



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Peut-on prédire la positivité des tests cutanés allergiques en cas d'augmentation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote chez l'enfant suspect d'asthme ?

Can we predict positive allergic skin tests when there is increased fractional exhaled nitric oxide in children suspected of being asthmatic?

M. Thimmesch*, E. Bodart

Service de pédiatrie, CHU Dinant-Godinne, université Catholique de Louvain, 1, avenue Gaston-Thérassé, 5530 Yvoir, Belgique

Reçu le 7 septembre 2015 ; accepté le 23 janvier 2016

Résumé

L'asthme est une maladie fréquente en pédiatrie, responsable d'une morbidité importante chez les enfants. Parmi les outils diagnostics disponibles, l'utilité de la mesure de la fraction exhalée du NO reste discutée dans la littérature.

Objectif. – Déterminer la corrélation entre l'augmentation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote et la positivité des tests allergiques cutanés, et définir la place de cet examen dans le diagnostic d'asthme allergique de l'enfant.

Patients et méthodes. – Soixante enfants âgés de 6 à 17 ans, consultant pour la première fois en pneumo-allergologie pédiatrique pour des symptômes d'asthme et sans traitement de fond, ont été inclus. Chaque patient bénéficiait d'une anamnèse complète, suivie d'un examen clinique, de tests cutanés allergiques, d'épreuves fonctionnelles respiratoires et d'une mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote.

Résultats. – La fraction exhalée du monoxyde d'azote était significativement plus élevée lors d'une allergie ($p = 10^{-5}$). La proportion de patient avec une fraction exhalée du monoxyde d'azote augmentée était de 81 % (30/37) dans le groupe de patients allergiques et de 9 % (2/23) dans le groupe de patients non allergiques. La moyenne chez les asthmatiques allergiques était de $51,1 \pm 37,9$ ppm, tandis que la moyenne des asthmatiques non allergiques était de $11,7 \pm 13,5$ ppm. Quatre-vingt-quatorze pour cent (30/32) des patients avec une FeNO augmentée présentaient une sensibilisation allergique.

Conclusion. – Notre étude confirme le lien entre asthme allergique et élévation de la FeNO. Cette mesure permet de caractériser le type d'inflammation bronchique et de prédire la réponse thérapeutique à la corticothérapie inhalée.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme allergique ; Fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) ; Enfant

Abstract

Asthma is a common disease in children and it is responsible for significant morbidity. Among the available diagnostic tools, measuring the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) remains controversial.

Aim. – To determine the correlation between increased FeNO and positive allergy skin tests and to evaluate the interest of this test for the diagnosis of allergic asthma in children.

Methods. – Sixty children aged 6 to 17 years were seen for the first time in the pediatric pneumo-allergy consultation service for asthma symptoms were included. They underwent a medical history, physical examination, skin tests, lung function tests and measurement FeNO.

Results. – FeNO was significantly higher in the atopic group ($P = 10^{-5}$): the proportion of patients with increased FeNO was 81% (30/37) in the atopic group and 9% (2/23) in the non-atopic group. The mean value of FeNO in allergic asthmatics was 51.1 ± 37.9 ppm, while the mean value of FeNO in non-allergic asthmatics was 11.7 ± 13.5 ppm; 94% (30/32) of patients with increased FeNO were allergic.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : matthieu.thimmesch@gmail.com (M. Thimmesch).

Conclusion. – Our study confirms the interest of the FeNO in the diagnosis of allergic asthmatics. It characterizes the type of airway inflammation and predicts a response to inhaled corticosteroids.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergic asthma; Fractional exhaled nitric oxide; Children

1. Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique de l'arbre respiratoire, responsable d'une morbidité importante en pédiatrie. Il se caractérise par une obstruction des voies aériennes, réversible après administration de bronchodilatateurs et est associé à une hyperréactivité ainsi qu'à une inflammation bronchique. Plusieurs phénotypes d'asthme sont décrits selon les symptômes, l'âge d'apparition de la maladie, les facteurs déclencheurs, la réponse aux traitements et le type d'inflammation bronchique. Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique, il est essentiel de caractériser et d'évaluer l'atteinte respiratoire.

Plusieurs outils d'évaluation sont disponibles. L'obstruction bronchique et l'hyperréactivité bronchique sont mesurées par les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) couplées aux tests de provocation. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et l'analyse des expectorations induites permettent de définir le phénotype inflammatoire de l'asthme (éosinophilique, neutrophilique ou paucigranulocytaire), mais ces techniques sont invasives et difficiles à appliquer en pratique courante [1,2]. La mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) est une méthode peu invasive et facile à réaliser. Cependant, son utilité dans la prise en charge des patients asthmatiques reste discutée dans la littérature pédiatrique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la corrélation entre la mesure de la FeNO et la présence d'une allergie, diagnostiquée par des tests allergiques cutanés (TCA), chez le patient pédiatrique atteint d'asthme. L'objectif secondaire était de déterminer l'intérêt de la mesure de la FeNO pour définir le type d'inflammation bronchique, lors de la prise en charge initiale de l'asthme chez l'enfant.

2. Patients et méthodes

2.1. Description de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective. Étaient inclus les enfants âgés de 6 à 17 ans, venant pour une première consultation de pneumo-allergologie pédiatrique pour des symptômes d'asthme au centre hospitalier universitaire de Dinant-Godinne, entre le 1^{er} avril 2013 et le 31 décembre 2014. L'asthme était défini par une toux sèche, à prédominance nocturne évoluant depuis plus de deux mois et/ou des épisodes de sibilants à plus de 3 reprises et/ou un équivalent asthmatique à l'effort (toux, essoufflement et sibilants) depuis plus d'un an. Les patients devaient être capables de réaliser une EFR avec mesure de la FeNO. Étaient exclus de l'étude les enfants déjà sous traitement de fond ou qui

présentaient un symptôme en faveur d'une autre maladie chronique (hippocratisme digital, déformation de la paroi thoracique antérieure. . .).

2.2. Déroulement de l'étude

Chaque patient bénéficiait d'une évaluation clinique, d'EFR, d'une mesure de la FeNO et de TCA.

2.2.1. Anamnèse et examen clinique

L'anamnèse s'intéressait à l'environnement, aux antécédents personnels et familiaux, à l'histoire de la maladie, et aux comorbidités ORL (rhinite, obstruction, éternuements, prurit nasal), digestives (éructations, pyrosis, dysphagie) et cutanées (eczéma, urticaire). Les courbes de croissance étaient tracées. L'examen clinique recherchait une anomalie auscultatoire, des stigmates d'eczéma ou de xérose cutanée et des manifestations ORL.

2.2.2. EFR

Tous les enfants réalisaient une spirométrie avec courbe débit-volume expiratoire. Les résultats étaient exprimés en pourcentage selon les valeurs théoriques (VT) établies par Zapletal et al. [3]. La définition du trouble ventilatoire obstructif (TVO) était soit un VEMS < 80 % de la valeur prédite ou un VEMS/CV < 0,8. La réversibilité aux bronchodilatateurs à courte durée d'action était évaluée 15 minutes après l'administration de 200 µg de Salbutamol lors d'une obstruction bronchique. La réversibilité était considérée comme significative après une amélioration de 12 % du VEMS par rapport à la valeur initiale.

2.2.3. Dosage de la FeNO

La mesure de la FeNO était mesurée au moyen d'un ANALYSER CLD 88 Series, en association avec un DENOX 88® (marque Ecomedics, Suisse). La FeNO était mesurée par analyse directe, selon le principe de chemiluminescence. Le patient était installé confortablement. Il expirait l'air de ses poumons, puis introduisait l'embout buccal dans sa bouche et inspirait durant 2 à 3 secondes jusqu'à atteindre la capacité pulmonaire totale. Par la suite, l'enfant expirait à débit constant de 50 mL/seconde contre une résistance afin d'éviter une contamination par le NO nasal. La durée de l'expiration devait durer au moins 4 secondes chez le patient en dessous de 12 ans et de 6 secondes au-dessus de 12 ans, jusqu'à l'obtention d'un plateau. Des exhalations répétées devaient être réalisées afin d'obtenir deux valeurs avec un taux de variabilité de moins de 10 %. Le temps de pause entre deux essais était de 30 secondes [4]. Deux mesures étaient systématiquement prises et la moyenne des deux valeurs était

calculée. Les résultats de la FeNO étaient exprimés en parties par milliard (ppm). Le résultat était considéré comme significatif lorsqu'il était supérieur à 20 ppm pour l'enfant de moins de 12 ans et 25 ppm pour ceux âgés de plus de 12 ans [5].

2.2.4. Tests cutanés allergiques

Les TCA étaient réalisés avec une batterie standard d'allergènes en y ajoutant ceux en rapport avec l'anamnèse. Le témoin positif contenait de l'histamine, et/ou du phosphate de codéine, le témoin négatif le solvant des extraits commerciaux. Les principaux allergènes testés étaient les acariens de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*), les phanères de chien et de chat, un mixtère de pollen d'arbres, de graminées et d'herbacées, les moisissures principales (*Aspergillus*, *Alternaria* et *Cladosporidium*) et le latex. Ils étaient considérés comme positifs, pour une papule d'au moins 3 mm, supérieure à 50 % du témoin positif et supérieure ou égale au témoin négatif de plus de 3 mm.

2.3. Analyse des données

Les données étaient enregistrées sur un fichier EXCEL (Microsoft 2010). Pour l'analyse descriptive, les résultats étaient présentés sous forme de moyenne et écart-types pour les variables quantitatives et sous forme de fréquence (pourcentage) pour les variables qualitatives. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel EXCEL (Microsoft 2010). Les comparaisons des données quantitatives entre les groupes étaient réalisées à l'aide d'un test de Student et les comparaisons des données qualitatives étaient réalisées à l'aide d'un test de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Population

Six cent quatre-vingt-six nouveaux patients se sont présentés à notre consultation de pédiatrie pour bilan pneumo-allergologique durant les 21 mois de l'étude. Cinq cent soixante-neuf patients ont été exclus d'emblée car ils étaient trop jeunes ou parce que le diagnostic présumé d'asthme n'était pas confirmé lors de l'anamnèse. Sur les 117 patients répondant aux critères, 28 patients avaient déjà un traitement par corticoïdes inhalés, 7 des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes et 4 les deux. Ils ont donc également été exclus. Malgré plusieurs tentatives, dix-sept patients n'ont pas réussi à réaliser les EFR. Un patient n'a pas répondu au témoin positif des TCA suite à la prise récente d'anti-histaminiques. Soixante patients ont finalement été inclus dans notre étude (Fig. 1).

3.2. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont reprises dans les Tableaux 1 et 2. Parmi les patients, il y avait 24 filles (40 %) pour 36 garçons (60 %). Trente-sept patients (62 %) présentaient une sensibilisation à au moins un allergène. Les patients inclus étaient tous considérés à l'anamnèse comme asthmatique. En fonction du symptôme prédominant qu'ils présentaient, ils étaient répartis en 3 groupes. Seize patients (27 %) se plaignaient surtout d'épisodes de sibilants, 33 patients (55 %) d'une toux sèche chronique de plus de deux mois et 11 patients (18 %) de symptômes essentiellement ressentis à l'effort. Vingt et un patients avaient des symptômes de rhinite et 4 d'eczéma. Aucun de nos 60 patients ne se plaignait de symptômes digestifs. Trente-deux patients (53 %) présentaient une FeNO augmentée. La

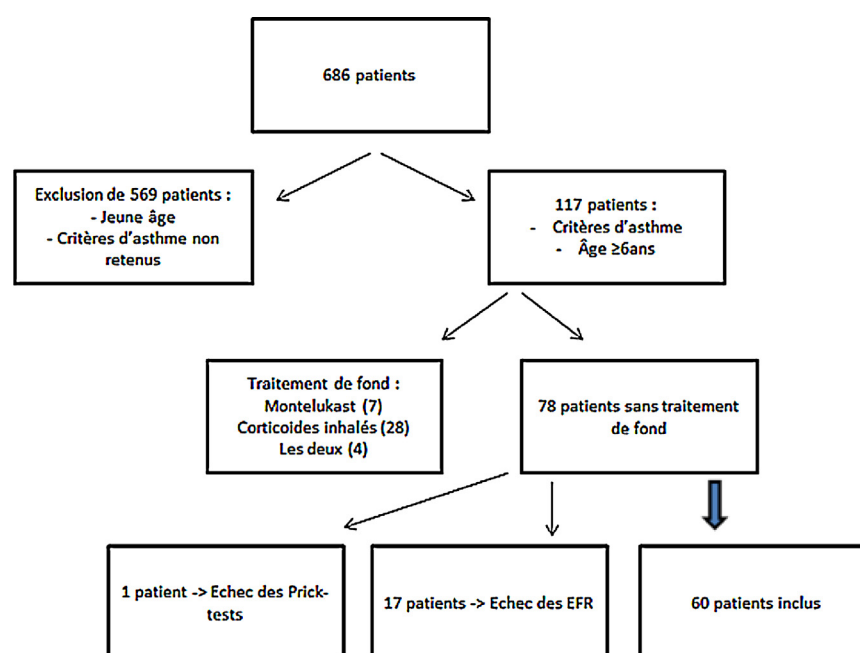


Fig. 1. Organigramme des patients.

Tableau 1
Comparaison en fonction de l'allergie.

	Population totale <i>n</i> = 60	Allergie <i>n</i> = 37 (62 %)	Non allergique <i>n</i> = 23 (38 %)	Valeur de <i>p</i>
Âge, moyenne $\pm$ écart-type	11 $\pm$ 2,4	11,4 $\pm$ 2,3	10,4 $\pm$ 2,4	0,13
Genre masculin (%)	36 (60)	27 (73)	9 (39,1)	0,01
Taille (cm), moyenne $\pm$ écart-type	145,6 $\pm$ 13,5	148 $\pm$ 13	140 $\pm$ 14,4	0,03
Poids (kg), moyenne $\pm$ écart-type	41,6 $\pm$ 15	43,3 $\pm$ 16	38,7 $\pm$ 13,1	0,25
Tabagisme parental, <i>n</i> (%)	20 (33)	14 (38)	6 (26)	0,41
Sibilants à répétition, <i>n</i> (%)	16 (27)	13 (35)	3 (13)	0,08
Toux chronique, <i>n</i> (%)	33 (55)	16 (43)	17 (74)	0,03
Symptômes à l'effort, <i>n</i> (%)	11 (18)	8 (22)	3 (13)	0,51
Comorbidités ORL, <i>n</i> (%)	21 (35)	19 (51)	2 (9)	7×10^{-4}
Eczéma, <i>n</i> (%)	4 (7)	3 (8)	1 (4)	1
VEMS ^a , moyenne $\pm$ écart-type	96,4 $\pm$ 13,4	95,5 $\pm$ 13,4	97,9 $\pm$ 13,4	0,51
VEMS/CV ^a , moyenne $\pm$ écart-type	81,5 $\pm$ 7,5	80,2 $\pm$ 7,8	83,7 $\pm$ 6,7	0,076
DEM25-75 ^a , moyenne $\pm$ écart-type	99,7 $\pm$ 24,7 <i>n</i> = 54	97,8 $\pm$ 26,1 <i>n</i> = 34	103,1 $\pm$ 22,3 <i>n</i> = 20	0,45
DEM50 ^a , moyenne $\pm$ écart-type	88,6 $\pm$ 24,8	86 $\pm$ 26,2	92,3 $\pm$ 22,2	0,35
Obstruction (VEMS < 80 ou VEMS/CV < 80), <i>n</i> (%)	23 (38)	16 (43)	7 (30)	0,41
FeNO, moyenne $\pm$ écart-type	36 $\pm$ 36,3	51,1 $\pm$ 37,9	11,7 $\pm$ 13,5	10^{-5}
FeNO $\geq$ 20 ou $\geq$ 25, <i>n</i> (%)	32 (53)	30 (81)	2 (9)	2×10^{-8}

^a Les valeurs sont exprimées en pourcentage de la VT.

Tableau 2
Comparaison en fonction de la FeNO.

	Population totale <i>n</i> = 60	FeNO augmentée <i>n</i> = 32 (53 %)	FeNO normale <i>n</i> = 28 (47 %)	Valeur de <i>p</i>
Âge, moyenne $\pm$ écart-type	11 $\pm$ 2,4	11,1 $\pm$ 2,2	10,9 $\pm$ 2,6	0,76
Genre masculin (%)	36 (60)	24 (75)	12 (43)	0,02
Taille (cm), moyenne $\pm$ écart-type	145,6 $\pm$ 13,5	147 $\pm$ 13,2	144,1 $\pm$ 14	0,42
Poids (kg), moyenne $\pm$ écart-type	41,6 $\pm$ 15	41,3 $\pm$ 14,8	41,9 $\pm$ 15,5	0,88
Tabagisme parental, <i>n</i> (%)	20 (33)	11 (34)	9 (32)	1
Sibilants à répétition, <i>n</i> (%)	16 (27)	12 (37)	4 (14)	0,08
Toux chronique, <i>n</i> (%)	33 (55)	14 (44)	19 (68)	0,07
Symptômes à l'effort, <i>n</i> (%)	11 (18)	6 (19)	5 (18)	1
Comorbidités ORL, <i>n</i> (%)	21 (35)	15 (47)	6 (21)	0,06
Eczéma, <i>n</i> (%)	4 (7)	4 (12,5)	0 (0)	0,11
TCA positif, <i>n</i> (%)	37 (62)	30 (94)	7 (25)	2×10^{-8}
VEMS ^a , moyenne $\pm$ écart-type	96,4 $\pm$ 13,4	95,7 $\pm$ 14,1	97,2 $\pm$ 12,7	0,67
VEMS/CV ^a , moyenne $\pm$ écart-type	81,5 $\pm$ 7,5	80,1 $\pm$ 8,1	83,1 $\pm$ 6,5	0,12
DEM25-75 ^a , moyenne $\pm$ écart-type	99,7 $\pm$ 24,7 <i>n</i> = 54	97,5 $\pm$ 27,1 <i>n</i> = 28	102,2 $\pm$ 22,1 <i>n</i> = 26	0,49
DEM50 ^a , moyenne $\pm$ écart-type	88,6 $\pm$ 24,8	84,7 $\pm$ 26,2	92,9 $\pm$ 22,7	0,2
Obstruction (VEMS ou VEMS/CV < 80 %), <i>n</i> (%)	23 (38)	14 (44)	9 (32)	0,43

^a Les valeurs sont exprimées en pourcentage de la VT.

moyenne de la FeNO pour l'ensemble de notre population était de $36 \pm 36,3$ ppm. La réversibilité était testée pour 20 patients avec une amélioration significative pour 8 patients.

3.3. Allergie et FeNO

Nous avons séparé initialement la population en 2 groupes, allergique et non allergique (Tableau 1). Il n'y avait pas de différence significative pour le poids et pour la taille. Nous avons remarqué une plus grande proportion de garçons dans le groupe allergique. La FeNO était significativement plus élevée dans le groupe allergique ($p = 10^{-5}$). La moyenne de la FeNO chez les asthmatiques allergiques était de $51,1 \pm 37,9$ ppm, tandis que la moyenne des asthmatiques non allergiques était

de $11,7 \pm 13,5$ ppm. Quatre-vingt-un pour cent (30/37) des patients avec une allergie et 9 % (2/23) des patients non allergiques avait une FeNO augmentée. Seize patients dans le groupe allergique présentaient un trouble ventilatoire obstructif et 7 dans le groupe non allergique, mais la différence n'était pas significative.

Par la suite, nous avons redistribué notre population globale en deux autres groupes selon une FeNO pathologique ou non (Tableau 2). Quatre-vingt-quatorze pour cent (30/32) des patients avec une FeNO augmentée présentaient une sensibilisation allergique, tandis que seulement 25 % (7/28) des patients avec une FeNO normale avait des TCA positifs.

Parmi les 37 patients allergiques, 14 patients étaient sensibilisés à 1 allergène avec une moyenne de la FeNO à

Tableau 3
Caractéristiques des patients allergiques avec FeNO normale.

Âge/sexe	Poids (kg)	Taille (cm)	Clinique Comorbidités	TCA	VEMS (%)	VEMS/CV (%)	NO (ppm)
12,17/M	77,3	163	Effort	Acariens	88	82	5
8,75/F	28,3	129,5	Toux	Graminées	106	83	6
11,25/M	56,6	152	Sibilants	Acariens	98	79	11
17/F	66,5	156,5	Toux Rhinite	Arbres Graminées Chiens	99	72	12
12,67/F	53,5	157,5	Effort Rhinite	Chat Acariens	86	87	13
10,42/M	48,5	149	Toux Rhinite	Chat Graminées Arbres Acariens	90	85	15
14,25/F	36	152	Sibilants Rhinite	Arbres Graminées Alternaria	88	85	19

58,9 ± 40,5 ppm, 9 patients à 2 allergènes avec une moyenne de la FeNO à 38,8 ± 22,7 ppm et 14 patients à au moins 3 allergènes avec une moyenne de la FeNO à 51,1 ± 43,1 ppm. Nous avons remarqué que la mesure de la FeNO n'était pas influencée par le nombre de sensibilisation. Vingt-neuf patients étaient allergiques aux acariens. Les caractéristiques des 7 patients allergiques avec FeNO normale sont reprises dans le [Tableau 3](#). Nous n'avons pas remarqué de différences significatives entre ces 7 patients et les 30 autres patients allergiques avec FeNO augmentée.

3.4. Clinique, allergie et FeNO

En comparant les deux groupes FeNO normale et FeNO augmentée, il n'y avait de différence significative entre les différentes présentations cliniques et l'élévation de la FeNO. Par contre, en comparant le groupe de patients allergiques et non allergiques, nous avons remarqué que l'équivalent asthmatique sous forme de toux sèche était significativement ($p=0,03$) plus important dans le groupe non allergique avec 74 % (17/23) des patients, par rapport au groupe allergique avec 48 % (16/33) des patients.

Cinquante-huit pour cent (19/37) des patients allergiques avaient une plainte ORL, tandis que seulement 9 % (2/23) des patients non allergiques se plaignaient de symptômes ORL, ce qui était statistiquement significatif ($p=7 \times 10^{-4}$). Par contre, 47 % (15/32) des patients avec FeNO augmentée, contre 21 % (6/28) des patients avec FeNO normale, avaient des symptômes ORL, ce qui n'était pas significatif. La moyenne de la FeNO pour les patients allergiques avec comorbidités était de 43,1 ± 27,6 et la moyenne de la FeNO pour les patients allergiques sans comorbidités était de 59,5 ± 45,7, ce qui n'était pas significatif ($p=0,2$). Les 4 patients avec de l'eczéma avaient une FeNO augmentée.

3.5. Tabagisme parental et FeNO

Vingt patients avaient des parents fumeurs. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe avec FeNO augmentée et le groupe FeNO normale.

3.6. EFR et FeNO

Enfin, nous avons comparé les EFR à une FeNO augmentée. Les résultats concernant le DEM25-75 étaient disponibles pour 54 patients. Il n'y avait pas de différences significatives concernant les valeurs de VEMS, VEMS/CV, DEM 25-75, DE50 entre les patients avec une FeNO normale ou augmentée ([Tableau 1](#)). Quatorze patients avec FeNO augmentée et 9 patients avec FeNO normale avaient un trouble ventilatoire obstructif, ce qui n'était pas significatif.

4. Discussion

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures. Sa fréquence en pédiatrie est élevée, d'où l'importance de développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques dès la première consultation de pneumo-allergologie pédiatrique. Selon les recommandations de l'ATS éditées en 2011, la FeNO s'avère être le témoin fiable d'une inflammation bronchique hyperéosinophilique et permet de conforter le diagnostic d'asthme [5].

Dans notre étude s'intéressant à la corrélation entre la valeur de la FeNO et la positivité des TCA, témoin d'un asthme d'origine allergique, la FeNO était significativement plus élevée dans le groupe allergique ($p=10^{-5}$). La moyenne de la FeNO chez les patients asthmatiques allergiques était de 51,1 ± 37,9 ppm, tandis que la moyenne chez les patients asthmatiques non allergiques était de 11,7 ± 13,5 ppm. Nous n'avons pas observé d'obstruction bronchique plus importante lors d'une

FeNO augmentée en comparaison aux patients avec une FeNO normale. L'asthme allergique était prédominant chez les patients de sexe masculin.

Avec nos résultats, nous tendons à confirmer qu'une élévation de la FeNO est souvent le reflet d'un asthme d'origine allergique, d'où sa potentielle utilité dans le diagnostic d'asthme inaugural. Dans l'étude de Jang et al., ils ont rassemblé 119 patients âgés de 10 à 13 ans, répartis en non sensibilisés, mono-sensibilisés et multi-sensibilisés. La moyenne géométrique de la FeNO pour les 3 groupes étaient respectivement de 18,6 ppm, 28,8 ppm et 44,7 ppm [6]. Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué de différence entre la mesure de la FeNO et le nombre de sensibilisation. Wan et al. ont retrouvé une sensibilité d'une FeNO supérieure à 25 ppm de 89,6 % pour des patients âgés de 6–7 ans avec un diagnostic d'asthme allergique [7]. D'autres études retrouvent également cette corrélation entre asthme allergique et FeNO [8,9].

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre l'obstruction des voies aériennes aux EFR et l'élévation de la FeNO, résultat retrouvé également par Perrin et al. Par contre, dans cette même étude, ils ont retrouvé une corrélation entre distension thoracique et FeNO pathologique [2].

Les manifestations cliniques de l'asthme sont multiples et variées. Wenzel et al. ont défini chez l'adulte 3 phénotypes, en fonction de la clinique ou de facteurs physiologiques, de l'élément déclencheur et du type d'inflammation bronchique [10]. Dans le consensus proposé par PRACTALL, quatre phénotypes d'asthme chez l'enfant de plus de 2 ans étaient proposés, asthme induit par l'exercice, asthme induit par les infections virales, asthme allergique ou asthme non résolu [11]. L'asthme allergique est souvent lié à une inflammation bronchique éosinophilique et plusieurs études ont démontré que cette inflammation éosinophilique était corrélée à une augmentation de la FeNO, alors que l'inflammation neutrophilique n'était pas liée à une augmentation de la FeNO [12,13].

Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué de différence significative entre les différentes présentations clinique d'asthme. La toux sèche était plus souvent retrouvée dans le groupe non allergique, mais en comparant les groupes FeNO normale et FeNO augmentée, la différence n'était pas significative. Dans l'étude de Shimoda et al. portant sur des patients adultes, le taux de la FeNO était significativement plus augmenté chez les patients avec des symptômes classiques d'asthme en comparaison à ceux avec une toux prolongée [14]. Cette observation était également retrouvée par Sato et al. [15]. Leuppi et al., après avoir recruté 235 enfants allergiques âgés de 8 à 14 ans, retrouvaient des valeurs plus élevées de la FeNO lors d'une association d'une toux sèche avec des sibilants, que lors d'une toux sèche isolée ou les patients asymptomatique et confirmaient que la FeNO était plus qu'un marqueur isolé de l'atopie. Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les patients allergiques asymptomatiques et ceux qui avaient une toux sèche isolée [16].

Plusieurs études ont également remarqué que les patients avec une FeNO augmentée étaient plus à risque de développer une bronchoconstriction lors de l'exercice. Dans l'étude de Malberg et al., les patients asthmatiques atopiques et non atopiques avaient une FeNO augmentée lors d'une bronchoconstriction à

l'effort. Cependant, la valeur prédictive d'avoir des symptômes à l'effort lors d'une FeNO augmentée était seulement significative chez le sujet atteint d'asthme allergique [17]. Dans notre étude, seulement 11 patients présentaient un asthme d'effort.

La mesure de la FeNO lors de la prise en charge initiale d'un patient asthmatique peut se révéler intéressante pour la prédiction de la réponse à la corticothérapie inhalée. Dans l'étude de Smith et al., la positivité de la FeNO au-delà du seuil de 47 ppm était un indicateur de bonne réponse aux corticoïdes [18]. Cette observation était retenue également par Malinovschi et al. pour des valeurs moyennes à élevées de FeNO [19]. Il serait intéressant dans notre étude de réévaluer les patients par la suite afin de caractériser leur réponse thérapeutique suite à l'instauration du traitement.

Bien qu'il s'agisse d'une méthode simple, peu coûteuse et non invasive, l'absence d'un seuil précis et la variabilité dépendante de nombreux facteurs extérieurs rendent son utilité toujours contestée dans la littérature [20].

Idéalement, le seuil doit être adapté en fonction de la taille, de l'âge, du sexe et de l'ethnie, comme pour les épreuves fonctionnelles respiratoires. Plusieurs études ont proposé des normes chez l'enfant. Buchvald et al., après avoir recruté 405 patients d'origine américaine et européenne, âgé de 4 à 17 ans [21], concluaient que les limites supérieures de la FeNO pour l'enfant en bonne santé sont comprises entre 15 ppm pour l'enfant préscolaire et 25 ppm pour l'adolescent. À chaque année d'anniversaire, le seuil de la FeNO est majoré d'1 ppm et est très probablement corrélé à la croissance en taille de l'enfant. Selon l'étude de Chong See, réalisée sur une population âgée de 6 ans à 80 ans (13 275 participants), le seuil pathologique est de 36,5 ppm chez l'enfant (< 12 ans) et de 39 ppm pour les sujets âgés de 12 à 80 ans [22]. Chez l'adulte, des différences du seuil de la FeNO en fonction du sexe ont été décrites [23,24]. Cependant, cette observation n'est pas retrouvée chez l'enfant. L'ethnie modifie aussi le seuil pathologique. Dans l'étude de Rouatbi et al. portant sur des enfants d'origine nord-africaine âgés de 5 à 16 ans, le seuil pathologique qu'ils ont déterminé est abaissé par rapport aux données retrouvées chez les enfants d'origine caucasienne et une valeur de FeNO > 17 ppm est considérée comme pathologique [25]. Pour les enfants d'origine asiatique, le seuil de la FeNO apparaît par contre plus élevé et Yao et al., après avoir recruté des enfants âgés de 5 à 18 ans, considèrent les limites supérieures de la FeNO à 21 ppm pour les jeunes enfants et à 39 ppm pour les adolescents [26]. Cette observation est également retrouvée dans une étude canadienne de Kovesi et al. après avoir recruté des enfants âgés de 9 à 2 ans [27].

Dans les recommandations officielles de l'ATS publiées en mai 2011 pour l'enfant de moins de 12 ans, une valeur de FeNO < 20 ppm est considérée comme basse, intermédiaire entre 20 ppm et 35 ppm et élevée si la FeNO est > 35 ppm. Pour les adolescents (> 12 ans) et les adultes, les limites basses et élevées sont respectivement de 25 ppm et de 50 ppm [5]. Suivant les dernières recommandations de l'ATS, nous avons considéré que la FeNO était pathologique lorsqu'elle était supérieure à 20 ppm chez les enfants de moins de 12 ans et supérieure à 25 ppm chez ceux de plus de 12 ans. Nous n'avons pas tenu compte de l'ethnie du patient.

La FeNO est influencée par de nombreux facteurs extérieurs [5,20]. Certaines boissons contenant de la caféine, ou une alimentation riche en arginine, majorent la FeNO. Les infections virales, surtout à *Rhinovirus*, entraînent une élévation de la FeNO. Il est donc important de ne pas réaliser un dosage de la FeNO lors d'une infection des voies aériennes supérieures et inférieures, ou lors d'une exacerbation viro-induite d'un asthme [5,20]. L'atopie majore la FeNO en dehors de toute composante asthmatique. Lors de la saison des pollens et d'une augmentation de l'exposition allergénique, la FeNO est plus élevée chez ces patients. Vahlkvist et al. ont montré une majoration de la FeNO lors d'un pic d'allergènes chez des patients atteints d'un asthme allergique au pollen de bouleau en réalisant des mesures de FeNO journalière durant 6 semaines [28]. Cette observation était également retrouvée dans l'étude de Roberts et al. [29].

Le tabagisme passif diminue la FeNO. Par contre, l'exposition aux microparticules (diamètres aérodynamiques > 2,5 µm) majore la FeNO chez les patients non traités par corticothérapie inhalée, traduisant l'effet néfaste de la pollution par une majoration de l'inflammation bronchique [30]. Au niveau génétique, un polymorphisme des gènes de *NOS2* et *NOS3* a été décrit dans la littérature, et en fonction de certaines mutations, la FeNO chez ces personnes sera majoré [20]. Enfin, pour un même sujet il existe des variations lors d'un changement de dispositif et lors de mesures répétées. C'est pourquoi il est important de garder le même appareil de mesure lors du suivi [5,20].

Notre étude comporte certaines limites. Le nombre de patients était relativement faible. Lors d'une première visite en consultation de pneumo-allergologie pédiatrique, le patient bénéficie souvent déjà d'un traitement par corticoïdes inhalés, ce qui implique le nombre de patients exclus. De plus, nous avons fixé le seuil de la FeNO à 20 ppm pour les enfants de moins de 12 ans et 25 ppm pour les enfants de plus de 12 ans. Nous n'avons pas tenu compte de l'ethnie du patient, mais ils étaient majoritairement caucasiens. Parmi les patients avec FeNO augmentée sans allergie, il est également possible qu'une allergie n'ait pas été détectée par les TCA, réalisés pour la première fois.

5. Conclusion

L'objectif de notre étude était d'évaluer la corrélation entre l'augmentation de la FeNO et la positivité des TCA pour déterminer l'intérêt de la FeNO dans la prise en charge inaugurale d'un patient pédiatrique suspect d'asthme allergique. Nous avons démontré que la FeNO est significativement augmentée lors d'un d'asthme allergique et que l'augmentation de la FeNO est souvent associée à des TCA positifs.

La mesure de la FeNO a des limites et n'apporte pas d'éléments déterminants en général dans la prise en charge initiale de l'asthme. Elle peut dans certaines situations cliniques illustrer une inflammation à éosinophiles, et donc orienter le traitement. À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de l'utiliser seule, la FeNO devant être systématiquement couplée à des EFR, ainsi qu'à la recherche d'une sensibilisation allergique.

Des études à plus large échelle sont nécessaires pour répondre de manière formelle à la question.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ludviksdottir D, Diamant Z, Alving K, Bjermer L, Malinoschi A. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management. *Clin Respir J* 2012;6:193–207.
- [2] Perrin C, Fauquert JL, Heraud MC, Labbe G, Pereira B, Tridon A, et al. Évaluation de l'enfant asthmatique : corrélation entre les marqueurs cliniques, fonctionnels et biologiques du contrôle de l'asthme. *Rev Fr Allergol* 2015;55:48–56.
- [3] Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Method, reference values. *Prog Respir Res* 1987;22:1–220.
- [4] American Thoracic Society. Recommendations for de standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912–30.
- [5] Dweik RA, Boggs P, Erzurum SC, Irvin C, Leigh M, Lundberg J, et al. An official ATS clinical practice guidelines: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical application. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- [6] Jang WN, Park IS, Choi CH, Bauer S, Harmin S, Seo S, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:155–61.
- [7] Wan KS, Chiu WH, Yang W. Asthma diagnosis and severity monitoring in primary school children: essential role of sequential testing of exhaled nitric oxide. *Allergol Immunopathol* 2014;42(5):439–43.
- [8] Crane J, Lampshire P, Wickens K, Epton M, Siebers R, Ingham T, et al. Asthma, atopy and exhaled nitric oxide in a cohort 6-yr-old New Zealand children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:59–64.
- [9] Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy R, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010;65:258–62.
- [10] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13.
- [11] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5–34.
- [12] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons J, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383–7.
- [13] Porsbjerg C, Kromann Lund T, Pedersen L, Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma* 2009;46:606–12.
- [14] Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, Iwanaga T, Miyatake A, Kasayama S. The fractional exhaled nitric oxide and serum high sensitivity C-reactive protein levels in cough variant asthma and typical bronchial asthma. *Allergol Int* 2013;62:251–7.
- [15] Sato S, Saito J, Sato Y, Sato Y, Ishii T, Xintao W, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008;102:1452–9.
- [16] Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002;57:518–23.
- [17] Malmberg LP, Pelkonen AS, Mattila PS, Hammaren-Malmi S, Makela MJ. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in young wheezy children—interactions with atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:673–8.
- [18] Smith A, Cowan J, Brassett K, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide, a predictive of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453–9.

- [19] Malinovschi A, Van Muylem A, Michiels S, Michils A. FeNO as a predictor of asthma control improvement after starting inhaled steroid treatment. *Nitric Oxide* 2014;40:110–6.
- [20] Turner S. Exhaled nitric oxid and the management of childhood asthma – yet another promising biomarker “has been” or a misunderstood gem. *Paediatr Respir Rev* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.07.005>.
- [21] Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg M, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1130–6.
- [22] See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *Chest* 2013;143(1):107–16.
- [23] Taylor RD, Mandhane P, Greene JM, Hancox R, Filsell S, McLachlan C, et al. Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respir Res* 2007;15(8):82.
- [24] Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. References values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res* 2006;7:94.
- [25] Rouatbi S, Alqodwa A, Ben Mdella S, Ben Saad H. Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) norms in healthy north African children 5–16 years old. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:981–95.
- [26] Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. References values of exhaled nitric oxide in healthy asian children aged 5 to 18 years. *Eur Respir J* 2012;39:378–84.
- [27] Kovesi T, Kulka R, Dales R. Exhaled nitric oxide concentrations is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-years-old children. *Chest* 2008;133:169–75.
- [28] Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1272–6.
- [29] Roberts G, Hurley C, Bush A, Lack G. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax* 2004;59:752–6.
- [30] Mar TF, Jansen K, Shepherd K, Lumley T, Larson T, Koenig J. Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term PM2.5 exposure in seattle. *Environ Health Perspect* 2005;113:1791–4.