



## Hyperréactivité bronchique (HRB)

*DES MI MIT Allergologie*

Lyon, le 12 01 2019



Gilles Devouassoux

Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse  
Hospices Civils de Lyon  
Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux  
& INSERM U851

## Définitions

Sensibilité exacerbée de l'arbre trachéo-bronchique

Stimulus variés: froid, pH, osmolarité, chimique, Ag...

Résultante = Bronchoconstriction

TVO

&

Symptômes : Dyspnée

Sibilants

Toux irritative

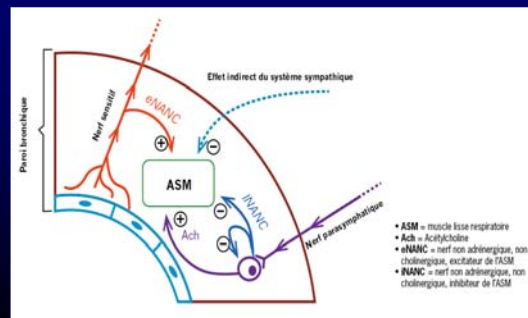
# Tonus bronchique

Parasympathique cholinergique

Sympathique alpha ou béta2

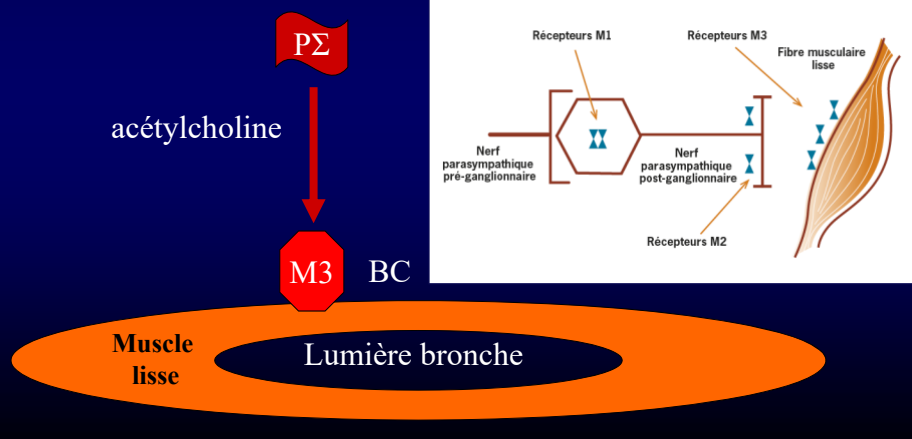
Système non adrénérgique non  
cholinergique (NANC)

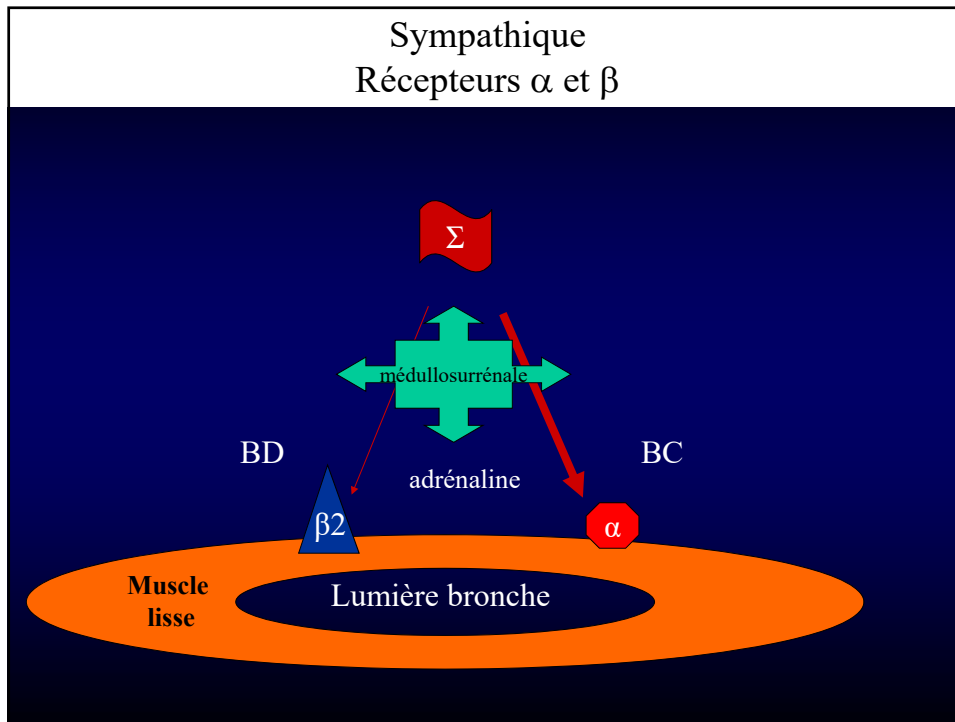
- NO, VIP
- Neurokinines, substance P



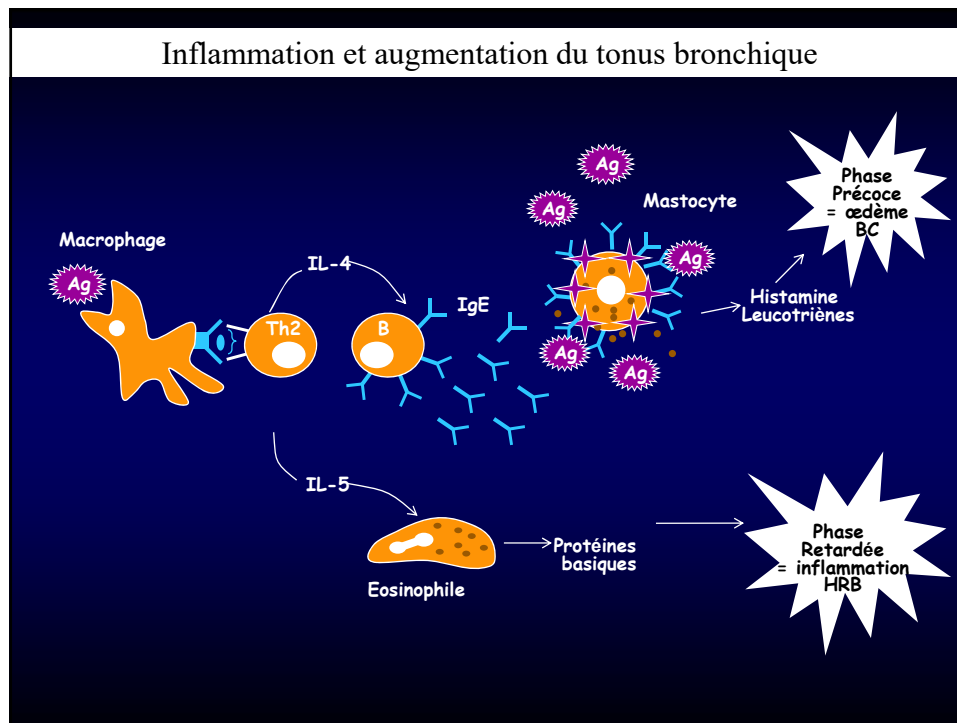
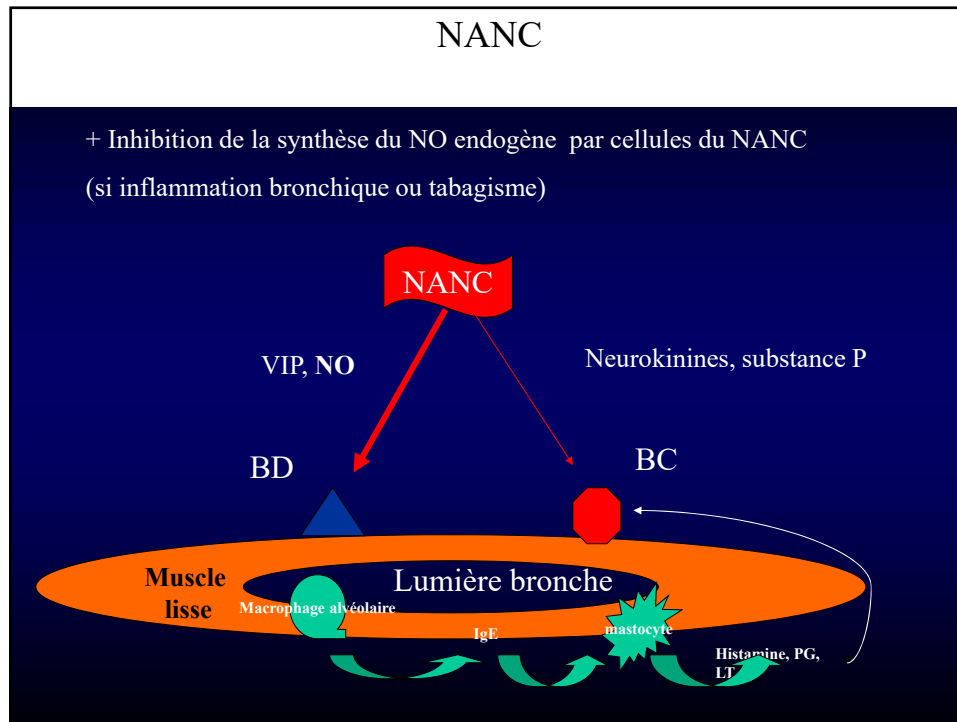
## Parasympathique (X ou vague) Composante neuro-humorale

→ Broncho constriction réflexe  
par excitation des récepteurs M3  
par stimulation des récepteurs irritatifs  
(épithélium bronchique, parois alvéolaires)

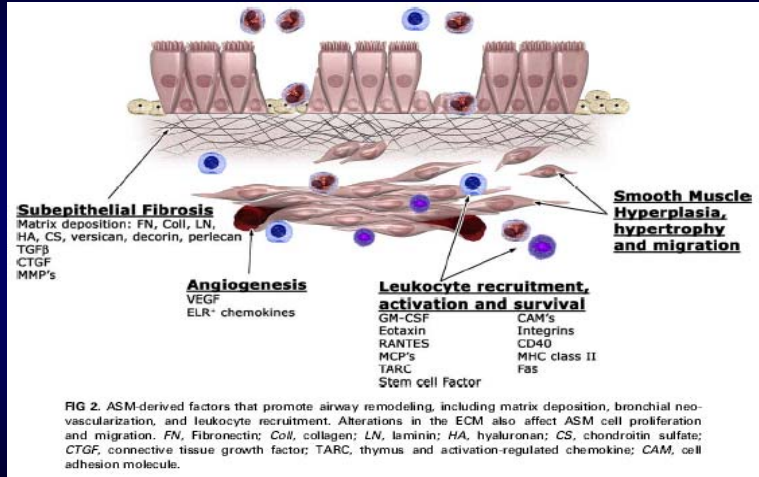




Système $p\Sigma$ / récepteurs M/ anticholinergiques	Système $\Sigma$ / récepteurs $\beta 2$ / $\beta 2$ -agonistes
Prédominance des récepteurs M2 et M3 au niveaux des <u>grosses bronches</u> <sup>(5)</sup>	Prédominance des récepteurs $\beta 2$ au niveaux des <u>petites bronches</u> <sup>(5)</sup>
Prédominance de l'activité du système $p\Sigma$ <u>durant la nuit</u> <sup>(6)</sup>	Prédominance de l'activité du système $\Sigma$ <u>durant le jour</u> <sup>(6)</sup>
Bronchodilatation <u>indirecte</u> par inhibition de l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques <sup>(6)</sup>	Bronchodilatation <u>directe</u> par stimulation des récepteurs $\beta 2$ <sup>(6)</sup>



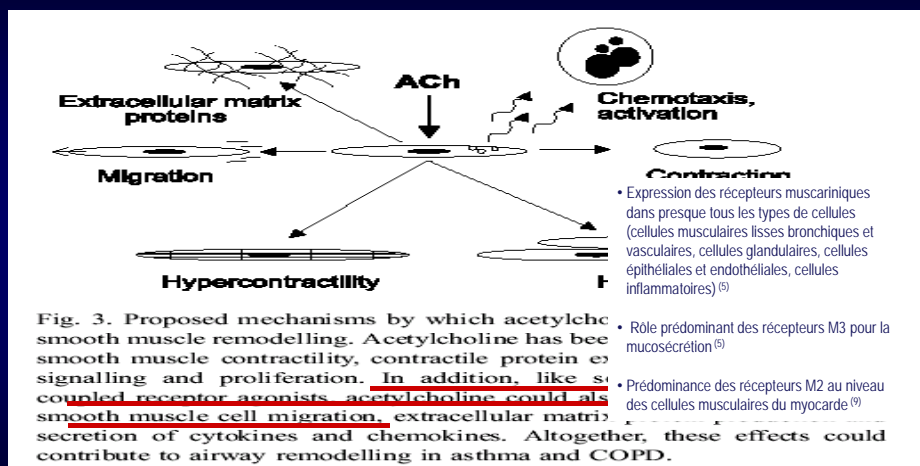
## Inflammation et remodelage bronchique → HRB



Production de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines (AUTOCRINES) par la cellule musculaire lisse bronchique (ASM)  
 •Hyperplasie musculaire lisse  
 •Néovascularisation bronchique  
 •Fibrose sous épithéliale

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
SEPTEMBER 2005

## Acétylcholine (parasympatique et remodelage bronchique)



R. Gosens et al. / European Journal of Pharmacology 500 (2004) 193–201

## Interface neuro-immunitaire

### Interactions mastocytes-T cell / cellule musculaire lisse

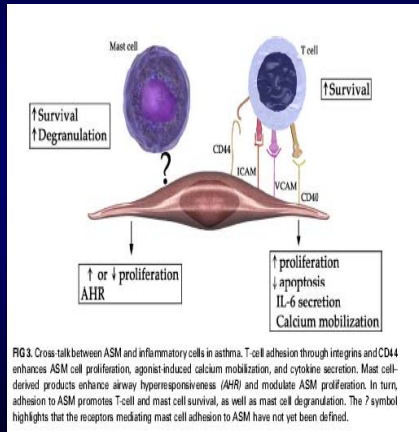
#### Cellule musculaire lisse:

- Cytokines, chémokines
- Activation Mastocyte (recrutement, survie)
- Entretien réponse inflammatoire
- pérennise la survie
  - des LT-TH2
  - des mastocytes

#### Mastocyte:

- Médiateurs (IL4, IL13, His, LT)
- prolifération musculaire lisse
- hypercontractibilité

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
SEPTEMBER 2005



Aggrave l'HRB par la prolifération musculaire lisse

## Tester la réactivité bronchique

### Test de provocation non spécifique

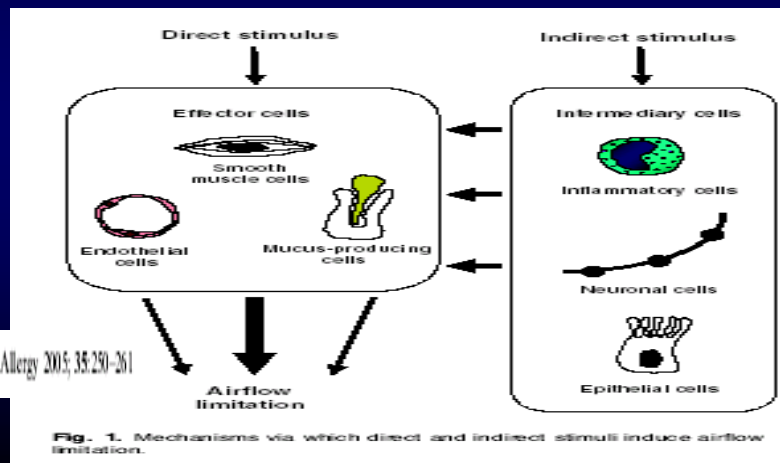
- Par agent pharmacologique
- Tests de stimulation indirecte

De préférence à un allergène: "bronchosélectivité"

## Stimulation directe et indirecte de la fibre musculaire lisse

Test de stimulation directe de la fml  
Histamine, méthacholine, PGD<sub>2</sub>, LT

Tests de stimulation indirecte de la fml  
AMP, exercice  
Hyperventilation isocapnique en air froid et sec  
Stimuli osmotiques...



## Précautions à prendre avant de tester RB

### Matériel

oxygène,  
 $\beta$ 2 mimétiques  
chariot d'intubation

### Patient:

VEMS > 75% théorique  
arrêt ttt > 12 heures  
pas de café, thé, chocolat, tabac dans les 6 h

## Contre indications à la réalisation d'un test de RB

**TABLE 1**  
**CONTRAINDICATIONS FOR**  
**METHACHOLINE CHALLENGE TESTING**

**Absolute:**

Severe airflow limitation ( $FEV_1 < 50\%$  predicted or  $< 1.0$  L)  
Heart attack or stroke in last 3 mo  
Uncontrolled hypertension, systolic BP  $> 200$ , or diastolic BP  $> 100$   
Known aortic aneurysm

**Relative:**

Moderate airflow limitation ( $FEV_1 < 60\%$  predicted or  $< 1.5$  L)  
Inability to perform acceptable-quality spirometry  
Pregnancy  
Nursing mothers  
Current use of cholinesterase inhibitor medication (for myasthenia gravis)

American Thoracic Society

Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
MARCH 2006



**FIG 1. A.** Distribution of positive ( $FEV_1$ ,  $PC_{20} \leq 12.5$  mg/mL) and incomplete methacholine challenges ( $N = 6745$ ) by highest symptom severity reported. Severe: reported at least 1 severe symptom; Moderate: reported no severe and at least 1 moderate symptom; Mild: reported no severe nor moderate and at least 1 mild symptom. **B.** Types of symptoms reported as severe ( $N = 805$ ) during positive and incomplete methacholine challenges ( $N = 6745$ ). "Other" complications included wheeze, distal cyanosis, throat pain, tightness, itchiness, or dryness, fatigue or lethargy, increased phlegm or mucus or nasal congestion/pruritus, shakiness, itchy chin or eyes, lightheadedness, jaw sensation, muscle ache, stomach cramps, and visual problems.



## Paramètres mesurés et facteurs influençant les résultats

VEMS +++ , DEP, Résistances

### Caractéristiques du sujet

Calibre des bronches et Variations circadiennes  
Manceuvres d'inspiration et expiration forcée  
Stabilité clinique

Expo aux allergènes ou aux agents sensibilisants d'origine professionnelle  
(plusieurs semaines à plusieurs mois)

Infections respiratoires et vaccination antigrippale (6 semaines)

Tabac (2 heures)

Exposition aux polluants (ozone, NO<sub>2</sub>) (qq heures)

### Médicaments

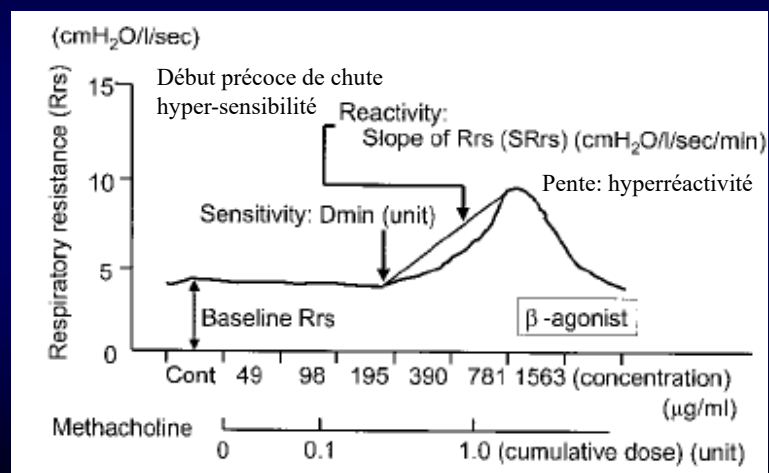
Béta2 + (4-12 heures), Béta2 LDA (12-24 heures)

Anticholinergiques CDA (4-8 heures)

Anti-histaminiques (48 heures)

CI et CO (?)

## Résultats d'un test de RB



AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 168 2003

## Diminution du VEMS

Concentration ou dose d'agent bronchoconstricteur entraînant une diminution de 20% du VEMS (PC20 ou PD20)

Selon le volume nébulisé

Effet exprimé en % du VEMS initial ou des résistances

Ne tient pas compte de l'aspect de la courbe

PD 20 basse: hypersensibilité  
pente forte: hyperréactivité

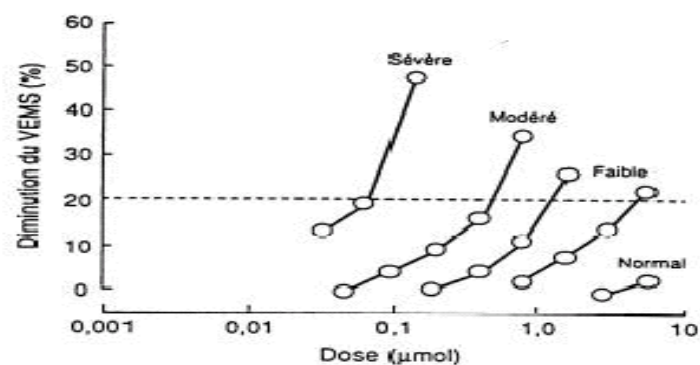


Fig. 2. Courbe dose-réponse à l'histamine permettant d'étudier la réactivité bronchique. La PD<sub>20</sub> (dose provoquant 20% de diminution du VEMS) est corrélée à la sévérité de la maladie asthmatique.

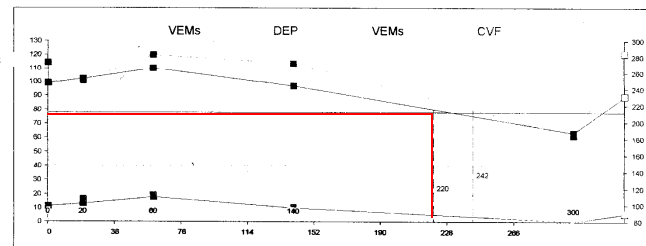
## Tests de provocation bronchique: Métacholine

### Rendu des résultats

Dose	Norme	Pré		Provo		Provo		Provo		Provo		Provo	
		Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%
				0,00		20,00		40,00		80,00		160,00	
CVF(L)	3,31	2,98	2,95	-1	3,21	8	3,36	13	2,91	-2	2,38	-20	
V <sub>max</sub> (L)	3,17	2,77	2,74	-1	2,83	2	3,04	10	2,68	-3	1,75	-37	
DEM(L/S)	3,27	3,31	3,35	1	3,34	1	3,43	4	3,31	0	1,67	-49	
DEP(L/S)	6,06	3,98	4,54	14	4,01	1	4,77	20	4,51	14	2,43	-39	

Dose	Provo		Provo		Provo		Provo		Provo		Post	
	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%	Mes.	Dif. Pré%
											200,00	
CVF(L)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2,69	-10
VEMs(L)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2,47	-11
DEM(L/S)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2,92	-12
DEP(L/S)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	4,80	21



### Fin du test

### Recommandations

A la fin de l'épreuve, et quelle que soit la valeur du VEMS, un bronchodilatateur (ventoline 400 µg) est administré en spray et le VEMS contrôlé 15 à 20 min après.

Le patient n'est autorisé à quitter le laboratoire que lorsque son VEMS est supérieur ou égal à 90 % du VEMS post-sérum physiologique.

## Choix du test à utiliser

### NON SPECIFIQUES

- Suivi de l'HRB chez asthmatique connu
- diagnostic toux/crises paroxystiques
- dépistage asthme d'effort
- Autorisation de plongée...

### SPECIFIQUES

- En cas d'asthme professionnel
  - Farine
  - Isocyanates
  - Persulfates alcalins
  - latex
  - Aldéhydes
- Inhalation de la substance suspectée
- sous surveillance clinique attentive +++

Garcia-Rio. Respi Med 2004; 98(3): 199-204/

## Tests pharmacologiques

Acétylcholine: abandonnée

Histamine: très mal tolérée (flush...)

Méthacholine:

pouvoir cumulatif  
aérosol continu/discontinu  
mesure de la Spirométrie 30 à 90 sec après arrêt,  
pause de 5 min  
inhalation de doses croissantes

## Test de provocation à la métacholine Méthode de Yan.

Le nébuliseur entre les dents,  
la nébulisation déclenchée automatiquement  
du début de l'inspiration ( à la CRF), jusqu'à la CPT,  
Pause inspiratoire 1 à 2 s

Mesures du VEMS 30 et 90 sec après chaque dose.  
Premier aérosol: sérum physiologique  
Nombre maximal de manoeuvres expiratoires forcées (3 -4 , fatigue respiratoire)  
Dose doublée à chaque étape jusqu'à  

- chute du VEMS > 20 %
- dose maximale cumulée entre 1600 à 3200 µg.

 On retient pour l'analyse la plus faible des valeurs du VEMS techniquement satisfaisantes suivant chaque dose.  
Chez l'enfant, il est prudent de commencer par une dose inférieure à 50 µg.

## Prévalence HRB dans la population générale

Difficile à évaluer

Plus élevée en hiver et au printemps

Plus élevée chez les fumeurs (!)

Varierait entre 8 et 30% dans la population générale

Moins de 50% des tests de provocation sont positifs

## Prévalence HRB dans la population générale

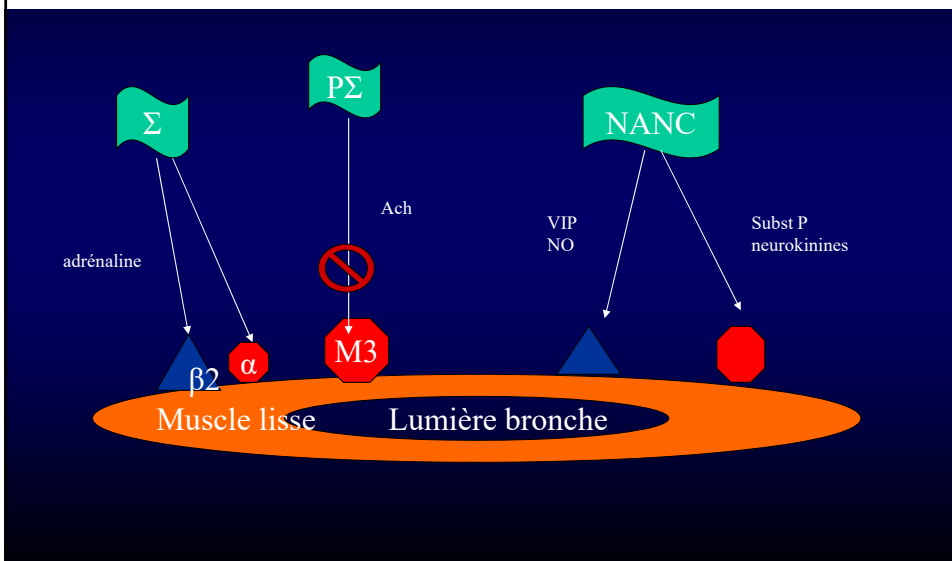
TABLE 1. PREVALENCE AND RISK FACTORS OF/FOR BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN THE GENERAL POPULATION

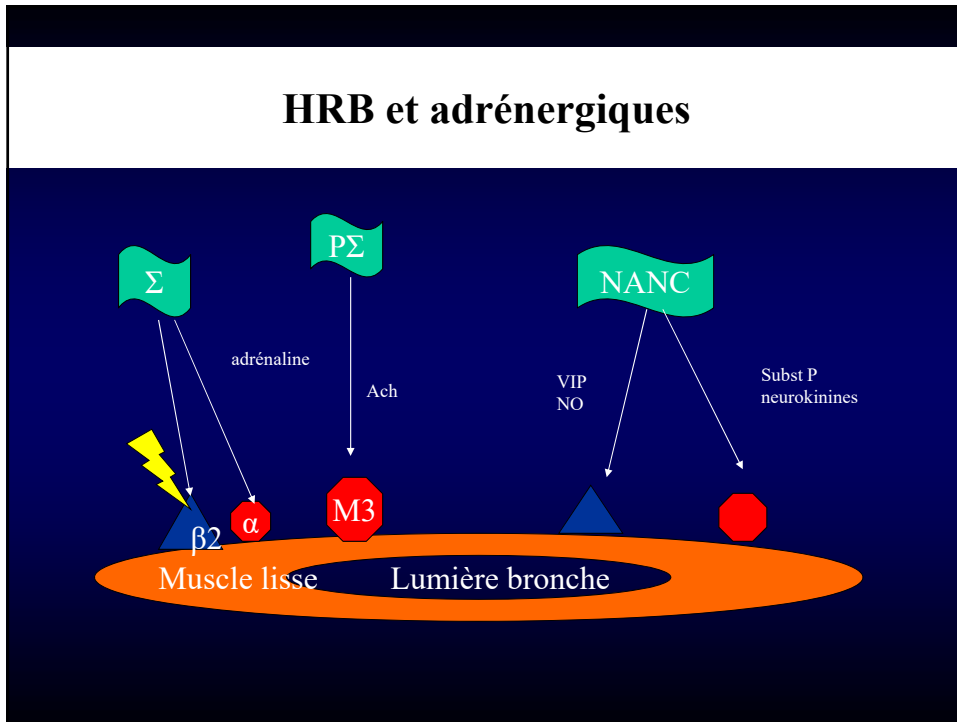
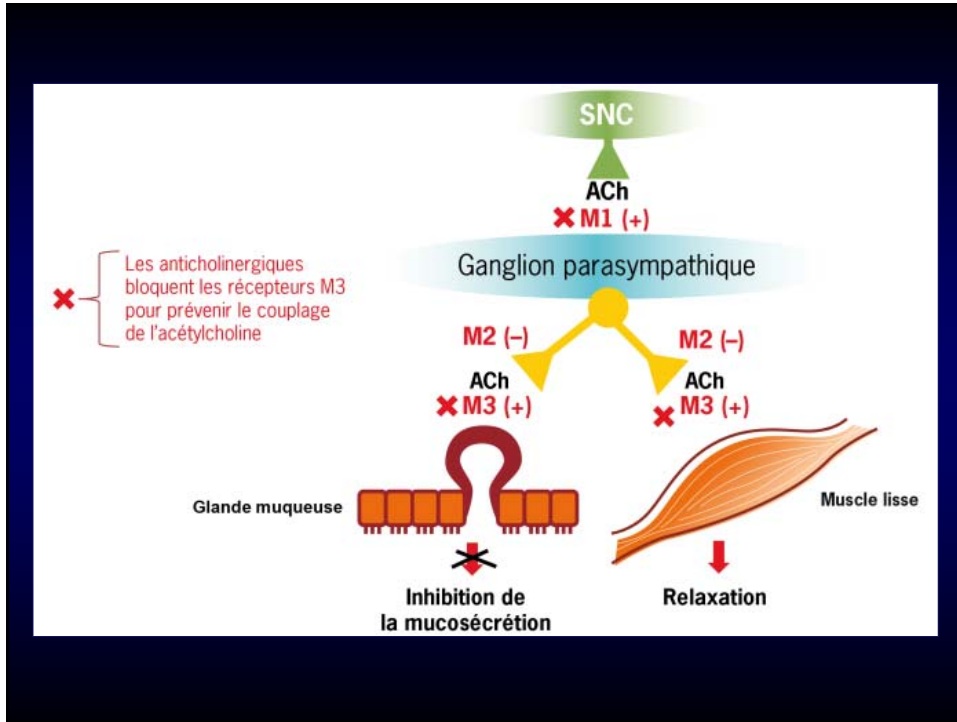
Reference	Definition BHR	Population	Prevalence BHR	Risk Factors or Associated with:
<b>Children</b>				
17	PD <sub>20</sub> ≤ 7.8-μmol histamine	Random sample of school children (n = 2,053)	15.9%	Wheeze, asthma
22	PD <sub>15</sub> ≤ 12-μmol methacholine	Random sample of school children (n = 388)	25-33%	Sex, positive skin test to HDM EIB, exposure to gas cooking
25	PD <sub>15</sub> ≤ 23-ml 4.5% hypertonic saline	Random sample of school children (n = 613)	14%	Atopic dermatitis, asthma, wheeze, sex
36	PD <sub>20</sub> ≤ 3.9-μmol histamine	Random sample of school children (n = 180)	16.1%	Serum IgE, skin test positivity
<b>Adults</b>				
18	PD <sub>20</sub> ≤ 8-μmol histamine	Random population sample (n = 511)	14%	Skin sensitivity, smoking status
19	PD <sub>20</sub> ≤ 12.25-μmol methacholine	Random population sample (n = 2,415)	13%	Atopy, airway caliber, sex, age
20	PD <sub>20</sub> ≤ 3.9-μmol histamine	Random population sample (n = 922)	10.5%	Atopy, smoking status, respiratory symptoms, abnormal lung function
23	PC <sub>10</sub> ≤ 8-mg/ml histamine	Random population sample (n = 2,684)	18%	Respiratory symptoms, asthma attack
26	Fall in FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 9%, 4 min of cold air	Random population sample (n = 134 adults, n = 213 children)	16%	Age, asthma
34	PC <sub>10</sub> ≤ 8-mg/ml histamine	Random population sample (n = 620)	39.4%	Eosinophilia, skin test positivity
42	PD <sub>20</sub> ≤ 4-mg/ml methacholine	General population sample (n = 799)	33.7% in females 11.9% in males	Asthma, atopy, sex

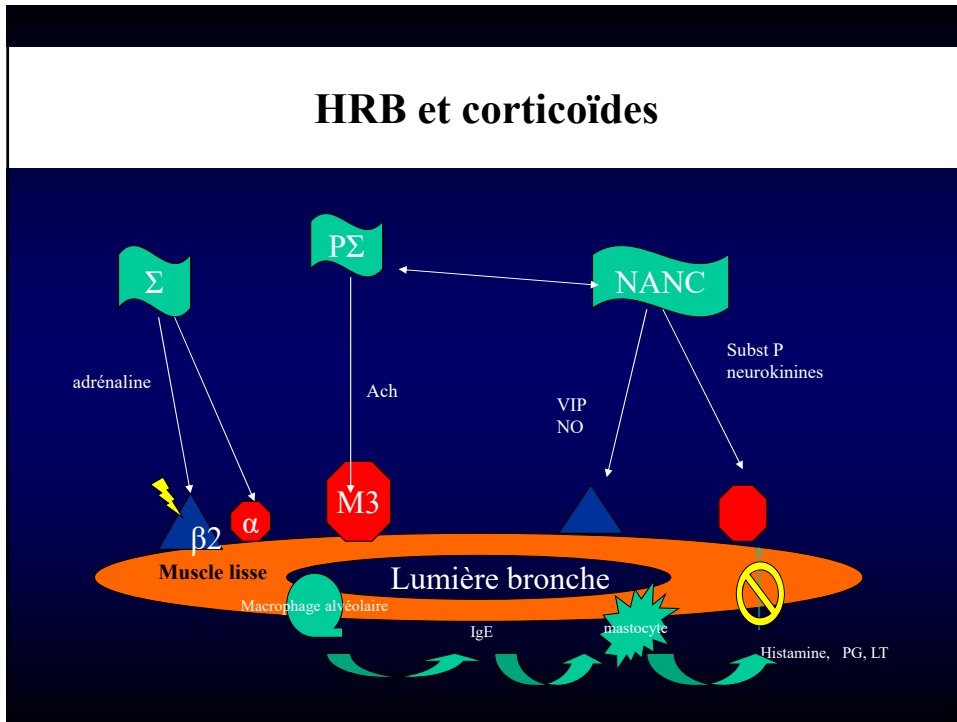
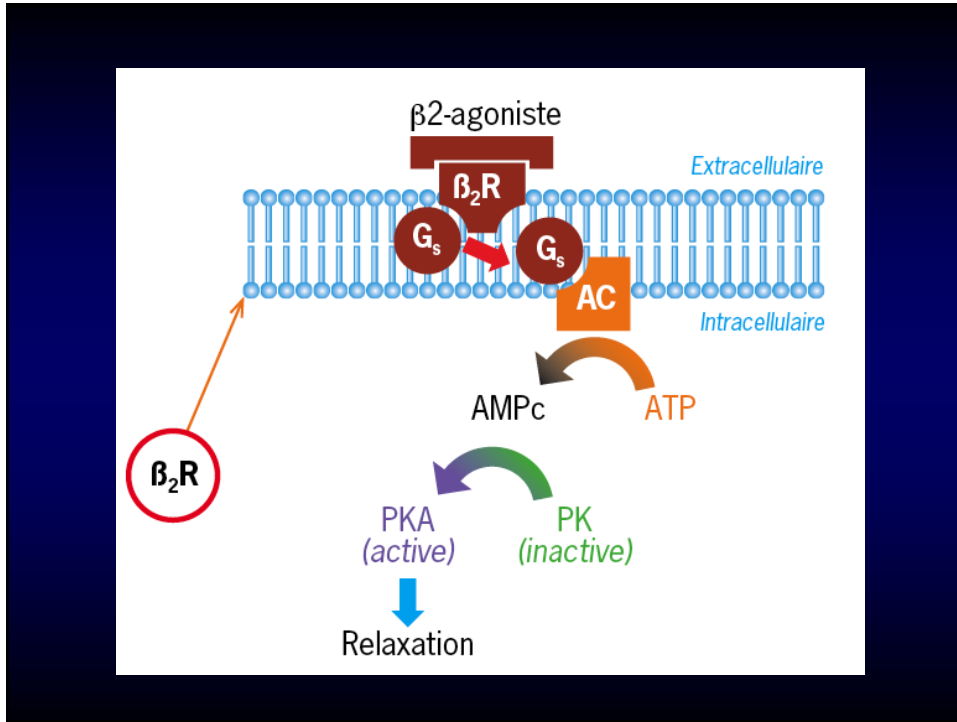
Definition of abbreviations: BHR = bronchial hyperresponsiveness; EIB = exercise-induced bronchoconstriction; HDM = house dust mite; PC = provocative concentration; PD = provocative dose.  
1 g histamine = 3.26 mmol; 1 g methacholine bromide = 4.17 mmol.

PROCEEDINGS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY VOL 1 2004

## HRB et Anticholinergiques









## HRB et anti-H1 et anti-LT

770 Davis, Todd, and Cockcroft

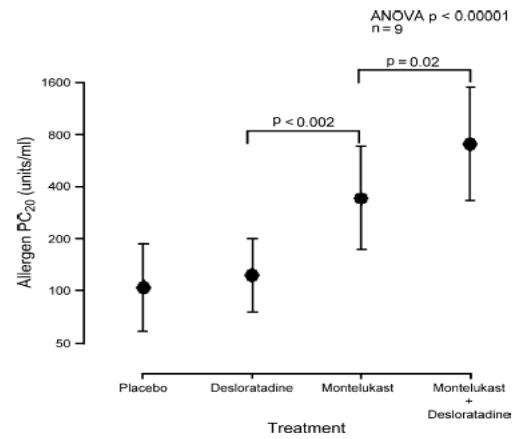
J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
OCTOBER 2005

FIG 1. Allergen PC<sub>20</sub> (geometric mean) for each treatment. Extract units are generically identified as units per milliliter. Error bars represent SEM.