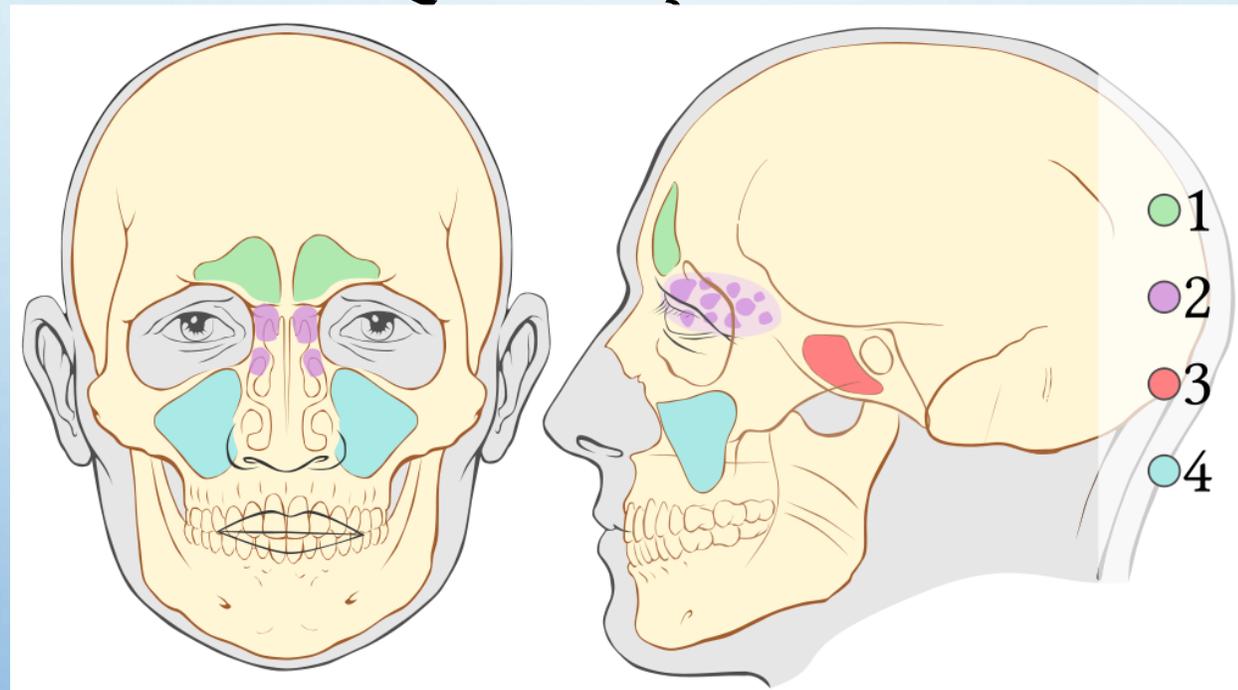
Le NO est un messager sécrétés par de nombreux type de cellules:

- endothéliales,
- épithéliales,
- de l'inflammation.

LES NO SYNTHETASES rappel

- CE SYSTÈME ENZYMATIQUE ACTIF À PARTIR DE LA LARGININE A ÉTÉ IDENTIFIÉ EN 1990 PAR BULT ET AL 2
- . TROIS ISOFORMES DE NO SYNTHASES
 - LA NOS NEURONALE (NOS-1 OU NNOS) CELLULES NERVEUSES,
 - LA NOS INDUCTIBLE (OU INOS, NOS-2) DONT LA SYNTHÈSE EST INDUITE PAR DE NOMBREUX STIMULI
 - NOS ENDOTHÉLIALE (OU ENOS, NOS-3), DANS LES CELLULES ENDOTHÉLIALES
 - . CES ISOFORMES ONT ÉTÉ AUSSI CLASSÉES EN CONSTITUTIVE 15 (NOS-1 ET NOS-3) OU INDUCTIBLE (NOS-2); CALCIUM DÉPENDANTE (NOS-1 ET NOS-3) OU INDÉPENDANTE (NOS-2).
- LES TROIS NO SYNTHASES SONT APPARENTÉES À LA FAMILLE DES CYTOCHROMES P450 ET CODÉES PAR TROIS GÈNES DISTINCTS

LES CHAMBRES AÉRIQUES DES SINUS PARANASaux À QUOI ÇA SERT ?



CONCEPTION EVO-DEVO DES SINUS PARANASaux

- 3 ORGANES: LE NEZ RESPIRATOIRE, L'ETHMOÏDE, ET LES SINUS : DIFFÉRENTS AU PLAN PHYLOGÉNIQUE ET ONTOGÉNIQUE.
- LA MUQUEUSE DES SINUS SYNTHÉTISE EN CONTINU DU **NO**.
- **NO** SYNTHÉTASE DE TYPE INOS, MAIS NON INDUCTIBLE GÉNÉRANT DES BOLUS DE NO DE FAÇON CONTINUE RÉGLÉS PAR LES OSTIA.
- ACTION ANTI INFECTIEUSE, FAVORISE LE BATTEMENT CILIAIRE , RÉCHAUFFE L'AIR NASAL PAR VASODILATATION.
- MESSAGER AÉROCRINE LE **NO** (LUNDBERG ET AL 1995) RÉDUIT LA RÉSISTANCE VASCULAIRE PULMONAIRE ET AUGMENTE L'OXYGÉNATION DU SANG.

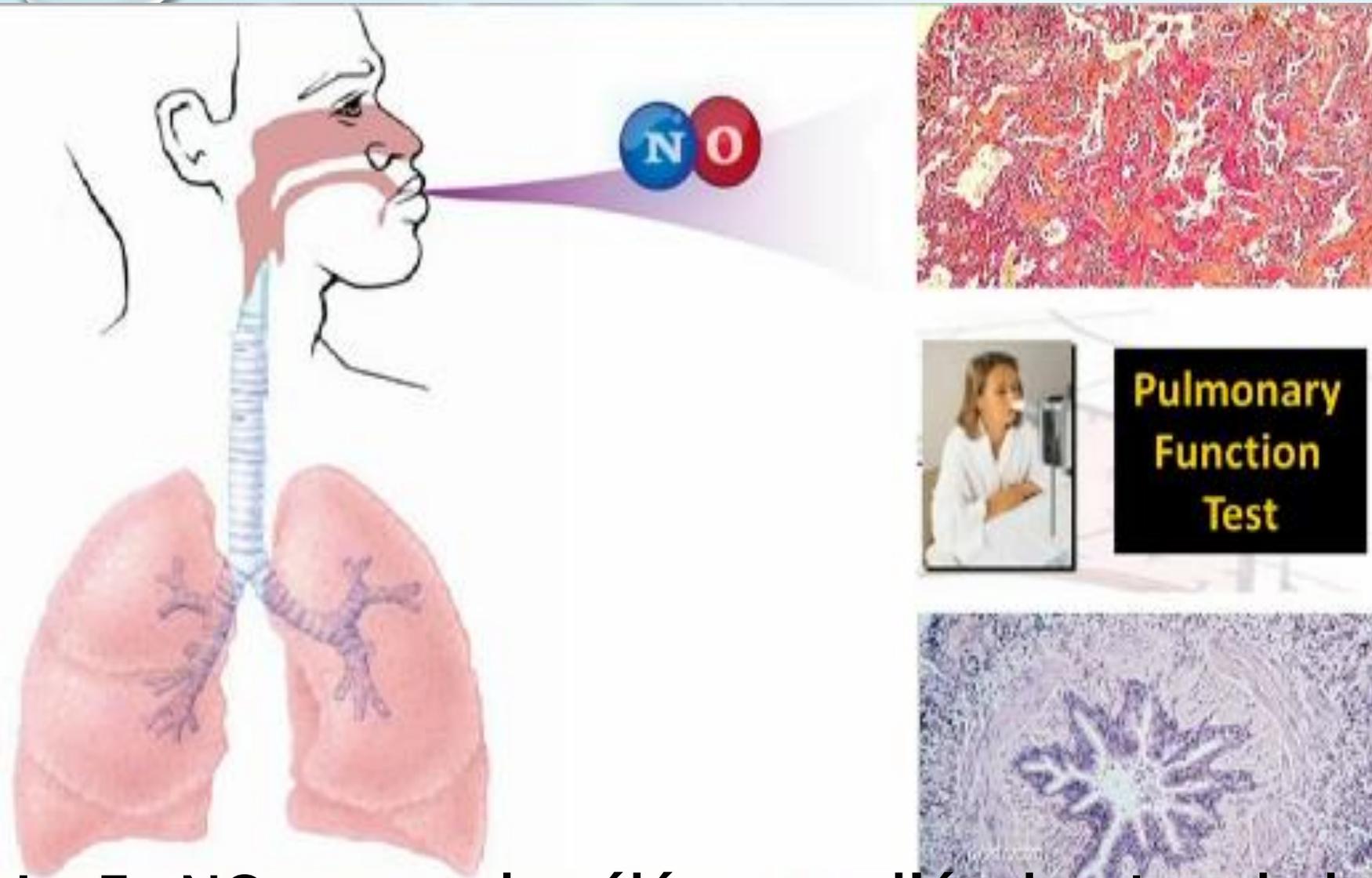
MÉCANISME D'ACTION PRINCIPAL DES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU NO RAPPEL

- LE GMPC, LE NO ACTIVANT LA GUANYLATE CYCLASE, EST RESPONSABLE DES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU NO .
- LE NO PEUT AGIR DIRECTEMENT AVEC L'ANION SUPEROXYDE (O_2^-) ENTRAINANT AINSI LA FORMATION DE PEROXYNITRITE ($ONOO^-$), QUI DU FAIT DE SON FORT POUVOIR OXYDANT EST À L'ORIGINE DE MODIFICATIONS DES PROTÉINES, LIPIDES: EFFET ANTI BACTÉRIEN
- LE NO ENTRAÎNE UNE RELAXATION DU MUSCLE LISSE BRONCHIQUE EN UTILISANT LA VOIE GMPC AINSI QUE LA VOIE **NON-GMPC DÉPENDANTE.**

LE NO AU NIVEAU SINUSIEN

- GAZ SÉCRÉTÉ EN CONTINU PAR LA MUQUEUSE SINUSIENNE
- DIFFUSANT PAR LES OSTIA VERS LES FOSSES NASALES ET L'ARBRE BRONCHIQUE
- IL A DANS LES SINUS UN RÔLE ANTIBACTÉRIEN
- UN SUJET PORTEUR D'UNE POLYPOSE NASALE VOIT BAISSER SON NO EXHALÉ
- DE MÊME UN SUJET PORTEUR D'UNE DYSKINÉSIE MUCO CILIAIRE
- LA MESURE DU NO EXHALÉ PAR LE NEZ N'EST PAS ENTRÉ DANS LA PRATIQUE COURANTE SAUT DANS LES POLYPOSES DE L'ENFANT

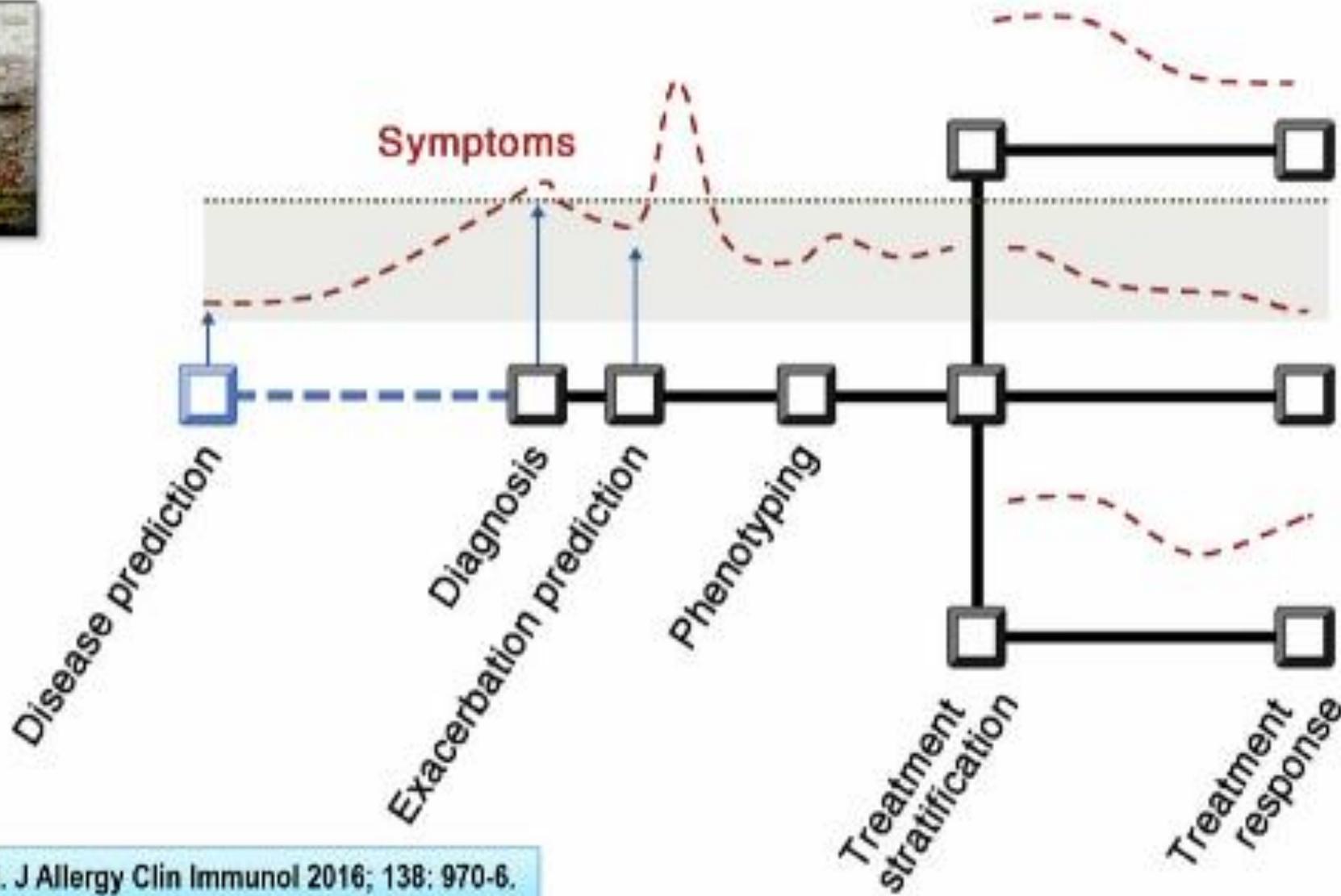
LE NO AU NIVEAU BRONCHIQUE



La Fe NO est un des éléments d'évaluation de la fonction pulmonaire.

7/10/2023

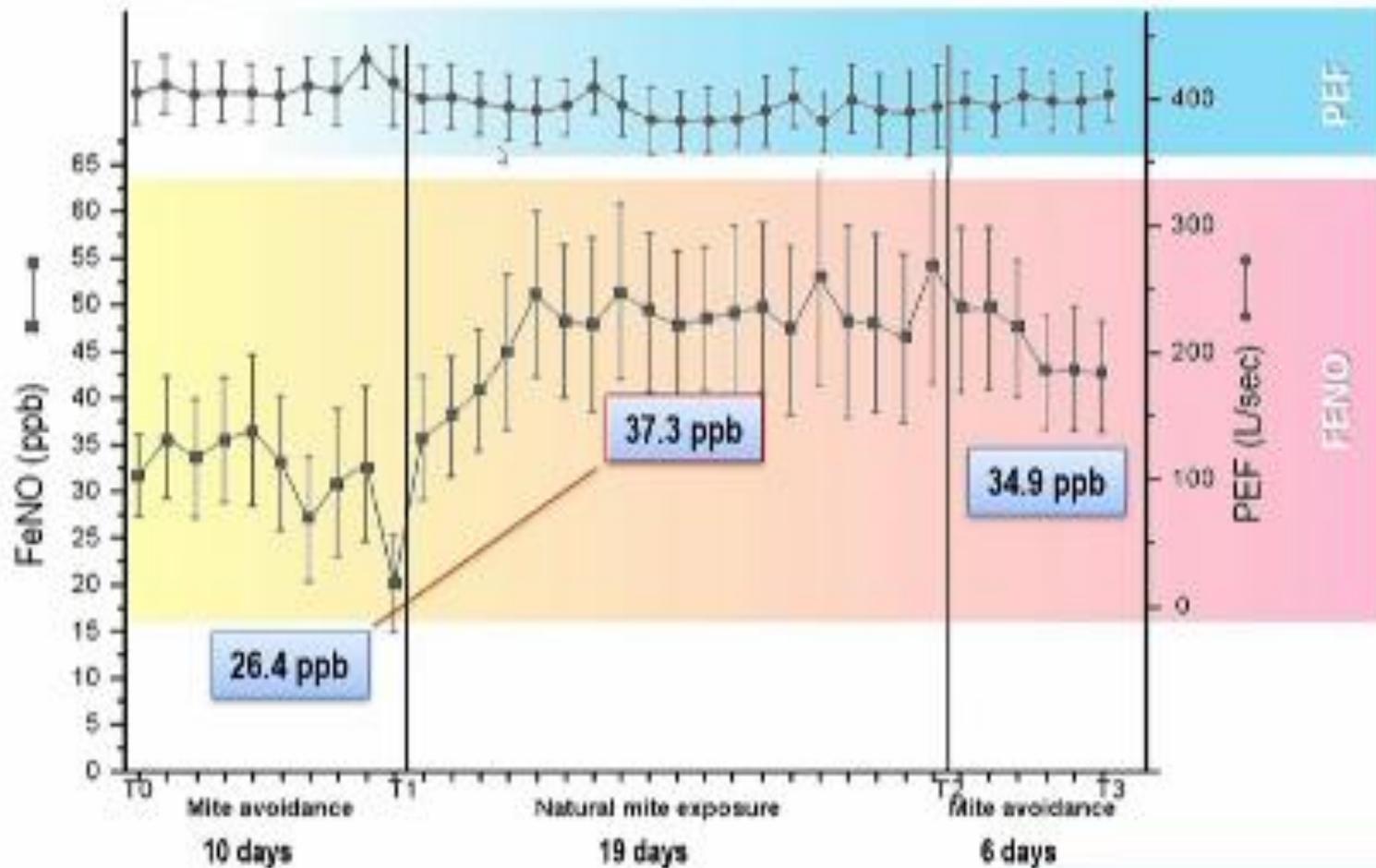
8



Bos et al. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 970-6.

La sensibilité de ce test en fait un bon élément prédictif des exacerbations.

FE_{NO} & Débit expiratoire de pointe au cours d'une exposition allergénique



Bodini et al. Chest 2007; 132: 1520-5.

En cas d'augmentation de l'exposition allergénique ce marqueur précède l'EFR



Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission

M W Pijnenburg, W Hofhuis, W C Hop, J C De Jongste

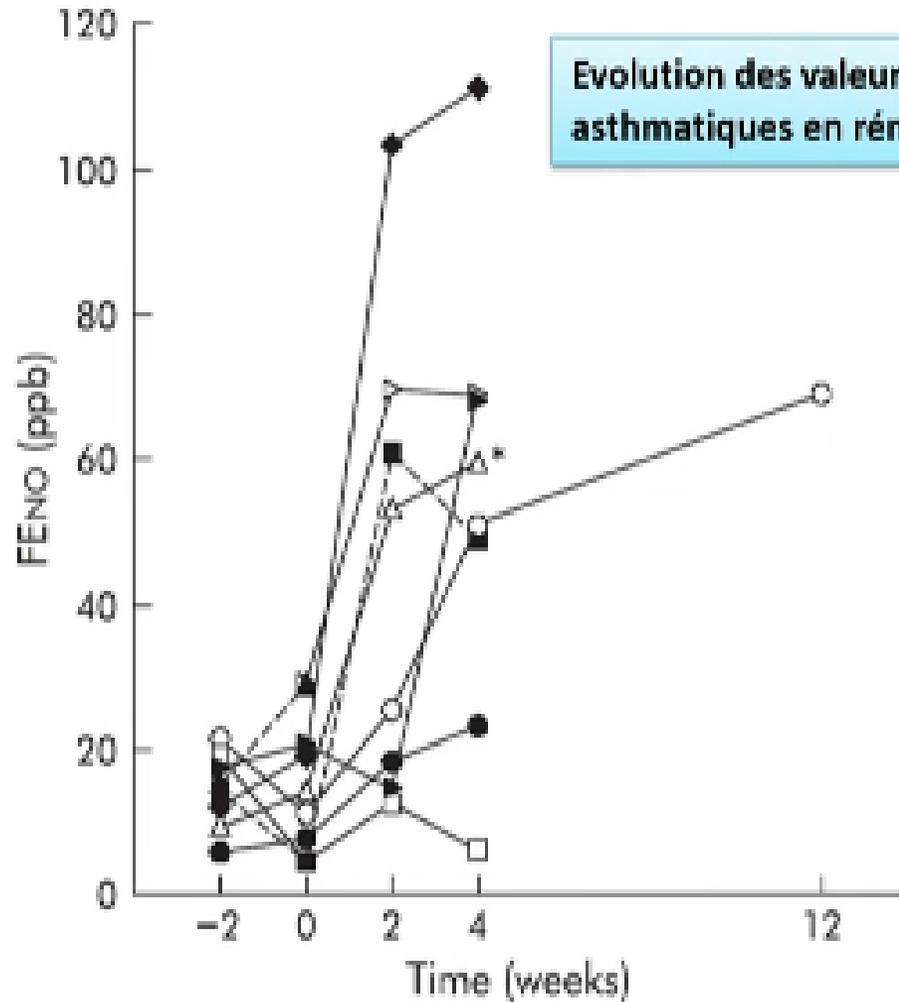
Table 1 Study design

	Time (weeks)					
	t = -2	t = 0	t = 2	t = 4	t = 12	t = 24
FE _{NO}	x	x	x	x	x	x
Diary card		x	x	x	x	x
Spirometry	x				x	x

Symptom scores were obtained during the 2 weeks before each visit. At t=0, inhaled steroids were discontinued.

Pijnenburg et al. Thorax 2005; 60: 215-8.

Parmi 50 enfants suivis après une exacerbation et sevrés de leurs ICS...



Evolution des valeurs de FE_{NO} chez des enfants asthmatiques en rémission temporaire avant la rechute.

Pijnenburg et al. Thorax 2005; 60: 215-8.

Pour les 8 récurrences, la variation de la Fe NO avait précédé la deuxième exacerbation.

“ **COMMENT SITUER LE Fe NO PARMI LES
AUTRES EXAMENS:**

- **LA FE NO EST UN EXAMEN NON INVASIF.**
- **AISÉMENT RÉPÉTÉ LORS D'UNE SURVEILLANCE.**
- **IL CONSTITUE UN BIOMARQUEUR DE L'INFLAMMATION.**
- **INDÉPENDANT DE L'EFR.**

”



Standardisation de la technique de mesure

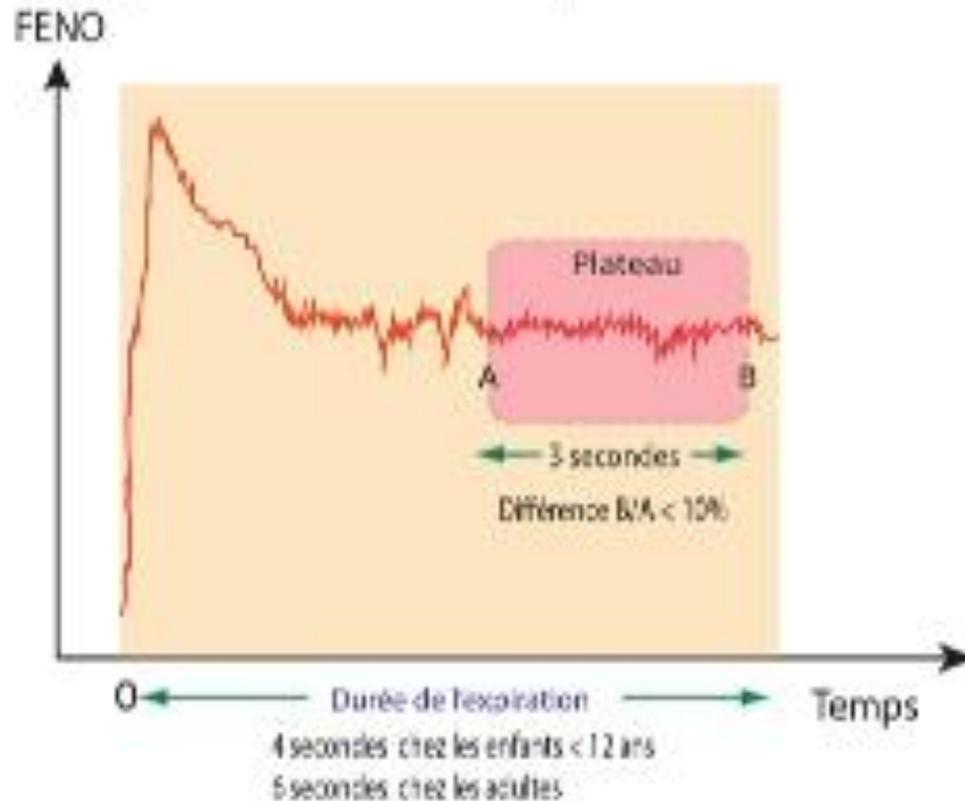
Débit expiratoire $VE = 50 \text{ ml/s}$

T inspiratoire = 2-3 secondes \rightarrow CPT

T expiratoire = 4-6 secondes

Éliminer le pic « nasal » et garder le plateau « bronchique »

FENO = moyenne des 3 mesures acceptables



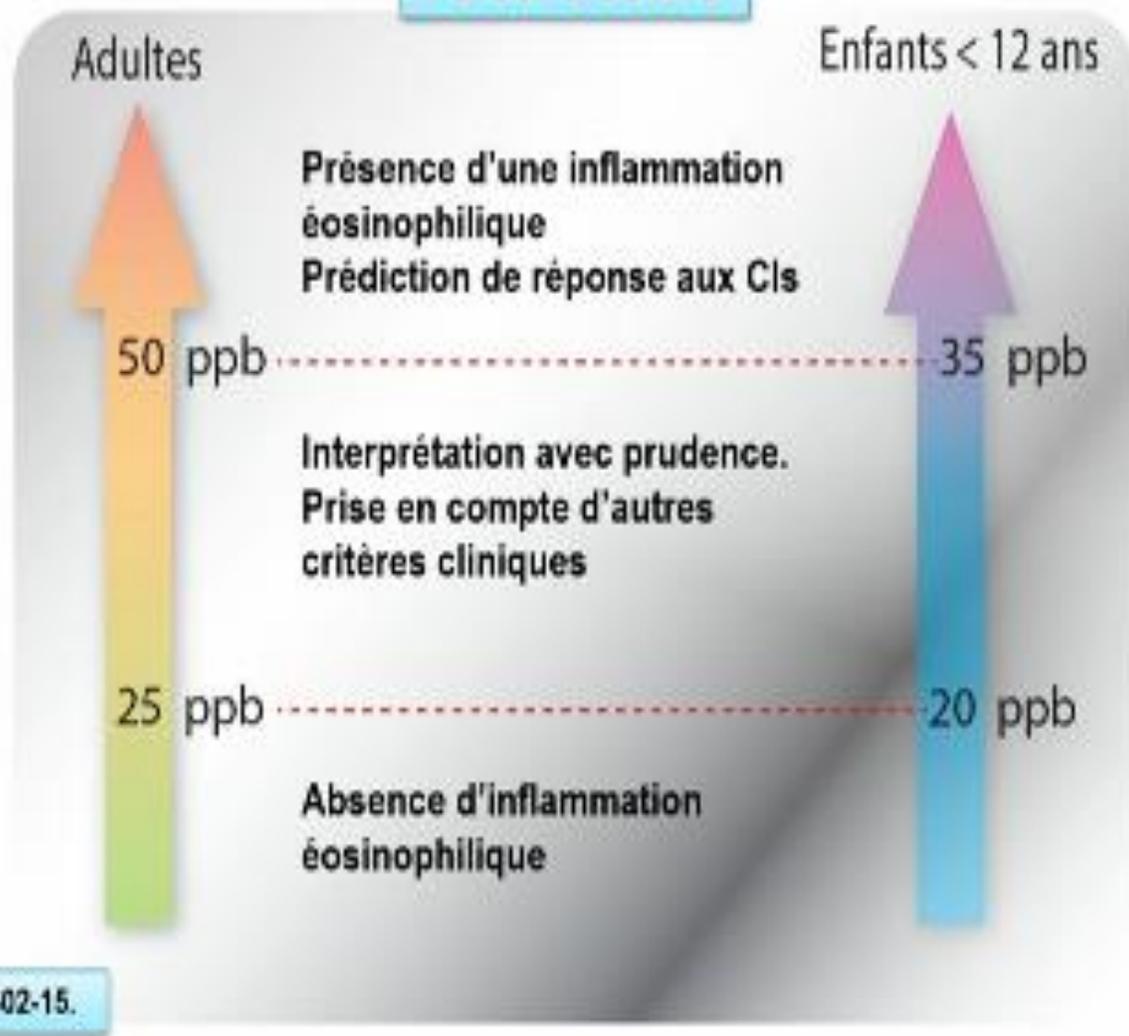
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-30.

Les conditions de la mesure sont simples à obtenir chez un sujet de plus de 5 ans.

Recommandation ATS 2011



Valeurs seuils



Dweik et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-15.

7/10/2023

15

Les valeurs seuils font l'objet d'un consensus chez l'adulte et chez l'enfant

Recommandation ATS 2011



Le sujet est son propre contrôle



Dweik et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-15.

LE SUJET EST SON PROPRE CONTRÔLE

Tableau: Conditions associées à une modification de la concentration du NO dans l'air expiré

Augmentation de la concentration du NO expiré

Maladies inflammatoires des voies aériennes:

- asthme de l'adulte
- dilatation des bronches
- infections virales
- rhinite allergique

Maladies inflammatoires du parenchyme pulmonaire

- alvéolite infectieuse
- sclérodermie systémique

Syndrome hépato-pulmonaire

Exercice physique/hyperventilation isocapnique

Diminution de la concentration du NO expiré

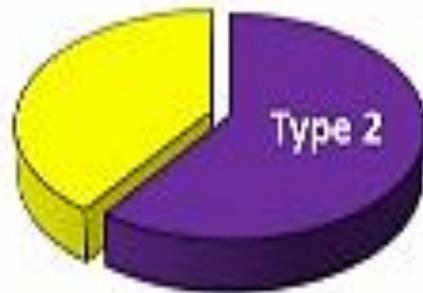
Tabagisme chronique

Syndrome de Kartagener

Causes iatrogènes (corticoïdes, analogues de la L-arginine)

Inflammation de Type 2 chez les patients asthmatiques

Asthme aux USA



70% des patients asthmatiques
sont de Type 2
(IL-4, IL-5 et IL-13)

Inflammation de type 2

Le patient est-il susceptible d'avoir une inflammation résiduelle des voies respiratoires de type 2 ?

Remarque : ce ne sont pas les critères pour le traitement biologique d'appoint (voir 60)

- Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ et/ou
- FeNO ≥ 20 ppb et/ou
- Éosinophiles dans les expectorations $\geq 2\%$, et/ou
- L'asthme est d'origine allergique selon l'évaluation clinique
- Besoin de CSO de maintien (répéter la mesure des éosinophiles sanguins et de la FeNO jusqu'à 3 fois, à la plus faible dose possible de CSO)

FeNO
Pour quel(s) patient(s) et dans quel(s) but(s)?



Les symptômes



ACT/ACQ

La fonction respiratoire



EFR/DEP

L'immunité



?

LE SUIVI DE L'ASTHME

- LES SYMPTÔMES
- L'EFR
- L'INFLAMMATION

Utilisation de la FeNO en 2020

La HAS (2015)

Pas d'utilisation
pertinente
reconnue en
pratique courante

Les recommandations des sociétés savantes

ERS/ATS 2019

GINA 2019

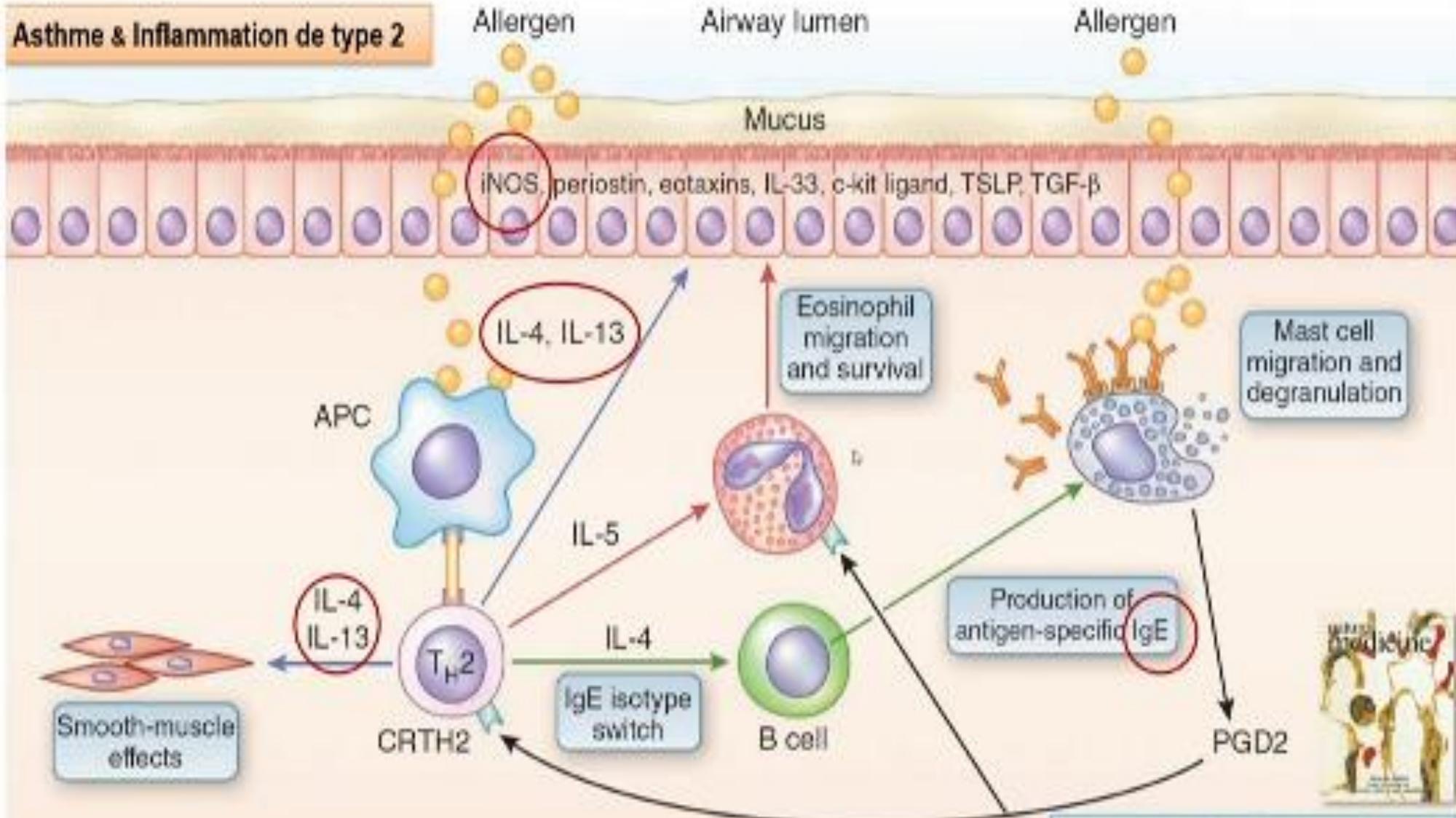
NICE 2017

Les AMM

AMM(s) qui renvoient à
une valeur de NO

La place du NO a beaucoup évolué entre 2015 et 2019

Asthme & Inflammation de type 2



La classification « immunitaire » de l'asthme

Th2



T2

La voie T2: asthme allergique ou non allergique qui aboutit à l'activation de l'éosinophile

EOS expectoration

EOS sanguine

FeNO

1. Pour les anti-IL5 (en France mepolizumab) et anti-IL-5R (en France benralizumab)

- il est suggéré d'utiliser un cut off de 150 cellules/ μ ls pour guider l'initiation des anti-IL-5 chez les adultes ayant un asthme sévère

2. Pour les anti-IgE (omalizumab)

- il est suggéré de rechercher une éosinophilie supérieure à 260 microcellules/ μ l ou **une fraction exhalée du NO supérieure à 19.5 ppm** comme valeurs pour identifier les adultes ou les adolescents avec la plus grande probabilité de réponse aux anti-IgE

3. Pour les anti-IL4/IL13 (dupilumab)

- il est suggéré d'utiliser les anti IL-4/IL-13 chez l'adulte ayant un asthme sévère de type 2 (éosinophilie supérieure à 150 ou **Fe NO supérieur à 25 ppm**) ou chez ceux dépendants des corticoïdes (quel que soit le niveau d'éosinophilie)

La fe NO est présente dans les AMM des biothérapies

Omalizumab

Dupilumab

FeNO \geq 19.5

FeNO \geq 25

(rétrospectif, hors AMM)

(post-hoc, AMM à 20 ppm)

EXTRA study (Hanania 2011)

QUEST (Castro 2018)

EA: -53% si FeNO > 19.5 versus -16% si < 19.5

Conclusion

Le NO bronchique est un gaz « immunitaire »

