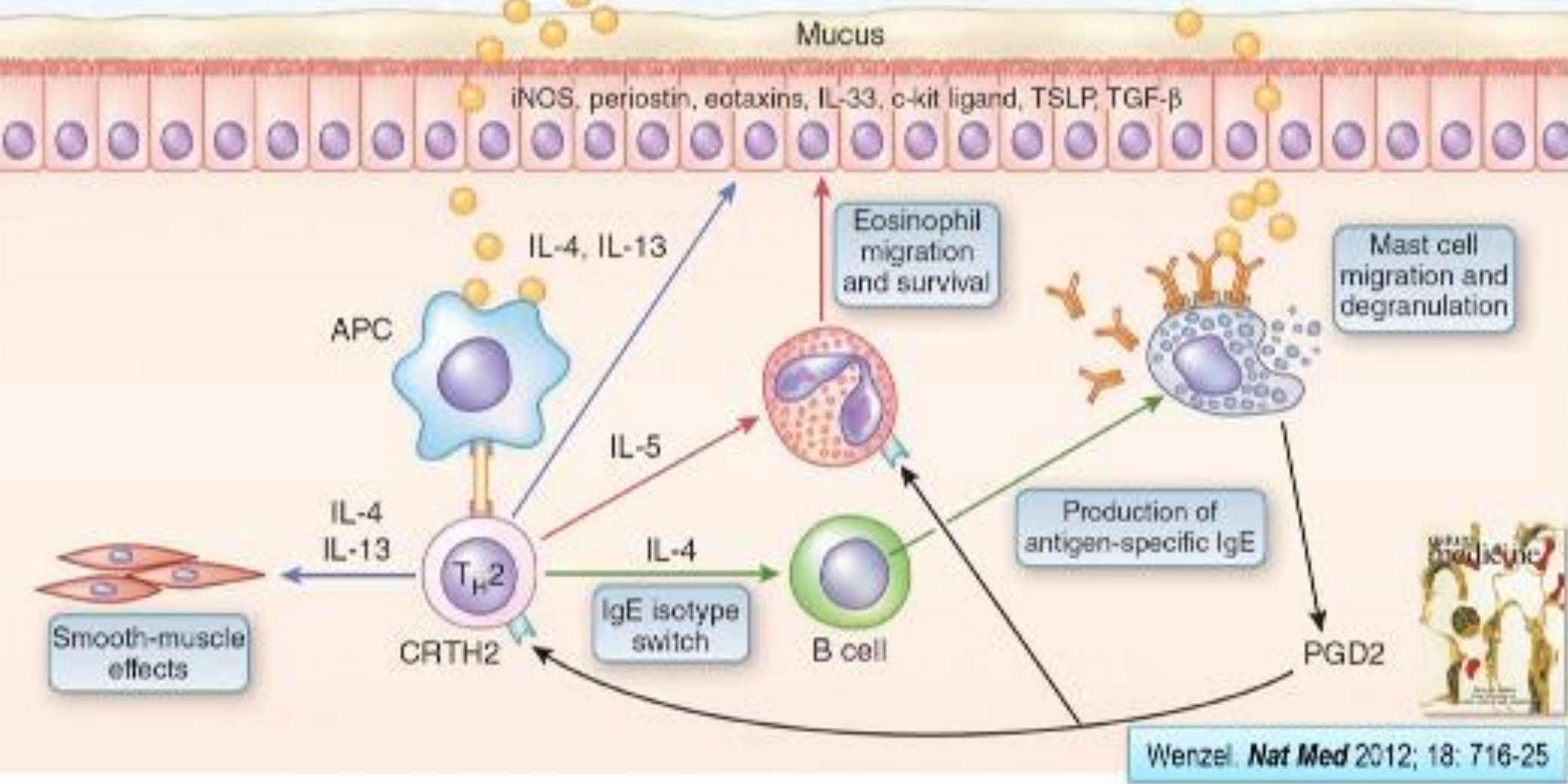


# LE NO MESSENGER AEROCRINE AU NIVEAU DES SINUS AU NIVEAU DES BRONCHES

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



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

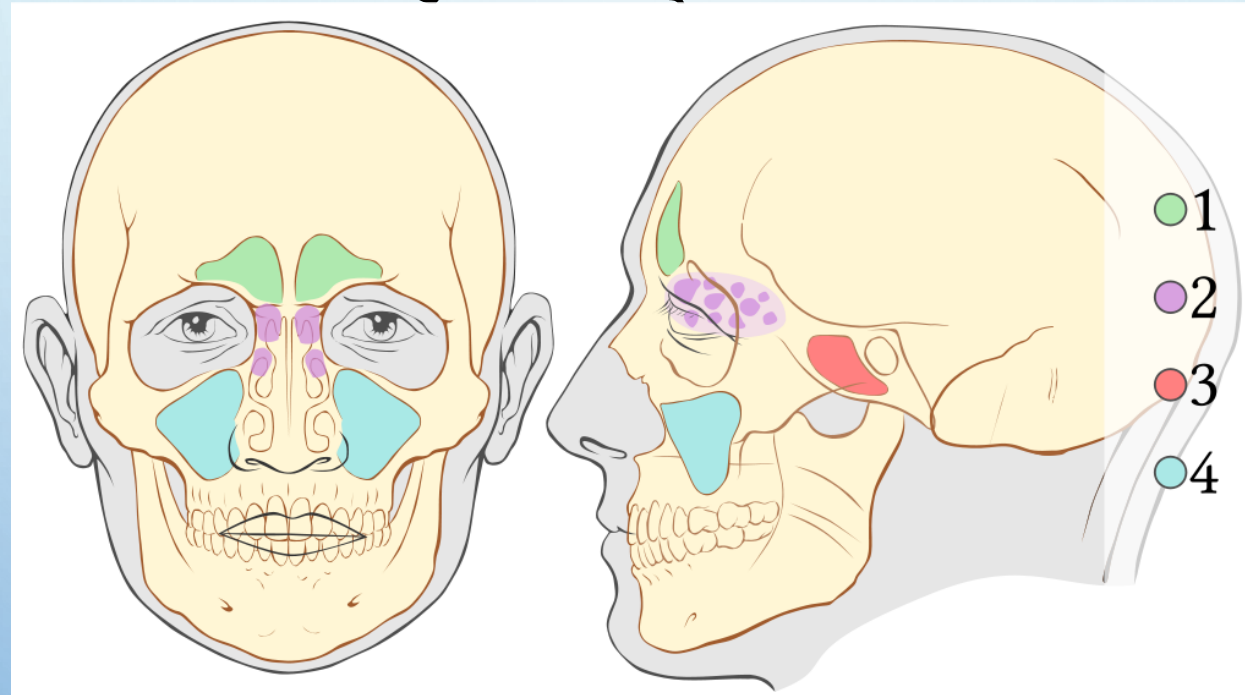
- endothéliales,
- épithéliales,
- de l'inflammation.

# 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

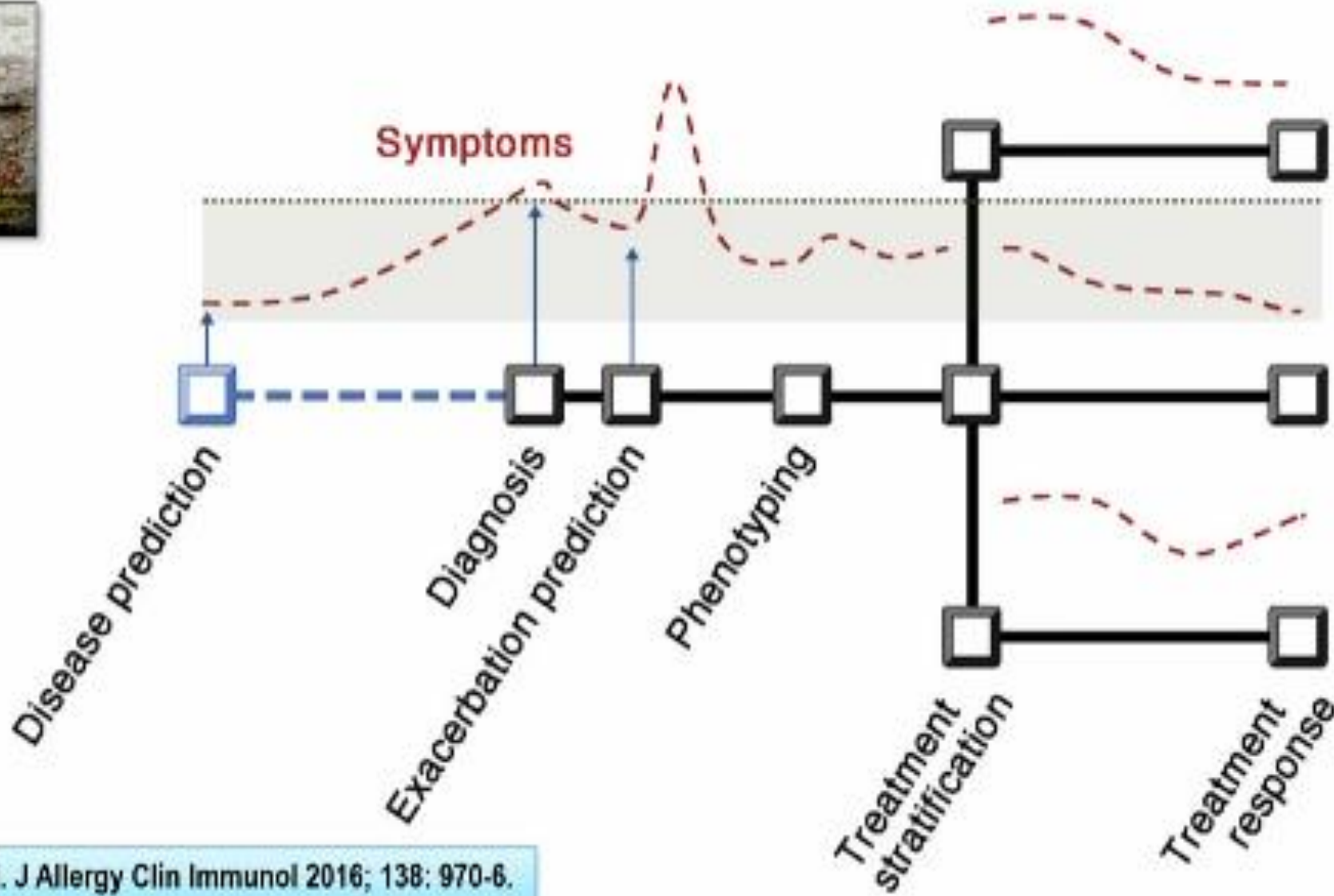


La Fe NO est un des éléments d'évaluation de la fonction pulmonaire.

6/12/2023

8

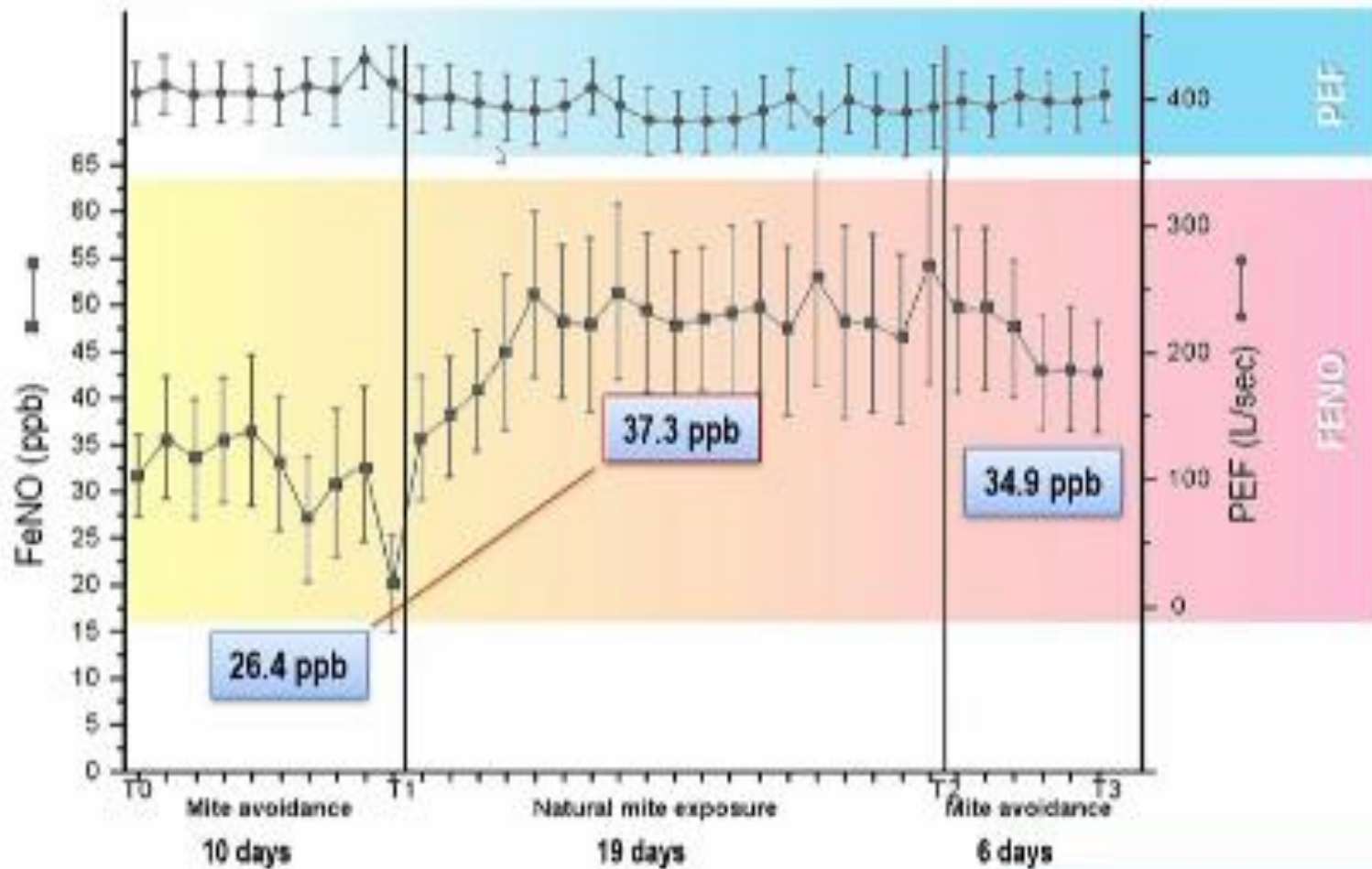




Bos et al. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 970-6.

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

# FE<sub>NO</sub> & 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

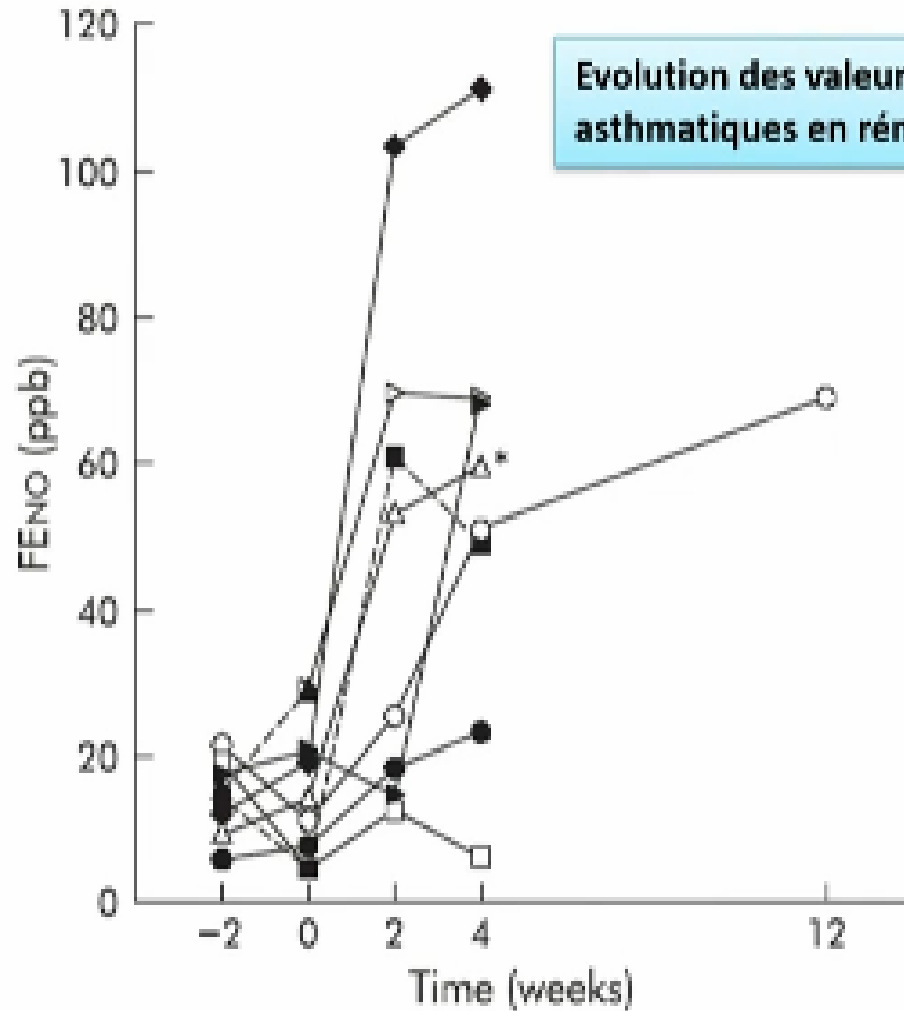
Table 1 Study design

	Time (weeks)					
	$t = -2$	$t = 0$	$t = 2$	$t = 4$	$t = 12$	$t = 24$
FE <sub>NO</sub>	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<sub>NO</sub> 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

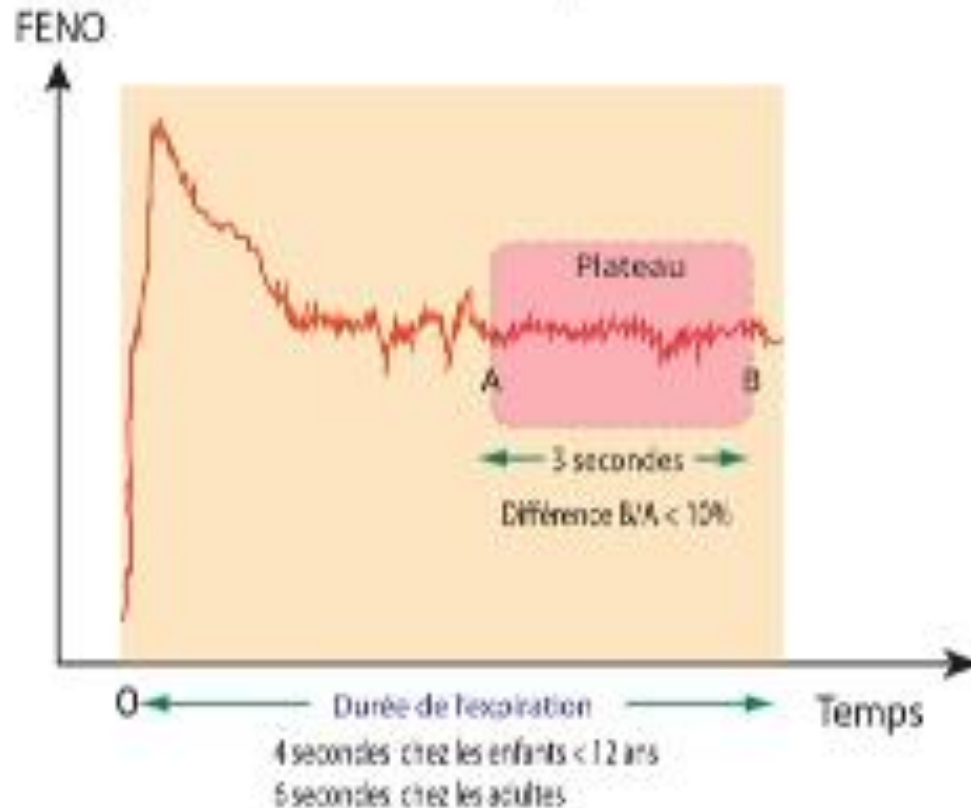
Débit expiratoire  $VE = 50 \text{ ml/s}$

T inspiratoire = 2-3 secondes  $\rightarrow$  CPT

T expiratoire = 4-6 secondes

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

FENO = moyenne des 3 mesures acceptables



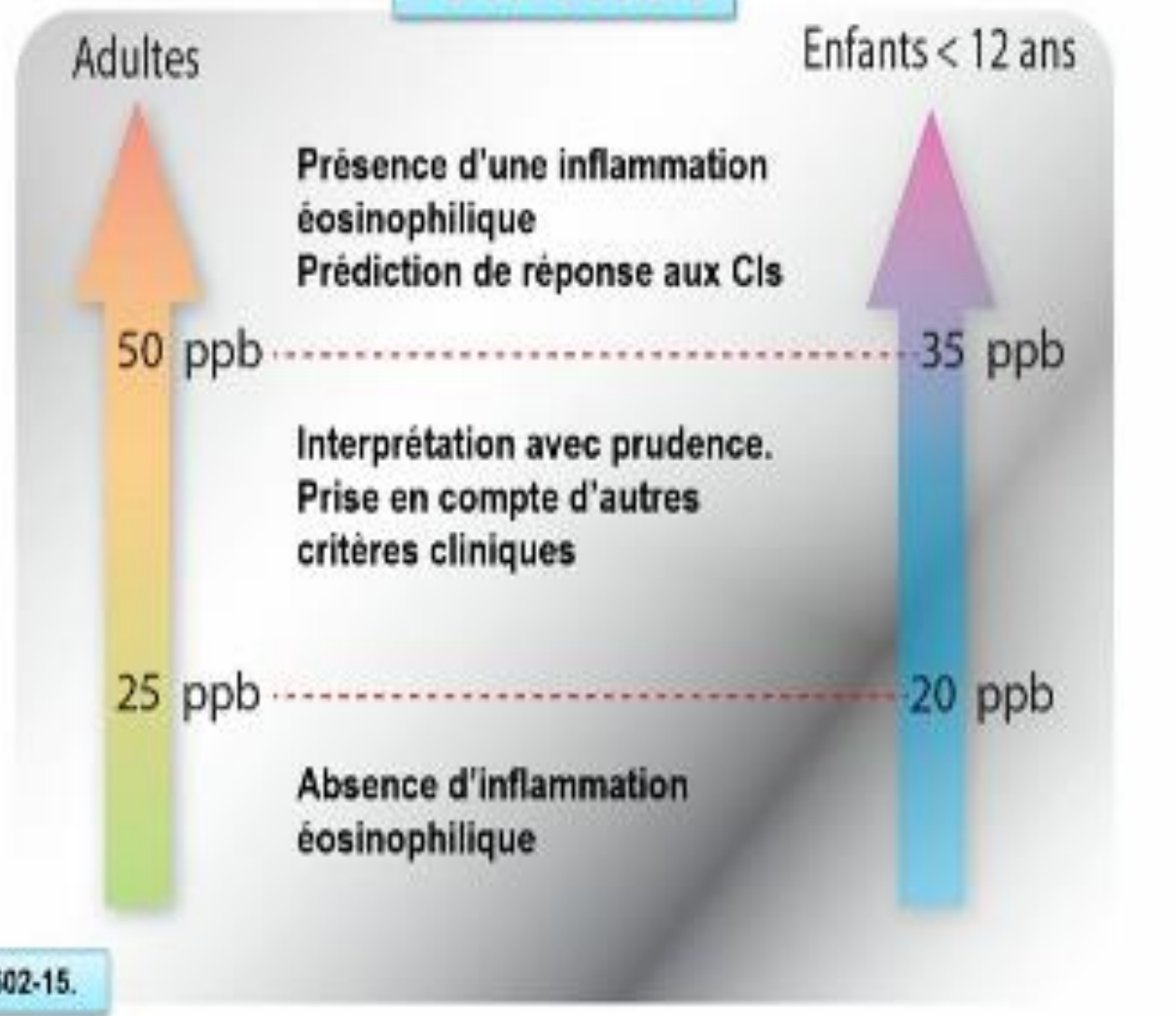
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-30.

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.

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**

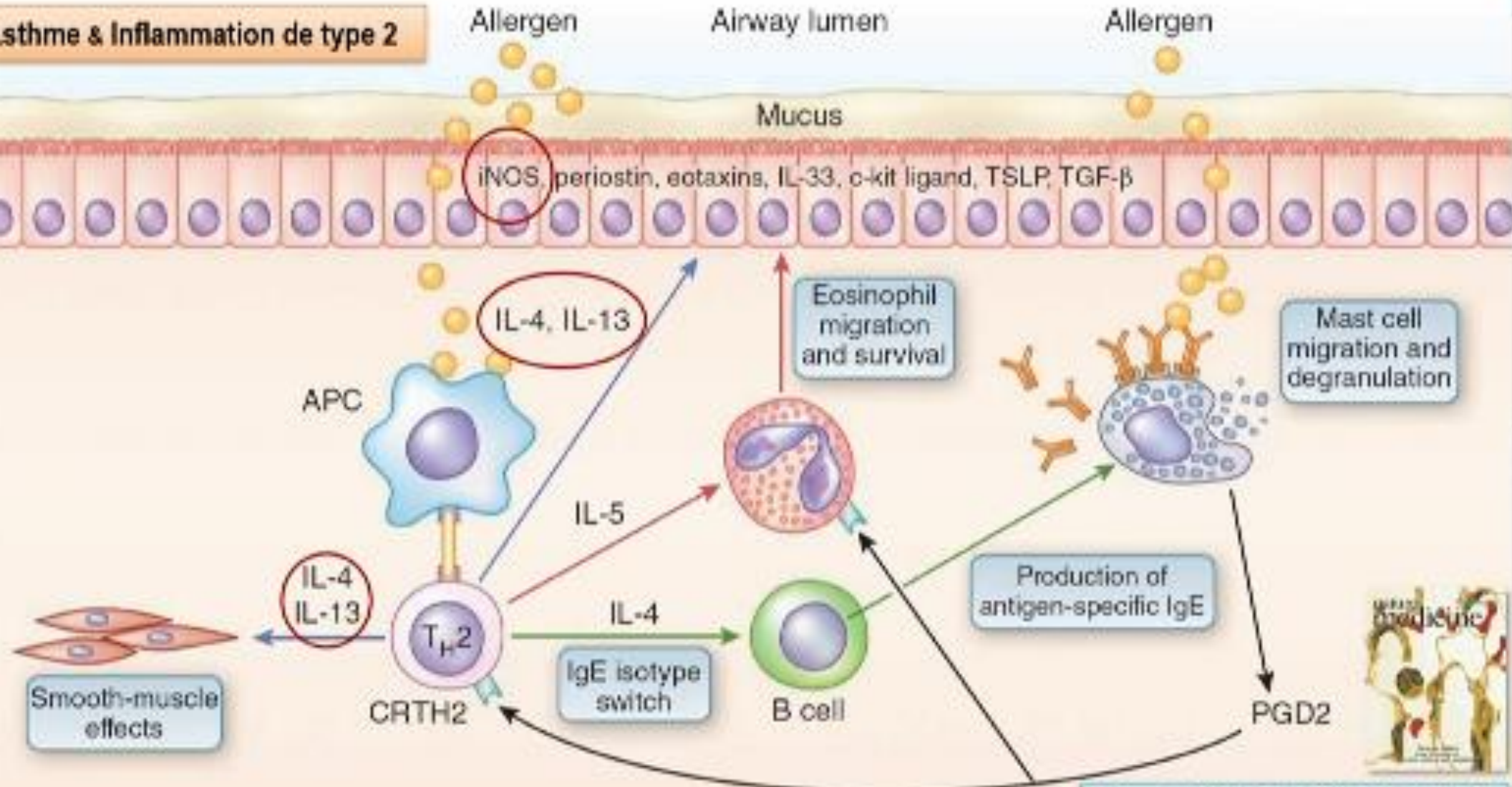
---

Tabagisme chronique

Syndrome de Kartagener

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

# Asthma & Inflammation de type 2

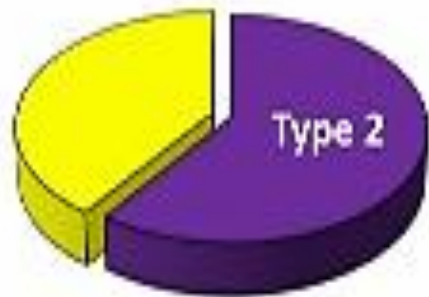


Wenzel, *Nat Med* 2012; 18: 716-25



# 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  $\geq 20$  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

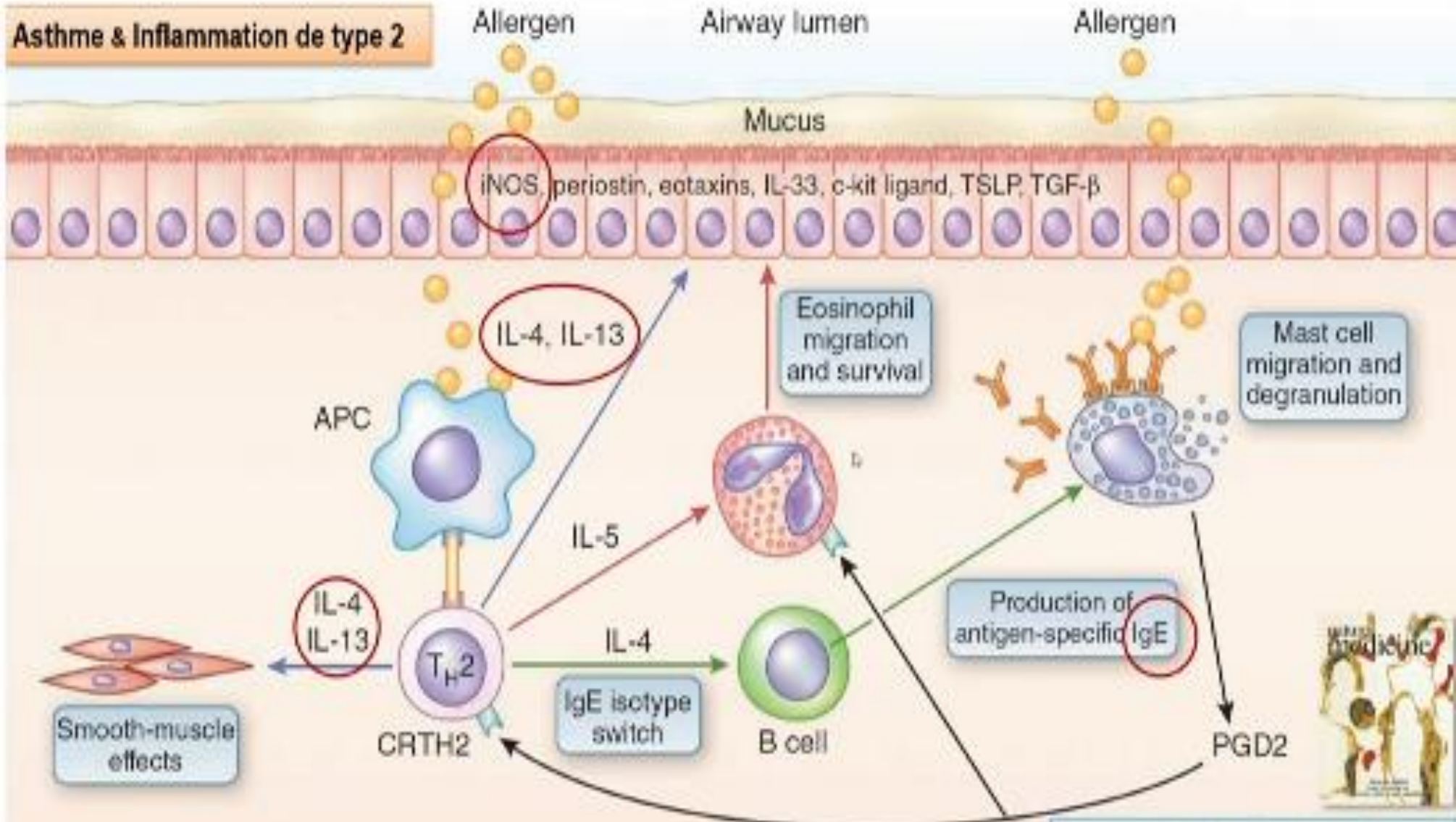
NICE 2017

### 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



Wenzel. *Nat Med* 2012; 18: 716-25

## 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 »

