

# **Qu'est-ce que l'hyperréactivité bronchique?**

## **Quelle importance pour le clinicien?**

Prof. Jean-William Fitting

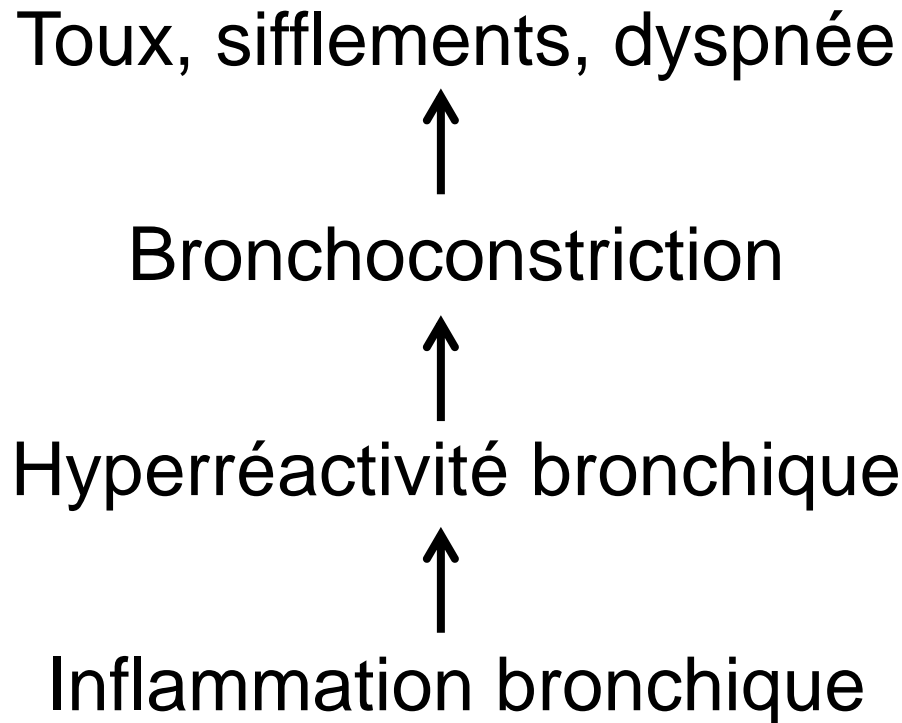
Colloque du 6 février 2014

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

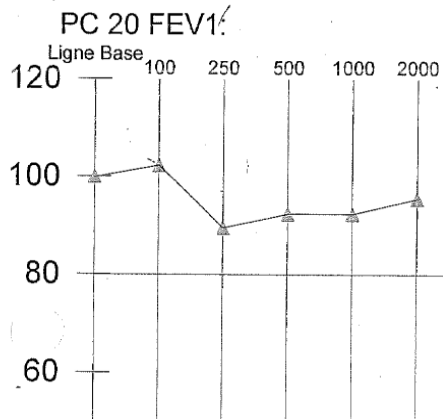
- Exercice
- Hyperpnée volontaire eucapnique
- NaCl hypertonique
- Mannitol

# 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

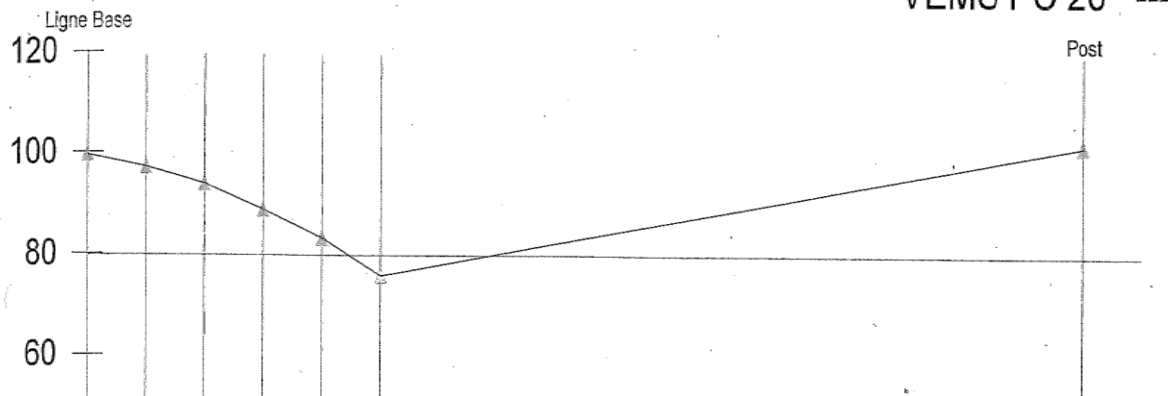
# Test à la méthacholine

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



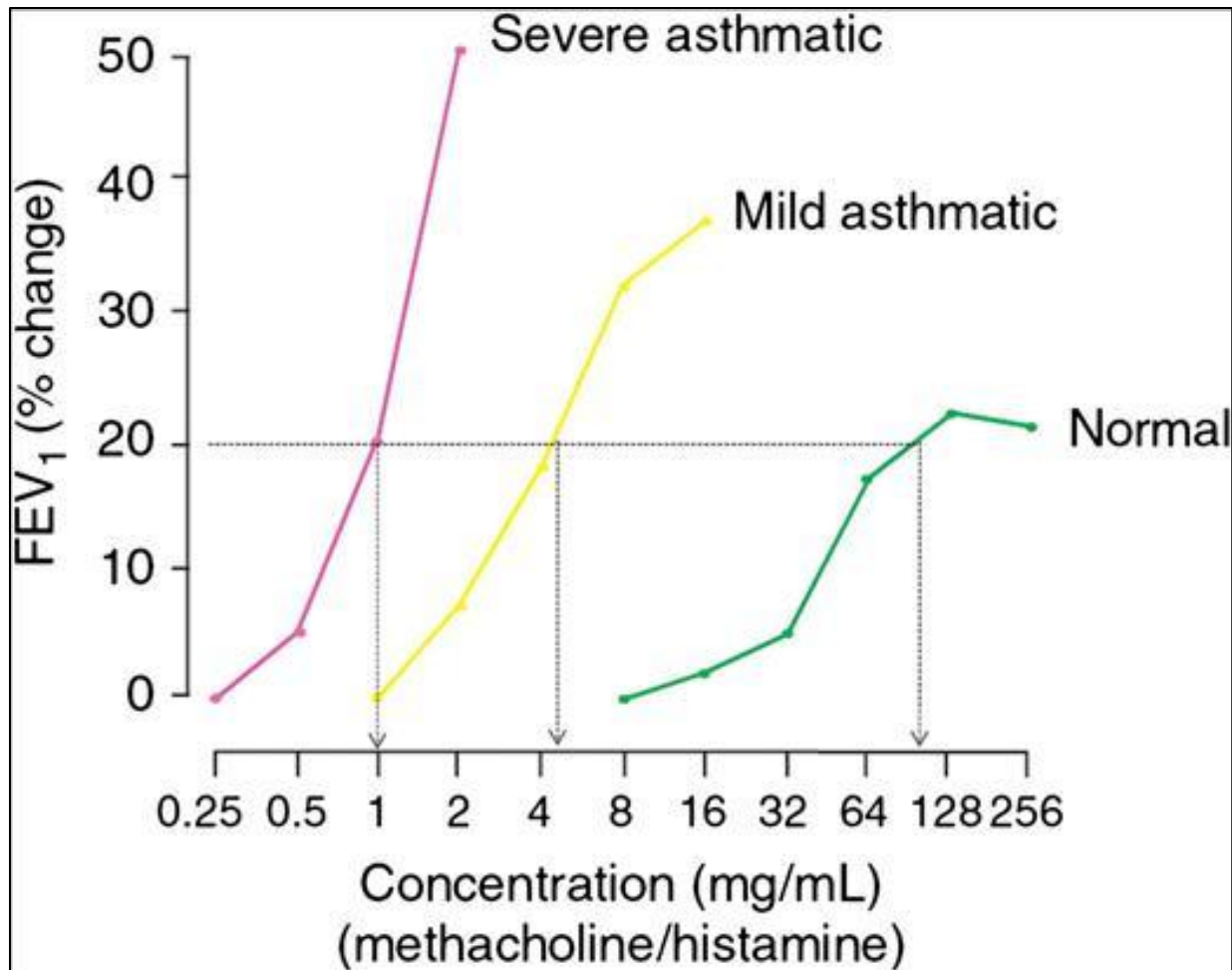
Test négatif

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  $\geq 10$  %

# 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

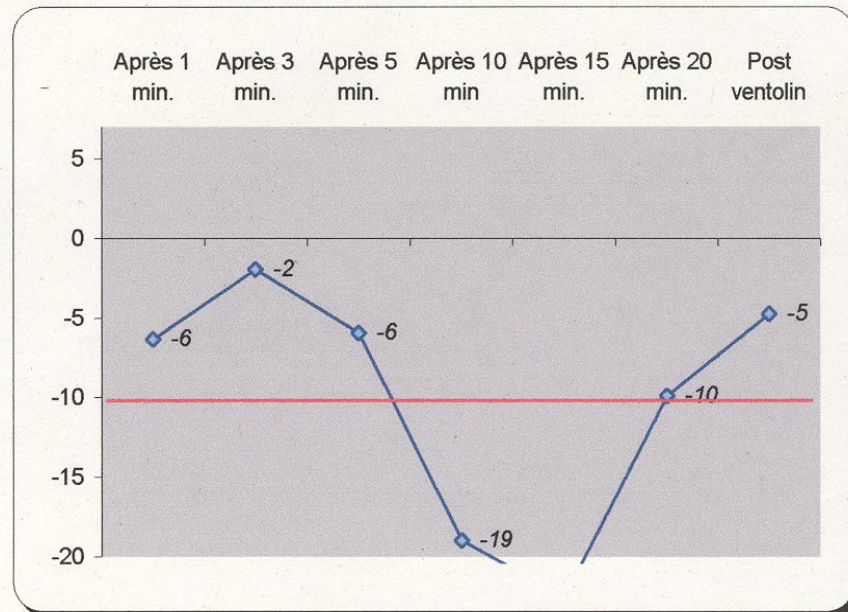
1 min. 60% P : 74 watts

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 x VEMS
- Air ambiant ou air froid + 5 % CO<sub>2</sub>
- 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

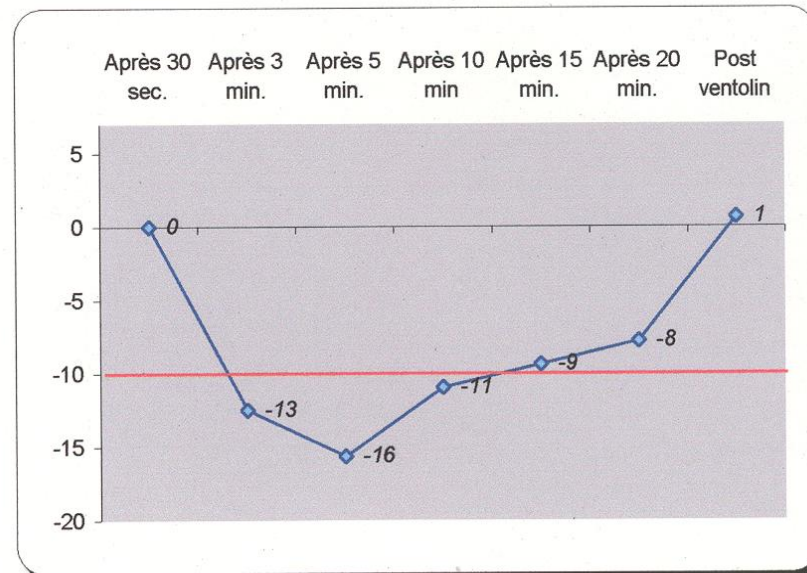
Examen demandé par: Dr Duruz

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 CO<sub>2</sub> = (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  $\geq 15$  %
- 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 (1)

## Effets des corticostéroïdes inhalés (CSI):

75 patients, suivi 2 ans, TTT CSI selon HRB méthacholine:

- Biopsies bronchiques: ↓ éosinophiles, ↓ mastocytes,  
↓ épaisseur de la paroi bronchique
- ↓ exacerbations
- ↓ HRB méthacholine

*Sont, AJRCCM 1999;159:1043-51*

20 patients, suivi 8 semaines, CSI 2000 µg/j:

- Épithélium: prédominance de mastocytes
- Sputum et LBA: prédominance d'éosinophiles
- HRB méthacholine: corrélation avec mastocytes, mais aucune avec éosinophiles

*Gibson, JACI 2000;105:752-9*

# Inflammation bronchique et hyperréactivité bronchique (2)

## Protocole:

45 patients, asthme léger à modéré

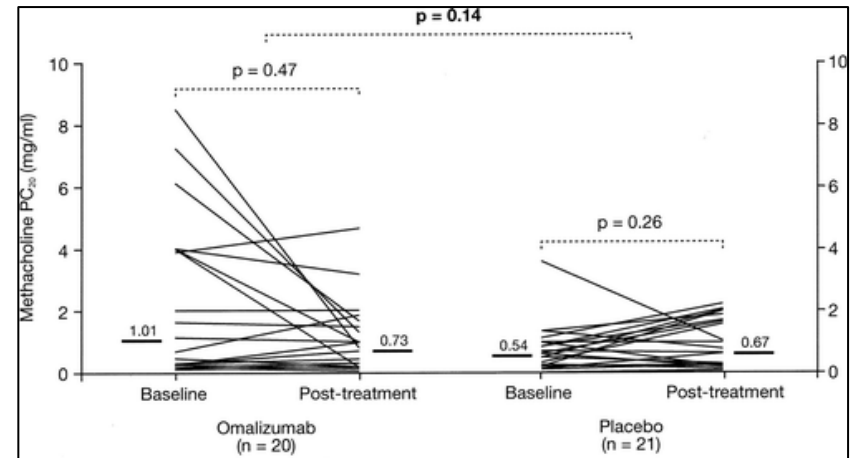
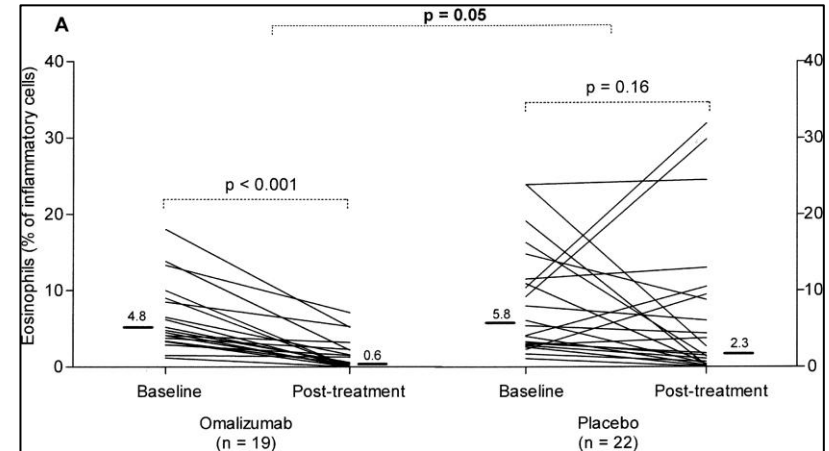
Essai randomisé:

- 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

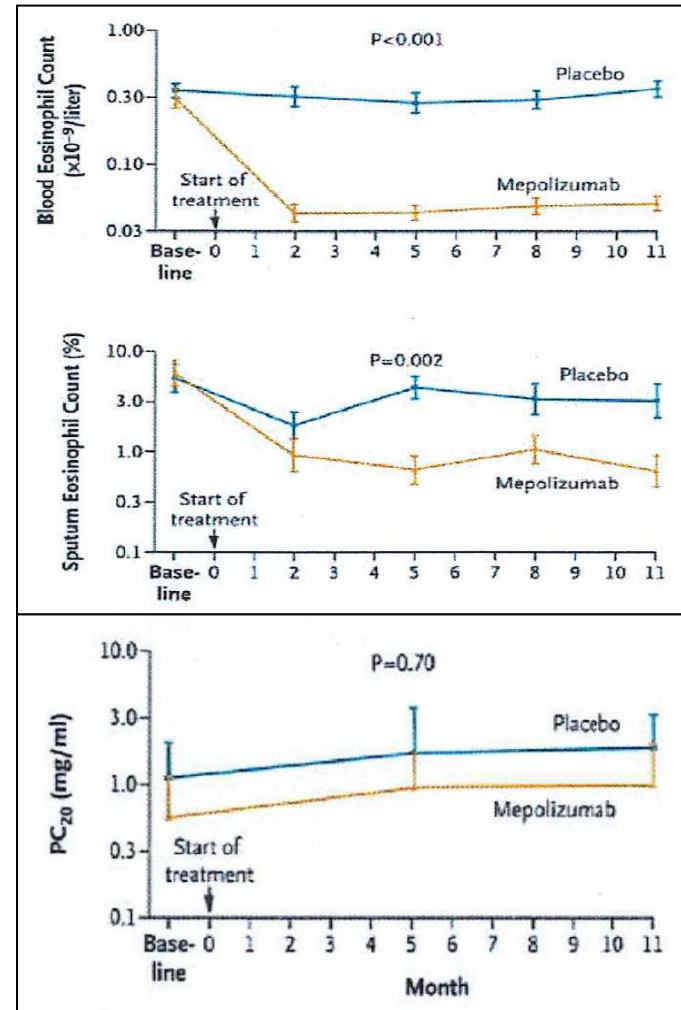
Essai randomisé:

- 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



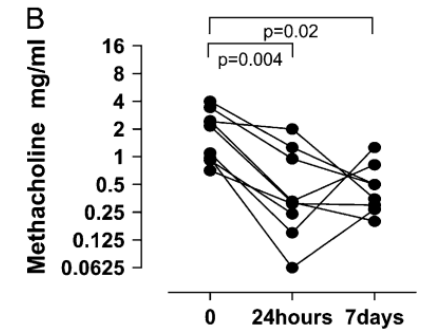
# Inflammation bronchique et hyperréactivité bronchique (4)

## Protocole:

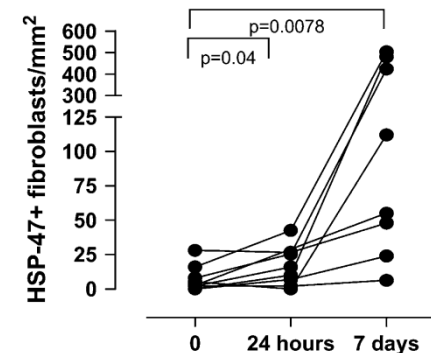
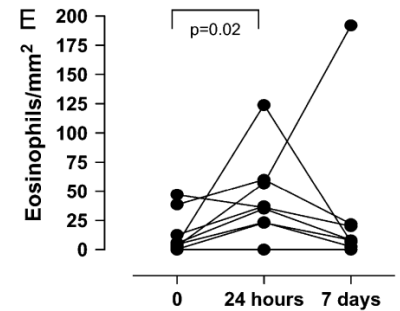
- 13 patients, asthme allergique
- Test de provocation antigénique
- A T0, 24 h, 7 jours:
  - test à la méthacholine
  - biopsies bronchiques

## 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

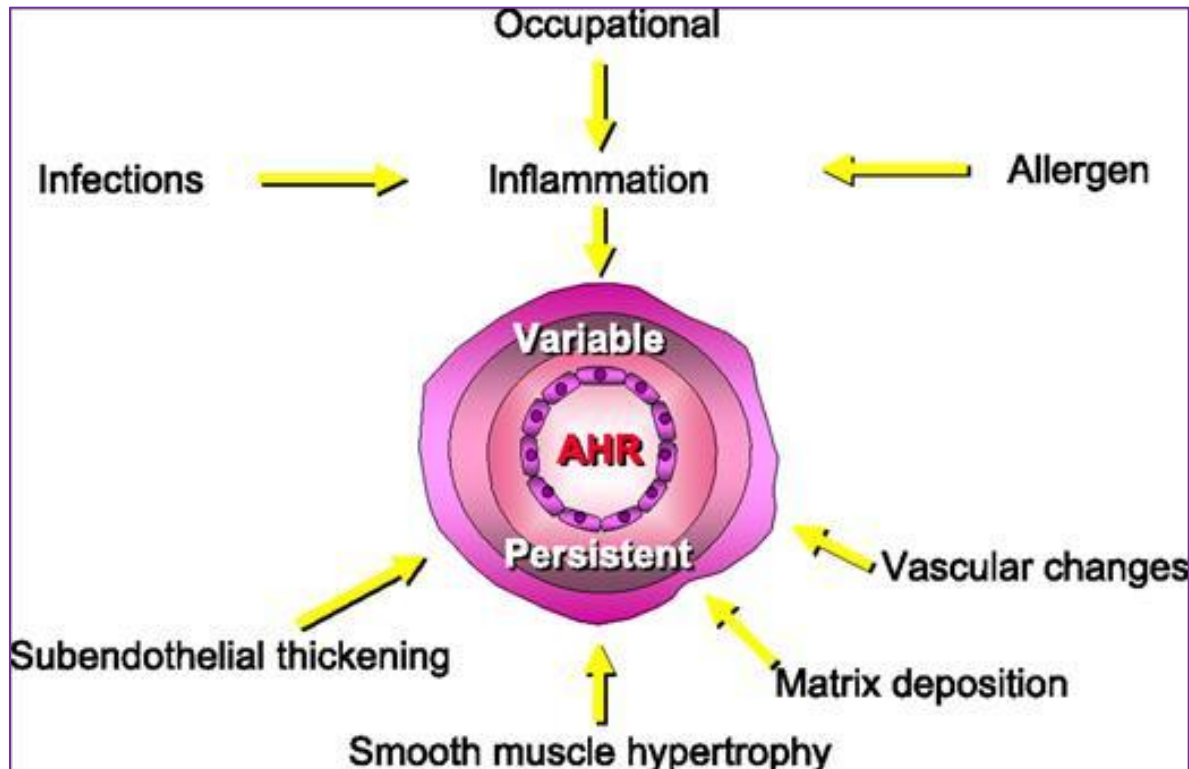


## Cellular Inflammation

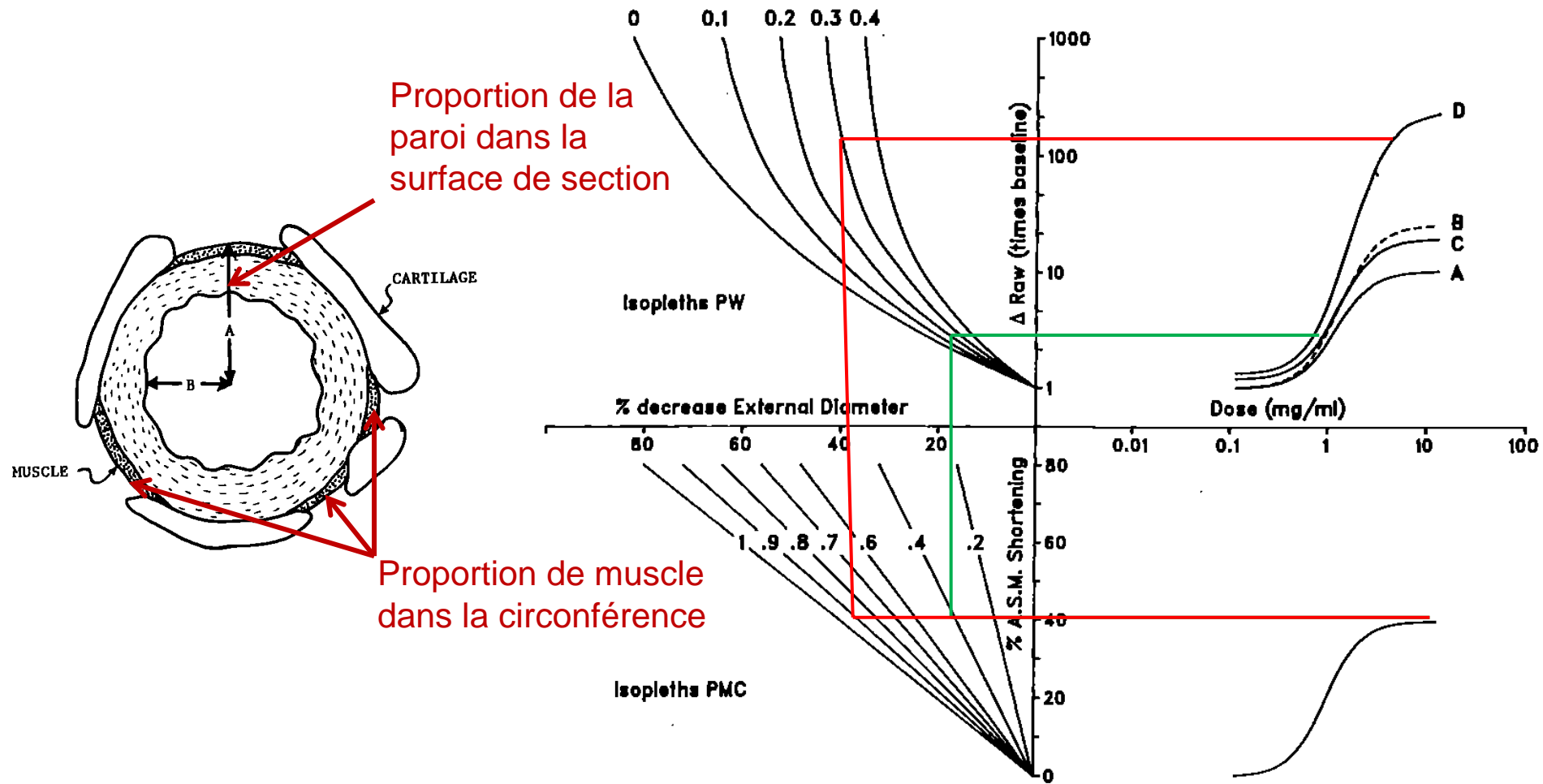


# Composantes de l'hyperréactivité bronchique

- 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

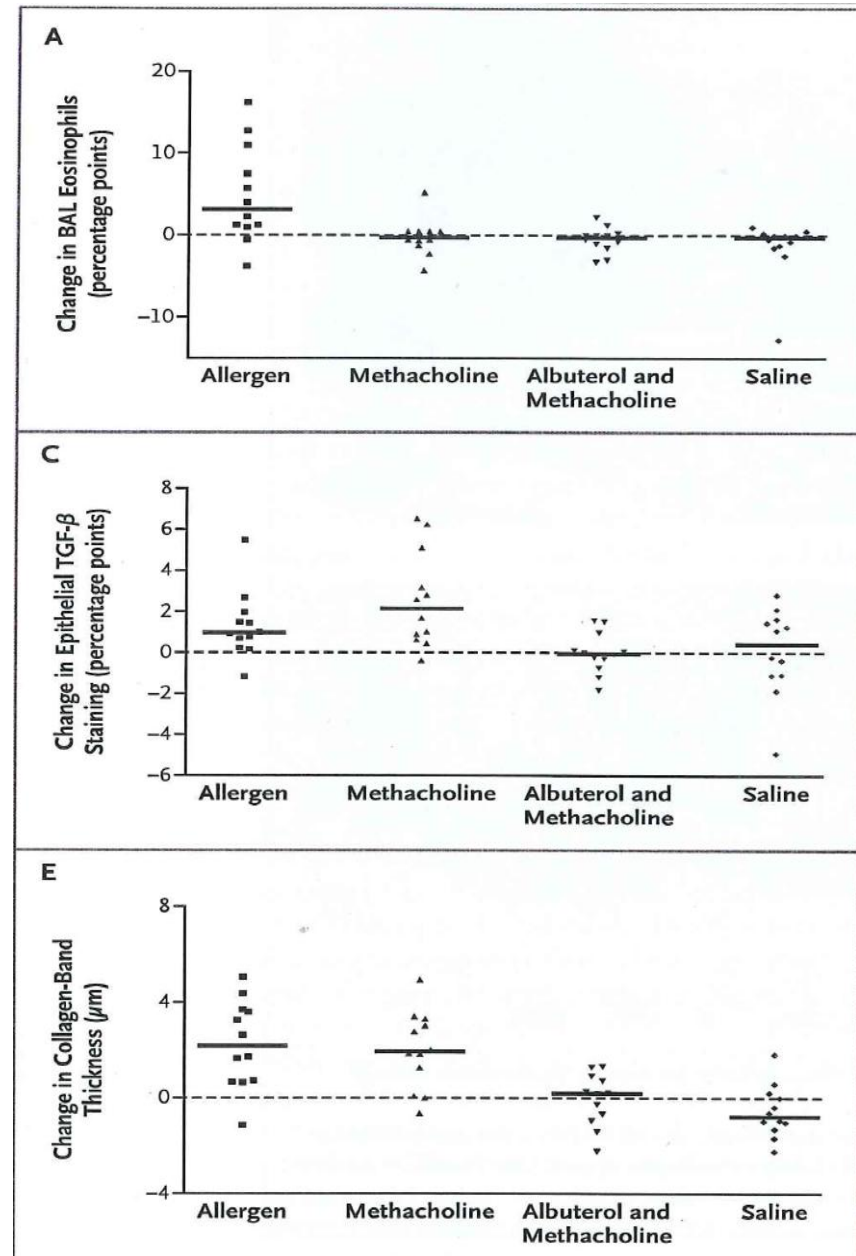
Protocole:

- 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)