

INTERET DE LA MESURE DU NO DANS LES AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHRONIQUES

F. MALAQUIN

Clinique Toulouse Lautrec - Albi

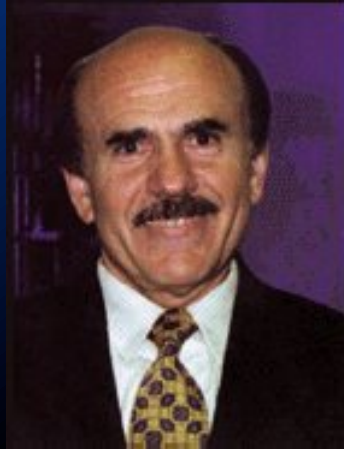
IZMIR LE 7.04.16

- Je n'ai pas de conflit d'intérêt avec les fabricants du Niox
- J'ai un conflit avec Daech mais pas d'intérêt

NO¹ BEL 98



Robert F Furchgott,
born 1916
Dept. of Pharmacology,
SUNY Health Science
Center,
New York

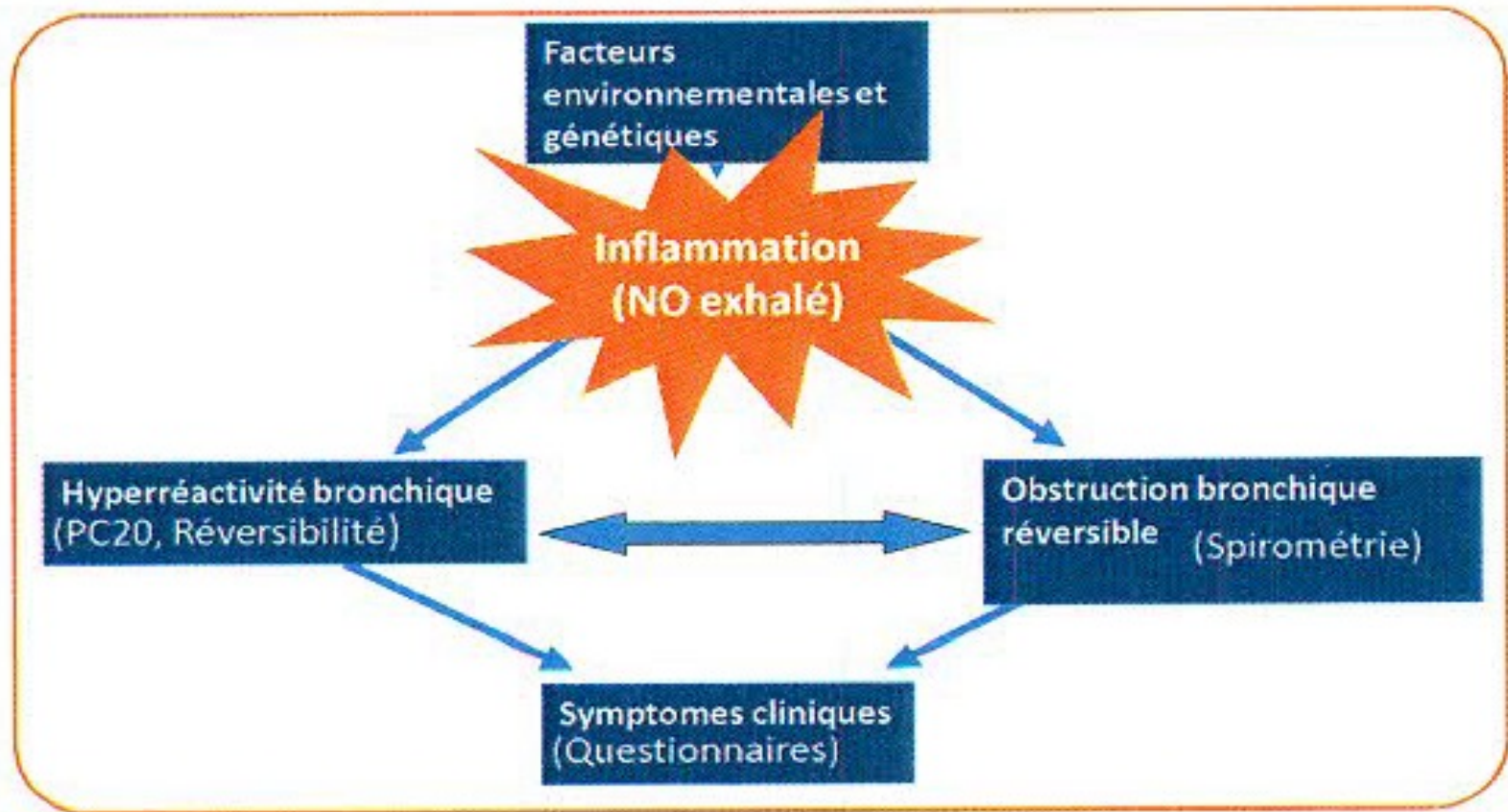


Louis J Ignarro,
born 1941
Dept. of Molecular and
Medical Pharmacology,
UCLA School of Medicine,
Los Angeles



Ferid Murad,
born 1936
Dept. of Integrative Biology
Pharmacology and Physiology,
University of Texas Medical School,
Houston

Physiopathologie de l'Asthme



La composante allergique

- Augmentation parallèle de l'allergie et de l'asthme depuis 30 ans (1)
- 82 % des patients asthmatiques ont une rhinite allergique (2)
- 80% à 90% des enfants et 30% à 50% des adultes asthmatiques sont allergiques
- Inflammation



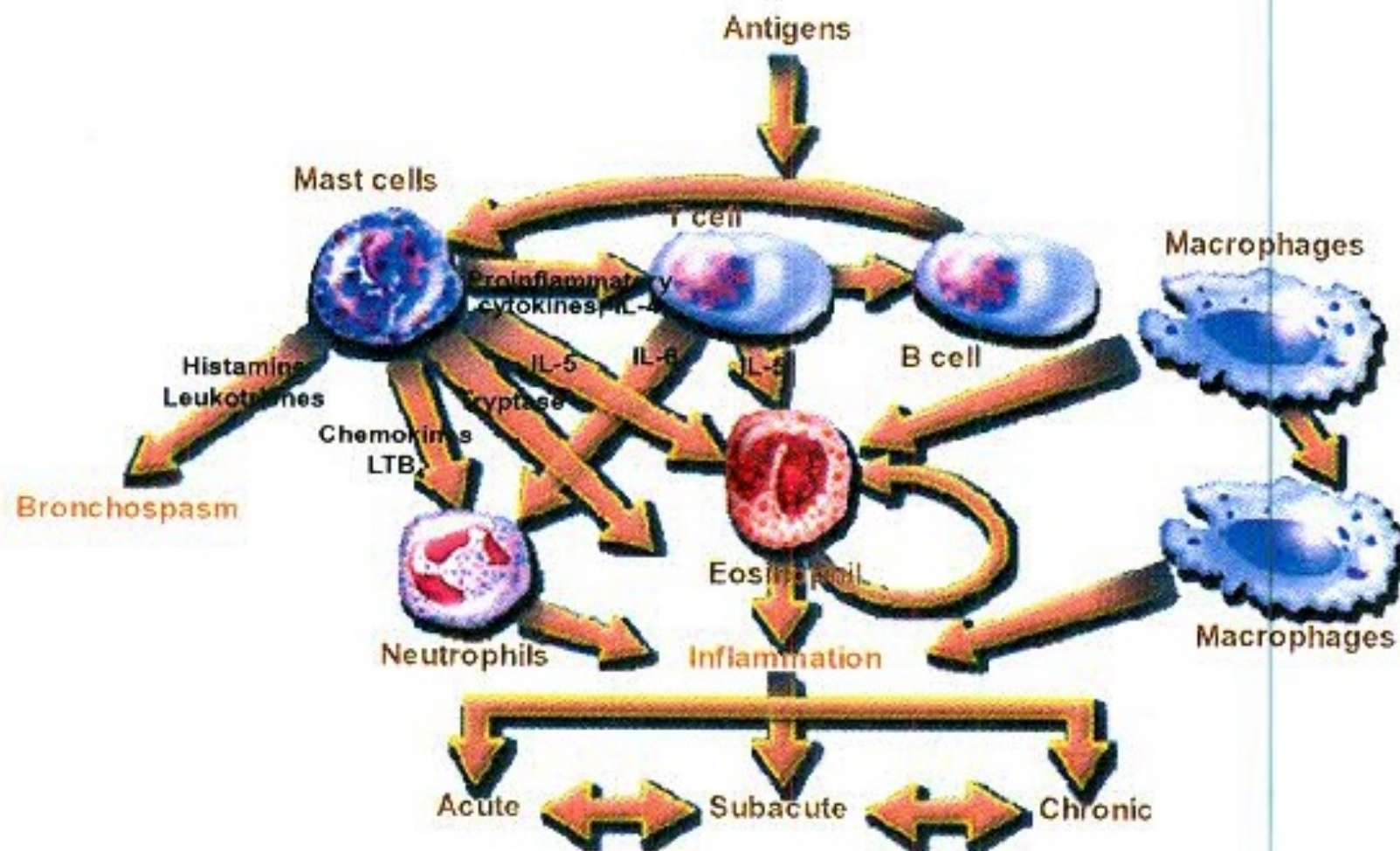
Une association fréquente et complexe
avec sous-estimation de la composante allergique (3)

(1) Walloert B, et al. Quelle est la place de l'examen clinique chez l'asthmatique allergique ? *Rev Mal Respir* 2007;24:7534-7540.

(2) Annesi-Maesano I, et al. Concurrent allergic diseases: a cross-sectional study in a French population. *Allergy* 2006;61:1390-1.

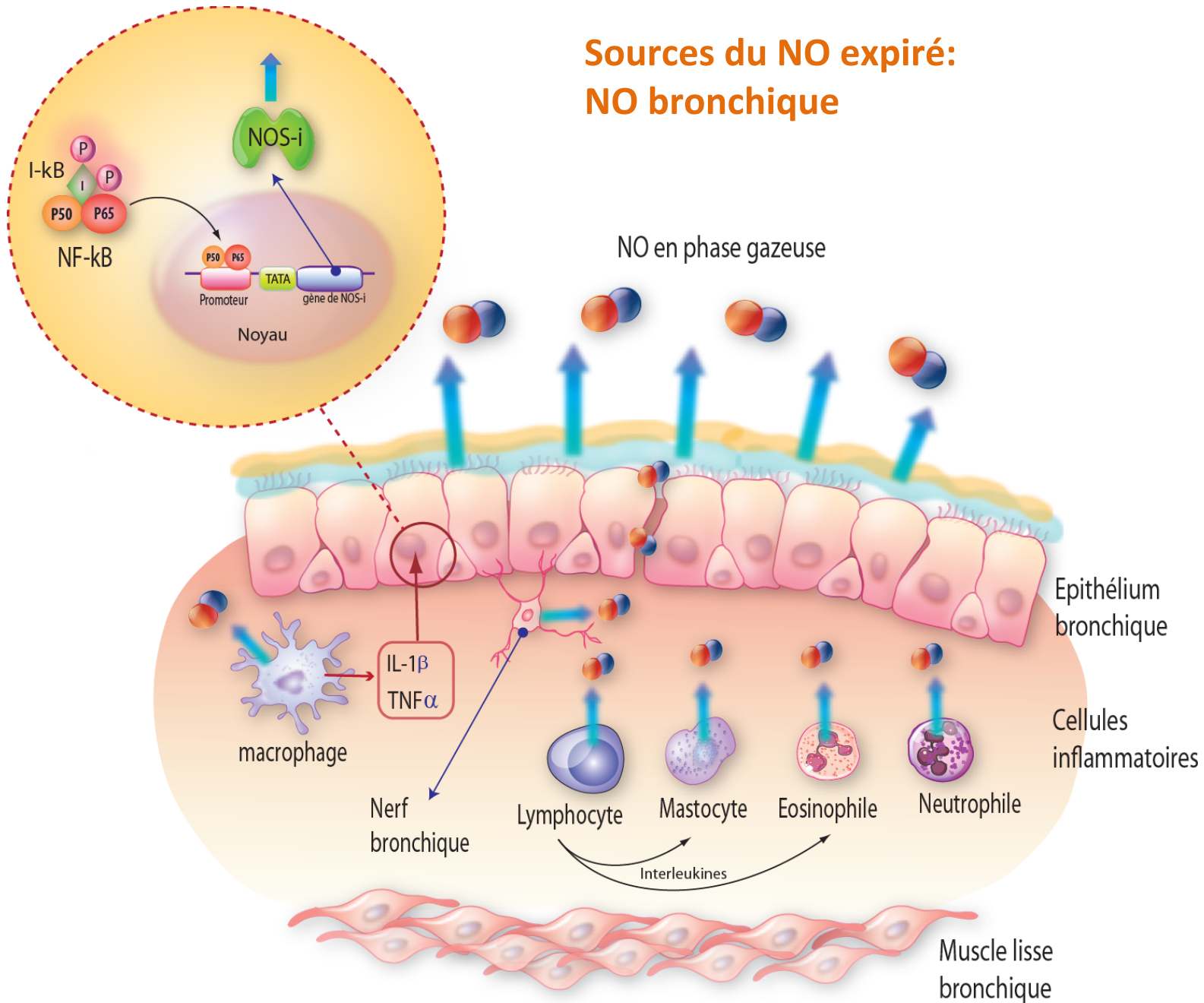
(3) Tillie-Leblond C, Goard P. Conférence d'experts SPLF 2007 Asthme et Allergie. Introduction pour le texte long. *Rev Mal Respir* 2007;24:755-754

Cascade inflammatoire de l'asthme



Adapted from Barnes PJ. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123:196-204.

Sources du NO expiré: NO bronchique



NIOX MINO®

Maintenance et étalonnage automatisés et contrôlés.



Vider ses poumons



*Inspirer profondément par le
filtre jetable*



Expirer par le filtre



Suivre la procédure et afficher les résultats sur l'écran du NIOX MINO (ou utiliser l'interface graphique sur écran d'ordinateur). Le résultat de la mesure est disponible au moment de votre mesure.

NO , inflammation pulmonaire et asthme

- Une inflammation pulmonaire aigue ou chronique augmente la concentration de FeNO
- Il existe plusieurs types d'inflammation dans l'asthme

Definition of asthma



Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation.

It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation.

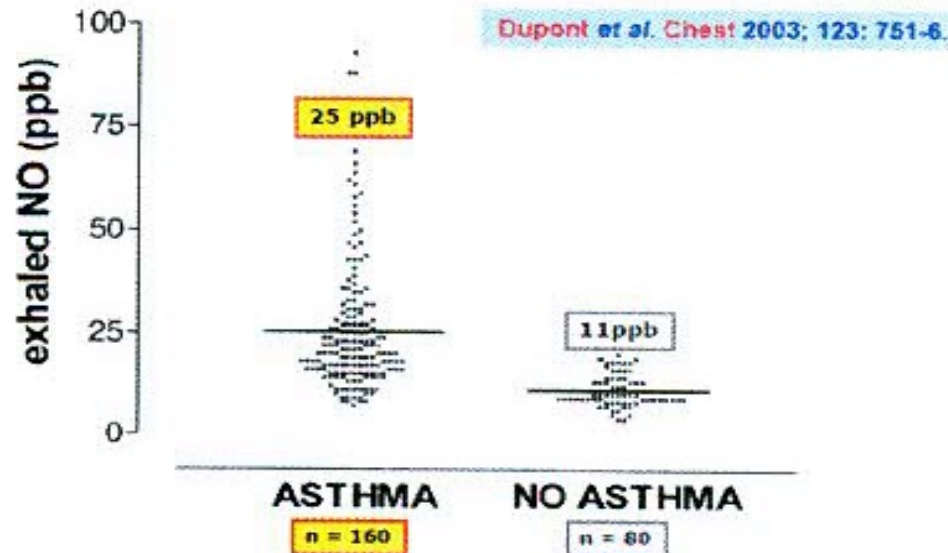


NEW!

Valeur prédictive de FeNO pour diagnostiquer l'asthme

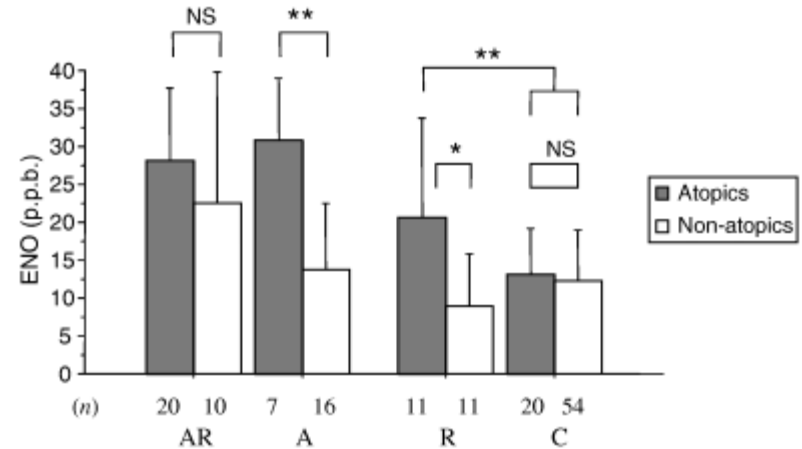
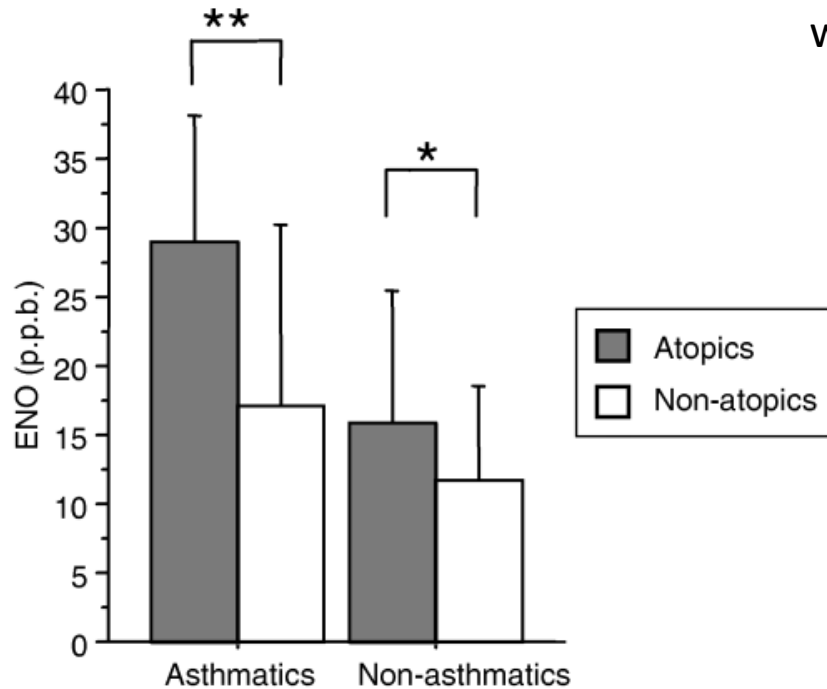
NO et asthme

Tous les sujets avec des valeurs de NO expiré élevées sont-ils asthmatiques ?



FeNO: VALEUR DIAGNOSTIQUE ?

53 asthmatics without corticosteroid treatment
and 96 non-asthmatics
were invited to perform eNO and skin prick tests



*Jouaville LF Clin Exp Allergy
2003 Nov;33(11):1506-11.*

Le déterminant principal de
l'augmentation de la FE_{NO} est
l'atopie

NO et asthme

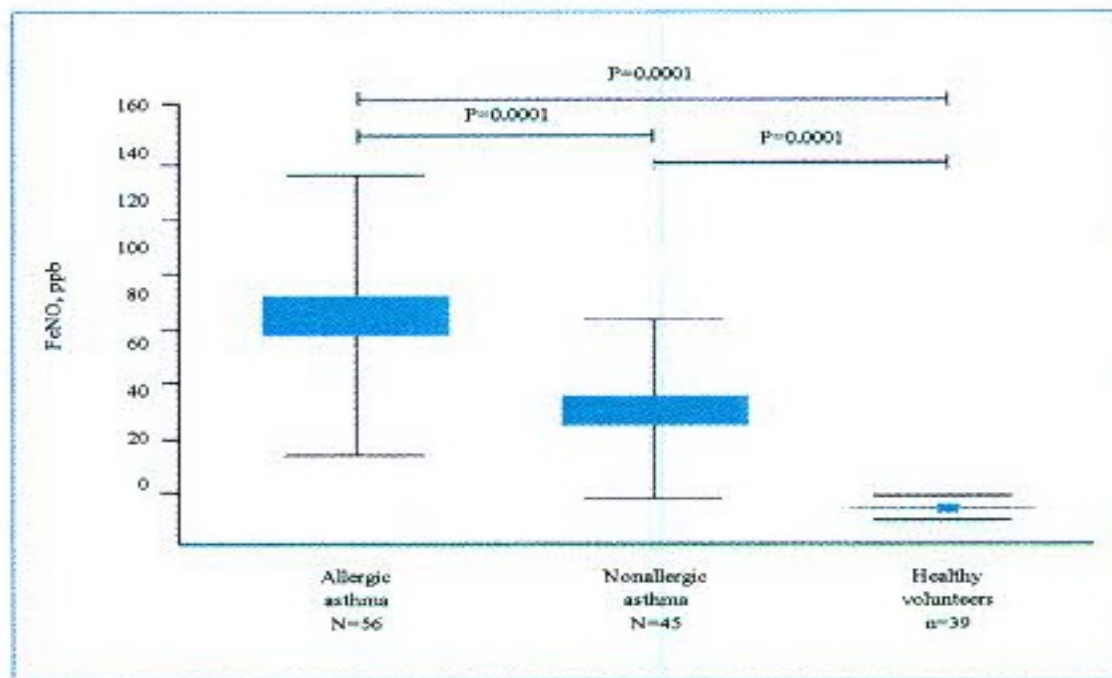
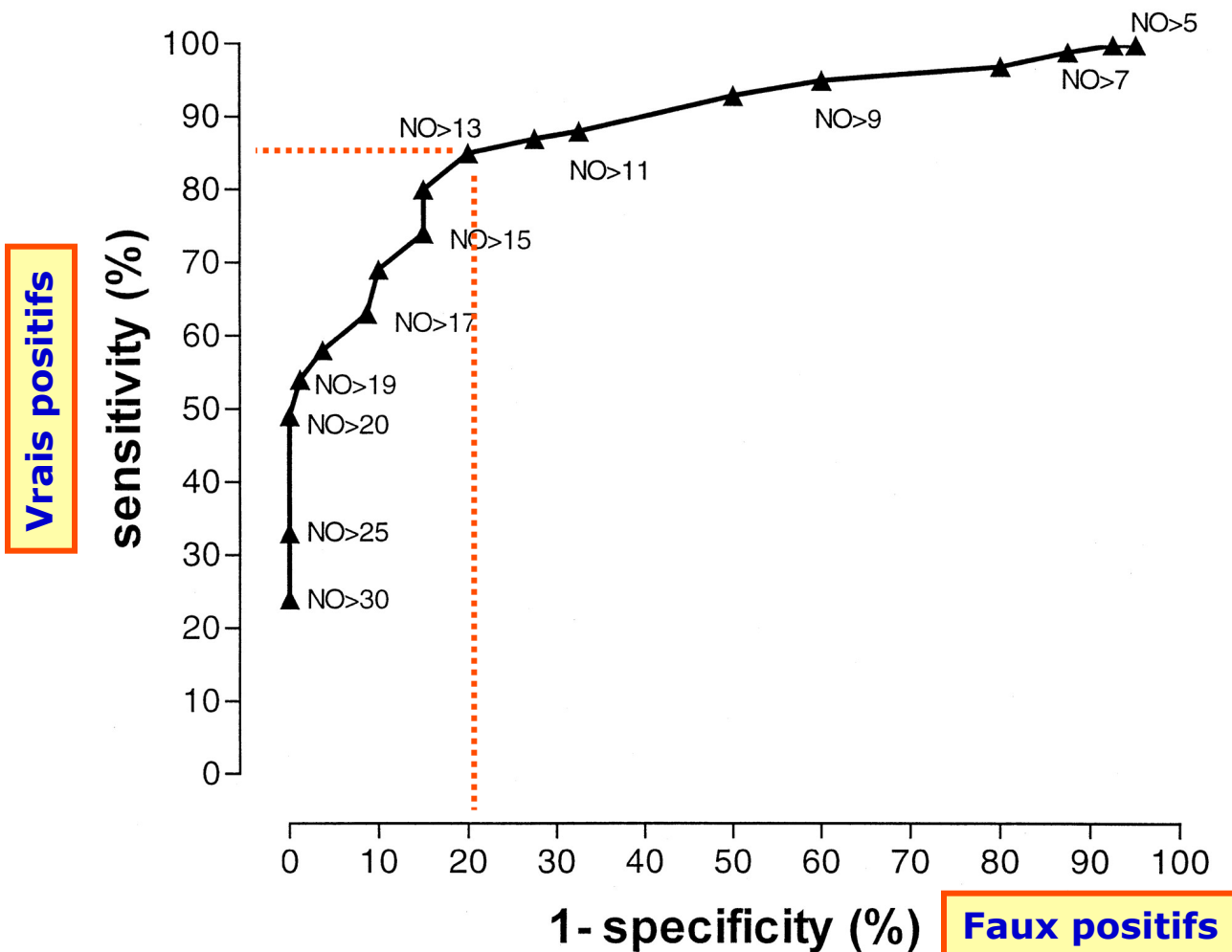


Figure from Zietkowski et al. With permission: Zietkowski et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):239-246.

NO exhalé et asthme



Dupont *et al.* Chest 2003; 123: 751-6.



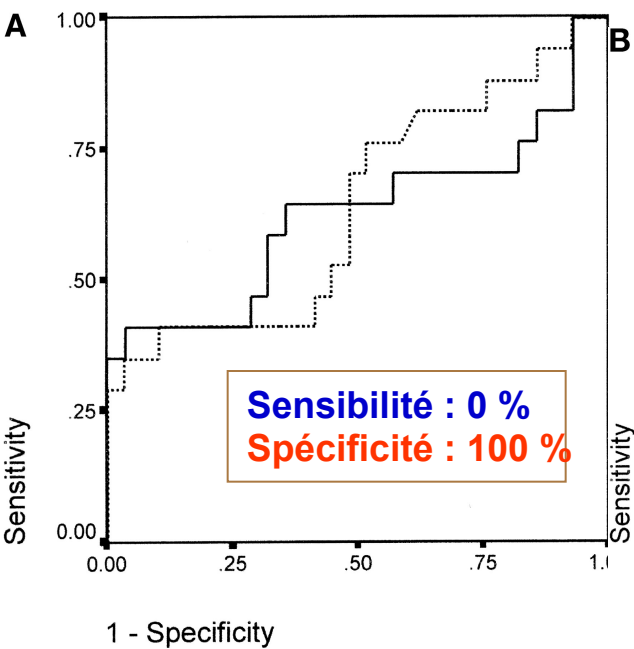
Diagnosing Asthma

Comparisons between Exhaled Nitric Oxide Measurements and Conventional Tests

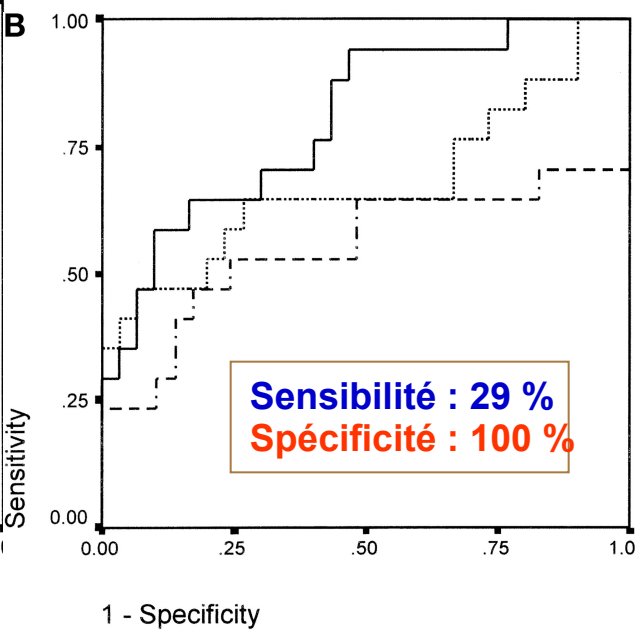
Andrew D. Smith, Jan O. Cowan, Sue Filsell, Chris McLachlan, Gabrielle Monti-Sheehan, Pamela Jackson, and D. Robin Taylor



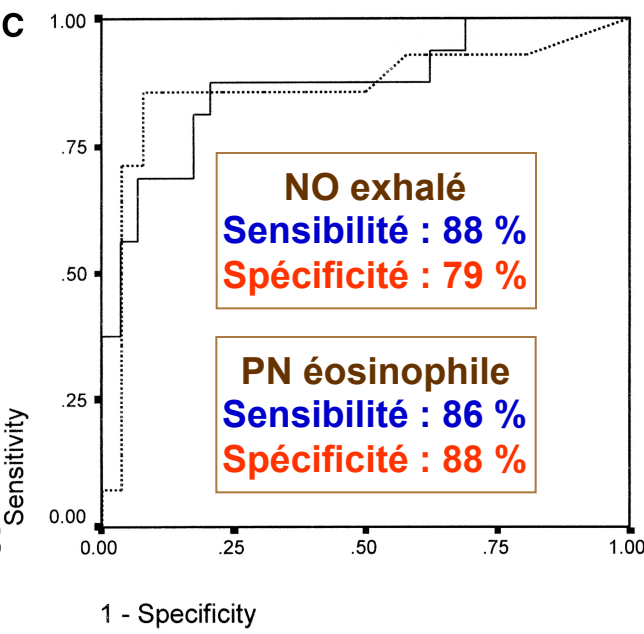
DEP



VEMS – VEMS/CVF



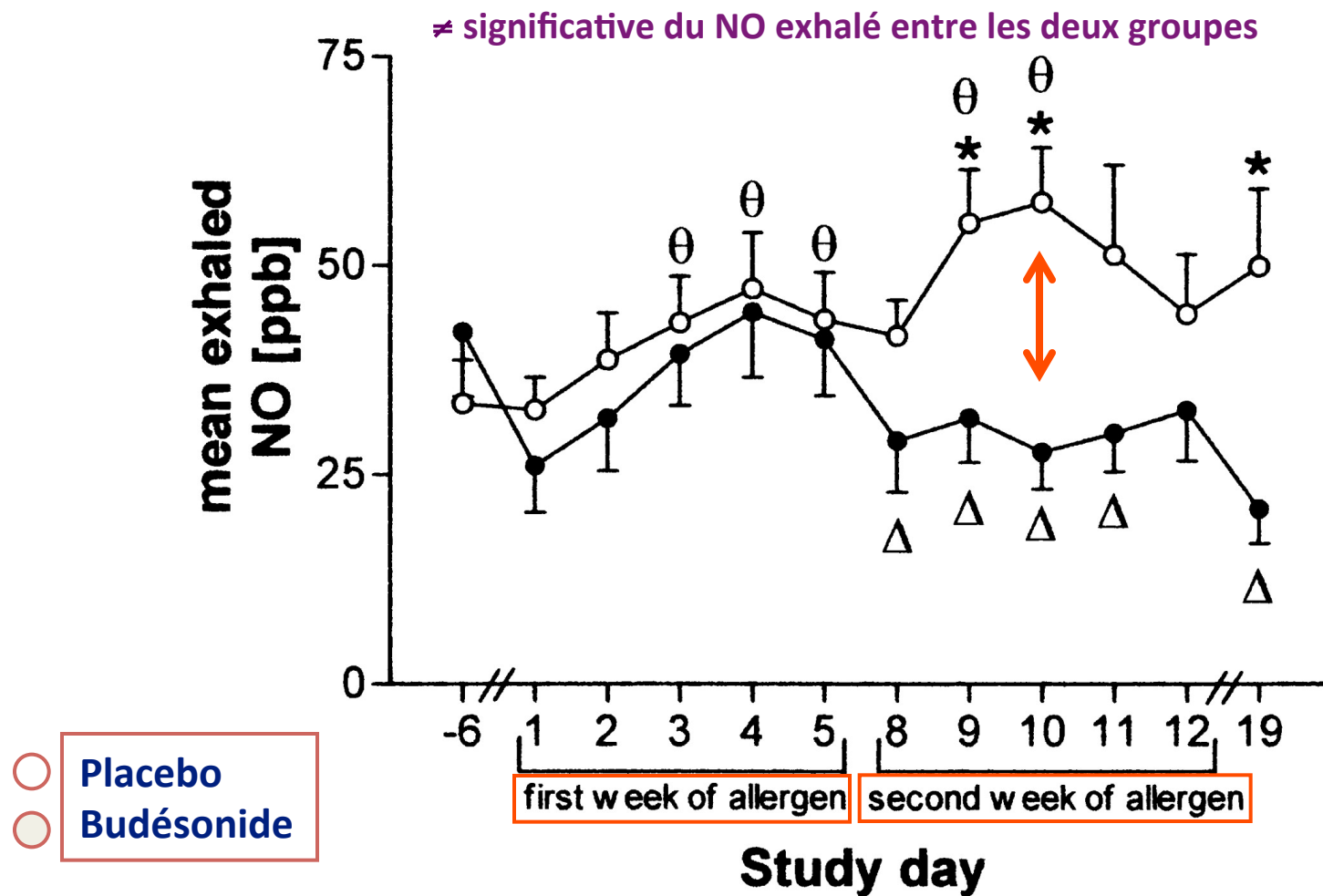
NO exhalé - Eosino



Smith *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 473-8.

Valeur prédictive du FeNO sur la réponse aux corticoïdes

Forte variabilité de la réponse
individuelle = le patient est son
propre témoin

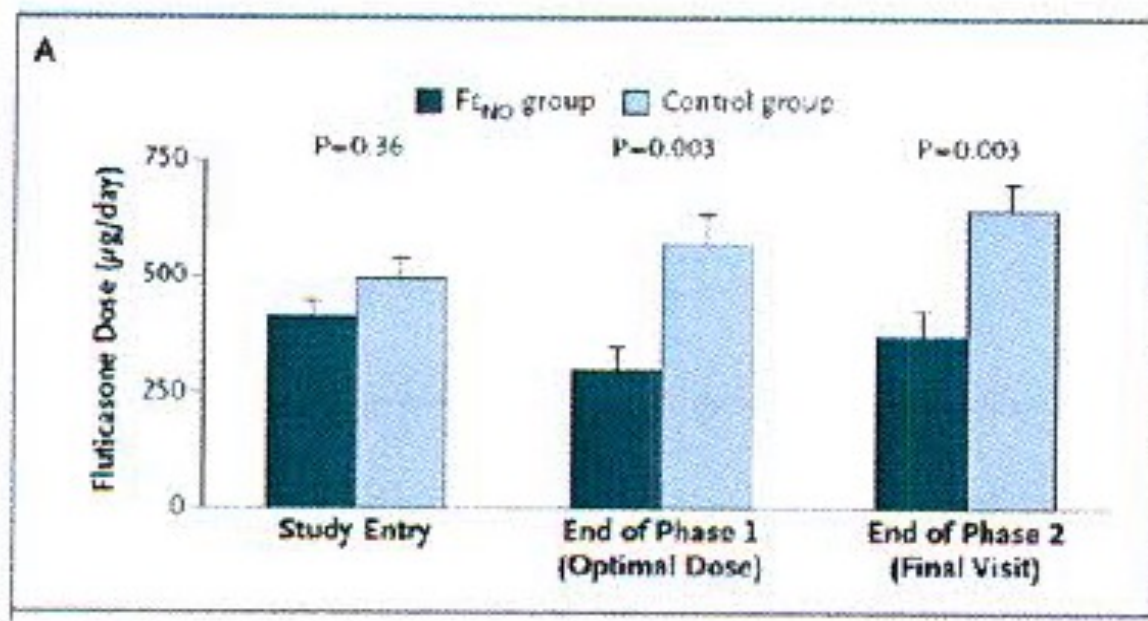


de Kluijver *et al.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 294-300.



NO exhalé et contrôle de l'asthme

La mesure du NO permet-elle d'ajuster la corticothérapie à l'état du malade ?



Smith et al. N Engl J Med 2005; 352: 2163-73.

Indications	Seuil (ppb)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)	Auteurs (Réf)
Diagnostic d'asthme chez des personnes avec						
des symptômes respiratoires non spécifiques	20	88	79	70	92	Smith et al. (37)
une toux chronique	30	75	87	60	93	Chatkin et al. (38)
idem	40	88	83	73	93	Kowal et al. (39)
idem	32	86	76	47	95	Oh et al. (40)
Réponses aux glucocorticoïdes chez des personnes avec						
des symptômes respiratoires non spécifiques	47	82	91	82	91	Smith et al. (41)
une toux chronique	38	90	85	90	85	Hahn et al. (42)
un asthme sévère	30	88	91	88	91	Pérez de Llano et al. (43)

Recommandation ATS 2011

Valeurs seuils



Adultes

Enfants < 12 ans

50 ppb

35 ppb

25 ppb

20 ppb

Présence d'une inflammation
éosinophilique
Prédiction de réponse aux CI

Interprétation avec prudence.
Prise en compte d'autres
critères cliniques

Absence d'inflammation
éosinophilique

Recommendation ATS 2011

Le sujet est son propre contrôle



An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F_{ENO}) for Clinical Applications

Interpretation of Exhaled Nitric Oxide for Clinical Applications

Rand A. Dweik, Peter B. Boggs, Sergi C. Erzurum, Charles G. Irwin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer, Robin Taylor, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (Fuo) for Clinical Applications

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, MAY 2011

Background: Measurement of fractional nitric oxide (F_{NO}) concentration is a noninvasive, reproducible, and sensitive method for quantifying airway inflammation, especially in asthma.

CONTENTS

[illegible]

Background: Measurement of functional residual capacity (FRC) concentrations is valuable in the study of gas exchange. The technique that provides the most reliable and accurate measurement of FRC is the helium dilution method and the use of sealed and unsealed gas sources for accurate results. However, the use of unsealed gas sources is associated with a number of safety concerns. While FRC measurements are important for clinical research, there is a need for a method that is appropriate for use in the workplace.

Methods: In a clinical trial, the authors evaluated evidence for the interpretation of FRC measurements to ensure based evidence that has occurred in the workplace setting.

Results: The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting. The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting. The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting.

Conclusions: The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting. The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting. The authors found that the use of FRC measurements is a valid method to estimate a respiratory volume, or baseline volume, in the workplace setting.

Keywords: nitric oxide; asthma; inflammation; airway disease; clinical application

EXECUTIVE SUMMARY

Nitric oxide (NO) is now recognized as a biological mediator in animals and humans. NO is produced by the human lung and is present in the exhaled breath. It has been implicated in the pathophysiology of lung diseases, including asthma. The measurement of exhaled NO has been standardized for clinical use. Numerous studies have provided evidence regarding the application of NO measurements in clinical practice, together with various NO measurement characteristics and the strengths and weaknesses of the performance characteristics. Based on this evidence, this Clinical Practice Guideline of the test. Based on this evidence, this Clinical Practice Guideline of the test. Based on this evidence, this Clinical Practice Guideline of the test.

EVIDENCE QUALITY AND RECOMMENDATIONS

Mesure 1

Mesure 2

Diminution > 20%
→ **Amélioration**

Augmentation > 20%
→ Détérioration

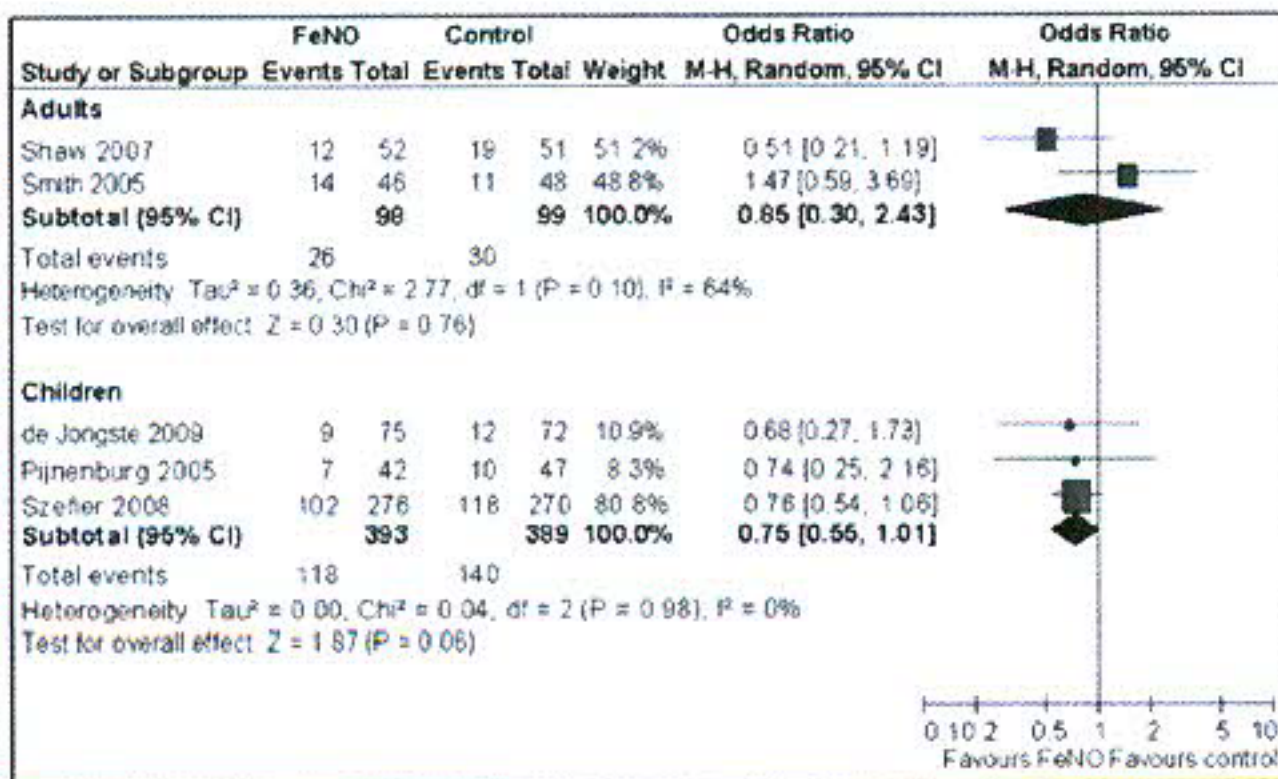
Diminution > 10 ppb
→ Amélioration

**Augmentation > 10 ppb
→ Détérioration**

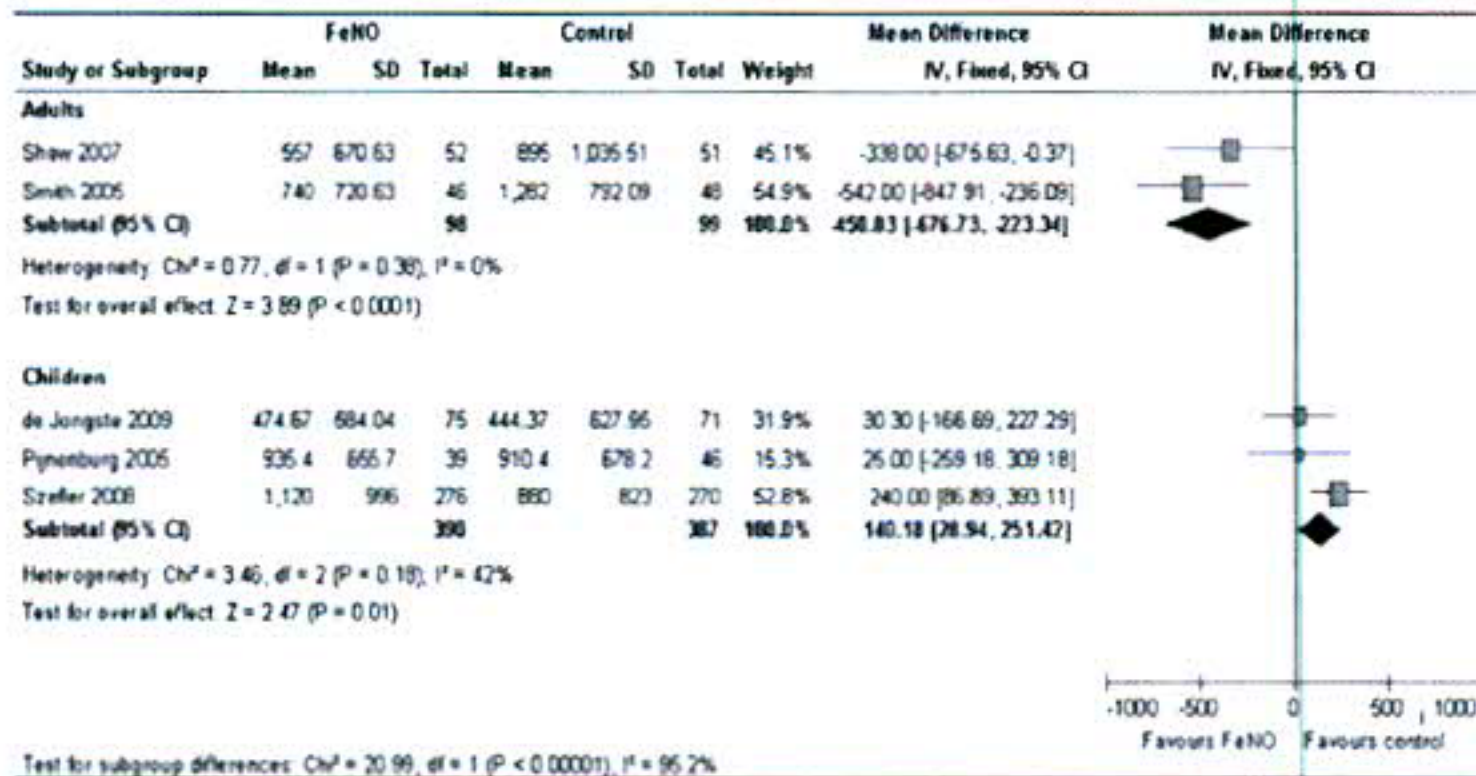
50 ppb

Résultat de base
(Mesure 1)

META-ANALYSE FeNO & EXACERBATIONS



META-ANALYSE FeNO & DOSE DE CSI





Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS — ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society



Place de la mesure du NO expiré dans l'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme. Mise au point et position de la Société de pneumologie de langue française

A.T. Dinh-Xuan^{a,b,*}, I. Annesi-Maesano^{a,c},
P. Berger^{a,d}, A. Chambellan^{a,e}, P. Chanez^{a,f},
T. Chinet^{a,g}, B. Degano^{a,h}, C. Delclaux^{a,i},
V. Demange^{a,j}, A. Didier^{a,k}, G. Garcia^{a,l},
A. Magnan^{a,m}, B. Mahut^{a,n}, N. Roche^{a,o}

L'asthme est suspecté (sans avoir été formellement diagnostiqué) chez un patient ayant :

- des symptômes atypiques ou dont la description est floue (avec ou sans atopie, avec ou sans hyperréactivité bronchique connue) :
 - des valeurs élevées* de FE_{NO} renforcent le diagnostic d'asthme.
 - des valeurs basses de FE_{NO} ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'asthme
- des symptômes typiques
 - des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité d'un asthme allergique
 - des valeurs normales ou basses de FE_{NO} réduisent la probabilité de l'existence d'une sensibilisation à un allergène présent dans l'environnement du patient

L'asthme est connu, mais non contrôlé, chez un patient n'ayant pas encore reçu (ou recevant de faibles doses) de corticoïdes inhalés

- des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité de l'efficacité de la corticothérapie (instauration ou augmentation de la posologie) ou de la prise en charge d'une mauvaise observance
- des valeurs normales ou basses de FE_{NO} n'excluent pas le test thérapeutique aux corticoïdes inhalés

L'asthme est connu, et contrôlé, chez un patient traité par corticoïdes inhalés

- des valeurs élevées de FE_{NO} sont en faveur du maintien des doses de corticoïdes inhalés si celles-ci sont intermédiaires ou fortes**, mais ne doivent pas inciter à augmenter la posologie chez les malades recevant de faibles doses de corticoïdes inhalés
- des valeurs intermédiaires ou basses de FE_{NO} sont en faveur d'une diminution de la corticothérapie inhalée chez les malades recevant de fortes doses de corticoïdes inhalés et sont contre une augmentation de la corticothérapie chez des malades recevant de faibles doses de corticoïdes inhalés.

L'asthme est connu, mais non contrôlé, chez un patient déjà traité par des corticoïdes inhalés à doses maximales

- des valeurs élevées de FE_{NO} renforcent la probabilité d'un traitement efficace par les anti-IgE.

AU CABINET

- 137 asthmatiques: 67 non contrôlés et 70 contrôlés (GINA 2014)
- Mesure de FeNO: seuil < 25 ppb et > 50 ppb
- Il reste une zone d'ombre entre 25 et 50ppb
- Sensibilité = 73,3%
- Spécificité = 86 %
- V.P.P. = 82%
- V.P.N. = 78 %

PLACE DU FeNO DANS la BPCO

La FeNO PERMET DE CARACTERISER L'INFLAMMATION **DES VOIES AERIENNES DANS LA BPCO**

- 200 patients BPCO âgés de 40 ans et plus
- - stade I : 13%, stade II : 40%, stade III : 39%, stade IV: 8%
- -32% de ces patients étaient classés BPCO + asthme, 26% BPCO emphysème pur, 42% autre type
- Le FeNO moyen était de 15 ppb
- 89% des patients avait un FeNO < 25,
- 8% un FeNO entre 25 et 50,
- et 3% un FeNO > 50 pbb
- Le pourcentage des patients avec un FeNO intermédiaire ou élevé, était plus élevé dans les patients qui avaient BPCO + asthme, comparé aux patients BPCO ou emphysème pur

Le FeNO est utile dans la BPCO pour:

Identifier les patients BPCO avec une inflammation des voies aériennes pouvant bénéficier d'une réponse aux corticoïdes inhalés.

Évaluer la réponse aux CSI

Dépister les BPCO + asthme (O.C.A.S.)

Evaluer l'obstruction bronchique

Modélisations de l'impact économique de la mesure de FeNO

- 3 études
 - Allemagne
 - Royaume-Uni
 - France
- 2 problématiques dans chacune
 - Diagnostic
 - Suivi

Modélisations de l'impact économique de la mesure de FeNO

- 3 études
 - Allemagne
 - Royaume-Uni
 - France
- 2 problématiques dans chacune
 - Diagnostic
 - Suivi

Résultats

Pays	Procédure	Gain
Royaume Uni	Diagnostic	-43 £ (+ 42 £ si FeNO + spirométrie)
	Suivi	-341 (-554 £ pour modérés-sévères) +0.06-0.004 QALYs
Allemagne	Diagnostic	+12 € (+18 € si FeNO + spirométrie)
	Suivi	-30 € (-160 € pour modérés-sévères) +0,055 QALYs
France	Diagnostic	-4,21 € (+9,57 € si FeNO + spirométrie)
	Suivi	-338 € (-543 € pour modérés-sévères) +0,004 QALY

Remboursement de la mesure du NO dans les pays Européens

Czech Republic	Consumption/cost may not increase > 7% per clinician or clinic/yr. Exceeding measurements are not reimbursed.
Denmark	Reimbursement for adults, not children
Finland	Adoption still reduced by main Finnish KOL insisting 2 measurements are needed per patient and visit (as per ERS/ATS guidelines).
Italy	Only 2 of the 20 regions have regional reimbursement. Lazio (€15) and Piemonte (€26.75)
Norway	Reimbursement for children, not adults. Level lowered July 1 st 2010, from 300 NOK to 200 NOK.
Portugal	Early approval for reimbursement, but limited clinical usage.
P.R. China	PPT in 15 of 32 regions.
South Africa	Code established, but in reality not yet in use due to political struggle. Not expected to be in use before long.
Switzerland	High reimbursement level (based on 2 measurements, but in reality only one is conducted); 60 CHF (adults), 83 CHF (children)
The Netherlands	Very high penetration of specialist market

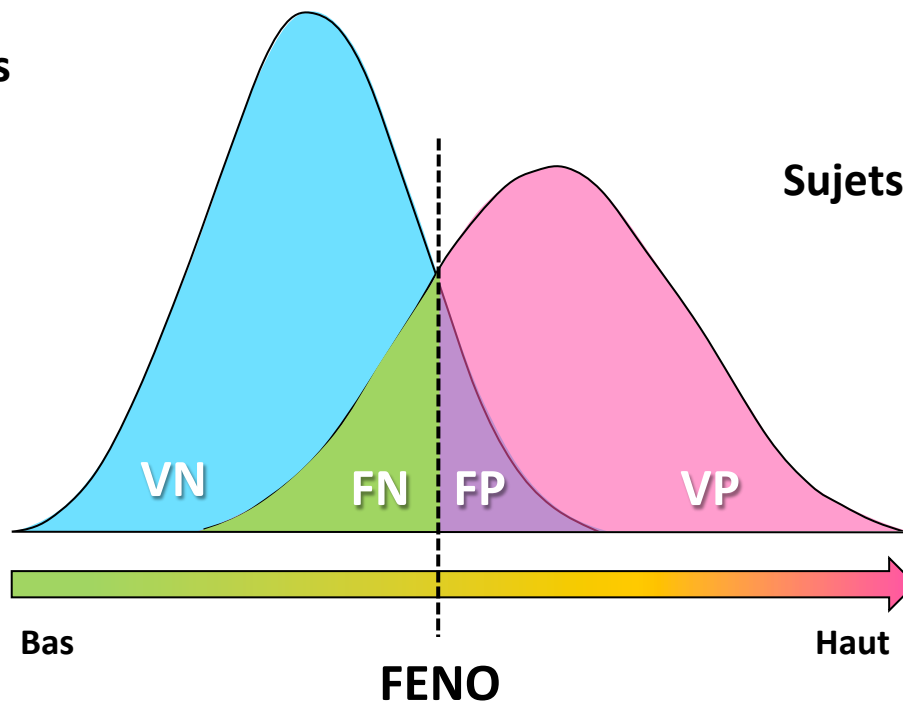


CONCLUSION

- La FeNO: Marqueur de l'inflammation bronchique eosinophile/Th2 allergie.
- Asthme: la FeNO contribue au diagnostic, à l'observance, au contrôle, à l'épargne des corticoides .
- La FeNO améliore cout/efficacité de la prise en charge habituelle de l'asthme
- BPCO: la FeNO a de l'avenir

Sujets sains

Sujets asthmatiques



Prévalence de l'Asthme

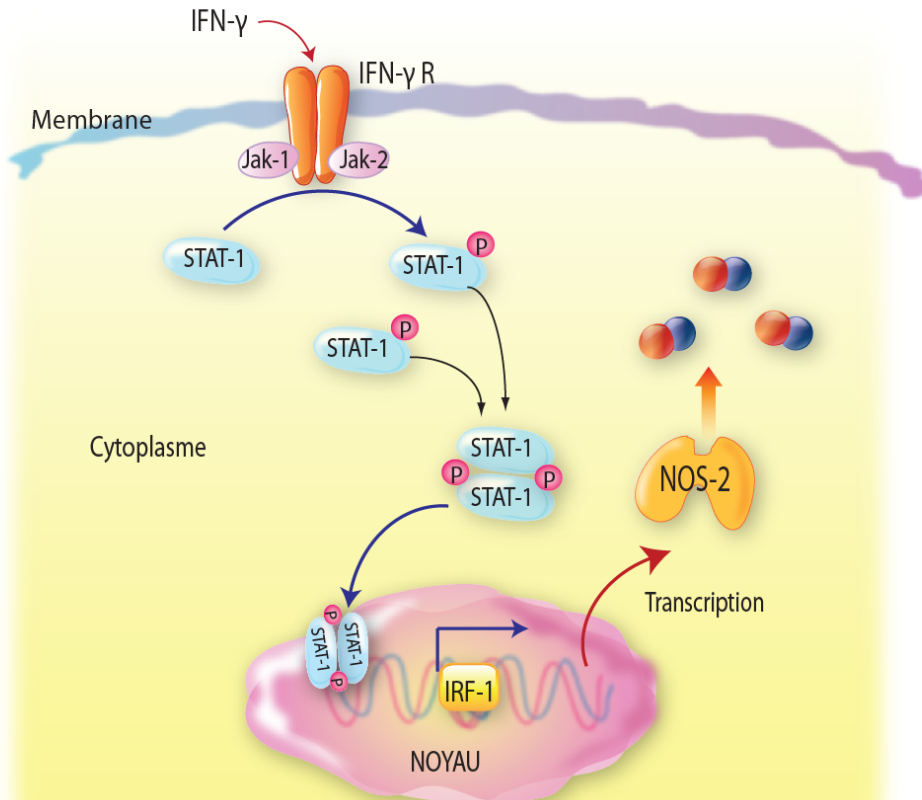
- Dans le monde : (1)
 - 235 millions d'asthmatiques
 - Maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant
- En France : Prévalence (2)
 - 3 millions d'asthmatiques
 - 6 à 7 % des adultes
 - > 10 % des enfants de moins 10 ans
 - x 2 les 20 dernières années
 - 1000 décès / an < 65 ans
 - 600 000 journées d'hospitalisation
 - 7 000 000 journées d'arrêt de travail

**maladie chronique
fréquente,
en augmentation ,
touchant des
populations jeunes**

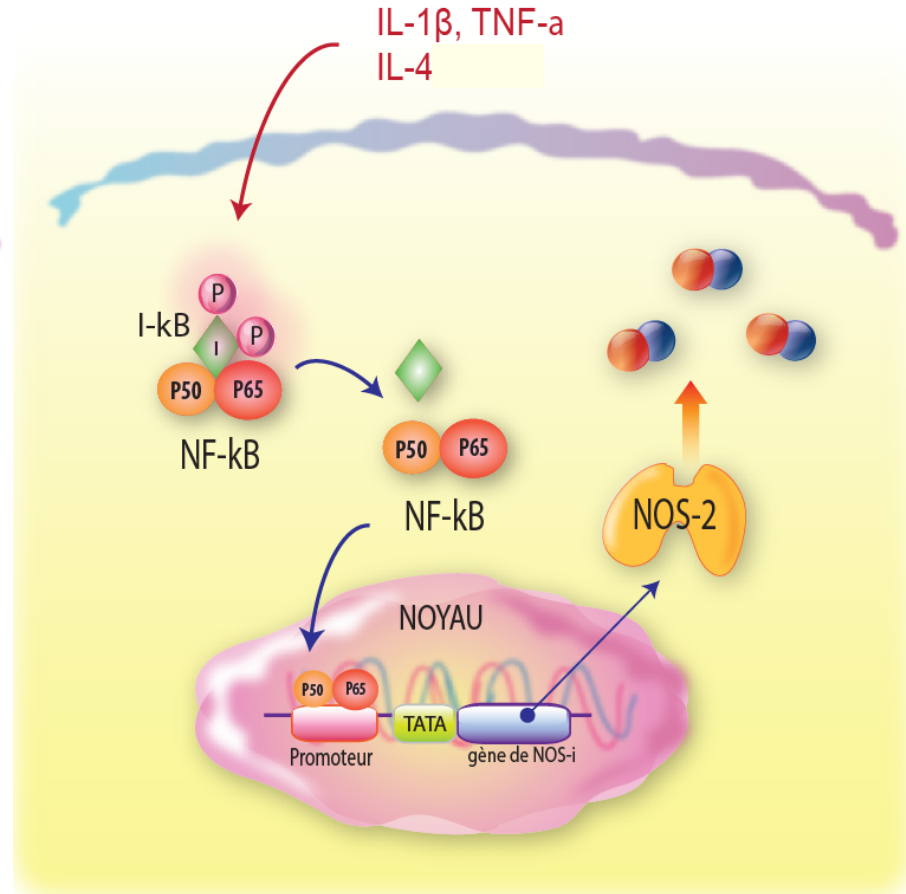
(1) OMS. Asthme. Aide-mémoire N°307. Mai 2011

(2) Delmas MC, et al. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. Rev Mal Respir 2010;27:151-9.

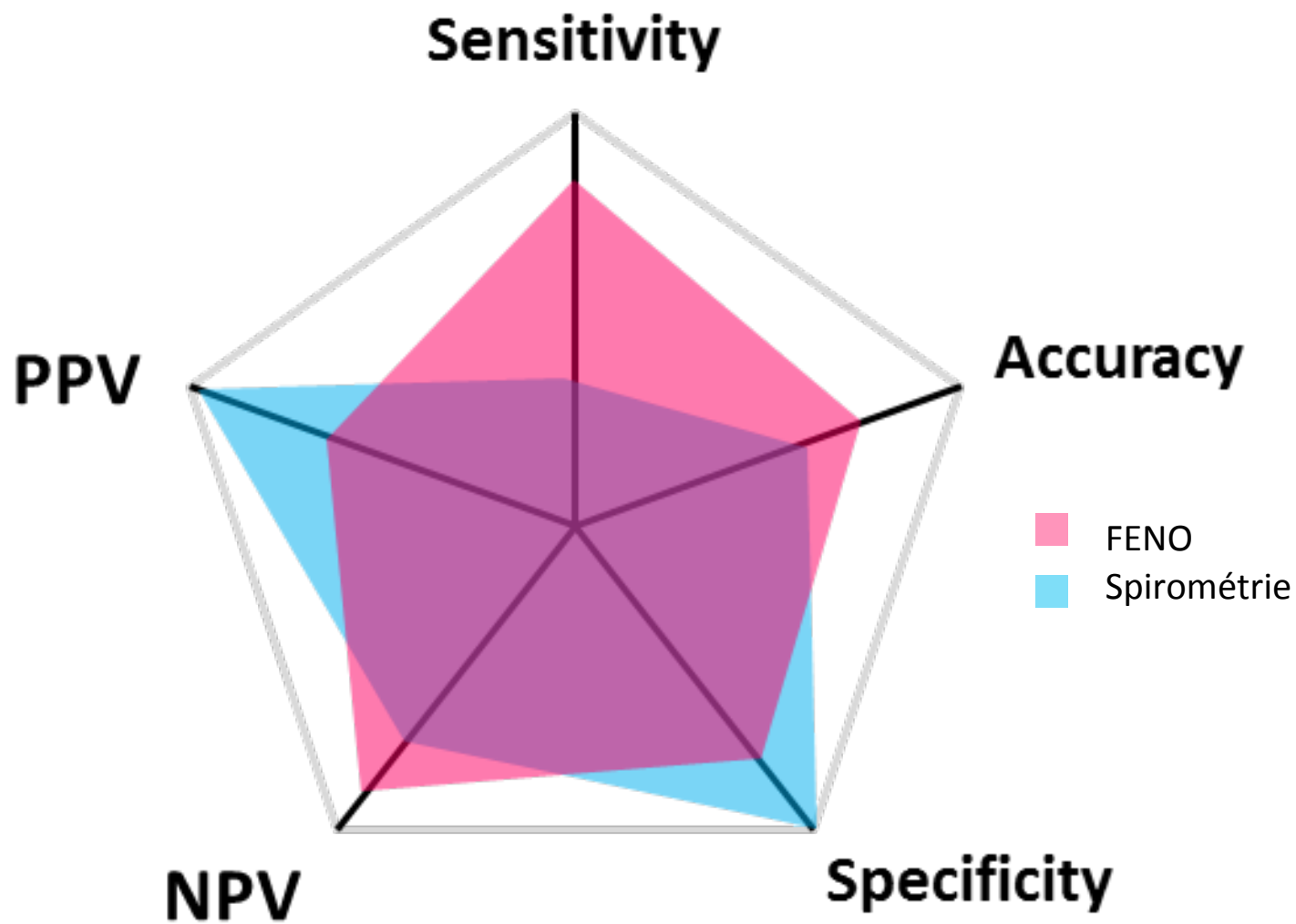
RÉGULATION DE LA NOS INDUCTIBLE



Macrophage



Cellules épithéliales



LA SCLERODERMIE

La CaNO permet de prédire la
détérioration de la fonction
respiratoire et d'initier le traitement

Impact médico-économique possible de la mesure du NO expiré

- Diagnostic

- Éviter des consultations ou explorations inutiles
Spirométrie, métacholine, imagerie
 - Inutile si diagnostic exclu ou certain a priori

- Suivi

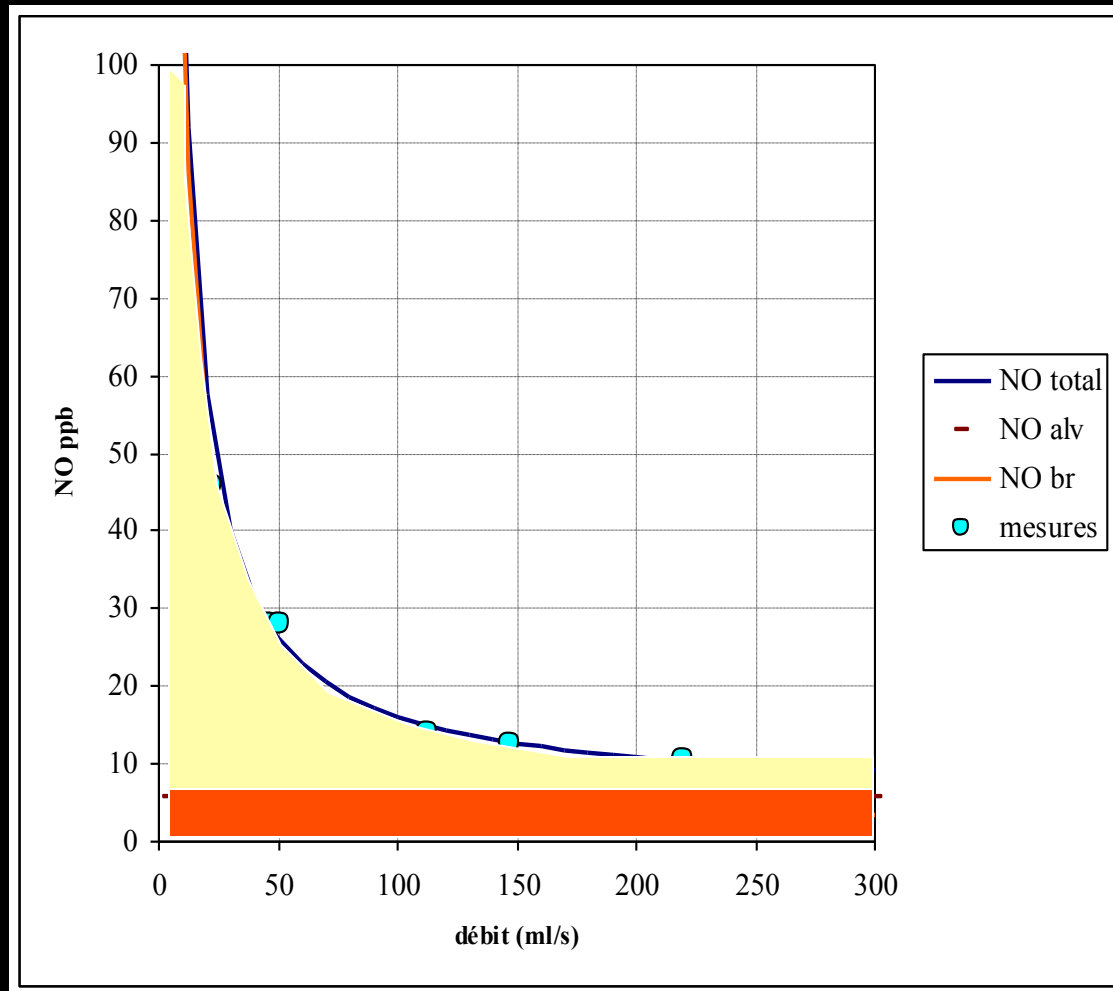
- Meilleure adaptation du traitement
 - Plus grande efficacité
 - Meilleurs rapports coût-efficacité, coût-utilité
 - Coûts directs
 - Exacerbations, consommation de médicaments et soins
 - Coût indirect : productivité
 - Utilité : qualité de vie (QALY), jours sans symptômes
 - Moins d'effets adverses

Données intégrées ⇐ Etudes cliniques

- Diagnostic : coûts et performances des procédures
 - FeNO +/- spirométrie,
 - Spirométrie, réversibilité, variabilité DEP, provocation, expectoration induite
- Suivi : coûts et fréquence :
 - Exacerbations, hospitalisations
 - Traitements de fond, consultations

Selon que suivi
FeNO ou non

Relation entre la concentration de NO expiré et le débit expiratoire



Compartiment dont la part décroît avec l'augmentation du débit expiratoire

Compartiment de concentration stable

NO synthases

NOS	constitutives	inductible
Nature	membranaire (E) soluble (N)	soluble
Quantité	10^{-12} M	10^{-9} M
Durée	secondes	heures
Corticoïdes	insensible	inhibition
Calcium	dépendant	indépendant

Coughing
Wheezing
Shortness of breath
Night waking

Peakflow

FEV1/FVC

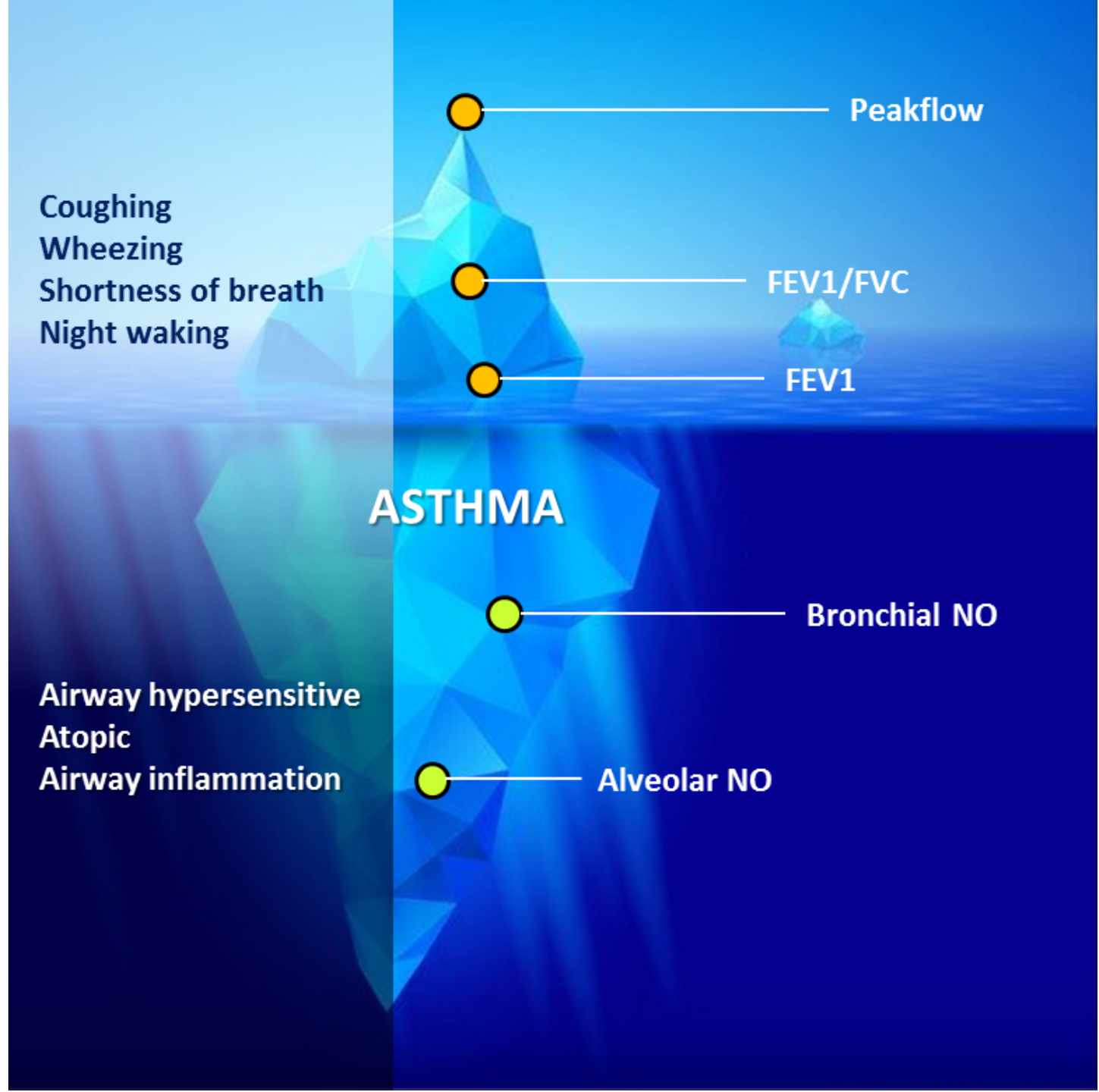
FEV1

ASTHMA

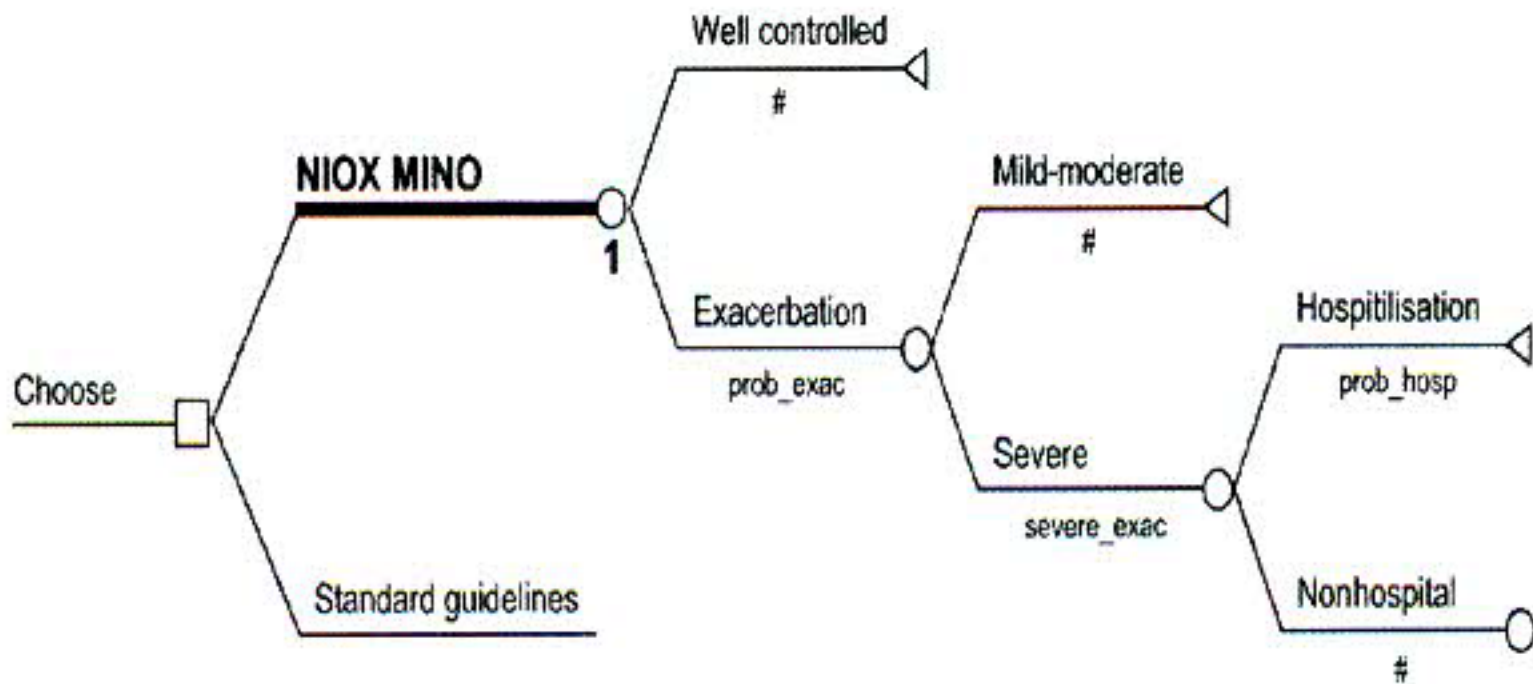
Bronchial NO

Airway hypersensitive
Atopic
Airway inflammation

Alveolar NO

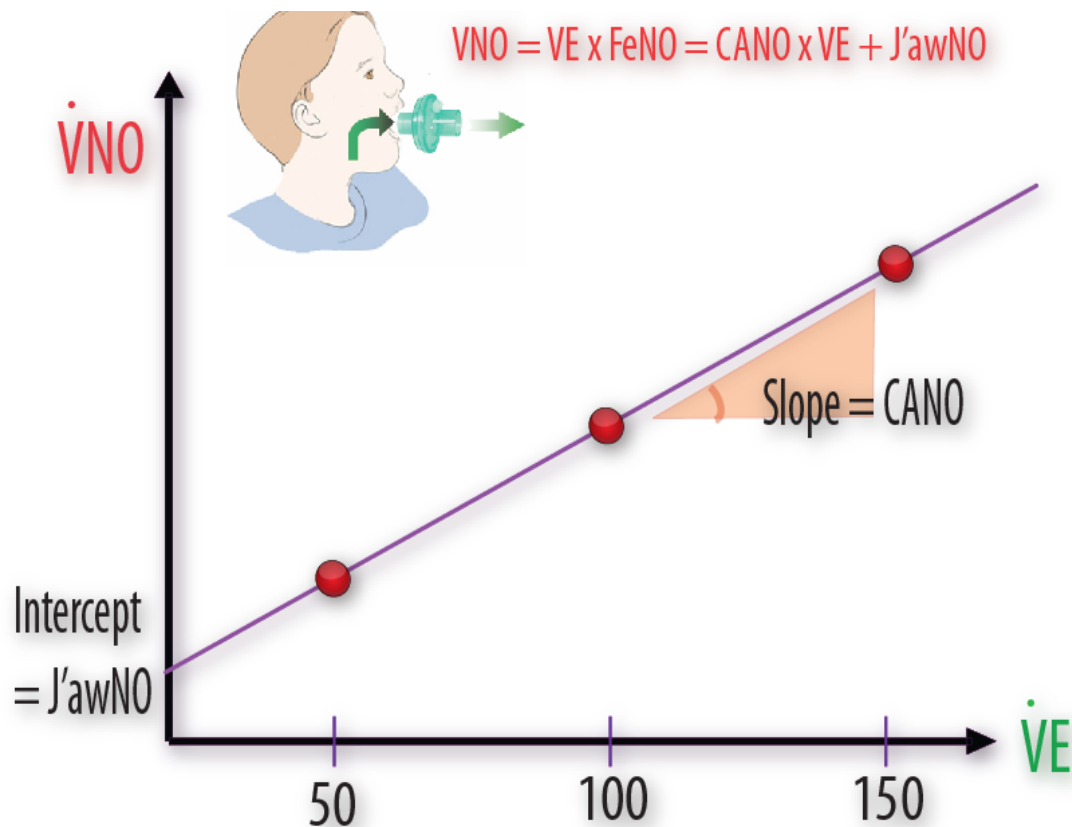
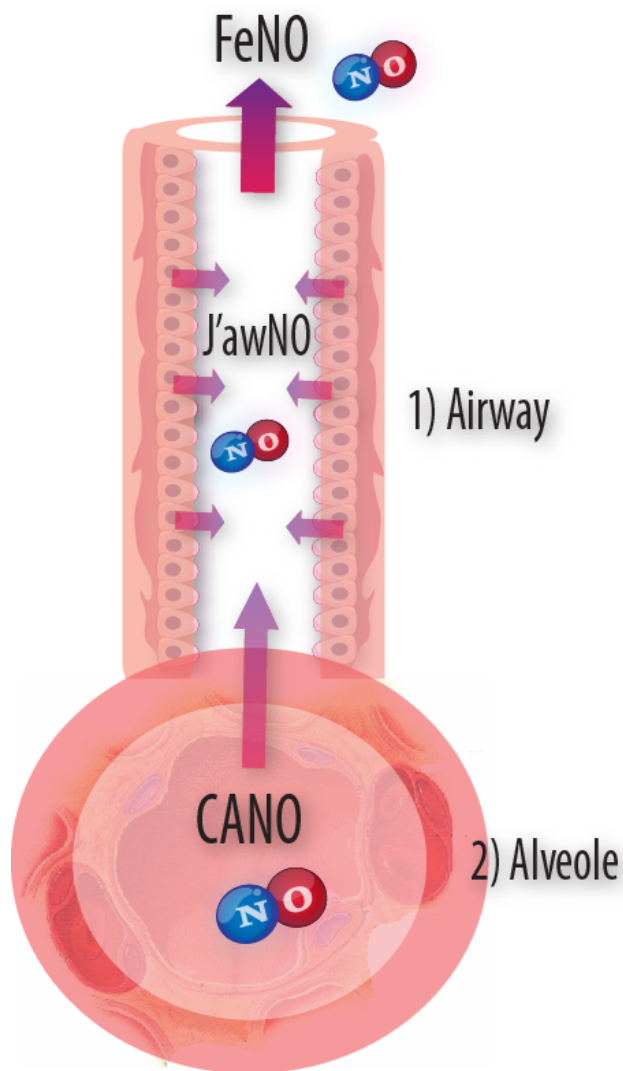


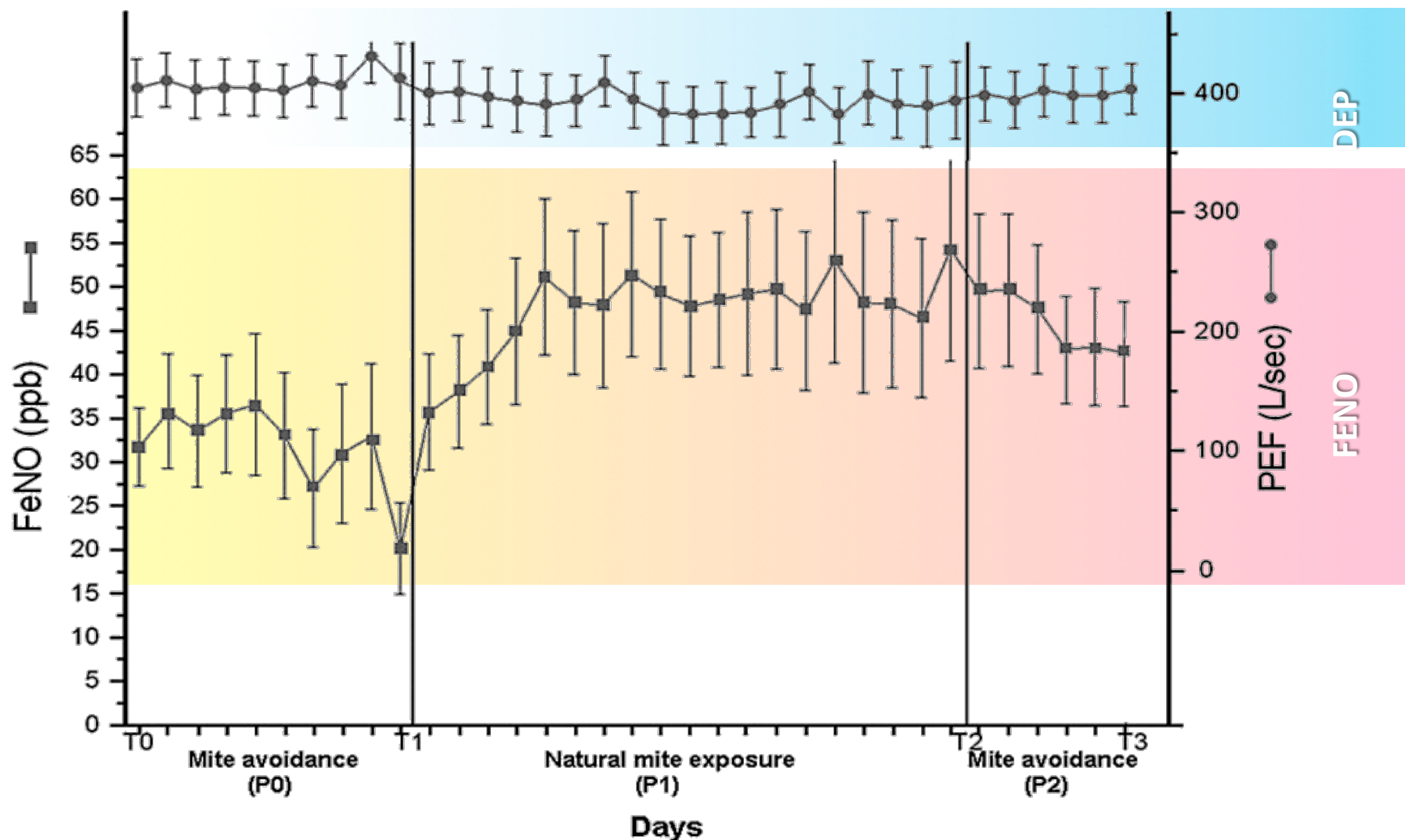
Suivi



Berg Respir Med 2008
Price Allergy 2009
Bousquet PJ soumis

Two compartment model

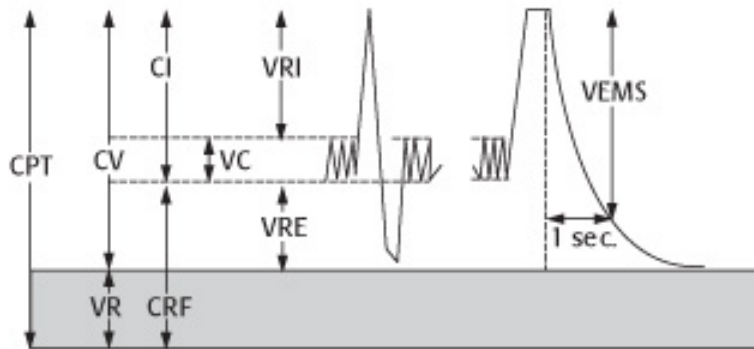




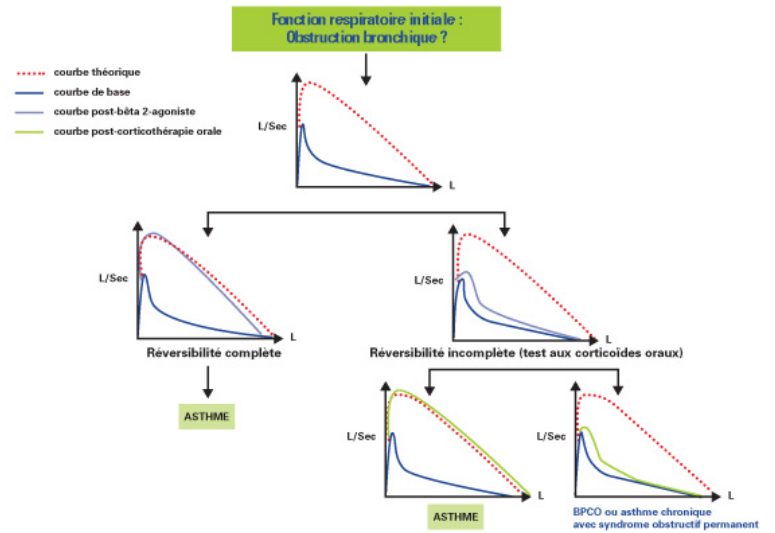
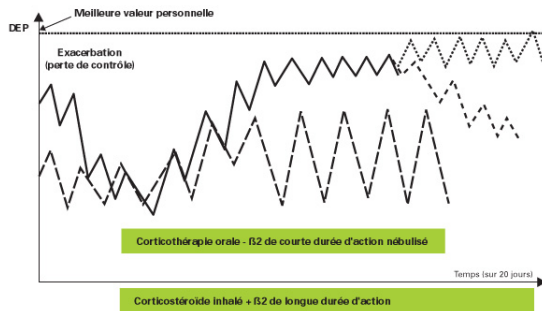
Bodini A, Peroni D, Loiacono A, Costella S, Pigozzi R, Baraldi E, Boner AL, Piacentini GL. Exhaled nitric oxide daily evaluation is effective in monitoring exposure to relevant allergens in asthmatic children. *Chest*. 2007;132(5):1520-5.

Outils pour diagnostiquer l'asthme

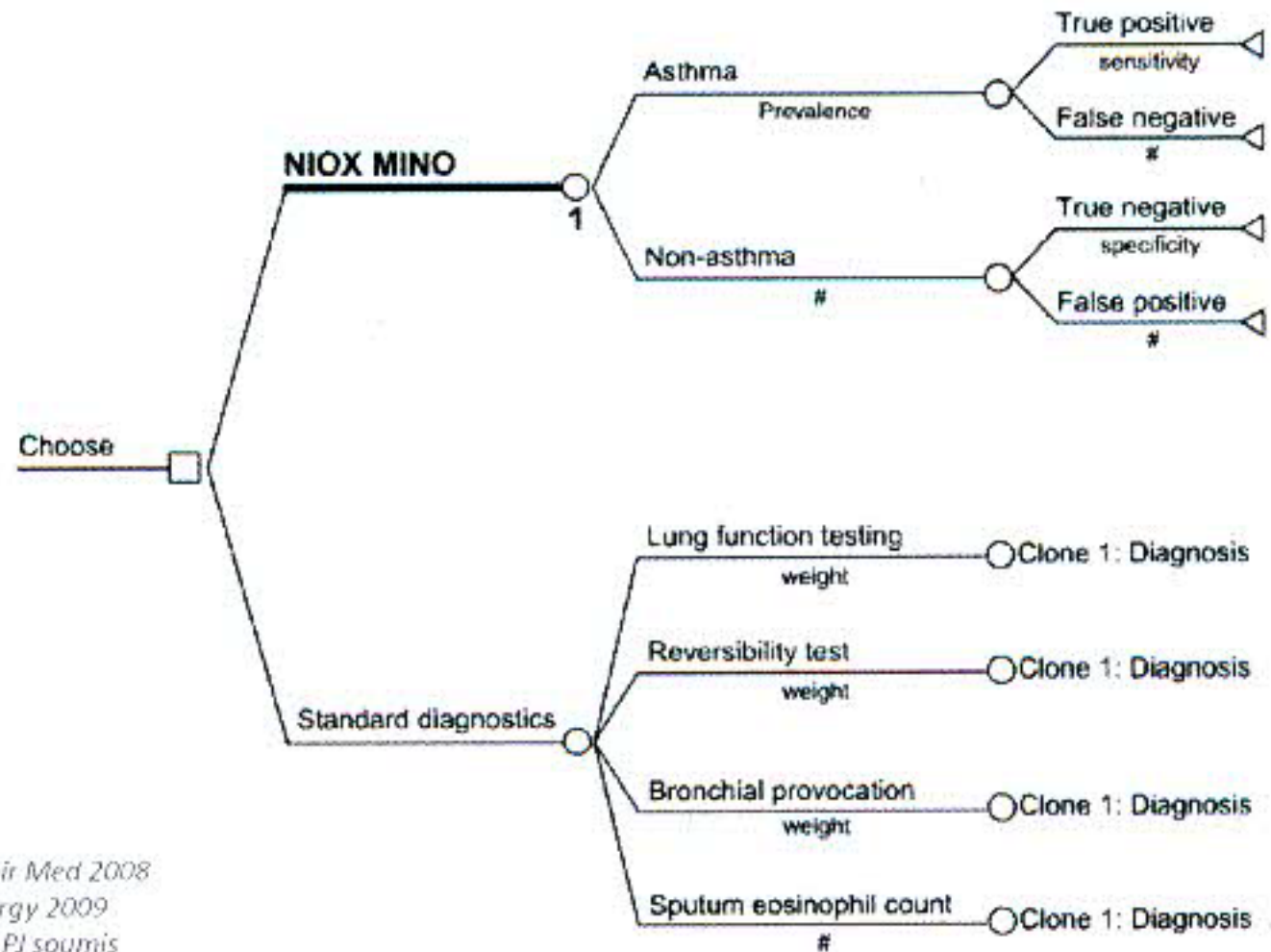
SPIROGRAMME (1)



Exemples d'évolution du DEP



Diagnostic



Berg Respir Med 2008

Price Allergy 2009

Bousquet PJ soumis