

L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien

Rev Med Suisse 2014; 10: 2190-5

**A. Mihalache
J.-W. Fitting**

Dr Alexandra Mihalache
Pr Jean-William Fitting
Service de pneumologie
CHUV, 1011 Lausanne
alexandra.mihalache@chuv.ch

Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician

Asthma is a chronic inflammatory airway disease, characterised by bronchial hyperresponsiveness causing bronchoconstriction, and thereby provoking typical symptoms (dyspnoea, cough, wheezing). Bronchial hyperresponsiveness indicates a temporary airflow limitation when exposed to a bronchoconstricting stimulus. Its measurement by challenge tests can be a valuable tool for confirming or excluding asthma, as well as for evaluating the efficacy of treatment. However, the origin of bronchial hyperresponsiveness is multifactorial and the different challenge tests are not equivalent. Direct challenge tests, like methacholine, mainly reflect chronic airway remodelling, whereas indirect tests, like mannitol, better reflect bronchial inflammation.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes caractérisée par une hyperréactivité bronchique, qui entraîne une bronchoconstriction et l'apparition de symptômes typiques (dyspnée, toux, sifflements respiratoires). L'hyperréactivité bronchique reflète la limitation transitoire des débits aériens lors de l'exposition à un facteur bronchoconstricteur. Sa mesure par des tests de provocation peut être un outil précieux pour la confirmation ou l'exclusion du diagnostic d'asthme ainsi que pour l'appréciation de son contrôle sous traitement. Toutefois, l'hyperréactivité bronchique est d'origine multifactorielle et les différents tests de provocation ne sont pas équivalents. Les tests directs, comme le test à la méthacholine, reflètent avant tout le remodelage chronique des voies aériennes, alors que les tests indirects, comme le test au mannitol, reflètent mieux le degré d'inflammation bronchique.

INTRODUCTION

L'hyperréactivité bronchique est une caractéristique de l'asthme et se définit comme une propension exagérée à la bronchoconstriction en présence de certains stimuli. Sa mesure par des tests de provocation directs ou indirects (tableau 1) est employée régulièrement pour orienter vers le diagnostic correct. Afin de mieux connaître l'indication à ces tests et l'interprétation de leurs résultats, il est important de comprendre le lien entre hyperréactivité bronchique et inflammation ainsi que les mécanismes impliqués dans la manifestation des symptômes.

TESTS DE PROVOCATION BRONCHIQUES

Tests de provocation directs

Certains facteurs de provocation, comme la méthacholine (agoniste muscarinique) et l'histamine, agissent directement sur les récepteurs de la musculature lisse des voies aériennes. *Le test à la méthacholine* est le test de provocation direct le plus utilisé. Son principe repose sur l'administration de doses croissantes de méthacholine par voie inhalée, soit par respiration tranquille pendant deux minutes, soit par cinq inspirations profondes à chaque palier.¹ Le test est précédé d'une spirométrie de base et accompagné de spirométries à chaque palier. Il est considéré positif si une chute du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) de 20% ou davantage est mesurée pour une concentration ≤ 16 mg/ml (figure 1). Cette valeur a été choisie arbitrairement de manière à obtenir une haute sensibilité.

Un test à la méthacholine négatif a une haute valeur prédictive négative et permet d'écarter avec une quasi certitude un diagnostic d'asthme actuel. A l'opposé, un test positif pour une concentration basse (< 1 mg/ml) détient une haute spécificité et valeur prédictive positive pour un asthme. Les résultats intermédiaires sont compatibles avec un diagnostic d'asthme mais ne suffisent pas à retenir ce diagnostic. La valeur prédictive positive pour un asthme clinique est d'autant plus haute que la concentration de provocation causant une diminution



Test de provocation à la méthacholine

Dose (µg-cum)	Prédit	Pre	Niv. 1	Niv. 2	Niv. 3	Ventoline
VEMS (l)	3,04	3,18	2,36			3,12
% Réf		105	78			102
% Chg			-24			-2

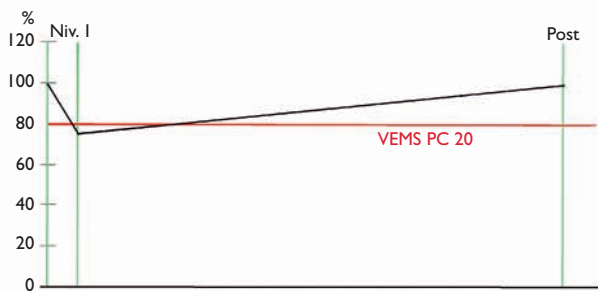


Figure 1. Exemple de test de provocation direct: test de provocation bronchique à la méthacholine

Pre: spirométrie de base; Niv. 1, 2, 3: paliers de doses croissantes de méthacholine.
 VEMS PC 20: concentration de provocation causant une diminution du VEMS de 20%.
 VEMS: volume expiratoire maximum par seconde.

du VEMS de 20% (PC₂₀) est proche de 1 mg/ml, que la probabilité prétest pour un asthme est élevée et que les symptômes induits par la méthacholine sont similaires à ceux survenant naturellement.²

Il est important de souligner que le sujet testé doit être dans une période cliniquement symptomatique au moment de la provocation; un résultat négatif ne pourra donc pas exclure un asthme saisonnier. En résumé, les tests de provocation directs, comme le test à la méthacholine, sont caractérisés par une haute sensibilité mais une faible spécificité; ils sont surtout utiles pour écarter un asthme lorsque le résultat est négatif.³

Tests de provocation indirects

Les agents de provocation bronchique indirects déclenchent une bronchoconstriction par une ou plusieurs voies intermédiaires dont la plupart impliquent la sécrétion de médiateurs par des cellules inflammatoires et la libération de neuromédiateurs par des neurones sensoriels. Parmi ces facteurs de provocation indirects, on compte l'exercice, l'hyperpnée volontaire eucapnique, la solution saline hypertonique et le mannitol (tableau 1). L'adénosine n'est pas utilisée en routine clinique. Il est intéressant de constater que la plupart des agents qui causent une crise d'asthme dans la vie quotidienne sont des agents indirects.

Tableau 1. Tests de provocation directs et indirects

Tests de provocation directs	Tests de provocation indirects
<ul style="list-style-type: none"> • Méthacholine • Histamine 	<ul style="list-style-type: none"> • Exercice • Hyperpnée volontaire eucapnique • NaCl hypertonique • Mannitol

Un résultat positif à un test indirect reflète a priori un état d'inflammation active.⁴ Tous les facteurs de provocation indirects entraînent une période réfractaire significative. Ils sont très spécifiques mais possèdent une sensibilité relativement basse comparée à la méthacholine. Ils sont donc surtout utiles pour confirmer la présence de la maladie. Contrairement aux tests de provocation directs, leur résultat reste négatif en cas d'obstruction bronchique fixée non asthmatique, comme dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les tests indirects sont mieux corrélés avec une inflammation des voies aériennes à éosinophiles et s'améliorent plus lors d'éviction d'allergène ou sous traitement de corticostéroïdes inhalés (CSI).

Test de provocation par l'exercice

Le test de provocation par l'exercice a été le premier à être standardisé et permet d'illustrer la physiopathologie de l'asthme d'effort.⁵ Le modèle postule que le transfert d'eau des bronches à l'air inspiré cause une déshydratation du liquide de surface bronchique, et par conséquent une déshydratation et une perte de volume cellulaire. Celle-ci déclenche le largage de médiateurs inflammatoires qui sont à l'origine d'une contraction musculaire et de l'apparition d'un œdème tissulaire.

En pratique, le test de provocation par l'exercice se réalise sur un cyclo-ergomètre, avec une puissance cible définie par la formule: (VEMS x 53) – 11 watts. Le protocole utilisé habituellement demande un effort rapidement progressif, suivi d'un palier maximal, avec des spirométries à des intervalles de temps fixes après la fin de l'effort. Le test est considéré positif si une diminution du VEMS d'au moins 10% est constatée.¹ Ce test peut être difficile à réaliser, car l'intensité exigée de l'exercice est considérable.

Test d'hyperpnée volontaire eucapnique

Le test d'hyperpnée volontaire eucapnique consiste à respirer de l'air sec, à température ambiante ou froide (-20°C), durant six minutes, avec une ventilation cible de 30xVEMS.⁶ Environ 5% de CO₂ est ajouté à l'air inspiré pour maintenir des conditions eucapniques. Ce test aussi est considéré positif si une diminution du VEMS de 10% ou plus est mise en évidence (figure 2). Il s'agit du test de référence utilisé par la Commission médicale du Comité international olympique.

Test par solution saline hypertonique

Le test par solution saline hypertonique (4,5%) a été conçu pour confirmer l'hypothèse que l'asthme d'effort est déclenché par une augmentation de l'osmolarité du liquide de surface des voies aériennes, résultant de l'humidification de larges volumes d'air lors d'exercice.⁷ L'aérosol est délivré pour des intervalles de durée progressive (0,5, 1, 2, 4, 8 minutes), et le résultat est interprété comme positif si une diminution du VEMS d'au moins 15% est observée.

Test de provocation au mannitol

Le test de provocation au mannitol consiste en une inhalation de doses croissantes de poudre de mannitol, avec spirométrie après chaque dose. Il est interprété comme positif si la diminution du VEMS est ≥ 15% après une dose

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-ventoline	3,22	1

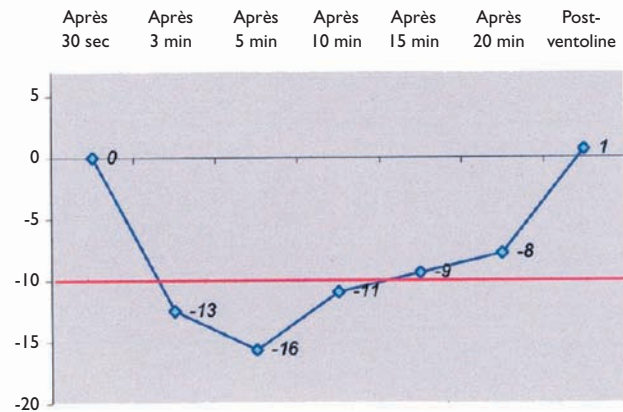


Figure 2. Exemple de test de provocation indirect: test d'hyperpnée volontaire eucapnique
VEMS: volume expiratoire maximum par seconde.

cumulative ≤ 635 mg de mannitol ou $\geq 10\%$ par rapport à la valeur initiale entre deux doses.⁸ Son utilisation est facilitée par l'existence, sur le marché, de dispositifs standardisés d'inhalateurs de poudre sèche. Il a été démontré que le degré d'hyperréactivité bronchique, définie par la sensibilité au mannitol (PD₁₅ en mg), est associé au pourcentage d'éosinophiles dans les expectorations de patients asthmatiques non traités par CSI.⁹ Un test positif au mannitol peut cependant être observé en l'absence d'éosinophilie significative dans les expectorations. Ceci s'explique par le fait que le médiateur principal de la réponse au mannitol est la prostaglandine D2 dont l'origine se trouve dans les mastocytes et non les éosinophiles.

Un test au mannitol positif est le reflet de la présence de cellules inflammatoires (éosinophiles et/ou mastocytes) et de leurs médiateurs (prostaglandines, leucotriènes, histamine).^{10,11} Par conséquent, ce test est utile pour confirmer le diagnostic d'un asthme actif chez un patient, traité ou non. Un résultat négatif du test au mannitol chez un sujet sans traitement indique une faible probabilité d'asthme actif ou alors une activité de faible degré. Si les symptômes sont cependant évocateurs du diagnostic d'asthme mais le test au mannitol négatif, un nombre insuffisant de cellules inflammatoires ou de leurs médiateurs doit être postulé. En effet, 30% des sujets avec un test faiblement positif à l'exercice ont des résultats négatifs au mannitol ou à la méthacholine.¹²

Certains athlètes de haut niveau, en particulier des skieurs de fond, peuvent présenter un test positif à la méthacholine mais un test négatif au mannitol, témoignant d'une hyperréactivité bronchique sans inflammation active au niveau des voies aériennes ni bronchoconstriction significative lors d'exercice. L'hyperréactivité bronchique, dans

ce cas, pourrait être due à un remodelage bronchique suite à l'exposition à des volumes d'air excessifs dans un environnement défavorable.¹³ L'inflammation bronchique est dans ces cas principalement à neutrophiles plutôt qu'à éosinophiles. Ce type particulier d'hyperréactivité bronchique ne répond généralement pas au traitement de CSI, mais se résout après l'arrêt de l'entraînement.

RELATION ENTRE HYPERRÉACTIVITÉ BRONCHIQUE ET INFLAMMATION DES VOIES AÉRIENNES

L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité bronchique dont le degré est souvent proportionnel à celui de la sévérité de la maladie. Le traitement de l'asthme n'améliore pas seulement les symptômes mais modifie également l'hyperréactivité sous-jacente, avec toutefois des réponses variables selon les tests utilisés. Sur la base d'études utilisant des interventions thérapeutiques ou des modèles de provocation, les facteurs contribuant à l'hyperréactivité sont actuellement considérés comme relevant de deux catégories distinctes.¹⁴ Il s'agit d'une part, de facteurs persistants associés à des changements structurels, ou remodelage, des voies aériennes (épaississement sous-endothélial, épaississement de la membrane basale, hypertrophie de la musculature lisse, dépôt de collagène, composantes vasculaires altérées) et d'autre part, de facteurs variables associés aux événements inflammatoires et influencés par de nombreux éléments environnementaux (allergènes, infections respiratoires, traitement) (figure 3). Les processus des deux catégories sont probablement liés et interdépendants. Leur division est certes artificielle mais permet une meilleure

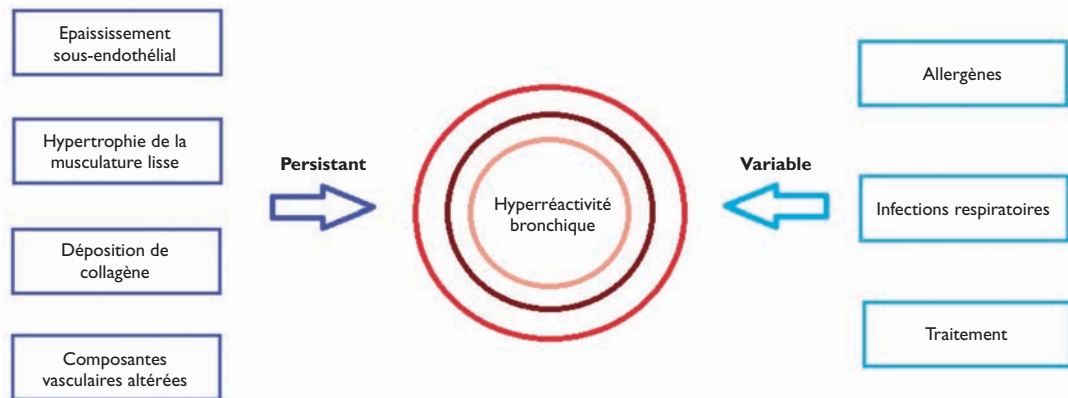


Figure 3. Composantes de l'hyperréactivité bronchique
(Modifiée selon réf.¹⁵).

compréhension des résultats des tests d'hyperréactivité bronchique.

Il a été proposé qu'une réponse positive aux tests de provocation directs (méthacholine, histamine) reflète les changements persistants des voies aériennes, alors que la réponse positive aux tests de provocation indirects reflète un état d'inflammation.¹⁵ Cette hypothèse permet d'expliquer que le résultat du test à la méthacholine est inchangé après quatre mois de traitement d'omalizumab (anticorps anti-IgE)¹⁶ ou après 50 semaines de mepolizumab (anticorps anti-IL5),¹⁷ alors que le nombre d'exacerbations et la quantité d'éosinophiles diminuent. D'autre part, il a été observé une augmentation persistante de l'hyperréactivité à la méthacholine et des marqueurs du remodelage suivant l'exposition à un allergène, bien après que l'inflammation bronchique à éosinophiles ait disparu.¹⁸ Il a été par ailleurs démontré qu'une bronchoconstriction répétée entraîne en elle-même un remodelage bronchique sans participation inflammatoire, contribuant ainsi à la chronicisation de l'asthme.¹⁹

Il est donc important de réaliser qu'un test positif à la méthacholine seul ne reflète pas nécessairement un asthme actif mais peut être dû à un dommage (transitoire) au niveau des voies aériennes (par exemple, infection, tabagisme, exposition à un allergène) ou à un remodelage.²⁰

CONTRÔLE DE L'ASTHME

Le contrôle de l'asthme se définit par le degré de réduction de ses manifestations cliniques sous traitement, dont les CSI sont la composante essentielle.²¹ Ce contrôle est habituellement évalué par les effets du traitement sur les symptômes et sur la fonction pulmonaire. Le suivi du degré d'hyperréactivité bronchique a été proposé pour affiner le contrôle de l'asthme, mais ce point ne fait pas l'unanimité.

Si le test de provocation à la méthacholine est utilisé pour guider le traitement, et notamment la dose de CSI, on constate au final une utilisation de doses de CSI plus élevées, pouvant résulter en des effets indésirables.²² Cela s'explique par une persistance de l'hyperréactivité bronchique mesurée par le test à la méthacholine, qui peut re-

fléter un remodelage résiduel sans inflammation bronchique.

Au contraire, l'hyperréactivité bronchique mesurée par les tests de provocation indirects diminue sous CSI, parallèlement au nombre d'éosinophiles et de mastocytes, et peut même se résoudre. La sensibilité au mannitol peut réapparaître lorsque les CSI sont arrêtés. En outre, une augmentation de la réaction au mannitol sous traitement est un facteur prédictif d'exacerbation.²³ Si le degré d'hyperréactivité bronchique est utilisé pour suivre un asthme, il peut donc être judicieux de choisir un test indirect, tel que le test au mannitol plutôt que celui à la méthacholine, pour ajuster le traitement et atteindre un contrôle optimal de l'asthme avec des doses minimales suffisantes de CSI, comme recommandé par GINA (Global Initiative for Asthma).

CONCLUSION

L'hyperréactivité et l'inflammation bronchiques ne sont pas synonymes mais correspondent à des processus moléculaires et tissulaires complexes, caractérisant des situations cliniques diverses. Les tests de provocation bronchiques directs et indirects reflètent ainsi des composantes différentes de la maladie asthmatique (tableau 2). Leur emploi et l'interprétation de leurs résultats nécessitent la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Tableau 2. Facteurs déterminants, caractéristiques et utilité des tests de provocation bronchiques directs et indirects
(Modifié selon réf.³).

	Tests directs	Tests indirects
Rôle du calibre bronchique	Oui	Peu
Rôle de l'inflammation	Peu	Oui
Sensibilité	Haute	Basse
Spécificité	Modérée	Haute
Utilité diagnostique dans l'asthme	Exclusion (si test négatif)	Confirmation (si test positif)



Les tests directs, comme le test à la méthacholine, sont surtout utiles pour écarter un asthme actif lorsqu'ils sont négatifs, alors que les tests indirects, comme le test au mannitol, sont utiles pour confirmer une inflammation bronchique et un asthme lorsqu'ils sont positifs. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > L'hyperréactivité bronchique peut être mesurée par des tests de provocation directs (méthacholine, histamine) ou indirects (exercice, hyperpnée volontaire eucapnique, mannitol)
- > Si le tableau clinique est évocateur d'un asthme mais qu'un trouble ventilatoire obstructif réversible ne peut pas être mis en évidence à la spirométrie, un test de provocation bronchique peut être utile pour confirmer ce diagnostic (test indirect positif) ou, au contraire, pour l'exclure (test direct négatif)
- > La mesure de l'hyperréactivité bronchique par un test de provocation bronchique indirect peut contribuer à évaluer le contrôle de l'asthme sous traitement de corticostéroïdes inhalés

Bibliographie

- 1 * 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.
- 2 Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:23-30.
- 3 ** Cockcroft DW. Direct challenge tests. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(Suppl.):18S-24.
- 4 * Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al; ERS Task Force. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
- 5 Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972;47:882-9.
- 6 Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: Development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996;109:1520-4.
- 7 Smith CM, Anderson SD. Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation? *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:729-36.
- 8 Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. A new method for bronchial provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:758-65.
- 9 Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38:43-50.
- 10 Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *Eur Respir J* 2003;22:491-6.
- 11 Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, et al. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *Eur Respir J* 2006;27:944-50.
- 12 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.
- 13 Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:225-37.
- 14 Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551-9, quiz 560-1.
- 15 * Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(Suppl.):4S-10.
- 16 Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
- 17 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- 18 Kariyawasam HH, Aizen M, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:896-904.
- 19 ** Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:2006-15.
- 20 Hewitt DJ. Interpretation of the «positive» methacholine challenge. *Am J Ind Med* 2008;51:769-81.
- 21 Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
- 22 Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al; The AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
- 23 Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406-12.

* à lire
** à lire absolument