



HAL
open science

Utilisation de la FeNO comme facteur prédictif de réponse aux biothérapies anti IL-5 et IL-5R dans une cohorte de vraie vie de patients asthmatiques sévères éosinophiliques

Charlotte Menigoz

► **To cite this version:**

Charlotte Menigoz. Utilisation de la FeNO comme facteur prédictif de réponse aux biothérapies anti IL-5 et IL-5R dans une cohorte de vraie vie de patients asthmatiques sévères éosinophiliques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03833110

HAL Id: dumas-03833110

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03833110>

Submitted on 28 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

En Pneumologie

par

Charlotte MENIGOZ

Née le 04/05/1995 à St Herblain

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2022

**Utilisation de la FeNO comme facteur prédictif de réponse
aux biothérapies anti IL-5 et IL-5R dans une cohorte de
vraie vie de patients asthmatiques sévères éosinophiliques**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC
Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie DIROU

Remerciements

Je tenais en premier lieu, et du fond du cœur, à remercier ma directrice de thèse, mon mentor, Stéphanie Dirou. Ton dynamisme, ton charisme, ton dévouement et ton empathie font de toi le médecin que tant d'entre nous admirent. Ta rigueur, ta persévérance et mes « Diroutage » sont à la hauteur de tes ambitions. Mais cette force n'aurait pas tant de valeur sans toute la bienveillance que tu portes à chacun, chaque patient, chaque soignant, chaque étudiant. Après t'avoir rencontrée alors que tu étais encore interne aux EFR, cette thèse a été le vrai début de notre binôme, de ces heures de labeur où concentration et malice créent une symbiose parfaite. Si coopérer avec toi est passionnant au quotidien, j'ai en plus maintenant la chance de connaître la femme qui se révèle une fois la blouse et les lunettes retirées : généreuse, chaleureuse, aussi pétillante que sensible. Nos rires n'ont pas fini de résonner et nos chaussures n'ont pas fini d'user la piste de danse. Encore merci, pour tout ce que tu es, et tout ce qu'il nous reste à vivre.

Je voudrais remercier aussi mon président de jury, Xavier Blanc. Vous m'avez fait choisir la pneumologie et je vous en remercie, c'était le bon choix. Votre passion pour ce métier, de la clinique à la recherche en passant par l'enseignement, est une source d'inspiration au quotidien. Merci pour ces demi-journées de consultations à vos côtés, et pour toutes celles « *où il manquait un interne parce que celle là c'était une super consulte !* ». Merci pour votre aide dans l'écriture de cet article, qui ouvre le chemin à plein d'autres projets je l'espère ! Merci de m'avoir fait confiance en me proposant le rôle de référent des internes : il a été exigeant, parfois difficile mais enrichissant. Merci enfin de votre disponibilité et de votre accompagnement au quotidien.

Je remercie aussi Elise Redureau, d'avoir accepté d'être dans mon jury. Tu as été une rencontre clé pendant la difficile première année d'internat. Un doux mélange d'une médecin brillante, d'une femme pleine de bonne humeur et d'une maman attentionnée. Je suis ravie de revenir travailler pour quelques mois à tes côtés en novembre.

Merci aux membres de mon jury, Pr Lemarchand, Pr Leroyer de me faire cet honneur.

Un grand merci,

À ma famille, à mes parents pour tout leur amour et leur soutien infaillibles. C'est grâce aux cannes à pêche que vous nous avez données que l'on peut maintenant se régaler de poissons ! Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous, vous nous avez transmis des valeurs et le vrai sens du mot Famille. Cette unité soudée malgré les désaccords, et parce que « *la seule échelle qui compte dans la vie c'est celle du bonheur* ».

À Nicolas, mon frère et compagnon de vie depuis toujours, du terrain de foot à la préparation des concours ensemble. Tu as toujours pris soin de moi, tu es une belle personne, et je te souhaite d'être heureux. Et n'oublie pas : quand je perds c'est juste que je te laisse gagner au billard ...!

À ma marraine, et les colis gourmands pour garder le moral pendant ces longues années d'études.

À Mimi, pour son soutien et sa présence ce jour.

À mes grands parents partis trop tôt, qui seraient si fiers et qui me manquent tant ...

À Quentin, mon pilier depuis des années. Je te dois tant, ton soutien dans tous mes projets personnels et professionnels, aussi imprévus soient-ils, m'est si précieux. Ta protection est une aubaine, merci d'être toujours là.

À Martine et Julie, vous êtes ma deuxième famille, j'ai grandi dans votre maison, avec nos dîners bruyants, nos soirées Grey's anatomy et les premiers essais de maquillage ! Et si en plus « c'est sport-habillé » : on adore !

À ma très grande belle famille.

Frédérique et Dominique, merci d'avoir élevé une femme incroyable et de m'avoir fait confiance pour en prendre soin.

Papi et Mamie, merci pour tous ces week-ends de repos à la campagne, ces bons repas généreux et ces retours avec le coffre plein de nourriture.

Anaïs, parce qu'une tu es femme inspirante, tu es ma Simone Veil en tutu.

Marion, parce que tu m'as finalement laissé une chance.

Pauline, Alice, Aurore parce que vous me tuez et que je ne me lasse pas de vos histoires et de vos rires !!

A tous les autres, pour tout l'amour que vous dégagez, toutes ces larmes de bonheur, et tous ces « Oh énervés on s'aime d'accord »!!

À mes belles rencontres pendant ces longues années de fac,
Baptiste, témoin de mes réussites mais aussi de tous mes échecs ! Après ce stage en pneumologie on est parti se perdre en montagne pour s'évader et depuis nos chemins sont liés.

Floriane, sans toi je serais sûrement morte de faim, de chagrin ou d'ivresse plus d'une fois ! Tu es insupportable, chiante et adorable.

Arthur, pour ta gentillesse exceptionnelle, pour toutes ces soirées sportives pleines de confessions !

Antoine, parce que même si tu es cardiologue t'es un vraiment un amour !

Adeline, pour tous ces beaux moments partagés et cette relecture approfondie.

Aux copines de toujours, pour nos belles années, nos soirées endiablées et toutes ces histoires racontées.

Shanone, tu parlais de coup de foudre, j'y crois. Ce lien entre nous est indescriptible et indestructible. Nos vies sont liées, une partie de moi a traversé l'Atlantique mais au fond rien n'a changé : je continue d'imaginer ta voix pleine d'entrain quand j'entends Lady Gaga !

Alisauçisse, parce que tu entends mon rire et toutes mes démesures depuis l'enfance, sans y faire attention.

Touf, quel honneur de te challenger à just dance, faire face à ton talent et ton rayonnement quand tu dances. Ta fragilité est aussi ta force.

Sousou, parce qu'on fond tu es un peu une copine de toujours aussi ! Aussi grisonnant sois-tu, ne perds jamais ce sourire d'enfant !

A Mme Cheillan, parce que vous êtes la première femme que j'ai admiré.

Aux équipes de pneumologie, du Sud à l'Est en passant par les soins intensifs, l'endoscopie, les EFR, l'HDJ : vous êtes le cœur de notre métier et le soleil de nos journées, couplant à merveille professionnalisme et bonne humeur. Le petit café pour tenir bon, les câlins pour le réconfort et parfois même les douches pour garder la tête froide...!! Un merci tout particulier à Hélène, Fanny, Émilie et Charlotte ... mais vous êtes tous vraiment au top !

Aux seniors, merci pour votre patience, votre bienveillance et votre pédagogie. Chacun à votre manière vous avez participé à notre formation, médicale mais pas seulement. Merci à ceux qui m'ont aussi montré ce que je ne voulais pas être.

A mes co-internes avec qui j'ai partagé le travail et le quotidien pendant ces quatre années, avec une mention spéciale à Baptiste qui a survécu 18 mois dans le même bureau que moi !

Pour finir, à toi Lola, mon Amour, avec qui je partage tout depuis plusieurs années. Chaque jour à tes côtés est un simple bonheur. Je ne suis pas superstitieuse mais tu es la plus belle chance que l'on m'ait offert, celle d'être heureuse et épanouie chaque matin. Sûrement parce que derrière cette douceur et ce regard attendrissant, se cache cette force que tu as en toi, cette envie irrésistible de découvrir, d'aimer sincèrement, de profiter de chaque instant de bonheur, de vivre vraiment. La boussole en poche, l'aventure ne fait que commencer, et je veux la partager avec toi !

Abréviations

AA : air ambiant

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

ATS : American Thoracic Society

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CSI : corticostéroïdes inhalés

CVF : capacité vitale forcée

DEP : débit expiratoire de pointe

ERS : European Respiratory Society

FeNO : fraction exhalée du monoxyde d'azote

GMPc: guanosine monophosphate cyclique

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

ILC : innate lymphoid cells

LABA : bronchodilatateur β 2 mimétique de longue durée d'action

NO : monoxyde d'azote

NOS : NO synthase

ORL : oto-rhino-laryngologie

QEESI : The Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory

RCA : Réunion collégiale d'asthme

ROC : receiver operating characteristic

SHV : syndrome d'hyperventilation

TAE : taux annuel d'exacerbations

TSLP : thymique stromale lymphopoïétine

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

Table des matières

I.	Introduction	9
1.	L'asthme	9
a.	Généralités sur l'asthme.....	9
i.	Epidémiologie	9
ii.	Physiopathologie de l'asthme	10
iii.	Diagnostic et évaluation de l'asthme	13
iv.	Prise en charge de l'asthme	16
b.	L'asthme sévère.....	19
i.	De l'asthme difficile à l'asthme sévère.....	19
ii.	Phénotypage des patients asthmatiques sévères.....	24
iii.	Les biothérapies de l'asthme sévère	26
2.	La fraction exhalée de monoxyde d'azote.....	30
a.	Physiologie du NO	30
i.	Synthèse du NO	30
ii.	Activité physiologique du NO.....	31
iii.	Physiopathologie du NO	31
b.	Mesure de la FeNO.....	33
i.	Technique de mesure	33
ii.	Facteurs confondants	34
c.	La FeNO dans l'asthme.....	35
i.	FeNO comme marqueur d'asthme.....	35
ii.	FeNO comme marqueur d'inflammation T2.....	36
iii.	FeNO comme marqueur de contrôle de l'asthme	38
iv.	FeNO et réponse thérapeutique	39
3.	Objectifs de l'étude	42
II.	Méthodes	43
1.	Schéma de l'étude	43
2.	Patients.....	43
3.	Recueil de données	44
4.	Analyses statistiques	45
5.	Critères de jugement.....	46

III. Résultats	47
1. Population étudiée	47
a. Diagramme de flux	47
b. Caractéristiques initiales de la population	48
c. Caractéristiques initiales selon la FeNO initiale	50
d. Mise en place de la biothérapie.....	51
2. Valeur prédictive de la FeNO sur la réponse thérapeutique	53
a. Valeur prédictive de la FeNO initiale	53
b. Valeur prédictive de la variation de la valeur de FeNO	56
c. Valeur prédictive de la valeur de FeNO sous biothérapie	57
3. Analyse en sous groupe	58
a. Selon la biothérapie	58
b. Selon la corticothérapie orale.....	59
IV. Discussion.....	61
1. Valeur de la FeNO initiale	61
2. Valeur de la variation de FeNO sous biothérapie	63
3. Valeur de la FeNO sous biothérapie	64
4. Analyse en sous groupe	65
5. Limites de l'étude	65
V. Conclusion	66
VI. Annexes	67
VII. Bibliographie	73
Article: Use of FeNO to predict anti-IL-5 and IL-5R biologics efficacy in a real-world cohort of adults with severe eosinophilic asthma.....	97

I. Introduction

1. L'asthme

a. Généralités sur l'asthme

Cette partie n'a pas l'ambition de décrire de manière exhaustive la physiopathologie, la clinique, ni la prise en charge de l'asthme, mais d'exposer les principales caractéristiques de cette pathologie en lien avec l'étude.

i. Epidémiologie

Les études épidémiologiques internationales estiment que l'asthme est une maladie chronique fréquente ; elle atteint près de 300 millions de personnes dans le monde, avec une relative stabilité de la prévalence ces dernières années et une incidence similaire dans les deux sexes estimée à 500 pour 100 000. L'incidence de la maladie augmente dans les pays en voie de développement. En France, 4 millions de personnes souffrent d'asthme, ce qui représente environ 10% des enfants et 6% des adultes. Outre sa fréquence, il s'agit d'une pathologie potentiellement grave, puisqu'on estime encore à 900 le nombre de décès annuels liés à l'asthme en France et 460 000 décès dans le monde. De plus, la morbidité et son impact sur la qualité de vie ne doivent pas être négligés. On considère ainsi que l'asthme est responsable de la perte de 23,7 millions années de vie en bonne santé (DALY) dans le monde (1). Pour rappel, cette mesure correspond au nombre d'années de vie perdues en raison d'un décès prématuré additionné au nombre d'années de vie vécues avec un handicap. Il y a cependant des disparités dans les conséquences de la maladie, avec un risque plus important d'asthme non contrôlé et de répercussions sur la qualité de vie chez les patients à faible niveau socio-économique (2,3). De même, le taux de mortalité est plus élevé dans les pays en développement (1). L'impact économique est principalement lié aux asthmes non contrôlés, à la fois par les coûts de santé directs et les hospitalisations mais aussi par les conséquences indirectes professionnelles (absentéisme, invalidité...)(4–6).

ii. Physiopathologie de l'asthme

- Interaction gène - environnement

L'asthme est une pathologie multifactorielle, résultat d'une rencontre entre une prédisposition génétique et un environnement favorisant. Ce n'est pas une maladie monogénique mais une maladie complexe, autrement dit aucun gène n'est identifié pour être à lui seul responsable des symptômes (7). En revanche, les études d'associations pangénomiques (GWAS), dont l'objectif est de rechercher une association entre des polymorphismes nucléotidiques et une pathologie en comparant les séquences d'ADN de sujets sains et malades, ont permis d'identifier plusieurs variants potentiellement associés à la susceptibilité à développer la maladie (8). Par ailleurs, l'épigénétique est la modification de l'expression génétique, par différents mécanismes transcriptionnels (par méthylation de l'ADN ou modification des histones) et post-transcriptionnels (grâce aux micro-ARN), sans modification de la séquence d'ADN. L'épigénétique a la particularité de pouvoir être modulée par des facteurs extérieurs. Ainsi, les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la pollution, les nutriments et les médicaments, pourraient être à l'origine de changements épigénétiques et favoriser la pathogénèse de l'asthme (9,10).

- Inflammation bronchique

La physiopathologie de l'asthme intrique une inflammation, une hyperréactivité et un remodelage bronchiques (11). Cette maladie est hétérogène, tant dans sa présentation clinique que dans sa physiopathologie, et notamment dans l'inflammation bronchique. En effet, il existe plusieurs voies inflammatoires pouvant être à l'origine d'un asthme (**Figure 1**). Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'inflammation de type T2, caractérisée par la production d'interleukines (IL) 4, 5 et 13. La réponse inflammatoire Th2 est principalement influencée par les cytokines produites par le lymphocyte T helper de type 2 (Th2), qui, après avoir été activé par une cellule présentatrice d'antigène, va être capable d'orienter la réponse immunitaire en fonction de l'agresseur (dans notre cas un allergène) par l'intermédiaire de ces cytokines. Ces dernières stimulent les lymphocytes B à produire des immunoglobulines (Ig) de type IgE qui se fixent sur la membrane des mastocytes, c'est la phase de sensibilisation. Lors de la phase effectrice, suite à une seconde exposition

à l'allergène, les mastocytes sont capables, par l'intermédiaire des IgE fixés, de reconnaître l'agent et de libérer rapidement par dégranulation une grande quantité de substances inflammatoires, dont l'histamine. Cette cascade inflammatoire est à l'origine des symptômes de l'asthme allergique. Par ailleurs, l'IL-5 stimule la maturation, le recrutement et la survie des éosinophiles (12,13). L'éosinophile activé libère plusieurs médiateurs : cytotoxiques comme la protéine majeure basique responsable de lésions épithéliales bronchiques, lipidiques favorisant le bronchospasme et cytokiniques entretenant l'inflammation locale. Récemment, les cellules lymphoïdes innées (ILC2), ont montré leur capacité à produire des cytokines T2 (IL-5 et IL-13), après agression de l'épithélium par des agents extérieurs et sécrétion réactionnelle d'alarmines T2 (IL-25, IL-33, TSLP) indépendamment d'une reconnaissance antigénique et du lymphocyte Th2. Autrement dit, l'inflammation T2 comprend l'inflammation médiée par le lymphocyte de type Th2, mais peut aussi en être indépendante. C'est ainsi qu'un asthme peut être éosinophilique sans être allergique.

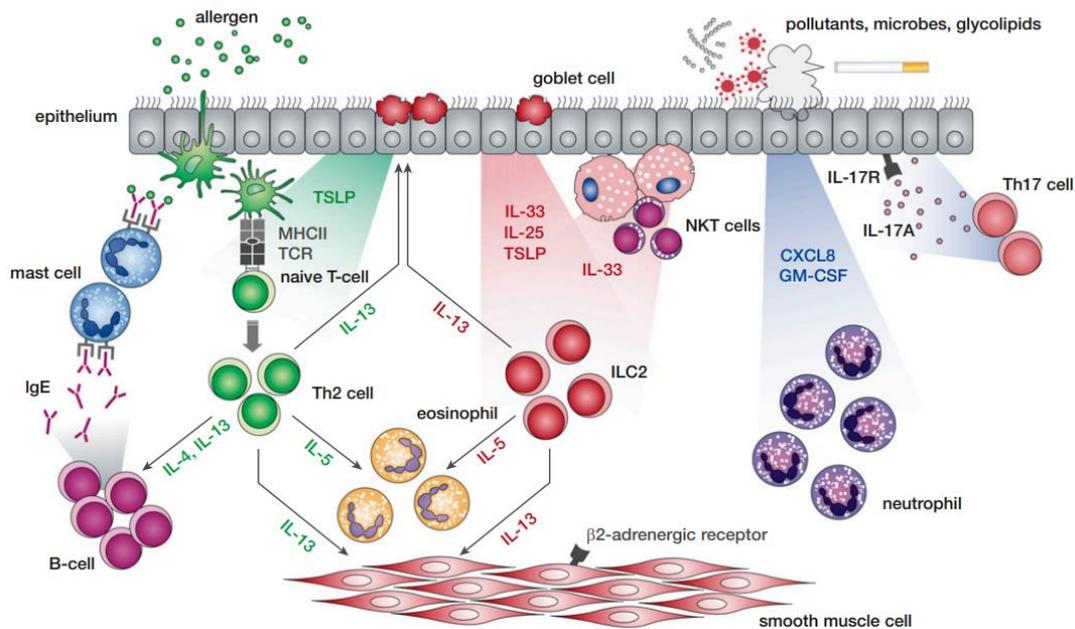


Figure 1. Schéma simplifié des différents types d'inflammation des voies respiratoires chez les patients asthmatiques. A gauche, la voie de l'asthme allergique avec les lymphocytes Th2, lymphocytes B et mastocytes. Au centre, la voie de l'asthme éosinophilique qui peut être allergique ou non. A droite, la voie de l'asthme neutrophilique. GM-CSF = facteur de stimulation des colonies de granulocytes/macrophages ; CMH = complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR = récepteur des cellules T ; TSLP = lymphopoïétine thymique stromale ; ILC = cellules lymphoïdes innées ; IL = interleukine, d'après Brusselle *et al.* (14).

- Remodelage bronchique et hyperréactivité bronchique

L'asthme est aussi caractérisé par une obstruction bronchique, résultat de plusieurs facteurs intriqués. Le remodelage bronchique correspond aux modifications structurales persistantes de la paroi bronchique (15) (**Figure 2**). On note notamment l'altération de l'épithélium bronchique et sa desquamation (16), un épaissement de la matrice extracellulaire par dépôts de collagène, une néovascularisation et un œdème bronchique (17), une augmentation du nombre de glandes séromuqueuses et du mucus produit (18) ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses bronchiques (19). La cellule musculaire lisse semble par ailleurs jouer un rôle dans l'inflammation bronchique en sécrétant différents médiateurs, recrutant et activant des cellules inflammatoires telles que les mastocytes et les lymphocytes T (20).

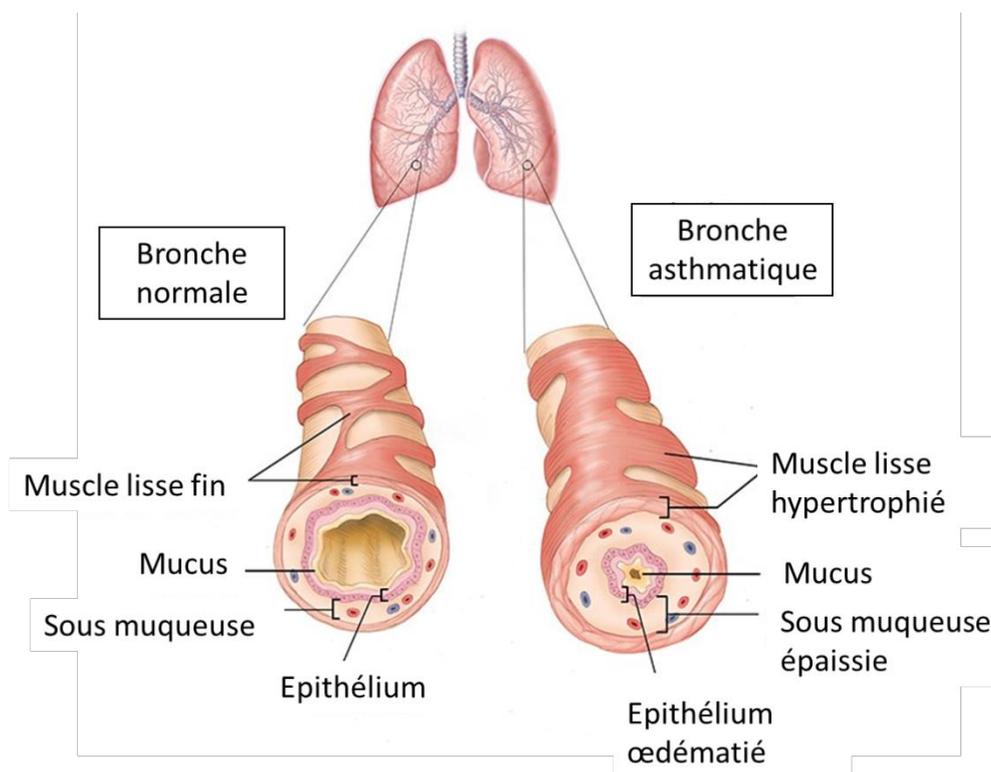


Figure 2. Schéma du remodelage bronchique dans l'asthme, d'après Chetty *et al.* (21).

Outre ces modifications structurelles, l'asthme est caractérisé par une modification fonctionnelle appelée hyperréactivité bronchique, réponse « excessive » des voies aériennes à des stimuli, qu'ils soient chimiques ou physiques, directs ou indirects. Ainsi, l'histamine ou la métacholine se fixent directement sur les récepteurs membranaires des cellules musculaires lisses pour induire leur contraction, tandis qu'un allergène ou l'exercice physique (par la déshydratation et l'hypothermie dans les voies aériennes qu'il induit) provoquent indirectement la contraction des cellules musculaires lisses par l'intermédiaire d'une dégranulation d'histamine par les mastocytes. L'hyperréactivité bronchique est la conséquence à la fois de l'augmentation de la masse musculaire lisse et à sa contractilité (21,22), mais aussi de l'inflammation bronchique (23).

iii. Diagnostic et évaluation de l'asthme

- Examen clinique

Comme nous l'avons dit précédemment, l'asthme est une pathologie hétérogène avec des présentations cliniques variables. Parmi les signes fonctionnels fréquemment rapportés, on peut noter une dyspnée, des sifflements intra-thoraciques, une toux sèche, et une oppression thoracique. Ils sont favorisés par certaines situations notamment après exposition à un allergène pour les patients sensibilisés ou à un irritant, après une virose, à l'effort ou déclenchés par le rire. Ces symptômes ont la particularité d'être paroxystiques et récidivants, présents la nuit ou au réveil, d'intensité fluctuante, avec la possibilité de périodes de rémission complète entre les exacerbations (24). Des antécédents personnels ou familiaux d'asthme ou d'atopie peuvent être des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic. L'examen physique peut tout à fait être normal, ou mettre en évidence des sibilants auscultatoires à l'expiration. Enfin, il convient de toujours rechercher et éliminer les diagnostics différentiels, qui varient avec l'âge du patient et sa présentation clinique. Certains symptômes doivent faire évoquer des diagnostics alternatifs comme une toux productive, un wheezing inspiratoire, des douleurs thoraciques ou encore une altération de l'état général.

- Explorations fonctionnelles respiratoires

En plus des symptômes évocateurs d'asthme, il est licite de rechercher une obstruction bronchique, une variabilité excessive de l'obstruction ou une hyperéactivité bronchique pour renforcer le diagnostic.

Un trouble ventilatoire obstructif est défini à l'aide d'une spirométrie par un rapport VEMS/CVF inférieur à la limite inférieure de la norme (25). Un débitmètre de pointe ou peak flow, est un outil portable, facile d'utilisation, permettant d'avoir un reflet du degré d'obstruction bronchique. La réversibilité consiste chez l'adulte en une augmentation du VEMS de 200mL et 12% quelques minutes après la prise de bronchodilatateurs β_2 mimétiques inhalés de type Salbutamol ou après quatre semaines de corticothérapie orale. De plus, une variabilité de plus de 10% du débit expiratoire de pointe mesuré régulièrement à domicile ou du VEMS de 12% et 200mL entre deux visites, en dehors de toute infection, est en faveur d'une variabilité excessive de la fonction respiratoire, et d'un asthme.

En cas d'épreuves fonctionnelles respiratoires normales, il est possible d'avoir recours aux tests de provocation bronchique dont l'objectif est de mettre en évidence une hyperréactivité bronchique. La provocation peut être directe par inhalation de méthacholine ou d'histamine, ou indirecte par l'effort ou l'hyperventilation isocapnique. Dans tous les cas, on cherche à mettre en évidence une diminution du VEMS, dont le seuil varie selon la méthode utilisée. La spécificité de ces tests est limitée, on peut en effet retrouver une hyperréactivité bronchique en cas de rhinite allergique, de dilatation de bronches, ou encore de BPCO. En revanche, en l'absence de prise de corticostéroïdes inhalés, un test de provocation négatif a une bonne valeur prédictive négative et permet d'écarter l'hypothèse d'un asthme.

- Mesure du contrôle de l'asthme

Lors de la prise en charge d'un patient asthmatique il est important d'évaluer le contrôle de son asthme, en particulier pour évaluer le risque de futures exacerbations (26). Pour cela, il convient, entre autre, de rechercher la présence de symptômes d'asthme, notamment la nuit ou à l'effort, son retentissement sur les activités quotidiennes, et la fréquence d'utilisation de bronchodilatateurs de secours. Cependant, l'évaluation subjective par le patient ou le médecin est à risque de surestimer le contrôle de

l'asthme, notamment chez les patients asthmatiques sévères qui semblent minimiser leurs symptômes (27). Pour uniformiser les pratiques, plusieurs scores ont été développés et validés. L'Asthma Control Questionnaire (ACQ) est un auto-questionnaire qui évalue les symptômes d'asthme sur la dernière semaine avec six items cotés de 0 à 6 (**Annexe 1**) (28). Le septième item reflète la fonction respiratoire et prend en compte le VEMS en pourcentage de la valeur prédite. La somme des résultats de chaque item est ensuite divisée par le nombre d'items utilisés (6 ou 7 en fonction de la disponibilité d'un VEMS ou non). On estime qu'un asthme est contrôlé si l'ACQ est inférieur ou égal à 1,5 et on considère qu'une variation de 0,5 points est cliniquement significative. L'Asthma Control Test (ACT) est un auto-questionnaire qui permet, par l'intermédiaire de cinq items notés de 0 à 5, d'évaluer le contrôle de l'asthme sur le dernier mois (**Annexe 2**) (29). La fonction respiratoire n'entre pas en compte dans ce score. Un asthme est considéré comme contrôlé si le score est supérieur ou égal à 20/25, et une variation de 3 points est cliniquement significative. On retrouve une corrélation forte et cohérente entre l'amélioration du score ACT et l'amélioration du score ACQ (30). Ces auto-questionnaires peuvent être complétés par le patient seul ou avec le médecin responsable, les deux méthodes donnant un résultat comparable. Cependant pour les patients avec un faible niveau éducationnel, il semble préférable que le questionnaire soit rempli en consultation avec le médecin (31). Malgré tout, une méta-analyse rapportait l'imperfection de ces tests, l'ACT semblant plus performant chez les patients avec un asthme contrôlé ($ACT \geq 20$) tandis que l'ACQ était plus intéressant en cas d'asthme non contrôlé ($ACQ\ 6\ ou\ 7 \geq 1,5$) (32). De même, il faut garder en tête qu'il s'agit d'une auto-évaluation, à interpréter avec précaution chez les patients ayant une mauvaise perception de leur obstruction bronchique.

- Exacerbation d'asthme

Outre les symptômes, l'évaluation du contrôle de l'asthme prend en considération les exacerbations. Une exacerbation est définie comme une majoration des symptômes d'asthme associée à une diminution de la fonction respiratoire nécessitant une modification du traitement. Pour évaluer la fonction respiratoire, le débit expiratoire de pointe (DEP), facilement accessible et reproductible, permet de côter la gravité d'une exacerbation selon le pourcentage de la valeur du DEP en fonction de la valeur

maximale ou théorique du patient. Au delà d'évaluer la gravité des symptômes perçus, le DEP permet aussi de mesurer régulièrement la fonction respiratoire des patients mauvais percepteurs de leur asthme. Ces patients peuvent en effet présenter une dégradation de leur fonction respiratoire avant même de la percevoir, entraînant des situations à risque d'asthme aigu grave voire fatal (33). Les exacerbations sont souvent favorisées par une exposition à un agent extérieur (à un virus, un allergène, un pic de pollution (34), au tabac (35)) ou une diminution de l'observance du traitement inhalé (36) qu'il convient de rechercher et prendre en charge. Concernant la prise en charge d'une exacerbation d'asthme, il est maintenant admis qu'elle doit pouvoir se baser, au moins dans un premier temps, sur un plan d'action personnalisé expliqué au patient. En cas d'exacerbation modérée, il est proposé de majorer le traitement de fond habituel et d'avoir recours à un traitement de secours à base de bronchodilatateurs. Le traitement de secours peut être un bronchodilatateur de courte durée d'action (type salbutamol ou terbutaline) ou une association de formotérol et de corticostéroïdes inhalés (CSI), chez les patients déjà sous ce traitement, la prise de cette association se faisant à la demande. Une étude randomisée a en effet montré que le nombre d'exacerbations sévères était diminué en cas d'utilisation d'une association formotérol-CSI au long cours et à la demande par rapport à l'utilisation de CSI au long cours et de terbutaline à la demande (37). En cas d'exacerbation grave (définie comme une majoration des symptômes et un DEP $\leq 50\%$ de la valeur théorique, une saturation $< 90\%$ en AA, des signes de lutte ou une tachycardie $> 120/\text{min}$) ou persistante plus de 48h malgré l'augmentation des traitements inhalés, le recours à la corticothérapie orale pendant quelques jours est justifiée. Enfin, en cas d'asthme aigu grave (défini comme la mise en jeu du pronostic vital), le recours supplémentaire aux nébulisations de bronchodilatateurs β_2 mimétiques et anticholinergiques est justifié, en association à une oxygénothérapie voire une ventilation invasive.

iv. Prise en charge de l'asthme

Une fois le diagnostic et l'évaluation de l'asthme faits, la prise en charge d'un patient asthmatique a pour objectif de contrôler les symptômes et de limiter les exacerbations.

Cette prise en charge doit s'inscrire dans un cercle de réévaluation régulière du traitement en fonction des symptômes d'asthme et de la tolérance du traitement. La pierre angulaire du traitement médicamenteux de l'asthme se base sur la corticothérapie inhalée, avec comme exemples de molécules : la béclométasone, le budésonide et le fluticasone, et dont la posologie sera adaptée au contrôle de l'asthme. Les posologies sont classées en faible, moyenne et forte dose pour chaque molécule (**Figure 3**).

Type de CSI	Dose journalière faible	Dose journalière moyenne	Dose journalière forte
Béclométhasone	100-200	200-400	>400
Budésonide	200-400	400-800	>800
Fluticasone	100-250	250-500	>500

Figure 3. Classification des posologies de CSI, en microgrammes. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un tableau d'équivalence, mais plutôt d'une classification indicative des doses de CSI correspondant à chaque stade de sévérité du GINA.

Des bronchodilatateurs β 2-mimétiques de longue durée d'action (LABA) peuvent être ajoutés au traitement de fond, notamment sous forme d'associations fixes pour optimiser la prise en charge.

Des bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action peuvent être proposés en cas d'asthme non contrôlé malgré une bithérapie LABA-CSI, notamment sous forme d'association fixe de trithérapie chez l'adulte, permettant de réduire le nombre d'exacerbations.

Ainsi le stade de sévérité de l'asthme est défini en fonction de la pression thérapeutique nécessaire pour obtenir un asthme contrôlé (**Figure 4**). Il conviendra d'évaluer l'observance du traitement ainsi que la technique de prise des inhalateurs avant de modifier les thérapeutiques proposées. De plus, un traitement de secours devra toujours accompagner le traitement de fond pour prendre en charge une possible exacerbation des symptômes.

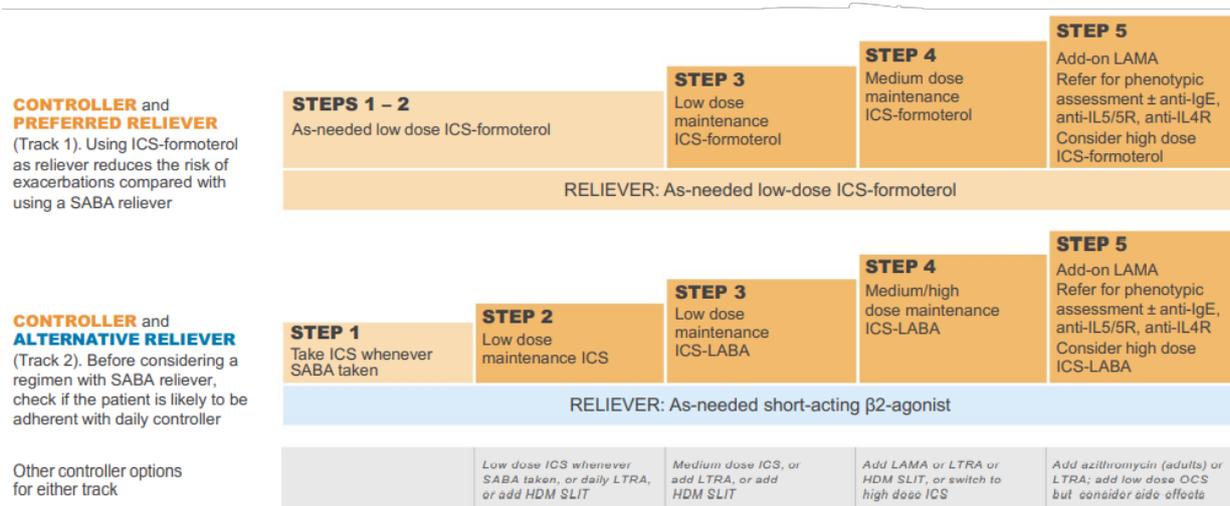


Figure 4. Prise en charge médicamenteuse de l’asthme. Le choix du traitement de secours est discuté avec le patient. ICS : corticostéroïdes inhalés, SABA : bronchodilatateur de courte durée d’action, LABA : bronchodilatateur β 2 mimétique de longue durée d’action, LAMA : bronchodilatateur muscarinique de longue durée d’action, LTRA : anti-leucotriène, d’après les recommandations du GINA 2021 (24).

Points clés des généralités sur l’asthme:

L’asthme est une maladie fréquente, potentiellement grave.

L’asthme est la rencontre entre une prédisposition génétique et un environnement favorisant.

La physiopathologie regroupe une inflammation bronchique, un remodelage bronchique et une hyperréactivité bronchique.

Sa présentation clinique est variable, son diagnostic repose sur un faisceau d’arguments cliniques et fonctionnels.

Les corticostéroïdes inhalés représentent la pierre angulaire du traitement de fond.

b. L'asthme sévère

i. De l'asthme difficile à l'asthme sévère

- Définition et prévalence

Avant de développer cette partie concernant l'asthme sévère, il convient de rappeler quelques définitions. Un asthme est considéré comme « non contrôlé » si les symptômes d'asthme ne sont pas maîtrisés (symptômes diurnes ou nocturnes avec réveils fréquents, activités limitées, utilisation fréquente du traitement de secours), et/ou s'il y a plus de deux exacerbations nécessitant une cure de corticothérapie orale par an et/ou s'il y a plus d'une hospitalisation pour exacerbation d'asthme par an et/ou si la fonction respiratoire est altérée (38). Un asthme est dit « difficile » s'il n'est pas contrôlé malgré un traitement inhalé comportant un CSI à dose moyenne ou forte associé à un deuxième traitement (souvent un bronchodilatateur de longue durée d'action) ou s'il nécessite des fortes doses de CSI ou une corticothérapie orale prolongée pour être contrôlé. Enfin, un asthme est dit « sévère » s'il nécessite des traitements de palier 4 ou 5 du GINA pour être contrôlé ou n'est pas contrôlé malgré ces traitements, et ce (à la différence de l'asthme difficile) malgré l'optimisation de la prise en charge des comorbidités, de l'observance thérapeutique et des techniques de prise des traitements. Ainsi, les patients présentant un asthme sévère ne représentent que 4% de la population asthmatique (**Figure 5**).

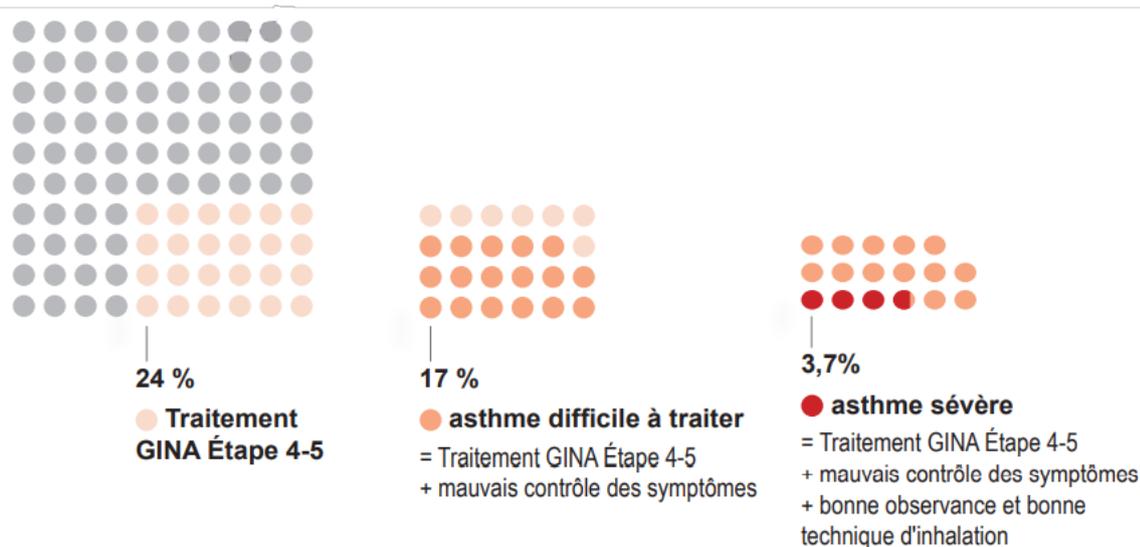


Figure 5. Prévalence de l'asthme difficile, et de l'asthme sévère dans la population des patients asthmatiques d'après Hekking *et al.* (39).

- Diagnostics différentiels et comorbidités

La première étape de la démarche devant un asthme difficile est de confirmer le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels comme par exemple une vascularite et particulièrement la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, une pneumopathie chronique à éosinophiles, une maladie à IgG4 ou encore une aspergillose bronchopulmonaire allergique. Pour cela un bilan biologique et scannographique complet est recommandé pour tout patient présentant un asthme difficile.

Ensuite, il convient de dépister et de prendre en charge les comorbidités pouvant aggraver l'asthme, plus d'un patient asthmatique sur deux ayant au moins une comorbidité (40).

On peut citer notamment les pathologies ORL, comme la rhinite allergique ou la rhinosinusite chronique avec ou sans polypes, qui touchent près de 80% des patients asthmatiques sévères et qui partagent une partie de la physiopathologie de l'asthme. Ces pathologies ORL sont connues pour favoriser les exacerbations d'asthme (41,42) même si leur prise en charge (notamment par corticothérapie locale) n'a pas montré de franc impact sur les symptômes de l'asthme (43).

Une autre comorbidité à prendre en compte est l'obésité, qui est souvent associée au syndrome d'apnée du sommeil et au reflux gastro oesophagien qui peuvent, eux aussi, déstabiliser l'asthme (44) (**Figure 6**). L'obésité pourrait impacter l'asthme par plusieurs mécanismes et dans plusieurs phénotypes. Par exemple, l'asthme allergique précoce pourrait secondairement être déstabilisé par l'obésité et l'état inflammatoire du tissu adipeux tandis que l'effet mécanique du surpoids, par diminution de la capacité de réserve expiratoire et l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique, pourrait expliquer l'apparition tardive d'un asthme non atopique lié à l'obésité, peu sensible à la corticothérapie (45,46). La prise en charge de l'obésité par mesures hygiéno-diététiques (47), ou chirurgie bariatrique peut ainsi nettement améliorer le contrôle de l'asthme (48).

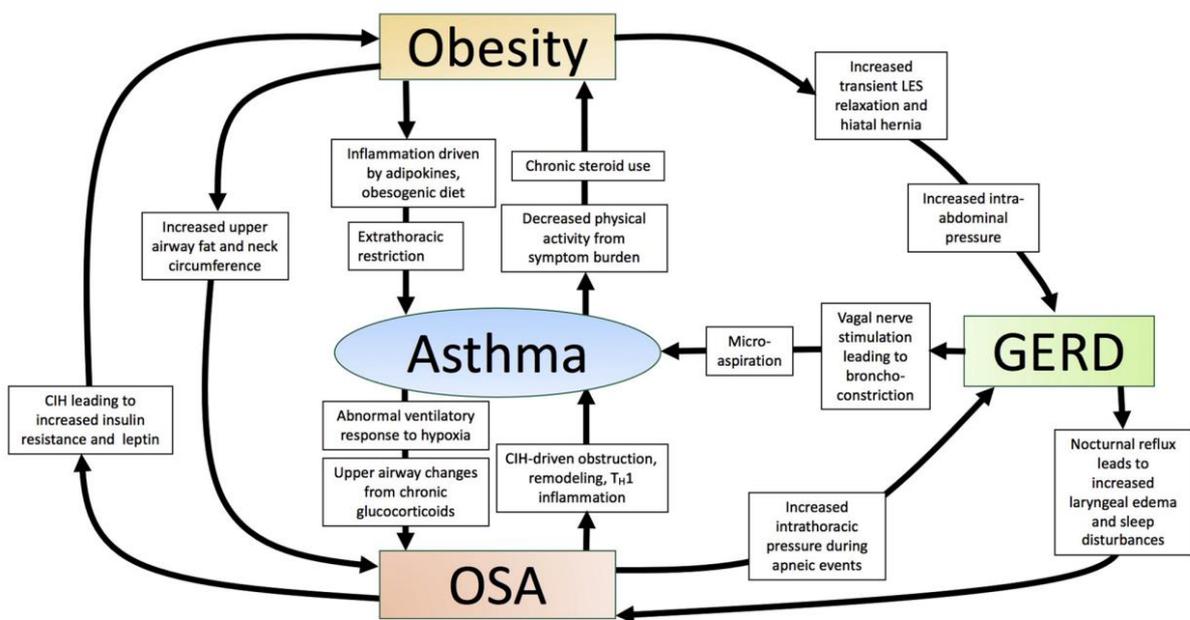


Figure 6. Obésité, reflux gastro-oesophagien et syndrome d’apnée du sommeil comme comorbidités de l’asthme. GERD : reflux gastro oesophagien, OSA : syndrome d’apnée obstructif du sommeil, d’après Althoff *et al.* (44).

De plus, l’asthme est associé dans près d’un tiers des cas à un syndrome d’hyperventilation (SHV) (49), un ensemble de symptômes en lien avec une ventilation excessive et inappropriée, résultant d’une dysfonction des centres de contrôle de la ventilation, sans anomalie organique. S’il n’y a pas de test standardisé, le diagnostic d’un SHV repose sur un faisceau d’arguments. On retient notamment un score de Nijmegen $\geq 17/64$ dans la population asthmatique (contre un seuil habituel à 23 dans la population non asthmatique) (**Annexe 3**) (50), une hypocapnie avec alcalose respiratoire au bilan gazeux artériel ou encore un test d’hyperventilation au cours duquel on observe l’apparition de plus de deux symptômes et un temps de récupération de la pression partielle expirée en CO₂ (PetCO₂) supérieur à cinq minutes (**Figure 7**). La prise en charge consiste en une rééducation par de la kinésithérapie respiratoire.

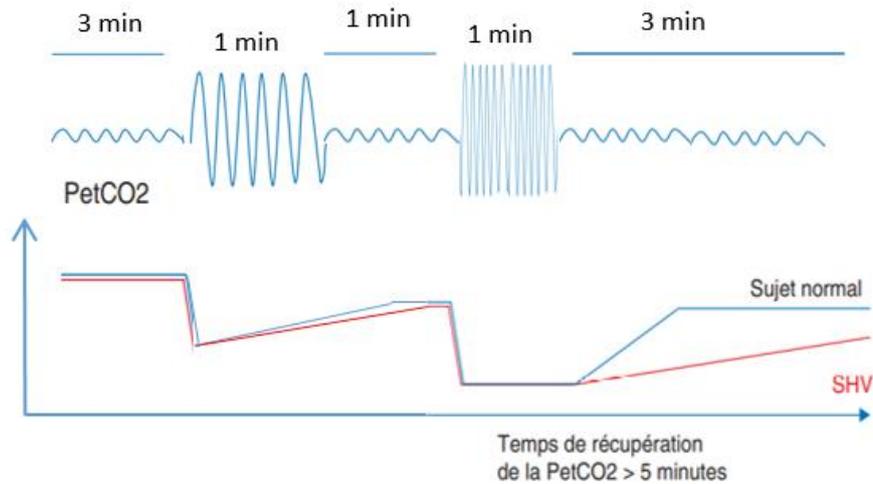


Figure 7. Test d'hyperventilation avec les modalités ventilatoires (en haut) et son impact sur la PetCO₂ (en bas). Il est proposé une ventilation spontanée pendant 3 minutes, suivie d'une minute de soupirs avec augmentation du volume courant sans augmentation de la fréquence respiratoire, une minute de récupération en ventilation spontanée, puis une minute d'hyperventilation avec augmentation du volume courant et de la fréquence respiratoire, enfin récupération en ventilation spontanée. Les deux périodes d'hyperventilation font physiologiquement diminuer la PetCO₂ (la production de CO₂ est constante et la ventilation minute est augmentée donc la pression partielle expirée en CO₂ diminue). En revanche, on remarque lors des phases de récupération, chez le sujet sain (courbe bleue) une remontée rapide de la PetCO₂, tandis qu'elle est retardée chez le sujet porteur d'un SHV (courbe rouge).

Le SHV peut être associé à l'asthme mais peut aussi être isolé et représenter un diagnostic différentiel de l'asthme. De la même manière, devant un asthme difficile, il convient de rechercher une dysfonction des cordes vocales, qui peut aussi être à la fois un diagnostic différentiel et une comorbidité de l'asthme (51). Il n'y a pas d'anomalie organique des cordes vocales mais une adduction dynamique inappropriée et paroxystique des cordes vocales limitant le débit d'air. Elle est souvent suspectée devant un sifflement (wheezing expiratoire ou stridor inspiratoire) audible à l'oreille, une dysphonie, ou une sensation d'oppression cervicale. Le diagnostic peut être difficile du fait du caractère paroxystique et réversible des symptômes, l'examen ORL pouvant être normal en dehors des crises. Le gold standard diagnostique reste la laryngoscopie permettant à la fois d'éliminer les anomalies organiques et de visualiser le mouvement anormal des cordes vocales (52), mais sa sensibilité n'est que de 60% chez les patients asymptomatiques, alors qu'elle est de 100% en cas d'endoscopie percritique (53). Une phase inspiratoire aplatie sur la courbe débit/volume de la

spirométrie au moment des symptômes est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic (54). Une fois le diagnostic posé, la prise en charge n'est pas complètement codifiée mais une prise en charge orthophonique et psychologique peut être proposée (55).

Enfin, les comorbidités psychiatriques ne doivent pas être négligées chez les patients ayant un asthme difficile. Une étude internationale déclarative a montré une association entre le diagnostic d'asthme et les troubles mentaux (dépression et troubles anxieux) sur un échantillon de plus de 85000 personnes (56). Or, les comorbidités psychiatriques peuvent avoir un impact sur le contrôle de l'asthme (57–59) et la non observance du traitement (60). Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que la corticothérapie orale peut déstabiliser ou favoriser l'apparition de troubles de l'humeur.

- Facteurs confondants

Enfin, avant de conclure à un asthme sévère, il convient de rechercher des facteurs aggravants d'asthme modifiables. L'observance des traitements inhalés est variable d'un patient à l'autre ; une étude portant sur 181 patients ayant un asthme difficile notait que 35% d'entre eux prenaient moins de la moitié des thérapies inhalées prescrites, et que 45% des patients à qui il avait été prescrit une corticothérapie orale n'avaient pas été observants. C'est la raison pour laquelle, il a été proposé d'avoir recours à des dispositifs électroniques favorisant l'observance thérapeutique chez ces patients, sans que l'impact clinique de ces dispositifs n'ait été démontré (61).

Outre l'observance, il convient de vérifier la technique de prise des traitements inhalés en consultation, et en cas d'utilisation incorrecte, de proposer un dispositif inhalé adapté au patient, une mauvaise technique de prise étant associée à un moindre contrôle de l'asthme (62).

De plus, il est nécessaire d'éviter toute exposition à risque, notamment encourager le sevrage tabagique (63), l'éviction des allergènes dans l'environnement professionnel et domestique des sujets sensibilisés, les traitements à risque comme les β -bloquants non cardio-sélectifs, ou les AINS chez les patients intolérants à l'aspirine.

Enfin, il conviendra de rechercher un syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques, ensemble de symptômes déclenchés par une exposition à des composés chimiques à

faible dose et tolérée par la majorité des personnes, et dépisté par le questionnaire QEESI (64).

Au total, après avoir confirmé le diagnostique d'asthme, pris en charge les comorbidités, et optimisé la prise du traitement inhalé, le diagnostique d'asthme sévère pourra être retenu.

ii. Phénotypage des patients asthmatiques sévères

Comme évoqué précédemment, l'asthme est une pathologie hétérogène tant dans sa physiopathologie que dans sa présentation clinique. Le phénotypage consiste, par des études en cluster (65–67), à regrouper des patients présentant des similitudes clinico-biologiques, thérapeutiques et pronostiques (**Figure 8**).

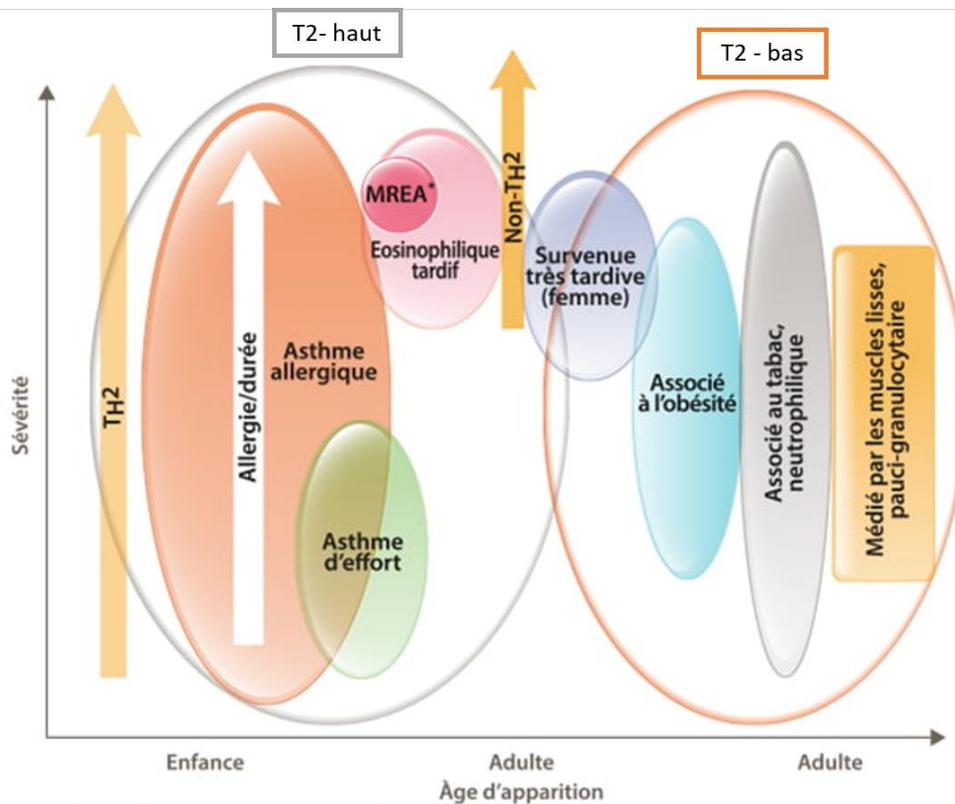


Figure 8. Phénotypes d'asthme en fonction de l'âge d'apparition et la sévérité des symptômes. Les phénotypes d'asthme correspondent souvent à un endotype classé schématiquement en T2-haut, en cas d'inflammation prédominante impliquant les cytokines IL-4, IL-5, IL-13 et T2-bas dans le cas contraire. MREA* : maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine, d'après Wensel *et al.* (66).

Ces derniers partagent aussi souvent des mécanismes physiopathologiques, appelés endotypes, similaires. Le phénotypage et l'identification du type d'inflammation prédominante ont pour objectif à terme de personnaliser au mieux le traitement proposé aux patients asthmatiques sévères. Il n'est pas proposé de phénotyper les asthmes légers et modérés compte tenu de l'absence d'impact thérapeutique à ces stades (37). A l'inverse, dans l'asthme sévère, on cherchera dans un premier temps à différencier les asthmes dits T2 et non T2 ou T2-haut et T2-bas. L'inflammation T2 étant accessible aux biothérapies, on s'efforcera de rechercher des arguments pour ce type inflammation.

Le phénotypage se base sur des arguments cliniques et biologiques.

Plusieurs arguments cliniques entrent dans la démarche de phénotypage. L'âge d'apparition des symptômes peut être pris en compte, l'asthme de l'enfant étant plus souvent allergique, alors que l'asthme apparu à l'âge adulte a plutôt tendance à être éosinophilique non allergique ou non T2 (notamment l'asthme lié à l'obésité ou au tabac). De plus, les comorbidités associées à l'asthme peuvent se regrouper dans un phénotype, par exemple la polypose nasosinusienne pourra s'intégrer dans un asthme éosinophilique non allergique (68) (voire une maladie de Widal en cas d'intolérance à l'aspirine surajoutée), alors que la dermatite atopique ou la rhino-conjonctivite allergique seront plutôt retrouvées dans l'asthme allergique.

On recherchera aussi des arguments pour une atopie par l'intermédiaire d'une recherche de sensibilisation, qui, en cas de symptômes associés lors de l'exposition, définira une allergie. La sensibilisation est confirmée en cas de prick test cutané positif (sous réserve d'un témoin négatif), ou en l'absence de possibilité de réaliser des prick tests, en cas de dosage des IgE spécifiques positifs à un allergène. Ces éléments seront un argument pour le phénotype d'asthme allergique. Enfin, la réponse thérapeutique à la corticothérapie inhalée ou orale est un argument en faveur d'une inflammation T2 (69).

Les biomarqueurs d'une inflammation T2, témoins de l'activité des cytokines T2 (IL-4, IL-5, IL-13), sont une augmentation des IgE totales, un taux d'éosinophiles dans les crachats >2%, une éosinophilie sanguine >150/mm³ ou une valeur de FeNO >20 ppb (38). L'effet de la corticothérapie orale pouvant négativer ces paramètres, il est suggéré de les mesurer, si possible, avant la mise en place de la corticothérapie, ou

de mesurer à au moins trois reprises le taux d'éosinophiles sanguins et la FeNO avant de conclure à un asthme non T2.

iii. Les biothérapies de l'asthme sévère

L'ensemble des éléments, à savoir la confirmation de l'asthme sévère et la démarche de phénotypage de l'asthme du patient, est ensuite discuté en réunion collégiale d'asthme (RCA). L'objectif est de proposer une prise en charge personnalisée pour chaque patient. Les patients avec un asthme T2 pourront être éligibles à plusieurs biothérapies. Une biothérapie est un médicament biologique qui est directement extrait d'un organisme vivant. Dans le cas de l'asthme, il s'agit d'anticorps monoclonaux murins produits selon la technique d'ADN recombinant, secondairement humanisés dont l'objectif est de fixer une cible pour neutraliser son action.

Le premier anticorps commercialisé en 2005 pour le traitement de l'asthme sévère est l'omalizumab, un anticorps dirigé contre les IgE sériques libres, qui empêche leur fixation au récepteur des mastocytes, diminuant ainsi la réponse inflammatoire aux allergènes. Il est indiqué chez les patients de phénotype allergique, avec un prick test ou un dosage d'IgE spécifique positif à au moins un allergène perannuel, et s'administre par voie sous-cutanée avec une posologie variable en fonction du taux d'IgE totales et du poids du patient. Il permet une réduction du nombre d'exacerbations sévères, une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie, et une diminution de la corticothérapie orale (70–73). En revanche l'effet sur la fonction respiratoire est limité (70,72).

Le mépolizumab a été développé dans l'asthme sévère éosinophilique. Il s'agit d'un anticorps anti IL-5, injectable par voie sous-cutanée tous les mois, l'IL-5 étant une cytokine indispensable au développement des éosinophiles. Le mépolizumab, chez ces patients, permet aussi une réduction du nombre d'exacerbations sévères, une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie, et une diminution de la corticothérapie orale (74–79). Le benralizumab, avec un mode d'action proche, une indication dans l'asthme sévère identique et une efficacité similaire au mépolizumab, est un anticorps anti IL-5 récepteur, qui s'injecte par voie sous-cutanée tous les deux mois (après une phase initiale d'injections mensuelles) (80,81).

Plus récemment, le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur alpha de l'IL-4, inhibant ainsi les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, a été développé pour compléter l'éventail thérapeutique disponible dans l'asthme sévère éosinophilique. Il s'administre par voie sous-cutanée, après une dose de charge de deux injections, toutes les deux semaines, avec une posologie variable selon l'indication : 200 mg en cas d'asthme sévère éosinophilique, ou 300 mg en cas d'asthme sévère corticodépendant ou associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou à une polypose naso-sinusienne sévère. L'efficacité a été démontrée en cas d'éosinophilie sanguine $>150/\text{mm}^3$ et/ou de FeNO >25 ppb. De la même manière que les autres biothérapies, le dupilumab améliore le contrôle de l'asthme, réduit le nombre d'exacerbations sévères et la corticothérapie orale. En outre, il permet une franche amélioration fonctionnelle, avec une augmentation rapide du VEMS (82–84).

Enfin, bien qu'il ne soit pas encore commercialisé à ce jour, des études sont encourageantes pour l'utilisation du tézépélumab, anticorps dirigé contre la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP). La TSLP est une alarmine dérivée de l'épithélium qui est impliquée dans le déclenchement et la persistance de l'inflammation des voies respiratoires, qu'elle soit T2 ou non T2 (85). Un essai randomisé contrôlé incluant des patients asthmatiques sévères (quelque soit leur phénotype) a montré une réduction du nombre d'exacerbations annuelles (86). En revanche, la réduction de la corticothérapie orale n'a été possible que chez les patients avec une éosinophilie sanguine $>150/\text{mm}^3$ (87).

Une revue récente résume les différentes voies d'inflammation, les biothérapies disponibles et leurs indications dans l'asthme sévère (**Figure 9**) (38).

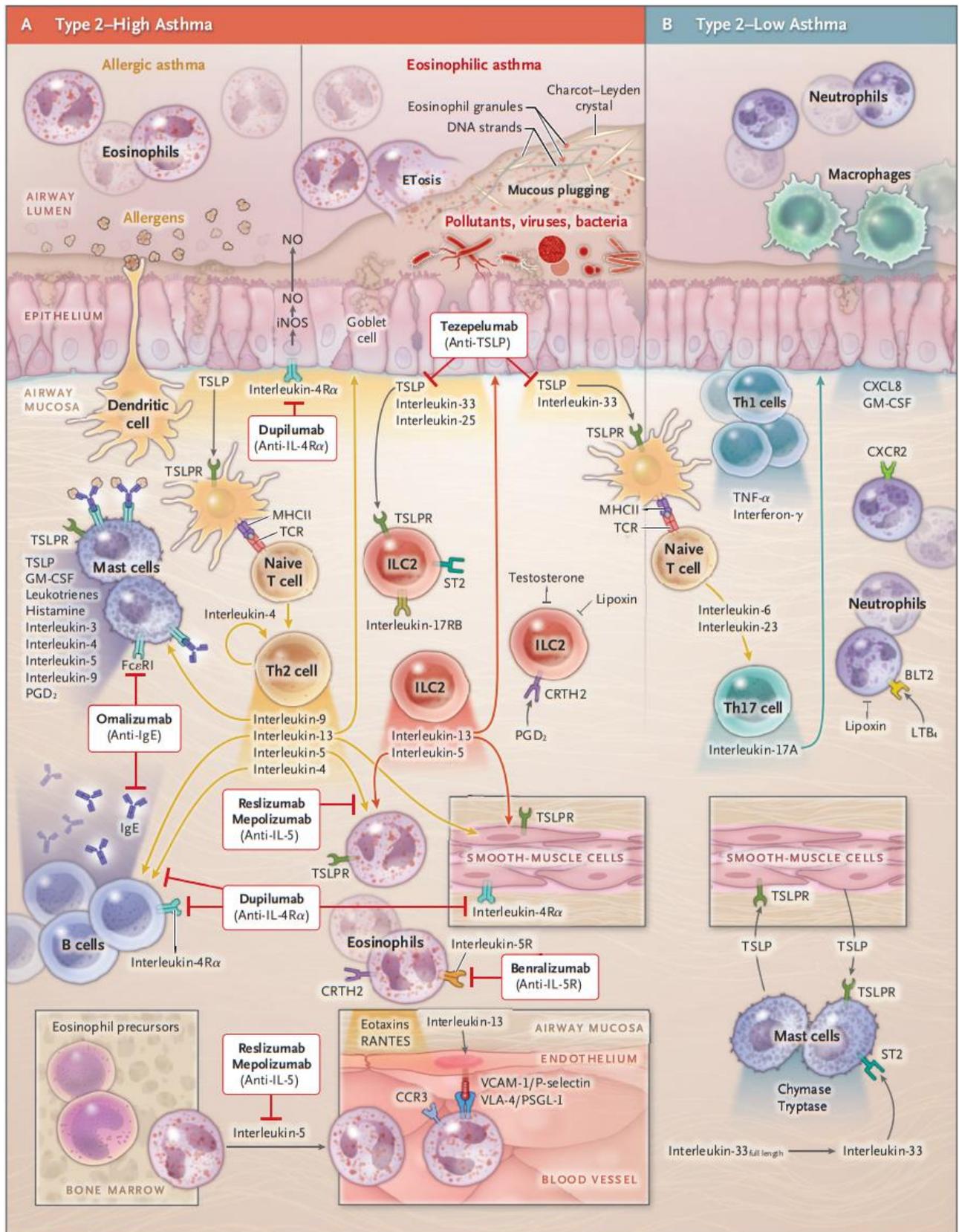


Figure 9. Inflammation dans l'asthme sévère, endotypes et cibles des biothérapies, d'après Brusselle *et al.* (38).

Points clés de l'asthme sévère :

Démarche minutieuse et progressive de l'asthme difficile à l'asthme sévère.

Prise en charge des comorbidités, des facteurs confondants et optimisation du traitement inhalé.

Phénotyper pour mieux personnaliser la prise en charge thérapeutique.

Discussion en réunion collégiale d'asthme.

Plusieurs biothérapies disponibles et en cours de développement, révolutionnant la prise en charge.

2. La fraction exhalée de monoxyde d'azote

a. Physiologie du NO

i. Synthèse du NO

Le monoxyde d'azote (NO) est un médiateur ubiquitaire produit par une grande variété de cellules, y compris les cellules épithéliales, nerveuses, inflammatoires et endothéliales. Il est formé à partir de la L-arginine par des enzymes appelées NO synthases. Les NO synthases (NOS) sont présentes dans l'organisme sous trois isoformes (88,89). Deux isoformes sont constitutives et libèrent de façon calcium dépendante de faibles quantités de NO, ayant un rôle physiologique dans la régulation de la pression artérielle, l'aggrégation plaquettaire, ou encore la neurotransmission (90). L'isoforme inducible (iNOS), elle, est synthétisée en réponse à des cytokines inflammatoires qui induisent la transcription d'ADN en ARN messager puis la synthèse protéique d'iNOS qui est ensuite capable, de façon calcium indépendante, de produire une grande quantité de NO (**Figure 10**) (91-92).

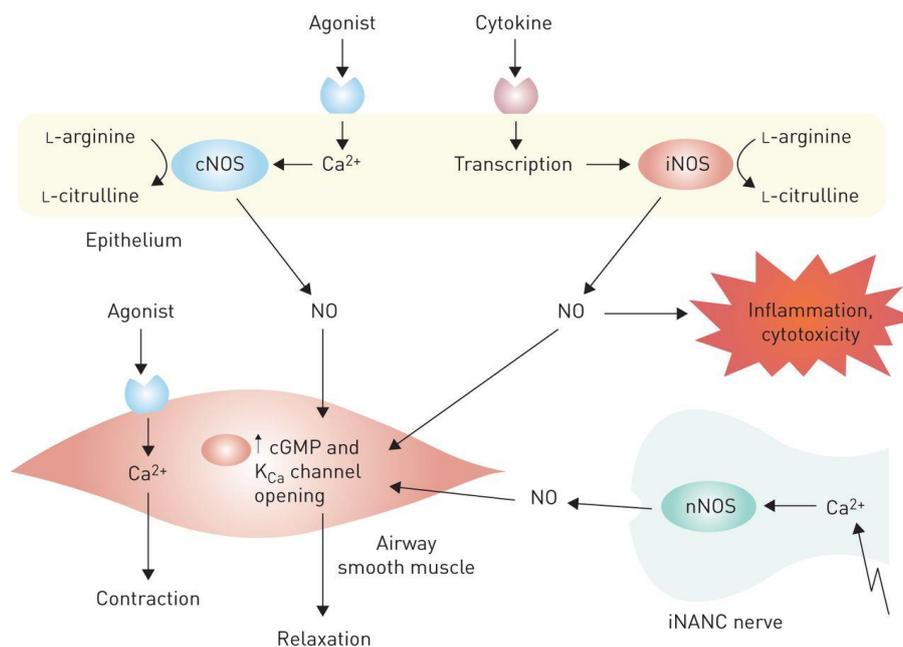


Figure 10. Les NO synthases et leurs voies d'activation. 2 NOS constitutives : cNOS: NO synthase constitutive ; et nNOS: NO synthase neuronale ; qui agissent notamment pour la vasorelaxation et la modulation de la neurotransmission dans le système iNANC: inhibitory non-adrenergic non-cholinergic ; et la NOS inducible iNOS en réponse à des cytokines, entraînant l'inflammation. NO: nitric oxide. cGMP: cyclic guanosine monophosphate, d'après Mensie-Gow *et al.* (92).

ii. Activité physiologique du NO

Une fois synthétisé, le NO libre a la capacité de diffuser à travers les membranes. Le site de fixation préférentiel du NO est le fer lié à la guanylate cyclase, stimulant la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (93). Mais il a aussi la particularité d'avoir une demi-vie très courte du fait de son électron non apparié, responsable de son avidité à réagir avec les molécules alentours comme l'oxygène, les radicaux superoxydes, ou les métaux de transition. Les diverses actions du NO peuvent ainsi être catégorisées selon leur dépendance à la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). De façon physiologique, le NO a plusieurs rôles dans l'homéostasie pulmonaire. Il a montré ses capacités bronchodilatatrices (94), par l'intermédiaire du GMPc et par l'innervation non-adrénergique non-cholinergique (95), mais aussi vasodilatatrices (96). Par ailleurs, le NO semble avoir un rôle dans le remodelage bronchique chez les sujets présentant une inflammation chronique. Il a été retrouvé chez des cochons d'inde présentant une inflammation chronique allergique que le NO pouvait limiter les altérations de la matrice extra-cellulaire lorsque qu'il était produit par les NO synthases constitutives (97). Le NO stimule aussi la sécrétion des glandes sous-muqueuses des voies respiratoires (98) et possède une action sur le battement des cils des cellules épithéliales (99). De plus, la production importante de NO par la iNOS activée par le lipopolysaccharide (antigène bactérien) et l'interferon gamma (cytokine pro inflammatoire) (91) joue un rôle clé dans la réponse immunitaire anti-infectieuse (100–103) et anti-tumorale (104), par deux principaux mécanismes : l'inhibition directe de la synthèse d'ADN et la signalisation cellulaire par l'intermédiaire de S-nitrosylation.

iii. Physiopathologie du NO

Si le NO a un rôle physiologique, une production excessive peut avoir des actions délétères (**Figure 11**). En effet, à l'échelle moléculaire, la formation excessive de NO en cas d'inflammation majeure, conduit, après réaction avec l'anion superoxyde, à la formation de peroxynitrites (105,106). Les radicaux libres produits par cette réaction sont capables de dommages cellulaires multiples, notamment sur la membrane cellulaire (107), l'ADN (108) ou encore sur les protéines. Ces réactions conduisent à

des modifications cellulaires allant de modulations subtiles de leur signalisation à des lésions oxydatives majeures entraînant leur apoptose (109). De plus, à l'échelle tissulaire, le NO peut participer, par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, à la formation d'un oedème inflammatoire (110). Enfin, il semble favoriser le recrutement de cellules inflammatoires, notamment des éosinophiles (111–115).

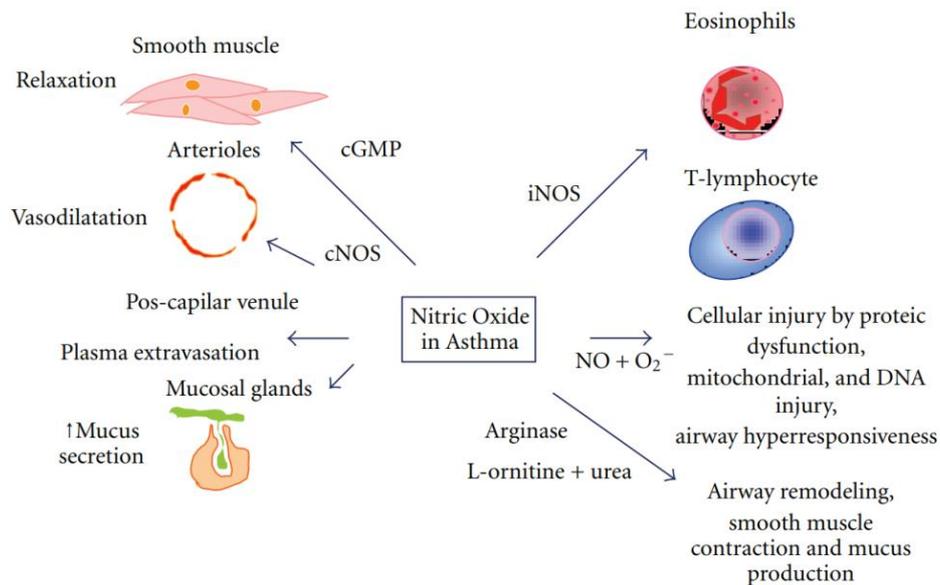


Figure 11. Le rôle du monoxyde d'azote dans la physiopathologie de l'asthme. cGMP: cyclic guanosine monophosphate ; cNOS: NO synthase constitutive ; iNOS: NO synthase inducible ; NO: nitric oxide, d'après Prado *et al.* (116).

Points clés de la physiologie du NO :

Lorsque qu'il est produit de façon adaptée, c'est à dire constitutive ou secondaire à une situation d'agression, le NO a un rôle physiologique dans l'homéostasie.

En revanche, quand il est produit de façon excessive, notamment en cas d'inflammation chronique, il peut engendrer des lésions cellulaires entretenant l'inflammation.

b. Mesure de la FeNO

i. Technique de mesure

Pour mesurer la fraction exhalée de NO (FeNO), sa production a été modélisée (**Figure 12**). En effet, après avoir exclu la contamination par le NO provenant des voies aériennes supérieures (117), deux éléments anatomiques contribuent principalement à la production de NO : les voies aériennes inférieures et les alvéoles. La faible quantité de NO provenant du compartiment alvéolaire (C_{ALVNO}), qui est le résultat d'une production épithéliale et de la diffusion d'une partie vers les capillaires pulmonaires, est constante après quelques secondes d'apnée. Au cours de l'expiration, le produit du compartiment bronchique de NO (J'_{awNO}) va s'ajouter à celui du compartiment alvéolaire. Cet enrichissement progressif va ainsi être inversement proportionnel au débit expiratoire. Schématiquement, lors d'une expiration rapide, le NO exhalé sera proche de la production alvéolaire, tandis qu'une expiration lente permettra un transfert plus important de NO depuis le compartiment des voies aériennes et donc une quantité augmentée de NO mesuré à la bouche. De ce fait, en mesurant la FeNO à des débits expiratoires différents, il est théoriquement possible de connaître la participation bronchique et alvéolaire.

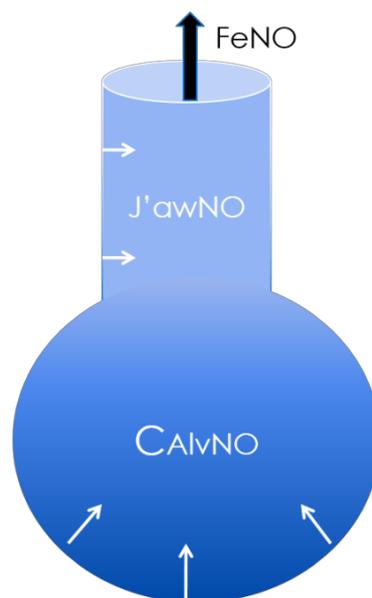


Figure 12. Modèle schématique des deux compartiments: les voies aériennes de conduction et les alvéoles, chaque compartiment est adjacent à un tissu capable de produire et de consommer du NO, adapté de Tsoukias *et al.* (118).

Cependant, en pratique courante, il est recommandé de réaliser une mesure à un débit constant pour augmenter la reproductibilité de la mesure.

De plus, plusieurs critères sont requis pour obtenir une mesure fiable (119) :

- la mesure doit être effectuée durant une expiration prolongée, d'une durée d'au moins six secondes afin d'obtenir un plateau de NO d'au moins trois secondes (la durée du plateau peut être réduite à deux secondes chez l'enfant de moins de 12 ans, mais la fiabilité de la mesure est moindre) ;
- après exclusion de la première partie de l'expiration, ce pic initial pouvant dépendre du NO ambiant et de la nature de l'inspiration (nasale ou buccale) ;
- à débit stable à 50 mL/s (ATS), avec une variation inférieure à 10% ;
- contre une résistance buccale (5 à 15 cm H₂O) ; pour relever le voile du palais et isoler les fosses nasales.

Le résultat de la FeNO est exprimé en ppb, c'est le rapport du volume du NO par volume total de l'air expiré (1 ppb = 1 part par milliard de volume).

ii. Facteurs confondants

La mesure de la FeNO peut être modulée par plusieurs facteurs, qu'il faudra tenter de limiter pour obtenir une mesure fiable et reproductible. Il a notamment été identifié que des spirométries répétées avant la mesure de la FeNO pouvaient faire diminuer la valeur de la FeNO (120). Un autre facteur confondant à prendre en compte est le tabac. En effet, dans l'étude de Kharitonov *et al.* (121), il a été retrouvé que les concentrations maximales de NO exhalé étaient significativement réduites chez les patients fumeurs, avec une corrélation inverse entre le NO exhalé et les consommations quotidiennes et cumulées de cigarettes. Fumer une seule cigarette avant l'examen réduisait aussi la FeNO de manière significative, mais transitoire (<15 minutes). L'exercice physique diminue aussi la valeur de NO exhalé (122,123). A l'inverse, la présence d'une polypose sinusienne, augmente, indépendamment d'un asthme, la mesure du NO exhalé (124,125), tout comme la chirurgie sinusienne diminue la FeNO (124). Le NO exhalé semble être plus élevé chez les hommes que chez les femmes (126,127), et cette différence pourrait être expliquée par une variation

hormonale (128). Le lien entre l'obésité et la FeNO reste quant à lui débattu. Certaines études ne trouvent pas de corrélation entre les deux (129–132), tandis que d'autres trouvent un NO exhalé plus élevé chez les patients asthmatiques obèses que chez les patients asthmatiques non obèses (133) et enfin, certaines études remarquent une FeNO diminuée chez les patients obèses (134,135). Ces observations sont donc à interpréter avec précaution, d'autant que ces différences pourraient être expliquées plutôt par un phénotype d'asthme différent. La relation entre la valeur du NO exhalé et la présence d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil est aussi contestée (136–140), tout comme l'impact d'une infection virale sur le NO exhalé. Une infection à rhinovirus semble augmenter la FeNO par augmentation de l'expression de la iNOS (141,142), mais une exacerbation d'asthme favorisée par une infection virale augmente moins la FeNO qu'une exacerbation d'asthme d'origine non virale (souvent allergique) (143). De même, l'impact de la pollution reste à préciser. Si plusieurs études retrouvent un lien entre l'exposition à la pollution et la mesure de la FeNO (144–146), d'autres études ne mettent pas en évidence d'association évidente entre les deux (147,148).

c. La FeNO dans l'asthme

i. FeNO comme marqueur d'asthme

Des études histologiques ont retrouvé sur des biopsies bronchiques de patients asthmatiques une augmentation de l'expression de iNOS par rapport aux sujets sains, avec des arguments indirects pour une augmentation de la production de NO (149,150). L'étude clinique de Dweik *et al.*, avait montré chez des patients atopiques, que l'exposition à un allergène provoquait une augmentation de la FeNO à 48h, alors qu'elle restait stable chez les sujets contrôles (151). Cette observation a récemment été confirmée en condition de vie réelle avec une augmentation dose-dépendante de la FeNO en cas d'exposition allergique chez les patients sensibilisés (152). D'autres études ont retrouvé une association entre la valeur de NO exhalé et l'hyperactivité bronchique (153–155). C'est ainsi que la valeur diagnostique de la mesure du NO exhalé dans l'asthme a été étudiée. Une méta-analyse portant sur 2933 enfants retrouvait une sensibilité et une spécificité de 0,8 pour le diagnostic d'asthme en cas

de FeNO élevée (156). Chez l'adulte, une autre méta-analyse portant sur plus de 3500 patients mettait en évidence, en cas de FeNO considérée comme élevée, un odds ratio diagnostique de 15 et une aire sous la courbe ROC calculée à 0,88. Ces valeurs augmentaient dans les sous-groupes de patients non fumeurs et naïfs de corticothérapie inhalée, alors que la valeur de la FeNO semblait moins discriminante chez les patients présentant une rhinite allergique (157). Les mesures sont à prendre avec la précaution que dans ces deux méta-analyses les cut-off diagnostiques de « FeNO élevée » variaient de 15 à 46 ppb selon les études. Malgré tout, la valeur de la FeNO semble particulièrement intéressante face à une toux chronique inexplicée pour proposer le diagnostic de toux équivalent d'asthme (157–161) et ainsi prédire la réponse aux corticostéroïdes inhalés (162–164). La FeNO peut aussi aider à différencier asthme, syndrome de chevauchement asthme/BPCO et BPCO, avec une valeur dégressive dans ces trois pathologies (165–167), bien que la FeNO seule ne suffise pas à différencier ces trois entités. La FeNO est donc un outil diagnostique, imparfait mais intéressant, pour le diagnostic d'asthme.

ii. FeNO comme marqueur d'inflammation T2

Objectiver la présence d'une inflammation T2 fait partie de la démarche habituelle pour le phénotypage des patients asthmatiques sévères. Plusieurs méthodes sont disponibles pour évaluer l'inflammation bronchique (**Figure 13**). Le gold standard est la mesure du taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite, mais sa complexité et le temps de réalisation la réservent souvent aux centres spécialisés (168).

L'IL-13, connue pour participer à l'inflammation T2 dans l'asthme, augmente la transcription et l'activité de l'iNOS bronchique (169). Les premières études, sous réserve d'un faible nombre de patients, n'avaient pas retrouvé de corrélation entre la FeNO et l'inflammation à éosinophiles sur les biopsies bronchiques (170). Par la suite, une étude portant sur plus de 500 patients avait montré une corrélation positive entre la FeNO et le taux d'éosinophiles dans les crachats (171). Cette association a été confirmée par plusieurs études (172,173), avec une aire sous la courbe ROC autour de 0,8 pour prédire une éosinophilie dans les crachats supérieure à 3% (174,175).

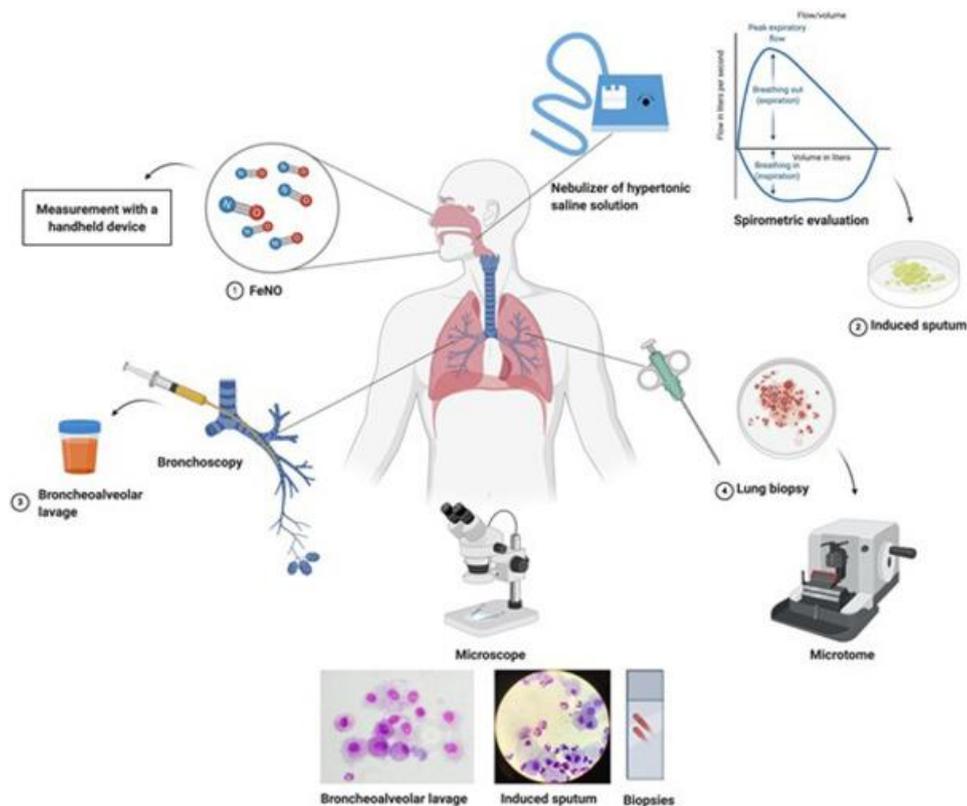


Figure 13. Méthodes disponibles pour évaluer l'inflammation des voies respiratoires. FeNO, expectorations induites, lavage broncho-alvéolaire, et biopsie pulmonaire, d'après Pignatti *et al.* (176).

Cependant, certains patients asthmatiques présentent une discordance entre ces deux marqueurs. Une étude s'est intéressée à cette population et a remarqué que les patients avec une FeNO élevée et une éosinophilie normale dans les crachats étaient plus souvent porteurs d'un asthme pauci granulomatocytique avec de l'atopie, tandis que les sujets avec une FeNO basse et des éosinophiles >3% dans l'expectoration présentaient plutôt un asthme éosinophilique non allergique et des exacerbations plus fréquentes (177). Par ailleurs, une étude transcriptomique de trois gènes connus pour être associés à l'inflammation T2 a été réalisée sur les biopsies bronchiques de 103 patients asthmatiques d'une cohorte européenne. Le phénotype transcriptomique de «haut T2» était modérément associé avec la valeur du NO exhalé avec une aire sous la courbe ROC à 0,68 (178). La FeNO peut donc être considérée comme un des marqueurs d'inflammation T2, dont la valeur peut être optimisée en l'associant à d'autres biomarqueurs, notamment l'éosinophilie dans les crachats ou sanguine (174,178–181).

iii. FeNO comme marqueur de contrôle de l'asthme

Chez les patients asthmatiques, la valeur pronostique de la FeNO a été analysée. Il a été remarqué que la valeur de FeNO était associée à la survenue d'exacerbations (182–186). Gelb *et al.* ont notamment suivi 44 patients asthmatiques modérés non fumeurs pendant trois ans et ont noté qu'une valeur seuil de FeNO à 28 ppb (valeur sous réserve d'un débit de 100 mL/s dans l'étude), permettait d'obtenir, pour la prédiction d'une exacerbation dans les trois ans, une valeur prédictive positive de 77% et une valeur prédictive négative de 87%. De plus, la valeur du NO exhalé associée à l'éosinophilie sanguine semble inversement corrélée au contrôle de l'asthme (153). Chez 90 patients asthmatiques, la FeNO était plus élevée dans le groupe de patients dont l'asthme n'était pas contrôlé (défini par un ACQ-7 $\geq 1,5$) que dans le groupe dont l'asthme était contrôlé (187).

Ainsi, si la FeNO est un marqueur de contrôle d'asthme, il a été proposé d'adapter les traitements de fond, et notamment la corticothérapie inhalée, en fonction de la valeur de FeNO (188–193). Dans une méta-analyse de 2016, sur 1546 patients, il avait été comparé deux stratégies thérapeutiques chez des patients asthmatiques modérés : diminuer la posologie des CSI selon les recommandations ou en fonction de la valeur de la FeNO. La deuxième stratégie permettait de limiter le nombre d'exacerbations, sans diminuer la dose de CSI, ni le recours aux hospitalisations (192). En 2021, Heaney *et al.* avaient comparé dans un essai randomisé deux méthodes d'adaptation du traitement chez 301 patients asthmatiques sévères : selon des critères cliniques (ACQ-7 et nombre d'exacerbations) ou des marqueurs biologiques (FeNO, periostine et éosinophilie sanguine). La stratégie basée sur les biomarqueurs ne permettait pas de réduire la dose de CSI. Cependant, il faut noter qu'une partie non négligeable (18%) des patients ne suivaient pas les propositions de modification de traitement dans le groupe traité selon les biomarqueurs (194). Dans une étude randomisée comprenant 509 enfants publiée en 2022, la stratégie de réduction des CSI prenant en compte la FeNO ne permettait pas non plus de diminuer le nombre d'exacerbations (195).

iv. FeNO et réponse thérapeutique

- Corticothérapie

L'analyse histologique des biopsies bronchiques a montré que la mise en place de CSI diminuait l'expression de l'iNOS sur la muqueuse bronchique chez les patients asthmatiques (150), expliquant la réduction de la FeNO après mise en place d'une corticothérapie (196,197). Cette observation a permis de proposer l'utilisation de la FeNO comme marqueur d'observance de la corticothérapie inhalée, bien qu'aucune valeur seuil n'ait pu être proposée (198–200). Une revue publiée en 2021, proposait, chez les patients symptomatiques avec une FeNO >50 ppb, de vérifier l'observance et la technique de prise des CSI avant d'envisager une majoration des doses de traitement (201). En outre, la valeur du NO exhalé peut aussi être un outil pour prédire la réponse au CSI (188,197,202), notamment chez les patients naïfs de corticothérapie et dont le diagnostic d'asthme n'a pas encore été posé. Il a aussi été proposé chez les patients asthmatiques modérés traités par CSI restant symptomatiques avec une mesure du NO exhalé <20 ppb, de chercher une autre cause de dyspnée et/ou d'envisager un bronchodilatateur de longue durée d'action en cas de trouble ventilatoire obstructif plutôt que de majorer la dose de CSI (201,203).

- Omalizumab

La valeur du NO exhalé dans la réponse aux biothérapies a été étudiée, et en premier lieu pour l'omalizumab, indiqué dans l'asthme sévère allergique. Il a d'abord été observé que la mise en place de la biothérapie entraînait une baisse de la FeNO (204–206). Une fois le traitement introduit, la FeNO était stable et n'était plus corrélée au risque d'exacerbations (207). L'étude PROSPERO a analysé la réponse thérapeutique à la biothérapie chez des patients asthmatiques allergiques sévères en fonction des biomarqueurs, et retrouvait une meilleure amélioration du contrôle de l'asthme en cas de FeNO ≥ 25 ppb, sans impact sur la réduction du nombre d'exacerbations (208). A l'inverse, une étude post-hoc sur 394 patients a retrouvé une meilleure réponse thérapeutique en terme de réduction du taux d'exacerbations en cas de FeNO $\geq 19,5$ ppb (209). Une FeNO élevée pourrait témoigner d'un phénotype atopique marqué, et ainsi orienter vers les patients qui seraient les mieux répondeurs à l'omalizumab (210).

- Dupilumab

Le dupilumab cible le récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13 (211). Pour rappel, l'IL-13 stimule la iNOS et la production de NO, il est donc attendu que son effet soit fortement lié à la valeur du NO exhalé. La mise en place de cette biothérapie conduit à une baisse de la FeNO dès la deuxième semaine de traitement, et une augmentation du pourcentage de patients dont la FeNO est <25 ppb après traitement (83). Dans l'étude de phase III randomisée (82), on observait que la diminution du nombre d'exacerbations sévères était corrélée à la FeNO, et elle était significative chez les patients dont la FeNO était ≥ 25 ppb. Ainsi, les experts proposent le dupilumab comme option thérapeutique en cas d'asthme sévère non allergique avec une éosinophilie sanguine $< 150/\text{mm}^3$, si la FeNO est ≥ 25 ppb (38).

- Tézépélumab

Le tézépélumab est, lui, moins étudié que les précédents mais certains éléments ont été retrouvés dans les premiers essais. Dans l'étude CASCADE de phase 2, contrôlée contre placebo, regardant l'effet du tézépélumab sur les cellules inflammatoires, le remodelage et l'hyperréactivité des voies aériennes chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère non contrôlé ; il a été remarqué que la valeur de FeNO diminuait dans le groupe traité, parallèlement à la diminution de l'IL-13 (212). En revanche, la réduction du nombre annuel d'exacerbations ne dépendait pas de la valeur de FeNO initiale (86).

Points clés de la mesure de la FeNO dans l'asthme :

Il est un outil intéressant mais imparfait pour le diagnostic d'asthme.

Il est un marqueur d'inflammation T2 dans le phénotypage de l'asthme.

Il aide à prédire le risque d'exacerbations futures, mais ne permet pas à lui seul de guider l'adaptation du traitement de fond.

Il est lié à la réponse thérapeutique des CSI, de l'omalizumab et du dupilumab.

3. Objectifs de l'étude

Parmi les asthmes sévères, l'asthme éosinophilique, caractérisé par une inflammation à éosinophiles des voies respiratoires et des exacerbations fréquentes, est le phénotype prédominant (207). Le mepolizumab (70,72), le benralizumab (211,212) et le dupilumab (76), qui bloquent respectivement l'interleukine-5 (IL-5), le récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R) et les IL-4 et IL-13 sont des biothérapies récemment développées, indiquées dans l'asthme sévère éosinophilique. Si la valeur théranostique de la FeNO dans la réponse au dupilumab est bien établie, elle reste incertaine pour les thérapies ciblant la voie de l'IL-5.

Nous faisons l'hypothèse d'une association entre la valeur initiale de la FeNO et la réponse thérapeutique au mepolizumab et au benralizumab, dans une population d'asthmatiques sévères éosinophiliques.

L'objectif principal est de rechercher une association entre la valeur initiale de la FeNO et la réduction du nombre d'exacerbations annuelles après 12 mois de biothérapie.

Les objectifs secondaires sont :

- Rechercher une association entre la valeur initiale de la FeNO et les autres paramètres de réponse thérapeutique.
- Rechercher une association entre la variation de la FeNO et la réponse thérapeutique.
- Rechercher, sous biothérapie, si la valeur de la FeNO à un instant T conserve une corrélation avec le contrôle de l'asthme à un instant T.
- Rechercher, sous biothérapie, si la valeur de la FeNO à M6 a une corrélation avec le nombre d'exacerbations sur 6 mois entre M6 et M12.

II. Méthodes

1. Schéma de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique de patients présentant un asthme sévère éosinophilique et ayant débuté une biothérapie entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020 au CHU de Nantes.

Cette étude a été soumise et approuvée par la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) du CHU et par le comité d'éthique de Nantes (**Annexe 4**).

2. Patients

Nous avons inclus les patients présentant les critères suivants :

- Etre majeur,
- Avoir un asthme sévère éosinophilique,
- Avoir débuté un traitement par anti-IL-5 (mépilizumab) ou anti-IL-5R (benralizumab) entre janvier 2016 et décembre 2020,
- Avoir réalisé au moins une mesure de FeNO dans l'année précédant ou suivant l'initiation de la biothérapie.

Les critères de non inclusion étaient :

- Avoir exprimé son refus de participation à des études après avoir lu la note d'information sur le traitement des données du CHU de Nantes, à l'entrée dans le service (**Annexe 5**).
- Avoir bénéficié de la biothérapie dans le cadre d'une étude clinique ou d'une autorisation temporaire d'utilisation.

L'asthme était considéré comme sévère s'il répondait aux critères de l'American Thoracic Society, à savoir tout asthme confirmé et dont la prise en charge est optimale (observance, technique de prise des traitements et prise en charge des comorbidités) nécessitant de fortes doses de corticostéroïdes inhalés en association avec une autre classe thérapeutique, ou l'utilisation de corticostéroïdes oraux pour être contrôlé, ou restant non contrôlé malgré ces traitements. L'observance du traitement et la bonne utilisation des inhalateurs étaient jugées correctes sauf mention contraire dans le dossier médical.

Les biothérapies ont été initiées par le pneumologue référent, soit le mepolizumab 100 mg toutes les 4 semaines soit le benralizumab 30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses puis toutes les 8 semaines pour les doses suivantes. Les sujets qui prenaient auparavant une autre biothérapie ont bénéficié entre les deux traitements d'une période de « wash out » avant l'introduction de la seconde biothérapie. Tous les patients ont reçu leur première injection lors d'une demi journée d'hospitalisation ambulatoire et ont été étroitement surveillés pendant au moins deux heures pour vérifier la tolérance immédiate. Les injections suivantes ont été réalisées à domicile ou dans un cabinet infirmier.

3. Recueil de données

Les données cliniques ont été collectées dans les dossiers médicaux des patients, 12 mois et 6 mois avant la mise en place de la biothérapie, dans les 3 mois précédant la mise en place du traitement (date nommée M0), après 6 mois (M6) et après 12 mois de traitement (M12).

Le suivi habituel des patients comprenait l'évaluation du contrôle de l'asthme par l'Asthma Control Test (ACT) et/ou l'Asthma Control Questionnaire (ACQ-6 ou ACQ-7). La prise d'une corticothérapie orale, et le dosage étaient recueillis. Les comorbidités associées au phénotype de l'asthme comme les allergies, la dermatite atopique, la rhinite allergique, la polypose nasosinusienne ou la sinusite chronique étaient notées avant la mise en place du traitement.

Les exacerbations étaient définies comme une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant un traitement de secours par corticoïdes oraux pendant au moins trois jours et/ou une visite aux urgences et/ou une hospitalisation. Chez les patients sous corticothérapie orale au long cours, l'exacerbation était définie comme une augmentation de la dose de corticoïdes oraux pendant au moins trois jours. Le nombre d'exacerbations était donné par le patient depuis la consultation précédente, puis pouvait ensuite être rapporté sur les 6 ou 12 derniers mois.

Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient réalisées de manière systématique à l'aide d'une spirométrie standardisée selon les directives de l'ERS/ATS (213). Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) était mesuré en valeur absolue et en pourcentage de la valeur prédite.

La FeNO était mesurée à l'aide d'un appareil Medisoft et exprimée en part par milliard (ppb). La mesure de la FeNO était effectuée conformément aux recommandations de l'ATS, avec une mesure en débit expiratoire constant de 50 mL/s (23). Il n'y avait pas de changement significatif de la valeur de la FeNO pour un même individu au cours des 12 mois précédant le début de la biothérapie. Par conséquent, pour la valeur initiale, la valeur de la FeNO au moment de l'introduction des biothérapies a été retenue, ou à défaut, la mesure disponible dans les 12 mois précédents, sous réserve que le patient ne recevait pas de biothérapie au moment de la mesure. Comme le propose l'ATS (175) et comme cela a également été utilisé dans l'étude DREAM (74), nous avons choisi 50 ppb comme seuil cliniquement pertinent pour les analyses.

Les patients étaient considérés comme « répondeurs » s'ils remplissaient au moins un des critères suivants entre M0 et M12 : gain de 3 points sur le score ACT, diminution de 0,5 point sur le score ACQ-7, diminution de 50% de la dose quotidienne de corticostéroïdes oraux ou diminution de 50% du nombre d'exacerbations annuelles. Ils étaient classés comme « super-répondeurs » s'ils remplissaient tous ces critères : normalisation d'un des scores de contrôle de l'asthme (ACT ≥ 20 ou ACQ $\leq 1,5$), normalisation de la fonction respiratoire (VEMS $\geq 80\%$ de la valeur prédite), absence d'exacerbation pendant l'année suivant l'introduction du traitement et absence de corticothérapie orale à M12.

4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView 5.0. Les variables catégorielles sont indiquées sous forme de nombres (n) et de pourcentages (%). Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) ou de médiane avec les intervalles interquartiles (IQR). Pour les comparaisons de groupes, le test du Chi², le test T de Student (apparié ou non), le test de rang de Wilcoxon ou le test de Mann-Whitney-U ont été utilisés, selon le cas. Les associations entre la FeNO et les autres résultats ont été analysées à l'aide du test de corrélation de Spearman. Toutes les valeurs p rapportées sont bilatérales. Les valeurs p $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la corrélation statistique entre la variation du taux annuel d'exacerbation (Δ TAE) et la valeur de FeNO initiale.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La comparaison statistique du Δ TAE dans deux groupes séparés selon la valeur de la FeNO initiale (FeNO \geq 50 ppb vs <50 ppb).
- La corrélation statistique entre la valeur de FeNO initiale et la variation du VEMS, du score ACT, du score ACQ-7, et de la posologie de corticothérapie orale.
- La comparaison statistique de la valeur de FeNO initiale dans deux groupes selon le statut « répondeur » ou non, selon le statut « super-répondeur » ou non, et selon la possibilité de sevrage en corticothérapie orale ou non.
- La corrélation statistique entre la variation de la valeur de FeNO sous biothérapie et la variation du TAE, du VEMS, du score ACT, du score ACQ-7, de la posologie de corticothérapie orale.
- La corrélation statistique entre la valeur de FeNO sous biothérapie à un instant T et le nombre d'exacerbations dans les 6 mois précédents.
- La corrélation statistique entre la valeur de FeNO sous biothérapie à un instant T et le VEMS, le score ACT, le score ACQ-7, la posologie de corticothérapie orale à ce même instant T.
- La corrélation statistique entre la valeur de FeNO sous biothérapie à un instant T et le nombre d'exacerbations dans les 6 mois suivants.
- La comparaison statistique de Δ TAE dans deux groupes séparés selon la FeNO initiale (FeNO \geq 50 ppb vs <50 ppb) et la biothérapie introduite (benralizumab ou mépolizumab).

III. Résultats

1. Population étudiée

a. Diagramme de flux

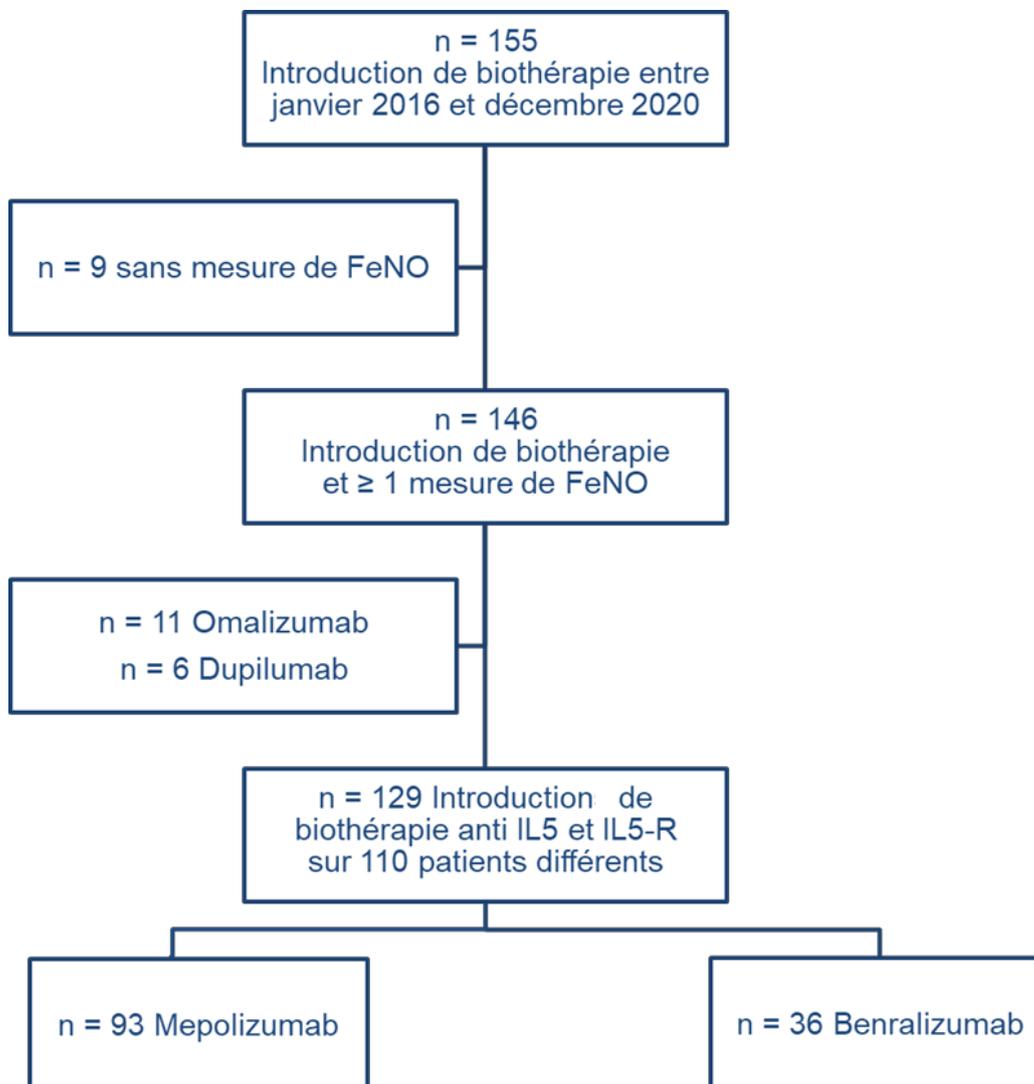


Figure 14. Diagramme de flux de l'étude.

Nous avons sélectionné les patients ayant bénéficié d'une introduction de biothérapie anti IL-5 et IL-5R entre le 1^{er} janvier 2016 et 31 décembre 2020 (**Figure 14**). Sur ces 4 années, 155 biothérapies ont été introduites, dont 11 biothérapies par omalizumab et 6 par dupilumab que nous avons exclues. Parmi les patients ayant reçu une première injection de biothérapie, nous avons inclus seulement ceux ayant réalisé au

moins une mesure de la FeNO dans le laboratoire d'explorations fonctionnelles du CHU de Nantes dans l'année précédant ou suivant l'introduction du traitement. Nous avons analysé les données de 110 patients. Parmi eux, 19 ont reçu consécutivement du mépolizumab puis du benralizumab (ou inversement) pendant la période d'étude. Pour ces participants, les données cliniques ont été analysées individuellement pour chacune des deux biothérapies, ce qui a conduit à un total de 129 cas (ou épisodes).

b. Caractéristiques initiales de la population

Les principales caractéristiques cliniques pré-thérapeutiques de la population de l'étude sont détaillées dans le **Tableau 1**. Les caractéristiques démographiques des patients ayant bénéficié de plusieurs biothérapies n'ont été étudiées qu'une fois. Nous avons étudié une population d'asthmatiques sévères, dont la maladie avait principalement débuté à l'âge adulte.

La plupart n'avaient jamais fumé, et les patients tabagiques étaient sevrés dans 90% des cas. L'IMC médian était de 26 kg/m², avec un patient sur six qui présentait une obésité. Les atteintes ORL et le reflux gastro œsophagien étaient des comorbidités fréquentes avec respectivement 70% et 40% des patients touchés. Parmi les atteintes ORL, la polypose était l'affection la plus fréquente. 8 patients présentaient un asthme qui s'inscrivait dans une maladie de système, principalement une granulomatose éosinophilique avec polyangéite microscopique.

Ils étaient porteurs d'un trouble ventilatoire obstructif modéré, associé à une distension thoracique, dont la réversibilité était confirmée dans la moitié des cas. On retrouvait des arguments pour une inflammation T2 chez tous les patients, avec une éosinophilie médiane à 610/mm³ et une valeur initiale médiane de FeNO à 58 ppb.

Tous les patients justifiaient un traitement de classe 4 ou 5 de la classification GINA. 54% des patients nécessitaient une corticothérapie orale au long cours dont la dose journalière, était de 16 mg/j en équivalent prednisone. 70 patients (57%) avaient eu un essai de traitement par omalizumab dans leur histoire, arrêté devant l'absence d'efficacité du traitement. Malgré cette prise en charge, leur asthme n'était pas contrôlé, tant sur les scores cliniques d'asthme, avec un score médian ACQ-7 de 2,7 et un score ACT de 12, que sur le nombre d'exacerbations annuelles médian à 3.

Tableau 1. Caractéristiques initiales démographiques et cliniques des patients.

Age (années) (n=110)	63 (49-65)
Femmes (n=110)	63 (57)
IMC (kg/m ²) (n=110)	26 (23-29)
- IMC ≥30 (n=110)	18 (16)
Antécédents ORL (n=108)	75 (69)
- Polypes (n=108)	31 (28)
- Rhinite chronique (n=108)	15 (14)
- Sinusite chronique (n=108)	6 (5)
Reflux gastro-oesophagien (n=110)	44 (40)
Tabagiques (n=110)	42 (38)
- Tabagiques sevrés (n=42)	38 (90)
- Nombre de paquets-années (n=42)	10 (6-20)
VEMS/CVF pré-bronchodilatateur (n=129)	0,57 (0,47-0,69)
VEMS %th pré-bronchodilatateur (n=129)	61 (46-77)
CVF %th (n=129)	85 (74-99)
VR/CPT %th (n=105)	129 (110-145)
Corticothérapie orale au long cours (n=123)	70 (57)
Posologie corticoïdes oraux, mg/j† (n=70)	10 (8-20)
CSI, équivalent GINA forte dose (n=129)	122 (94)
Anticholinergique inhalé (n=129)	38 (29)
Antécédent d'omalizumab (n=128)	71 (56)
Score ACQ-7 (n=97)	2,7 (2,0-3,6)
Score ACT (n=17)	12 (10-16)
Taux annuel d'exacerbations (n=91)	3 (2-5)
IgE totales sanguines (kU/L) (n=108)	193 (61-669)
Taux d'éosinophiles sanguins (/mm ³) (n=110)	610 (413-853)
FeNO (ppb) (n=107)	58 (32-86)
- FeNO ≥50 ppb (n=107)	64 (60)

Médiane (interquartile), ou nombre (%). IMC = Indice de Masse Corporelle, ORL = Oto-rhino-laryngé, CVF = Capacité Vitale Forcée, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, VR/CPT = Volume Résiduel sur Capacité Pulmonaire totale, CSI : CorticoStéroïdes Inhalés, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, IgE = Immunoglobulines E, FeNO = Fraction exhalée de monoxyde d'azote, %th = % de la théorique, † = équivalent prednisone.

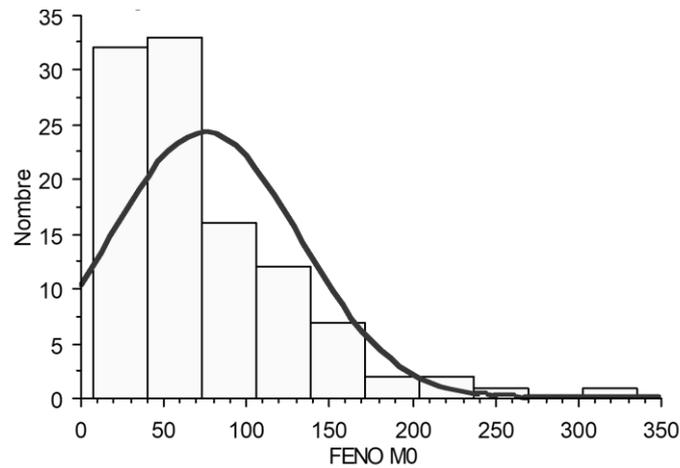


Figure 15. Valeur initiale de la FeNO, nombre de patients selon la valeur de FeNO initiale.

La moyenne des valeurs de FeNO à l'introduction du traitement était de 75 ppb. Cette variable ne semblait pas suivre une loi normale (**Figure 15**). Comme énoncé précédemment, il n'y avait pas de variation significative de cette mesure dans l'année précédant l'introduction de la biothérapie pour un même individu ($p = 0,943$).

c. Caractéristiques initiales selon la FeNO initiale

Avant de s'intéresser à l'impact théranostique de la valeur initiale de FeNO, nous avons comparé les patients selon cette valeur, avant la mise en place de la biothérapie (**Tableau 2**).

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée, analyse des corrélations entre la valeur initiale de la FeNO et les variables pré-thérapeutiques.

	Coefficient de corrélation R	Valeur de p	N analysés
Taux annuel d'exacerbations	0,309	0,006	78
VEMS %th	0,041	0,68	102
ACQ-6	-0,087	0,50	63
ACQ-7	-0,019	0,86	85
ACT	-0,008	0,98	11
posologie CO (mg/j) [†]	-0,041	0,75	61

VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, %th = % de la théorique, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, CO = Corticothérapie Orale, [†] = équivalent prednisone, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

Seul le nombre d'exacerbations annuelles était corrélé à la valeur de la FeNO ($p=0,006$). Ainsi, les patients ayant une FeNO initiale ≥ 50 ppb avaient présenté statistiquement plus d'exacerbations dans l'année précédente que ceux ayant une FeNO < 50 ppb ($p=0,03$) (**Figure 16**).

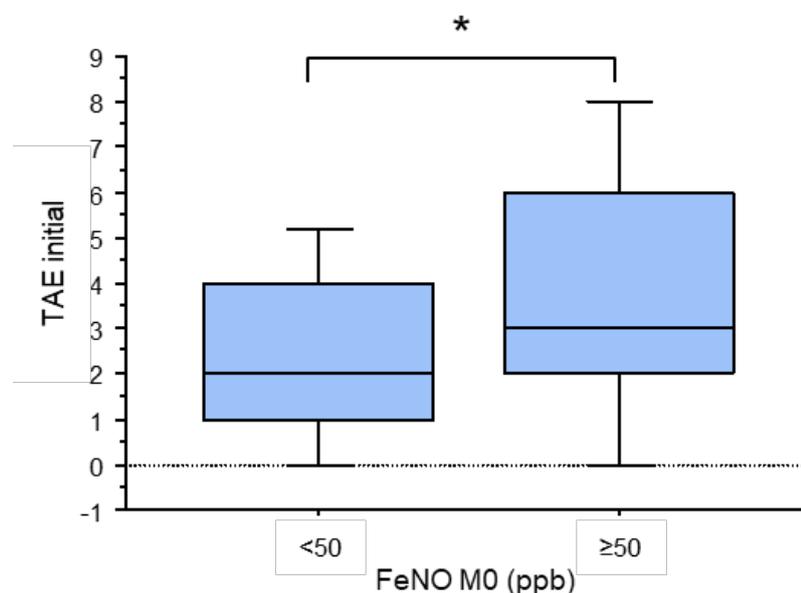


Figure 16. Taux Annuel d'Exacerbations (TAE) avant l'introduction de la biothérapie, selon la valeur initiale de FeNO (ppb), * $p<0,05$.

Le taux sanguin d'éosinophiles dans le sang périphérique n'était pas différent entre ces deux groupes ($639/\text{mm}^3$ contre $689/\text{mm}^3$, $p=0,50$). De même, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la prise quotidienne de corticothérapie orale ($p=0,53$), la présence d'une polypose nasosinusienne ($p=0,92$), le statut tabagique ($p=0,54$), le VEMS ($p=0,08$) et le score ACT ($p=0,48$).

d. Mise en place de la biothérapie

Après introduction de la biothérapie, les patients ont été réévalués à 6 ± 2 mois (M6) et 12 ± 3 mois (M12) (**Tableau 3**). Le nombre d'exacerbations avait significativement diminué après la mise en place du traitement. Le nombre d'exacerbations sur 6 mois était passé de $1,9\pm 1,9$ à $0,6\pm 1,1$ à 6 mois ($p<0,0001$) et était resté à $0,7\pm 1,3$ à 12 mois

($p < 0,0001$). Le taux annuel d'exacerbation (TAE) avait diminué de 4 ± 3 à 1 ± 2 à 12 mois ($p < 0,0001$). La variation du taux d'exacerbation annuel (Δ TAE) était similaire quelque soit le statut tabagique (fumeurs ou non-fumeurs : $-3,7 \pm 3,5$ vs $-2,3 \pm 2,6$ respectivement, $n=40$, $p=0,12$), l'utilisation quotidienne antérieure de corticostéroïdes oraux ($-2,0 \pm 2,7$ vs $-3,5 \pm 3,2$, $n=49$, $p=0,09$) ou la biothérapie choisie ($-2,9 \pm 3,2$ pour le benralizumab vs $-2,8 \pm 3,0$ pour le mepolizumab, $n=51$, $p=0,91$).

Nous avons également observé une amélioration significative du contrôle de l'asthme avec une augmentation du score moyen ACT de $12,8 \pm 5,4$ à $20,4 \pm 3,3$ ($p=0,0006$) et une diminution du score moyen ACQ-7 de $2,8 \pm 1,3$ à $1,7 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$) à M12. La corticothérapie orale a pu être arrêtée chez 28/59 patients (46%) après 12 mois de biothérapie (données manquantes à M12 pour 11 patients sous corticothérapie orale initialement). Parmi les patients qui n'ont pas pu arrêter la corticothérapie orale, une réduction de la dose quotidienne de plus de 50% a été possible dans un quart des cas. Au total, 96% des patients (124/129) ont été classés comme « répondeurs » et 15% (16/108) comme « super-répondeurs ».

Tableau 3. Evolution des caractéristiques des patients après 6 et 12 mois de biothérapie.

	M0		M6*			M12*		
Nombre d'exacerbations sur 6 mois	1,9 (1,9)	N=115	0,6 (1,1)	$p < 0,0001$	N=113	0,7 (1,3)	$p < 0,0001$	N=89
VEMS %th	63 (23)	N=122	70 (25)	$p < 0,0001$	N=109	71 (24)	$p < 0,0001$	N=100
ACQ-7	2,8 (1,3)	N=97	1,5 (1,2)	$p < 0,0001$	N=82	1,7 (1,3)	$p < 0,0001$	N=63
ACT	12,8 (5,4)	N=17	21,7 (2,6)	$p < 0,0001$	N=18	20,4 (3,3)	$p=0,0006$	N=34
CO long cours	70 (56%)	N=124	53 (46%)	$p < 0,0001$	N=117	29 (30%)	$p < 0,0001$	N=96
CO (mg/j) †	16 (12)	N=71	13 (10)	$p=0,01$	N=53	15 (14)	$p=0,03$	N=29
FeNO (ppb)	75 (57)	N=106	83 (55)	$p=0,41$	N=82	78 (54)	$p=0,91$	N=78

Moyenne (SD), ou nombre (%). VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, FeNO = Fraction exhalée de monoxyde de carbone, CO = Corticothérapie Orale. * test statistique, p comparé à M0, †équivalent prednisolone, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

Nous notons cependant que la mesure de la FeNO ne varie pas de façon significative après l'introduction d'une biothérapie ($p=0,91$) (**Figure 17**).

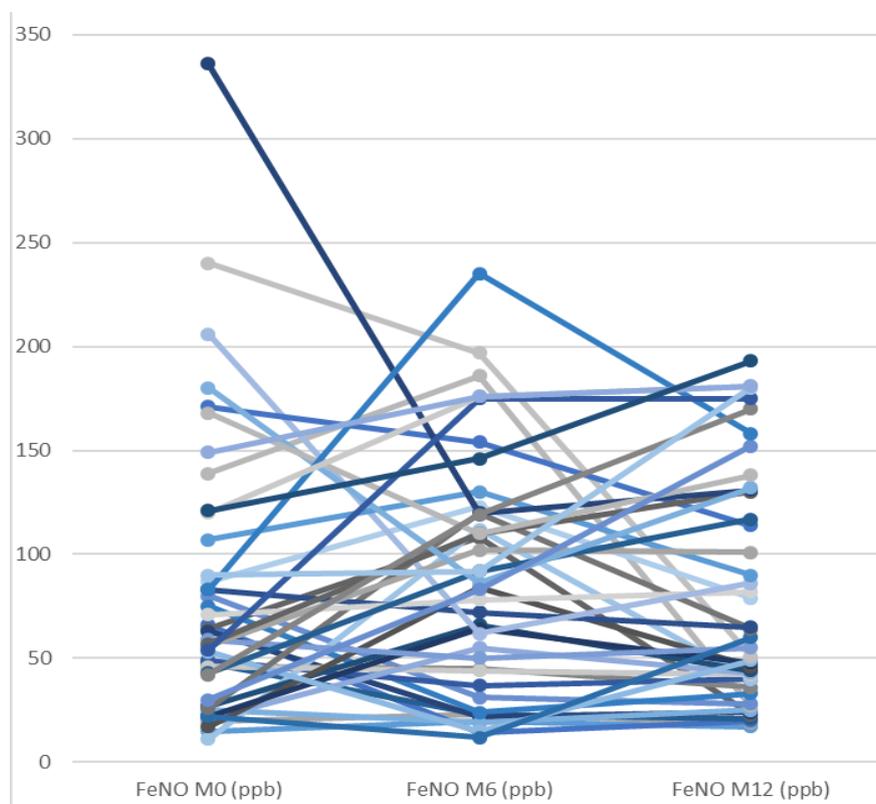


Figure 17. Evolution de la FeNO après introduction de la biothérapie. Chaque ligne correspond à l'évolution d'un patient, valeur disponible pour N=44 patients.

2. Valeur prédictive de la FeNO sur la réponse thérapeutique

a. Valeur prédictive de la FeNO initiale

Après avoir décrit l'évolution des principales caractéristiques des patients, nous avons représenté graphiquement la corrélation entre la valeur initiale de FeNO de chaque patient et l'évolution de son taux annuel d'exacerbations (entre l'introduction du traitement et après un an de traitement). Nous remarquons sur ce graphique un lien de corrélation négatif entre la valeur de FeNO pré-thérapeutique, et la variation du nombre annuel d'exacerbations, statistiquement significative, $R=-0,395$, $p=0,0042$ (**Figure 18**). Autrement dit, plus la valeur de FeNO initiale est élevée, plus le taux

annuel d'exacerbation (TAE) diminue. Cette corrélation est confirmée après avoir supprimé les patients non exacerbateurs, $R=-0,468$ $p=0,0015$. Il convient de noter que le nombre d'éosinophiles pré-thérapeutique n'était pas corrélé avec la variation du TAE ($R=0,094$, $p=0,41$).

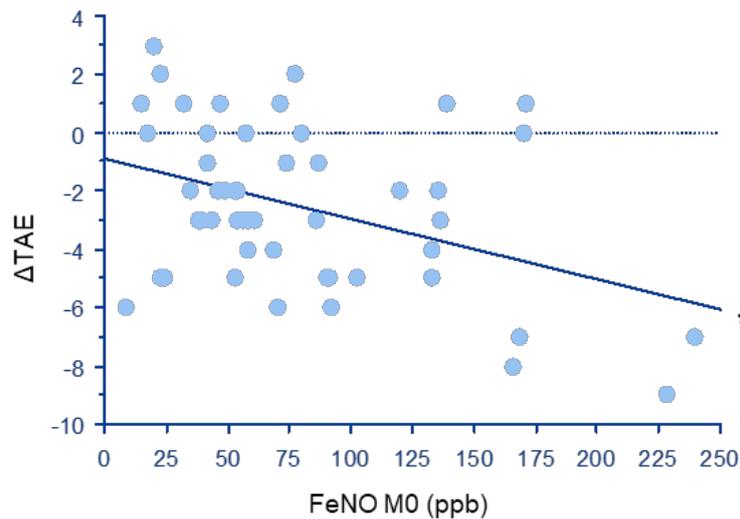


Figure 18. Corrélation entre la valeur initiale de FeNO et la variation du taux annuel d'exacerbations (Δ TAE) après 12 mois de biothérapie. * $R=-0,395$ $p=0,004$

En revanche, l'analyse n'a pas retrouvé de corrélation après les 6 premiers mois de biothérapie entre la valeur initiale de FeNO et la variation du nombre d'exacerbations sur 6 mois, même après avoir exclu les patients non-exacerbateurs ($R=-0,035$, $p=0,79$, $n=59$) (**Figure 19**).

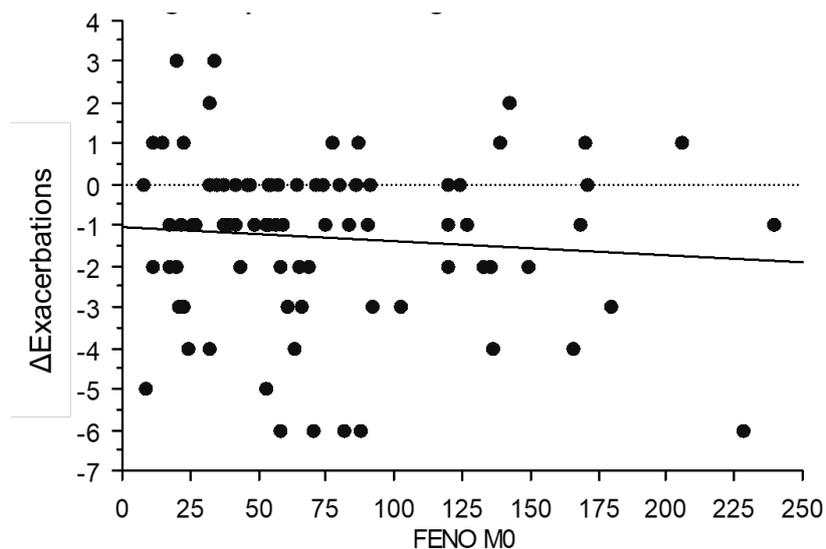


Figure 19. Corrélation entre la valeur initiale de FeNO et la variation du nombre d'exacerbations sur 6 mois, après 6 mois de biothérapie.

La diminution du taux annuel d'exacerbations était significativement plus importante chez les patients ayant une FeNO initiale ≥ 50 ppb que chez les patients ayant une FeNO initiale < 50 ppb ($-3,1 \pm 2,8$ vs $-1,14 \pm 2,6$, $p=0,04$) (**Figure 20**).

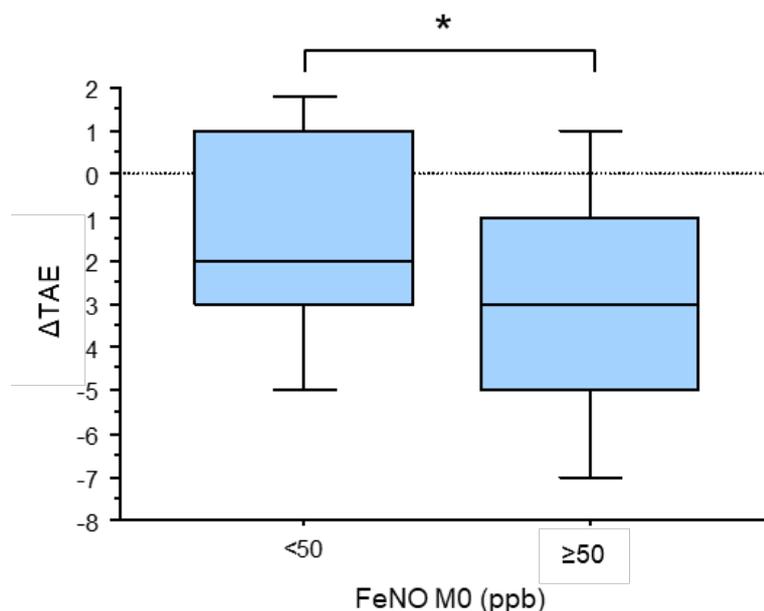


Figure 20. Boîte à moustache de la variation du taux annuel d'exacerbations (ΔTAE) après 12 mois de biothérapie, selon la FeNO initiale.* $p < 0,05$

Nous avons comparé le pourcentage de réduction du taux d'exacerbations annuelles, mesuré comme le rapport $\Delta TAE / (TAE M0)$. Cet indice n'était pas corrélé à la valeur de FeNO initiale ($R=-0,152$, $p=0,34$). De même en comparant cet indice en fonction du groupe de FeNO initiale (< 50 ppb ou ≥ 50 ppb), il n'était pas significativement différent dans les deux groupes (-36% pour le groupe < 50 ppb vs -78% pour le groupe ≥ 50 ppb, $p=0,09$).

Nous avons complété cette analyse, en constatant que seule la variation du nombre d'exacerbations annuelles est corrélée avec la valeur pré-thérapeutique de FeNO. Les variations cliniques, fonctionnelles et thérapeutiques ne sont pas associées avec la valeur initiale de la FeNO (**Tableau 4**).

Tableau 4. Analyse des corrélations entre la valeur pré-thérapeutique de la FeNO et les variations des variables entre M0 et M12.

	Coefficient de corrélation R	Valeur de p	N analysés
Δ VEMS	0,149	0,188	80
Δ ACQ-6	-0,288	0,222	20
Δ ACQ-7	-0,164	0,277	46
Δ ACT	0,324	0,426	8

Δ = variation entre M0 et M12, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

La valeur initiale de FeNO n'était pas différente chez les patients ayant pu être sevrés de toute corticothérapie orale ($p=0,34$). L'analyse ne retrouvait pas non plus de relation significative entre la valeur initiale de la FeNO (à savoir si la FeNO ≥ 50 ppb ou < 50 ppb) et le statut « répondeur » ($p=0,12$) ou « super répondeur » ($p=0,30$) (**Figure 21**).

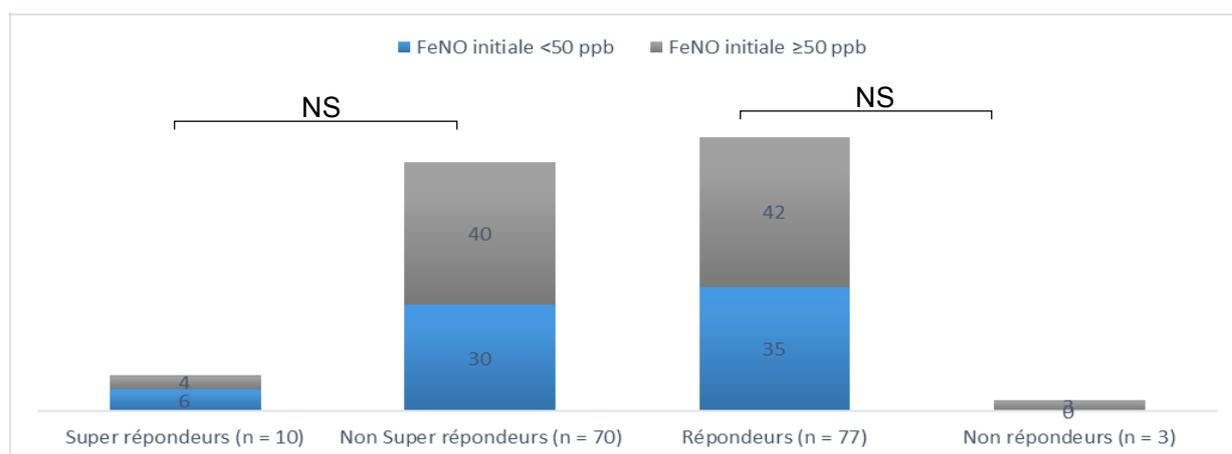


Figure 21. FeNO initiale selon les statuts « répondeur » et « super répondeur », NS = non significatif.

b. Valeur prédictive de la variation de la valeur de FeNO

L'analyse ne trouvait pas de corrélation entre l'importance de la variation de la valeur de la FeNO par rapport à la valeur initiale sous biothérapie, et la réponse thérapeutique : ni l'amélioration clinique (en terme de score clinique de contrôle et de nombre d'exacerbations), ni le VEMS (**Tableau 5**).

Tableau 5. Analyse des corrélations entre la variation de la valeur de FeNO entre M0 et M12 et les variations des variables entre M0 et M12.

	Coefficient de corrélation R	p value	N
ΔTAE	0,223	0,25	29
ΔVEMS	-0,290	0,22	62
ΔACQ-7	0,120	0,45	42
ΔACT	0,360	0,51	6

Δ = variation entre M0 et M12, TAE = Taux Annuel d'Exacerbation, VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

c. Valeur prédictive de la valeur de FeNO sous biothérapie

De même, il n'est pas remarqué de lien statistique entre la valeur de FeNO post thérapeutique à un instant T et les variables mesurées ce même instant T (**Tableau 6**). Autrement dit, il n'y a pas de corrélation entre la valeur de FeNO sous biothérapie et le nombre d'exacerbations dans les 6 mois précédents.

Tableau 6. Analyse des corrélations entre les valeurs de FeNO à M6 et M12 et les variables respectivement à M6 et M12.

	FeNO M6			FeNO M12		
	Corrélation R	p value	N	Corrélation R	p value	N
Exacerbations sur 6 mois	-0,105	0,388	70	-0,0650	0,65	52
VEMS	0,087	0,44	81	-0,107	0,35	78
ACQ-6	0,042	0,81	35	-0,264	0,15	32
ACQ-7	0,098	0,44	64	0,074	0,59	56
ACT	-0,44	0,11	14	0,041	0,85	25

VEMS = Volume Expiré Maximal en une Seconde, ACQ = Asthma Control Questionnaire, ACT = Asthma Control Test, FeNO = Fraction exhalée de monoxyde de carbone, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

La valeur de FeNO mesurée 6 mois après l'introduction de la biothérapie n'est pas corrélée avec le nombre d'exacerbations futures, entre le 6^e et le 12^e mois de biothérapie (R=0,210, p=0,11, N=58).

3. Analyse en sous groupe

a. Selon la biothérapie

Nous nous sommes ensuite interrogés sur l'impact du choix de la biothérapie sur ces résultats.

Tout d'abord, la valeur de FeNO ne semblait pas varier après la mise en place d'une biothérapie, que ce soit après mise en place du mepolizumab ou du benralizumab (**Tableau 7**).

Tableau 7. Evolution des valeurs de FeNO après 6 et 12 mois de biothérapie, selon la biothérapie introduite.

	M0		M6*			M12*		
Mépolizumab	73 (57)	N=79	81 (53)	p=0,45	N=63	80 (50)	p=0,98	N=66
Benralizumab	80 (57)	N=27	90 (64)	p=0,76	N=19	66 (59)	p=0,69	N=12

Moyenne (SD), valeur en ppb, *test statistique p comparé à M0, N = nombre de patients pour lesquels la donnée est disponible.

Concernant l'association entre la variation du taux d'exacerbations annuel et la valeur initiale de FeNO (**Figure 22**), l'association semble retrouvée uniquement après introduction d'une biothérapie par mepolizumab (mepolizumab p=0,024, N=36, benralizumab p=0,851, N=14). Cependant, il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de réponse thérapeutique en fonction de la biothérapie, autrement dit l'efficacité entre les deux biothérapies semblait similaire quelque soit le groupe de FeNO initiale.

A noter, les patients sous benralizumab et mepolizumab n'avaient pas de différence significative en terme d'éosinophilie sanguine (p=0,06), de valeur de FeNO (p=0,48), d'IgE totales (p=0,06), de polypose nasosinusienne (p=0,15), de tabagisme (p=0,11), de taux initial d'exacerbations annuelles (p=0,65), et de VEMS (p=0,91).

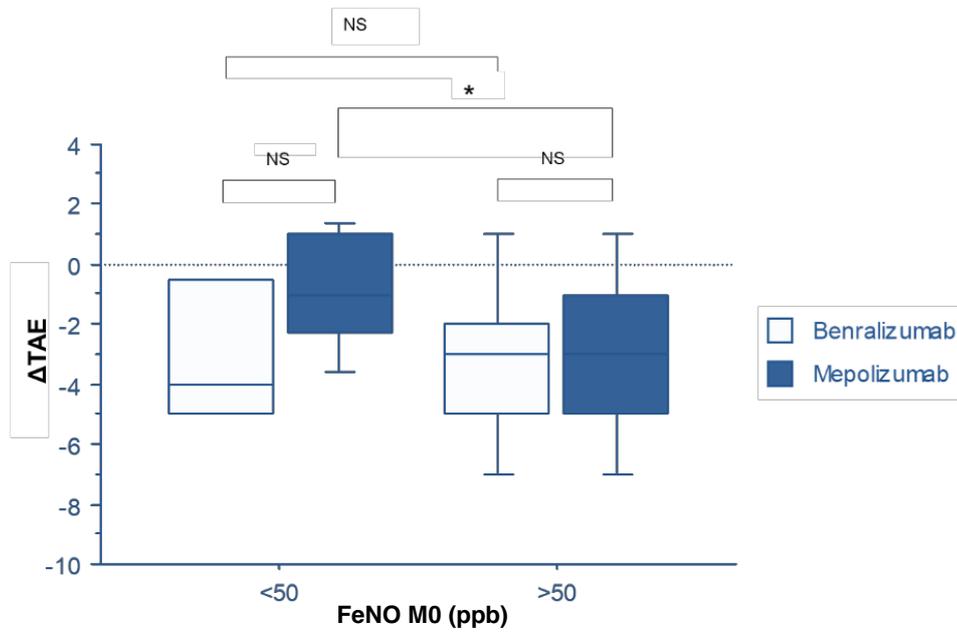


Figure 22. Variation du taux d'exacerbations annuel selon la valeur initiale de la FeNO et selon la biothérapie proposée. NS = non significatif, * $p < 0,05$.

b. Selon la corticothérapie orale

La différence de ΔTAE entre les patients ayant une FeNO initiale ≥ 50 ppb et ceux avec une FeNO initiale < 50 ppb, n'était retrouvée que chez les patients n'étant pas traités par corticothérapie orale au moment de l'introduction de la biothérapie (Figure 23).

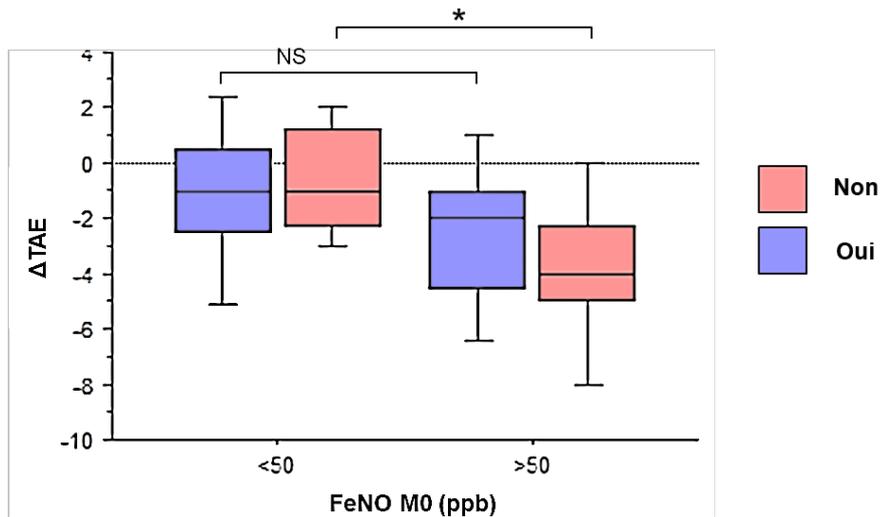


Figure 23. Variation du taux d'exacerbations annuelles selon la valeur initiale de la FeNO et selon la corticothérapie orale. NS = non significatif, * $p < 0,05$.

La corrélation entre la valeur initiale de la FeNO et la variation du taux d'exacerbations annuelles n'a été trouvée que chez les patients qui ne prenaient pas de corticostéroïdes oraux au moment de l'introduction de la biothérapie (R=-0,612 sans corticostéroïdes oraux, p=0,011, n=24 vs R=-0,191 avec corticostéroïdes oraux, p=0,37, n=24).

IV. Discussion

1. Valeur de la FeNO initiale

Dans cette étude rétrospective de vie réelle, nous avons mis en évidence une corrélation entre la valeur initiale de la FeNO et la diminution du taux annuel d'exacerbations après un an de traitement par anticorps monoclonal anti IL-5/5R chez des patients atteints d'asthme sévère éosinophilique. Les patients ayant une FeNO pré-thérapeutique ≥ 50 ppb, avaient présenté plus d'exacerbations dans l'année précédant l'introduction de la biothérapie mais profitaient d'une diminution plus importante du taux annuel d'exacerbations après un an de traitement. En revanche, la valeur initiale de FeNO n'était pas associée à l'amélioration du score clinique d'asthme, du VEMS, au sevrage en corticothérapie orale, ni aux statuts « répondeur » ou « super-répondeur ».

Notre analyse n'a pas retrouvé de corrélation significative entre la valeur initiale de FeNO et la réduction du nombre d'exacerbations sur 6 mois après 6 mois de traitement. De même, l'association n'était pas objectivée entre la valeur initiale de FeNO et le pourcentage de réduction du taux annuel d'exacerbations (calculé par le rapport $\Delta TAE / TAE M0$). Ces deux analyses mettaient, malgré tout, en évidence un coefficient de corrélation négatif, cohérent avec le résultat principal. On peut raisonnablement supposer que la non significativité soit surtout en lien avec un manque de puissance de l'étude.

Grâce au développement récent de plusieurs biothérapies ciblant des cytokines de la voie d'inflammation T2, il devient indispensable d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse aux anticorps monoclonaux chez les patients atteints d'asthme éosinophilique sévère, éligibles à plusieurs d'entre eux (38).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Kavanagh *et al.* qui ont mis en évidence une valeur initiale de FeNO significativement plus élevée dans le groupe des « répondeurs » que dans le groupe « non-répondeurs » parmi 130 patients traités par benralizumab. Dans cette étude, la réponse était définie par une réduction de $\geq 50\%$ du taux annuel d'exacerbations ou, pour les patients nécessitant une corticothérapie

orale au long cours, une réduction $\geq 50\%$ de leur posologie quotidienne. Nos données confirment également les observations d'études récentes de moindre envergure qui mentionnent une corrélation entre la valeur initiale de FeNO et la réponse thérapeutique : clinique (214), l'amélioration du VEMS (215) ou le contrôle de l'asthme (216). Bien qu'elle puisse être moins représentative que des cohortes de vie réelle, une analyse post-hoc de l'étude contrôlée randomisée DREAM a montré, chez les patients présentant une éosinophilie sanguine $>150/\text{mm}^3$, une réduction plus importante du taux annuel d'exacerbation dans le sous-groupe des participants présentant une FeNO initiale ≥ 25 ppb ($\Delta\text{TAE} = -61\%$ vs -33%) (217). Une analyse post-hoc de l'effet du benralizumab chez les patients présentant une éosinophilie sanguine $>300/\text{mm}^3$ a également révélé une plus grande diminution du taux annuel d'exacerbation chez les participants présentant une FeNO initiale ≥ 25 ppb ($\Delta\text{AER} = -58\%$ vs -41%) (218).

Cependant, nos résultats contrastent avec une autre étude en vie réelle menée au Royaume-Uni sur 99 patients traités par mépolizumab, qui a conclu que la valeur initiale de la FeNO n'était pas différente chez les « non-répondeurs », les « répondeurs » ou les « super-répondeurs ». La « réponse » était définie par une réduction de 50% du nombre d'exacerbations ou de la posologie de la corticothérapie orale, et la « super réponse » par l'arrêt des exacerbations ou de la corticothérapie orale (219). De même, dans une cohorte prospective de 116 patients traités par mépolizumab, la valeur initiale de la FeNO n'avait pas permis de prédire la réponse en terme de réduction du nombre d'exacerbations (77). Enfin, Hearn *et al.*, dans une étude en vie réelle de patients traités par des anti-IL-5/5R, n'avait trouvé aucune corrélation entre la valeur initiale de la FeNO et la réponse thérapeutique. Il faut noter que leur population d'étude avait été divisée en 4 sous-groupes de FeNO (0-24 ppb, 25-49 ppb, 50-74 ppb, >75 ppb), ce qui a pu réduire la puissance de l'analyse (220).

Concernant l'omalizumab, un anti-IgE indiqué dans l'asthme allergique, les données sont également contradictoires. Dans l'étude PROSPERO, la réduction du nombre d'exacerbations ou d'hospitalisations n'était pas différente selon la valeur de la FeNO initiale (208), alors que l'étude EXTRA a trouvé une plus grande réduction du taux annuel d'exacerbations si la valeur de FeNO était plus élevée (209). Dans ces études,

le seuil de FeNO était autour de 20 ppb, ce qui est inférieur au seuil utilisé dans notre étude.

Pour le dupilumab, une association entre l'efficacité du traitement et la FeNO pré-thérapeutique a été démontrée dans les essais randomisés (82,83). Castro *et al.* ont montré une réduction du risque relatif d'exacerbations sévères qui semblait liée à la valeur initiale de la FeNO, avec une réduction de 69% chez les patients avec une FeNO ≥ 50 ppb, 56% chez les patients avec une FeNO entre 25 et 50 ppb et 21% chez les patients avec une FeNO < 25 ppb (82).

De plus, l'éosinophilie sanguine pré-thérapeutique n'étant pas statistiquement différente chez les patients dont la valeur initiale de la FeNO était < 50 ppb ou ≥ 50 ppb ; la valeur de la FeNO pourrait donc fournir des informations supplémentaires intéressantes avant l'initiation d'une biothérapie. D'un point de vue physiologique, l'IL-5 agit sur l'activation, le recrutement et la survie des éosinophiles (12,13). Contrairement à l'IL-13 qui augmente les niveaux de NO par l'activation de la NO synthase inductible (169), ce qui explique le lien direct entre l'action du dupilumab (qui bloque la voie de l'IL-13) et la valeur de la FeNO, un lien direct entre IL-5 et l'iNOS n'a pas été démontré. Ainsi, l'association entre la FeNO et la réponse thérapeutique aux anticorps monoclonaux anti-IL-5 ou IL-5R n'est probablement pas le reflet d'un mécanisme d'action directement lié au NO. Une augmentation de la FeNO pourrait être un indicateur indirect d'une inflammation locale intense de type T2. Elle pourrait permettre d'identifier les patients présentant une forme plus sévère de la maladie qui bénéficieraient d'un traitement ciblant la principale cellule de l'inflammation du T2, c'est-à-dire l'éosinophile (221).

2. Valeur de la variation de FeNO sous biothérapie

Les anti-IL-5/5R n'ont pas réduit les valeurs de FeNO chez nos patients, quelle que soit la biothérapie introduite, comme cela a été constaté dans des séries d'une vingtaine de patients (214,222). Certaines études ont trouvé une diminution de la

valeur de la FeNO mais uniquement dans certains sous-groupes, par exemple chez les patients ayant une FeNO initiale >75 ppb (220) ou chez ceux ayant une rhinosinusite chronique (78). Une méta-analyse récente de 21 études de vraie vie, impliquant le mépilizumab et le benralizumab a récemment montré que le mépilizumab diminuait la FeNO de 14 ppb en moyenne (sur un total de 363 patients) alors que le benralizumab ne semblait pas modifier la valeur de la FeNO (sur un total de 179 patients) (223).

Bien que l'analyse ne concerne que 29 patients, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la diminution de la valeur du FeNO et l'évolution clinique. Une étude récente a rapporté le cas de 13 patients traités par benralizumab ou mepolizumab dont la mesure de la FeNO a augmenté après l'introduction de la biothérapie. Il ne semblait pas non plus y avoir de relation entre la modification de la FeNO et l'amélioration clinique (224). Ainsi, la FeNO ne semble pas être un bon biomarqueur de surveillance de ces biothérapies. Cependant, la mesure de la FeNO chez les patients traités par des anti-IL-5 ou IL-5R reste pertinente si la question se pose de changer de traitement pour le dupilumab en cas d'asthme persistant non contrôlé.

3. Valeur de la FeNO sous biothérapie

En dehors de toute biothérapie, il est maintenant bien admis qu'un niveau élevé de FeNO est associé à un risque d'exacerbations plus élevé (182,183,225–228). A l'inverse, la FeNO mesurée sous biothérapie ne semblait pas liée au nombre d'exacerbations, ni au contrôle de l'asthme. Ce résultat est en accord avec une étude récente (229), ayant comparé des patients asthmatiques sévères exacerbateurs et des patients asthmatiques sévères non exacerbateurs, traités au long cours par mepolizumab. La valeur de FeNO sous biothérapie n'était pas différente entre ces deux groupes. De plus, cette même étude s'est intéressée à l'apport de la FeNO au moment d'une exacerbation chez 145 patients sous mepolizumab. Une FeNO ≥ 50 ppb était associée à un taux plus élevé d'éosinophiles dans les crachats. Les auteurs

suggéraient que cette information pourrait guider la prise en charge de l'exacerbation, notamment la mise en place d'une corticothérapie orale en cas de FeNO élevée.

4. Analyse en sous groupe

Il semble que la corrélation entre la valeur de FeNO initiale et la réduction du nombre d'exacerbations ne soit retrouvée que dans le sous groupe de patients traités par mépolizumab. Cette observation est cependant à prendre avec précaution, devant le très faible nombre de patients analysés dans le groupe benralizumab et les données contradictoires dans la littérature pour chaque molécule.

La corrélation entre la FeNO initiale et la modification du taux annuel d'exacerbation n'a pas été trouvée chez les patients traités par corticoïdes oraux au long cours. La FeNO initiale de ces patients a pu être artificiellement diminuée par la corticothérapie orale (230). La réduction du TAE peut être moins importante du fait que, chez ces patients, l'objectif du traitement n'est pas seulement de diminuer le nombre d'exacerbations annuelles mais aussi de réduire la dose quotidienne de corticoïdes. Ce groupe représente un nombre relativement faible de patients. Ainsi, ces trois facteurs ont pu diminuer la puissance de l'analyse et influencer une corrélation cohérente mais non significative.

Bien que le tabagisme soit connu pour diminuer la FeNO, il n'y avait pas de différence entre les patients qui avaient déjà fumé (qu'ils soient actifs ou sevrés) et ceux qui n'avaient jamais fumé. La FeNO initiale, la réponse au traitement et la corrélation entre la valeur de FeNO initiale et la réduction du TAE étaient similaires.

5. Limites de l'étude

Les limites de cette étude sont principalement liées à son design rétrospectif. Afin de limiter le nombre de données manquantes, nous avons choisi de recueillir la valeur de

la FeNO pré-thérapeutique jusqu'à 12 mois avant l'initiation du traitement. Nous n'avons pas trouvé de variation significative des valeurs de la FeNO au cours des 12 mois précédant l'initiation des biothérapies, sous réserve que le patient n'était pas déjà traité par un autre anticorps monoclonal. De plus, pour les patients ayant reçu successivement deux biothérapies, la mesure de la FeNO pré-thérapeutique du second traitement a parfois été effectuée alors que le premier traitement était encore actif, ce qui pourrait entraîner un biais d'interprétation. Cependant, nos résultats étaient les mêmes lorsque ces patients étaient retirés de l'analyse statistique (données non présentées).

V. Conclusion

Notre étude fournit des preuves que la FeNO pourrait être un biomarqueur prédictif de la réponse aux biothérapies anti-IL-5 ou IL-5R chez les adultes souffrant d'asthme éosinophilique sévère : les patients avec une valeur initiale de FeNO ≥ 50 ppb ont présenté une plus grande diminution du taux d'exacerbations annuelles après 12 mois de traitement. Il est important de noter que l'amélioration clinique et fonctionnelle n'était pas associée à la variation de la FeNO sous biothérapie.

VI. Annexes

Annexe 1 : Asthma Control Test (version française)

ACT Adulte	Evaluation du contrôle de l'asthme : Questionnaire ACT (Asthma Control Test) pour adulte
-----------------------	---

Nom du patient :	Prénom du patient :	Âge :	Taille : ____ cm	Poids : ____ kg	
Date : ____ / ____ / ____		Interlocuteur :	IMC :		
			Rendez-vous pharmaceutique n° :		

Le questionnaire ACT (Asthma Control Test) est un questionnaire d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme chez le patient asthmatique. Ce test fait référence chez les spécialistes en pneumologie. Le patient doit répondre aux questions avec la plus grande sincérité possible.

Il est à utiliser chez le patient âgé de 12 ans et plus.

Le pourcentage de patients dont l'asthme est contrôlé varie entre 17% et 35%. La majeure partie des patients présente un asthme partiellement contrôlé (environ 50%) tandis que les patients non contrôlés oscillent entre 15 et 35%.

Le pharmacien entoure la réponse du patient dans le tableau et inscrit le chiffre correspondant dans la case « points ». Les points sont ensuite additionnés et le résultat interprété de la façon suivante :

- **Score 20 – 25 : asthme bien contrôlé.**
- **Score 15 – 19 : asthme partiellement contrôlé.**
- **Score < 15 : asthme non contrôlé**

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités (au travail, à l'école/ université ou chez vous) ?

Tout le temps	La plupart du temps	Quelque fois	Rarement	Jamais	POINTS
1	2	3	4	5	

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e)...

Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	Jamais	POINTS
1	2	3	4	5	

Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine...) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 nuits ou plus par semaine	2 à 3 nuits par semaine	1 nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	POINTS
1	2	3	4	5	

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple Ventoline® ou Bricanyl®) ?

3 fois par jour ou plus	1 à 2 fois par jour	2 à 3 fois par semaine	1 fois / semaine ou mois	Jamais	POINTS
1	2	3	4	5	

Comment évaluez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?

Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalemment contrôlé	POINTS
1	2	3	4	5	

Score total :

Résultat : le patient a obtenu un score de ____ . Il est donc considéré comme étant :

- Asthmatique bien contrôlé** **Asthmatique partiellement contrôlé** **Asthmatique non contrôlé**

Annexe 2 : Asthma Control Questionnaire (version française)

Evaluation du contrôle de l'asthme : questionnaire ACQ (Asthma Control Questionnaire*)

● En moyenne au cours des 7 derniers jours : vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de votre asthme ?

● En moyenne au cours des 7 derniers jours : comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?

● En général au cours des 7 derniers jours : vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ?

● En général au cours des 7 derniers jours : avez-vous été essouffé(e) à cause de votre asthme ?

● En général au cours des 7 derniers jours : avez-vous noté des sifflements quand vous respirez ?

● En moyenne au cours des 7 derniers jours : quelle a été votre dose quotidienne de bronchodilatateur B2 de courte durée d'action ?

Points

● Jamais 0

● Presque jamais 1

● Quelques fois 2

● Plusieurs fois 3

● De nombreuses fois 4

● De très nombreuses fois 5

● Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme 6

Points

● Aucun symptôme 0

● Symptômes très légers 1

● Symptômes légers 2

● Symptômes modérés 3

● Symptômes assez sévères 4

● Symptômes sévères 5

● Symptômes très sévères 6

Points

● Pas limité(e) du tout 0

● Très peu limité(e) 1

● Un peu limité(e) 2

● Moyennement limité(e) 3

● Très limité(e) 4

● Extrêmement limité(e) 5

● Complètement limité(e) 6

Points

● Pas essouffé(e) 0

● Presque pas essouffé(e) 1

● Un peu essouffé(e) 2

● Moyennement essouffé(e) 3

● Assez essouffé(e) 4

● Très essouffé(e) 5

● Extrêmement essouffé(e) 6

Points

● Jamais 0

● Très rarement/presque jamais 1

● Rarement 2

● Parfois 3

● Assez souvent 4

● Presque tout le temps 5

● Tout le temps 6

Points

● Aucune 0

● 1 à 2 inhalations/jour 1

● 3 à 4 inhalations/jour 2

● 5 à 8 inhalations/jour 3

● 9 à 12 inhalations/jour 4

● 13 à 16 inhalations/jour 5

● Plus de 16 inhalations/jour 6

Total des points	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36			
Score ACQ**	0	0,17	0,33	0,50	0,67	0,83	1	1,17	1,33	1,5	1,67	1,83	2	2,17	2,33	2,5	2,67	2,83	3	3,17	3,33	3,5	3,67	3,83	4	4,17	4,33	4,5	4,67	4,83	5	5,17	5,33	5,5	5,67	5,83	6			
(total des points divisé par 6)																																								
	Asthme bien contrôlé						Asthme partiellement contrôlé						Asthme non contrôlé																											

* Questionnaire de Contrôle de l'Asthme
 ** Une variation du score ACQ de plus de 0,5 entre les différentes évaluations peut être considérée comme cliniquement importante (justifiant un changement de traitement).
 © The Asthma Control Questionnaire. Tous droits réservés. AstraZeneca bénéficie d'une autorisation du Pr Elizabeth Juniper pour l'utilisation de cette version du questionnaire ACQ dans des documents à destination de professionnels de santé.

Annexe 3 : Questionnaire de Nijmegen

Tableau 2. Questionnaire de Nijmegen.					
	0	1	2	3	4
	Jamais	Rarement	Quelquefois	Souvent	Très souvent
Douleur thoracique					
Sensation de tension					
Troubles de la vue/vertiges					
Confusion ou perte de contact avec la réalité					
Respiration rapide ou profonde					
Respiration courte					
Oppression thoracique					
Ballonnement épigastrique					
Fourmillements des extrémités supérieures					
Manque d'air					
Difficulté à respirer profondément					
Raideur ou crampes des doigts et des mains					
Crispation des lèvres					
Froideur des extrémités					
Palpitations					
Anxiété					

Annexe 4 : Avis Groupe Nantais d'éthique dans le Domaine de la Santé

AVIS Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	FeNO et asthme sévère
Investigateur principal	Dr S Dirou
Lieu de l'étude	CHU Nantes
Type de l'étude	Rétrospective sur données
Type patients/participants	Patients avec asthme sévère ayant débuté une biothérapie
Nombre de patients/participants prévus	Non précisé
Objectif principal	Valeur prédictive du FeNO dans la réponse au traitement
Objectif secondaire	Valeur prédictive et corrélation du FeNO avec différents paramètres cliniques, paracliniques et thérapeutiques

Documents communiqués

Justification de l'étude	OUI
Méthodologie	OUI
Lettre d'information et lettre de consentement	NON

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	OUI
Anonymat	OUI
CNIL	RGPD MR 004

Commentaires :

Information et consentement*Consentement :*

Recueil nécessaire	
Type consentement préférable	
Traçabilité dans le dossier	

Commentaires : Dérogation car patients admis après 2018 et information sur opposition possible
Etude enregistrée sur le site Internet du CHU

Lettre information précisant : NA

Titre de l'étude	
But de l'étude	
Déroulement de l'étude	
Prise en charge courante inchangée	
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	
Traçabilité dans le dossier	

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable	OUI
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

GNEDS : Professeur Paul BARRIERE

Nantes le 24 août 2021



Annexe 5 : Lettre d'information Recherche



Note d'information Recherches sur données/ Entrepôt de données (EDBN)
Utilisation des données de santé pour la Recherche et l'Évaluation

Madame, Monsieur,

Le CHU de Nantes assure une **triple mission** : soigner les patients, former les professionnels de santé, et améliorer les connaissances, les pratiques et les performances des professionnels de santé **au profit des patients**.

Ces missions de soins, d'enseignement et de recherche sont **réglementées et évaluées pour garantir leur qualité et votre sécurité**.

Vous êtes aujourd'hui pris(e) en charge au CHU de Nantes. Afin d'assurer votre suivi, les données cliniques, biologiques et administratives (nom, prénom, adresse, n° de tel...) vous concernant sont collectées dans un dossier médical informatisé.

Sauf opposition de votre part, les données de votre dossier médical seront transférées sur des bases de données informatisées à visée recherche (la principale étant l'« entrepôt de données recherche »).

Ces données, associées ou pas à des échantillons biologiques recueillis dans le cadre du soin (suivi habituel de prise en charge), pourront ensuite être réutilisées à des fins d'évaluation (mieux connaître l'activité du CHU et optimiser son fonctionnement) et de recherche (améliorer les connaissances biologiques et médicales et progresser dans la prise en charge des maladies).

Ces recherches n'ont pas pour objectif d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier.

Dans tous les cas, seuls des professionnels du CHU de Nantes tenus au secret médical et professionnel pourront accéder à vos données sous la responsabilité d'un professionnel de santé.

Les analyses seront toujours réalisées **de façon confidentielle sur des données codées**, sans mention de vos noms et prénoms, et les résultats seront complètement anonymes.

Les données, obligatoirement codées ou anonymisées, donc non identifiantes, pourront être transmises à d'autres organismes que le CHU de Nantes, en France ou à l'étranger, dans le cadre de contrats de collaborations scientifiques.

Les données vous concernant sont conservées pendant la durée nécessaire pour mener les recherches ; dans l'entrepôt, elles sont conservées pendant la durée prévue par les dispositions légales et réglementaires applicables en matière de conservation des données médicales informatisées.

Enfin, les données vous concernant pourront aussi être interrogées par les équipes de recherche du CHU de Nantes pour savoir si vous remplissez les critères pouvant vous faire bénéficier d'une innovation thérapeutique. Si c'est le cas, l'équipe médicale qui vous suit pourra, sauf opposition de votre part, vous proposer de participer à un essai clinique.

Toutes nos recherches sont conformes à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 et au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD).

Conformément à la loi Informatique et Libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée), vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectifications des données vous concernant enregistrées sur informatique, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de ces données après votre mort, à tout moment, et sans justifications, par l'intermédiaire du contact mentionné à la fin de ce document. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation des données vous concernant à des fins de recherche et d'évaluation, sans avoir à justifier votre refus.

Vous pouvez vous informer des recherches menées et/ou vous opposer à l'utilisation des données vous concernant pour tout ou partie de ces recherches :

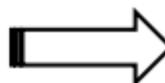
- en vous adressant au contact mentionné à la fin de ce document (verso)
- en consultant le site Internet du CHU de Nantes à la rubrique « recherche / recherches sur données-entrepôt »

L'exercice de votre droit d'opposition sera sans conséquence sur votre prise en charge ou la qualité de votre relation avec les équipes médicales et soignantes.

Vous pouvez poser toutes vos questions au médecin ou bien au contact figurant à la fin de ce document (verso).

Nous vous remercions de votre collaboration aux travaux de recherche et d'évaluation menés par le CHU de Nantes. Ces recherches contribueront à l'amélioration des soins donnés aux patients.

VOUS SOUHAITEZ VOUS OPPOSER ? Tournez la page



Page 1 / 2

VII. Bibliographie

1. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018
2. Redmond C, Akinoso-Imran AQ, Heaney LG, Sheikh A, Kee F, Busby J. Socioeconomic disparities in asthma health care utilization, exacerbations, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1617-1627.
3. Ganti P, Suman A, Chaudhary S, Sangha B, David L, Sekhsaria S. The effect of the socioeconomic status on the measurement of asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2022;1;43(1):e11-e16.
4. Sullivan PW, Slejko JF, Ghushchyan VH, Sucher B, Globe DR, Lin SL, et al. The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. *J Asthma.* 2014;51(7):769-78..
5. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1212- 8.
6. Czira A, Turner M, Martin A, Hinds D, Birch H, Gardiner F, et al. A systematic literature review of burden of illness in adults with uncontrolled moderate/severe asthma. *Respir Med.* 2022;191:106670.
7. Vasseur F. Les maladies génétiques "complexes". Collège national des enseignants et praticien de génétique médicale. 2011.
8. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):1045- 56.
9. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic Diseases: a review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(3):211- 20.
10. Long A, Bunning B, Sampath V, DeKruyff RH, Nadeau KC. Epigenetics and the environment in airway disease: asthma and allergic rhinitis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:153- 81.
11. Busse WW, Lemanske Jr RF. Asthma. *N Engl J Med.* 2001;344(5):350- 62.

12. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(2):117- 29.
13. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001;2(2):71- 9.
14. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 5:S322- 8.
15. Gras D, Bourdin A, Chanez P, Vachier I. Airway remodeling in asthma: clinical and functional correlates. *Med Sci (Paris).* 2011;27(11):959- 65.
16. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(6):1745- 53.
17. Simcock DE, Kanabar V, Clarke GW, Mahn K, Karner C, O'Connor BJ, et al. Induction of angiogenesis by airway smooth muscle from patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(5):460- 8.
18. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999;162(10):6233- 7.
19. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma. A 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(3):720- 6.
20. Bara I, Ozier A, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1174- 84.
21. Chetty A, Nielsen HC. Targeting airway smooth muscle hypertrophy in asthma: an approach whose time has come. *J Asthma Allergy.* 2021;14:539- 56.
22. Hirota S, Helli PB, Catalli A, Chew A, Janssen LJ. Airway smooth muscle excitation-contraction coupling and airway hyperresponsiveness. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005;83(8- 9):725- 32.

23. DiGiovanni FA, Ellis R, Wattie J, Hirota JA, Southam DS, Inman MD. Concurrent dual allergen exposure and its effects on airway hyperresponsiveness, inflammation and remodeling in mice. *Dis Model Mech.* 2009;2(5- 6):275- 82.
24. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2022. Disponible sur: www.ginasthma.org
25. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official american thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(11):1463- 72.
26. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1226- 33.
27. Menzies-Gow A, Chiu G. Perceptions of asthma control in the United Kingdom: a cross-sectional study comparing patient and healthcare professionals' perceptions of asthma control with validated ACT scores. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):48.
28. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902- 7.
29. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549- 56.
30. van Dijk BCP, Svedsater H, Hedding A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):79.
31. Crimi C, Campisi R, Noto A, Genco S, Cacopardo G, Nolasco S, et al. Comparability of asthma control test scores between self and physician-administered test. *Respir Med.* 2020;170:106015.
32. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):695- 703.

33. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1180- 6.
34. Lee SW, Yon DK, James CC, Lee S, Koh HY, Sheen YH, et al. Short-term effects of multiple outdoor environmental factors on risk of asthma exacerbations: age-stratified time-series analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1542-50.e1.
35. Tiotiu A, Ioan I, Wirth N, Romero-Fernandez R, González-Barcala FJ. The impact of tobacco smoking on adult asthma outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):992.
36. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1185-91.e2.
37. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919- 28.
38. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157- 71.
39. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896- 902.
40. Patel MR, Janevic MR, Heeringa SG, Baptist AP, Clark NM. An examination of adverse asthma outcomes in U.S. Adults with multiple morbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(5):426- 31.
41. Licari A, Brambilla I, De Filippo M, Poddighe D, Castagnoli R, Marseglia GL. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(11):855- 65.
42. Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, Tosca M, Ciprandi G, Marseglia GL. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(12):1197- 205.

43. American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers’ Writing Committee, Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):701-9.e5.
44. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and three colinear comorbidities: obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3877- 84.
45. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT. Pathophysiology to phenotype in the asthma of obesity. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_5):S395- 8.
46. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*. 2007;101(11):2240- 7.
47. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(5):613- 25.
48. Hossain N, Arhi C, Borg CM. Is bariatric surgery better than nonsurgical weight loss for improving asthma control? A systematic review. *Obes Surg*. 2021;31(4):1810- 32.
49. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A. Prevalence of hyperventilation syndrome in patients treated for asthma in a pulmonology clinic. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(5):267- 71.
50. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Georgoudis G, Haniotou A, Evangelodimou A, Fildissis G, et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire--NQ. *J Asthma*. 2014;51(8):839- 46.
51. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180056.
52. Stojanovic S, Denton E, Lee J, Tay TR, Murthee KG, Mahoney J, et al. Diagnostic and therapeutic outcomes following systematic assessment of patients with concurrent suspected vocal cord dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):602-8.e1.

53. Newman KB, Mason UG, Schmalting KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1382- 6.
54. Fretzayas A, Moustaki M, Loukou I, Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. *J Asthma Allergy*. 2017;10:277- 83.
55. Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. *Asthma Res Pract*. 2015;1:9.
56. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the world mental health survey. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):123- 33.
57. Kulikova A, Lopez J, Antony A, Khan DA, Persaud D, Tiro J, et al. Multivariate association of child depression and anxiety with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2399- 405.
58. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med*. 2013;75(3):305- 10.
59. Di Marco F, Verga M, Santus P, Giovannelli F, Busatto P, Neri M, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med*. 2010;104(1):22- 8.
60. Cluley S, Cochrane GM. Psychological disorder in asthma is associated with poor control and poor adherence to inhaled steroids. *Respir Med*. 2001;95(1):37- 9.
61. Chan AHY, Foot H, Pearce CJ, Horne R, Foster JM, Harrison J. Effect of electronic adherence monitoring on adherence and outcomes in chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265715.
62. Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the global initiative for asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J*. 2013;22(4):406- 11.
63. Dos Santos VCH, Moreira MAF, da Rosa AV, Sobragi SM, da Silva CAJ, Dalcin PTR. Association of quality of life and disease control with cigarette smoking in patients with severe asthma. *Braz J Med Biol Res*. 2022;55:e11149.

64. Dupas D, Dagonne MA. Multiple chemical sensitivity: a diagnosis not to be missed. *Rev Mal Respir.* 2013;30(2):99- 104.
65. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218- 24.
66. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716- 25.
67. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res.* 2016;17(1):165.
68. Chan R, Lipworth B. Impact of nasal polyps on endotype and phenotype in patients with moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(5):548- 52.
69. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(5):388- 95.
70. Faulkner KM, MacDonald K, Abraham I, Alhossan A, Lee CS. « Real-world » effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(1):73- 83.
71. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):184- 90.
72. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559.
73. Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):47.
74. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651- 9.

75. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e59872.
76. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198- 207.
77. Schleich F, Graff S, Nekoe H, Moermans C, Henket M, Sanchez C, et al. Real-world experience with mepolizumab: does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):687- 95.
78. Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):176.
79. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1742-51.e7.
80. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115- 27.
81. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-41
82. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486- 96.
83. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2475-2485

84. Campisi R, Crimi C, Nolasco S, Beghè B, Antonicelli L, Guarnieri G, et al. Real-world experience with dupilumab in severe asthma: one-year data from an italian named patient program. *J Asthma Allergy*. 2021;14:575- 83.
85. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BRP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*. 2007;204(2):253- 8.
86. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800- 9.
87. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(7):650-60
88. Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(14):6348- 52.
89. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829- 37.
90. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002- 12.
91. Morris SM, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*. 1994;266(6):E829- 39.
92. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901633.
93. Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1985;25:171- 91.
94. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*. 1992;90(2):421- 8.

95. Ward JK, Barnes PJ, Springall DR, Abelli L, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Distribution of human i-NANC bronchodilator and nitric oxide-immunoreactive nerves. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13(2):175- 84.
96. Persson MG, Gustafsson LE, Wiklund NP, Moncada S, Hedqvist P. Endogenous nitric oxide as a probable modulator of pulmonary circulation and hypoxic pressor response in vivo. *Acta Physiol Scand.* 1990;140(4):449- 57.
97. Prado CM, Leick-Maldonado EA, Yano L, Leme AS, Capelozzi VL, Martins MA, et al. Effects of nitric oxide synthases in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35(4):457- 65.
98. Nagaki M, Shimura MN, Irokawa T, Sasaki T, Shirato K. Nitric oxide regulation of glycoconjugate secretion from feline and human airways in vitro. *Respir Physiol.* 1995;102(1):89- 95.
99. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA, Leise KL, Sisson JH. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;191(1):83- 8.
100. Saura M, Zaragoza C, McMillan A, Quick RA, Hohenadl C, Lowenstein JM, et al. An antiviral mechanism of nitric oxide: Inhibition of a viral protease. *Immunity.* 1999;10(1):21- 8.
101. Karupiah G, Chen JH, Mahalingam S, Nathan CF, MacMicking JD. Rapid Interferon gamma–dependent clearance of influenza A virus and protection from consolidating pneumonitis in nitric oxide synthase 2–deficient mice. *J Exp Med.* 1998;188(8):1541- 6.
102. Nathan CF, Hibbs JB. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Curr Opin Immunol.* 1991;3(1):65- 70.
103. Wei XQ, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng GJ, Huang FP, et al. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Nature.* 1995;375(6530):408- 11.
104. Li LM, Kilbourn RG, Adams J, Fidler IJ. Role of nitric oxide in lysis of tumor cells by cytokine-activated endothelial cells. *Cancer Res.* 1991;51(10):2531- 5.
105. Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobó N, Schöpfer F, Boveris A. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart

- mitochondria and submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys.* 1996;328(1):85- 92.
106. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87(1):315- 424.
107. Radi R, Beckman JS, Bush KM, Freeman BA. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys.* 1991;288(2):481- 7.
108. Niles JC, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Peroxynitrite-induced oxidation and nitration products of guanine and 8-oxoguanine: structures and mechanisms of product formation. *Nitric Oxide.* 2006;14(2):109- 21.
109. Virág L, Szabó E, Gergely P, Szabó C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Lett.* 2003;140- 141:113- 24.
110. Ialenti A, Iannaro A, Moncada S, Di Rosa M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol.* 1992;211(2):177- 82.
111. Trifilieff A, Fujitani Y, Mentz F, Dugas B, Fuentes M, Bertrand C. Inducible nitric oxide synthase inhibitors suppress airway inflammation in mice through down-regulation of chemokine expression. *J Immunol.* 2000;165(3):1526- 33.
112. Ferreira HH, Medeiros MV, Lima CS, Flores CA, Sannomiya P, Antunes E, et al. Inhibition of eosinophil chemotaxis by chronic blockade of nitric oxide biosynthesis. *Eur J Pharmacol.* 1996;310(2- 3):201- 7.
113. Ferreira HH, Bevilacqua E, Gaglioti SM, De Luca IM, Zanardo RC, Teixeira CE, et al. Nitric oxide modulates eosinophil infiltration in antigen-induced airway inflammation in rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;358(3):253- 9.
114. Thomazzi SM, Ferreira HHA, Conran N, De Nucci G, Antunes E. Role of nitric oxide on in vitro human eosinophil migration. *Biochem Pharmacol.* 2001;62(10):1417- 21.
115. Feder LS, Stelts D, Chapman RW, Manfra D, Crawley Y, Jones H, et al. Role of nitric oxide on eosinophilic lung inflammation in allergic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17(4):436- 42.
116. Prado CM, Martins MA, Tibério IFLC. Nitric Oxide in Asthma Physiopathology. *ISRN Allergy.* 2011;2011:832560.

117. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, Kaneko F, Hutte R, Stuehr DJ, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest.* 1998;101(3):660- 6.
118. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol.* 1998;85(2):653- 66.
119. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602- 15.
120. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):769- 75.
121. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):609- 12.
122. França-Pinto A, Mendes FAR, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015;70(8):732- 9.
123. Barreto M, Zambardi R, Villa MP. Exhaled nitric oxide and other exhaled biomarkers in bronchial challenge with exercise in asthmatic children: current knowledge. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(1):68- 74.
124. Terada T, Inui T, Moriyama K, Noro K, Kikuoka Y, Omura S, et al. Effects of endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis on respiratory functions and FeNO production in the lower respiratory tract. *Ear Nose Throat J.* 2021;1455613211032006.
125. Guida G, Rolla G, Badiu I, Marsico P, Pizzimenti S, Bommarito L, et al. Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. *Chest.* 2010;137(3):658- 64.
126. Jilma B, Kastner J, Mensik C, Vondrovec B, Hildebrandt J, Krejcy K, et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci.* 1996;58(6):469- 76.

127. Kharitonov SA, Logan-Sinclair RB, Busset CM, Shinebourne EA. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J*. 1994;72(3):243- 5.
128. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, et al. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest*. 2009;136(5):1301- 7.
129. Ciprandi G, Schiavetti I, Bellezza Fontana R, Sorbello V, Ricciardolo FLM. Overweight and obesity as risk factors for impaired lung function in patients with asthma: a real-life experience. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):e62-71.
130. Pisi R, Aiello M, Tzani P, Marangio E, Olivieri D, Pisi G, et al. Overweight is associated with airflow obstruction and poor disease control but not with exhaled nitric oxide change in an asthmatic population. *Respiration*. 2012;84(5):416- 22.
131. van de Kant KDG, Paredi P, Meah S, Kalsi HS, Barnes PJ, Usmani OS. The effect of body weight on distal airway function and airway inflammation. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(5):564- 73.
132. Vezir E, Civelek E, Dibek Misirlioglu E, Toyran M, Capanoglu M, Karakus E, et al. Effects of obesity on airway and systemic inflammation in asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):679- 89.
133. Uysal P, Anik A, Anik A. School-age obese asthmatic children have distinct lung function measures from lean asthmatics and obese children. *J Asthma*. 2022 ;59(8):1548-59.
134. Deng K, Zhang X, Liu Y, Cheng GP, Zhang HP, Wang T, et al. Visceral obesity is associated with clinical and inflammatory features of asthma: a prospective cohort study. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(5):348- 56.
135. Flashner BM, Rifas-Shiman SL, Oken E, Camargo CA, Platts-Mills TJ, Workman L, et al. Obesity, sedentary lifestyle, and exhaled nitric oxide in an early adolescent cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(2):503- 9.
136. Oyama B, Tsuburai T, Tsuruoka H, Nishida K, Usuba A, Hida N, et al. Complicating effects of obstructive sleep apnea syndrome on the severity of adult asthma. *J Asthma*. 2020;57(11):1173- 8.

137. Feng X, Guo X, Lin J, Zhao Z, Tong Z. Risk factors and fraction of exhaled nitric oxide in obstructive sleep apnea in adults. *J Int Med Res.* 2020;48(7):300060520926010.
138. Finamore P, Scarlata S, Cardaci V, Antonelli Incalzi R. Exhaled breath analysis in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):538.
139. Zhang D, Xiao Y, Luo J, Wang X, Qiao Y, Huang R, et al. Measurement of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019;23(3):785- 93.
140. Duarte RLM, Rabahi MF, Oliveira-E-Sá TS, Magalhães-da-Silveira FJ, Mello FCQ, Gozal D. Fractional exhaled nitric oxide measurements and screening of obstructive sleep apnea in a sleep-laboratory setting: a cross-sectional study. *Lung.* 2019;197(2):131- 7.
141. de Gouw HW, Grünberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1998;11(1):126- 32.
142. Sanders SP, Siekierski ES, Richards SM, Porter JD, Imani F, Proud D. Rhinovirus infection induces expression of type 2 nitric oxide synthase in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):235- 43.
143. Malka J, Covar R, Faino A, Fish J, Pickering P, Ramamoorthy P, et al. The effect of viral infection on exhaled nitric oxide in children with acute asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):913- 9.
144. Knibbs LD, Cortés de Waterman AM, Toelle BG, Guo Y, Denison L, Jalaludin B, et al. The Australian child health and air pollution study (ACHAPS): a national population-based cross-sectional study of long-term exposure to outdoor air pollution, asthma, and lung function. *Environ Int.* 2018;120:394- 403.
145. Amazouz H, Bougas N, Thibaudon M, Lezmi G, Beydon N, Bourgoïn-Heck M, et al. Association between lung function of school age children and short-term exposure to air pollution and pollen: the PARIS cohort. *Thorax.* 2021;76(9):887- 94.
146. Ji N, Fang M, Baptista A, Cepeda C, Greenberg M, Mincey IC, et al. Exposure to traffic-related air pollution and changes in exhaled nitric oxide and DNA methylation in

- arginase and nitric oxide synthase in children with asthma. *Environ Health.* 2021;20(1):12.
147. Larsson BM, Grunewald J, Sköld CM, Lundin A, Sandström T, Eklund A, et al. Limited airway effects in mild asthmatics after exposure to air pollution in a road tunnel. *Respir Med.* 2010;104(12):1912- 8.
148. Yeh KW, Chen CT, Lee PC, Huang JL, Yan DC, Chen LC, et al. Outdoor air pollutants exposure associated with pulmonary function and EBC pH value in atopic asthmatic and non-asthmatic children. *J Asthma.* 2021;58(10):1278- 84.
149. Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J.* 1998;12(11):929- 37.
150. Redington AE, Meng QH, Springall DR, Evans TJ, Créminon C, Maclouf J, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax.* 2001;56(5):351- 7.
151. Dweik RA, Comhair SAA, Gaston B, Thunnissen FBJM, Farver C, Thomassen MJ, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(5):2622- 7.
152. Olivieri M, Marchetti P, Murgia N, Nicolis M, Torroni L, Spiteri G, et al. Natural pollen exposure increases in a dose-dependent way Fraction of exhaled Nitric Oxide (FeNO) levels in patients sensitized to one or more pollen species. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(2):e12096.
153. Malinowski A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1301-1308.e2.
154. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):894- 8.
155. Nickels AS, Lim KG. Evaluation of exhaled nitric oxide's ability to predict methacholine challenge in adults with nonobstructive spirometry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):365-369.e1.

156. Tang S, Xie Y, Yuan C, Sun X, Cui Y. Fractional exhaled nitric oxide for the diagnosis of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):129- 38.
157. Guo Z, Wang Y, Xing G, Wang X. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Asthma*. 2016;53(4):404- 12.
158. Zhang L, Liu S, Li M, Xu X. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in cough-variant asthma: an updated meta-analysis. *J Asthma*. 2020;57(3):335- 42.
159. Feng-Jia C, Xin-Yan H, Geng-Peng L, Yang-Li L, Can-Mao X. Validity of fractional exhaled nitric oxide and small airway function indices in diagnosis of cough-variant asthma. *J Asthma*. 2018;55(7):750- 5.
160. Zhu H, Zhang R, Hao C, Yu X, Tian Z, Yuan Y. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) combined with pulmonary function parameters shows increased sensitivity and specificity for the diagnosis of cough variant asthma in children. *Med Sci Monit*. 2019;25:3832- 8.
161. Chen LC, Zeng GS, Wu LL, Zi M, Fang ZK, Fan HZ, et al. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients with or without allergic rhinitis. *J Asthma*. 2021;58(3):326- 33.
162. Ambrosino P, Accardo M, Mosella M, Papa A, Fuschillo S, Spedicato GA, et al. Performance of fractional exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids in chronic cough: a meta-analysis. *Ann Med*. 2021;53(1):1659- 72.
163. Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG. Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1350- 5.
164. Lamon T, Didier A, Brouquières D, Escamilla R, Dupuis M, Guibert N, et al. Exhaled nitric oxide in chronic cough: a good tool in a multi-step approach. *Respir Med Res*. 2019;76:4- 9.
165. Chen FJ, Huang XY, Liu YL, Lin GP, Xie CM. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2385- 90.

166. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Marott JL, Lange P. Combined value of exhaled nitric oxide and blood eosinophils in chronic airway disease: the Copenhagen general population study. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1800616.
167. Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Naderi N, Barrecheuren M, Dehghan A, Bourbeau J. Investigating fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap (ACO): a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018954.
168. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002;37:19s- 23s.
169. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Mustovitch AT, Hu H, Zhao J, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):936- 46.
170. Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax*. 2000;55(3):184- 8.
171. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1175- 9.
172. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1391- 5.
173. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91- 5.
174. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115- 20.

175. Jøppegaard M, Veidal S, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma. *Respir Med*. 2018;144:22- 9.
176. Pignatti P, Visca D, Loukides S, Märtson AG, Alffenaar JWC, Migliori GB, et al. A snapshot of exhaled nitric oxide and asthma characteristics: experience from high to low income countries. *Pulmonology*. 2022 ;28(1):44-58.
177. Crespo A, Giner J, Torrejón M, Belda A, Mateus E, Granel C, et al. Clinical and inflammatory features of asthma with dissociation between fractional exhaled nitric oxide and eosinophils in induced sputum. *J Asthma*. 2016;53(5):459- 64.
178. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, Xie J, Hoda U, Sun K, et al. « T2-high » in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938.
179. Alvarez Puebla MJ, Arobarren Aleman E, Corcuera Garcia A, Ibañez Bereiz B, Iraola Iribar A, Olaguibel Rivera JM. Blood eosinophils, fraction of exhaled nitric oxide, and serum eosinophil cationic protein as surrogate markers for sputum eosinophils in asthma: influence of treatment with inhaled corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):210- 2.
180. Papathanasiou E, Bakakos P, Hillas G, Ntontsi P, Blizou M, Kostikas K, et al. Diagnostic accuracy of T2 biomarkers for the prediction of airway eosinophilia in treated smoking asthmatic patients with loss of asthma control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):385-7.e2.
181. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015;46(3):688- 96.
182. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(9):1137- 46.
183. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med*. 2018;143:31- 8.
184. Kimura H, Makita H, Taniguchi N, Takei N, Matsumoto M, Kimura H, et al. Determination of the cutoff values of Th2 markers for the prediction of future

exacerbation in severe asthma: an analysis from the Hokkaido severe asthma cohort study. *Allergol Int.* 2021;70(1):68- 73.

185. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest.* 2006;129(6):1492- 9.

186. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(2):212- 21.

187. Ozier A, Girodet PO, Bara I, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Control maintenance can be predicted by exhaled NO monitoring in asthmatic patients. *Respir Med.* 2011;105(7):989- 96.

188. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2163- 73.

189. Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902150.

190. Dinh-Xuan AT, Brusselle G. FENO as a biomarker guide for inhaled corticosteroid step down in patients with mild-to-moderate well-controlled asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2001319.

191. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2018;73(12):1110- 9.

192. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD011440.

193. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016;47(3):751- 68.

194. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, Djukanovic R, Woodcock A, Walker SM, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to

adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):57- 68.

195. Turner S, Cotton S, Wood J, Bell V, Raja EA, Scott NW, et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022 ;10(6):584-92

196. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):800- 3.

197. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877-83.e1.

198. Alahmadi F, Peel A, Keevil B, Niven R, Fowler SJ. Assessment of adherence to corticosteroids in asthma by drug monitoring or fractional exhaled nitric oxide: a literature review. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):49- 62.

199. Marckmann M, Hermansen MN, Hansen KS, Chawes BL. Assessment of adherence to asthma controllers in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):930- 7.

200. Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):454- 64.

201. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*. 2021; 161(4):906-917.

202. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):411- 6.

203. Lehtimäki L, Csonka P, Mäkinen E, Isojärvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48(3):706- 14.

204. Campo P, Soto Campos G, Aparicio MB, Jorge AM, González Expósito HM, Quirce S, et al. Severe asthma phenotypes in patients controlled with omalizumab: a real-world study. *Respir Med.* 2019;159:105804.
205. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 Suppl 2:107- 17.
206. Yalcin AD, Celik B, Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38(3):253- 6.
207. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162-169.e2.
208. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):156-64.e1.
209. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804- 11.
210. Kumar R, Gupta N, Goel N. Correlation of atopy and FeNO in allergic rhinitis: an Indian study. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2013;55(2):79- 83.
211. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(1):5- 14.
212. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1299- 312.
213. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319- 38.

214. Watanabe H, Shirai T, Hirai K, Akamatsu T, Nakayasu H, Tamura K, et al. Blood eosinophil count and FeNO to predict benralizumab effectiveness in real-life severe asthma patients. *J Asthma*. 2021;1- 9.
215. Yamada H, Nakajima M, Matsuyama M, Morishima Y, Arai N, Hida N, et al. Identification of distinct phenotypes related to benralizumab responsiveness in patients with severe eosinophilic asthma. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248305.
216. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420.
217. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1308- 12.
218. Katial R, Kreindler J, Hirsch I, Newbold P, Gil EGG. Blood eosinophil count and fractional exhaled nitric oxide as a combined predictor of treatment response to benralizumab for patients with severe, eosinophilic asthma. *Pneumologie*. 2021;75(S01):S34
219. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a « super-responder » to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2020;158(2):491- 500.
220. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al. The relationship between Feno and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):2093-6.e1.
221. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SAA, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1033- 41.
222. Ramonell RP, Lee FEH, Levy JM, Kuruvilla M. Exhaled nitric oxide measurements are not influenced by anti-eosinophil therapy in patients with asthma: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):102- 4.
223. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for

severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52(5):616-627.

224. Pelletier G, Godbout K, Boulay MÈ, Boulet LP, Morissette MC, Côté A. Increase in FeNO levels following IL5/IL5R-targeting therapies in severe asthma: a case series. *J Asthma Allergy*. 2022; 19;15:691-701.

225. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1165- 73.

226. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:41.

227. Couillard S, Steyerberg E, Beasley R, Pavord I. Blood eosinophils, fractional exhaled nitric oxide and the risk of asthma attacks in randomised controlled trials: protocol for a systemic review and control arm patient-level meta-analysis for clinical prediction modelling. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058215.

228. Bal C, Idzko M, Škrjat S, Koch A, Milger K, Schulz C, et al. FeNO is associated with disease burden in the german asthma net severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2022; 59(6):2101233.

229. McDowell PJ, Diver S, Yang F, Borg C, Busby J, Brown V, et al. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1174- 84.

230. Comberiati P, Peroni D, Malka-Rais J, Morganti R, Spahn JD. Fractional exhaled nitric oxide response to oral corticosteroids in children with mild-to-moderate asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2020;125(4):440-6.e1.

Publication en cours ...

A partir de ce travail de thèse nous avons rédigé un article scientifique, qui a été soumis une première fois dans la revue *Respiratory Medicine* le 15 février 2022. Il a été refusé sur le caractère rétrospectif et le faible nombre de patients.

Il a donc été soumis une deuxième fois dans la revue *Plos One* le 9 avril 2022. La révision nous a fait remarquer les biais induits par le fait d'analyser deux fois les patients ayant reçu deux biothérapies, et celui d'analyser concomitamment les patients traités ou non par corticothérapie orale. Ils regrettaient l'absence de lien physiopathologique pouvant expliquer l'hypothèse avancée. Le manuscrit a finalement été refusé.

Les remarques ont donc été prises en considération, l'analyse statistique a été renouvelée sur 109 patients, en prenant en compte uniquement la première biothérapie introduite chez les patients ayant bénéficié de deux biothérapies, pour limiter le biais d'interprétation. Une analyse a été ajoutée en fonction du statut tabagique des patients et de leur recours à une corticothérapie orale au long cours. l'article est actuellement en cours de révision depuis le 27 juin dans la revue *Journal of asthma*.

Des analyses complémentaires ont été demandées pour rechercher l'impact de l'obésité sur les résultats principaux. Δ TAE après un an de traitement par biothérapie n'était pas différent chez les patients obèses et non-obèses ($-3,0 \pm 3,2$ VS $-2,7 \pm 3,0$ respectivement ; $p=0,80$ N=51). La valeur initiale de la FeNO n'était pas différente chez les patients obèses et non-obèses (62 ± 52 ppb VS 77 ± 59 ppb respectivement ; $p=0,33$ N=88). La relation entre la valeur initiale de la FeNO et le Δ TAE n'était statistiquement significative que chez les patients non-obèses ($R=-0,562$ $p=0,0008$ N=31). Cependant, la puissance de l'analyse peut avoir été réduite par le nombre limité de patients analysés dans le groupe obèses ($R=-0,492$ $p=0,15$ N=10).

Nous n'avons pas inclu ce résultat afin de ne pas surcharger le manuscrit.

Article: Use of FeNO to predict anti-IL-5 and IL-5R biologics efficacy in a real-world cohort of adults with severe eosinophilic asthma

Short title : FeNO predict anti-IL-5/5R efficacy in severe asthma

Abstract (244 words)

Introduction: Severe eosinophilic asthma (SEA) is associated with multiple exacerbations. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), a biomarker of airway T2 inflammation, is known to be correlated with the risk of exacerbations. While the use of FeNO is well established to predict the therapeutic response to dupilumab (anti-IL-4/IL-13), it remains uncertain for biologics targeting the IL-5 pathway.

Methods: We conducted an observational, retrospective, monocentric analysis of adults with SEA who started mepolizumab (anti-IL-5) or benralizumab (anti-IL-5 receptor) between January 1, 2016 and December 31, 2020.

Results: Data were collected for 109 patients. All participants reported uncontrolled asthma with a median of 3 annual exacerbations, a median *Asthma Control Test* score of 12 and a median *Asthma Control Questionnaire* score of 2.7. Patients with a baseline FeNO ≥ 50 ppb reported more exacerbations in the previous year than those with a FeNO < 50 ppb ($p=0.02$). After initiation of treatment, change in FeNO was not associated with therapeutic response. However, decrease in the annual number of exacerbations was significantly greater in patients with a baseline FeNO ≥ 50 ppb than in those with a baseline FeNO < 50 ppb (-3.3 ± 2.7 vs -0.9 ± 2.4 , respectively; $p=0.01$). There was no association between baseline FeNO values and subsequent lung function, asthma control or reduction of oral corticosteroids use.

Conclusion: In this real-world cohort, adults with SEA who had a baseline FeNO ≥ 50 ppb experienced a greater decrease in exacerbations after 12 months of anti-IL-5 or IL-5-R biologics than those with a FeNO < 50 ppb.

Keywords: exhaled nitric oxide, severe asthma, interleukin-5, mepolizumab, benralizumab, exacerbation.

Introduction

Asthma is a heterogeneous disease whose clinical history, severity and response to treatment define several phenotypes (1). While most asthma patients are controlled by inhaled treatments, some suffer from uncontrolled asthma despite appropriate medication and managed co-morbidities (2). Severe asthma affects 3.7% of the asthma population (3). Among severe asthma, severe eosinophilic asthma, characterized by eosinophilic airway inflammation with eosinophilia in both peripheral blood and sputum, is the predominant phenotype, accounting for at least 55% of cases (1). Severe eosinophilic asthma is associated with frequent exacerbations, hospitalisations and elevated health-care costs (4).

Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) reflects the activity of the NO synthase enzyme that is expressed in bronchial epithelium and that is inducible by several inflammatory cytokines, especially interleukin 13 (IL-13) (5). FeNO is an easy tool to measure airway T2 inflammation in adults and children (6-10). FeNO also appears to be correlated with poor asthma control and a higher risk of exacerbation (11, 12).

In the last decade, several monoclonal antibodies (mAbs) which target eosinophilic cytokines have been developed and approved for severe eosinophilic asthma, including mepolizumab (13, 14), benralizumab (15, 16) and dupilumab (17) which block interleukin-5 (IL-5), interleukin-5 receptor (IL-5R) and both IL-4 and IL-13, respectively. In front of an increasing number of possible choices in the era of personalized medicine, it becomes crucial to identify predictive biomarkers of mAb response in patients with severe eosinophilic asthma who are eligible for several of them. While the theranostic value of FeNO is well established regarding the response to dupilumab, it remains uncertain for therapies targeting the IL-5 pathway (18). Results of studies looking for an association between pre therapeutic FeNO and clinical response to benralizumab and mepolizumab are contradictory (19, 20).

This study aimed to investigate the therapeutic predictive value of FeNO in severe eosinophilic asthmatic patients treated with mepolizumab or benralizumab.

Methods

Study design

We conducted an observational, retrospective, monocentric analysis of severe eosinophilic asthma patients who started a biologic therapy with a mAb targeting IL-5 or IL-5R between January 1, 2016 and December 31, 2020 at the University Hospital of Nantes. The study protocol was submitted and approved by the « Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) » of our institution and by the Ethics Committee of Nantes, France. Data were pseudonymized and the study relied exclusively on informations collected as part of routine care.

Patients

We included outpatients who met the following criteria: ≥ 18 years old, with severe eosinophilic asthma, who started mepolizumab or benralizumab and who have completed at least one FeNO measurement in the year preceding or following mAb initiation.

Asthma patients were considered severe if they met the *European Respiratory Society (ERS)/ American Thoracic Society (ATS)* criteria as follows: any confirmed and adequately treated asthma (adherence, compliance and management of co-morbidities) requiring high doses of inhaled corticosteroids in combination with another therapeutic class or the use of systemic corticosteroids to control asthma, or remaining uncontrolled despite these treatments (2). Adherence to treatment and good use of inhalers were judged to be correct unless otherwise stated in the medical record.

Biologics were initiated by the treating physician and prescribed as subcutaneous injections of either mepolizumab 100 mg once every 4 weeks or benralizumab 30 mg once every 4 weeks for the first 3 doses then once every 8 weeks for subsequent doses.

Data collection

Clinical data were collected from electronic medical records during the 3 months preceding biologics initiation, at mAb first injection (M0), then 6 ± 2 months (M6) and 12 ± 3 months (M12) after mAb initiation. All patients had their first injection at hospital

and were closely monitored for at least 2 hours to check immediate tolerance. All subsequent injections were performed at home or in a nursing office.

Routine follow-up included assessment of asthma control using the *Asthma Control Test* (ACT) and/or *Asthma Control Questionnaire* with 7 items (ACQ-7). Need for maintenance oral corticosteroid was recorded, as well as the dosage. Eosinophilic phenotype-related comorbidities such as nasal polyposis and chronic sinusitis were assessed at baseline.

Exacerbations were defined as worsened asthma symptoms requiring rescue medication with oral corticosteroids for at least three days and/or emergency department visit and/or hospitalisation. In patients on oral corticosteroids maintenance, exacerbation was defined as an increase in the maintenance steroid dose for at least three consecutive days. The number of asthma exacerbations since the last visit was self-reported by the patient.

Pulmonary function tests were routinely conducted using spirometry performed according to the ERS/ATS guidelines (21). Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was recorded as absolute values and percentages of predicted values. FeNO measurement was performed according to the ATS recommendations with a single-breath online measurement and a flow rate of 50 mL/s (22), using the HypAir FeNO+ (Medisoft; Sorinnes, Belgium) device and expressed as parts per billion (ppb). If no FeNO value was available at the very time of mAb initiation, we collected any FeNO measurement performed within the previous 12 months, should the patient not be already treated with another mAb.

As proposed by the ATS (23) and as also used in the DREAM study (13), we chose 50 ppb as a clinically significant threshold and confirmed that patients with a baseline FeNO value ≥ 50 ppb reported significantly more exacerbations than those with FeNO < 50 ppb.

Patients were considered as "responders" at M12 if they met at least one of the following criteria: ACT score increase of ≥ 3 points, ACQ score decrease ≥ 0.5 points, decrease of 50% of the oral corticosteroid dosage or decrease of 50% of the number of annual exacerbation rate (AER). They were classified as "super responders" if they fulfilled all these criteria: normalisation of at least one of the asthma control scores (ACT ≥ 20 or ACQ-7 ≤ 1.5), normalisation of lung function (FEV₁ $> 80\%$ predicted), no

oral corticosteroids and no exacerbation during the year following the introduction of mAb.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using StatView 5.0 (SAS Institute Inc.). Categorical variables were expressed as numbers (n) and percentages (%). Continuous variables were shown as mean \pm standard deviation (SD) or median with interquartile ranges (IQR). For group comparisons, Chi-square test, two-sided paired Student *t*-test, Wilcoxon rank-sign or Mann–Whitney-*U*-test were used, as appropriate. Associations between FeNO and other outcomes were analyzed using Spearman's correlation test. All reported p-values were two-sided. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

We analyzed data from 109 patients. Baseline characteristics of participants are displayed in **Table 1**. Median age of participants was 57 years, the proportion of women was 60% and 39% had a history of smoking. Of interest, 72% of participants had a known ear-nose-and-throat (ENT) disorder, mainly nasal polyps. Overall, 59% of participants required daily oral corticosteroids with a median daily dosage of 10 mg. They had uncontrolled asthma with a median of 3 annual exacerbations, a median ACT score of 12 and a median ACQ-7 score of 2.7. Median values of biomarkers were: blood eosinophils $610/\text{mm}^3$ (413-856), total IgE 186 kUI/L (59-669) and FeNO 57 ppb (32-88). Overall, 60% of participants had a baseline FeNO value ≥ 50 ppb.

At the time of introduction of anti-IL-5 or IL-5R biologic therapy, participants with a FeNO ≥ 50 ppb reported more exacerbations in the previous year than those with a FeNO < 50 ppb ($p=0.02$) (**Figure 1**). Peripheral blood eosinophil count did not differ in these two groups ($645/\text{mm}^3$ vs $691/\text{mm}^3$, $p=0.56$). Similarly, no difference was found between the two groups regarding daily oral corticosteroids use ($p=0.44$), presence of nasal polyps ($p=0.33$), smoking status ($p=0.76$), FEV1 (58% vs 68%, $p=0.08$) and ACQ7 score (3,1 vs 2,6, $p=0.08$).

At 6 and 12 months post mAb initiation, FeNO values were not significantly different when compared to baseline (**Table 2**).

Number of exacerbations significantly decreased after 6 months and 12 months of mAb therapy in the study population. The 6-month exacerbation rate decreased from 1.9 ± 1.9 to 0.5 ± 1.1 at 6 months ($p < 0.001$) and remained at 0.7 ± 1.3 at 12 months ($p < 0.001$). Annual exacerbation rate (AER) decreased from 4 ± 3 to 1 ± 2 at 12 months ($p < 0.0001$). Change in AER was similar regardless of smoking status (ever smokers vs non smokers: -3.7 ± 3.5 vs -2.3 ± 2.6 respectively, $n=40$, $p=0.12$), previously daily oral corticosteroids use (-2.0 ± 2.7 vs -3.5 ± 3.2 , $n=49$, $p=0.09$), or the chosen mAb (-2.9 ± 3.2 for benralizumab vs -2.8 ± 3.0 for mepolizumab, $n=51$, $p=0.91$).

We also observed a significant improvement in asthma control with an increase in ACT score from 12.1 ± 5.2 to 20.3 ± 3.2 ($p < 0.001$) and a decrease in ACQ-7 score from 2.8 ± 1.2 to 1.7 ± 1.3 ($p < 0.001$) at M12. Oral corticosteroids were discontinued in 26/51 patients (51%) after 12 months of biotherapy (missing data for 11 patients). Among participants who could not stop oral corticosteroids, a daily dose reduction of more than 50% has been achieved in a half of cases. Overall, 104 patients (96%) were classified as responders and 15 (16%) as super responders.

For each patient, we analyzed the relationship between baseline FeNO and change in AER (**Figure 2**). There was a significant and negative correlation between baseline FeNO value and the change in AER ($R=-0.520$, $p=0.004$) (**Figure 2A**). The decrease in the annual number of exacerbations was significantly greater in patients with a baseline FeNO ≥ 50 ppb than in those with a baseline FeNO < 50 ppb (-3.3 ± 2.7 vs -0.9 ± 2.4 , $p=0.010$) (**Figure 2B**). Baseline eosinophil count was not correlated with Δ AER ($R=-0.066$ $p=0.58$). In subgroupe analysis, the correlation between baseline FeNO value and the change in AER was only found in patients who were not taking oral corticosteroids when the biotherapy was introduced ($R=-0.683$ without oral cortisteroids, $p < 0.001$, $n=20$ vs $R=-0.367$ with oral cortisteroids, $p=0.12$, $n=19$), whereas it was found regardless of smoking status ($R=-0,627$ in ever smokers, $p=0.01$, $n=15$ vs $R=-0.523$ in non smokers, $p=0.007$, $n=25$).

There was no association between baseline FeNO value and FEV1 nor asthma control changes (**Table 3**). Initial FeNO did not differ between non-responders and responders (72 ± 59 ppb vs. 71 ± 16 ppb, respectively; $p=0.051$, $n=88$) or non-responders and super responders (64 ± 38 ppb vs. 74 ± 62 ppb, respectively; $p=0.57$, $n=77$). The initial FeNO

value was not different in participants who were able to discontinue oral corticosteroids (59±41 vs 81±85, p=0.34, n=42).

Evolution of FeNO under treatment was also evaluated for each participant when available. At 6 and 12 months post mAb initiation, FeNO values did not differ significantly from baseline (**Table 2**). After 12 months of treatment, FeNO evolution from baseline was not associated with response status nor correlated with variation of asthma exacerbation rate nor asthma control score (**Table 4**).

Discussion

In this retrospective real-world cohort analysis, we found a correlation between baseline FeNO value and annual exacerbation change in patients with severe eosinophilic asthma under anti-IL-5/5R mAbs. In patients with a baseline FeNO value ≥50 ppb, we observed a greater decrease in AER at M12 post initiation of biologic therapy. In contrast, the baseline FeNO value was not correlated with the improvement of asthma control score, nor FEV1.

It is now well admitted that increased level of FeNO is associated with a higher exacerbation rate (11, 12, 24, 25, 26, 27). With the recent development of several biologics in severe eosinophilic asthma, it is essential to develop predictive biomarkers to choose the most appropriate treatment (28). While FeNO >25 ppb is identified as a predictive factor of greater clinical and functional response to dupilumab (anti-IL-4/IL-13 therapy), data are more controversial regarding biologics that target IL-5 or IL-5 receptor. Our findings are in line with the report from Kavanagh *et al.* who pointed out a significantly higher initial FeNO value in the responder group than in the non-responders among 130 patients treated with benralizumab (29). In that study, response was defined as ≥50% reduction in the AER or, for patients requiring oral corticosteroids, ≥50% reduction in their daily dose. Our data also support observations from recent smaller studies which mentioned a correlation between initial FeNO and clinical response (20), FEV1 improvement (30) or asthma control (31). Although it may be less representative than real-world cohort results, a post-hoc analysis of the DREAM study showed, in patients with eosinophilia >150/mm³, a greater reduction in AER in the subgroup of participants with initial FeNO >25 ppb (Δ AER = -61% vs -33%) (32). A post-hoc analysis of the effect of benralizumab in patients with eosinophilia

>300/mm³ also found a greater decrease in AER in participants with FeNO >25 ppb (Δ AER = -58% vs -41%) (33).

Another real-life study conducted in the United Kingdom on 99 patients treated with mepolizumab concluded that baseline FeNO value was not different in "non-responders", "responders" or "super-responders". Response and super-response were respectively defined by a 50% reduction or cessation of exacerbations or oral corticosteroids (34). Similarly, in a prospective cohort of 116 patients treated with mepolizumab, the initial FeNO value did not significantly predict response in terms of exacerbations (35). Finally, Hearn *et al.*, in a real-life study of patients treated with anti-IL-5/5R biologics, found no correlation between the initial FeNO value and therapeutic response. It is relevant to note that their study population was divided into 4 subgroups (0-24 ppb, 25-49 ppb, 50-74 ppb, >75 ppb), which may have reduced the power of the analysis (19).

Although smoking is known to decrease FeNO (36), there was no difference between patients who had ever smoked (whether active or weaned) and those who had never smoked. Initial FeNO, response to treatment, and correlation between initial FeNO and AER reduction were similar.

The correlation between initial FeNO and AER change was not found in patients treated with oral corticoids. The initial FeNO of these patients could be artificially decreased by oral corticosteroid therapy (37) in a relatively small number of patients. AER reduction may be less important because in these patients, the objective of treatment is not only to decrease the number of AER but also to reduce the daily dosage of oral corticosteroids. Thus, in this subgroup, the correlation remained consistent but not significant. For dupilumab, an association between treatment efficacy and baseline FeNO has been demonstrated in randomised trials (17, 38). Castro *et al.* showed a reduction in the relative risk of severe exacerbations that appeared to be related with the initial FeNO value, with a reduction of 69% in patients with a FeNO \geq 50 ppb, 56% in patients with a FeNO between 25 and 50 ppb and 21% in patients with a FeNO <25 ppb (17).

Anti-IL-5/5R mAbs did not reduce FeNO levels in our patients, as found in small series of about twenty patients (20, 39). Some studies found a decrease in FeNO value but only in certain subgroups, e.g., in patients with an initial FeNO >75 ppb (19) or in those

with chronic rhinosinusitis (40). A meta-analysis of randomised trials involving mepolizumab and benralizumab recently showed that mepolizumab decreased FeNO while benralizumab did not appear to alter the FeNO value (41).

We have investigated a possible link between the change in FeNO value after the introduction of a biologic and its therapeutic response. Although it concerned only 29 patients, we did not find any correlation between FeNO decrease and clinical response. A recent study reported 13 patients treated with benralizumab or mepolizumab whose FeNO measurement increased after mAb introduction. There did not appear to be any relationship between FeNO change and clinical response (42). Thus, FeNO does not seem to be a good monitoring biomarker. However, FeNO measurement in patients treated with anti-IL-5 or IL-5R mAbs is still relevant if the question should arise to switch treatment for dupilumab in case of persistent uncontrolled asthma.

Moreover, as blood eosinophilia was not statistically different in patients with baseline FeNO value <50 ppb or ≥50 ppb, FeNO value could provide interesting additional information before the initiation of a biotherapy. From a physiological point of view, IL-5 acts on activation, recruitment and survival of eosinophils (43, 44). In contrast to IL-13 that increases NO levels by activation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression (5), a direct link between IL-5 and iNOS has not been demonstrated.

Thus, the correlation between FeNO and therapeutic response to anti-IL-5 or IL-5R mAbs is probably not associated with a mechanism of action that relates with nitric oxide. Increased FeNO might be an indicator of intense local T2 inflammation and may lead to identify patients with a more severe form of disease that could benefit from a treatment targeting the main cell of T2 inflammation, i.e., the eosinophil (23).

Limitations of this study are mainly related to its retrospective design. In order to limit the number of missing data, we chose to collect the pre-therapeutic FeNO value until 12 months before initiation of treatment because we did not find any significant variation of FeNO values during the 12 months preceding initiation of biologics, should the patient not be already treated with another mAb (data not shown).

Conclusion

Our study provides evidence that FeNO is a predictive biomarker of response to anti-IL-5 or IL-5R mAbs in adults with severe eosinophilic asthma: patients with an initial FeNO value ≥ 50 ppb presented a greater decrease in the annual exacerbation rate after 12 months of treatment. Importantly, clinical improvement was not associated with FeNO change under biologics.

References

1. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, Peche R, Manise M, Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723-1732.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-373.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed 17 January 2022).
4. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, Price DB. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73:116-124.
5. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, Chu HW, Wenzel SE. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:936-946.
6. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1175-1179.
7. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, Kuehr J. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J*. 1999;13:1391-1395.
8. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, Hodgdon K, Morgan W, Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:883-892.
9. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53:91-95.
10. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, Sterk PJ. External validation of blood eosinophils, FE_{NO} and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70:115-120.

11. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Kimura H, Goudarzi H, Nakamaru Y, Ono J, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:1137-1146.
12. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med*. 2018;143:31-38.
13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-659.
14. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
15. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.
16. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.
17. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
18. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global Initiative for Asthma strategy 2021: Executive summary and rationale for key changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:17-35.
19. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, Fernandes M, Kent BD, Dhariwal J, Nanzer AM, et al. The relationship between Feno and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2093-6 e1.
20. Watanabe H, Shirai T, Hirai K, Akamatsu T, Nakayasu H, Tamura K, Masuda T, Takahashi S, Tanaka Y, Kishimoto Y, et al. Blood eosinophil count and FeNO to predict benralizumab effectiveness in real-life severe asthma patients. *J Asthma*. 2021:1-9.

21. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, Hallstrand TS, Hankinson JL, Kaminsky DA, MacIntyre NR, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1463-1472.
22. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels for Clinical A. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615.
23. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SA, Bleecker E, Busse W, Calhoun WJ, Castro M, et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1033-1041.
24. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, Deniz Y, Patel N, Harel S, Rowe PJ, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1165-1173.
25. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, Usmani OS, Brusselle G, Ming SWY, Rastogi S. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:41.
26. Couillard S, Steyerberg E, Beasley R, Pavord I. Blood eosinophils, fractional exhaled nitric oxide and the risk of asthma attacks in randomised controlled trials: protocol for a systemic review and control arm patient-level meta-analysis for clinical prediction modelling. *BMJ Open*. 2022;12:e058215.
27. Bal C, Idzko M, Skrgat S, Koch A, Milger K, Schulz C, Zehetmayer S, Hamelmann E, Buhl R, Korn S, et al. FeNO is associated with disease burden in the German Asthma Net severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2022;59:2101233.
28. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:157-171.
29. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, Fernandes M, Green L, Thomson L, Nanzer AM, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2021;159:496-506.
30. Yamada H, Nakajima M, Matsuyama M, Morishima Y, Arai N, Hida N, Nakaizumi T, Masuko H, Yatagai Y, Saito T, et al. Identification of distinct phenotypes related to

benralizumab responsiveness in patients with severe eosinophilic asthma. *PLoS One*. 2021;16:e0248305.

31. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, Harrington J, Hew M, Kritikos V, Radhakrishna N, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55:1902420.
32. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: A post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1308-1312.
33. Katial R, Kreindler J, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil EG. Blood eosinophil count and fractional exhaled nitric oxide as a combined predictor of treatment response to benralizumab for patients with severe, eosinophilic asthma. *Pneumologie*. 2021;75 (S 01):S34.
34. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Dhariwal J, Nanzer AM, Kent BD, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a "super-responder" to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2020;158:491-500.
35. Schleich F, Graff S, Nekoe H, Moermans C, Henket M, Sanchez C, Paulus V, Guissard F, Donneau AF, Louis R. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy*. 2020;50:687-695.
36. Kharitonov S A, Robbins R A, Yates D, Keatings V, Barnes P J. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):609-12.
37. Comberati P, Peroni D, Malka-Rais J, Morganti R, Spahn J. Fractional exhaled nitric oxide response to oral corticosteroids in children with mild-to-moderate asthma: Influence of race. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):440-446.e1
38. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
39. Ramonell RP, Lee FE, Levy JM, Kuruvilla M. Exhaled nitric oxide measurements are not influenced by anti-eosinophil therapy in patients with asthma: A retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:102-104.
40. Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Araya J, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulm Med*. 2019;19:176.
41. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:616-627.

42. Pelletier G, Godbout K, Boulay ME, Boulet LP, Morissette MC, Cote A. Increase in FeNO levels following IL5/IL5R-targeting therapies in severe asthma: A case series. *J Asthma Allergy*. 2022;15:691-701.
43. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:117-129.
44. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res*. 2001;2:71-79.

Figures and tables

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics of participants.

Age (years) (n=109)	57 (48-65)
Women (n=109)	65 (60)
BMI (kg/m ²) (n=109)	26 (23-29)
- BMI ≥30 (n=109)	18 (16)
ENT history (n=107)	77 (72)
- Nasal polyps (n=107)	31 (29)
- Chronic rhinitis (n=107)	15 (14)
- Chronic sinusitis (n=107)	6 (6)
Gastroesophageal reflux disease (n=109)	45 (42)
Smokers (n=109)	42 (39)
- Former smoker (n=42)	38 (90)
- Pack years (n=42)	10 (6-20)
Prebronchodilator FEV ₁ /FVC ratio (n=109)	0.57 (0.47-0.69)
Prebronchodilator FEV ₁ , % predicted (n=109)	63 (46-77)
FVC, % predicted (n=109)	86 (74-99)
RV/TLC ratio, % predicted (n=88)	127 (109-143)
Maintenance use of oral corticosteroids (n=104)	62 (59)
Daily dosage, prednisone equivalent, mg (n=62)	10 (8-20)
ICS, GINA high daily dose (n=109)	102 (94)
Long acting inhaled anticholinergic (n=109)	34 (32)
ACQ-7 score (n=69)	2.7 (2.0-3.6)
ACT score (n=6)	12 (10-17)
Annual exacerbation rate (n=75)	3 (2-6)
Total IgE blood count (kU/L) (n=96)	186 (59-669)
Blood eosinophil count (/mm ³) (n=109)	610 (420-856)
FeNO (ppb) (n=88)	57 (32-88)
- FeNO ≥50 ppb (n=88)	52 (60)
Mepolizumab (n=109)	89 (82)
Benralizumab (n=109)	20 (18)

Data are presented as median (IQR) or number (%). BMI: body mass index, ENT: ear-nose-and-throat , FVC: forced vital capacity, FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, RV/TLC: residual volume to total lung capacity ratio, ICS: inhaled corticosteroid, ACQ: Asthma Control Questionnaire, ACT: Asthma Control Test, FeNO: fractional exhaled nitric oxide.

Table 2: Changes in patient characteristics after 6 and 12 months of mepolizumab or benralizumab.

	M0		M6*			M12*		
Exacerbations in the previous 6 months	1.9 (1.9)	n=96	0.5 (1.1)	p<0.001	n=93	0.7 (1.3)	p<0.001	n=77
FEV ₁ , % predicted	64 (23)	n=102	72 (25)	p<0.001	n=93	72 (24)	p<0.001	n=89
ACQ-7 score	2.8 (1.2)	n=78	1.6 (1.3)	p<0.001	n=75	1.7 (1.3)	p<0.001	n=59
ACT score	12.1 (5.2)	n=15	21.5 (2.6)	p<0.001	n=16	20.3 (3.2)	p<0.001	n=28
Maintenance use of OCS (%)	62 (59)	n=104	45 (45)	p<0.001	n=99	26 (31)	p<0.001	n=83
Daily OCS dosage†, mg	15.4 (11.0)	n=61	11.6 (8.2)	p=0.014	n=45	12.7 (9.9)	p=0.030	n=26
FeNO, ppb	75 (57)	n=106	83 (55)	p=0.35	n=82	78 (54)	p=0.94	n=78

Data are presented as mean (SD), unless otherwise stated. n: number of patients for whom data were available. FEV₁: forced expiratory volume in 1 second, ACQ: Asthma Control Questionnaire, ACT: Asthma Control Test, OCS: oral corticosteroids, FeNO: fractional exhaled nitric oxide. †prednisolone equivalent. *compared with baseline.

Table 3: Relationship between baseline FeNO value and change in lung function and asthma control after 12 months of mepolizumab or benralizumab.

	Correlation coefficient R	p value	n
ΔAER	-0.521	<0.001	41
ΔFEV ₁	0.160	0.188	70

Δ ACQ-7	-0.141	0.374	42
Δ ACT	0.333	0.549	6

AER: annual exacerbation rate, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, ACQ-7: Asthma Control Questionnaire, ACT: Asthma Control Test, N: number of patients for whom data are available.

Table 4: Relationship between FeNO change and change in lung function tests and asthma control after 12 months of mepolizumab or benralizumab.

	Correlation coefficient R	p value	n
Δ AER	0.223	0.25	27
Δ FEV1	-0.288	0.03	55
Δ ACQ-7	0.123	0.46	38
Δ ACT	0.300	0.66	5

AER: annual exacerbation rate, FEV1: forced expiratory volume in 1 second, ACQ-7: Asthma Control Questionnaire, ACT: Asthma Control Test, N: number of patients for whom data are available.

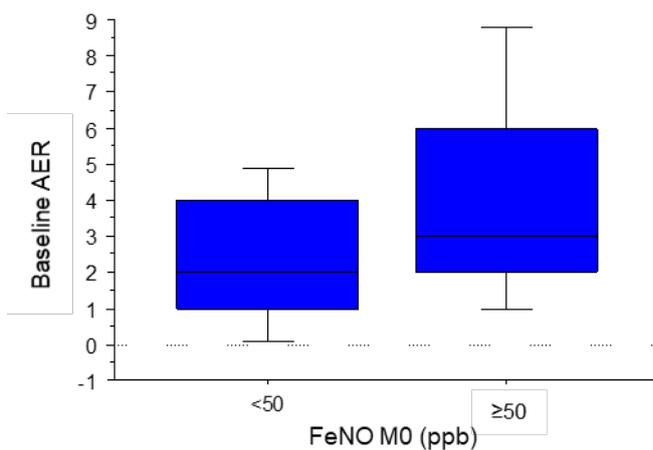


Figure 1: Baseline annual exacerbation rate (AER) according to baseline FeNO level. *p<0.05.

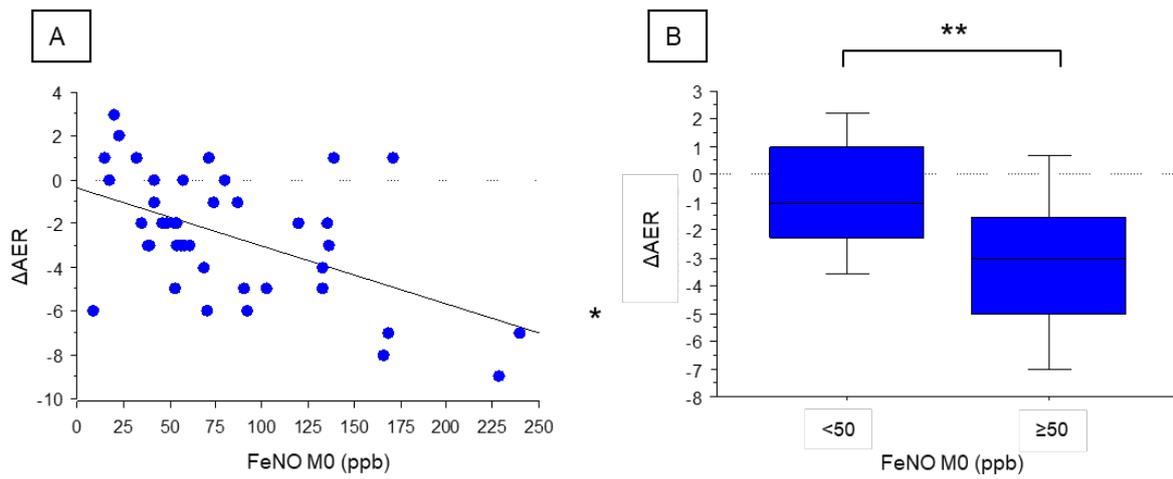


Figure 2: Relationship between baseline FeNO and change in annual exacerbation rate (Δ AER) after 12 months of anti-IL-5 or IL-5R therapy. A: linear correlation * $R=-0.520$, $p=0.004$; B: box plot. ** $p<0.05$. FeNO M0: Fractional exhaled nitric oxide at baseline, AER: annual exacerbation rate.

Titre de Thèse : Utilisation de la FeNO comme facteur prédictif de réponse aux biothérapies anti IL-5 et IL-5R dans une cohorte de vraie vie de patients asthmatiques sévères éosinophiliques

RESUME

L'asthme sévère éosinophilique est caractérisé par des exacerbations fréquentes. La fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), un biomarqueur de l'inflammation bronchique T2, est associée au risque d'exacerbations. Si l'utilisation de la FeNO est bien établie pour prédire la réponse thérapeutique au dupilumab (anti-IL-4/IL-13), elle reste incertaine pour les biothérapies ciblant la voie de l'IL-5.

Nous avons réalisé une analyse observationnelle, rétrospective et monocentrique de patients atteints d'asthme sévère éosinophilique ayant débuté un traitement par mépolizumab (anti-IL-5) ou benralizumab (anti-IL-5R) entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2020.

Des données ont été recueillies sur 110 patients pour un total de 129 cas. Tous les participants avaient un asthme non contrôlé avec une médiane de 3 exacerbations annuelles, un test de contrôle de l'asthme (ACT) à 12 et un questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ) à 2,7. Les patients dont la FeNO initiale était ≥ 50 ppb avaient présenté plus d'exacerbations au cours de l'année précédente que ceux dont la FeNO était < 50 ppb ($p=0,02$). Après l'initiation du traitement, la variation de la FeNO n'était pas corrélée à la réponse thérapeutique. En revanche, la diminution du nombre annuel d'exacerbations était significativement plus importante chez les patients ayant une FeNO initiale ≥ 50 ppb que chez ceux ayant une FeNO initiale < 50 ppb ($-3,3 \pm 2,7$ vs $-0,9 \pm 2,4$, respectivement ; $p=0,01$). Il n'y avait pas d'association entre la FeNO initiale et l'amélioration de la fonction respiratoire, le contrôle de l'asthme ou la diminution de la corticothérapie orale.

MOTS-CLES

ASTHME SEVERE, INTERLEUKINE-5, BIOTHERAPIE, FENO, MEPOLIZUMAB, BENRALIZUMAB