



---

# **ATELIER EFR TESTS DE PROVOCATION BRONCHIQUE (hors provocation spécifique)**

**Mars 2015**

*Marie-Thérèse Antonini*

*Laurent Plantier*



# Programme

## **1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine**

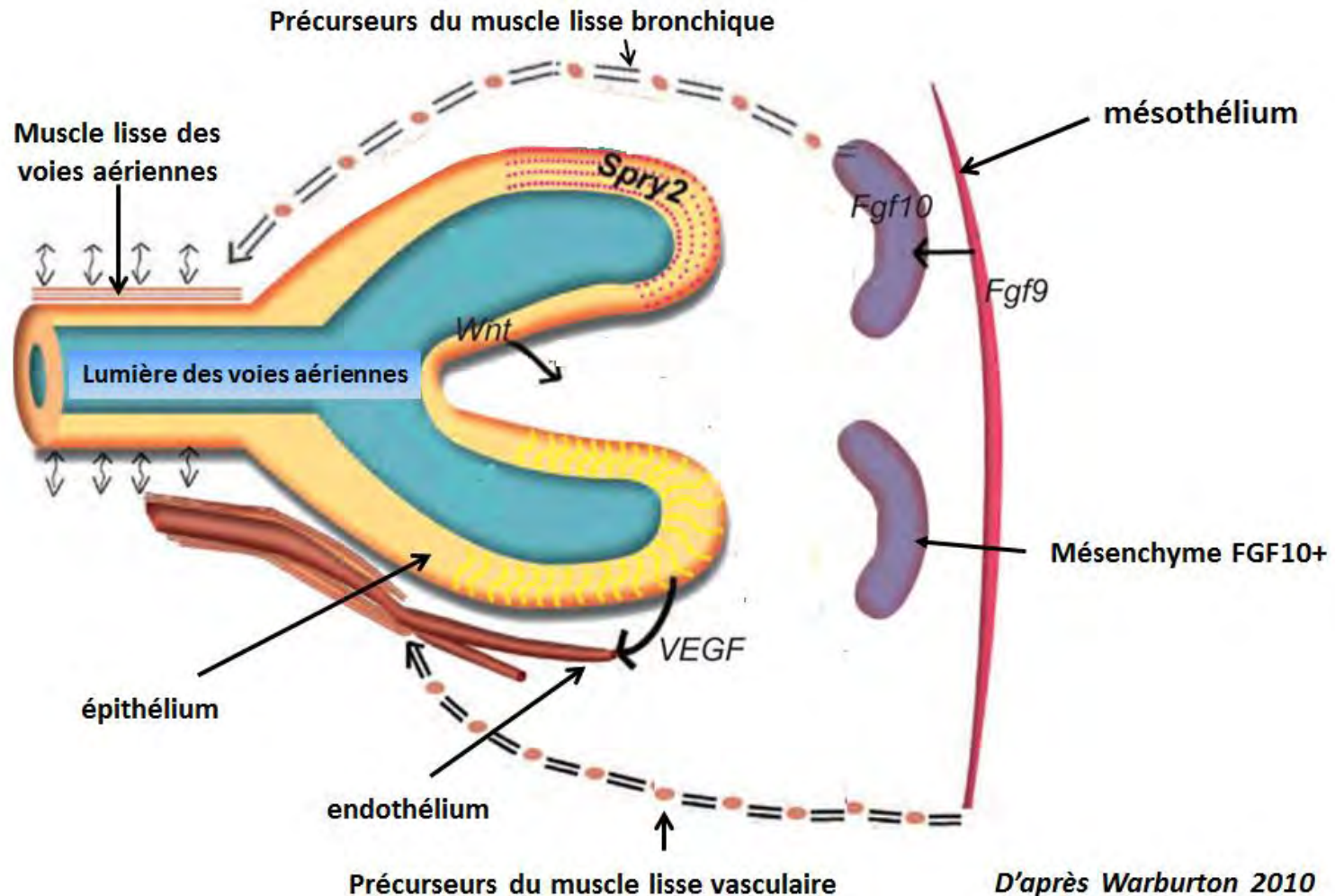
- a) Aspects physiopathologiques
- b) Méthodologie
- c) Apport à la pratique clinique

## **2. Les autres tests**

- a) Exercice
- b) Hyperventilation isocapnique
- c) Test au mannitol

# Muscle lisse des voies aériennes

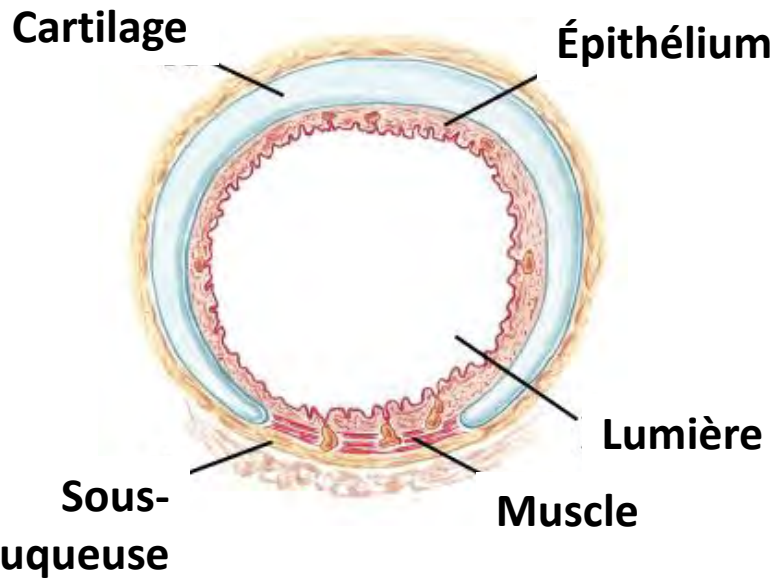
## Origine embryologique



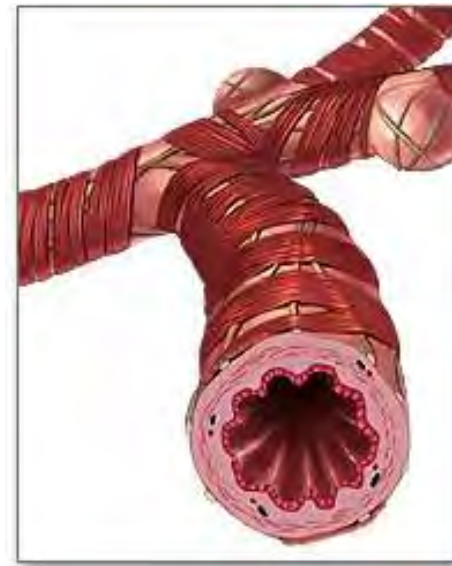
# Muscle lisse des voies aériennes

## Anatomie

**Trachée, bronches souches**  
**Membrane postérieure**



**Bronches lobaires et au-delà**  
**Muscle lisse enroulé en spirale autour**  
**des voies aériennes de conduction**





# Contrôle du tonus du muscle lisse bronchique

NM : neuromédiateur

**Étirement** (inspirations profondes)

Bronchodilatation

**Innervation Para $\Sigma$**

NM: Acétylcholine  
Bronchoconstriction

**Hormones  
médullosurréaliennes  $\Sigma$**

NM: (nor)Adrénaline  
Bronchodilatation



**Innervation NANCi**

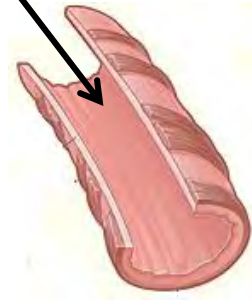
NM: VIP, NO  
Bronchodilatation

**Innervation NANCe**

NM: Tachykinines  
Bronchoconstriction

# Test de provocation bronchique à la méthacholine

Agent  
cholinergique  
inhalé



Réponse  
bronchomotrice



**Mesure fonctionnelle de la réponse bronchique**

- Limitation des flux expiratoires
- Élévation des résistances des VA
- ...





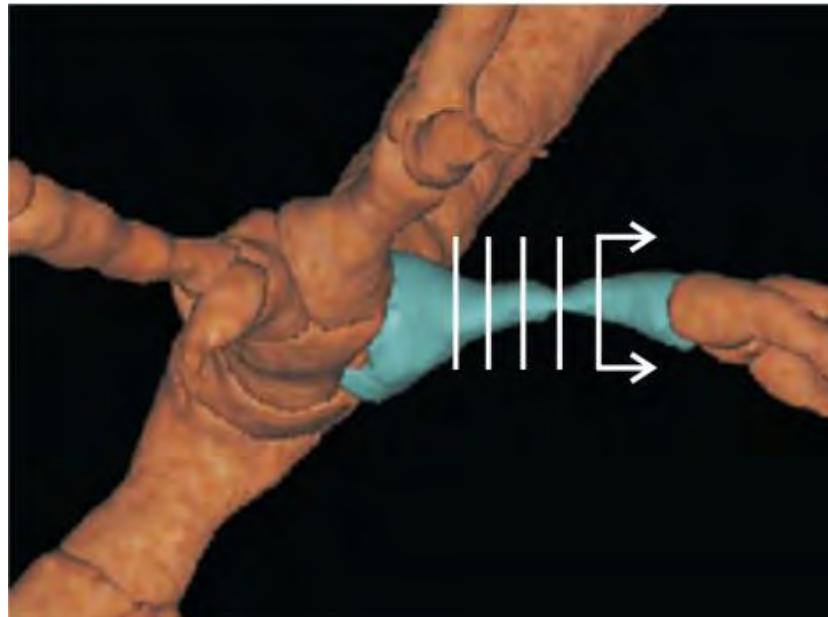
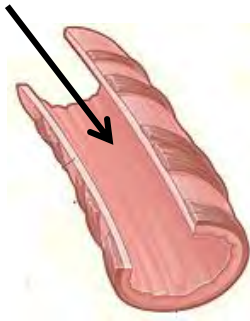
# Provocation bronchique à la méthacholine

## Nature de la réponse

### Bronchoconstriction hétérogène

- Réalisation de goulets d'étranglement

Agent  
cholinergique  
inhalé



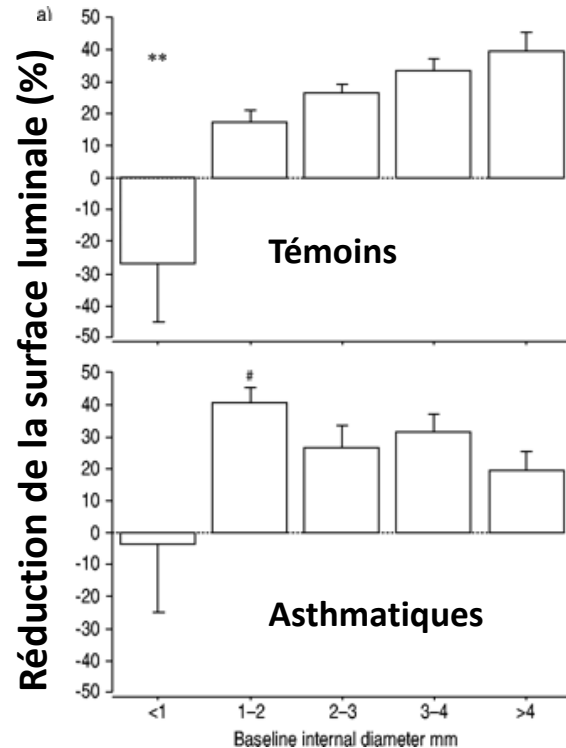
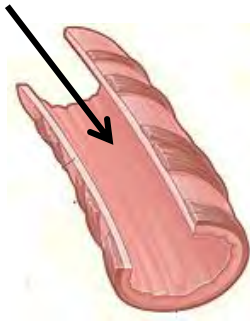
# Provocation bronchique à la méthacholine

## Nature de la réponse

### Bronchoconstriction hétérogène

- Réalisation de goulets d'étranglement
- Bronchodilatation paradoxale

Agent  
cholinergique  
inhale

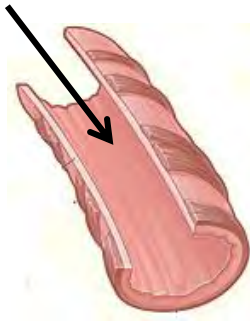




# Provocation bronchique à la méthacholine

## Nature de la réponse

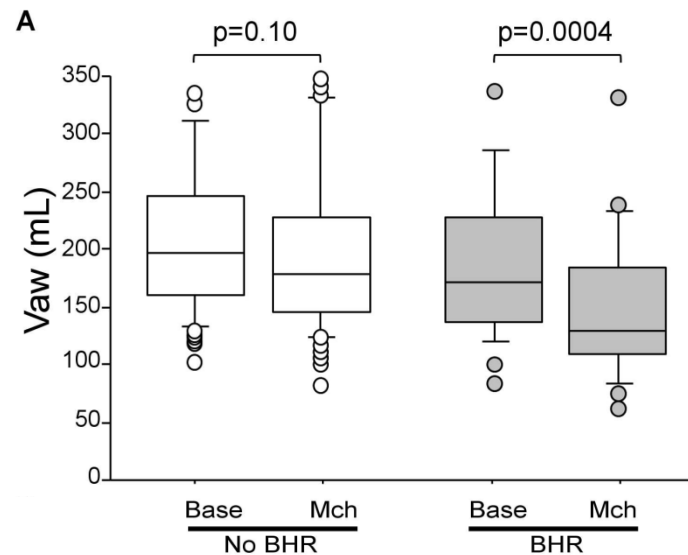
Agent  
cholinergique  
inhale



### Bronchoconstriction hétérogène

- Réalisation de goulets d'étranglement
- Bronchodilatation paradoxale

### Diminution globale du volume des voies aériennes

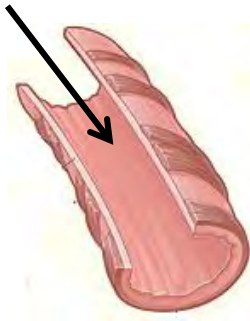




# Provocation bronchique à la méthacholine

## Nature de la réponse

Agent  
cholinergique  
inhale

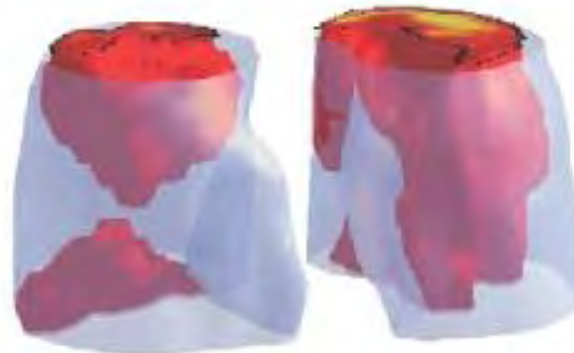


### Bronchoconstriction hétérogène

- Réalisation de goulets d'étranglement
- Bronchodilatation paradoxale

### Diminution globale du volume des voies aériennes

### Défauts de ventilation



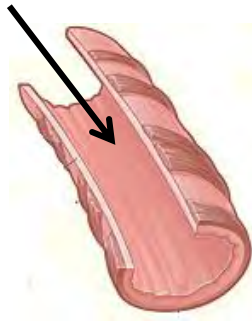
Défaut d'élimination de  $^{13}\text{N}_2$   
après injection intraveineuse  
(PET)



# Provocation bronchique à la méthacholine

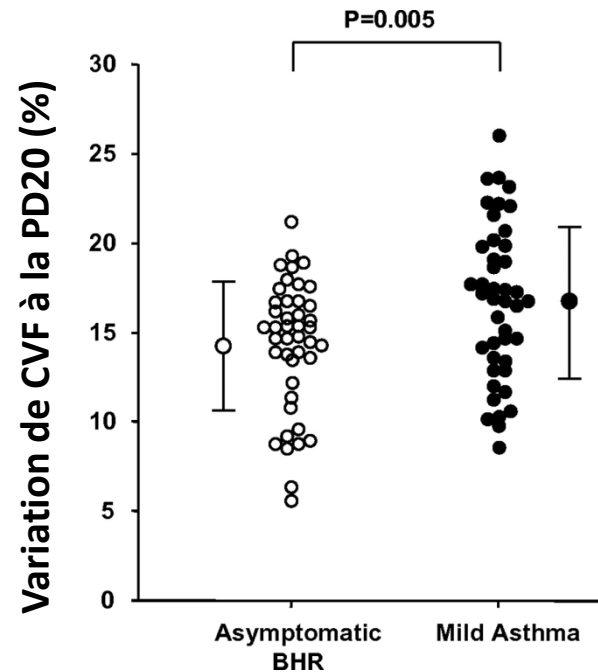
## Réponse fonctionnelle

Agent  
cholinergique  
inhale



→ Élévation des résistances des voies aériennes

→ Diminution des volumes mobilisables +++



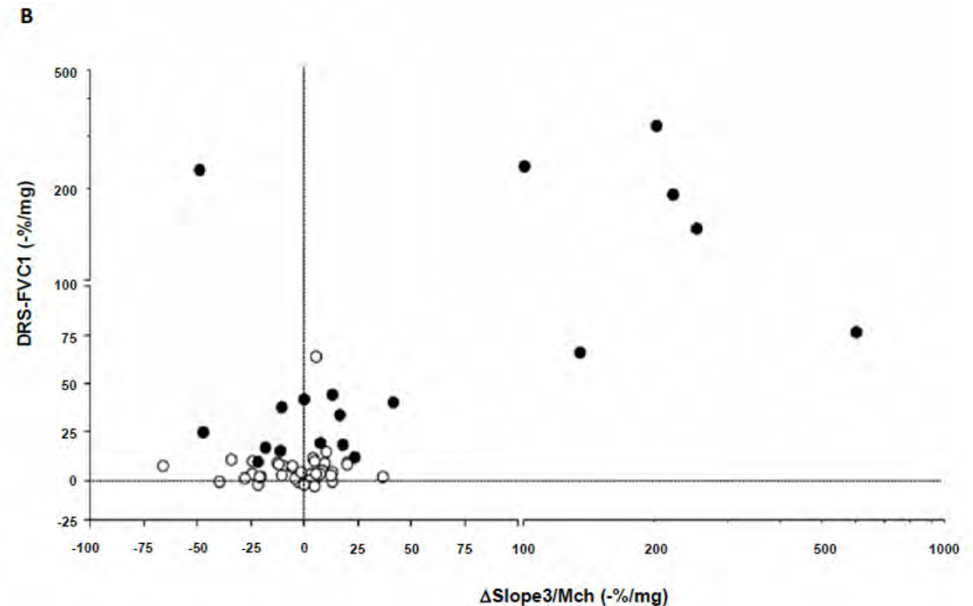
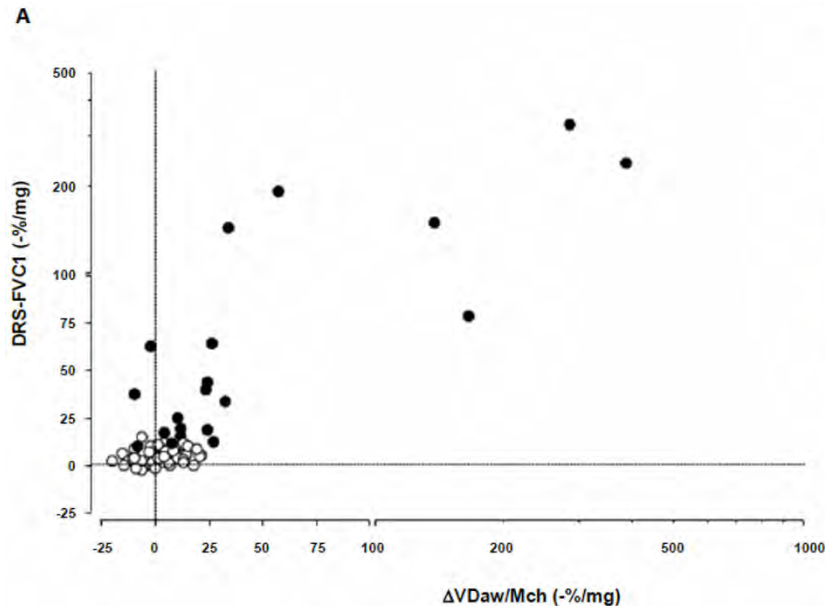


# Provocation bronchique à la méthacholine

## Réponse fonctionnelle

→ **Élévation des résistances des voies aériennes**

→ **Diminution des volumes mobilisables +++**  
Attribuable à la fermeture des voies aériennes proximales





# Provocation bronchique à la méthacholine Déterminants de la réponse chez l'asthmatique

## Aerosol deposition in asthma (hypertonic)



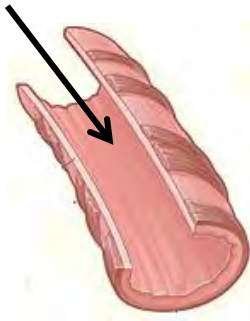
Dépôt hétérogène → Réponse hétérogène



# Provocation bronchique à la méthacholine

## Réponse fonctionnelle

Agent  
cholinergique  
inhale



→ Élévation des résistances des voies aériennes

→ Diminution des volumes mobilisables +++

Méthode	R-VA	Fermeture de VA
<b>Spirométrie</b>		
<b>VEMS</b>	X	X
CVF		X
<b>Pléthysmographie</b>		
Raw / Gaw	X	
sRaw / sGaw	X	X
<b>Oscillations Forcées</b>		
Rsr		
Xsr		





---

# Provocation bronchique à la méthacholine

## Critères de jugement :

**Evaluer la réactivité bronchique par la mesure du VEMS  
chez les sujets capables de réaliser des spirométries  
reproductibles.**



## Provocation bronchique à la méthacholine

### Critères de jugement

Chez les sujets incapables de réaliser des spirométries forcées reproductibles, il est recommandé d'évaluer la réactivité bronchique par une des méthodes suivantes, en fonction de l'expertise du centre d'explorations :

- Mesure de la conductance/résistance spécifique des voies aériennes (sGaw, sRaw), mesurées par pléthysmographie corporelle,
- Mesure de la résistance/réactance du système respiratoire ( $R_{sr}$  /  $X_{sr}$ ) par oscillations forcées ou oscillométrie d'impulsion,
- Mesure de la résistance du système respiratoire par interruptions du débit aérien ( $R_{int}$ ) associée à la mesure de la saturation percutanée en oxygène (chez l'enfant).

## Provocation bronchique à la méthacholine

### Critères de jugement

Paramètre	Seuil proposé	Seuil proposé	Expression du critère
<b>VEMS</b> <b>sRaw</b> <b>sGaw</b> <b>Rsr*</b> <b>Xsr*</b> <b>Rint ET SpO2</b>	<b>↘ ≥ 20%</b>	<b>↗ ≥ 100%</b> <b>↘ ≥ 50%</b> <b>↗ ≥ 40 à 90%</b> <b>↘ ≥ 40 à 80%</b> <b>↗ ≥ 40 % ET</b> <b>↘ ≥ 3% OU ↘ ≥ 5%</b>	<b>PD20</b> <b>PD<sub>sRaw</sub> 100</b> <b>PD<sub>sGaw</sub> 50</b> <b>PD<sub>Rsr</sub> 40-90</b> <b>PD<sub>Xsr</sub> 40-80</b> <b>PD<sub>Rint</sub> 40 ET</b> <b>PD<sub>SpO2</sub> 3 OU</b> <b>PD<sub>SpO2</sub> 5</b>



# Provocation bronchique à la méthacholine

## Gestion des inspirations profondes

Les inspirations profondes (IP) peuvent modifier la réponse bronchique à un agent bronchoconstricteur (ex : méthacholine).

### Sujet sain

- Effectuées **avant** le test, les IP diminuent la bronchoconstriction induite par l'agent bronchoconstricteur (*Effet bronchoprotecteur*).
- Effectuées **après** le test, les IP accélèrent le retour aux valeurs de base des débits bronchiques, et/ou de la résistance des voies aériennes (*Effet bronchodilatateur*).

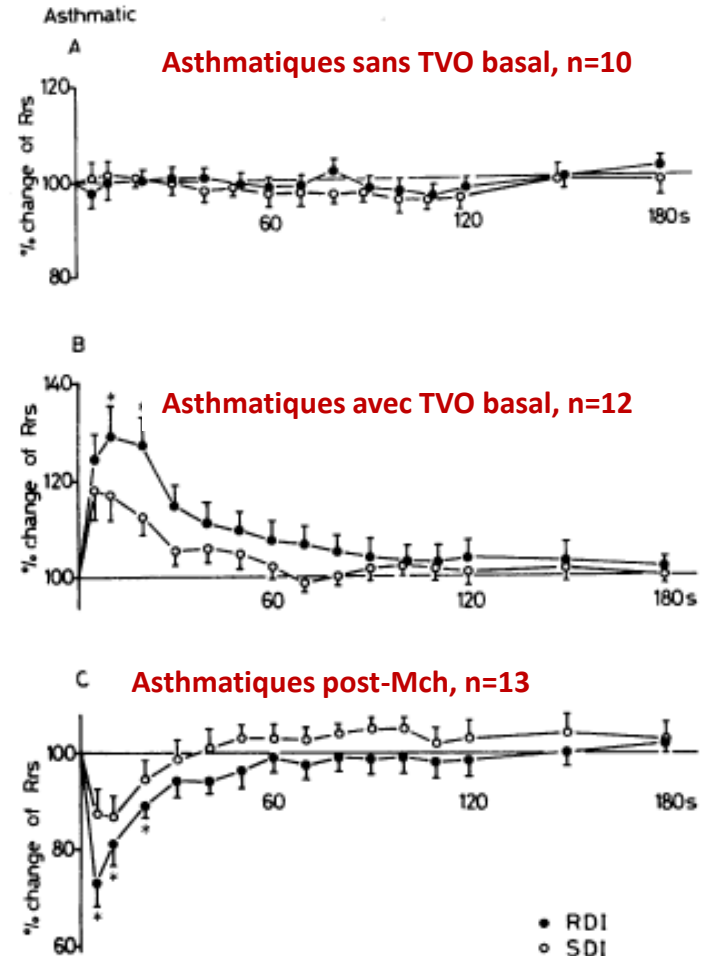
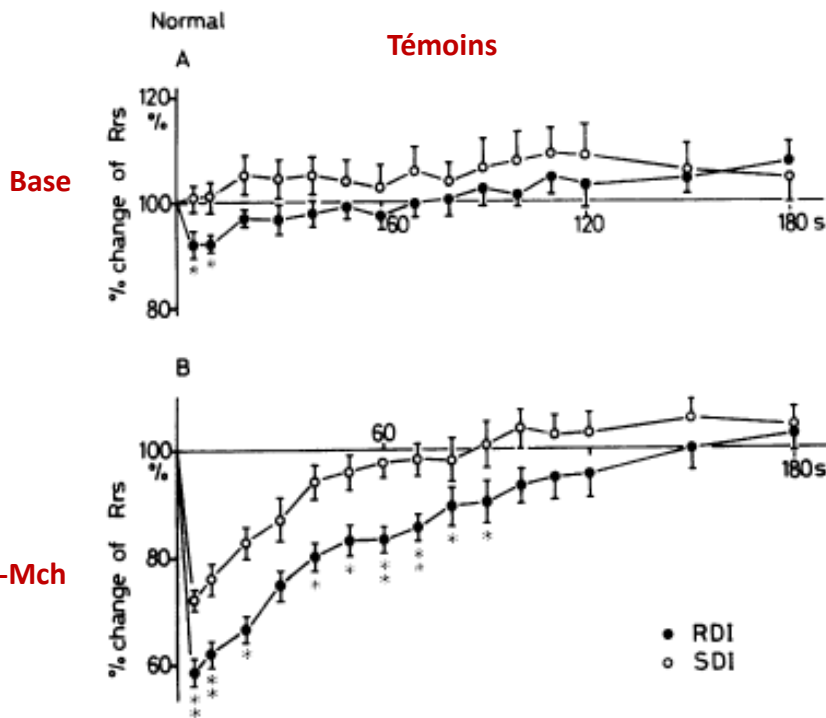
### Asthmatique

- Diminution, voire absence, des effets bronchoprotecteurs et/ou bronchodilatateurs des IP.



# Provocation bronchique à la méthacholine

## Effet bronchodilatateur des inspirations profondes

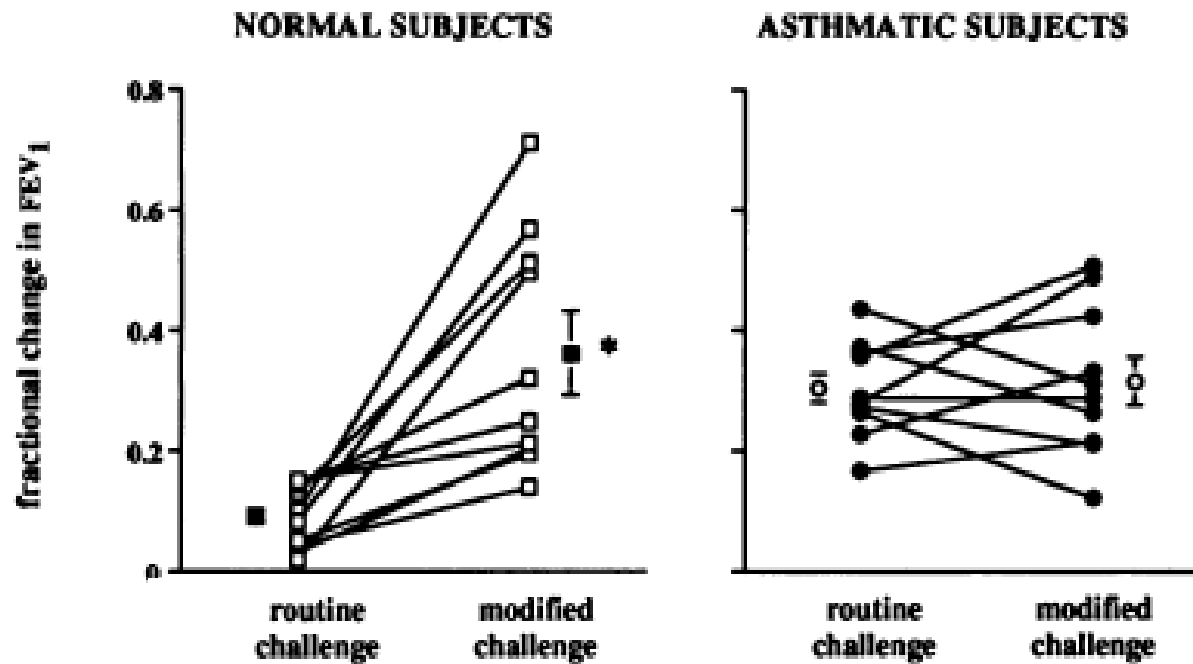


SDI : Slow Deep Inspiration  
RDI : Rapid Deep Inspiration



# Provocation bronchique à la méthacholine

## Effet bronchoprotecteur des inspirations profondes



Modified challenge : Absence d'inspirations profondes





# Provocation bronchique à la méthacholine

## Effet bronchoprotecteur des inspirations profondes

**L'application d'inspirations profondes au cours des tests de provocation bronchique non spécifique participe à distinguer les asthmatiques des sujets indemnes d'asthme.**

**+++ si l'administration de méthacholine et le recueil du critère de jugement recueilli sont effectués en ventilation courante**



## **Provocation bronchique à la méthacholine Effet bronchoprotecteur des inspirations profondes**

**Il est proposé que des inspirations profondes, jusqu'à la capacité pulmonaire totale, soient effectuées par le patient lors des tests de provocation bronchique non spécifique.**



# Programme

## **1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine**

- a) Aspects physiopathologiques
- b) Méthodologie**
- c) Apport à la pratique clinique

## **2. Les autres tests**

- a) Exercice
- b) Hyperventilation isocapnique
- c) Test au mannitol

# Test méthacholine : Contre-indications

## CECA/ERS 1993

### Contre-indications absolues

- TVO sévère (VEMS<1.2l)
- Infarctus de myocarde ou AVC <3 mois
- Anévrisme artériel connu
- Incapacité à comprendre les manœuvres

### Contre-indications relatives

- Obstruction bronchique déclenchée par les manœuvres spirométriques
- TVO modéré à sévère (exemple : VEMS à plus de 3 écarts-types au dessous de la valeur théorique, ou <1.5l (hommes) ou <1.2l (femmes)
- Infection des voies respiratoires supérieures <2 semaines
- Asthme en crise
- Hypertension
- Grossesse
- Epilepsie sous traitement

## ATS 1999

### Contre-indications absolues

- TVO sévère (VEMS<50% ou <1l)
- Infarctus de myocarde ou AVC <3 mois
- Anévrisme aortique connu
- HTA non contrôlée (PAS>200, PAD>100)

### Contre-indications relatives

- TVO modéré (VEMS <60% ou <1,5l)
- Incapacité à réaliser la spirométrie
- Grossesse
- Allaitement
- Prise d'anticholinestérasiques (myasthénie)

# Test méthacholine : Actualisation des contre-indications ?

## An update on contraindications for lung function testing

Brendan G Cooper

*Thorax* 2011;**66**:714–723.

**Table 3** Summary of contraindications and the main reason to avoid testing

Contraindication	Reason to avoid lung function testing*	Recommendation
Thoracic/abdominal surgery	Rupture site of injury, avoid pain, discomfort	Relative
Brain, eye, ear, ENT surgery	Rupture site of injury, avoid pain, discomfort	Relative
Pneumothorax	Worsen pneumothorax, avoid discomfort and pain	Relative
Myocardial infarction	Induce further infarction leading to cardiac arrest	Absolute/relative
Ascending aortic aneurysm	Rupture of aneurysm, catastrophic/fatal event	Absolute/relative
Haemoptysis	Pulmonary emboli or myocardial infarction	Relative
Pulmonary embolism	Death, hypoxia leading to respiratory failure	Absolute/relative
Acute diarrhoea	Discomfort, embarrassment, infection risk	Relative
Angina	May lead to cardiac arrest in severe cases, discomfort	Absolute/relative
Severe hypertension (systolic >200 mm Hg, diastolic >120 mm Hg)	Risk of blackout/collapse, rupture of cerebral blood vessels, etc.	Measure blood pressure before tests if suspected
Confused/demented patients	Lung function tests are volitional and need patient cooperation	Balance need for test against difficult in obtaining results
Patient discomfort	Vomiting, diarrhoea, cold sores, common cold	Wait until main symptoms abate
Infection control issue	Contagious infections (norovirus, tuberculosis, flu)	Wait until main symptoms abate

### Bronchial challenge

Extreme caution should be taken with patients who have « **brittle asthma** » or who have shown strong anaphylactic response in the past.



## Recherche d'HRBNS Ce qui est fait en pratique

La **méthode dosimétrique**, actuellement la plus utilisée en France, permet le contrôle précis et reproductible de la dose de méthacholine délivrée au patient tout en limitant la contamination de l'air ambiant pour le personnel soignant.





## Ce qui est fait en pratique (1) = Solution unique + dosimètre

Solution de méthacholine 20-25 mg/ml, calibrée pour délivrer  
**≥ 0,1 mg / bouffée**  
selon le débit du dosimètre

Bouffées	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
Diluant	0	
1	0,1	
2	0,2	0,3
4	0,4	0,7
8	0,8	1,5
16	1,6	3,1

## Ce qui est fait en pratique (2) = Dosimètre automatique



**Solution unique de méthacholine à 5% (50 mg/ml)  
Ventilation courante, déclenchement automatique**

Inhalation #	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
Diluant	0	0
1	0,1	0,1
2	0,1	0,2
3	0,2	0,4
4	0,4	0,8
5	0,8	1,6
6	1,6	3,2



**Quelle dose maximale de méthacholine administrer ?**

**= Quelle est la limite inférieure de la normale de la PD20 ?**

# Distribution of Bronchial Responsiveness in a General Population: Effect of Sex, Age, Smoking, and Level of Pulmonary Function

PAOLO PAOLETTI, LAURA CARROZZI, GIOVANNI VIEGI, PAOLA MODENA, LICIA BALLERIN, FRANCESCO DI PEDE, LAURA GRADO, SANDRA BALDACCI, MARZIA PEDRESCHI, MARIELLA VELLUTINI, PIERLUIGI PAGGIARO, UMBERTO MAMMINI, LEONARDO FABBRI, and CARLO GIUNTINI

Am J Respir Crit Care Med Vol 151. pp 1770–1777, 1995

Population rurale italienne de 8 à 73 ans

1694 sujets initialement (1558)

Test à la méthacholine (nebulizer dosimeter)

Dose max: 4.8 mg adulte, 3.2 mg < 14 ans

**Prévalence HRB:**

$PD_{VEMS}10$ : HRB 55%

$PD_{VEMS}15$ : HRB 39%

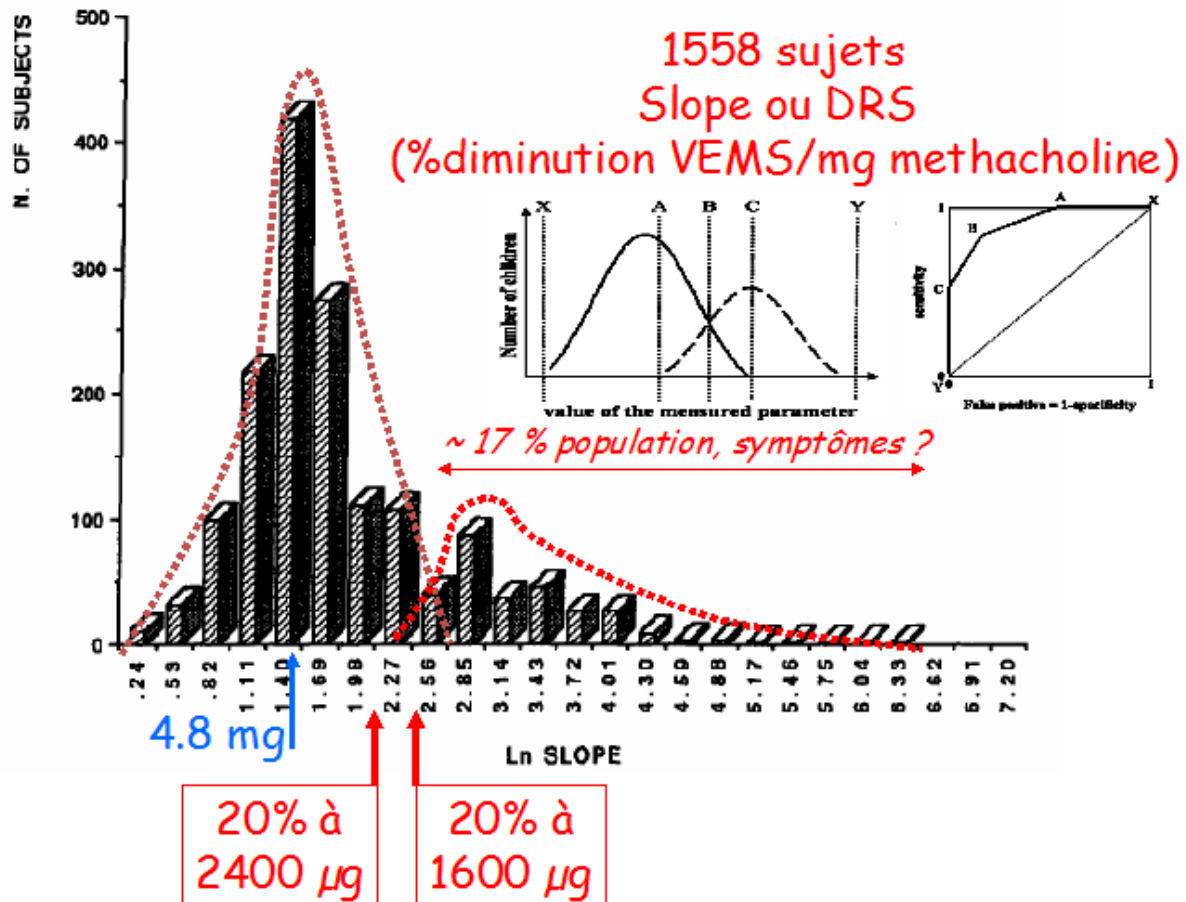
$PD_{VEMS}20$ : HRB 26%

→ 4,8 mg est très probablement trop élevé

# Quelle dose maximale administrer ?

## Distribution binomiale de PD20 en pop. générale

Prévalence HRB:  
 PDVEMS10: HRB 55%  
 PDVEMS15: HRB 39%  
 PDVEMS20: HRB 26%





## Quelle dose maximale administrer ?

**Il est proposé que la dose cumulée maximale soit de l'ordre de 1600  $\mu$ g de méthacholine pour l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte.**

### En discussion

**Peut-on recommander une dose cumulée maximale supérieure chez les sujets dont le VEMS de base est supérieur à 4 L ?**

**Peut-on recommander une dose cumulée maximale inférieure chez les sujets dont le VEMS de base est inférieur à 2 L ?**





# La Méthacholine...où se la procurer?

**Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris  
(PCHP)**

**...elle doit être commandée par un hôpital  
ou une clinique**

**Conservée au réfrigérateur**



## La méthacholine

Métacholine : agoniste muscarinique de synthèse. Hygroscopie ++

- plus stable que l'acétylcholine (détruit par la cholinestérase).
- plus stable, mieux tolérée que l'histamine.
- mieux tolérée à forte dose que le carbachol.

Effets indésirables histamine : flush, sudation, céphalées, hypotension, tachycardie.

Effets indésirables carbachol : phénomènes vasomoteurs et cardiaques (à forte dose).

Effets indésirables acétylcholine : Irritation locale/toux.

Effets indésirables métacholine : toux (rare).

# Conditionnement de la méthacholine (AP-HP)



# Le premier Dosimètre

## INHALATION CHALLENGE FOR THE ASSESSMENT OF BRONCHOSPASM



ROSENTHAL - FRENCH  
NEBULIZATION DOSIMETER



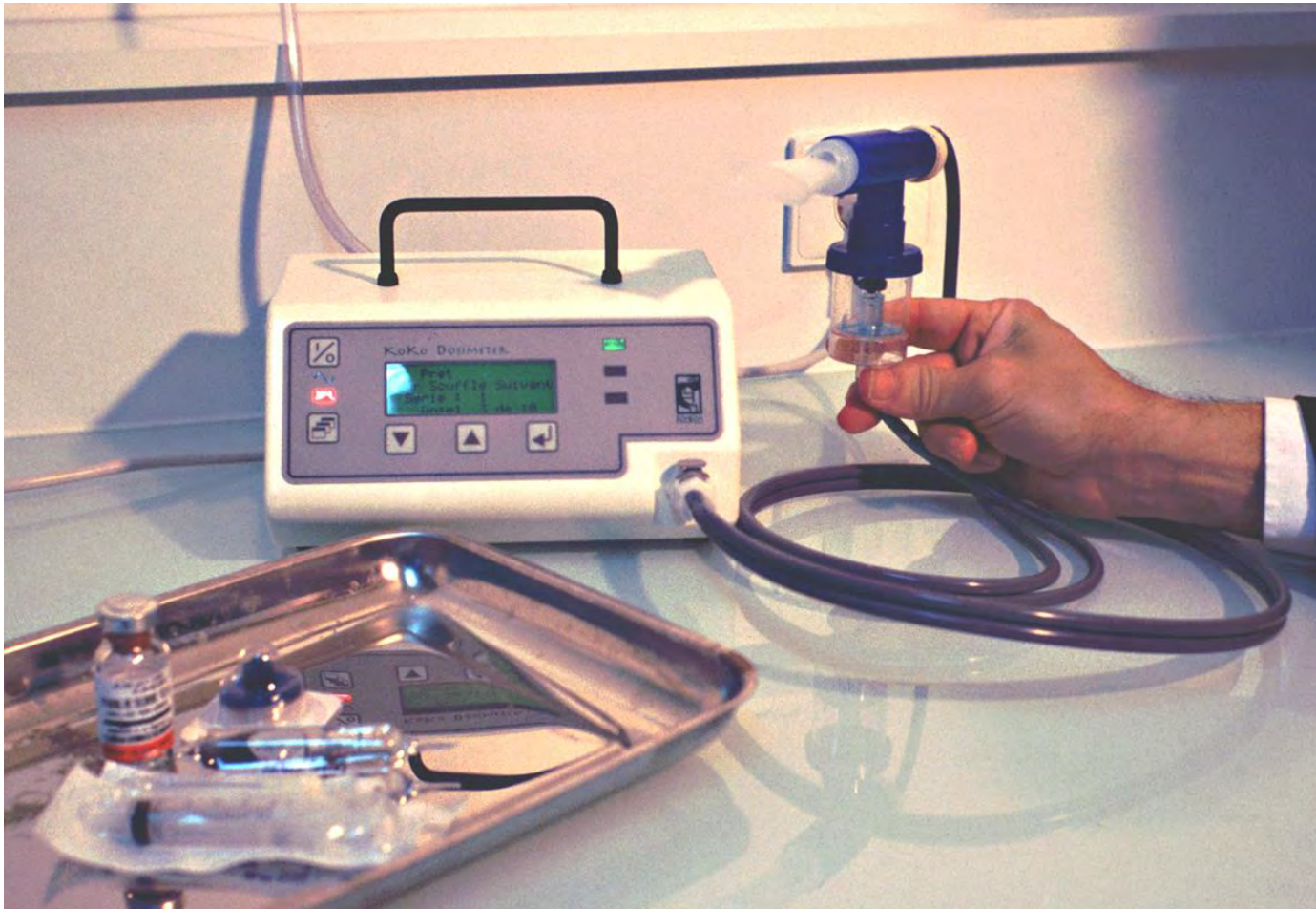
LABORATORY FOR APPLIED IMMUNOLOGY, INC.



# Nébuliseur-Dosimètre



# KOKO Dosimeter et nébuliseur Whisperjet ( Pulmoned)



# DOSIMETRE « AERODOSEUR DTF- ATOMISOR » avec nébuliseur NL 11

AD





# DOSIMETRE APS intégré dans cabine Jaeger avec nébuliseur Medicard



Etalonnage du système



# METHODE DOSIMETRIQUE

## Matériel

- **LE DOSIMETRE:** dosimètre pneumatique qui déclanche la nébulisation lors de **l'inspiration** et pendant un **temps déterminé (0.4 sec...mais** aussi 0.2 et 0.8)
- **LE NEBULISEUR:** délivre des **bouffées calibrées enternes de diamètre des particules d'aérosol et de masse totale délivrée**
  - il faudra donc le contrôler
- **Exemple: 1 Bouffée de 0.4 sec = 4 ul de nébulisât avec nébuliseur Wisperjet**

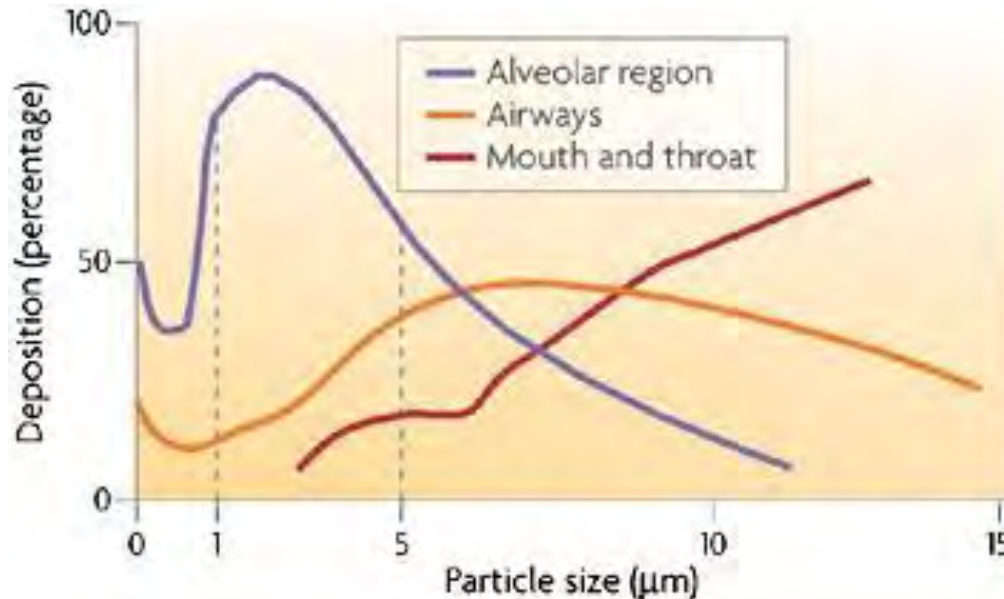


## Production des aérosols

**Taille des particules 1-4  $\mu\text{m}$**

**Jonction nébuliseur-bouche : Courte, aucune modification du montage**

**Température/évaporation : Nébuliseur non tenu en main**



*Patton & Byron,  
Nature Reviews Drug Discovery 2007*

**Une large gamme de diamètres atteint les voies aériennes proximales  
→ Pas de contrôle en routine**



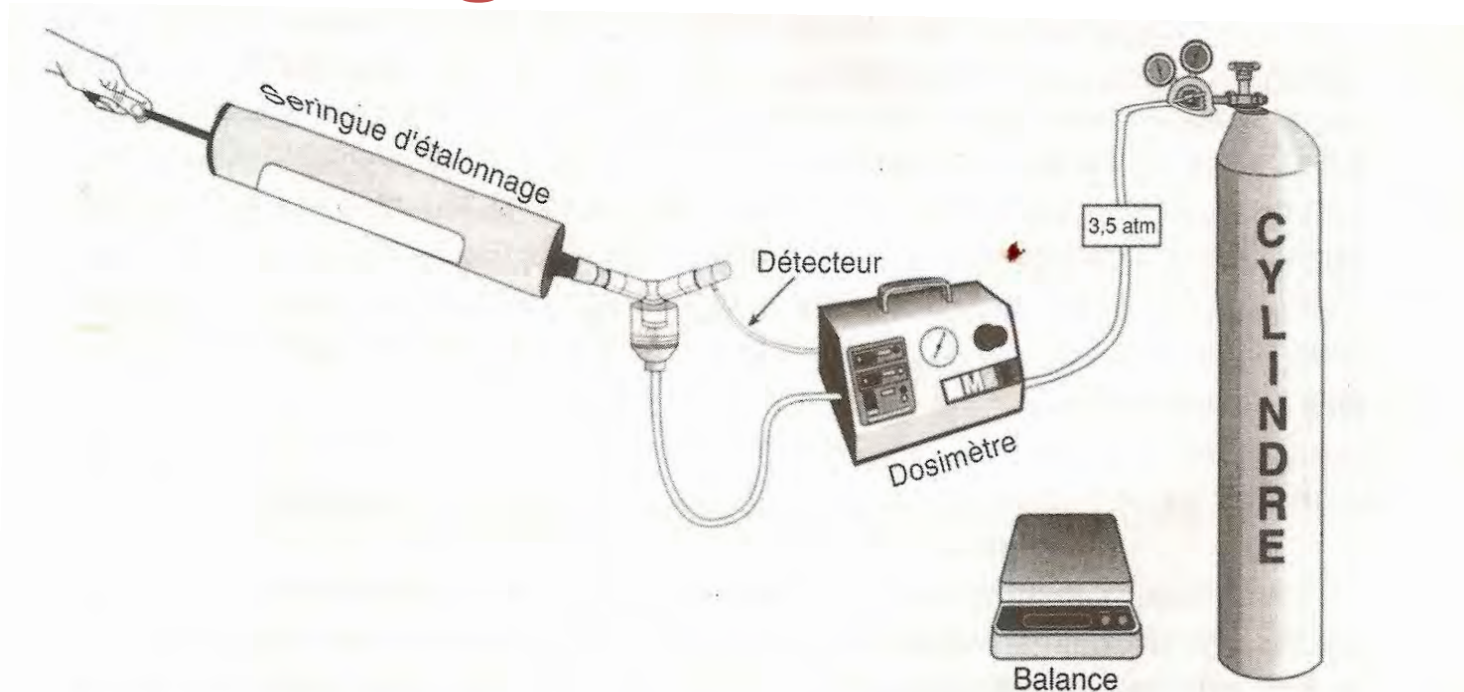
## Etalonnage du nébuliseur

Le contrôle de la production de l'aérosol par **double pesée** du nébuliseur est nécessaire.

*Merget R et al. Respir Med.2009;103:607-613*



# Etalonnage : nébuliseur manuel



**Figure 6.4** Matériel et montage permettant de mesurer la quantité délivrée par un nébuliseur quand celui-ci est actionné par un dosimètre. La seringue d'étalonnage est reliée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Le détecteur du dosimètre est relié à une autre sortie du nébuliseur. Les mouvements du piston de la seringue activent le dosimètre qui provoque la nébulisation. Le nébuliseur est pesé avant et après un nombre donné de mouvements de la seringue.

# CALIBRATION DU NEBULISEUR ...est indispensable !!

## Dosimètre manuel

- Plusieurs types de Nébuliseurs alimentés avec air comprimé à 1,5 Bar
- Contrôle par **double pesée** pour déterminer le volume de chaque bouffée délivrée par le nébuliseur à l'inspiration : **pour temps 0.4 sec**
  - Whisperjet délivre **4 µl/bouffée(FDC)**  
**5 µl/bouffée (APS)**
  - Salter **5 µl/ bouffée (FDC)**
  - Nébuliseur DTF 4 µL/bouffée (AérodoseurDTF)
- En tenir compte pour la concentration de la solution de Méthacholine!!

# Pesée 1 :Nébuliseur + 2ml diluant nébuliseur Wisperjet



***Peser...puis Tarer***

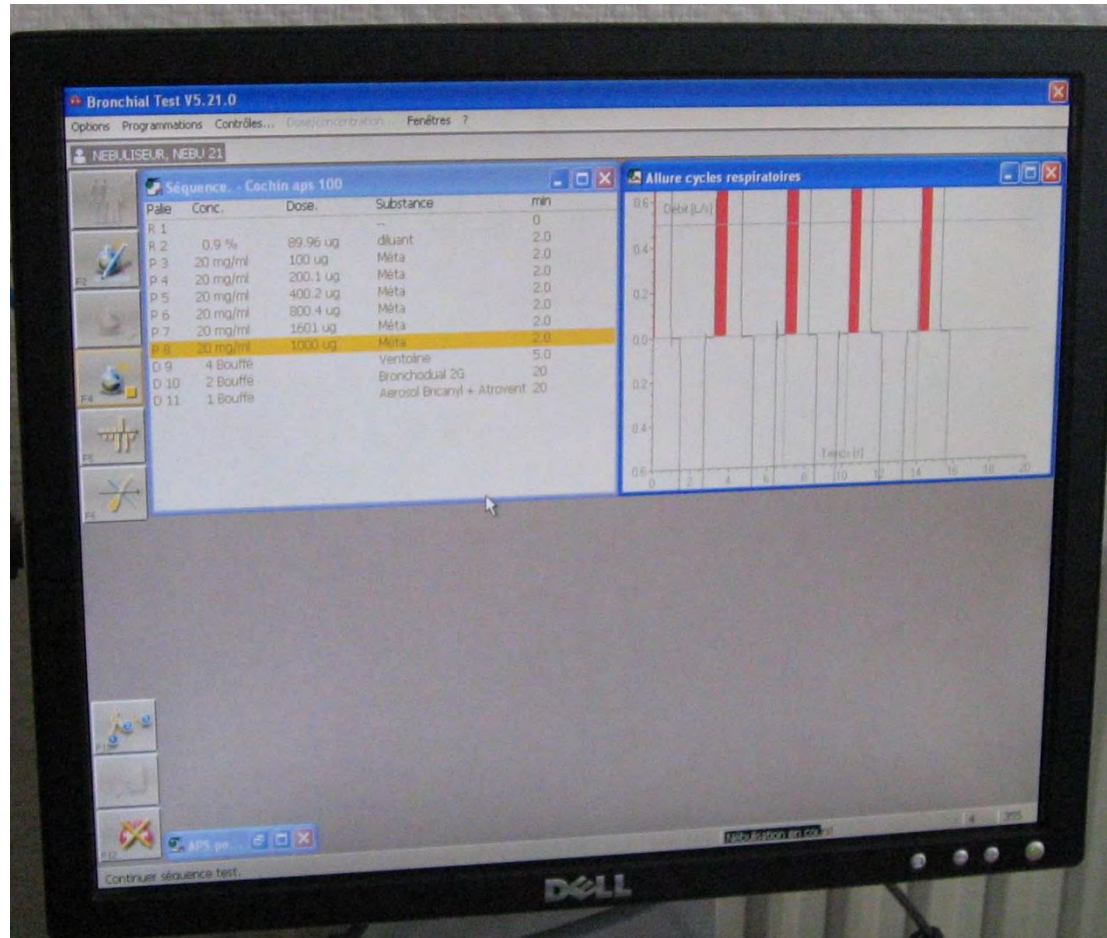


# Nébuliseur+2ml :10 activations APS



Bien utiliser la seringue

# Ecran de contrôle: « Pompage » rouge





# Pesée 2: Post 10 «pompages»=52mg Nébuliseur Wisperjet



**5,2 mg = 5,2 µl par « bouffée » : nébuliseur correct**

# Préparation d'une solution de Méthacholine à 2,5%

- **Conditionnement liquide**
  - ampoule **de 2 ml contenant 100mg** de méthacholine (solution à 5%)
  - ampoule de **10ml de diluant** (Tampon Phosphate)
- **Préparation par exemple d'une solution à 2,5%:**  
mélanger les **2 ml** du flacon de méthacholine + **2ml de diluant** .

**...car pour préparer la solution de MCH  
Il faut tenir compte du nébuliseur !!  
Il doit délivrer 100 ug/bouffée**

- **MCH base: 100 mg/ 2 ml soit solution à 5%**
- Selon le **type de nébuliseur... à vérifier!! Il faudra adapter la solution de MCH pour délivrer 100 ug/ bouffée ( exemple en position 2 soit 0.4 sec).**
- **Exemples:**
  - **2 ml MCH à 5% + 2 ml diluant soit solution à 2,5% pour 4 ul/bouffée (Wisperjet et NL 11 AD)**
  - 2 ml MCH à 5% + 3 ml diluant soit solution à 2% pour 5 ul/ bouffée ( Salter )



# PROCEDURE

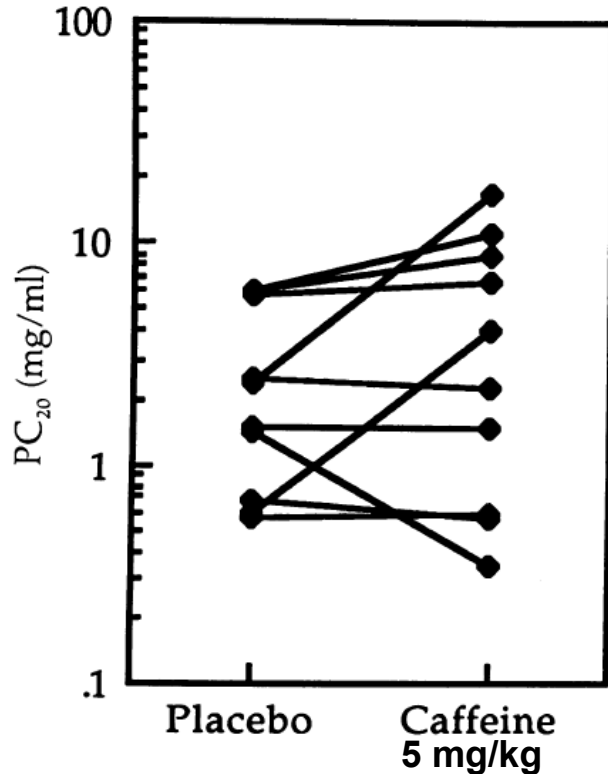
## Vérifier

- **ARRET des Bronchodilatateurs**
  - Am, J. Respir Care, Vol 161, 2000
  - Consensus Actuel: Arrêt durant leur durée d'action
  - Corticoïdes : aucun sens de faire l'examen sous corticoïdes
- **ARRET** tabac (6 H) , Café (?), Thé, Chocolat (le jour), Sport (le jour)...B.Bloquant ??
- **ABSENCE TVO de BASE** : VEMS > 70% Théorique

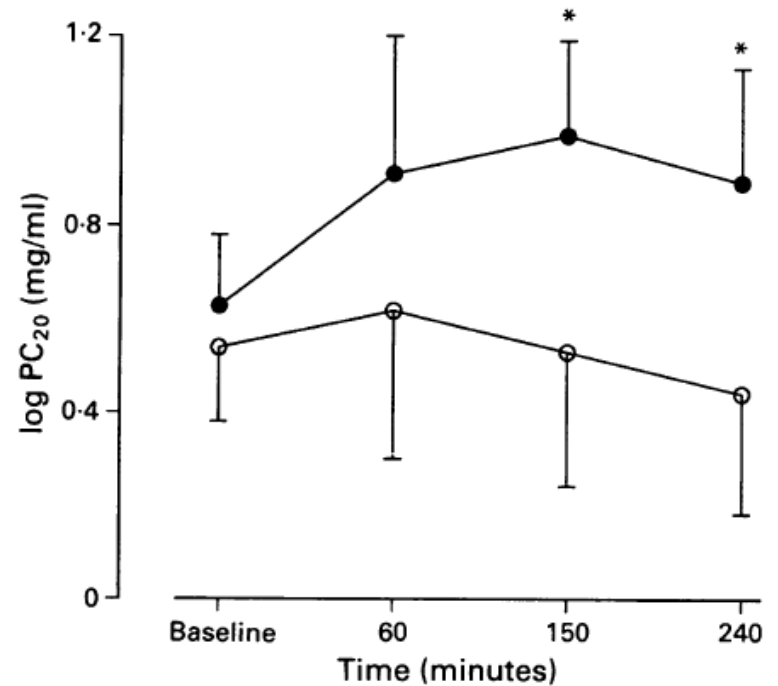


# Effet de la caféine ?

N=10 asthmatiques asymptomatiques



N=8 asthmatiques asymptomatiques



Mean (95% confidence interval) effect of placebo (○) and caffeine (●) on log PC<sub>20</sub> histamine;  
\*p < 0.001.

Henderson Thorax 1993

Colacone Thorax 1990

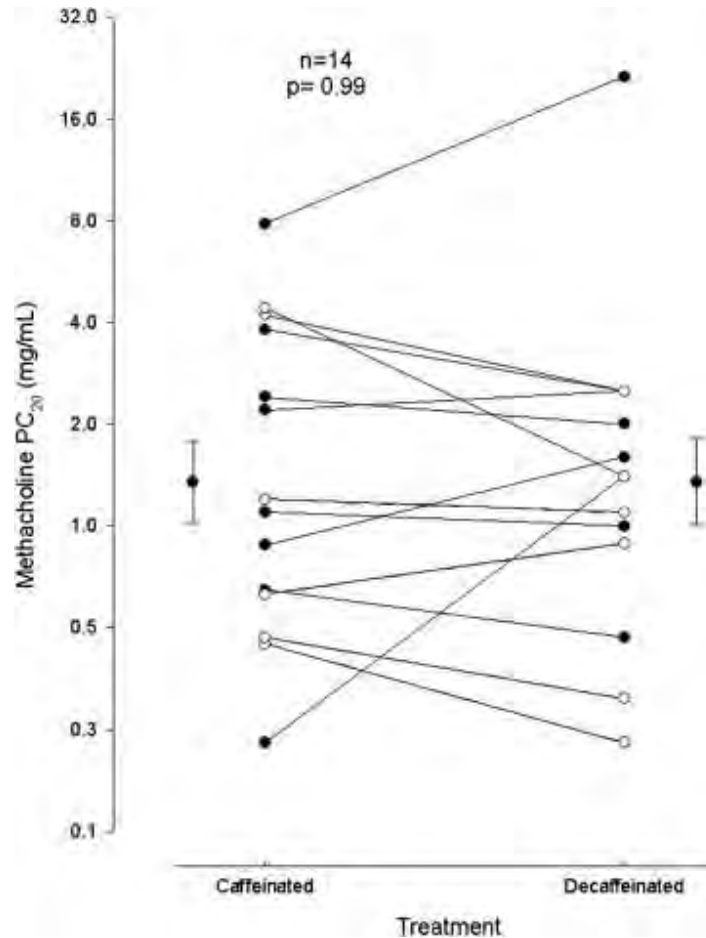




# Effet de la caféine ?

N=14 asthmatiques

2 tasses de café vs décaféiné



→ Pas d'effet de la caféine sur VEMS basal, PC20, FeNO



# PROCEDURE

## 1- Pré-requis :

- local bien ventilé (par ouverture de fenêtre ou par aspiration)
- personnel non asthmatique, entraîné à la pratique d'un protocole bien établi.
- médecin à proximité, sachant traiter une crise d'asthme.
- arrivée d'oxygène et nébuliseur [éventuellement prêt à être branché sur cette source (6 à 8 l/min)],
- bronchodilatateurs Béta2-adrénergique et atropinique à disposition
  - en spray + chambre d'inhalation
  - en nébulisation (unidoses de Ventoline®), de Bricanyl®, d'Atrovent®)



# PROCEDURE

## 2- préparation du matériel :

- un dosimètre,
- **2 nébuliseurs** (dont un pour le diluant et un pour la méthacholine),
- un pince-nez, un chronomètre,

## 3 - régler le dosimètre pour nébuliser 100µg de méthacholine par bouffée par exemple en position 2 (0.4 sec)

- Par exemple, si la solution de méthacholine est à 2,5%, pour un dosimètre FDC 88 + un nébuliseur de type Whisperjet®, en position 2, le nébuliseur délivre 4 µl, ce qui fait 100 µg de méthacholine par bouffée

*(Attention: la concentration de la solution de méthacholine à préparer dépend du couple dosimètre-nébuliseur)*



## PROCEDURE

**4- remplir les nébuliseurs** de **2ml de diluant** pour l'un et de **2 ml de solution de méthacholine** à 2,5% pour l'autre

**5- vérifier la bonne technique d'inhalation**, l'aérosol étant généré uniquement pendant l'inspiration du sujet :

- expiration jusqu'à la CRF.
- inspiration lente jusqu'à la CPT.
- apnée de quelques secondes.

**6- faire 2 mesures du VEMS** à **90 sec après chaque inhalation** (chronomètre)

# Protocole Test de Provocation à la Méthacholine

## Courbe Dose-Réponse Méthacholine

**Si VEMS  $\geq$  70% théorique**

**Diluant**

**1 B →**

**VEMSref**

**= VEMS base +/- 10 %**

**Métha**

**1 B →**

**100  $\mu$ g**

**Cumulé**

**100 $\mu$ g VEMS**

**↓**

**2 B →**

**200  $\mu$ g**

**300  $\mu$ g**

**VEMS**

**↓**

**4 B →**

**400  $\mu$ g**

**700  $\mu$ g**

**VEMS**

**↓**

**8 B →**

**800  $\mu$ g**

**1500  $\mu$ g**

**VEMS**

**↓**

**16 B →**

**1600  $\mu$ g**

**3100  $\mu$ g**

**VEMS**

**STOP si VEMS < ou = 20% VEMSref( PD20)**



# PROCEDURE

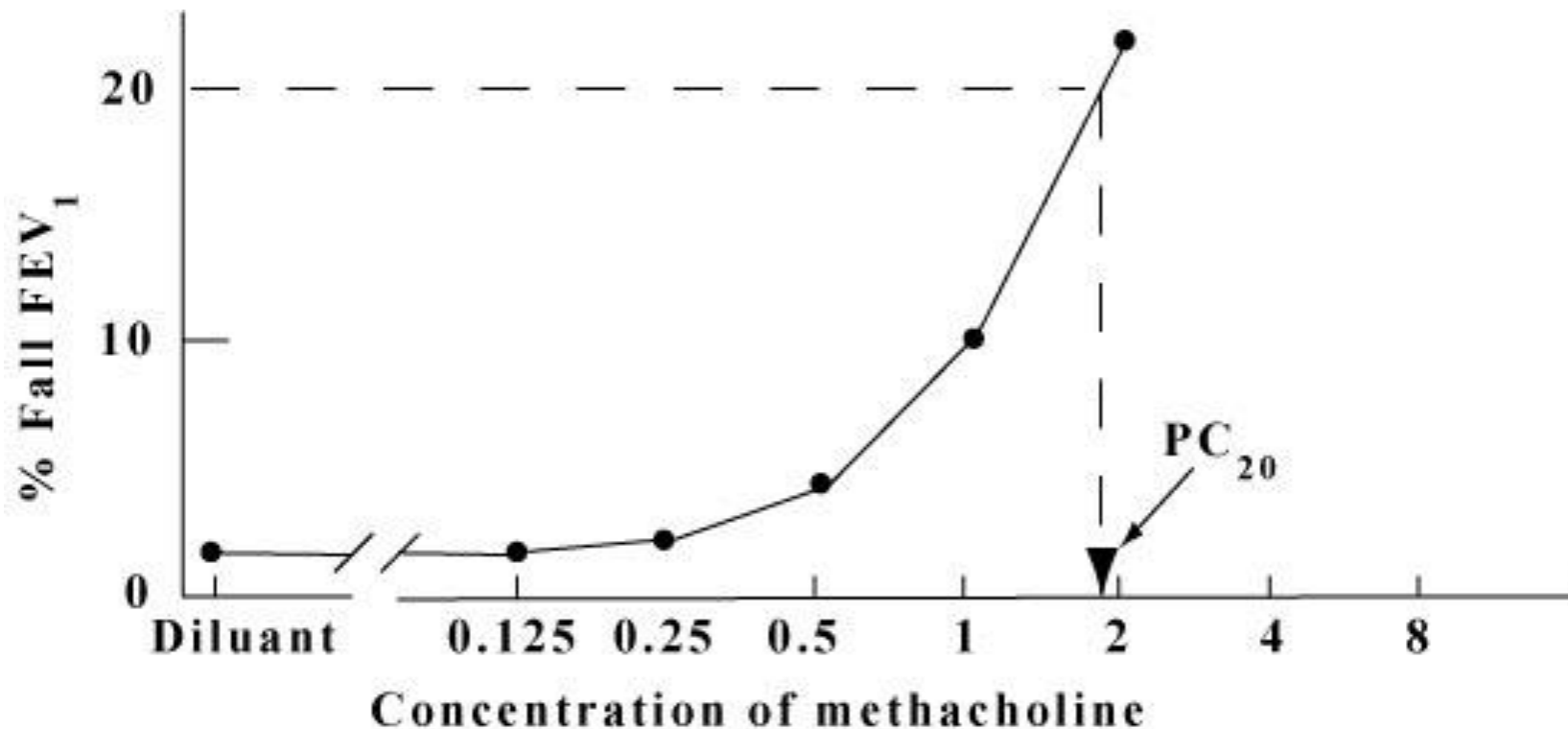
**Il est proposé d'exprimer le degré de réactivité bronchique par la Provocative Dose (PD), PD affectée du seuil de significativité de modification du paramètre mesuré.**

**PD20 : Dose de Mch réduisant le VEMS de 20%**



# PROCEDURE

## Calcul de PD20 : interpolation linéaire







# PROCEDURE

**Avant de laisser partir le patient : Test de réversibilité**

**inhalation de 400mcg de Salbutamol, attendre 15 min et nouveau VEMS**

**Renouveler si besoin pour obtenir un VEMS au moins égal à 90% du VEMS de base**

**Si besoin faire une nébulisation de béta2 et atropinique.**



## COMMENT TARIFIER ? QUEL EST LE COUT ?

- Prix de la MCH : **10,23 euros**
- Prix du Nébuliseur : **~ 1 E TTC** ( 50 neb.=52 E)
- Prix Dosimètre DTF: **1500 E HT**
- Code CCAM: **YYYY006** pratiqué en externe
- Tarif CCAM: **42,24 euros** tarif 2008
- En hospitalisation ,se met en acte associé avec spirometrie et alors n'a pas de tarif! (**GERD002**)
- Temps : environ **30 minutes**



# **Méthodologie des tests d'HRBNS**

**Protocoles courants dans la  
littérature anglo-saxonne**

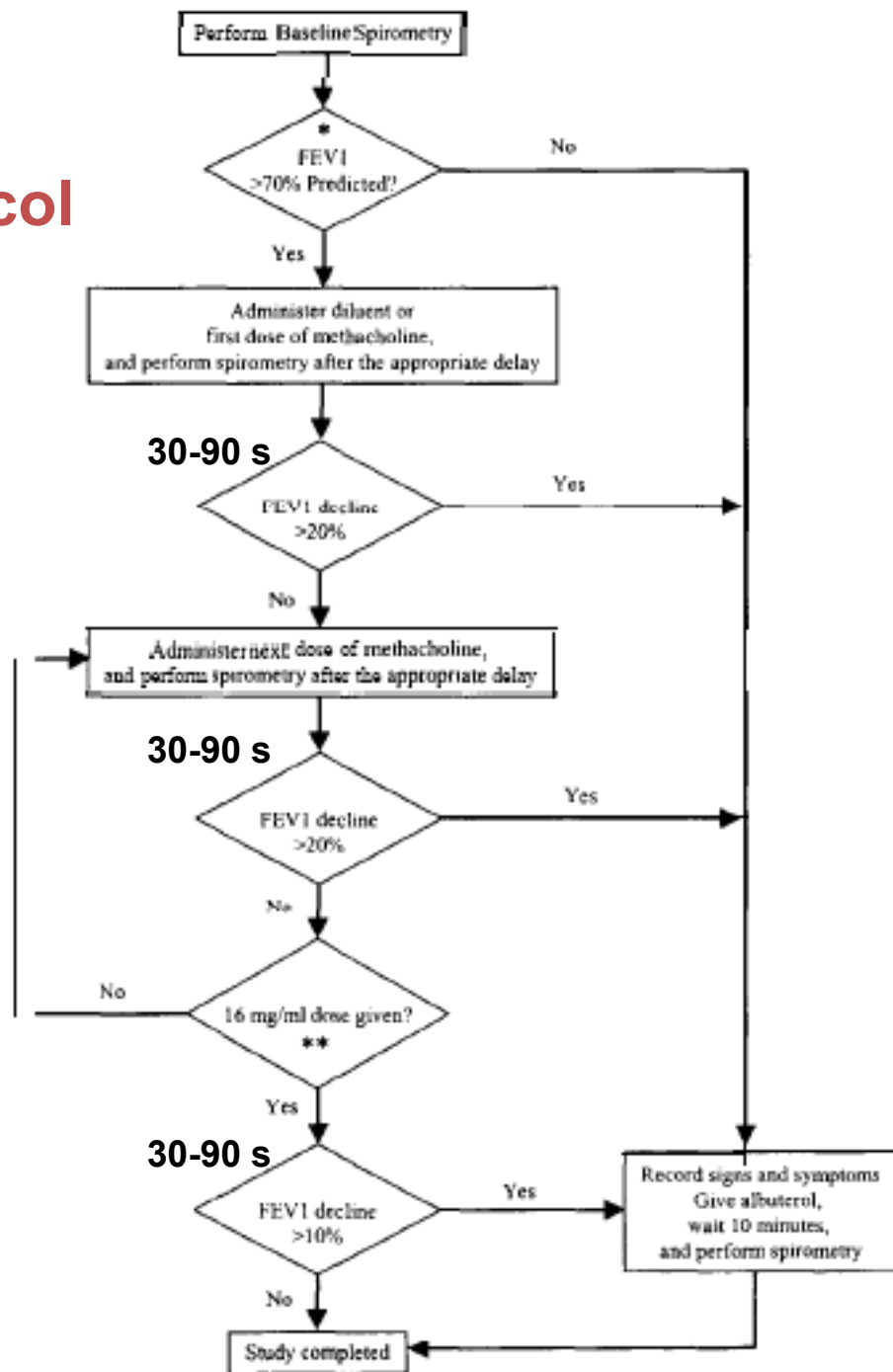
# ERS/ ATS : Aérosol en ventilation courante 2 minutes tidal breathing protocol

Output : 0.13 ml/min = 0.26 ml/dose

TABLE 4

DILUTION SCHEMES FOR THE TWO RECOMMENDED  
METHACHOLINE DOSING SCHEDULES

Label	Strength	Take	Add NaCl (0.9%)	Obtain Dilution
A. Dilution schedule <sup>a</sup> using 100-mg vial of methacholine chloride and the 2-min tidal breathing protocol				
100 mg	100 mg	6.25 ml		A: 16 mg/ml
	3 ml of dilution A	3 ml		B: 8 mg/ml
	3 ml of dilution B	3 ml		C: 4 mg/ml
	3 ml of dilution C	3 ml		D: 2 mg/ml
	3 ml of dilution D	3 ml		E: 1 mg/ml
	3 ml of dilution E	3 ml		F: 0.5 mg/ml
	3 ml of dilution F	3 ml		G: 0.25 mg/ml
	3 ml of dilution G	3 ml		H: 0.125 mg/ml
	3 ml of dilution H	3 ml		I: 0.0625 mg/ml
	3 ml of dilution I	3 ml		J: 0.031 mg/ml



# ERS / ATS : 2 minutes tidal breathing protocol

Output : 0.13 ml/min = 0.26 ml/dose

Concentration (mg/ml)	Dose délivrée (mg)	Dose cumulée, Ttot (mg)	Dose cumulée, 50% Ttot (mg)
0.031	0.008		
0.0625	0.016	0.024	0,012
0.125	0.032	0.048	0,024
0.25	0.065	0.097	0,0485
0.5	0.13	0.195	0,0975
1	0.26	0.39	0,195
2	0.52	0.78	0,39
4	1.04	1.56	0,78
8	2.08	3.12	1,56
16	4.16	6.24	3,12

**Dose totale inhalée ?**  
**Distribution de la dose ?**

# ERS / ATS : Five-breath dosimeter protocol

2 ml solution

5 inspirations profondes. Vol=45 µl

+/- apnée à CPT (ATS)

B. Optional dilution schedule using 100-mg vial of methacholine chloride and five-breath dosimeter protocol

100 mg	100 mg	6.25 ml	A: 16 mg/ml
	3 ml of dilution A	9 ml	B: 4 mg/ml
	3 ml of dilution B	9 ml	C: 1 mg/ml
	3 ml of dilution C	9 ml	D: 0.25 mg/ml
	3 ml of dilution D	9 ml	E: 0.0625 mg/ml

Concentration (mg/ml)	Dose (mg)	Dose cumulée (mg)
0.0625	0,0028	
0.25	0,011	0,014
1	0,045	0,056
4	0,18	0,225
16	0,72	0,9

ERS : PD20

ATS : PC20

**Dose totale très différente du protocole en ventilation courante**



# Programme

## **1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine**

- a) Aspects physiopathologiques
- b) Méthodologie
- c) Apport à la pratique clinique**

## **2. Les autres tests**

- a) Exercice
- b) Hyperventilation isocapnique
- c) Test au mannitol



**Quelle est la place du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic de l'asthme ?**



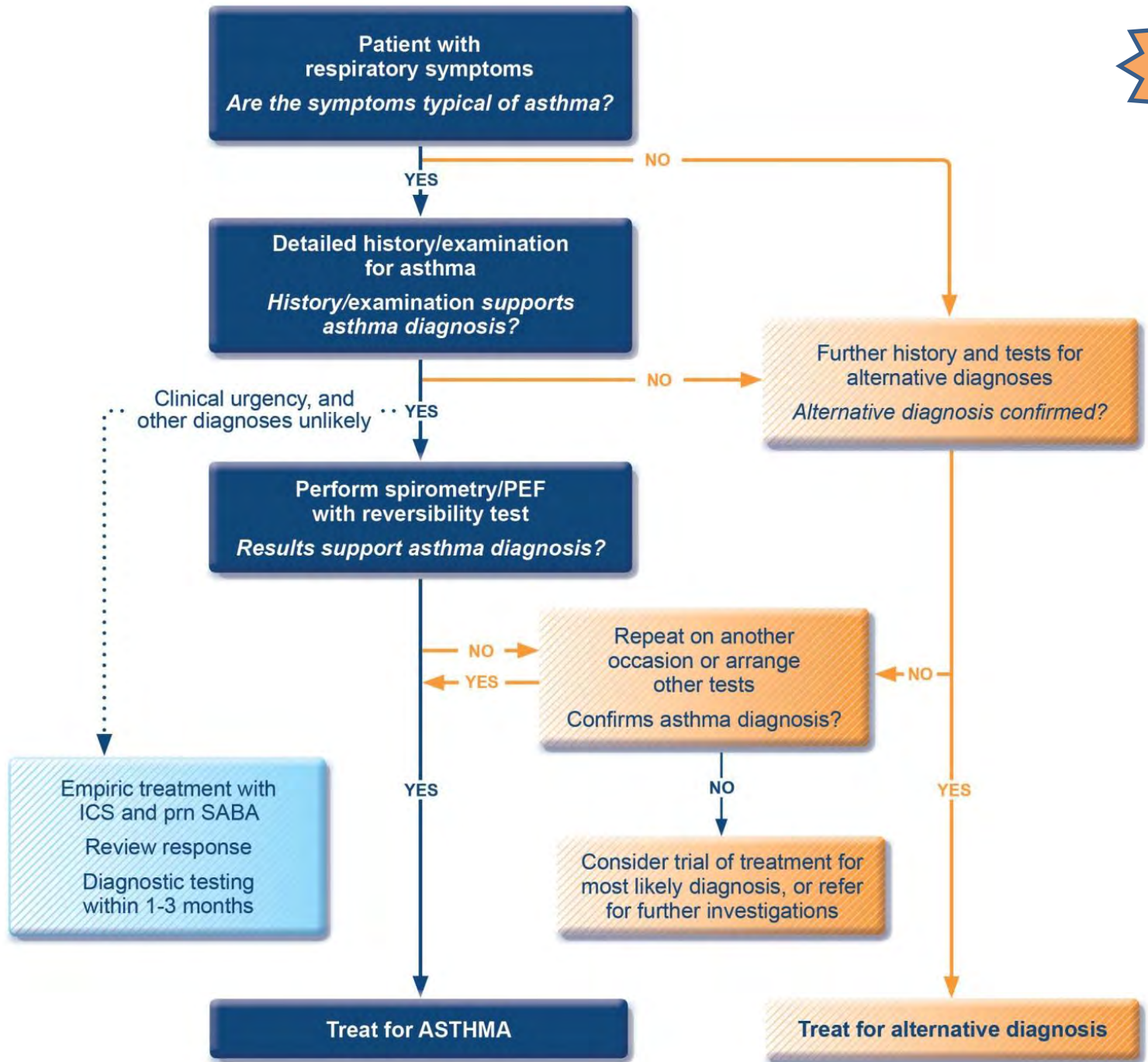


## Définition de l'asthme

Asthma is a heterogeneous disease usually characterized by chronic airway inflammation.

It is defined by the history of respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, **together with variable expiratory airflow limitation.**

*GINA 2014*





## Sensibilité de l'HRBNS pour l'asthme

- La sensibilité du test à la méthacholine est classiquement proche de 100 %
- Dans certaines études le diagnostic d'asthme est récusé en cas de test négatif ( $PC_{20} > 8$  ou  $16$  mg/ml, ou  $> 1600$   $\mu$ g pour la  $PD_{20}$  en dosimétrie)

→ Les données récentes de la littérature récusent cette notion

# Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma

K. W. McGrath<sup>1,3</sup> and J. V. Fahy<sup>2</sup>

27% de faux négatifs

Characteristics	N (%) or Mean±SD		P
	Positive PC <sub>20</sub> (n = 221)	Negative PC <sub>20</sub> (n = 83)	
Age	34.8±12.8	38.3±13.0	0.04
Female (gender)	151 (68)	63 (76)	0.25
Adult-onset asthma (≥ age 18)	58 (28)	39 (51)	<0.001
Lung function parameters			
FEV <sub>1</sub> % Predicted	85.3±14.5	96.2±12.4	<0.001
FVC% Predicted	96.7±13.8	99.2±12.8	0.16
FEV <sub>1</sub> to FVC Ratio	73.3±10.0	80.0±8.4	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> to FVC Ratio	54.1±1.6	70.5±2.7	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> % Predicted	59.5±23.3	81.2±24.4	<0.001
Normal lung function (FEV <sub>1</sub> ≥90%)	78 (35)	60 (72)	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio < 70% predicted	76 (34)	9 (11)	<0.001
FEF <sub>25-75</sub> < 70% predicted	152 (69)	28 (34)	<0.001
Smoking history*			
Never	84 (38)	34 (43)	0.24
< 1 pack-year	84 (38)	23 (29)	
1–10 pack-years	53 (24)	22 (28)	
Weekly albuterol use	158 (71)	40 (48)	<0.001
Weekly symptoms	172 (78)	50 (60)	0.12
Prescribed an inhaled corticosteroid	107 (48)	15 (18)	<0.001

Table 2. Logistic regression model for predictors of misdiagnosed asthma (n = 83)

Outcomes and interactions	OR	95% Confidence interval		P
		Lower	Upper	
Adult-onset asthma (≥ age 18)	3.10	1.69	5.70	<0.001
FEV <sub>1</sub> ≥90% predicted	5.22	2.81	9.73	<0.001
No history of exacerbation requiring oral steroids	0.52	1.05	3.74	0.03

Overall model  $\chi^2$  likelihood ratio 55.27, df = 3,  $P < 0.001$ .

FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s.

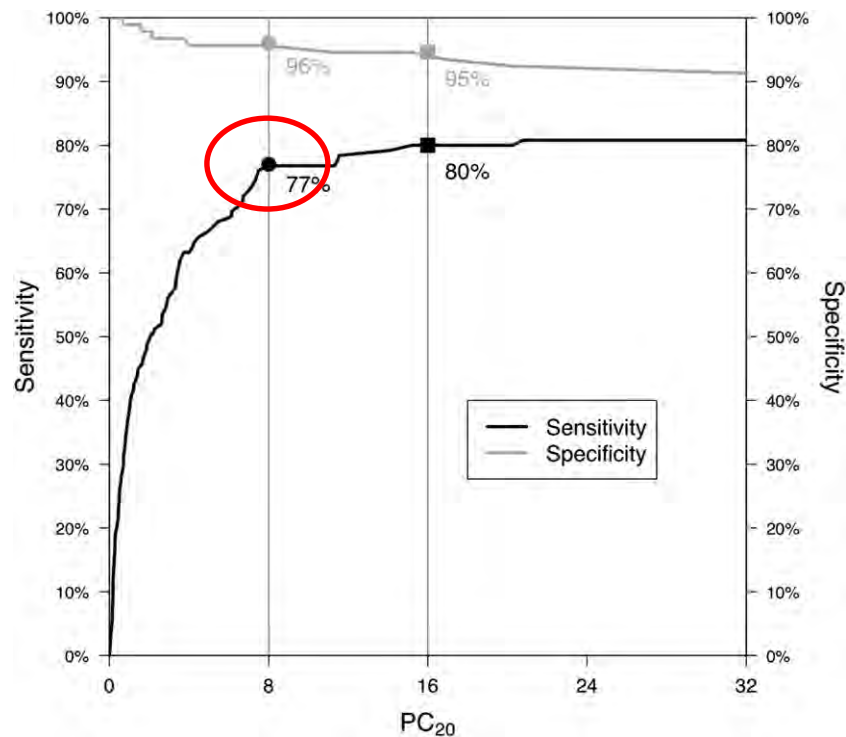
# Methacholine challenge test: Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications

Kaharu Sumino, MD, MPH,<sup>a</sup> Elizabeth A. Sugar, PhD,<sup>b</sup> Charles G. Irvin, PhD,<sup>c</sup> David A. Kaminsky, MD,<sup>c</sup> Dave Shade, JD,<sup>b</sup> Christine Y. Wei, MS,<sup>b</sup> Janet T. Holbrook, PhD, MPH,<sup>b</sup> Robert A. Wise, MD,<sup>d</sup> and Mario Castro, MD, MPH,<sup>a</sup> for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers\* *St Louis, Mo, Baltimore, Md, and Burlington, Vt*

**TABLE III.** Comparison of the characteristics of asthmatic participants with positive and negative MCT results

	Positive MCT result (n = 96)	Negative MCT result (n = 29)	P value
<b>Atopy</b>			
Median total no. of positive allergy skin test results	4 (0-14)	3 (0-14)	.113
≥1 Positive allergy skin test results	84 (88)	18 (62)	.005
<b>Lung function</b>			
Percent predicted FEV <sub>1</sub>	87.1 ± 11.9	93.8 ± 10.8	.003
Percent predicted FVC	96.4 ± 12.2	98.2 ± 10.3	.486
Peak flow (L/min)	418.6 ± 79.7	394.1 ± 98.8	.234
<b>Asthma characteristics</b>			
Family history of asthma	61 (64)	18 (62)	>.999
Median age of onset (y)	11.5 (1-53)	10.0 (1-52)	.495
<b>Asthma treatment (%)</b>			
ICS/LABA combination	54 (56)	19 (65)	.311
ICS alone	33 (34)	6 (21)	
No ICS	9 (10)	4 (14)	
Antileukotriene alone or in combination	19 (20)	11 (38)	.079
<b>Asthma control</b>			
Use of daily SABA	23 (24)	4 (14)	.364
Mean ACQ	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.6	.268
Urgent care visit in 12 mo	29 (30)	7 (24)	.69
Prednisone burst in 12 mo	22 (23)	6 (21)	.998

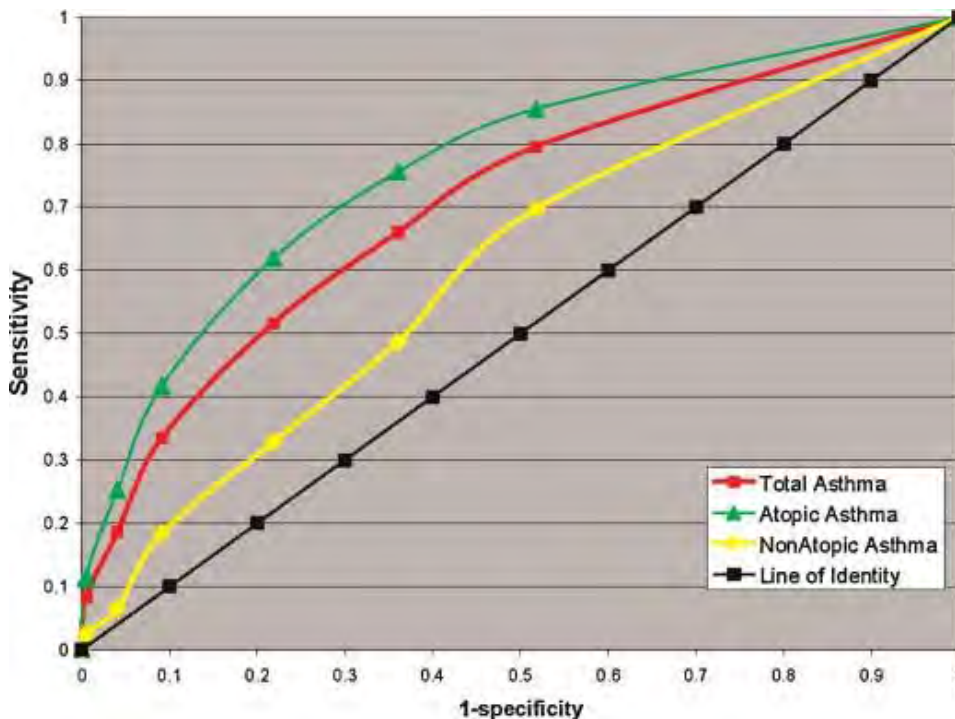
23 % de faux négatifs



*Sumino et al. JACI 2012*

# Diagnosing Asthma in Children: What is the Role for Methacholine Bronchoprovocation Testing?

- 215 enfants asthmatiques vs 197 enfants sains
- Comparables age, taille, poids ...



**TABLE 4—Sensitivity and Specificity With Increasing Doses of Methacholine Using Physician Diagnosis as the Gold Standard**

PC20 (mg/ml)	≤0.25	≤0.50	≤1.0	≤2.0	≤4.0	≤8.0
<b>Atopic boys</b>						
Sensitivity	16	26	43	<b>67</b>	78	<b>89</b>
Specificity	100	95	88	<b>75</b>	58	44
<b>Nonatopic boys</b>						
Sensitivity	0	5	17	36	43	<b>64</b>
Specificity	100	95	88	75	58	44
<b>Atopic girls</b>						
Sensitivity	4	23	40	54	<b>71</b>	<b>79</b>
Specificity	99	97	94	81	<b>69</b>	55
<b>Nonatopic girls</b>						
Sensitivity	6	9	21	29	56	<b>77</b>
Specificity	99	97	94	81	69	53

Bold values indicates the best combination of sensitivity and specificity. Nonatopic boys did not have a “best” combination.

Equivalent PD20 : 800-1600 µg

*Liem et al. Pediatric pulm 2008*





**La sensibilité du test à la méthacholine est  
insuffisante pour éliminer formellement un asthme**



**Quelle est la valeur d'un test positif pour  
confirmer le diagnostic d'asthme ?**

**Quand proposer un test de provocation non  
spécifique pour le diagnostic de l'asthme ?**



## Spécificité de l'HRBNS pour l'asthme

- La prévalence de l'HRBNS est très élevée dans la population générale, et au moins double de celle de l'asthme (8 à 20% selon les études)

*Crapo et al et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. AJRCCM*

- Différentes pathologies respiratoires et extra respiratoires peuvent entraîner une HRBNS (BPCO, mucoviscidose, rhinite, obésité, infection virale, maladie inflammatoire digestive, insuffisance cardiaque gauche)
- La spécificité du test de provocation à la méthacholine est dans toutes les études de l'ordre de 50 %.



## Spécificité de l'HRBNS pour l'asthme

- La valeur diagnostique positive du test à la méthacholine est différente selon le niveau d'HRBNS
- La spécificité du test est très élevée en cas d'HRBNS importante
- Sp et VPP proche de 100% pour une  $PC_{20} < 1$  mg/ml

*Cockroft Chest 2010*

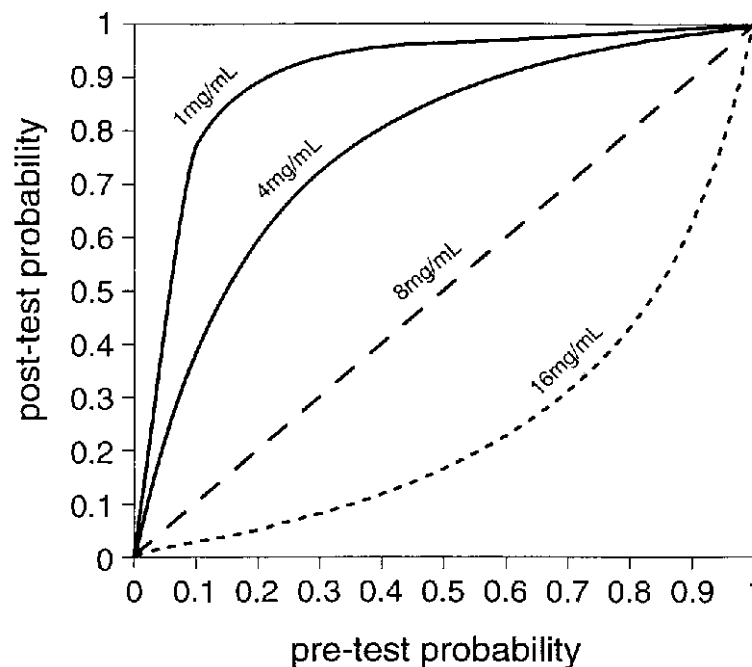


**Si l'HRB est importante ( $PD_{20} < 200 \mu\text{g}$ ),  
la probabilité d'asthme est très élevée**



## Interprétation de l'HRBNS

### Analyse tenant compte du niveau d'HRBNS et de la probabilité clinique pré test



Probabilité pré et post test d'asthme après un test de mesure de l'HRBNS avec 4 valeurs de PC<sub>20</sub>.





## Quand proposer un test à la méthacholine ?

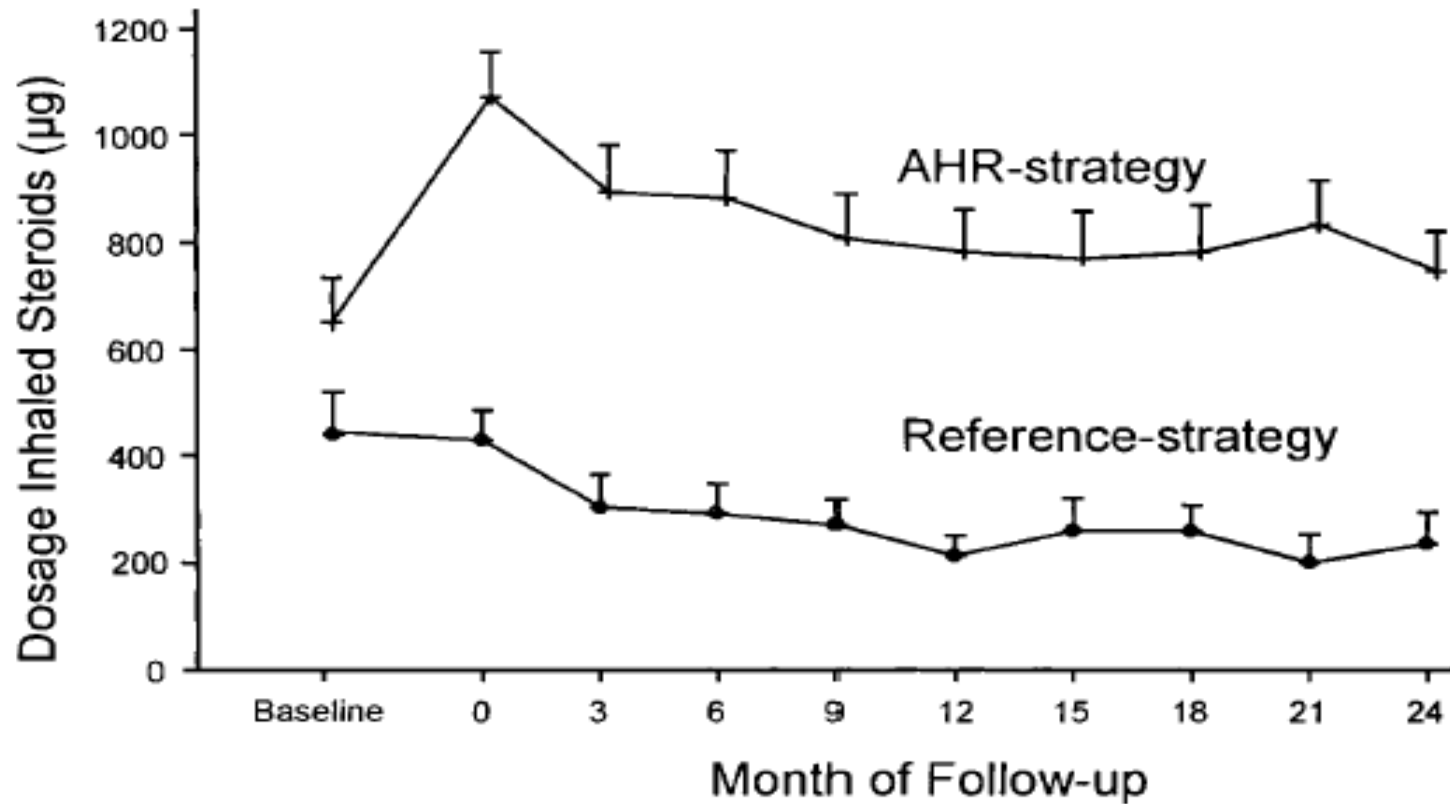
**Le test de provocation bronchique à la méthacholine est recommandé devant une probabilité pré test d'asthme intermédiaire**

**Le test n'est pas recommandé en cas de suspicion clinique forte ou faible d'asthme (hors suspicion d'asthme professionnel)**



**La mesure de l'HRBNS est-elle un outil de suivi  
des patients asthmatiques ?**

# Mesure de l'HRB dans le suivi d'un asthme



# Mesure de l'HRB dans le suivi d'un asthme

- Stratégie identique

466 sujets >12 ans, suivis 40 semaines

Pas de différence dans le groupe « HRB »

*Koenig SM, Respir Med, 2006*

- 1 étude pédiatrique (N=210, prospective, randomisée) : pas de bénéfice à une stratégie basée sur l'HRB *Nuijsink, ERJ, 2007*



**Il n'est pas recommandé de mesurer l'hyperréactivité  
bronchique non spécifique dans le suivi des patients  
asthmatiques (hors asthme professionnel)**



**Faut-il limiter la réalisation du test de provocation bronchique non spécifique aux patients non traités par les CSI ?**





## **HRBNS et corticoïdes inhalés**

- **Le test à la méthacholine est en principe effectué avant le diagnostic définitif d'asthme donc avant traitement ...**
- **Chez des patients naïfs de corticoïdes, la diminution de l'HRBNS est en moyenne de une dose doublante après 2 à 8 semaines de traitement par un corticoïde inhalé**



## **HRBNS et corticoïdes inhalés**

**Aucune justification clinique à ce test si association d'un  
contexte clinique évocateur et d'une bonne réponse clinique  
et fonctionnelle aux CSI (= probabilité clinique forte)**



- **Compte tenu de l'impact potentiel des CSI sur l'HRB, il est préférable d'effectuer le test avant mise en œuvre de la corticothérapie inhalée.**
- **Si celle-ci est déjà introduite, il est préférable de l'interrompre et de respecter un délai d'au moins 3 semaines avant de réaliser le test de provocation.**



## Apport de l'HRBNS dans l'asthme

### Rappel des points clés

- **Evaluer la probabilité pré test d'asthme**
- **Bonne sensibilité avec une VPN élevée ( $PC_{20} > 16$  mg/ml)**
- **Un test négatif n'exclut pas le diagnostic d'asthme surtout si symptômes compatibles**
- **Très bonne spécificité et VPP si test + avec  $PC_{20} < 1$  mg/ml**
- **Aucun intérêt dans le suivi des patients asthmatiques**
- **Arrêter les corticoïdes 3 semaines avant le test**



## Apport de l'HRBNS en pratique clinique Cas de l'asthme professionnel

- **Un test de provocation bronchique non spécifique peut être utile pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel**
- **La variabilité de l'HRBNS pendant et au décours d'une période d'exposition professionnelle peut aider au diagnostic d'asthme professionnel**
- **Lorsqu'un test de provocation spécifique est réalisé et est négatif, la majoration de l'HRBNS au décours est en faveur du diagnostic d'asthme professionnel**
- **La mesure de l'HRBNS peut avoir un intérêt pour le suivi des patients, après éviction de l'exposition professionnelle**

# CAS CLINIQUES

**JFD**



Nom: FLORE  
 Identification: M. BOKOUABASSA

Prénom: FLORE  
 Opérateur: M. BOKOUABASSA

# Faut-il réaliser le test MCH ?

Examen réalisé le : **Date** 30/10/06 **Heure** 16:08:29 **Poids** 41 kg **Taille** 152 cm

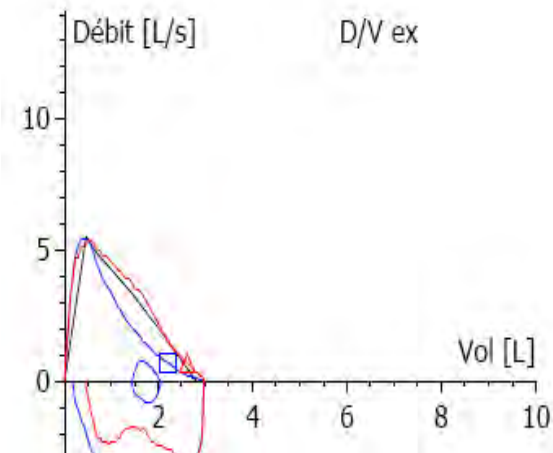
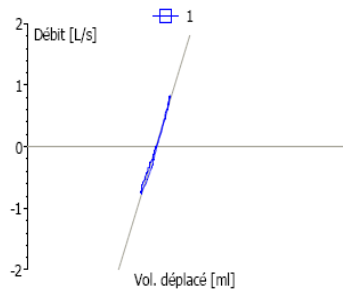
## 16 ans. Dyspnée sifflante intermittente, soulagée par la ventoline

### DEBITS / VOLUMES MOBILISABLES

		LIN	Mesure	%norme	post BD	%norme	%réponse BD
CVF	[L]	2.21	2.95	106	2.95	106	0
CVL	[L]	2.30	2.95	104	2.95	104	0
VEMS	[L]	1.84	2.17	91	2.58	109	19
VEMS / CVF	[%]	75.23	73.49	87	87.35	104	19
VEMS / CVL	[%]	75.23	73.49	87	87.35	104	19
CI	[L]	1.40	2.07	108			
VRE	[L]	0.60	0.88	95			
DEMM 25-75	[L/s]	1.97	1.60	53	2.96	98	85
DEM 75	[L/s]	3.23	4.21	87	4.92	102	17
DEM 50	[L/s]	2.31	1.92	56	3.48	102	82
DEM 25	[L/s]	1.03	0.67	38	1.41	80	111
DEP	[L/s]	3.63	5.42	99	5.32	97	-2

### RESISTANCE DES VOIES AERIENNES

		Mesure	%norme
sRaw	[kPa*S]	1.37	270.9
Raw	[kPa*s/L]	0.63	231.9



# Cas cliniques

## Comment interpréter...

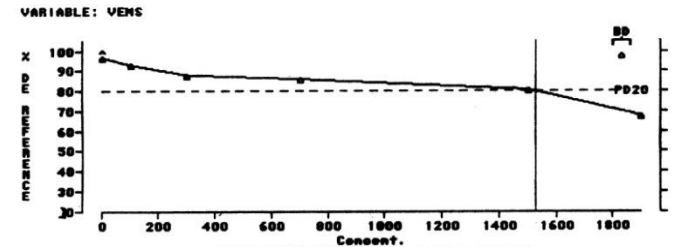
- Dyspnée sifflante intermittente, soulagée par la ventoline ?

- Dyspnée paroxystique de repos et d'effort, avec palpitations, sensation vertigineuse et paresthésies péribuccales ?

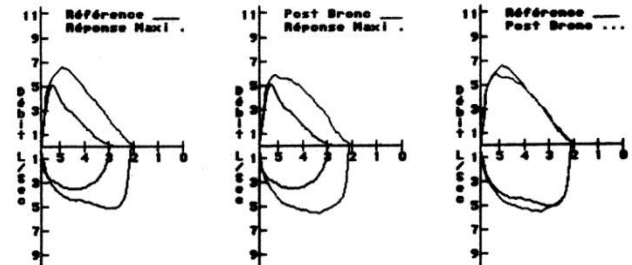
A **PD20=1500 Ug**

### TEST DE PROVOCATION A LA METACHOLINE

NIVEAU		Théo	Référ.	%Théo	RepMax	%Modif	PostBD
Dose cumulée (µg)					1900.00		
SPIROMETRIE							
CVF (L)		3.97	3.77	95	2.95	-22	3.75
VEMS (L)		3.48	3.35	96	2.27	-32	3.29
DPE (L/sec)		7.46	6.57	88	5.09	-23	5.83
DEM25-75 (L/sec)		4.22	4.04	96	0.53	-87	3.97



SENSITIVITE	
PD20VENS	DOSE: 1526.08 µg/
REACTIVITE	
Coefficient α = 0.8	



# Cas cliniques

## Comment interpréter...

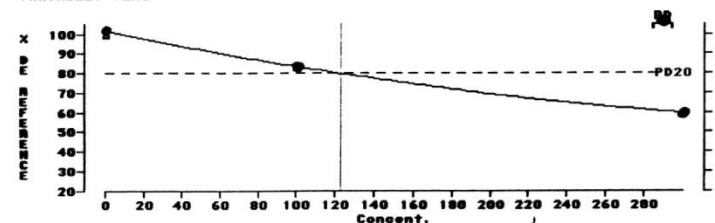
45 ans, sous beta bloquants.

Dyspnée d'effort et toux sèche épisodique.

### TEST DE PROVOCATION A LA METACHOLINE

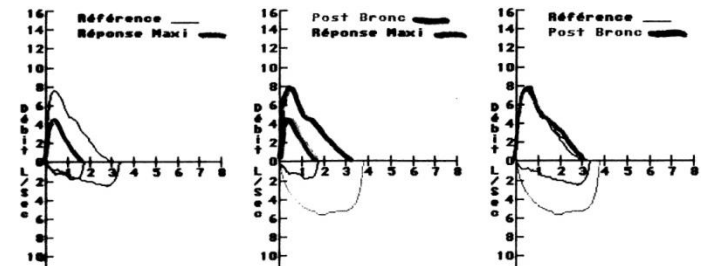
NIVEAU		Théo	Référ.	%Théo	RepMax	%Modif	PostBD
Dose cumulée (µg)					300		
<b>SPIROMETRIE</b>							
CVF (L)		4.96	3.16	64	1.80	-43	3.40
VEMS (L)		4.27	2.65	62	1.58	-40	2.85
DPE (L/sec)		9.77	7.56	77	4.54	-40	7.96
DEM25-75 (L/sec)		5.18	2.91	56	0.00	-100	3.72

VARIABLE: VEMS



SENSITIVITE	
PD20VEMS	DOSE: 123.00 µg/m
REACTIVITE	

PD20 = 120 U<sub>g</sub>





# Programme

1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine
  - a) Aspects physiopathologiques
  - b) Méthodologie
  - c) Apport à la pratique clinique
  
2. **Les autres tests**
  - a) **Exercice**
  - b) Hyperventilation isocapnique
  - c) Test au mannitol



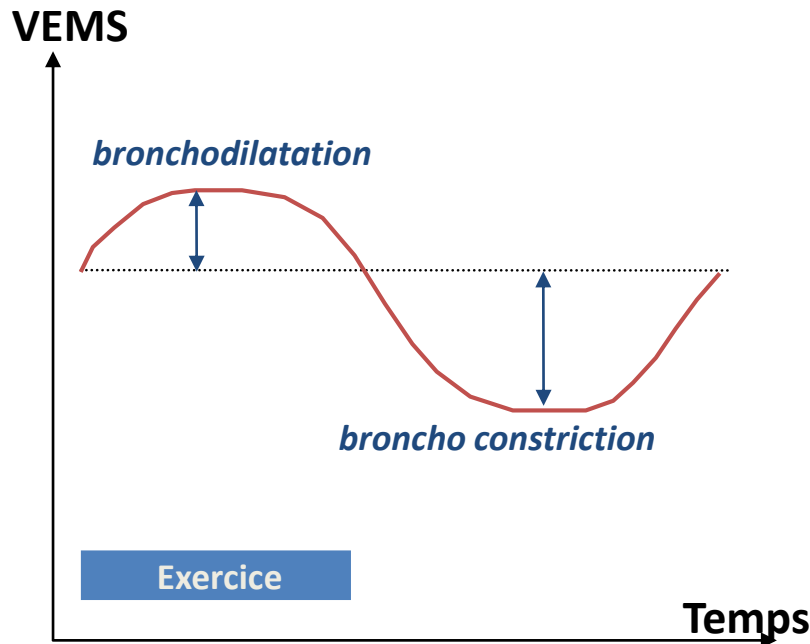
# Définition de L'asthme induit par l'exercice (AIE)

- **Syndrome clinique**, lié à une obstruction bronchique transitoire (qq.min), consécutive à un exercice physique (intense), survenant habituellement **après** l'arrêt de l'effort
- Gène respiratoire ,Sifflements, Toux
- La **bronchoconstriction** fait suite à la **bronchodilatation** physiologique présente pendant l'effort

**= Différent de l'asthme allergique**



# AIE : Physiopathologie



## Physiopathologie « discutée »

Théorie  
thermique

Variations  
thermiques des  
voies aériennes

Théorie  
osmotique

Déshydratation  
des voies  
aériennes

hyperpnée  
(respiration buccale)





## Diagnostic de l'AIE

**En cas de bronchoconstriction induite à l'exercice isolée (c'est à dire, en cas de symptômes respiratoires uniquement liés à l'effort), a fortiori chez le sportif, l'absence de spécificité de la symptomatologie clinique d'exercice impose le recours systématique à un test de provocation bronchique.**



## Diagnostic de l'AIE

**En cas de symptômes respiratoires isolés à l'exercice, il est recommandé de réaliser un test de provocation bronchique indirect (test d'exercice en laboratoire, test de terrain, test d'hyperventilation isocapnique en particulier) plutôt qu'un test à la méthacholine**



## Test d'effort pour recherche d'AIE

**Le test d'exercice en laboratoire doit correspondre à la réalisation d'un effort intense sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant d'une durée de 8 minutes, avec inhalation d'un air sec.**

## Test d'effort pour recherche d'AIE

- Cycloergomètre ou tapis roulant
- 6-8 minutes
- Surveillance continue FC (<40 ans) ou ECG (>40 ans)
- Critère de jugement : VEMS (recommandé) ou DEP
- Air sec (Humidité relative < 50% entre 20 et 25°C)
- Charge maximale choisie pour atteindre 40-60% de VMM

Temps (min)	Charge (%max)
1	60%
2	75%
3	90%
4-8	100%

2 mesures de VEMS à 1, 3, 5, 7, 10, 15 minutes  
Administration systématique d'un bronchodilatateur

Réponse anormale si chute VEMS  $\geq$  10%



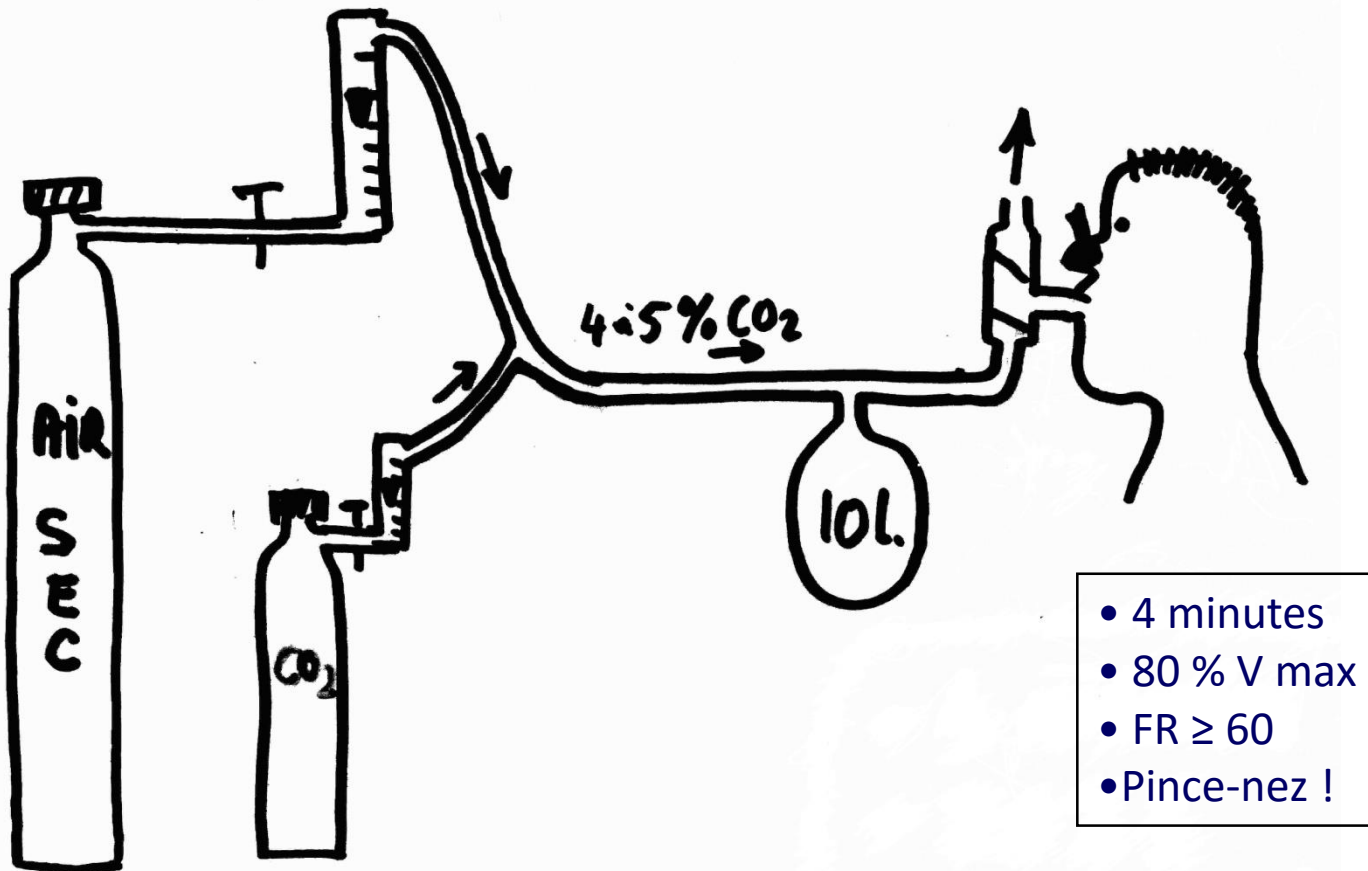
# Programme

1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine
  - a) Aspects physiopathologiques
  - b) Méthodologie
  - c) Apport à la pratique clinique
  
2. **Les autres tests**
  - a) Exercice
  - b) **Hyperventilation isocapnique**
  - c) Test au mannitol

## Recherche d'AIE

### Test d'hyperventilation isocapnique

#### Principe



Critères de jugement = épreuve d'exercice

# Programme

1. Le test de provocation non spécifique à la méthacholine
  - a) Aspects physiopathologiques
  - b) Méthodologie
  - c) Apport à la pratique clinique
  
2. **Les autres tests**
  - a) Exercice
  - b) Hyperventilation isocapnique
  - c) **Test au mannitol**



# Test au mannitol



**Mécanisme : hyperosmolarité de la muqueuse**

**Performance diagnostique ?**

**Toux +++**

**Plus commercialisé depuis mai 2014...**

# **Hyperréactivité bronchique spécifique( HRBS)**

- Test provocation bronchique aux allergènes
- Tests « réalistes » pour diagnostic d'asthme professionnel
- Réservés à centres spécialisés**

# TEST à la FARINE

Test de  
provocation  
bronchique  
spécifique

LE SAGAS





---

# Test à la méthacholine

## Conclusion & messages-clés

- Le VEMS est le critère de jugement préférentiel
- Le protocole de mesure doit inclure la réalisation d'inspirations profondes
- La calibration régulière du dosimètre par double pesée est indispensable
- La dose maximale administrée est de 1600  $\mu\text{g}$  (2400  $\mu\text{g}$  si VEMS de base  $> 4\text{l}$ )
- L'HRB doit être quantifiée par la mesure de PD20, qui doit être communiquée



# Test à la méthacholine

## Conclusion & messages-clés

**N=10 asthmatiques asymptomatiques**

- **Indication : Diagnostic positif de l'asthme en cas de probabilité clinique intermédiaire**
- **Interprétation :**
  - **PD20 < 200 µG : Asthme très probable**
  - **200µg < PD20 < 1600-2400µg : Selon la probabilité clinique**
  - **PD20 > 1600-2400 µg : L'asthme n'est pas éliminé**
- **Les tests indirects (exercice, hyperventilation isocapnique) sont à préférer au test à la méthacholine en cas de suspicion d'asthme induit par l'exercice exclusif**