



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire



Guidelines for methacholine provocation testing

L. Plantier^{a,*}, N. Beydon^b, A. Chambellan^c,
B. Degano^d, C. Delclaux^e, J.-D. Dewitte^f,
A.T. Dinh-Xuan^g, G. Garcia^h, C. Kauffmannⁱ,
C. Paris^j, T. Perez^k, M. Poussel^l, B. Wuyam^m,
F. Zerah-Lancnerⁿ, B. Chenuel^l,
pour le groupe Fonction de la SPLF

^a CEPR/Inserm UMR1100, CHRU de Tours, service de pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, université François-Rabelais, 37044 Tours cedex 9, France

^b Unité fonctionnelle d'exploration fonctionnelle respiratoire et du sommeil, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

^c Inserm UMR1087, explorations fonctionnelles et réhabilitation respiratoire, l'institut du thorax, CHU, 44093 Nantes cedex 1, France

^d Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France

^e Inserm U1141, DHU PROTECT, service de physiologie explorations fonctionnelles pédiatriques-CPPS, AP-HP, hôpital Robert-Debré, université Paris Diderot, 75019 Paris, France

^f Santé au travail-laboratoire d'étude et de recherche en sociologie, UFR médecine et sciences de la santé, université de Bretagne occidentale, 29238 Brest cedex 3, France

^g Service de physiologie-explorations fonctionnelles, université Paris Descartes, AP-HP, hôpital Cochin, 75014 Paris, France

^h Service de physiologie, Inserm UMR999, AP-HP, hôpital de Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

ⁱ Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, CHU, 63000 Clermont-Ferrand, France

^j EA7892, service de pathologie professionnelle, université de Lorraine, CHU de Nancy, 54500 Vandœuvre-Les-Nancy, France

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et explorations fonctionnelles respiratoires, CHRU de Tours, hôpital Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.

Adresse e-mail : laurent.plantier@univ-tours.fr (L. Plantier).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.010>

0761-8425/© 2018 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^k Clinique de pneumologie, centre de compétences maladies pulmonaires rares, CHRU de Lille, hôpital Albert-Calmette, 59037 Lille, France

^l Antenne médicale de prévention du dopage, EA 3450, service des examens de la fonction respiratoire et de l'aptitude à l'exercice médecine du sport, CHRU de Nancy Brabois, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^m Laboratoire HP2, Inserm 1042, service sport et pathologies, CHU de Grenoble, hôpital Sud, 38130 Echirolles, France

ⁿ Service de physiologie-explorations fonctionnelles, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, 94000 Créteil, France

Reçu le 13 octobre 2017 ; accepté le 15 février 2018

Disponible sur Internet le 7 août 2018

MOTS CLÉS

Méthacholine ;
Provocation
bronchique ;
Asthme

Résumé Le test de provocation bronchique à la méthacholine est couramment utilisé pour la prise en charge de l'asthme. Le groupe de travail « Fonction Respiratoire » de la SPLF propose ici une série de recommandations concernant la réalisation et l'interprétation de ce test, élaborées dans l'esprit de la méthodologie proposée par la Haute Autorité de santé. Les thèmes abordés sont le choix des critères de jugement, la gestion des inspirations profondes, ainsi que la place du test dans la prise en charge de l'asthme, de l'asthme induit par l'exercice et de l'asthme professionnel.

© 2018 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Methacholine;
Bronchial
provocation;
Asthma

Summary Bronchial challenge with the direct bronchoconstrictor agent methacholine is commonly used for the diagnosis of asthma. The "Lung Function" thematic group of the French Pulmonology Society (SPLF) elaborated a series of guidelines for the performance and the interpretation of methacholine challenge testing, based on French clinical guideline methodology. Specifically, guidelines are provided with regard to the choice of judgment criteria, the management of deep inspirations, and the role of methacholine bronchial challenge in the care of asthma, exercise-induced asthma, and professional asthma.

© 2018 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

MOI	margelle infra-orbitaire
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CVF	Capacité vitale forcée
HRBN5	Hyperréactivité bronchique non spécifique
CP20	Concentration de l'agent bronchoconstricteur induisant une variation ≥ 20 % du paramètre mesuré. En l'absence de précision, il s'agit par défaut du VEMS
DP20	Dose de l'agent bronchoconstricteur induisant une variation ≥ 20 % du paramètre mesuré. En l'absence de précision, il s'agit par défaut du VEMS
RADS	Syndrome ou asthme induit par les irritants (<i>Reactive airways dysfunction</i>)
Raw	Résistance des voies aériennes mesurée par pléthysmographie corporelle
Rint	Résistance des voies aériennes mesurées par la technique des interruptions
Rsr	Résistance du système respiratoire mesurée par les oscillations forcées
sGaw	Conductance spécifique des voies aériennes mesurée par pléthysmographie corporelle

sRaw	Résistance spécifique des voies aériennes mesurée par pléthysmographie corporelle
VEMS	Volume expiré maximal en une seconde
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
Xsr	Réactance du système respiratoire mesurée par les oscillations forcées

Préambule

Le principe général des tests de provocation bronchique non spécifique consiste en l'administration par voie inhalée de doses ou concentrations croissantes d'une substance induisant de façon directe la contraction du muscle lisse bronchique, avec pour conséquences des modifications du calibre des voies aériennes, une augmentation de leur résistance, et une diminution du débit gazeux au travers de celles-ci [1]. L'agent bronchoconstricteur de loin le plus communément utilisé dans le cadre des tests de provocation bronchique non spécifique est la méthacholine, un analogue stable de l'acétylcholine. Une réponse bronchoconstrictrice pour des doses inhalées de méthacholine

n'induisant pas de modification significative des paramètres physiologiques respiratoires chez les sujets sains définit l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS), par opposition à l'HRB spécifique qui teste l'effet d'une molécule spécifique à laquelle le sujet est exposé. En France, il est habituel d'administrer la méthacholine de façon discontinue à l'aide d'un nébuliseur dosimétrique, et de chiffrer la dose totale administrée. Le présent texte se limite donc à cette méthode, sans pour autant récuser les procédures reposant sur l'administration continue ou discontinue de solutions de concentration croissante de l'agent bronchoconstricteur. À titre d'information, un tableau rapportant la correspondance des doses cumulées de méthacholine délivrées par les principales procédures d'administration est fourni dans l'Annexe 1.

En France, la méthacholine est produite et commercialisée par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris. Sa distribution est limitée aux centres hospitaliers publics ou privés. La survenue d'un bronchospasme sévère à l'occasion d'un test de provocation à la méthacholine paraît extrêmement rare. Ainsi, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté dans le cadre de grandes cohortes telles que l'*European Community Respiratory Health Survey* ayant inclus 13161 sujets [2], ou le *Lung Health Research Group* ayant inclus 5877 sujets [1]. La survenue de symptômes respiratoires à distance d'un test à la méthacholine a été rapportée [3] ; on peut donc en informer le patient. Il est habituel d'administrer un bronchodilatateur de courte durée d'action après un test de provocation à la méthacholine.

Depuis la publication des précédentes recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) concernant les explorations fonctionnelles respiratoires [2], des données nouvelles ont été rapportées concernant les conditions de réalisation et d'interprétation du test de provocation bronchique à la méthacholine. Le présent travail a donc été mené dans un souci d'actualisation. Ces recommandations pour la pratique cliniques ont pour objectif d'aider à la prise de décision dans le choix des soins, d'harmoniser les pratiques et de réduire les actes inutiles, conformément aux objectifs décrits par la Haute autorité de santé (HAS).

Méthodologie d'élaboration des recommandations

La méthodologie utilisée pour l'élaboration du présent document est conforme à celle décrite par la HAS dans son document de référence sur l'élaboration de Recommandations pour la Pratique Clinique [3]. Elle correspond à la collaboration d'une part d'un groupe de travail organisé en sous-groupes thématiques sous la responsabilité d'un ou plusieurs coordonnateurs, correspondant aux auteurs du texte, et d'autre part d'un groupe de relecture extérieur au groupe de travail. Les 19 membres du groupe de lecture étaient le Dr Pascal Andujar (Créteil), le Dr Marie-Thérèse Antonini (Limoges), le Dr Marie-Hélène Becquemin (Paris), le Pr Helmi Ben Saad (Sousse, Tunisie), le Pr Patrick Berger (Bordeaux), le Pr Marcel Bonay (Boulogne), le Pr Arnaud Bourdin (Montpellier), le Dr Laurent Boyer (Créteil), le Pr Dominique Choudat (Paris), le Dr Jean-François Dessanges (Sceaux), le Pr Alain Didier (Toulouse), le Dr Remi Gauthier

(Amiens), le Dr Stéphanie Guillot (Rennes), le Pr Antoine Magnan (Nantes), le Pr Roger Marthan (Bordeaux), le Pr Hervé Normand (Caen), le Pr Nicolas Paleiron (Brest), le Pr Chantal Raheison (Bordeaux) et le Pr Nicolas Roche (Paris).

L'élaboration des recommandations a correspondu à la succession de 6 phases incluant une phase d'identification des problématiques et des questions traitées, sous la responsabilité du groupe de travail plénier, une phase de revue de la littérature, sous la responsabilité des sous-groupes thématiques, une phase de rédaction d'une version préliminaire des recommandations accompagnée d'un argumentaire scientifique incluant une synthèse critique de la littérature et l'avis du groupe de travail, sous la responsabilité des coordonnateurs des sous-groupes thématiques, une phase de lecture, effectuée par voie de courrier électronique sous la responsabilité du groupe de lecture, une phase d'analyse des réponses du groupe de lecture par le groupe plénier, enfin une phase de finalisation aboutissant au document présenté. Les recommandations étaient cotées G1 en cas de preuve scientifique établie, G2 en cas de niveau de preuve intermédiaire, ou G2-avis d'expert en présence d'un faible niveau de preuve. Après intervention du groupe de lecture, les propositions de recommandations fondées sur un niveau de preuve élevé (grade G1) ont été modifiées en tenant compte des commentaires émis pour en améliorer la forme. Les propositions de recommandations fondées sur un niveau de preuve faible (grade G2 ou accord d'experts) ont été retenues si au moins 90 % des réponses du groupe de lecture correspondaient à un accord. Ce document a été soumis au Conseil scientifique de la SPLF pour validation.

Aspects techniques : critères de jugement, expression du résultat, dose maximale de méthacholine

Plusieurs méthodes d'évaluation de la réduction du calibre des voies aériennes ou de ses conséquences sont disponibles. Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes dépend de l'âge du patient, de sa capacité à réaliser ou non certaines manœuvres respiratoires, et de leur disponibilité dans le laboratoire.

Critère de jugement préférentiel

- Il est recommandé d'évaluer la réactivité bronchique par la mesure du VEMS chez les sujets capables de réaliser des spirométries forcées reproductibles (G1).
- À chaque palier du test, la mesure du VEMS doit comprendre au moins deux mesures reproductibles dans un intervalle de temps compris entre 1 et 3 minutes après l'administration du solvant ou de la méthacholine (G2).

La mesure du VEMS lors d'une spirométrie est la seule méthode d'évaluation de la bronchoconstriction induite par un agent pharmacologique évaluée à large échelle. Elle en représente à ce titre la technique de référence.

Un intervalle de 1 à 3 minutes entre l'administration de méthacholine et la réalisation de la spirométrie forcée

est proposé car se situant entre le délai habituel de la bronchodilatation induite chez le sujet sain par l'éventuelle inspiration profonde nécessaire à l'administration de la méthacholine, et le délai d'action maximal de la dernière dose de méthacholine. À chaque palier du test, la mesure du VEMS doit comprendre au moins deux mesures reproductibles (différence ≤ 150 mL, ou ≤ 100 mL si CVF ≤ 1000 mL : critère ERS-ATS 2005) dans un intervalle de temps compris entre 1 et 3 mins après l'administration de l'aérosol. La valeur la plus élevée est retenue [4].

Quel critère de jugement choisir si la spirométrie n'est pas reproductible ?

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 (G1) ;
- mesure de la résistance/réactance du système respiratoire (Rsr/Xsr) par oscillations forcées ou oscillométrie d'impulsion (G1) ;
- mesure de la résistance du système respiratoire par interruptions du débit aérien (Rint) associée à la mesure de la saturation percutanée en oxygène (chez l'enfant, avis d'expert).

Si la mesure du VEMS est reconnue comme technique de référence pour l'évaluation de la réactivité bronchique à la méthacholine, cette technique présuppose la bonne exécution par le patient de la spirométrie forcée. Chez les patients n'effectuant pas de manière reproductible les manœuvres spirométriques, l'utilisation de techniques alternatives est possible.

La performance diagnostique des méthodes de mesure de l'obstruction bronchique en ventilation courante a été peu évaluée. Ces méthodes ont souvent été comparées au VEMS mais non à des critères de jugement cliniques, ce qui représente une limite méthodologique. En effet, au moins deux phénomènes peuvent affecter la relation entre la diminution du VEMS et la modification d'un autre paramètre :

- la réponse bronchomotrice à l'inspiration profonde nécessaire à la mesure du VEMS, et non nécessaire pour les autres mesures qui sont réalisées en ventilation courante (voir le chapitre suivant) ;
- la relation entre le VEMS et les autres paramètres évalués.

En effet, chacune des méthodes utilisées pour la mesure de la réactivité bronchique évalue différentes conséquences physiologiques de l'éventuelle bronchoconstriction, ce qui pourrait expliquer la sensibilité différente des méthodes retrouvée dans la littérature [5]. La diminution de VEMS est liée à la réduction de calibre (diminution de débit) mais aussi liée à la diminution de volume (CVF) liée à la fermeture de voies aériennes. Or, la fermeture des voies aériennes observée en cas d'hyperréactivité bronchique [6,7] affecte peu la résistance des voies aériennes ou du système respiratoire en ventilation courante, mais plus nettement la sRaw [8], via l'augmentation de CRF, ainsi que la réactance du

système respiratoire [6,7]. De plus, différentes méthodes de mesure de la résistance spécifique des voies aériennes ont été décrites [9], chacune n'explorant probablement pas de façon similaire les différents segments des voies aériennes [10]. De même, la comparaison entre elles des mesures effectuées par la technique des oscillations forcées est difficile du fait des différentes fréquences d'oscillations utilisées. Les différentes méthodes de mesure de la réactivité bronchique et les conséquences fonctionnelles évaluées sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Comment exprimer le résultat du test de provocation ?

Il est proposé d'exprimer le degré de réactivité bronchique par la dose provocante (DP), affectée du seuil de significativité de modification du paramètre mesuré (G2).

Le [Tableau 2](#) résume les seuils de positivité recommandés ou proposés.

En pratique épidémiologique, un paramètre quantitatif caractérisant la réactivité, la pente dose-réponse à la méthacholine, est volontiers utilisé. La pente dose-réponse est définie par le pourcentage de modification de l'index de fonction respiratoire mesuré, divisé par la dose cumulée du bronchoconstricteur [11]. La pente dose-réponse présente l'avantage d'exprimer une réponse quantitative indépendante du seuil de positivité d'HRB retenu, et donc d'être calculable même en cas de test négatif (absence de bronchoconstriction significative). En pratique clinique, seule la dose cumulée de méthacholine entraînant une modification significative du paramètre mesuré par rapport à une valeur de référence, ou la dose maximale testée en l'absence de modification significative du paramètre mesuré, est habituellement communiquée. Les données de la littérature ne permettent pas de privilégier la valeur mesurée avant la réalisation du test ou la valeur mesurée après une inhalation du solvant de la méthacholine pour le choix de la valeur de référence.

Le résultat du test de provocation bronchique non spécifique est rendu sous la forme de la dose provocante (DP) une variation significative du paramètre examiné. La DP correspond au calcul par interpolation linéaire de la dose de méthacholine induisant la variation définie comme significative du paramètre examiné. Quand le critère de jugement utilisé est le VEMS, une diminution de 20 % de ce paramètre est considérée comme significative, ce seuil correspondant à une diminution supérieure à 2 fois le coefficient de variation de la mesure. Le résultat du test est donc rendu sous forme de la DP20_{VEMS} ([Fig. 1](#)).

La détermination d'un seuil de modification d'une mesure fonctionnelle obtenue en ventilation courante par rapport au « gold standard » qu'est la mesure du VEMS est difficile, ces méthodes évaluant des composantes différentes de la réponse bronchomotrice. Idéalement, la performance diagnostique d'une méthode d'évaluation de la réactivité bronchique induite par la méthacholine devrait être testée dans une population composée de patients asthmatiques et de sujets sains. En l'absence de telles données, les seuils à utiliser pour les techniques alternatives à la

Tableau 1 Méthodes pouvant être utilisées pour la mesure de la réactivité bronchique et paramètres physiopathologiques évalués.

Méthode	Résistance des voies aériennes	Résistance du système respiratoire	Fermeture des voies aériennes, distension dynamique	Hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion
<i>Spirométrie</i>				
VEMS	X	X	X	
CVF			X	
<i>Pléthysmographie</i>				
Raw/Gaw	X			
sRaw/sGaw	X		X	
<i>Oscillations forcées</i>				
Rsr		X		
Xsr			X	
<i>Interruption de débit (enfant)</i>				
Rint		X		
<i>Évaluation de l'hématose (enfant)</i>				
PtcO2				X
SpO2				X

Tableau 2 Seuils de positivité recommandés ou proposés pour les différentes méthodes pouvant être utilisées pour mesurer la réactivité bronchique lors du test de provocation à la méthacholine.

Paramètre	Seuil recommandé (G1)	Seuil proposé (G2)	Seuil à définir par le centre (avis d'expert)	Expression du critère
VEMS	Diminution ≥ 20 %			DP20 _{VEMS}
sRaw		Augmentation ≥ 100 %		DP100 _{sRaw}
sGaw		Diminution ≥ 50 %		DP50 _{sGaw}
Rsr ^a			Augmentation $\geq 40-90$ %	DP _{Rsr}
Xsr ^a			Diminution $\geq 40-80$ %	DP _{Xsr}
Rint et SpO2			Augmentation ≥ 40 % et diminution $\geq 3-5$ %	

^a Mesure de résistance/réactance du système respiratoire obtenue pour une fréquence allant de 4 à 10 Hertz ou extrapolée pour 0 Hz. Des normes pour Xsr et Rsr sont disponibles [63].

mesure du VEMS ne peuvent faire l'objet que d'une proposition.

Les seuils proposés pour ces différentes techniques reposent sur les arguments suivants.

Pléthysmographie

Le seuil de sGaw proposé par les recommandations américaines est de 45 % de diminution [12], mais les articles cités par ces recommandations proposent sans validation un seuil de 35 %. Une étude a évalué récemment le seuil de sGaw et rapporte une valeur seuil d'environ 50 % [13]. Il est ainsi habituel d'utiliser le seuil de 100 % d'augmentation de sRaw ou 50 % de diminution de sGaw dans les centres d'EFR pédiatriques.

Oscillations forcées

Concernant la résistance/réactance du système respiratoire, les données compilées sont listées par le groupe de

travail de l'European Respiratory Society qui rapporte pour la résistance du système respiratoire un seuil compris entre 40 et 90 % [12]. Des chiffres du même ordre de grandeur sont rapportés pour la réactance du système respiratoire. Notre proposition est donc que chaque laboratoire définisse une valeur seuil propre qui peut donc dépendre de sa population, de son matériel et de la fréquence d'oscillations utilisée (de « basses » fréquences de 4 à 10 Hz sont conseillées).

Résistance par interruption

Chez les grands enfants réalisant mal les spirométries, l'utilisation de la seule mesure de Rint ou de SpO₂ ne peut être conseillée [14,15], mais leur association peut être proposée. Cette technique n'est pas validée chez l'adulte.

Argumentaire

Définir la dose maximale de méthacholine devant être administrée revient à définir la limite inférieure de la normale

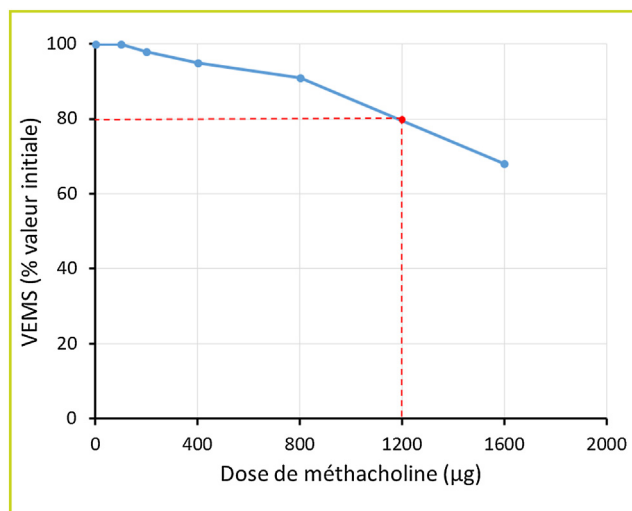


Figure 1. Principe de la détermination de la DP. Exemple du VEMS pour un seuil de significativité de 20 %. La DP20 est calculée par interpolation linéaire entre la dose obtenant une diminution du VEMS d'au moins 20 % et la dose précédente. Dans le cas présent, la DP20 VEMS (pointillés rouges) est proche de 1200 µg.

Quelle dose maximale de méthacholine administrer ?

Il est proposé que la dose cumulée maximale soit au minimum de 1600 µg de méthacholine chez l'adulte (G2).

de la DP20, la constatation d'une réactivité à des doses supérieures n'ayant pas de pertinence clinique.

Il n'existe pas de consensus sur la DP20 signant l'HRB. Dans les recommandations européennes, il est précisé que le sujet normal a habituellement une DP20 $\geq 7,8$ µmol de méthacholine soit 1524 µg [16]. Dans la *Normative Aging Study* menée chez 1024 hommes aux États-Unis, le 5^e percentile de la DP20 d'une population indemne de pathologies respiratoires était de 8,3 µmol soit 1621 µg [17].

Le seuil de 1600 µg est donc habituellement retenu. Ce seuil présente cependant des limites, et il est probable qu'il doive être pondéré par la prise en compte de paramètres anthropométriques. Ainsi, dans une population européenne d'adultes sains [18], et dans la population générale [19], la réactivité bronchique à la méthacholine est corrélée négativement à l'âge et au VEMS de base exprimé en valeur absolue, ce dernier point participant à expliquer la prévalence plus élevée de l'HRB chez les femmes observée dans les études de population générale telles que l'*European Community Respiratory Health Survey* [20].

Gestion des inspirations profondes au cours des tests de provocation bronchique non spécifique

Les inspirations profondes ont un impact important sur la géométrie bronchique dans le contexte de l'exposition à un agent bronchoconstricteur. Chez les sujets sains, les inspirations profondes effectuées avant l'administration

Est-il souhaitable que le patient effectue des inspirations profondes au cours du test ?

Il est proposé que des inspirations profondes, jusqu'à la capacité pulmonaire totale, soient effectuées en préalable au recueil du critère de jugement, lors des tests de provocation bronchique non spécifique (G2).

d'un agent bronchoconstricteur direct protègent contre la diminution des débits expiratoires forcés et l'élévation des résistances des voies aériennes induites par cet agent, définissant la bronchoprotection. Effectuées après l'administration d'un agent bronchoconstricteur, les inspirations profondes accélèrent la normalisation des mêmes paramètres, définissant la bronchodilatation.

Les effets bronchodilatateur et bronchoprotecteur des inspirations profondes sont réduits, voire abolis, chez les asthmatiques. De nombreuses équipes indépendantes ont rapporté l'absence de bronchodilatation et/ou de bronchoprotection induites par les inspirations profondes, voire même une bronchoconstriction paradoxale, chez des sujets atteints d'asthme majoritairement persistant léger à modéré. Les études décrivant les effets des inspirations profondes dans le contexte de la provocation bronchique non spécifique sont rapportées dans le [Tableau 3](#).

Cette discordance entre les sujets sains et les asthmatiques a des implications pratiques pour la réalisation des tests de provocation bronchique, qui ont pour principal objectif de discriminer ces deux groupes de patients. En particulier, l'évitement des inspirations profondes entraîne une majoration de la réponse à la méthacholine chez les sujets sains, générant potentiellement des faux positifs. Il apparaît donc que l'application d'inspirations profondes au cours des tests de provocation bronchique non spécifique participe à distinguer les asthmatiques des sujets indemnes d'asthme. Des inspirations profondes peuvent être effectuées à de multiples reprises quand la méthacholine est administrée via un dosimètre, ainsi qu'à l'occasion des manœuvres de spirométrie forcée.

La question de l'application d'inspirations profondes au cours du test de provocation se pose donc avec une particulière acuité :

- quand les tests sont effectués au moyen d'un appareillage administrant l'agent bronchoconstricteur en ventilation courante, tels qu'un nébuliseur de type DeVilbiss ou les systèmes robotisés autodéclenchés ;
- quand la (les) variable(s) est (sont) mesurée(s) par des techniques ne nécessitant pas l'exécution d'inspirations profondes telles que la pléthysmographie (résistance et conductance spécifiques des voies aériennes) ou l'oscillométrie et les oscillations forcées (résistance et réactance de l'appareil respiratoire).

Du point de vue pratique, et par analogie avec la réalisation première d'une inspiration forcée dans le cadre de la spirométrie forcée, il est proposé qu'une inspiration profonde soit effectuée par le patient préalablement à la mesure du critère de jugement, à chaque étape du test.

Tableau 3 Études rapportant l'effet des inspirations profondes dans le contexte de la provocation bronchique non spécifique, chez les sujets sains et les asthmatiques.

Auteurs	Année	n		Critère(s) de jugement	Résultat	
		Témoins	Asthme		Effet bronchodilatateur	Effet bronchoprotecteur
<i>Études conduites chez les sujets sains</i>						
Nadel et Tierney [64]	1961	7		Raw	Présent	
Duggan et al. [65]	1990	10		sGaw	Présent	
Malmberg et al. [66]	1993	10		VEMS		Présent
Moore et al. [67]	1997	10		Débits partiels, VEMS	Présent	
King et al. [68]	1999	10		VEMS		Présent
Scichilone et al. [69]	2000	10		VEMS	Présent	Présent
Brown et al. [70]	2000	5		Débits partiels		Présent
Boulet et al. [71]	2005	23		VEMS	Présent	Présent
Watson et al. [72]	2007	6		R _{sr}	Absent	Présent
Skloot et al. [73]	2007	10		VEMS		Présent
Crimi et al. [74]	2008	10		VEMS, CVF, sGaw, CRF, débits partiels, VR	Présent pour VEMS et CVF seulement	Absent
<i>Études conduites chez les asthmatiques</i>						
Orehek et al. [75]	1981		71	Raw, VEMS	Hétérogène	
Lim et al. [76]	1987			Débits partiels, sGaw	Hétérogène	
Todd et al. [77]	2004		16	VEMS		Présent (patients avec PC20 > 4 mg/mL)
Allen et al. [77]	2005		24	VEMS		Présent (12 patients avec HRB limite)
Cockcroft et Davis [78]	2006		55	VEMS		Présent
<i>Études comparant les sujets sains et les asthmatiques</i>						
Fish et al. [79]	1981	14	14	Débits partiels, sGaw	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	
Hida et al. [80]	1984	9	22	R _{sr}	Présent (témoins et asthmatiques)	
Wheatley et al. [81]	1989	5	5	Débits partiels, VR	Présent (témoins et asthmatiques)	
Marthan et Woolcock [82]	1989	6	6	sGaw	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	
Pellegrino et al. [83]	1994	11	23	Débits partiels	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	

Tableau 3 (Suite)

Auteurs	Année	n		Critère(s) de jugement	Résultat	
		Témoins	Asthme		Effet bronchodilatateur	Effet bronchoprotecteur
Skloot et al. [84]	1995	10	10	Débits partiels, VEMS		Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques
Brusasco et al. [85]	1999	8	16	Débits partiels	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	
Kapsali et al. [86]	2000	12	8	VEMS	Non testé	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques
Jensen et al. [87]	2001	9	14	R _{sr}	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques
Scichilone et al. [88]	2001	10	10	VEMS	Présent chez les témoins, réduit chez les asthmatiques	Présent chez les témoins, réduit chez les asthmatiques
Brown et al. [89]	2001	9	10	Imagerie par TDM	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques	
Crimi et al. [90]	2002	11	21	VEMS, CVF, sGaw, CRF, débits partiels		Présent chez les témoins pour VEMS et CVF, mais pas pour R _{TOF} , absent chez les asthmatiques
Sundblad et Larsson [91]	2002	131	33	VEMS	Présent (témoins et asthmatiques)	
Milanese et al. [92]	2004	9	14	R _{sr}	Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques exposés à l'allergène	
Slats et al. [93]	2007	12	13	R _{sr}	Présent chez les témoins, réduit chez les asthmatiques	Absent
Chapman et al. [94]	2009	12	9	VEMS, CVF, R _{sr}		Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques
Chapman et al. [95]	2010	13	10	Débits partiels, VEMS		Présent chez les témoins, absent chez les asthmatiques
Hulme et al. [96]	2013	10	9	R _{sr}	Présent chez les témoins, reconstruction rapide chez les asthmatiques	
Gobbi et al. [97]	2013	9	10	R _{sr} , X _{sr}	Présent chez les témoins, reconstruction rapide chez les asthmatiques	

Utilisation du test de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic et le suivi de l'asthme

Un test de provocation négatif élimine-t-il un asthme ?

La sensibilité du test à la méthacholine est insuffisante pour éliminer un asthme (G1).

À la suite des travaux de Cockcroft menés sur un faible effectif de patients atteints d'asthme non contrôlé [21], la sensibilité du test de provocation bronchique à la méthacholine pour le diagnostic d'asthme a longtemps été considérée proche de 100 % (pour une dose délivrée cumulée équivalente à 1600 µg), amenant certains à rejeter ce diagnostic en cas de négativité du test. Cette notion doit être récusée devant les données de nombreuses études plus récentes qui rapportent des taux de négativité de l'ordre de 10 à 30 % chez des patients présentant un diagnostic d'asthme, recevant ou non des corticostéroïdes inhalés (CSI) (Tableau 4). En dehors de possibles diagnostics par excès (vrais négatifs du test), il est vraisemblable qu'une proportion significative de ces sujets sans HRBNS correspond à d'authentiques faux négatifs du test de provocation à la méthacholine [22,23]. La sensibilité et la valeur prédictive négative du test de provocation à la méthacholine au-delà d'une dose cumulée de 1600 µg ne sont pas rapportées dans la littérature.

La positivité du test permet-elle d'affirmer l'asthme ?

Si l'HRB est importante (DP20 < 200 µg), la probabilité d'asthme est très élevée (G2).

La valeur diagnostique positive d'un test à la méthacholine est différente selon le niveau d'HRBNS et la probabilité pré-test d'asthme et doit au mieux être appréciée dans le cadre d'une analyse de type bayésien [24,25]. Plus simplement, on peut retenir certains repères. La valeur prédictive positive (VPP) d'un test de provocation non spécifique est de l'ordre de 50 % dans la population générale pour une CP20 < 8 mg/mL (correspondant à une DP20 de l'ordre de 1500 µg) [26,27]. La spécificité d'un test de provocation bronchique non spécifique est très élevée pour le diagnostic d'asthme en cas d'HRBNS importante, c'est-à-dire de DP20 basse [21].

Quelle est l'indication du test de provocation à la méthacholine ?

- Le test de provocation bronchique non spécifique 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) (G1).

Les recommandations GINA 2015 soulignent que le diagnostic d'asthme repose sur un faisceau d'arguments issus de l'anamnèse, de l'examen clinique et de la mesure de la fonction respiratoire. L'interprétation des mesures fonctionnelles ne peut donc s'abstraire de leur contexte [28], c'est-à-dire de la probabilité d'asthme pré-test. Nous ne disposons malheureusement pas d'outils permettant de chiffrer précisément la probabilité pré-test d'asthme. Nous incluons tout de même cette notion dans ces recommandations en raison de son importance majeure dans l'interprétation du résultat de la mesure de l'HRBNS.

D'une part, comme vu plus haut, la sensibilité du test de provocation bronchique est insuffisante pour éliminer formellement un asthme. D'autre part, la prévalence de l'HRBNS est élevée (~20 % en France) dans la population générale [12]. En dehors de l'asthme, d'autres maladies respiratoires et extra respiratoires peuvent s'accompagner d'une HRBNS (bronchopneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, rhinite, obésité, infection virale, maladie inflammatoire digestive, insuffisance cardiaque gauche notamment), et la spécificité du test pour l'asthme est de l'ordre de 50 % [26,27].

Pour ces raisons, il est recommandé de réserver la réalisation d'un test de provocation bronchique non spécifique aux situations où la probabilité d'asthme est jugée intermédiaire, le résultat du test apportant alors une information utile dans le cadre d'une analyse bayésienne tenant compte à la fois de la probabilité clinique pré-test et du niveau d'HRBNS [12,24,25]. À titre d'exemple, la recherche d'une HRBNS peut apporter un élément décisif dans le cadre d'une expression clinique atypique, ou dans celui de la remise en cause d'un diagnostic d'asthme.

Le test de provocation peut-il être effectué chez un patient recevant un traitement de fond de l'asthme ?

- Compte tenu de l'impact potentiel des corticostéroïdes inhalés sur l'HRB, il est préférable d'effectuer le test avant la prescription d'une corticothérapie inhalée (G2).
- 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 (G2, avis d'expert).

Le test de provocation bronchique non spécifique à la méthacholine est indiqué dans l'objectif d'établir un diagnostic définitif d'asthme et doit donc préférentiellement être réalisé avant la prescription d'un traitement de fond. Si une corticothérapie inhalée a été introduite, celle-ci peut modifier significativement le niveau d'HRBNS [29]. 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 [30]. Le délai entraînant une diminution significative de l'HRBNS (2 à 8 semaines) laisse supposer qu'un délai d'arrêt des CSI d'au moins 3 semaines est nécessaire avant de réaliser un test de provocation. L'association d'une présentation clinique évocatrice et d'une bonne réponse à la corticothérapie inhalée peut être considérée comme une situation de haute

Tableau 4 Performance diagnostique des tests de provocation non spécifique pour le diagnostic d'asthme.

Référence	Population	Critère Diagnostique	Protocole de provocation	Seuil retenu	Performance diagnostique	Commentaires
Cockcroft JACI 1992 [21]	500 étudiants Asthme actuel (symptômes dans la semaine) : <i>n</i> = 17	Questionnaire ATS	Nébulisation continue, ventilation courante, histamine	CP20 = 8 mg/mL (équivalent DP20 1600 µg)	Si asthme actuel Sensibilité : 100 % Spécificité : 93 % VPP : 29 % VPN : 100 %	Sensibilité de 38 % dans le groupe asthme hors période d'exposition allergénique
Liem Pediatric Pulmonology 2008 [23]	Enfants Asthmatiques <i>n</i> = 215 Contrôles <i>n</i> = 197 Âge : 8,4–8,7 ans	Diagnostic clinique selon le consensus canadien sur l'asthme, questionnaire ISAAC	Nébulisation continue en ventilation courante, Méthacholine	CP20 = 8 mg/mL (équivalent DP20 1600 µg)	Sensibilité : 79 % Spécificité : 48 %	Seuil optimal CP20 < 4 mg/mL (Se 66 %, Sp 64 %) Aire courbe ROC : 0,71 pour asthme atopique
Sverrild JACI 2010 [98]	Jeunes adultes en population générale <i>n</i> = 238	Symptômes dans les 12 derniers mois, atopie, FENO, spirométrie	Dosimétrie Méthacholine Méthode de Yan	DP20 = 1600 µg (8 µmol)	Sensibilité : 69 % Spécificité : 80 % VPP : 49 % VPN : 90 %	Population générale Prévalence d'asthme de 21 % Aire courbe ROC : 0,85
MacGrath Clin Exp Allergy 2011 [99]	Diagnostic clinique Adultes <i>n</i> = 304	Diagnostic clinique TVO réversible ou méthacholine +	Dosimétrie Inspiration profonde Méthacholine	CP20 = 8 mg/mL (équivalent DP20 = 800 µg) ou CP20 = 16 mg/mL si CSI	Sensibilité : 77 %	Faux négatifs 60 % symptômes hebdomadaires % utilisent un BDCA
Kim Respirology 2014 [100]	Adultes Asthme connu <i>n</i> = 50 Contrôles (<i>n</i> = 54)	Diagnostic par pneumologue	Dosimétrie Inspiration profonde Méthacholine	CP20 = 16 mg/mL (équivalent DP20 = 1600 µg)	Sensibilité = 42 % Spécificité = 98 % VPP = 96 % VPN = 65 %	Valeur diagnostique comparable Faible effectif, sevrage en CSI : 48 h

Tableau 4 (Suite)						
Référence	Population	Critère Diagnostique	Protocole de provocation	Seuil retenu	Performance diagnostique	Commentaires
Sumino JACI 2012 [22]	Asthmatiques traités (CSI, CSI-LABA, antileucotriènes) <i>n</i> = 126 Contrôles <i>n</i> = 93 Âge : 12–69 ans	Diagnostic clinique Traitement de fond	Dosimétrie Inspiration profonde Méthacholine	CP20 = 32 g/ml (équivalent DP20 = 1800 µg)	Métacholine : Sensibilité : 81 % Spécificité : 92 %	59 % CSI-LABA 31 % CSI seuls CSI maintenus avant test Performance diagnostique équivalente pour CP20 16 mg/mL
Goldstein Chest 2001[101]	Suspicion d'asthme Enfants : 17 Adultes : 40	Diagnostic clinique dans le suivi ultérieur de 6 mois	Nébulisation continue ventilation courante Méthacholine	CP20 = 8 mg/mL (équivalent DP20 = 1560 µg)	Sensibilité : 86 % Spécificité : 100 % VPP : 100 % VPN : 56 %	
Anderson Respir Res 2009 [102]	Suspicion d'asthme ou de bronchospasme induit par l'exercice <i>n</i> = 375 per protocol	Clinique, spirométrie, tests cutanés, test d'exercice)	Dosimétrie Inspiration profonde Méthacholine	CP20 = 16 mg/mL (équivalent DP20 = 1600 µg)	Sensibilité : 51 % Spécificité : 75 % VPP = 78 % VPN = 46 %	
Zaczeniuk Ann Allergy Asthma Immunol 2015 [103]	Suspicion d'asthme Enfants 10–18 ans <i>n</i> = 101	Clinique, spirométrie, test de bronchodilatation	Dosimétrie ventilation courante Méthacholine	DP20 = 720 µg	Sensibilité : 91 % Spécificité : 82 % VPP = 80 % VPN = 92 %	
Carlsten Pediatric Pulmonology 2011 [104]	Enfants <i>n</i> = 348 Âge : 7 ans	Diagnostic clinique (spécialiste)	Nébulisation continue ventilation courante Méthacholine	CP20 = 8 mg/mL (équivalent DP20 = 1560 µg)	Sensibilité : 92 % Spécificité : 27 %	
CP20/DP20 : concentration/dose totale du bronchoconstricteur provoquant une chute de 20 % du VEMS par rapport à la valeur basale ; VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative ; ROC : Receiver Operating Characteristic ; FENO : fraction expirée du monoxyde d'azote.						

probabilité clinique, ne justifiant pas la réalisation d'un test de provocation bronchique.

Il est nécessaire d'arrêter les bronchodilatateurs de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, ipratropium) 6 h avant la réalisation d'un test de provocation à la méthacholine, les bronchodilatateurs de longue durée d'action 12 h avant le test (salmétérol, formotérol), les bronchodilatateurs de très longue durée d'action 24 h avant le test (indacatérol, olodatérol, vilantérol, bambutérol, tiotropium, uméclidinium, glycopyrronium).

Le test de provocation à la méthacholine a-t-il un intérêt pour le suivi de l'asthme ?

Il n'est pas recommandé de mesurer l'hyper-réactivité bronchique non spécifique dans le suivi des patients asthmatiques (hors asthme professionnel) (G1).

Au moins 4 études ont évalué l'intérêt de l'HRBNS dans le suivi et l'adaptation du traitement, en sus des éléments cliniques et fonctionnels habituels (symptômes, contrôle, spirométrie forcée). Ces études montrent un bénéfice nul ou très modeste d'une stratégie basée sur la surveillance de l'HRBNS. Chez l'adulte, une stratégie basée sur le suivi de l'HRBNS dans l'asthme léger à modéré améliore le contrôle de l'asthme et diminue les exacerbations et la taille de l'espace sous-épithélial sur les biopsies bronchiques par rapport à une stratégie conventionnelle (clinique et spirométrie), mais au prix d'une augmentation significative des doses de CSI prescrites [31]. Chez l'enfant, le très faible bénéfice fonctionnel obtenu ne se maintient pas à long terme après l'arrêt de cette surveillance par l'HRBNS [32,33].

Utilisation des tests de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic de la bronchoconstriction induite par l'exercice

Les tests de provocation sont-ils utiles pour le diagnostic de l'asthme à l'exercice ?

Il est recommandé de réaliser un test de provocation bronchique en cas de diagnostic difficile d'asthme à l'exercice, en particulier en cas de symptômes isolés à l'exercice (G1).

Si le diagnostic d'un asthme est essentiellement clinique, associé à la mise en évidence d'une obstruction bronchique variable, le recours à la réalisation d'un test de provocation bronchique peut être utile dans les cas où la probabilité clinique d'asthme est jugée « intermédiaire » [28,34].

Pour le diagnostic d'une bronchoconstriction induite par l'exercice isolée (symptômes exclusivement à l'effort), l'absence de spécificité et la faible valeur diagnostique de la symptomatologie clinique d'exercice imposent le recours systématique à un test de provocation bronchique, a fortiori

chez l'athlète [35,36]. Par cette recommandation, la SPLF partage le point de vue de l'*European Respiratory Society* et de l'*American Thoracic Society* [34,35].

Quel test choisir pour le diagnostic de l'asthme à l'exercice ?

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 (G1).

Les tests indirects de provocation bronchique (test d'effort et test d'hyperventilation isocapnique en particulier) semblent avoir une plus grande sensibilité chez le sujet sportif que le test de provocation bronchique direct à la méthacholine [37–40] conduisant les recommandations américaines à faire disparaître le test à la méthacholine de l'arsenal diagnostique dans le cadre spécifique d'une bronchoconstriction induite par l'exercice [35].

La Commission médicale du Comité olympique international recommande très spécifiquement comme test diagnostique chez les athlètes olympiques le test d'hyperventilation isocapnique [41].

Enfin, un test de provocation bronchique direct à la méthacholine négatif n'élimine pas la possibilité d'une bronchoconstriction induite par l'exercice chez l'athlète, le plongeur en scaphandre autonome, le pompier ou encore le militaire [2,12,42].

Cette recommandation affirme le consensus entre la SPLF et les sociétés savantes nord-américaines et européennes [34,35,43].

Quelles sont les caractéristiques techniques du test d'exercice pour le diagnostic de l'asthme à l'exercice ?

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 (G2).

L'*American Thoracic Society* (ATS) [35] et l'*European Respiratory Society* (ERS) [43] recommandent la réalisation d'un effort intense sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant d'une durée de 8 minutes. Les deux premières minutes du test servent à amener le sujet à un niveau d'effort correspondant à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 90 % de la maximale théorique pour l'âge (220 – âge en années), puis il maintiendra ce niveau d'effort pour les six minutes restantes. Pour les athlètes de haut niveau, il est conseillé de fixer un objectif de ventilation correspondant à 85 % de la ventilation volontaire maximale estimée (35 × VEMS) ou une fréquence cardiaque correspondant à 95 % de la fréquence cardiaque maximale théorique, de façon à amener le sujet à un effort quasiment maximal [44]. Ces cibles reflétant un niveau d'effort élevé sont plus rapidement atteintes en courant qu'en pédalant [35,44].

L'air inhalé devra être sec (gaz médical avec moins de 10 mg d'eau par litre d'air) à partir d'un réservoir (type sac de Douglas) et au travers d'un embout buccal relié à une valve inspiratoire/expiratoire, le sujet portant un pince-nez durant tout le test. En effet, réaliser ce test en air ambiant avec une humidité autour de 50 % risque d'augmenter le risque de faux négatif puisque le principal stimulus est la déshydratation de la muqueuse bronchique [45].

Des manœuvres d'expiration forcée reproductibles sont réalisées avant et après effort. Les mesures après effort seront réalisées à 5, 10, 15, 20 et 30 mins, la meilleure valeur du VEMS est à chaque fois prise en compte. La spirométrie est à réaliser en position assise avant et après l'effort, en respectant les recommandations internationales de l'ATS/ERS pour sa standardisation [12,42,43].

Une diminution de 10 % ou plus du VEMS par rapport à sa valeur initiale avant effort est jugée significative pour affirmer une bronchoconstriction à l'exercice [35,43].

Certains auteurs recommandent de prendre en compte la chute du VEMS d'au moins 10 % sur deux points de mesure consécutifs [46], en particulier chez l'athlète, de façon à limiter le nombre de faux positifs par fatigue musculaire respiratoire après l'effort [47]. Chez l'enfant, une diminution plus importante du VEMS (entre 13 et 15 %) est recommandée pour le diagnostic d'une bronchoconstriction induite par l'exercice [48–50]. De nombreux laboratoires utilisent une chute de 15 % en se basant sur la meilleure spécificité de cette valeur limite [35].

La sévérité de la bronchoconstriction induite par l'exercice dépend de l'amplitude de la chute du VEMS : légère si elle est comprise entre 10 et 25 %, modérée entre 25 et 50 % et sévère si supérieure à 50 % [35,44]. Cette notion de sévérité est à mettre en relation avec l'existence de traitements observés (par exemple, une chute du VEMS de plus de 30 % chez un sujet traité quotidiennement par corticothérapie inhalée sera considérée comme une bronchoconstriction sévère et non pas modérée) [35].

Utilisation des tests de provocation bronchique non spécifique pour le diagnostic de l'asthme professionnel

Les tests de provocation bronchique non spécifique dans le cadre des pathologies professionnelles présentent un intérêt dans les 4 situations identifiées que sont :

- la contribution au diagnostic positif d'asthme professionnel ;
- la modification de l'HRBNS selon l'activité professionnelle ;
- la modification de l'HRBNS au décours d'un test de provocation spécifique ;
- le suivi d'une HRBNS au décours d'une éviction professionnelle ;

Dans le cadre de l'exploration d'un asthme professionnel, la recherche d'une HRBNS peut aider à confirmer le diagnostic, en particulier lorsque la symptomatologie n'est pas typique ou quand les malades sont asymptomatiques à l'examen clinique et que leurs débits expiratoires sont normaux [51–54]. La recherche d'une HRBNS doit alors être réalisée au décours d'une exposition professionnelle d'au

Le test de provocation à la méthacholine est-il utile au diagnostic de l'asthme professionnel ?

Il est proposé de réaliser un test de provocation bronchique non spécifique pour confirmer le diagnostic d'asthme professionnel (G2).

moins 2 semaines. Le test doit être réalisé, si possible, dans un délai maximum de 24h après la dernière exposition à l'agent possiblement incriminé [55–58]. Le diagnostic d'asthme induit par les irritants (*Reactive airways dysfunction syndrome* [RADS]) nécessite la persistance d'une HRBNS au moins 3 mois après l'éviction de l'exposition à l'agent responsable. L'absence d'HRBNS a une forte valeur prédictive négative quant au diagnostic d'asthme professionnel [12,57,58].

Est-il utile de répéter le test de provocation à la méthacholine pour le diagnostic de l'asthme professionnel ?

Il est proposé de réaliser un test de provocation bronchique non spécifique en fonction de l'activité professionnelle pour rechercher une modification du seuil de positivité de l'examen (G2).

L'HRBNS peut apparaître ou s'aggraver au décours d'une exposition à l'agent responsable de l'asthme, justifiant la répétition d'un test de provocation bronchique non spécifique pendant et hors période d'exposition professionnelle [58–62]. Dans ce cadre, il est impératif de s'assurer du bon respect des recommandations quant à la réalisation des tests de provocation pour autoriser une comparaison pertinente [12]. Le seuil d'HRBNS de la période d'exposition professionnelle peut être comparé au seuil d'HRBNS obtenu au décours d'une période d'au moins 10 jours (si possible 14) d'éviction d'exposition. Une diminution du seuil (DP20) égale ou supérieure à 3 paliers (2 doublements de doses) entre ces 2 tests (i.e. exposition professionnelle vs non exposition) confirme le diagnostic d'asthme professionnel [51,52,54,57,58].

Est-il utile de réaliser un test de provocation à la méthacholine en complément d'un test de provocation spécifique ?

Il est proposé de réaliser un test de provocation bronchique non spécifique au décours d'un test de provocation bronchique spécifique négatif (G2, avis d'expert).

L'HRBNS peut apparaître ou s'aggraver au décours d'un test de provocation bronchique spécifique. En cas de négativité de ce dernier (i.e. absence de chute significative du VEMS de 15 % ou plus), la mesure d'une HRBNS peut être réalisée dans les 24 heures suivant la réalisation du test de provocation bronchique spécifique. Une diminution du seuil (DP20) égale ou supérieure à 3 paliers (2 doublements de doses) entre le niveau d'HRBNS mesuré avant le test réaliste spécifique et celui obtenu à la suite immédiate du test

de provocation bronchique spécifique confirme le diagnostic d'asthme professionnel [51,57–59].

Le test de provocation à la méthacholine est-il utile au suivi de l'asthme professionnel ?

Il est possible de renouveler le test de provocation bronchique non spécifique au cours du suivi, après mise en place de mesures de prévention (aménagement de poste, réduction ou éviction de l'exposition professionnelle) (G2, avis d'expert).

L'HRBNS peut persister longtemps après la cessation de l'exposition au risque, mais une amélioration progressive est cependant attendue. Cette amélioration s'observe principalement dans les 2 premières années suivant l'éviction. La mesure répétée de l'HRBNS, en suivant une éventuelle diminution ou disparition de l'HRBNS au cours du temps, permet ainsi de juger de l'efficacité des mesures préventives instaurées comme un aménagement de poste, la réduction ou l'éviction de l'exposition professionnelle [51,57–60].

Annexe 1. Correspondance entre les doses cumulées délivrées la méthode dosimétrique, exprimée en masse (μg), et les procédures ATS/ERS, exprimées en concentration (mg/mL). D'après Coates et al. [105]

Dose totale délivrée (μg)	Protocole de Cockroft : nébulisation continue en ventilation courante (concentration) (mg/mL)	Protocole en 5 inspirations (mg/mL)
12	0,0625	0,25
25	0,125	
50	0,25	1
100	0,5	
200	1	4
400	2	
800	4	16
1600	8	
3200	16	

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, LP a perçu des honoraires pour actions de formation en rapport avec le sujet traité de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim et Chiesi. Au cours des 5 dernières années, BC a perçu des honoraires pour participation à des actions de formation et participation à un groupe d'experts par les laboratoires GSK et Chiesi. NB, AC, BD, CD, J-DD, ATD, GG, CK, CP, TP, MP, BW et FZL déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Plantier L, Pradel A, Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness : methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev Mal Respir* 2016;33:735–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.742>.
- [2] Société de Pneumologie de Langue Française, Society for Pneumology in French Language. Practice guidelines for Respiratory function tests 2008-2010. *Rev Mal Respir* 2011;28:1183–92.
- [3] Haute Autorité de santé, S des BPP. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »; 2010.
- [4] Brusasco V, Crapo R, Viegi G, American Thoracic Society, European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005;26:1–2.
- [5] Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290–300.
- [6] Downie SR, Salome CM, Verbanck S, et al. Effect of methacholine on peripheral lung mechanics and ventilation heterogeneity in asthma. *J Appl Physiol* 2013;114:770–7.
- [7] Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, et al. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:582–9.
- [8] Mahut B, Bokov P, Delclaux C. Abnormalities of plethysmographic lung volumes in asthmatic children. *Respir Med* 2010;104:966–71.
- [9] Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005;128:355–62.
- [10] Mahut B, Caumont-Prim A, Plantier L, et al. Relationships between respiratory and airway resistances and activity-related dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:165–71.
- [11] O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, et al. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1412–7.
- [12] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- [13] Khalid I, Morris ZQ, Digiovine B. Specific conductance criteria for a positive methacholine challenge test: are the American Thoracic Society guidelines rather generous? *Respir Care* 2009;54:1168–74.
- [14] Beydon N, Matran R, Wuyam B, et al. Methacholine challenge in young children: measurement of resistance by interruption. *Rev Mal Respir* 2005;22:959–66.
- [15] Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, et al. Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:238–46.
- [16] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:53–83.
- [17] O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Normal range of methacholine responsiveness in relation to prechallenge pulmonary function. The Normative Aging Study. *Chest* 1994;105:661–6.

- [18] Jayet P-Y, Schindler C, Künzli N, et al. Reference values for methacholine reactivity (SAPALDIA study). *Respir Res* 2005;6:131.
- [19] Wassmer G, Jörres RA, Heinrich J, et al. The association between baseline lung function and bronchial responsiveness to methacholine. *Eur J Med Res* 1997;2:47–54.
- [20] Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60.
- [21] Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, et al. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:23–30.
- [22] Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, et al. Methacholine challenge test: diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:69-75.e6.
- [23] Liem JJ, Kozyrskyj AL, Cockcroft DW, et al. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr Pulmonol* 2008;43:481–9.
- [24] Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, et al. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149–54.
- [25] Gilbert R, Auchincloss JH. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990;97:562–5.
- [26] Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138:18S-24S.
- [27] Savoy J, Junod AF. Is non-allergenic bronchial hyperreactivity a good diagnostic test for asthma? *Rev Mal Respir* 1994;11:201–7.
- [28] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. n.d.
- [29] Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, et al. Variability of methacholine bronchoprovocation and the effect of inhaled corticosteroids in mild asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112, 354-360.e1.
- [30] van Grunsven PM, van Schayck CP, Molema J, et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:316–22.
- [31] Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043–51.
- [32] Nuijsink M, Hop WCJ, Sterk PJ, et al. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;30:457–66, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00111806>.
- [33] Nuijsink M, Vaessen-Verberne AAPH, Hop WCJ, et al. Long-term follow-up after two years of asthma treatment guided by airway responsiveness in children. *Respir Med* 2013;107:981–6.
- [34] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- [35] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016–27, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0437ST>.
- [36] Boulet L-P, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med* 2015;372:641–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1407552>.
- [37] Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374–80.
- [38] Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, et al. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med* 2006;40:179–82, <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2005.022764> [discussion 179–182].
- [39] Rundell KW, Evans TM, Baumann JM, et al. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. *Can Respir J* 2005;12:257–63.
- [40] Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, et al. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004;125:909–15.
- [41] Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, et al. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:767–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1355>.
- [42] Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperventilation, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:27–54, <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAL:24:1:27>.
- [43] Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:2662–89.
- [44] Anderson SD, Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2012;46:391–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090810>.
- [45] Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, et al. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:309–16.
- [46] Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:S1–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2010.09.021>.
- [47] Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, et al. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 1993;460:385–405.
- [48] Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999;14:659–68.
- [49] Haby MM, Anderson SD, Peat JK, et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43–9.
- [50] Haby MM, Peat JK, Mellis CM, et al. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995;8:729–36.
- [51] Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529–45.
- [52] Moscato G, Pala G, Barnig C, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;67:491–501.
- [53] Kopferschmitt-Kubler M-C, Popin E, Pauli G. The diagnosis and management of occupational asthma. *Rev Mal Respir* 2008;25:999–1012.
- [54] Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax* 2008;63:240–50.
- [55] Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJN, et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290–9.

- [56] Newman Taylor AJ, Cullinan P, Burge PS, et al. BOHRF guidelines for occupational asthma. *Thorax* 2005;60:364–6.
- [57] Tarlo SM, Malo J-L, Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace Participants. An official American Thoracic Society proceedings: work-related asthma and airway diseases. Presentations and discussion from the Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:S17–24.
- [58] Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0201>, 1S-41S.
- [59] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640–9.
- [60] Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280–305.
- [61] Beach J, Russell K, Blitz S, et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569–78, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-0492>.
- [62] Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation. *Chest* 2011;139:674–81.
- [63] Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026–41.
- [64] Nadel JA, Tierney DF. Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man. *J Appl Physiol* 1961;16:717–9.
- [65] Duggan CJ, Chan J, Whelan AJ, et al. Bronchodilatation induced by deep breaths in relation to transpulmonary pressure and lung volume. *Thorax* 1990;45:930–4.
- [66] Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM, et al. Importance of the time interval between FEV1 measurements in a methacholine provocation test. *Eur Respir J* 1993;6:680–6.
- [67] Moore BJ, Verburgt LM, King GG, et al. The effect of deep inspiration on methacholine dose-response curves in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1278–81.
- [68] King GG, Moore BJ, Seow CY, et al. Time course of increased airway narrowing caused by inhibition of deep inspiration during methacholine challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:454–7.
- [69] Scichilone N, Kapsali T, Permutt S, et al. Deep inspiration-induced bronchoprotection is stronger than bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:910–6.
- [70] Brown RH, Croisille P, Mudge B, et al. Airway narrowing in healthy humans inhaling methacholine without deep inspirations demonstrated by HRCT. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1256–63.
- [71] Boulet L-P, Turcotte H, Boulet G, et al. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: influence of body mass index. *Can Respir J* 2005;12:371–6.
- [72] Watson A, Ind P, Pride N. Effects of repeated deep inspirations on recovery from methacholine-induced airway narrowing in normal subjects. *J Asthma* 2007;44:443–8.
- [73] Skloot GS, Chandy D, Schachter N, et al. The bronchoprotective effect of deep inspiration is flow rate dependent. *Respir Med* 2007;101:1376–82.
- [74] Crimi E, Saporiti R, Bartolini S, et al. Airway responsiveness to methacholine and deep inhalations in subjects with rhinitis without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:403–7.
- [75] Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, et al. Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:269–72.
- [76] Lim TK, Pride NB, Ingram RH. Effects of volume history during spontaneous and acutely induced air-flow obstruction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:591–6.
- [77] Todd DC, Davis BE, Hurst TS, et al. Dosimeter methacholine challenge: comparison of maximal versus submaximal inhalations. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:517–9.
- [78] Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1244–8.
- [79] Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, et al. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981;50:1079–86.
- [80] Hida W, Arai M, Shindoh C, et al. Effect of inspiratory flow rate on bronchomotor tone in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1984;39:86–92.
- [81] Wheatley JR, Paré PD, Engel LA. Reversibility of induced bronchoconstriction by deep inspiration in asthmatic and normal subjects. *Eur Respir J* 1989;2:331–9.
- [82] Marthan R, Woolcock AJ. Is a myogenic response involved in deep inspiration-induced bronchoconstriction in asthmatics? *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1354–8.
- [83] Pellegrino R, Violante B, Sella R, et al. Changes in residual volume during induced bronchoconstriction in healthy and asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:363–8.
- [84] Skloot G, Permutt S, Toggias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;96:2393–403.
- [85] Brusasco V, Crimi E, Barisione G, et al. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. *J Appl Physiol* 1999;87:567–73.
- [86] Kapsali T, Permutt S, Laube B, et al. Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma. *J Appl Physiol* 2000;89:711–20.
- [87] Jensen A, Atileh H, Suki B, et al. Selected contribution: airway caliber in healthy and asthmatic subjects: effects of bronchial challenge and deep inspirations. *J Appl Physiol* 2001;91:506–15 [discussion 504–505].
- [88] Scichilone N, Permutt S, Toggias A. The lack of the bronchoprotective and not the bronchodilatory ability of deep inspiration is associated with airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:413–9.
- [89] Brown RH, Scichilone N, Mudge B, et al. High-resolution computed tomographic evaluation of airway distensibility and the effects of lung inflation on airway caliber in healthy subjects and individuals with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:994–1001.
- [90] Crimi E, Pellegrino R, Milanese M, et al. Deep breaths, methacholine, and airway narrowing in healthy and mild asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 2002;93:1384–90.
- [91] Sundblad BM, Larsson K. Effect of deep inhalations after a bronchial methacholine provocation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *Respir Med* 2002;96:477–81.
- [92] Milanese M, Peroni D, Costella S, et al. Improved bronchodilator effect of deep inhalation after allergen avoidance in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:505–11.
- [93] Slats AM, Janssen K, van Schadewijk A, et al. Bronchial inflammation and airway responses to deep inspiration in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:121–8.
- [94] Chapman DG, Berend N, King GG, et al. Deep inspirations protect against airway closure in nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 2009;107:564–9.
- [95] Chapman DG, King GG, Berend N, et al. Avoiding deep inspirations increases the maximal response to methacholine without altering sensitivity in non-asthmatics. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;173:157–63.

- [96] Hulme KM, Salome CM, Brown NJ, et al. Deep inspiration volume and the impaired reversal of bronchoconstriction in asthma. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:506–12.
- [97] Gobbi A, Pellegrino R, Gulotta C, et al. Short-term variability in respiratory impedance and effect of deep breath in asthmatic and healthy subjects with airway smooth muscle activation and unloading. *J Appl Physiol* 2013;115:708–15.
- [98] Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, et al. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:952–8.
- [99] McGrath KW, Fahy JV. Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma. *Clin Exp Allergy* 2011;41:46–51.
- [100] Kim M-H, Song W-J, Kim T-W, et al. Diagnostic properties of the methacholine and mannitol bronchial challenge tests: a comparison study. *Respirol* 2014;19:852–6, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12334>.
- [101] Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, et al. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119:1001–10.
- [102] Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
- [103] Zaczeniuk M, Woicka-Kolejwa K, Stelmach W, et al. Methacholine challenge testing is superior to the exercise challenge for detecting asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:481–4.
- [104] Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, et al. Airway hyperresponsiveness to methacholine in 7-year-old children: sensitivity and specificity for pediatric allergist-diagnosed asthma. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:175–8.
- [105] Coates AL, Leung K, Dell SD. Developing alternative delivery systems for methacholine challenge tests. *J Aerosol Med* 2014;27:66–70.