

# **EFR PERFECTIONNEMENT**

## **NO<sub>E</sub>, METACHOLINE, MANNITOL**

**V-At1**

**Vendredi 18 avril 2014**

**Expert : M. T. El Fassy Fihry (Rabat)**

**Animateur-Organisateur: M. Gouranton (Les Abymes)**

**Animateur-Assistant : A. Camara (Conakry)**

# Conflits d'intérêt

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : Prise en charge au CFA par Stallergènes
- Intérêts indirects : néant

# Asthme:

- **Maladie inflammatoire chronique** associée à une hyperréactivité bronchique (**HRB**) entraînant une obstruction bronchique variable et réversible.
- La prise en charge est basée actuellement plus sur le **contrôle** que sur la **sévérité**.

# Asthme:

- L'asthme est aussi une **maladie inflammatoire chronique hétérogène**.
- **EFR**: insuffisante pour confirmer le diagnostic en raison de la variabilité de l'obstruction bronchique.
- **Autres outils pour évaluer l'inflammation bronchique**:
  - Tests de provocation bronchique,
  - Mesure du monoxyde d'azote exhalé,
  - Analyse des expectorations induites et des condensats d'air exhalé.

# Techniques de mesure de l'inflammation bronchique et de l'hyperréactivité bronchique

## Techniques invasives :

- Comptage des cellules inflammatoires et de l'activité inflammatoire par biopsie bronchique au cours d'une bronchoscopie.
- Comptage des cellules inflammatoires et de l'activité inflammatoire par lavage broncho-alvéolaire au cours d'une bronchoscopie.

## Techniques non invasives :

- Comptage des éosinophiles dans l'expectoration induite.
- Test de provocation directe à la methacholine.
- Test de provocation indirecte au mannitol.
- Mesure de la fraction exhalée de NO (FeNO ou NOE)

## Techniques en cours d'évaluation :

- Etude du condensat de l'air exhalé.

# HRB: Définition

- L'HRB est une des composantes de la maladie asthmatique.
- Elle est définie par une **sensibilité exagérée des voies aériennes à divers stimuli (spécifiques ou non spécifiques)**, entraînant une contraction du muscle lisse bronchique.

# Types d'HRB

## 2 types d'HRB:

- **HRB transitoire et réversible**, associée à une inflammation aiguë des voies aériennes dues à des facteurs environnementaux dont l'exposition aux allergènes ou virus.
- **HRB persistante** plutôt liée à l'inflammation chronique de l'asthmatique. Sa relation avec le remodelage bronchique est discutée.

# **Lien entre HRB persistante et remodelage bronchique**

La persistance d'une HRB sous traitement par corticoïdes inhalés (CI) laisse supposer une relation entre les deux.

# Mesures de l'HRB

2 types de tests de provocation bronchique:

- **Directs**
- **Indirects**

# Stimuli directs

- Histamine ou méthacholine, action directe sur le muscle lisse.
- Reflet de l'HRB persistante.

# TPBNS

## TECHNIQUE

- Administration de l'agent bronchoconstricteur selon les progressions, jusqu'à obtention d'une chute du VEMS de 20% ( $PD_{20}$ )
- Ou administration de la quantité max du produit.

# TPBNS

## TEST POSITIF:

- VEMS chute de 20%.
- PD20 < 1600 µg
- Résistances des voies aériennes augmentent de 80-100%.

# Doses Methacholine

	Dose metha	Dose cumulée	VEMS
<b>2 bouffées de diluant</b>	0	0	<b>Base</b>
<b>1 bouffée metha</b>	100	100	
<b>2 bouffées metha</b>	200	300	
<b>4 bouffées metha</b>	400	700	
<b>8 bouffées metha</b>	<b>800</b>	<b>1500</b>	
<b>16 bouffées metha</b>	1600	3100	

Dose cumulée maximale : 1500 mcg

Médecine du sport (athlètes) et médecine du travail: 3100 mcg





# Contre-indications

- **Crise sévère**
- **Pneumothorax récent**
- **Infarctus récent**
- **Hypertension sévère**
- **Fièvre**
- **Trouble du rythme**
- **Sténose aortique**
- **Epilepsie non traitée**
- **Hypoxie sévère**

# Stimuli indirects

**Action sur les cellules inflammatoires,**  
épithéliales et nerveuses qui synthétisent  
des **médiateurs** ou des  
neurotransmetteurs entraînant la  
contraction du muscle lisse bronchique.

# Stimuli indirects

- HRB transitoire serait mise en évidence par ce type de test.
- On distingue parmi les stimuli indirects, les stimuli physiques tels que l'exercice, l'air froid, l'hyperventilation, les solutions hypertoniques, **le mannitol** et les stimuli pharmacologiques tels que l'adénosine.



# Test au Mannitol

## Inhalation de doses croissantes de poudre

### Réponse positive:

- 10% de diminution du VEMS entre 2 doses
- 15% de diminution du VEMS par rapport à la valeur de base

### Test négatif:

- Toutes les doses sans diminution du VEMS

# Sensibilité et spécificité

- Les tests d'HRB indirects reflèteraient mieux l'inflammation bronchique: le test de provocation à l'adénosine 5-monophosphate serait bien corrélé au taux d'éosinophiles dans les expectorations induites chez des patients allergiques.
- La réponse aux tests indirects diminuerait plus rapidement sous CI.

# Sensibilité et spécificité

- Le TPB direct à la méthacholine a une **très bonne valeur prédictive négative**.
- La **sensibilité** de ce test est de **90 %** si le contexte clinique est suggestif.
- L'HRB peut être présente chez des patients non asthmatiques, sa valeur prédictive positive donc est d'autant plus forte que la probabilité clinique prétest d'un asthme est importante

# Sensibilité et spécificité

Les tests de provocation bronchique indirects par stimulation physique seraient quant à eux **moins sensibles** mais **plus spécifiques** pour le diagnostic d'asthme.

## Comparaison test de provocation à la methacholine et au mannitol

	<b>SENSIBILITE</b>	<b>SPECIFICITE</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
Methacholine	+++	++	+	+++
Mannitol	++	+++	++	++

# HRB et sévérité asthme

- HRB corrélée à la sévérité de l'asthme et au déclin de la fonction respiratoire.
- Intérêt du suivi de l'HRB: une stratégie de traitement par CI basée sur le suivi de l'HRB (en plus des symptômes et de la spirométrie) permettait d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme.
- Sous CI, l'HRB mesurée par les techniques indirectes diminue de façon importante,
- L'HRB mesurée par les stimuli directs serait moins sensible à ce traitement et pourrait ainsi refléter le remodelage bronchique.
- Ces tests seraient alors plus intéressants dans le suivi à long terme des asthmatiques.

# **Monoxyde d'azote exhalé**

Le NO est formé à partir de la L-arginine (atome d'azote terminal) et de l'O<sub>2</sub> sous la dépendance d'enzymes NOsynthétases (NOS).

Chez l'asthmatique, la production de NO au niveau de l'épithélium bronchique dépend essentiellement des NOS inductibles elles-mêmes activées par des médiateurs inflammatoires.

# **Monoxyde d'azote exhalé**

- La technique de mesure est actuellement bien standardisée.
- La concentration de NOe variant avec le débit d'air expiré, l'ATS recommande depuis 2005 d'utiliser un débit expiratoire de **50 mL/sec**.
- Le NOe est une méthode non invasive et rapide de reflet de l'inflammation bronchique.
- Son taux est corrélé à l'éosinophilie des voies aériennes.



# Monoxyde d'azote exhalé

- Valeurs de NOe chez le sujet sain: entre 10 et 20 ppb, de nombreuses études ont montré une augmentation de ce taux chez l'asthmatique
- L'asthme allergique est associé à des taux de NOe plus élevé que l'asthme intrinsèque.

# **Monoxyde d'azote exhalé et diagnostic d'asthme**

- Pour le diagnostic d'asthme: mesure du Noe plus sensible que les épreuves fonctionnelles respiratoires.
- Spécificité aussi bonne que la mesure de l'HRB à la méthacholine.
- **Un taux de NOe supérieur à 35 ppb chez un patient présentant des symptômes respiratoires est compatible avec le diagnostic d'asthme.**

# **Monoxyde d'azote exhalé et monitoring de l'asthme**

- La recherche d'un contrôle optimal de l'asthme est en pratique basée sur les signes cliniques et la spirométrie.
- Le NOe varie en fonction des modifications cliniques et fonctionnelles de la maladie.
- Son taux augmente lors des exacerbations.

Apport de la mesure du monoxyde d'azote exhalé dans l'asthme sévère non contrôlé pour discriminer l'implication de cofacteurs de l'inflammation bronchique liée à l'asthme

---

FENO < 25 ppb chez un patient symptomatique

---

*Absence d'asthme*

Rhinosinusite

Dilatation des bronches

Dysfonction des cordes vocales

Syndrome d'hyperventilation

Reflux gastro-œsophagien

Pathologie cardiovasculaire

*Asthme non éosinophile*

---

---

FENO > 50 ppb chez un patient symptomatique

---

*Asthme*

*Inflammation éosinophilique non asthmatique*

Bronchite à éosinophile

BPCO

Diagnostics alternatifs en présence de symptômes respiratoires non spécifiques et d'un taux de monoxyde d'azote dans l'air exhalé (FE<sub>NO</sub>) inférieur à 25 pb (20 ppb chez l'enfant).|

---

**Autres causes  
pulmonaires**

Rhinosinusite

Asthme non éosinophilique

Bronchopneumopathie chronique  
obstructive (BPCO)

Bronchiectasies

Mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive

Hyperréactivité bronchique post infection  
virale

Dysfonction des cordes vocales

**Causes non  
pulmonaires**

Syndrome anxiété-hyperventilation

Reflux gastro-œsophagien

Maladie cardiaque

Hypertension artérielle pulmonaire

Embolie pulmonaire

**Facteurs  
confondants**

Obésité

Tabagisme

---

# Expectorations induites

- Contrairement à l'endoscopie bronchique, l'expectoration induite est un examen simple, reproductible et non invasif.
- Mais la **méthode d'induction, de recueil et d'analyse demande une grande rigueur**, actuellement bien standardisée.

# Expectorations induites

- L'expectoration est induite par l'inhalation de sérum salé hypertonique en utilisant des concentrations croissantes.
- Essentiellement un **outil de recherche** pour caractériser l'inflammation bronchique par ses aspects cytologiques et ses marqueurs biochimiques.

# Expectorations induites

Sujet sain:

- majorité de **macrophages** et de **neutrophiles** (**69 %**  $\pm$  13 et **27 %**  $\pm$  13)
- **lymphocytes** et **éosinophiles** moins nombreux (**1 %**  $\pm$  1,2 et **0,6 %**  $\pm$  0,8).

# Expectorations induites et diagnostic d'asthme

EI: outil pertinent pour l'aide au diagnostic de la maladie asthmatique.

**80 % des asthmatiques, sans traitement par CI, auraient un taux d'éosinophiles supérieur à 3 % dans l'EI.**

# Expectorations induites

En prenant une **valeur seuil de 3 %** d'éosinophiles pour le diagnostic d'asthme:

- Sensibilité de 86 %
- Spécificité de 88 %

# EI et monitoring de l'asthme

- Augmentation du taux d'éosinophiles dans l'EI: associée à une perte de contrôle de l'asthme
- Mais il resterait normal chez 25 % des asthmatiques mal contrôlés.
- Parallèlement, son taux augmenterait lors des exacerbations.

# Et et monitoring de l'asthme

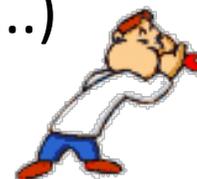
- Et: utile au suivi des asthmatiques mais elle reste difficile à employer en routine.
- Elle devrait être réservée aux asthmes réfractaires, difficiles à traiter.

# Condensats d'air exhalé

- La mesure du pH
- Leucotriènes
- Péroxyde d'hydrogène
- 8-isoprostane

# LES OBJECTIFS

- **1. Citer les deux types d'hyper réactivité bronchique** (transitoire et réversible Vs persistante et chronique)
- **2. Nommer 3 méthodes non invasives d'évaluation de l'inflammation bronchique dans l'asthme** (mesure des fonctions respiratoires et test de provocation directe à la méthacholine, tests de provocation indirecte au mannitol, à l'air froid ou à l'exercice, mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO).
- **3. Citer au moins trois indications de la mesure du Noe** (indication de CSI, marqueur d'observance, de sévérité de l'asthme, indication de diminution des doses de CSI...)



		OUI	NON
1	La principale indication des tests de provocation bronchique à la methacholine est d'exclure, en cas de doute, le diagnostic d'asthme.	X	
2	La méthode dosimétrique du test de provocation bronchique à la methacholine consiste à rechercher la dose de methacholine nécessaire pour abaisser le VEMS de 200 ml.		X
3	L'hyperréactivité bronchique n'est pas modifiée en cas d'exposition allergénique.		X
4	L'hyperréactivité bronchique diminue sous corticothérapie inhalée.	X	
5	L'exercice physique et le mannitol sont des agents directs d'hyperréactivité bronchique.		X
6	L'histamine et la methacholine sont des agents indirects d'hyperréactivité bronchique.		X
7	Le test de provocation bronchique à la methacholine est plus sensible que spécifique	X	
8	On peut retrouver une hyperréactivité bronchique chez le sujet normal.	X	
9	Le test de provocation bronchique au mannitol est plus spécifique que celui à la methacholine	X	
10	Le NO <sub>E</sub> est corrélé au degré d'hyperréactivité bronchique	X	
11	Le NO <sub>E</sub> n'est pas corrélé au degré d'éosinophilie dans les expectorations		X
12	Le NO <sub>E</sub> diminue sous corticothérapie inhalée	X	
13	Un taux élevé d'éosinophiles dans les expectorations est prédictif d'une bonne réponse sous corticothérapie inhalée	X	