



## ARTICLE ORIGINAL

# Etude sur la concentration du monoxyde d'azote (FENO) chez les patients atteints de BPCO

## *Study of nitric oxide concentration (FENO) in patients with COPD*

T. Vo Pham Minh <sup>1</sup>, T. Ta Ba <sup>2</sup>, N. Nguyen Viet <sup>3</sup>

<sup>1</sup>: Faculté de Médecine - Université de Can Tho

<sup>2</sup>: Institut de Médecine Militaire 108 - Ha Noi

<sup>3</sup>: Hôpital National de Pneumologie - Ha Noi, Viet Nam

### SUMMARY

**Introduction.** Nitric oxide (NO) in exhaled air is a good biomarker of airway inflammation in asthma. In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the role of FENO is less well studied.

**Objective.** This study was designed to determine the level of FENO in COPD patients in comparison to patients with asthma and healthy subjects and the correlation between FENO and lung function.

**Methods.** The study was conducted in 106 subjects: 54 patients with COPD, 38 patients with asthma, and 14 healthy subjects. All patients had a clinical examination, chest X ray, and underwent spirometry and FENO measurement.

**Results.** Subjects with COPD had significantly higher values of FENO (19 [14.7-25] ppb) compared to healthy subjects, but lower than asthma patients (19 vs 27.5 ppb,  $p = 0.001$ ). The level of FENO in COPD patients treated with ICS was 15.5 [12.12-18.75] ppb. It was lower than the level of FENO in patients who did not use ICS (15.5 vs 20.5 ppb). Among patients with COPD and asthma, FENO levels were inversely correlated with forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>:  $r = -0.46$ ,  $p = 0.001$ ) and FEV<sub>1</sub>/FVC (forced vital capacity) ratio ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** FENO is an potential marker of airway obstruction and inflammation in patients with COPD.

**KEYWORDS:** COPD, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, inhaled corticosteroids

### RESUME

**Introduction.** Le monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré est un bon biomarqueur inflammatoire des voies aériennes. Chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la FENO est peu étudiée.

**Objectifs.** Cette étude a été réalisée pour évaluer la concentration de la fraction du monoxyde d'azote (FENO) dans l'air exhalé chez les patients atteints de BPCO par rapport aux sujets asthmatiques et sujets sains et la corrélation entre la FENO et le degré d'obstruction bronchique.

**Patients et Méthode.** 106 sujets dont 54 patients atteints de BPCO, 38 patients asthmatiques et 14 sujets sains ont été inclus dans cette étude. Ils ont bénéficié d'un examen clinique, une radiographie thoracique, une spirométrie et d'une mesure de la FENO.

**Résultats.** La FENO moyenne chez les BPCO était 19 (14,7-25) ppb, nettement plus élevée que celle des sujets contrôles et plus basse que chez les patients asthmatiques (19 ppb vs 27,5 ppb;  $p = 0,001$ ). La FENO moyenne chez les BPCO traités par corticostéroïdes inhalés (CSI) était 15,5 ppb (12,12-18,75 ppb), significativement plus basse que la FENO moyenne des BPCO qui n'ont pas été traités par CSI (15,5 vs 20,5 ppb). Il y a une corrélation négative entre la FENO et le volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS):  $r = -0,46$ ,  $p = 0,001$ ) et le rapport VEMS/CVF (capacité vitale forcée):  $r = -0,42$ ,  $p = 0,002$ .

**Conclusion.** La FENO est un marqueur potentiel de l'obstruction et de l'inflammation des voies aériennes dans la BPCO.

**MOTS CLES:** BPCO, VEMS, VEMS/CVF, corticostéroïdes inhalés

**Auteur correspondant:** Dr. VO PHAM MINH Thu. Faculté de Médecine - Université de Can Tho. Viet Nam  
E-mail: [vpminhthu76@yahoo.com](mailto:vpminhthu76@yahoo.com)

## INTRODUCTION

Le monoxyde d'azote (NO) est un bon marqueur de l'inflammation des voies respiratoires. La concentration du NO dans l'air expiré (FENO) a été largement utilisée dans le diagnostic de l'inflammation et le contrôle du traitement de l'asthme. Toutefois, le rôle du NO expiré chez les patients atteints de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est moins étudié et les différents résultats ont été montrés dans certaines études [1].

Celles-ci ont montré une augmentation du FENO chez les patients atteints de BPCO, notamment au stade de stabilité, d'autres études ont montré que cet indice a diminué ou est normal [2-6]. Les études indiquent également que la réponse au traitement chez les patients atteints de BPCO est très variable et dépend des valeurs de la FENO [7]. Au cours des exacerbations, la FENO augmente de façon significative, et proportionnellement à la gravité de la maladie [5, 8].

La FENO doit alors être surveillée pour évaluer, surveiller et pronostiquer l'évolution de la BPCO chez les patients. Par conséquent, nous avons mené notre étude dont l'objectif principal est d'évaluer la variation de la FENO et la relation entre la FENO et la fonction respiratoire chez les patients atteints de BPCO.

## MATERIELS ET METHODE

### Patients

Notre étude a porté sur un groupe des malades qui comprend 54 patients ayant un diagnostic final de BPCO et un groupe contrôle comprenant 38 asthmatiques et 14 sujets normaux. Les patients ont reçu un traitement au Service de Médecine Interne de l'Hôpital Général de Can Tho dans la période entre 06/2012 et 01/2013.

### *Critères d'inclusion des sujets de l'étude*

Le diagnostic confirmé de BPCO (avec ou sans exacerbation) et le classement de la sévérité ont été réalisés selon les critères de GOLD 2010. Les patients ont cessé de fumer pendant au moins 1 an et n'ont eu aucune exacerbation dans les 2 derniers mois.

Le diagnostic de l'asthme est basé sur les antécédents d'allergies personnels et familiaux, sur les symptômes évoquant un asthme tels que des sifflements, une oppression thoracique, la dyspnée prédominant en début de matinée ou nocturne ou en contact avec des allergènes.

L'examen clinique chez ces sujets retrouve des râles sibilants ou des ronchis. L'évaluation de la fonction

ventilatoire permet de détecter le trouble de ventilation obstructif réversible (diminution du VEMS et du rapport de Gansler  $< 0,7$ , un résultat positif du test de réversibilité bronchique).

Les témoins sains ont bénéficié d'un examen de contrôle à l'Hôpital Général de Can Tho. Ces sujets n'avaient aucune maladie respiratoire ni d'autres maladies systémiques.

### *Critères d'exclusion*

Les patients atteints de déformations thoraciques ; les infections respiratoires aiguës au cours des 6 dernières semaines, la tuberculose ou la dilatation des bronches ; les patients atteints de maladies cardiovasculaires ou des maladies systémiques instables ; les patients qui ont été fumeurs actifs ; les patients qui ont refusé de participer à cette étude.

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive transversale.

L'examen clinique permet d'enregistrer l'histoire pathologique, les symptômes physiques, les antécédents (tabagisme, allergies, traitements médicamenteux et oxygénothérapie), les comorbidités, l'utilisation des corticostéroïdes inhalés ou systémiques, des bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes au cours des derniers mois.

La radiographie thoracique standard a été effectuée pour tous les patients.

La fonction respiratoire a été évaluée par la spirométrie dynamique grâce au spiromètre portable de Koko. Cet examen fournit la valeur de base des paramètres suivants: le VEMS, le rapport de Gransler, le débit de pointe et la modification de ces paramètres en réponse à un bronchodilatateur inhalé (salbutamol).

La concentration du NO dans l'air expiré (FENO) a été évaluée selon une méthode conforme aux recommandations de l'ATS [9] en utilisant un analyseur électrochimique (NObreath, Bedfont Scientific Ltd, Kent, Angleterre) dont le seuil minimal de détection est de 5 ppb.

Les patients devaient arrêter l'utilisation des bronchodilatateurs de type  $\beta_2$ -agonistes 12 heures avant la visite.

La mesure de la FENO a été effectuée en position assise, la bouche du patient est connectée à l'analyseur via un embout buccal. D'abord, le patient inspire l'air ambiant jusqu'à la capacité maximale, puis expire au débit constant contre une résistance fixe pour 10-15 secondes. Le débit expiratoire est contrôlé à 50 ml/s au cours de la mesure. La valeur finalement enregistré est la moyenne des 3 mesures reproductible avec un intervalle du temps égal ou supérieur à 1 minute.

Caractéristiques	Groupes		
	BPCO (n = 54)	Asthme (n = 38)	Témoins sains (n = 13)
Age (ans)			
Sexe (H/F)	53/1	20/18	7/6
Consommation du tabac (PA)	37,8 ± 12,7	29,5 ± 11,9	28,2 ± 15,1
Utilisation de CSI	14/40	15/23	0
Comorbidités	5/49	0/38	0
Trouble ventilatoire obstructive			
Léger	9	13	-
Modéré	15	20	-
Sévère	22	5	-
Très sévère	8	0	-
VEMS (L)	1,17 ± 0,6	1,74 ± 0,57	2,14 ± 0,52
DEP (%)	41,9 ± 19,8	61,9 ± 20,7	73,5 ± 22,2
CVF (%)	76,7 ± 19,6	88,9 ± 14,4	96,6 ± 17,6
VEMS/CVF	0,48 ± 0,13	0,63 ± 0,13	0,72 ± 0,07
FENO (ppb)	19 [14,7 - 25]	27,5 [19,7 - 38]	6 [4 - 7,5]

*H: homme ; F: femme ; PA: paquet/ans ; CSI: corticostéroïdes inhalées ; VEMS: volume expiratoire maximal pendant la première seconde ; DEP: débit expiratoire de point ; CVF: capacité vitale forcée ; FENO: fraction du monoxyde d'azote dans l'air expiré ; ppb: par per billion.*

## RESULTATS

### Les caractéristiques cliniques et fonctionnelles

L'âge moyen du groupe de BPCO est plus élevé que celui des groupes d'asthmatique et de contrôle (Tableau 1). Cet âge est en concordance avec celui dans la majorité des études précédentes sur la BPCO (qui est généralement supérieur à 40 ans).

La consommation de tabac était en moyenne de 38 paquets - années.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient le diabète et l'insuffisance cardiaque (9%).

La valeur du VEMS (L) était  $1,17 \pm 0,6$  et  $1,74 \pm 0,57$  chez le groupe BPCO et asthmatique, respectivement.

L'obstruction bronchique chez les asthmatiques et les patients atteints de BPCO est rencontrée principalement aux stades moyen et sévère. La BPCO associée à un trouble ventilatoire sévère représente 22/54 (40,7%) et à un trouble ventilatoire modéré représente 15/54 (27,7%).

Le ratio VEMS/CVF était de  $0,48 \pm 0,13$  chez le groupe des BPCO, et de  $0,63 \pm 0,13$  chez le groupe des asthmatiques.

### La valeur de la FENO chez les patients et contrôles

Les résultats ont montré une valeur moyenne de la FENO de 19 [14,7 - 25] ppb chez le groupe de BPCO, qui était significativement plus élevée que celle du groupe témoin (6 [4 - 7,5] ppb) mais inférieure à celle des asthmatiques (27,5 [19,7 - 38] ppb) ( $p = 0,001$ ) (Figure 1).

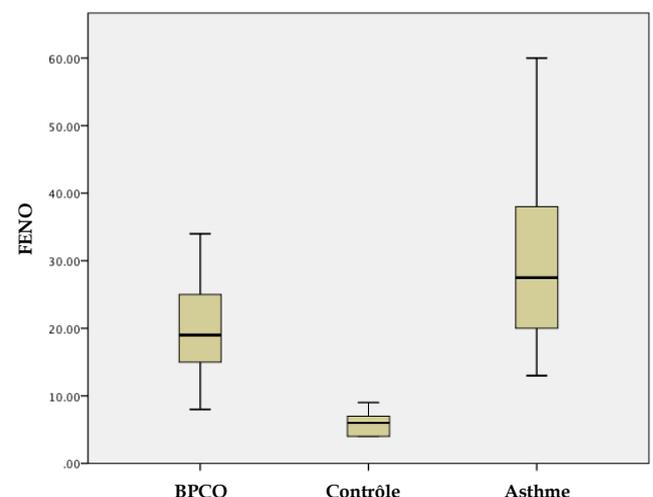
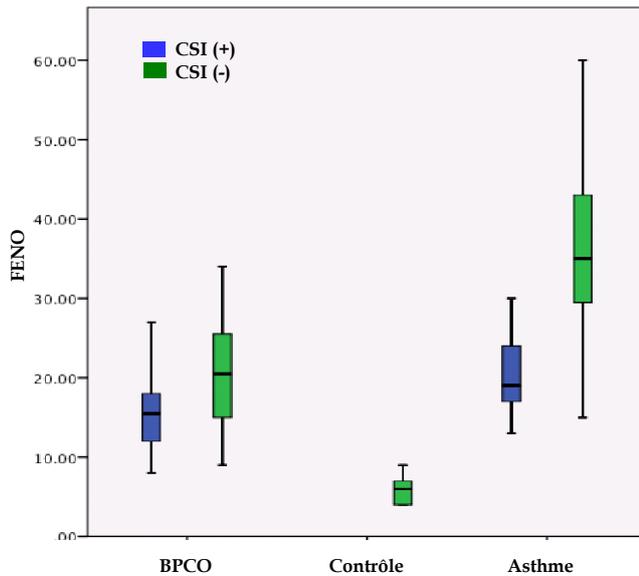


FIGURE 1. La valeur moyenne de la FENO.



**FIGURE 2.** La valeur moyenne de la FENO selon le traitement par CSI

CSI: corticostéroïdes inhalés.

#### La valeur de la FENO selon le traitement par CSI

La valeur moyenne de la FENO dans le groupe des patients BPCO traités avec le corticostéroïde inhalé (CSI) était de 15,5 [12,12 - 18,75] ppb, qui est beaucoup plus faible que celle des patients qui n'utilisent pas le CSI (15,5 vs 20,5 ppb ;  $p = 0,015$ ) et celle du groupe des asthmatiques avec et sans traitement de CSI (15,5 vs 19 et 35 ;  $p = 0,0001$ ) (Figure 2).

#### La corrélation entre la FENO et la fonction respiratoire des participants

Notre étude a révélé une corrélation inverse entre la FENO et le VEMS et VEMS/CVF dans les deux groupes (BPCO et asthme) ( $r = -0,46, -0,42$  et  $-0,32, -0,28$ , respectivement) (Tableau 2).

Particulièrement dans le groupe de BPCO cette corrélation est plus étroite.

## DISCUSSION

Les études précédentes ont indiqué que le NO endogène joue un rôle important dans la régulation de fonctionnement normal ainsi que dans les pathologies des voies respiratoires [10, 11]. Le NO dans l'air expiré est bien considéré comme un marqueur important pour l'inflammation respiratoire ainsi que pour le stress oxydant. Ces études ont aussi montré une augmentation remarquable de FENO chez les patients asthmatiques et une corrélation entre le niveau du NO expiré et la quantité des éosinophiles l'expectoration [12,13].

Chez les patients de BPCO une telle corrélation n'était pas significative. En générale, les conclusions sur la valeur de FENO dans la BPCO ne sont pas uniformes. Ces discordances peuvent être expliquées par: 1) le débit d'échantillonnage non-standardisé: plusieurs études ont été effectuées avant la publication des recommandations officielles pour la technique de mesure du NO ; 2) la taille d'échantillon était faible ; 3) la présence des facteurs confondants tels que le tabagisme, l'utilisation des CSI qui sont susceptibles à réduire la FENO ; 4) manque des données des fonctions respiratoires chez les asthmatiques et les patients BPCO au moment d'étude qui permet d'évaluer l'impact de la fonction respiratoire sur la valeur de FENO. Par conséquent, ces études ont démontré les valeurs du NO expiré très variées, (FENO normale ou élevée) ainsi qu'une corrélation non évidente (positive ou négative) avec la sévérité de la maladie. Cependant, l'association entre la FENO et la pathologie de BPCO chez les patients ayant une fonction respiratoire anormale a été reconnue [1].

Dans notre étude, la valeur moyenne de la FENO dans le groupe des patients BPCO traités avec le corticostéroïde inhalé (CSI) est beaucoup plus faible que celle des patients qui n'utilisent pas le CSI et celle du groupe des asthmatiques avec et sans traitement de CSI (Figure 2).

**TABEAU 2**

Corrélation entre la FENO et la fonction respiratoire des participants

Paramètres	Groupe					
	BPCO (n = 54)		Asthme (n = 38)		Témoins sains (n = 13)	
	r	p	r	p	r	p
Corrélation						
VEMS (%)	- 0,46	0,001	- 0,32	0,049	- 0,39	0,18
VEMS/CVF (%)	- 0,42	0,002	- 0,28	0,043*	0,055	0,858

VEMS: volume expiratoire maximal pendant la première seconde ; CVF: capacité vitale forcée ; FENO: fraction du monoxyde d'azote dans l'air expiré.

Cela peut refléter la cause d'augmentation du NO principalement due à l'inflammation éosinophilique chez les patients asthmatiques qui est plus remarquable par rapport aux patients de BPCO. Certaines études au niveau mondial n'ont trouvé aucune association entre la corticothérapie et le changement de FENO dans la BPCO [3], contraire aux patients asthmatiques [12, 14]. Les explications pour cette différence peuvent être basées sur l'absence de concordance entre l'expression clinique et le niveau de l'obstruction du débit respiratoire: la valeur du VEMS peut être plus faible que prévu pour les mêmes symptômes cliniques.

Il semble impossible de déterminer la forme clinique par le groupe des patients BPCO. La mesure du NO dans l'air expiré par la méthode conventionnelle ne permet que l'évaluation du NO d'origine bronchique qui ne peut pas refléter correctement l'inflammation alvéolaire chez les patients avec des atteints alvéolaires diffusés. Le mécanisme d'inflammation dans la BPCO est surtout neutrophilique, qui est différent à l'inflammation éosinophilique dans l'asthme.

La plupart des études est de type descriptif transversal donc ne supporte pas la randomisation et le couplement identique entre les variables tels que le niveau d'obstruction, alors ne permet pas l'exclusion des biais au cours de l'analyse statistique.

Notre étude a révélé une corrélation inverse entre la FENO et le VEMS et VEMS/CVF dans les deux groupes BPCO et asthme (Tableau 2). Particulièrement dans le groupe de BPCO cette corrélation est plus étroite. Ce résultat est cohérent avec les études à l'étranger qui ont noté une corrélation entre la FENO et le déclin des fonctions pulmonaires chez les patients BPCO [1, 3]. La FENO est également inversement corrélée au VEMS, à la DLCO et la SaO<sub>2</sub> et proportionnellement corrélée au rapport VR/CPT chez les patients de BPCO.

### Remerciements

Les auteurs remercient le Pr. Sy Duong-Quy, Membre du Comité Scientifique de l'AFVP, pour son aide matériel et le Dr. Nhat-Nam Le-Dong pour sa lecture critique et la traduction en française.

### CONFLIT D'INTERÊT

Aucun.

### REFERENCES

1. Beg, M.F., et al., Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med*, 2009. 4(2): p. 65-70.
2. Corradi, M., et al., Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999. 54(7): p. 572-5.

Le niveau d'obstruction des voies aériennes due à la BPCO est principalement lié à l'épaississement de la paroi des petites voies aériennes à cause du remodelage [15]. Chez les patients BPCO, l'atteinte pulmonaire est souvent diffuse à cause de l'exposition prolongée aux fumées de cigarette et associée à une FENO plus élevée. Au niveau des alvéoles, le NO s'associe rapidement avec l'hémoglobine à entrer dans la circulation pulmonaire. La présence d'une inégalité entre ventilation/perfusion, la diffusion moins importante du NO peut expliquer partiellement l'augmentation du NO dans l'air expiré.

La corrélation inverse entre la FENO et le niveau d'obstruction des voies aériennes suggère que le NO bronchique peut refléter le processus de l'inflammation et de reconditionnement des voies aériennes périphériques, amenant à l'augmentation de la résistance. Alors, le NO pourrait être un marqueur simple à détecter précocement l'obstruction des voies aériennes et que la FENO peut être considéré comme un outil diagnostique efficace et précoce le l'inflammation des voies aériennes dans la BPCO.

### CONCLUSION

Basé sur nos résultats concernant le changement de la FENO chez les patients atteints de BPCO, nous concluons que:

- 1) La valeur moyenne de FENO chez le groupe des patients BPCO est significativement supérieure à celle du groupe témoins, mais inférieure à celle du groupe des asthmatiques.
- 2) La valeur moyenne de FENO chez les patients BPCO traités par les CSI est beaucoup plus basse que celle chez les patients BPCO qui n'utilisent pas des CSI.
- 3) Il y a une corrélation inverse entre la FENO et le VEMS chez les patients atteints de BPCO.

3. Ansarin, K., et al., Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function. *Eur Respir J*, 2001. **17**(5): p. 934-8.
4. Brindicci, C., et al., Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*, 2005. **26**(1): p. 52-9.
5. Clini, E., et al., Endogenous nitric oxide in patients with stable COPD: correlates with severity of disease. *Thorax*, 1998. **53**(10): p. 881-3.
6. Delen, F.M., et al., Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: comparison with asthma and COPD. *Chest*, 2000. **117**(3): p. 695-701.
7. Papi, A., et al., Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(5): p. 1773-7.
8. Agusti, A.G., et al., Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 1999. **14**(3): p. 523-8.
9. American Thoracic, S. and S. European Respiratory, ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(8): p. 912-30.
10. Barnes, P.J., et al., Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(1): p. 6-14.
11. Kharitonov, S.A., et al., Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 1994. **343**(8890): p. 133-5.
12. Kharitonov, S.A., D.H. Yates, and P.J. Barnes, Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(1): p. 454-7.
13. Jatakanon, A., et al., Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*, 1998. **53**(2): p. 91-5.
14. Silkoff, P.E., et al., Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(3): p. 940-4.
15. Hogg, J.C., et al., The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004. **350**(26): p. 2645-53.