

Qu'est-ce que l'hyperréactivité bronchique?

Quelle importance pour le clinicien?

Prof. Jean-William Fitting

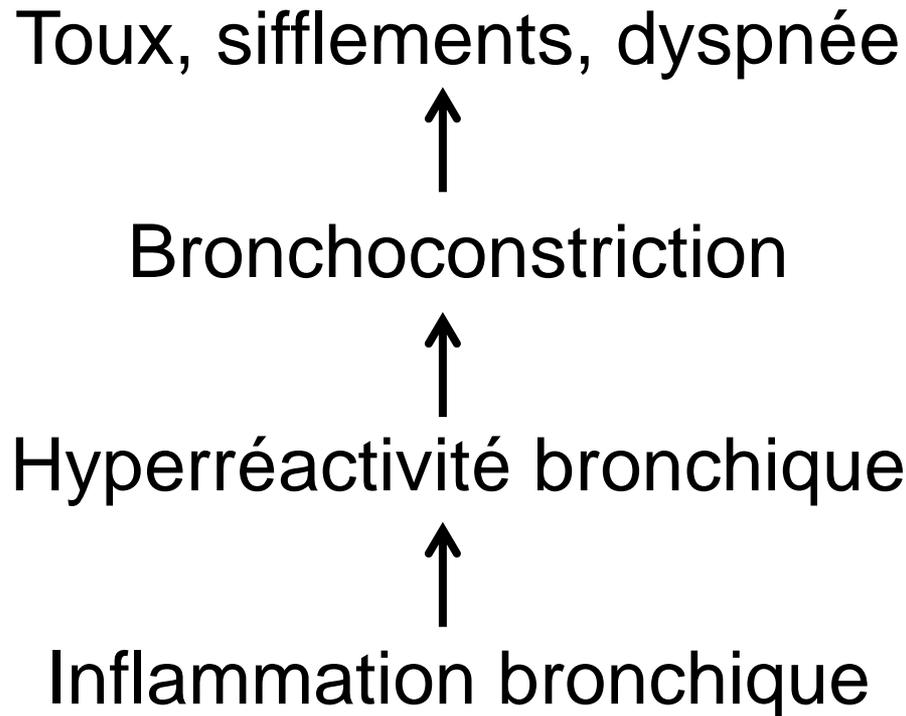
Colloque du 6 février 2014

Service de pneumologie

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Lausanne, Suisse

Notre compréhension de l'asthme



Définitions

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Les voies aériennes enflammées sont hyperréactives; elles deviennent obstruées et les débits aériens sont limités (bronchoconstriction, bouchons muqueux, inflammation chronique) lorsqu'elles sont exposées à différents facteurs de risque.

<http://www.ginasthma.org>

L'hyperréactivité bronchique est la limitation transitoire des débits aériens survenant lors d'exposition à un stimulus bronchoconstricteur.

Mesure de l'hyperréactivité bronchique (HRB)

Utilité pressentie:

- Diagnostic de l'asthme
- Contrôle de l'asthme

Tests de provocation bronchique

Tests de provocation directs

Effet sur les récepteurs de la musculature lisse

- Méthacholine
- Histamine

Tests de provocation indirects

Effet via les substances libérées par les cellules inflammatoires

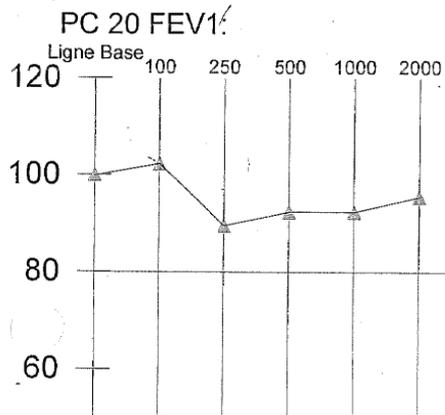
- Exercice
- Hyperpnée volontaire eucapnique
- NaCl hypertonique
- Mannitol

Test à la méthacholine

- Spirométrie de base
- Inhalations de doses croissantes de méthacholine
- Spirométrie à chaque palier
- Test positif en cas de chute de $\geq 20\%$ du VEMS
- Test très sensible, mais peu spécifique
Haute valeur prédictive négative

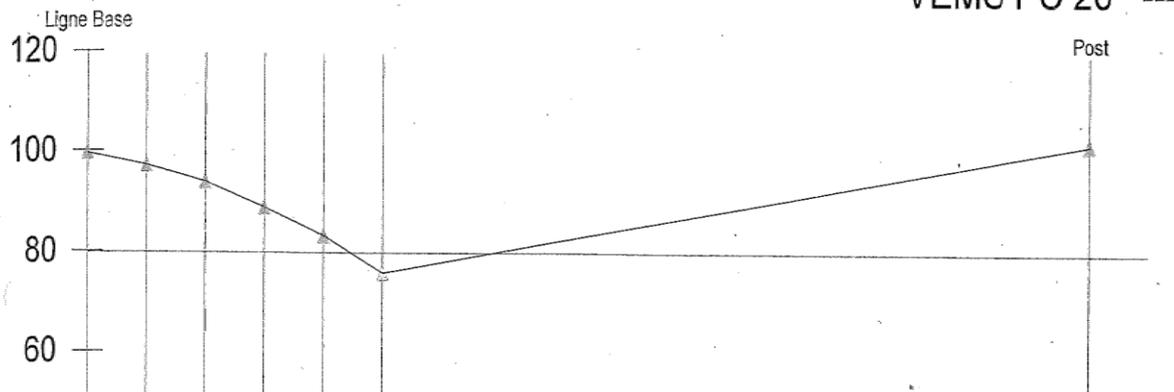
Test à la méthacholine

VEMS (L)	4.32	4.21	4.20	3.67	3.79	3.79	3.92
% Ref		97	97	85	88	88	91
% Chg			2	-10	-8	-8	-5



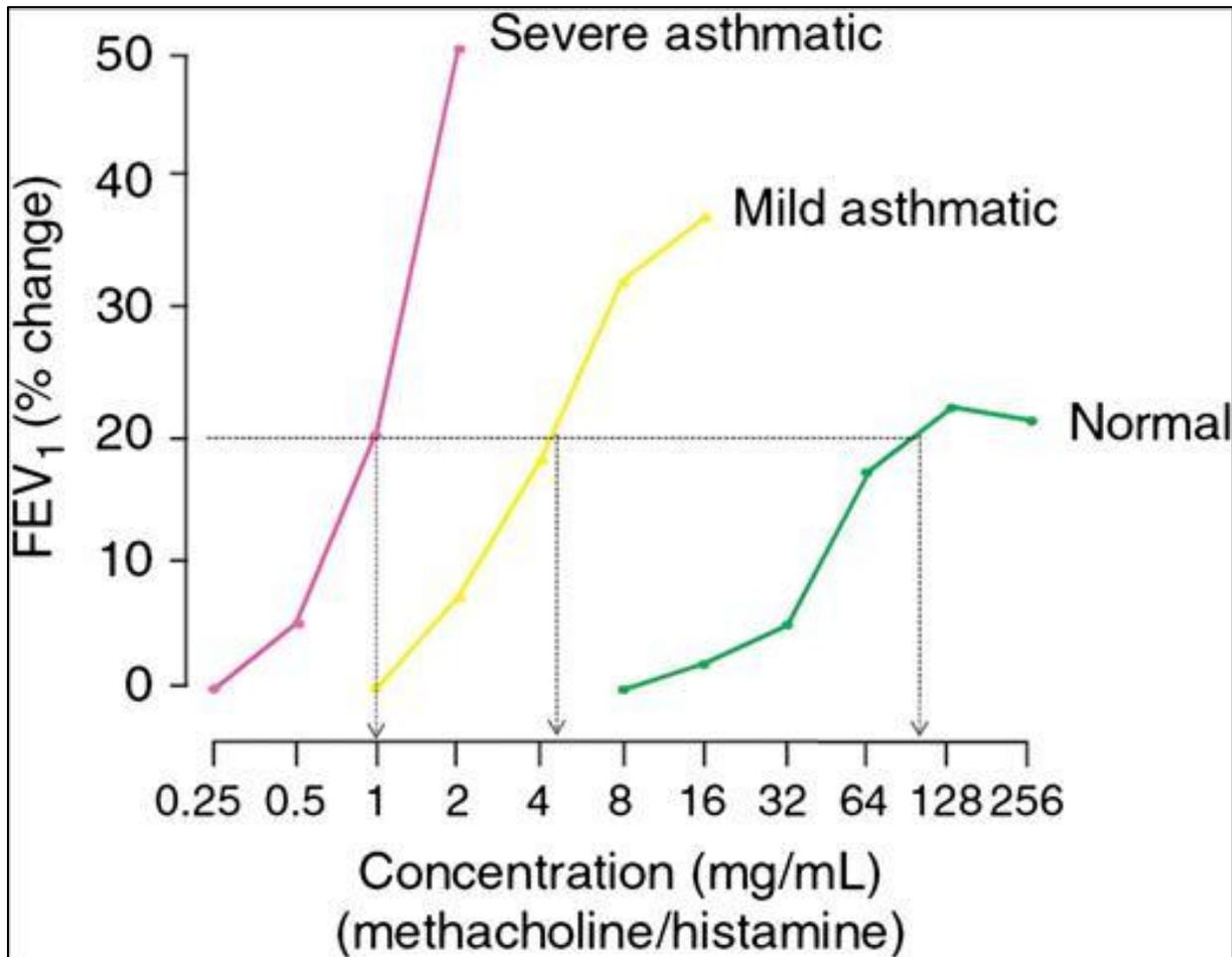
Test négatif

VEMS (L/s)	4.40	4.75	4.51	4.36	4.12	3.86	3.52	4.72
% Ref		108	103	99	94	88	80	107
% Chg	/		-3	-6	-11	-17	-24	2



Test positif

Test à la méthacholine



Principe des tests de provocation indirects (et physiopathologie de l'asthme d'effort)

Transfert d'eau des bronches à l'air inspiré



Déshydratation du liquide de surface bronchique



Déshydratation et perte de volume cellulaire



Largage de médiateurs inflammatoires



Contraction musculaire et oedème

Test de provocation à l'exercice

- Cycloergomètre
- Puissance cible = $(\text{VEMS} \times 53) - 11$ Watts
- Protocole:
 - 1 min à 60 % puissance cible
 - 1 min à 75 %
 - 1 min à 90 %
 - 6 min à 100 %
- Spirométrie après 1, 3, 5, 10, 15 et 20 min
- Seuil de positivité: chute du VEMS ≥ 10 %

Test de provocation à l'exercice

Né(e): 09.09.1993

Taille(cm): 151

Poids(kg): 40

Age: 12

Examen demandé par: Dr Bertoncini

VEMS(L) Prédit(L) % du prédit
2.53 2.48 102

Puissance cible ($P = (VEMS \times 53) - 11$ watts)
123 watts

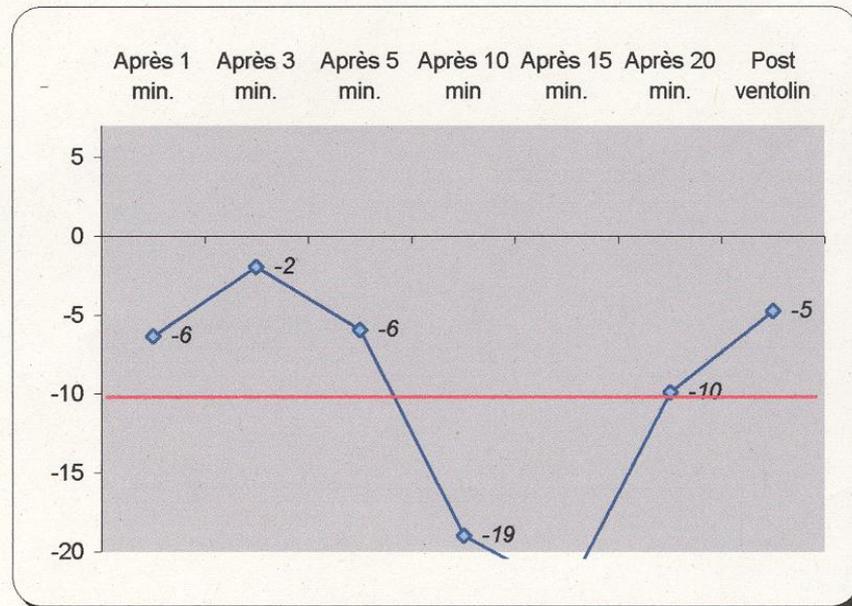
1 min. 60% P : 74 watts

1 min. 75% P : 92 watts

1 min. 90% P : 111 watts

6 min. 100% P : 123 watts

	VEMS(L)	DELTA(%)
Après 1 min.	2.37	-6
Après 3 min.	2.48	-2
Après 5 min.	2.38	-6
Après 10 min	2.05	-19
Après 15 min.	1.96	-23
Après 20 min.	2.28	-10
Post ventolin	2.41	-5



Test d'hyperpnée volontaire eucapnique

- Test de référence pour la Commission médicale du CIO
- 6 minutes d'hyperventilation
- Cible de ventilation/min: $30 \times \text{VEMS}$
- Air ambiant ou air froid + 5 % CO₂
- Seuil de positivité: chute du VEMS $\geq 10 \%$

Test d'hyperpnée volontaire eucapnique

Né(e): 20.12.1955

Taille(cm): 178

Poids(kg): 68

Age: 49

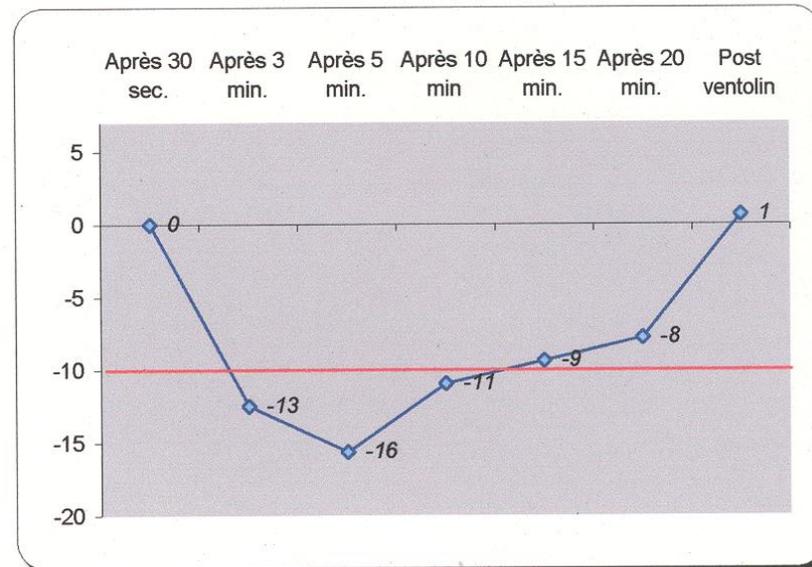
Examen demandé par: Dr Duruz

VEMS(L) Prédit(L) % prédit
 3.2 3.74 85

Température de l'air: -18 C°
 Pendant 6 minutes

Ventilation(VE) = (30 x VEMS): 96 L
 Débit de CO₂ = (VE x 5%): 4.8 L
 Débit d'air = (VE x 95%): 91.2 L

	VEMS(L)	DELTA(%)
Après 30 sec.	3.2	0
Après 3 min.	2.8	-13
Après 5 min.	2.7	-16
Après 10 min	2.85	-11
Après 15 min.	2.9	-9
Après 20 min.	2.95	-8
Post ventolin	3.22	1



Test au mannitol

- Inhalations de doses croissantes de poudre de mannitol
- Spirométrie 1 min après chaque dose
- Seuil de positivité: chute du VEMS ≥ 15 %
- Test spécifique, mais peu sensible
Haute valeur prédictive positive

Test au mannitol

Avantages: simplicité, aspect progressif



Hyperréactivité bronchique

=

Inflammation bronchique?

Inflammation bronchique et hyperréactivité bronchique (2)

Protocole:

45 patients, asthme léger à modéré

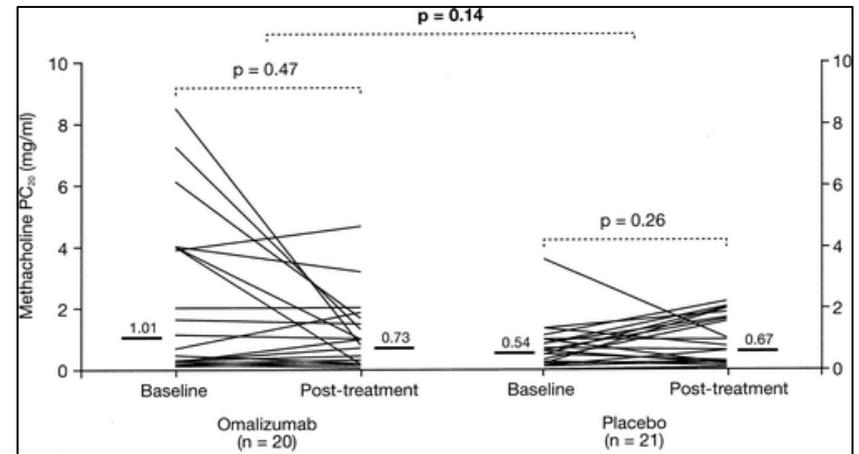
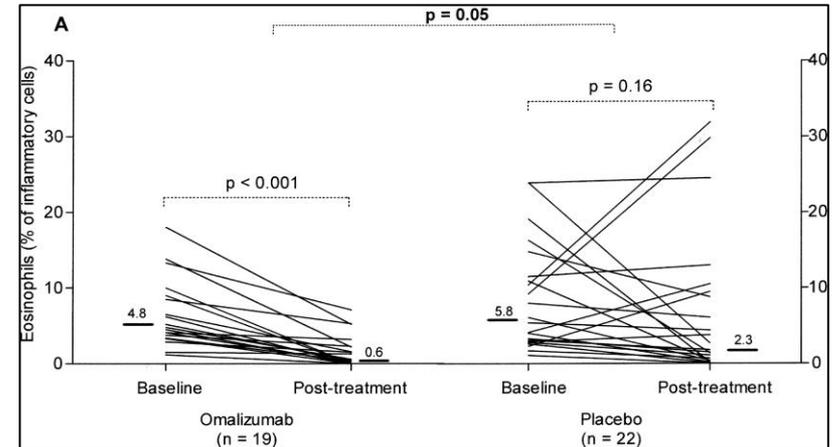
Essai randomisé:

- omalizumab (Ac anti-IgE)
- placebo

Durée: 4 mois

Résultats:

- ↓ IgE bronchique
- ↓ éosinophiles
 - sputum
 - muqueuse bronchique
- HRB méthacholine:
 - pas de changement



Inflammation bronchique et hyperréactivité bronchique (3)

Protocole:

61 patients, asthme à éosinophiles réfractaire

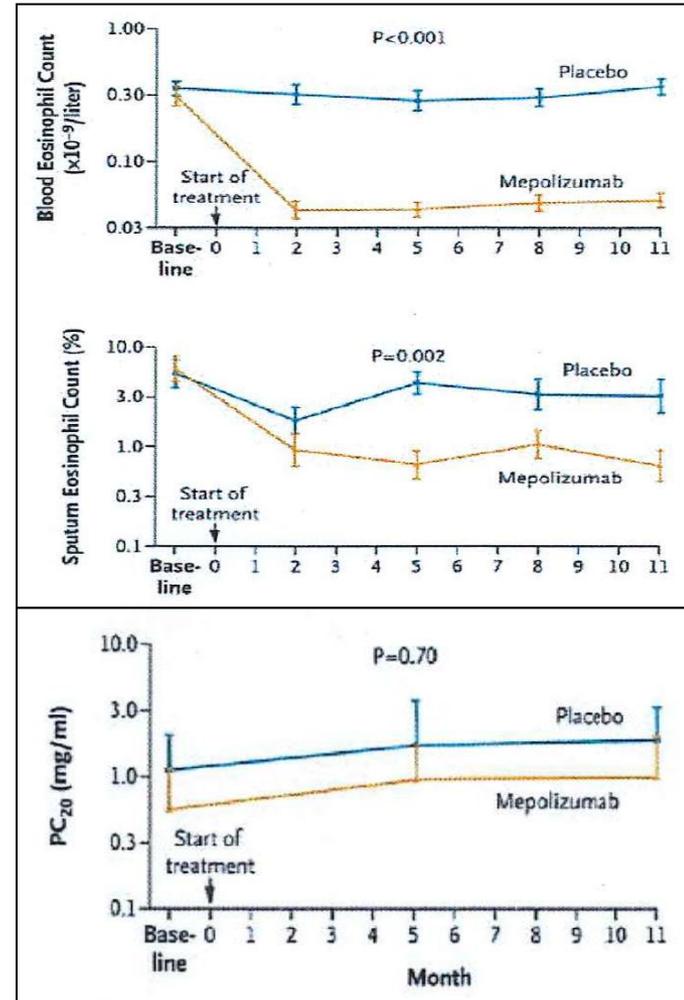
Essai randomisé:

- mepolizumab (Ac anti-IL-5)
- placebo

Durée: 50 semaines

Résultats:

- ↓ exacerbations (57 vs 109)
- ↓ éosinophiles
 - sanguins
 - sputum, LBA
 - muqueuse bronchique
- HRB méthacholine:
 - pas de changement



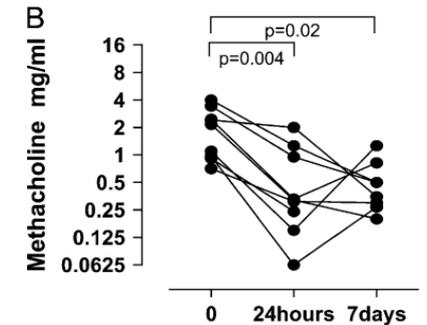
Inflammation bronchique et hyperréactivité bronchique (4)

Protocole:

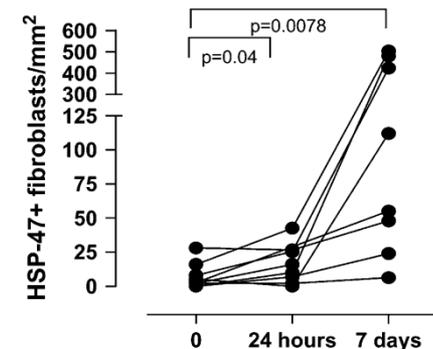
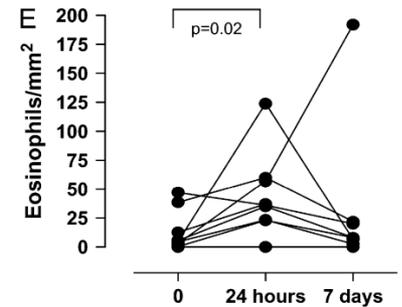
- 13 patients, asthme allergique
- Test de provocation antigénique
- A T0, 24 h, 7 jours:
 - test à la méthacholine
 - biopsies bronchiques

Résultats:

- ↑ HRB à 24 h et 7 jours
- ↑ inflammation cellulaire à 24 h, résolue à 7 jours
- ↑ progressive des marqueurs de remodelage bronchique à 24 h et 7 jours

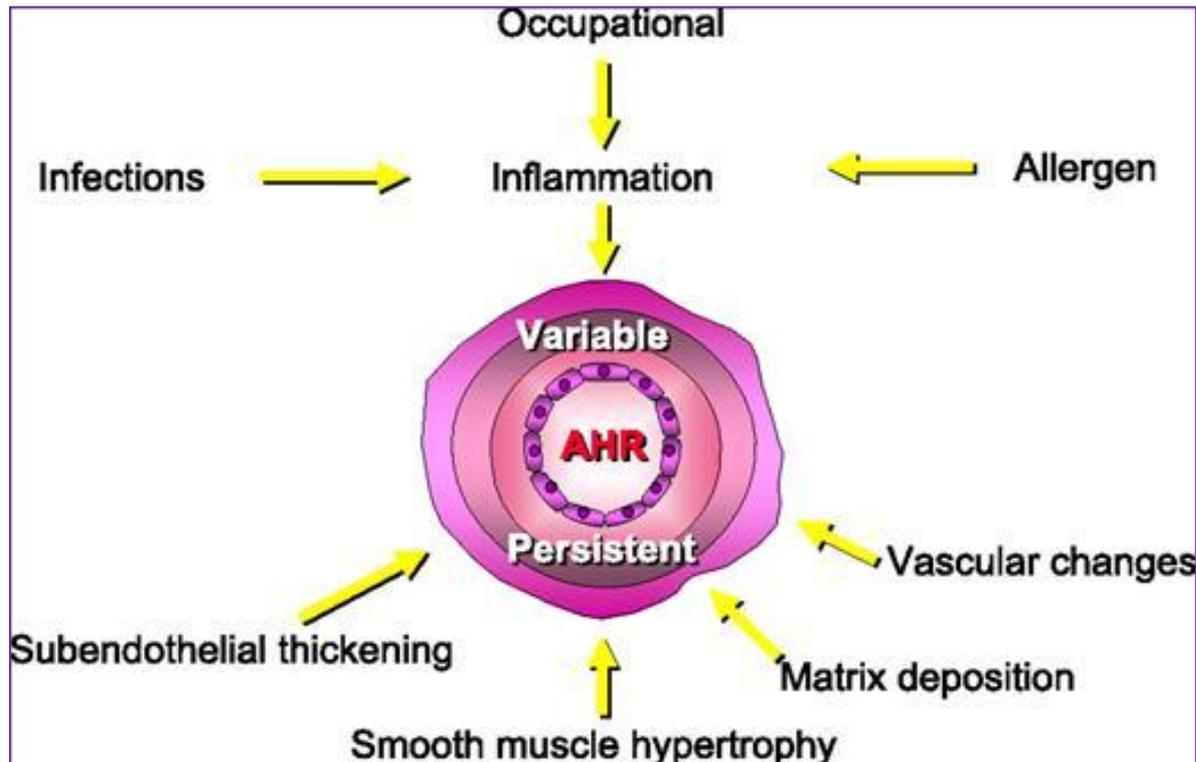


Cellular Inflammation

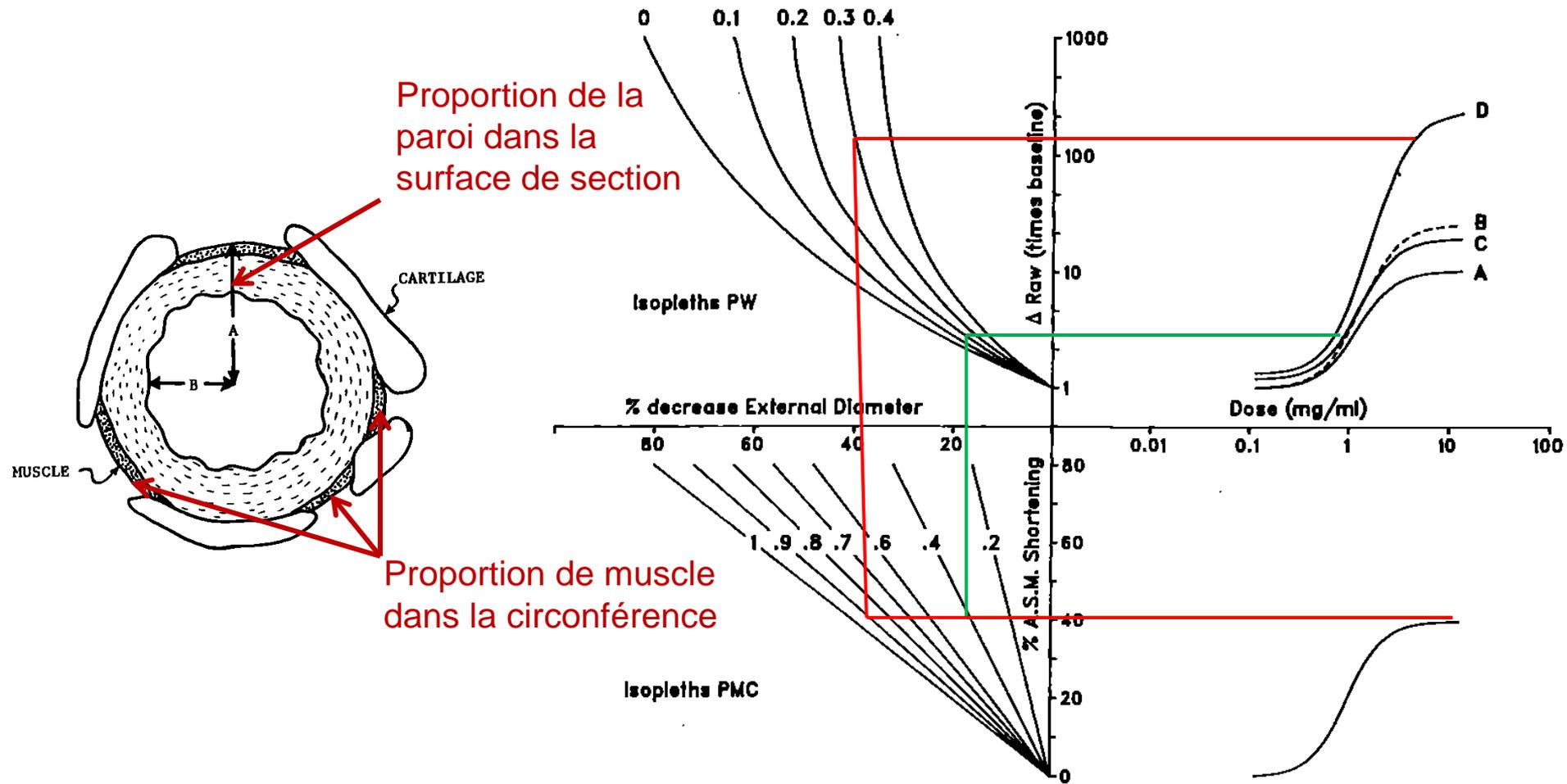


Composantes de l'hyperréactivité bronchique

- Composante **variable** liée à l'inflammation
- Composante **persistante** liée au remodelage



Influence du remodelage bronchique sur l'HRB à la méthacholine



Influence de la bronchoconstriction sur le remodelage bronchique

48 sujets asthmatiques

4 groupes pour tests d'inhalation:

- Allergène
- Méthacholine
- Méthacholine après salbutamol
- NaCl

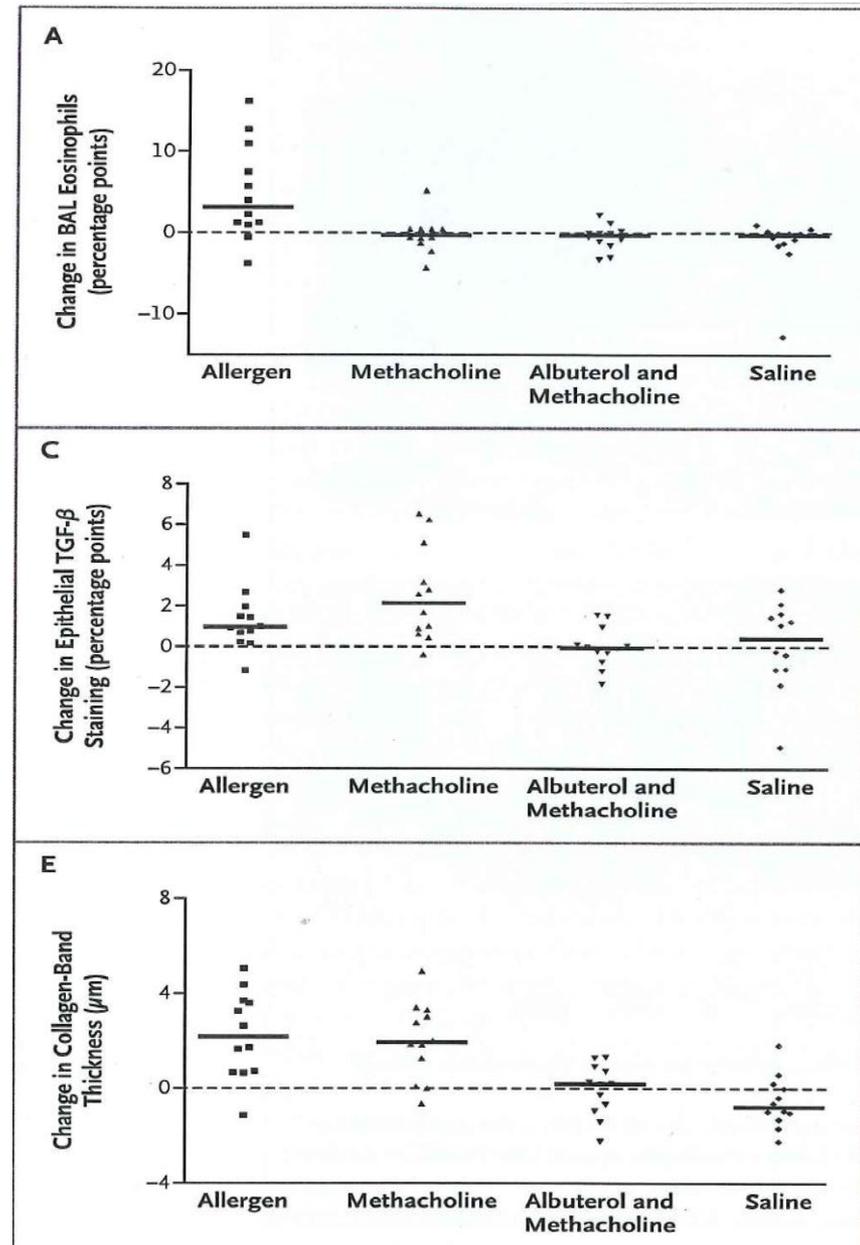
Protocole:

- Bronchoscopie + LBA + biopsies
- 3 tests d'inhalation à intervalles 48h
- Bronchoscopie + LBA + biopsies après 4 jours

Conclusion:

La bronchoconstriction répétée entraîne un remodelage bronchique sans participation inflammatoire

Grainge, NEJM 2011;364:2006-15



Signification des composantes de l'HRB

Composante variable:

- Reflète l'inflammation
- Rôle majeur dans les tests indirects
- Diminue rapidement avec l'éviction des allergènes et le traitement de CSI

Composante persistante:

- Reflète le remodelage
- Rôle majeur dans les tests directs
- Absente au début de la maladie (enfants, asthme occasionnel)
- Augmente avec la chronicité de l'asthme
- Explique une HRB persistante chez des asthmatiques traités et asymptomatiques
- Explique l'HRB observée dans la BPCO

Apports des tests directs et indirects

	Tests directs	Tests indirects
Fonction musculaire	++++	++
Calibre bronchique	++++	±
Inflammation	++	++++
Sensibilité	haute	basse
Spécificité	modérée	haute
Asthme: utilité diagnostique	exclure	confirmer

Diagnostic de l'asthme

1. Clinique compatible
2. Mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible
 - Spirométrie + test de bronchodilatation
 - Suivi de spirométries
 - Suivi de débits expiratoires de pointe
3. Si nécessaire, tests de provocation bronchique

Tests de provocation à but diagnostique

Situation:

Suspicion clinique d'asthme, obstruction bronchique non documentée

Test à la méthacholine:

- Positif: asthme possible, non certain
- Négatif: asthme pratiquement exclu

Test au mannitol:

- Positif: asthme confirmé
- Négatif: asthme non exclu

Tests de provocation à but diagnostique

Situation:

Toux et respiration sifflante à l'effort chez un sportif de compétition.
Asthme d'effort?

Test à la méthacholine:

- Positif: asthme d'effort possible, non certain
- Négatif: asthme d'effort non exclu

Test au mannitol:

- Positif: asthme d'effort confirmé
- Négatif: asthme d'effort non exclu

Test d'hyperpnée volontaire eucapnique:

- Positif: asthme d'effort confirmé (test de référence du CIO)
- Négatif: lésion épithélium + remodelage? (skieurs de fond)

Hyperréactivité bronchique du skieur de fond d'élite: asthme ou lésion-remodelage?

- Test à la méthacholine souvent positif
Tests indirects souvent négatifs
- Expectoration riche en neutrophiles
- “Asthme” résistant aux corticostéroïdes inhalés
- Réversible après diminution ou arrêt de l'entraînement
- Hypothèse: lésion épithéliale
 - exsudation
 - remodelage
 - hyperréactivité

Contrôle de l'asthme

- Sous traitement, le degré de contrôle de l'asthme est défini par:
 - Les symptômes résiduels
 - La fonction pulmonaire
- L'inflammation bronchique peut persister malgré un bon contrôle de l'asthme
- Question: quand réduire ou arrêter les CSI?
- La mesure de l'HRB est-elle utile?

Tests de provocation directs pour évaluer le contrôle de l'asthme

Traitement guidé par tests répétés à la méthacholine:

- Symptômes et spirométrie: bénéfice inconstant
- Doses de CSI: plus élevées
- HRB (méthacholine): ↓ mais persistante

Sont, AJRCCM 1999;159:1043-51

Nuijsink, Eur Respir J 2007;30:457-66

Koenig, Respir Med 2008;102:665-73

Brannan, Chest 2010;138:11S-17S

Tests de provocation indirects pour évaluer le contrôle de l'asthme

Tests étudiés: exercice, NaCl hypertonique, mannitol

- Sous CSI, l'HRB aux tests indirects diminue en parallèle avec l'inflammation bronchique à éosinophiles et mastocytes
- Sous CSI, une augmentation de l'HRB au mannitol est un facteur prédictif d'exacerbation
- Après arrêt des CSI, l'HRB au mannitol réapparaît avant les symptômes

Leuppi, AJRCCM 2001;163:406-12

Brannan, Respirology 2002;7:37-44

Brannan, Chest 2010;138:11S-17S

Conclusions

- Tests de provocation bronchique:
 - **Directs**: méthacholine, histamine
 - **Indirects**: exercice, hyperpnée volontaire eucapnique, mannitol
- L'HRB relève de deux composantes:
 - **Variable** \cong inflammation, révélée par les tests indirects
 - **Persistante** \cong remodelage, révélée par les tests directs
- La mesure de l'HRB peut aider au diagnostic de l'asthme:
 - Un **test direct négatif** exclut pratiquement l'asthme
 - Un **test indirect positif** confirme l'asthme
- L'utilité de la mesure de l'HRB pour évaluer le contrôle de l'asthme est discutée (privilégier les tests indirects)