

Place de la mesure de la Fraction Expirée de Monoxyde d'Azote (FeNO) dans l'évaluation de l'inflammation bronchique dans la BPCO

S. BRICHA, H. CHARAF, S. SMAINI, FZ. HACHIMI, C. KADDAM, Y. BENHADDOU, M. SOUALHI

Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat

Impasse Souissi, Rabat 10100, Morocco

Hôpital du jour du CHU MOULAY YOUSSEF de Rabat

INTRODUCTION

Le monoxyde d'azote (NO) est un médiateur gazeux synthétisé par les cellules épithéliales des voies aériennes. Sa quantification dans l'air expiré, connue sous le nom de fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO), s'est progressivement imposée comme une méthode simple, non invasive et reproductible pour l'évaluation de l'inflammation bronchique (1,2). La FeNO reflète essentiellement l'activité de la NO synthase inducible (iNOS), dont l'expression est augmentée dans divers contextes d'inflammation pulmonaire (1).

Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pathologie marquée par une obstruction bronchique persistante et un remodelage progressif des voies aériennes, une inflammation généralement neutrophilique est retrouvée.

Les explorations habituelles afin d'évaluer cette inflammation, bien que précises, sont invasives, coûteuses et peu accessibles en pratique courante (2), et c'est dans ce contexte que la mesure de la FeNO apparaît comme une alternative intéressante grâce à sa simplicité, son aspect non invasif et sa reproductibilité.

Notre étude a pour objectif donc d'évaluer la place de la FeNO dans l'évaluation de l'inflammation bronchique chez les patients atteints de BPCO.

MATERIALS ET METHODES

TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude clinique prospective, analytique et descriptive, comprenant 35 patients atteints de BPCO (24 BPCO et 11 PRISM: symptômes chroniques, emphysème, VEMS bas mais pas de trouble ventilatoire obstructif) et 30 sujets témoins. Faite au niveau du service de l'Hôpital du Jour et d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires de l'Hôpital Universitaire Moulay Youssef de Salé de juillet 2024 à juillet 2025.

CRITÈRES D'INCLUSION :

Groupe « BPCO » : tout patient ayant un diagnostic confirmé ou ayant un PRISM (Preserved Ratio Impaired Spirometry)

Groupe « Témoins » : individus indemnes de BPCO (accompagnants de patients, étudiants, stagiaires, personnel médical : 20 non tabagiques, 10 tabagiques).

CRITÈRES D'EXCLUSION :

Des patients BPCO non documentés par spirométrie. Patients et témoins chez lesquels la mesure de la FeNO n'a pas pu être réalisée conformément aux recommandations de l'American Thoracic Society (2024) et tout patient connu asthmatique confirmé

COLLECTE DE DONNEES :

Le recueil des données a reposé sur un interrogatoire complété par l'exploitation des dossiers médicaux. Les informations recueillies ont été consignées sur une fiche d'exploitation structurée comportant les rubriques suivantes : les caractéristiques épidémiologiques ; les antécédents médicaux (hors pathologie étudiée), le profil clinique ; le profil paraclinique ; et la mesure de la FeNO.

METHODE DE MESURE DE LA FeNO :

La mesure de la FeNO a été effectuée à l'aide d'un appareil NIOX VERO® utilisant un capteur électrochimique, respectant la technique standardisée par la European Respiratory Society basée sur une expiration contrôlée à un débit constant de 50 mL/s, après une inspiration maximale d'air ambiant. Les seuils d'interprétation de la FeNO ont respecté les recommandations de l'**American Thoracic Society (ATS)** chez l'adulte comme suit (7) : < 25 ppb : taux faible, inflammation de type 2 improbable, 25 à 50 ppb : zone intermédiaire ; interprétation en fonction du contexte clinique, > 50 ppb : taux élevé, forte probabilité d'inflammation eosinophilique

ANALYSE BIOSTATISTIQUE :

Pour la réalisation de notre étude, la saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel Professionnel Plus 2019. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Jamovi, version 2.7.5.

Toutes les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type lorsque leur distribution était normale, ou en médiane avec intervalles interquartiles (IQR) en cas de distribution non gaussienne. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

La comparaison des moyennes entre deux groupes a été réalisée par le test de Student pour échantillons indépendants lorsque les conditions de normalité étaient respectées, et par le test non paramétrique de Mann-Whitney dans le cas contraire. La comparaison des proportions a été effectuée à l'aide du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient insuffisants.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

La population de notre étude comprenait 53,9 % d'hommes et 47,1 % de femmes, avec une prédominance masculine dans le sous-groupe BPCO à 97,1 % contre 2,9 % de femmes, de même au sein du groupe témoin, avec 60 % d'hommes contre 40 % de femmes. Un âge moyen des patients de $(65,2 \pm 11,3$ ans) dans une population âgée de 19 à 85 ans. Tandis que l'âge moyen du groupe contrôle était de $(54,4 \pm 7,7$ ans).

En ce qui concerne le profil clinique des patients BPCO, l'ancienneté médiane de la maladie était de 5 ans, avec des valeurs allant de 1 à 20 ans. Concernant le contrôle de la BPCO, le score du COPD Assessment Test (CAT) présentait une médiane de 29/40, avec des valeurs extrêmes de 8/40 à 40/40, traduisant un impact symptomatique marqué dans cette population.

L'analyse des phénotypes chez les patients atteints de BPCO a montré une prédominance du phénotype E, retrouvé chez 62,9 % des sujets. Le phénotype B représentait 25,7 % des cas, tandis que le phénotype A était observé chez 11,4 % des patients. Notre population de patients BPCO est traitée par bronchodilatateur de longue durée d'action β2 (LABA) seul à 14,3%, un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) en monothérapie au même pourcentage, 48,6% étaient traités par une combinaison LAMA + LABA et 22,9 % recevaient des corticoïdes inhalés (CSI) associé à LABA.

Tous nos patients BPCO ont bénéficié d'une TDM thoracique objectivant un emphysème chez 65,7 % des sujets, et d'un dosage des eosinophiles sanguins, > 300 éléments / μ L chez 31,43 % des patients. Une spirométrie chez tous les BPCO a retrouvé un trouble ventilatoire obstructif chez 68,6% des patients BPCO, et tous les sujets ayant un coefficient de Tiffeneau conservé, présentaient un VEMS bas et une distension à la pléthysmographie (PRISM).

En ce qui concerne la mesure de la FeNO chez les patients BPCO, la mesure moyenne de concentration de FeNO était de $41,6 \pm 19,5$ ppb, tandis que chez les témoins, la mesure médiane était de 19,0 ppb. En nous basant sur les seuils d'interprétation de l'American Thoracic Society (ATS), nous retrouvons dans notre population de BPCO que 25,8 % étaient dans la tranche normale, 37,1 % dans la zone intermédiaire et 31,1 % dans la tranche élevée.

Une corrélation de Spearman entre le Score CAT et FeNO a montré une relation positive forte et statistiquement significative ($p < 0,001$), suggérant que l'augmentation du FeNO est associée à un Score CAT plus élevé. Ainsi, une BPCO très symptomatique est fortement liée à une valeur élevée de concentration de FeNO. De la même façon, une corrélation positive modérée à forte et statistiquement significative a été observée ($p < 0,001$), montrant que des concentrations élevées de FeNO sont associées à un risque accru d'exacerbations annuelles.

Cela met en évidence l'intérêt du FeNO comme marqueur potentiel du risque d'exacerbations chez les patients atteints de BPCO. D'autre part, une différence statistiquement significative entre les niveaux d'eosinophilie sanguine ($t = -2,82$, $ddl = 33$, $p = 0,008$) a été mise en évidence, indiquant que les patients ayant une eosinophilie élevée présentaient des valeurs de FeNO significativement plus élevées que ceux ayant une eosinophilie normale. Ces données suggèrent que la mesure du FeNO reflète l'inflammation eosinophilique et pourrait servir d'indicateur biologique de cette inflammation chez les patients atteints de BPCO. L'analyse de corrélation entre FeNO et le VEMS n'a pas montré d'association significative ($r = -0,063$; $ddl = 33$; $p = 0,718$).

L'analyse a montré une différence statistiquement significative des valeurs de FeNO selon les deux groupes étudiés ($\chi^2 = 24,7$; $ddl = 2$; $p < 0,001$). Ces résultats suggèrent que les concentrations de FeNO sont influencées par les caractéristiques des groupes étudiés, renforçant l'hypothèse selon laquelle la FeNO constitue un marqueur pertinent de l'inflammation bronchique différenciée selon les profils cliniques ou biologiques.

DISCUSSION

Contrairement à l'asthme, la BPCO se caractérise par une inflammation neutrophilique et macrophagique, peu productrice de NO, une influence du tabac, qui tend à diminuer artificiellement les taux de FeNO, ainsi que des taux de FeNO souvent normaux ou légèrement augmentés, proches de ceux des sujets sains. Cependant, certains patients présentent un phénotype eosinophilique où la FeNO peut être légèrement augmenté. Dans ces cas, le FeNO peut aider à identifier les patients qui répondront mieux aux corticostéroïdes inhalés et ouvrir des perspectives pour une personnalisation du traitement. On note également l'intérêt de la mesure du FeNO à identifier un syndrome de chevauchement asthme-BPCO (ACOS), où les valeurs sont plus proches de celles observées chez les asthmatiques.

Certaines études récentes (Ambrosini 2022, Meterer 2021, Maniscalco 2025) suggèrent une corrélation entre la FeNO et les eosinophiles sanguins chez certains patients BPCO. Il existe plusieurs points de concordance et quelques divergences entre les résultats obtenus dans le cadre de cette étude et les données de la littérature. En ce qui concerne la BPCO, la moyenne de FeNO retrouvée ($41,6 \pm 19,5$ ppb) reste intéressante. Alors que la BPCO a longtemps été considérée comme une maladie dominée par l'inflammation neutrophilique, de nombreux travaux récents (Barnes, 2016 ; Groenke, 2015) ont mis en évidence l'existence de phénotypes eosinophiliques sensibles aux corticoïdes inhalés. Nos résultats confortent cette notion, avec une corrélation positive significative entre FeNO et le score CAT ($\rho = 0,78$) ainsi qu'avec le nombre d'exacerbations. Ceci montre que la FeNO pourrait être utilisée pour identifier des patients BPCO susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-inflammatoire.

Par ailleurs, nous n'avons pas observé dans cet étude de corrélation entre la FeNO et le VEMS, ce qui rejette les conclusions de GOLD (2024) et de plusieurs études internationales (Ricciardolo, 2004 ; Horváth, 2017), qui considèrent que la FeNO reflète l'inflammation et non l'obstruction bronchique, ce qui justifie l'utilisation de la FeNO en complément d'une spirographie. Si certaines anciennes études (Celli, 2004) considéraient le FeNO peu utile dans cette pathologie, les travaux plus récents identifient un sous-groupe eosinophilique répondant mieux aux corticoïdes. Notre étude confirme cette hypothèse en montrant des corrélations entre FeNO, exacerbations et eosinophilie sanguine.

Enfin, nos résultats confirment que la FeNO est étroitement lié à l'eosinophilie sanguine, aussi bien chez les asthmatiques que chez les patients BPCO. Cette concordance confirme la validité du biomarqueur et de ce fait, on peut déduire l'intérêt du FeNO dans le diagnostic de l'asthme eosinophilique, le suivi de l'inflammation et l'ajustement des traitements et la prédition de la réponse aux corticostéroïdes. Il est important d'interpréter les valeurs en tenant compte des facteurs externes, comme le tabac, les infections et l'obstruction bronchique.

Dans notre pays, la littérature reste limitée sur l'utilisation de la FeNO. Par ailleurs, la forte prévalence des exacerbations de BPCO rapportée dans les registres hospitaliers (Bennani, 2015 ; El Kettani, 2018) justifie pleinement l'intégration d'un biomarqueur capable de prédire ces événements. Notre étude constitue donc une première contribution locale en ce sens.

Limites de l'étude

La taille de l'échantillon reste limitée à 121 individus, ce qui réduit la puissance statistique pour certaines analyses de sous-groupes.

Etude monocentrique et a été réalisée dans un seul centre hospitalier (Hôpital Moulay Youssef, Rabat), ce qui peut introduire un biais de sélection et limiter la généralisation des résultats à l'ensemble de la population marocaine.

L'absence de suivi longitudinal constitue une limite majeure. Le FeNO est un biomarqueur dynamique, dont la valeur peut varier en fonction de l'exposition aux allergènes, des infections intercurrentes ou de l'observance thérapeutique. Un suivi sériel aurait permis d'évaluer l'évolution du FeNO au cours du temps et sa valeur prédictive à long terme.

CONCLUSION :

Notre étude met en évidence l'importance de la FeNO comme biomarqueur non invasif de l'inflammation bronchique, dans deux pathologies respiratoires chroniques fréquentes : l'asthme et la BPCO.

Nos résultats montrent une association claire entre FeNO, contrôle clinique, et risque d'exacerbations, renforçant son rôle potentiel dans la médecine de précision.

Toutefois, la FeNO ne remplace pas la spirographie mais doit être considérée comme un outil complémentaire.

Et son introduction progressive au Maroc pourrait constituer une avancée significative dans la prise en charge de ces maladies chroniques en améliorant le contrôle des symptômes, réduire la fréquence des exacerbations et améliorer la qualité de vie des patients atteints de maladies respiratoires chroniques.

REFERENCES :

- Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. In: Exhaled Biomarkers [Internet]. European Respiratory Society; 2025 [cité 2 sept 2025]. p. 1-31. Disponible sur: https://publications.ersnet.org/content/book/monograph/978-1-84984-005-7/chapter/chapter_1
- Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. Thorax. juin 1997;52(6):498-501.
- Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Höglund M, Olin AC, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. Eur Respir J. avr 2017;49(4):1600965.
- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. juill 2016;138(1):16-27.
- Su KC, Ko HK, Hsiao YH, Chen KT, Chen YW, Wu JK, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Guided-Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Stratified, Randomized, Controlled Trial. Arch Bronconeumol. aout 2022;58(8):601-10.
- Donohue JP, Herje R, Crater G, Rickard K. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 16 juill 2014;9:745-51.