



ARTICLE ORIGINAL

Valeurs de références de la FENO dans les affections respiratoires: première étude à grande échelle au Vietnam

Reference values of FENO in respiratory diseases: first large-scale study in Vietnam

L. Pham Van ¹, S. Duong-Quy ^{1,2}

¹: Université de Médecine et Pharmacie de Haiphong

²: Collège de Médecine de Lam Dong, Dalat - Vietnam

SUMMARY

Introduction. In Vietnam, the measurement of exhaled NO (FENO) was recently introduced in the management of asthma and COPD patients based on the results of clinical studies. However, these studies were performed on a limited number of patients by using portable devices.

Objectives. This study aims to: 1) define the reference values of FENO in healthy subjects, patients with asthma and COPD; 2) to establish the correlation between FENO and clinical and functional parameters; 3) to determine the diagnostic values of FENO in asthma.

Patients and method. 597 participants with a mean age of 45±14 years were included in this study: 217 healthy subjects, 156 patients with asthma and 174 COPD. They underwent a clinical examination, spirometry and a measure of FENO.

Results. In asthmatic subjects, the mean FENO was significantly higher than that of healthy subjects and COPD ($p < 0.001$). There was no significant correlation between FENO and BMI, FECO, and tobacco consumption. There was a slight correlation between FENO and FEV1 and FEV1/FVC ratio. There was a moderate correlation between FENO and asthma attacks ($p = 0.003$). The sensitivity of the FE NO is greater than 95% when the FENO exceeds 25 ppb.

Conclusion. Our study contributed to establish reference values of FENO in the diagnosis of asthma and COPD in vietnamese population.

KEYWORDS: FENO, FECO, asthma, COPD, FEV1/FVC

RESUME

Introduction. Au Vietnam, la mesure du NO exhalé (FENO) a été introduite récemment dans la prise en charge des patients asthmatiques et BPCO basée sur les résultats des études cliniques. Cependant, ces études ont été réalisées sur un nombre limité de patients utilisant les appareils portatifs.

Objectifs. Cette étude a pour but: 1) de définir les valeurs de références de la FENO chez les sujets sains, les patients asthmatiques et BPCO; 2) d'établir la corrélation entre la FENO et les paramètres cliniques et fonctionnels; 3) de déterminer le seuil diagnostique de la FENO dans l'asthme.

Patients et Méthode. 597 participants avec un âge moyen de 45±14 ans ont été inclus dans cette étude: 217 sujets sains, 156 asthmatiques et 174 BPCO. Ils ont bénéficié d'un examen clinique, une spirométrie et d'une mesure de la FENO.

Résultats. Chez les sujets asthmatiques, la FENO moyenne était significativement plus élevée que celle des sujets BPCO et sains ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la FENO et l'IMC, la FENO et la FECO, la FENO et la consommation du tabac. Il y avait une légère corrélation entre la FENO et le VEMS, la FENO et le rapport VEMS/CVF. Il existait une corrélation modérée entre la FENO et les crises d'asthme ($p = 0,003$). La sensibilité de la FENO est supérieure à 95% lorsque la FENO est supérieure à 25 ppb.

Conclusion. Notre étude a contribué à établir des valeurs de référence de la FENO pour le diagnostic de l'asthme et de la BPCO, dans la population vietnamienne.

MOTS CLES: FENO, FECO, asthme, BPCO, VEMS/CVF

Auteur correspondant: Pr. DUONG-QUY Sy, Centre de Recherche Médical & Biologique
Collège de Médecine de Lam Dong, Dalat - Vietnam. E-mail: sduongquy.jfvp@gmail.com

INTRODUCTION

L'utilité de la mesure du NO dans l'air expiré est aujourd'hui unanimement reconnue par diverses communautés médicales, en France et dans le monde. La réaction de biosynthèse du NO est sous la dépendance d'une famille d'enzymes, les NO synthases (NOS), avec trois isoformes. L'isoforme macrophagique appartenant à la famille des NOS inductibles, ne se manifeste que dans des états pathologiques telle que l'infection. L'expression constitutive de la NOS inductible serait due à la situation particulière de ces cellules qui sont constamment exposées à des aérocontaminants et à divers stimuli pro-inflammatoires d'origine atmosphérique. De nombreuses cellules du poumon peuvent exprimer la NOS: les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales des voies aériennes [1]. La NOS inductible est surtout exprimée par la cellule épithéliale, dont la capacité de synthèse du NO est d'autant plus importante que l'inflammation bronchique augmente.

La détection du NO d'origine broncho-pulmonaire dans l'air expiré est désormais possible grâce à des appareils de mesure utilisant le principe de la chimioluminescence. L'avantage technique de ces appareils est de permettre de doser des fractions de NO, sous sa forme gazeuse, de l'ordre de 1 par 1 milliard (ppb). Chez le sujet sain, la quantité de NO mesurée dans l'air expiré varie entre 5 et 25 ppb au cours d'une ventilation calme en normoxie. Il est probable qu'une petite partie de la quantité de NO mesuré dans l'air expiré provienne soit des alvéoles, soit des petites voies aériennes. Actuellement, la mesure du NO dans l'air expiré est utilisé comme marqueur de l'inflammation bronchique [2].

Au Viet Nam, la mesure du NO exhalé (FENO) a été introduite récemment dans la prise en charge des patients asthmatiques et BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) grâce aux résultats des études réalisées avec les appareils portatifs utilisant la méthode électrochimique. Cependant, ces études ont été réalisées sur un nombre limité de patients. Ainsi, il est nécessaire de réaliser une étude à grande échelle afin de déterminer les valeurs de référence de la FENO chez les patients atteints d'affection respiratoire chronique et valider la mesure du NO expiré dans la prise en charge de ces patients.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude a pour but: 1) de définir les valeurs de références de la FENO chez les sujets sains, les patients asthmatiques et BPCO ; 2) d'établir la corrélation entre la FENO et les paramètres cliniques et

fonctionnels ; 3) de déterminer le seuil diagnostique de la FENO dans l'asthme.

MATERIELS ET METHODE

Population de l'étude

Tous les patients vivant dans la province de Lam Dong et venus consulter au Centre de Recherche Clinique du Collège de Médecine de Lam Dong pour un symptôme respiratoire ont été inclus dans cette étude. Ils ont été classés en trois groupes: groupe contrôle (sujets sains), patients asthmatiques, et BPCO.

Les sujets asthmatiques étaient tous les patients venus consulter pour des symptômes caractéristiques de l'asthme (dyspnée, sibilants, sifflements), ayant répondu positivement au questionnaire de dépistage de l'asthme (ont eu des crises d'essoufflement au repos ou dans n'importe quel moment de la journée pendant les 12 derniers mois, ont eu des crises d'essoufflement à l'effort dans n'importe quel moment de la journée pendant les 12 derniers mois et/ou ont eu des crises d'essoufflement pendant la nuit causant le réveil) et un test de réversibilité aux bronchodilatateurs positif à la spirométrie. De plus, ils n'ont jamais été traités par corticostéroïdes inhalés (CSI) ou systémiques au cours du dernier mois. Les sujets BPCO étaient tous les patients ayant présenté un des signes cliniques suivants : toux, expectoration ou dyspnée à l'effort ; la spirométrie a confirmé la présence d'un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF < 70%) et le test de réversibilité était négatif (gain du VEMS < 200 ml et < 12% après bronchodilatateurs).

Les critères d'exclusion étaient: infection respiratoire aigüe, pathologies chroniques sévères associées (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose), maladies cardiovasculaires traitées par nitroglycérine (risque d'augmenter la FENO), sujet incapable de réaliser correctement la mesure de la FENO et la spirométrie (Body Box 5000, Medisoft, Belgium).

Méthode

Il s'agit d'une étude transversale, rétrospective et comparative. Les sujets ont été classés en 3 groupes selon les critères d'inclusion. La mesure de la FENO a été réalisée avec l'appareil Hypair (Medisoft, Belgium), suivant les instructions fournies par le fabricant avec un débit expiratoire à 50 ml/s. En moyenne, 3 mesures correctes ont été réalisées pour chaque patient. La différence entre deux mesures acceptable est $\pm 2,5$ ppb pour FENO < 50 ppb et ± 5 ppb pour FENO ≥ 50 ppb. La valeur moyenne des mesures acceptables a été utilisée pour l'analyse des résultats.

Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel de SPSS version 16.0. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne \pm déviation standard (SD). Le test t - Student est utilisé pour comparer les valeurs quantitatives. Les résultats sont considérées comme significatifs pour les valeurs de $p < 0,05$.

RESULTATS**Les caractéristiques anthropologiques des participants**

597 participants avec un âge moyen de 45 ± 14 ans ont été inclus dans cette étude: 217 sujets sains, 156 asthmatiques et 174 BPCO post-tabagiques. Les caractéristiques anthropologiques des participants sont présentées dans le *Tableau 1*.

Les caractéristiques anthropologiques des participants selon les groupes

Les caractéristiques anthropologiques des participants selon les groupes sont présentées dans le *Tableau 2*. Les patients atteints de BPCO étaient plus âgés que les sujets asthmatiques et sains ($p < 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative pour l'IMC entre les trois groupes (*Tableau 2*).

Les caractéristiques fonctionnelles des participants selon les groupes

Les caractéristiques fonctionnelles des participants selon les groupes sont présentées dans le *Tableau 3*. Il y avait une diminution significative du VEMS et de la CVF chez les patients asthmatiques et BPCO par rapport aux sujets sains ($p < 0,001$ et $p < 0,01$). Les BPCO avaient tous un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF $< 70\%$) (*Tableau 3*).

TABEAU 1 Caractéristiques anthropologiques des participants

Participants	Age moyen (ans)	Homme (%)	Femme (%)	IMC (kg/m ²)
N = 547	45 ± 14	66 (N = 394)	34 (N = 203)	$22,2 \pm 3,2$

IMC : index de masse corporelle

TABEAU 2 Caractéristiques anthropologiques des participants selon les groupes

Groupes	N	Age moyen (ans)	Homme (%)	Femme (%)	IMC
Sujets sains	217	42 ± 21	45	55	$22,5 \pm 3,2$
Asthmatiques	156	41 ± 17	43	57	$21,8 \pm 3,3$
BPCO	174	$54 \pm 13^*$	100	0	$21,9 \pm 2,8$
- Ex-fumeurs	85	53 ± 11	100	100	$22,3 \pm 2,5$
- Fumeurs actifs	89	55 ± 12	100	100	$21,5 \pm 2,2$

BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive ; IMC : index de masse corporelle ; * : $p < 0,01$ par rapport aux patients asthmatiques et sujets sains

TABEAU 3 Caractéristiques fonctionnelles des participants

Groupes	N	VEMS (%)	CVF (%)	VEMS/CVF (%)	FENO (ppb)	FECO (ppm)
Sujets sains	217	98 ± 14	96 ± 12	94 ± 10	10 ± 5	3 ± 2
Asthmatiques	156	$66 \pm 15^{***}$	$74 \pm 12^{**}$	$82 \pm 14^*$	$59 \pm 28^{***,\ddagger}$	4 ± 3
BPCO						
- Ex-fumeurs	85	$62 \pm 16^{***}$	$66 \pm 12^{**,\S}$	$60 \pm 6^{***,\ddagger}$	16 ± 6	4 ± 2
- Fumeurs actifs	89	$64 \pm 14^{***}$	$68 \pm 11^{**,\S}$	$59 \pm 10^{***,\ddagger}$	$21 \pm 5^*$	$23 \pm 7^{***,\ddagger}$

BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive ; VEMS : volume expiratoire maximal forcé par seconde ; CVF : capacité vitale forcée ; FENO : fraction du monoxyde d'azote dans l'air expiré ; FECO : fraction du monoxyde de carbone ; * , ** , *** : $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ par rapport aux sujets sains ; \S : $p < 0,05$, $p < 0,01$ par rapport aux asthmatiques ; \ddagger : $p < 0,001$ par rapport aux BPCO

TABLEAU 4 Corrélation entre la FENO et les paramètres cliniques et fonctionnelles

Paramètres	IMC	FECO	Tabac (paquets/année)	VEMS	VEMS/CVF	Crises d'asthme
FENO	$r = 0,019$ $p = 0,782$	$r = 0,064$ $p = 0,328$	$r = 0,317$ $p = 0,165$	$r = -0,213$ $p = 0,026$	$r = -0,204$ $p = 0,037$	$r = 0,519$ $p = 0,003$

IMC: index de masse corporelle ; FENO: fraction du monoxyde d'azote dans l'air expiré ; FECO: fraction du monoxyde de carbone ; VEMS: volume expiratoire maximal forcé par seconde ; CVF: capacité vitale forcée

Chez les sujets asthmatiques, la FENO moyenne était significativement plus élevée que celle des sujets BPCO et sains ($p < 0,001$). Chez les patients BPCO, la FECO moyenne était plus élevée que celle des asthmatiques et sujets sains.

La corrélation entre la FENO et les paramètres cliniques et fonctionnels

La corrélation entre la FENO et les paramètres cliniques et fonctionnels est présentée dans le *Tableau 4*. Il n'y avait pas de corrélation significative entre la FENO et l'IMC, la FENO et la FECO, la FENO et la consommation du tabac. Il y avait une légère corrélation entre la FENO et le VEMS, la FENO et le rapport VEMS/CVF. Il existait une corrélation modérée entre la FENO et les crises d'asthme ($p = 0,003$).

La sensibilité et la spécificité de la FENO dans le diagnostic de l'asthme

La sensibilité et la spécificité de la FENO dans le diagnostic de l'asthme est présenté dans le *Tableau 5* et la *Figure 1*. Au seuil de 20 ppb, la sensibilité et la spécificité de la FENO sont de 100% et 86%, respectivement. La sensibilité de la FENO est supérieure à 95% lorsque la FENO est supérieure à 25 ppb.

DISCUSSION

La mesure du NO expiré est un outil performant dans l'évaluation de l'inflammation bronchique et en particulier dans la prise en charge des patients asthmatiques [3]. Bien que certaines valeurs de la FENO chez des sujets sains de différentes ethnies sont bien établies, celles des sujets vietnamiens n'ont pas encore été étudiées.

Le résultat de cette étude a montré que: 1) La valeur moyenne de la FENO chez les sujets sains est de 10 ± 5 ppb, inférieure à celle des asthmatiques (59 ± 28 ppb) et BPCO (18 ± 6 ppb); 2) Il y avait une faible corrélation entre la FENO, le VEMS et le rapport VEMS/CVF et une forte corrélation entre la FENO et les crises d'asthmes; 3) La valeur prédictive positive de la FENO dans l'asthme est plus élevée lorsqu'elle est supérieure à 20 ppb.

TABLEAU 5 Sensibilité et la spécificité de la FENO dans le diagnostic de l'asthme

FeNO (ppb)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
15	100	71
16	100	73
17	100	75
18	100	78
19	100	79
20	100	86
21	100	89
22	98	92
23	94	92
24	90	92
25	90	95
26	83	97
28	83	98
30	79	98
31	77	98
32	77	100
34	75	100
35	73	100

Intervalle de confiance: 95%

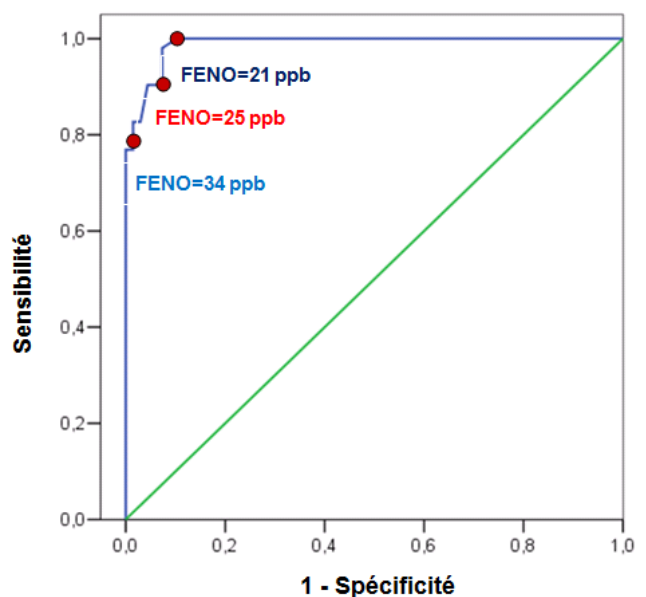


FIGURE 1. La courbe de ROC sur la sensibilité et la spécificité de la FENO dans le diagnostic de l'asthme

En général, chez les sujets sains, les valeurs de la FENO mesurées à un débit de 50 ml/seconde sont très variables d'après les études publiées. Dans notre étude, chez les adultes vietnamiens, elles étaient de 10 ± 5 ppb (Tableau 3). Dans une étude réalisée par Kharitonov et al., la valeur moyenne de la FENO, mesurée par l'appareil NIOX (Suisse), était environ 16,3 ppb [4]. Cet écart pourrait être lié à des caractéristiques anthropologiques différentes entre les populations des deux études. Selon les recommandations internationales, les valeurs normales de la FENO sont inférieures à 20 ppb chez les enfants et 25 ppb chez les adultes [3]. Cependant, les études précédentes ont montré des valeurs de la FENO différentes selon les tranches d'âge [5].

Le résultat de notre étude a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la FENO, l'IMC, la FECO et la consommation de tabac (Tableau 4). Des études antérieures ont montré que la valeur de la FENO variait selon la consommation tabagique et les pathologies liées au tabac [6, 7]. Chez les BPCO, la valeur de la FENO dans le groupe des fumeurs actifs était plus élevée que les ex-fumeurs ($p < 0,05$; Tableau 3). Cette étude a également montré qu'il y avait une très faible corrélation entre la FENO et le degré d'obstruction bronchique (VEMS et VEMS/CVF; Tableau 4). La corrélation entre la FENO et les paramètres fonctionnels respiratoires est très variable selon les études.

Comme les résultats de notre étude, Sippel et al. ont

suggéré l'existence d'une faible corrélation entre la FENO et le VEMS [8].

L'étude sur le seuil diagnostique de la FENO dans l'asthme chez les patients non traités par corticostéroïdes inhalés a montré que la valeur de la FENO supérieure à 25 ppb avait une sensibilité et une spécificité de 90% et 95%, respectivement (Tableau 5, Figure 1). Le seuil de la FENO dans le diagnostic de l'asthme a déjà été étudié [9-12]. La performance diagnostique de la FENO dans l'asthme est augmentée en association avec les autres tests fonctionnels respiratoires tels que la spirométrie avec le test de réversibilité ou le test de provocation bronchique. Smith et al. ont rapporté un seuil de la FENO dans le diagnostic de l'asthme à 20 ppb pour un débit de 50 ml/seconde avec une sensibilité de 88% chez les patients qui n'ont pas été traités par corticostéroïdes inhalés [11].

CONCLUSION

Notre étude a contribué à établir des valeurs de référence de la FENO pour le diagnostic de l'asthme et de la BPCO, dans la population vietnamienne. Le développement des appareils portatifs facilite le recours à cette technique non invasive pour le suivi de l'évolution de l'inflammation bronchique et l'évaluation de l'efficacité des agents thérapeutiques à visée anti-inflammatoire.

CONFLIT D'INTERÊT

Aucun.

REFERENCES

1. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993; 9: 371-7.
2. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*, 1993; 6, 1368-70.
3. Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, Charles G. Irvin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer, D. Robin Taylor. An Official ATS Clinical Practice Guideline : Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184; 602-615.
4. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003; 21:433-438.
5. Malmberg LP, Petäys T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, Mäkelä MJ. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41(7):635-42.
6. Högman M, Holmkvist T, Wälinder R, Meriläinen P, Lúdvíksdóttir D, Håkansson L, Hedenström H. Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 103(1):15-9.
7. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*. 1997; 112(2):313-8.
8. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N, Priest J, Nelson B, Osborne ML. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Oct;106(4):645-50.

9. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms SP, Vignola AM, Rabe KF, Bellia V, Hiemstra PS, Sterk PJ. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax*. 2005 Aug;60(8):639-44.
10. Dupont, L.J., Demedts, M.G., Verleden, G.M. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123, 751-756.
11. Smith, A.D., Cowan, J.O., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G., Jackson, P., Taylor, D.R. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169, 473-478.
12. Berkman, N., Avital, A., Breuer, R., Bardach, E., Springer, C., Godfrey, S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60, 383-388.