



**HAL**  
open science

## Survenue de symptômes tardifs après un test de provocation par la méthacholine

E. Cabon, F. Rey, D. Tissier-Ducamp, M.J. del Volgo, S. Delliaux, M. Bues-Charbit, D. Charpin, F. Brégeon

► **To cite this version:**

E. Cabon, F. Rey, D. Tissier-Ducamp, M.J. del Volgo, S. Delliaux, et al.. Survenue de symptômes tardifs après un test de provocation par la méthacholine. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2018, 35 (3), pp.249-255. 10.1016/j.rmr.2017.09.006 . hal-02006477

**HAL Id: hal-02006477**

**<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-02006477>**

Submitted on 12 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Survenue de symptômes tardifs après un test de provocation par la méthacholine



*Occurrence of delayed symptoms after a challenge test with methacholine*

E. Cabon<sup>a</sup>, F. Rey<sup>a</sup>, D. Tissier-Ducamp<sup>a</sup>,  
M.J. Del Volgo<sup>a</sup>, S. Delliaux<sup>a,b</sup>, M. Bues-Charbit<sup>d</sup>,  
D. Charpin<sup>c</sup>, F. Brégeon<sup>a,\*,e</sup>

<sup>a</sup> Service des explorations fonctionnelles respiratoires, centre hospitalo-universitaire Nord, pôle thoracique et cardiovasculaire, AP–HM, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

<sup>b</sup> UMR MD 2 dysoxie et suractivité AMU, faculté de médecine secteur Nord, 51, boulevard Pierre-Dramard, 13344 Marseille cedex 15, France

<sup>c</sup> Service clinique des bronches de l'allergie et du sommeil, centre hospitalo-universitaire Nord, pôle thoracique et cardiovasculaire, AP–HM, 13015 Marseille, France

<sup>d</sup> Pharmacie hospitalière, centre hospitalo-universitaire Nord, AP–HM, 13015 Marseille, France

<sup>e</sup> Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE) UMR 63 CNRS 7278 IRD 3R198 Inserm U1095, IHU méditerranée infection, AMU, 13005 Marseille, France

Reçu le 11 mai 2016 ; accepté le 1<sup>er</sup> septembre 2017

Disponible sur Internet le 28 mars 2018

## MOTS CLÉS

Hyperréactivité  
bronchique ;  
Symptômes ;  
Délai ;  
Test de provocation ;  
Méthacholine

**Résumé** Peu d'études prospectives sur la survenue de symptômes tardifs (ST) aux doses actuellement recommandées pour les tests de provocation par la méthacholine (TPM) sont disponibles. L'objectif a été de décrire la nature et la fréquence des symptômes respiratoires évocateurs d'un bronchospasme 24 heures après un TPM. L'étude était proposée aux patients adultes adressés consécutivement de juin à octobre 2015 et ayant effectué un TPM. En post-test, un questionnaire, adapté de celui du contrôle de l'asthme du GINA visant au recueil des symptômes diurnes et nocturnes (toux, dyspnée, sibilant, oppression) était remis et les réponses recueillies par téléphone 24 heures après. Sur 101 patients inclus (VEMS initial  $2,82 \pm 0,79$  L), 46 (46 %) étaient TPM+

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [fabienne.bregeon@ap-hm.fr](mailto:fabienne.bregeon@ap-hm.fr) (F. Brégeon).

et 55 (54 %) TPM-. Parmi les TPM-, 4 (7 %) ont présenté des symptômes immédiats (S+) et 4 (7 %) ont présenté des symptômes tardifs (ST+). Parmi les patients TPM+, 36 (78 %) ont présenté des symptômes immédiats ( $p < 0,001$  contre les sujets TPM-) et 39 (85 %) ont présenté des symptômes tardifs ( $p < 0,001$  contre les sujets TPM-). Les symptômes tardifs survenaient en moyenne 5 h 30 après le test de provocation. Les symptômes immédiats et tardifs étaient plus fréquents chez les sujets ayant une hyperréactivité bronchique non spécifique importante. Informer les patients sur le risque de survenue de symptômes respiratoires tardifs apparaît utile et permettra d'optimiser leur prise en charge après un TPM.

© 2017 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Bronchial hyper-responsiveness;  
Symptoms;  
Delay;  
Provocation test;  
Methacholine

**Summary** There are few prospective studies available on the development of delayed symptoms following challenge tests with methacholine (MCT) at the currently recommended doses. The objective of this study was to describe the nature and frequency of respiratory symptoms suggestive of bronchospasm developing within 24 hours after a MCT. The study was offered to adult patients who underwent MCT seen consecutively between June and October 2015. Following the test, a questionnaire adapted from the GINA asthma control questionnaire bearing on diurnal and nocturnal symptoms (cough, dyspnoea, wheeze and tightness), was delivered to the patient and the replies collected by telephone 24 hours later. Of the 101 patients included (initial FEV1  $2.82 \pm 0.79$  L), 46 (46 %) were MCT+ and 55 (54 %) MCT-. Among the MCT-, 4 (7 %) presented with immediate symptoms (S+) and 4 (7 %) with delayed symptoms. Among the MCT+ patients, 36 (78 %) presented with immediate symptoms ( $P < 0.001$  compared with the MCT- patients), and 39 (85 %) with delayed symptoms ( $P < 0.001$  compared with the MCT- patients). Delayed symptoms developed with a mean of 5 h 30 after the provocation test. Immediate and delayed symptoms were more frequent in subjects having significant non-specific bronchial hyper-reactivity. Informing patients of the risk of developing delayed symptoms seems useful and allows optimization of their management after a MCT.

© 2017 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La recherche d'une hyperréactivité bronchique par la réalisation d'un test de provocation pharmacologique non spécifique par la méthacholine (TPM) fait partie intégrante des recommandations d'experts sur l'asthme. Le *Global Initiative for Asthma* (GINA) est un programme réunissant des personnels de soins de santé et les pouvoirs publics dans le but de faire diminuer, par la mise à jour de recommandation, la prévalence et la morbi-mortalité liées à l'asthme. Ce groupe place ce test parmi les bonnes pratiques utiles mais non systématiques pour le diagnostic et le suivi des patients asthmatiques ou à risque [1]. Aussi, le nombre de TPM effectués et le nombre de publications relatives au TPM chez l'adulte et l'enfant a augmenté depuis les années 1990, époque des premières recommandations pour l'utilisation de cette molécule, jusqu'aux années 2000. On dénombre actuellement plus de 5300 articles référencés dans la base de données en ligne PubMed sur ce test.

Concernant le risque de bronchospasme retardé, les recommandations actualisées en 2011 sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et celles américano-européennes publiées en 2000 signalent l'existence d'un tel risque [2–5]. Dans toutes les versions de ces recommandations, les auteurs regrettent l'absence de données de la littérature sur ce risque et de travail prospectif évaluant cette question avec les doses actuellement recommandées.

Le risque reste donc hypothétique. Les textes statuent cependant sur le fait que la survenue d'un bronchospasme différé « semble rare » mais qu'il faut en informer le patient, lui lister les symptômes évocateurs potentiels et lui prescrire un agent bêta-2-mimétique de courte durée d'action de type salbutamol ou s'assurer qu'il en dispose afin qu'il procède à son inhalation en cas de crise, ce jusqu'à 24 heures suivant le test.

Les données de la littérature apparaissent imprécises sur la survenue de symptômes tardifs (ST) après test de provocation bronchique et leur dessein initial n'était pas destiné à répondre spécifiquement à la question de ST. Dans le but d'identifier des facteurs prédictifs d'hyperréactivité bronchique, Tashkin et al. [6] ont effectué des TPM chez 5877 patients et ne rapportent aucun effet secondaire grave immédiat, sans toutefois s'intéresser à l'évaluation à distance. De même, Pratter et al. [7] rapportent les données de 114 sujets adultes suspects d'asthme ayant bénéficié d'un TPM suivi d'une réversibilité. Soixante-deux étaient positifs (abaissement d'au moins 20 % du volume expiré maximum en une seconde ou VEMS), tous avaient quitté le laboratoire d'exploration avec une fonction respiratoire quasi normalisée en fin d'exploration et aucun n'a contacté le médecin dans les 24 heures, permettant aux auteurs de conclure à l'innocuité du test.

D'autres études ont mis en évidence des ST à type de toux, douleur thoracique et dyspnée. C'est notamment le cas chez 1/3 des patients ayant bénéficié d'un TPM dans

l'étude de Bandouvakis et al. [8] même si là encore, l'étude n'était pas dédiée à cette question. Un travail plus ancien de Cartier et al. évaluant la durée d'action de la méthacholine inhalée laisse supposer une action prolongée de cette dernière [9]. En effet, les auteurs ont mesuré la conductance spécifique du poumon régulièrement après un TPM et ont montré sa modification jusqu'à quatre heures après. En l'absence de donnée complète de pharmacocinétique sur la molécule chez l'humain, la demi-vie de cette molécule administrée n'est pas connue et le travail de Cartier et al. peut être pris en référence.

Il apparaît alors essentiel de répondre à la question de la fréquence et de la sévérité des symptômes évocateurs de bronchospasme à distance d'un TPM.

Le but de ce travail a été d'évaluer la survenue des ST durant les 24 heures qui suivent la réalisation d'un TPM.

Pour ce faire, un recueil prospectif sur la survenue des symptômes tels que la toux, la dyspnée, les sibilants et l'oppression thoracique a été effectué auprès d'une cohorte de patients explorés par TPM dans le Service des EFR de l'AP-HM, à Marseille.

## Matériels et méthodes

### Méthodologie générale

L'étude était ouverte, prospective, monocentrique, longitudinale, intra-sujet dans le temps, observationnelle sur une cohorte consécutive étendue de juin à octobre 2015. L'accord du comité de protection des personnes CPP Sudmed I d'évaluation des soins courants a été obtenu et enregistré sous le numéro 2015-A01364-45.

Tous les patients adultes se présentant au laboratoire des EFR de l'AP-HM à partir de juin 2015 et pour lesquels le TPM prescrit était effectivement réalisé étaient éligibles. Les contre-indications aux EFR et au test d'hyperréactivité bronchique étaient celles mentionnées par la SPLF [2,5].

Les critères de non-inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, les patients ne sachant pas parler ni lire français et/ou présentant une infirmité cérébrale en lien avec un déficit congénital ou acquis (séquelle traumatique, infectieuse ou autre). La partie médicale et sur le déroulement du TPM était renseignée au cours de la consultation précédant le test. La partie sur les ST était renseignée par le patient à son domicile à l'aide d'un questionnaire qui lui était fourni lors de son exploration.

Ce questionnaire était une adaptation du questionnaire du contrôle de l'asthme du GINA [1]. Il comportait la recherche de quatre symptômes principaux : la toux, la dyspnée, les sibilants et l'oppression thoracique. On notait de façon binaire (oui/non) l'apparition ou la sensation de majoration de ces symptômes en fréquence ou en intensité par rapport à ceux ayant justifié le TPM. Aucune échelle d'intensité n'était utilisée hormis pour la dyspnée ; l'échelle de Borg de 0 à 10 a été adaptée à la dyspnée ressentie pendant le TPM et la dyspnée la plus intense sur les 24 heures d'évaluation post-TPM. Pour les nouveaux symptômes ou les symptômes majorés, le patient en précisait l'heure de survenue, la durée, l'amélioration

clinique par le salbutamol, le recours à une consultation par un médecin et/ou la venue aux urgences. Les réponses aux questionnaires étaient transmises par le patient oralement par téléphone à la vingt-quatrième heure qui suivait l'exploration.

### Protocole de provocation pharmacologique par la méthacholine

La solution de méthacholine à la concentration de 100 mg/8 mL était déposée dans le réservoir du nébuliseur (modèle NL11AD) connecté au dosimètre pneumatique de marque ATOMISOR AD®. La préparation et le protocole d'administration suivaient les recommandations d'experts de la SPLF [2,5]. Avec le programme sélectionné du dosimètre pneumatique, chaque bouffée délivrait 100 µg. La réversibilité de fin de test était effectuée par 4 bouffées de salbutamol flacon pressurisé (100 µg/bouffée) avec le gaz propulseur norflurane.

Après avoir effectué ses mesures spirométriques et pléthysmographiques pré-test (MasterScreen™ Body Pletysmography, Jaeger® BD Company, Allemagne), le patient inhalait des doses successives de méthacholine selon la règle du cumul de doses d'une solution de concentration constante jusqu'à la dose cumulée maximale de 2500 µg selon le protocole suivant : 2 premières bouffées de 100 µg étaient inhalées, en cas de négativité, 3 autres bouffées de 100 µg étaient délivrées (soit 500 µg cumulés), puis en cas de test toujours négatif, 5 nouvelles bouffées de 100 µg et ainsi de suite par nouvelles séries de 5 bouffées de 100 µg correspondant à un cumul par paliers de 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 µg. Pour déclencher la nébulisation, le patient devait réaliser une inspiration lente et profonde suivie d'une apnée de 3–4 secondes en inspiration maximale. L'expiration entre chaque bouffée était passive. On attendait environ une minute entre la dernière bouffée et les mesures d'EFR. De façon spécifique à notre centre, le suivi de la fonction respiratoire comportait en première intention des mesures des résistances des voies aériennes par occlusion qui servaient de guide pour dépister une réponse bronchospastique à chaque palier car plus sensibles que le VEMS comme démontré par Orehek et al. [10] et moins fatigantes physiquement pour le patient que des manœuvres d'expirations maximales répétées. Un triplement des résistances et/ou la survenue de symptômes (râles sibilants, toux incoercible...) indiquaient une possible réponse bronchospastique qui était alors recherchée objectivement par la mesure du VEMS au même palier de dose. Quand la chute du VEMS était comprise entre 15 % et 19 %, la dose cumulée maximale pouvait être portée à 3000 µg selon les recommandations [2]. Tout au long du test, l'infirmière observait et interrogeait le patient sur d'éventuels symptômes qu'elle colligeait sur sa feuille de soins. La saturation en oxygène était surveillée par un oxymètre de pouls (MASIMO Radical 7, Masimo Corporation 40 Parker Irvine, CA 92618).

### Critères de positivité du test

Le test était dit positif en cas de chute du VEMS de plus de 20 % par rapport au VEMS initial (groupe TPM+). Inversement,

les patients ne répondant pas à ce critère constituaient le groupe TPM– (TPM négatif).

### Critères d'arrêt du test

Le test était arrêté en cas de positivité, de symptomatologie importante (toux, désaturation : différence d'au moins 3 % par rapport à la valeur initiale, difficultés respiratoires) ou encore en cas d'obtention de la dose maximale recommandée de méthacholine.

### Réversibilité post-test

En fin de test positif ou négatif, 4 bouffées de salbutamol à la dose de 100 µg/bouffée étaient administrées via une chambre d'inhalation avec mesure de contrôle du VEMS et des résistances des voies aériennes après 10, voire 20 minutes si besoin [2]. En effet, si le VEMS n'avait pas recouvré au moins 90 % de sa valeur initiale après 10 minutes, une nouvelle inhalation de salbutamol était effectuée à la même posologie et le VEMS contrôlé de nouveau après 10 minutes. Si le VEMS restait inférieur à 90 % de sa valeur initiale à l'issue des deux séries de salbutamol, une inhalation complémentaire d'atropinique de synthèse (bromure d'ipratropium flacon pressurisé : 2 bouffées à la dose de 20 µg/bouffée) était effectuée via la chambre d'inhalation. Enfin, en cas de bronchospasme résiduel, une nébulisation associant bêta-2-mimétiques et atropinique de synthèse en solution aqueuse était effectuée [2].

### En post-test

Le patient était informé sur le risque potentiel de ST, quel que soit le résultat du test. On s'assurait qu'il disposait d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action ; à défaut, une ordonnance de salbutamol lui était produite avec une explication sur les conditions de son utilisation [2]. En cas de positivité du test et si le patient avait sa consultation spécialisée de pneumologie le même jour, il était indiqué au patient de ne débuter le traitement de fond potentiellement prescrit qu'après la période d'observation des 24 heures, sous couvert de la prescription de salbutamol. Le questionnaire visant au recueil des ST lui était remis afin qu'il puisse le renseigner en temps réel, immédiatement après avoir quitté le service. Enfin, il était informé qu'il serait recontacté par téléphone dans 24 heures pour nous communiquer ses réponses.

### Statistiques

Les données démographiques, médicales, d'EFR et des items du questionnaire ont été rendues anonymes et saisies sur un tableur Excel® pour analyses statistiques. Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les variables continues ont été exprimées en moyennes accompagnées de leur écart-type en cas de normalité de la distribution et/ou de médianes avec leurs valeurs extrêmes minimales et maximales 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles quand la distribution n'était pas normale.

Les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide des tests de  $\chi^2$  ou exact de Fisher selon les conditions d'application, les paramètres quantitatifs à l'aide du test t

de Student en cas de distribution normale ou par un test de U de Mann–Whitney en cas de distribution non normale.

Les analyses ont été conduites avec le logiciel PASW Statistics version 17,0.2 (SPSS Inc., Chicago, IL, États-Unis). Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

## Résultats

Entre le 29 juin 2015 et le 18 octobre 2015, 112 patients adultes ont effectué un TPM. Neuf n'ont pas été inclus en raison d'un refus ( $n=1$ ), d'un manque de disponibilité ( $n=3$ ), d'un manque de compréhension ( $n=5$ ) et deux n'ont pas pu être recontactés, amenant à 101 le nombre de patients explorés et suivis. L'âge moyen était de  $46 \pm 16$  ans et l'indice de masse corporelle (IMC) de  $27 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup>. Le sex-ratio était de 30,7 % d'hommes pour 69,2 % de femmes.

L'ensemble des caractéristiques de la population globale et par groupe selon le résultat du TPM sont répertoriées dans le Tableau 1.

Le TPM était prescrit le plus souvent pour explorer une toux chronique (65 % des patients) et/ou une dyspnée (45 % des patients).

La fonction respiratoire pré-test des patients ne différait pas significativement entre les deux groupes TPM+ et TPM–. Le VEMS moyen était de 96 % ( $\pm 13,5$ ). Seuls 3 % des patients inclus présentaient un VEMS/CVF inférieur à 0,7 (tous supérieurs à 0,65).

### Diagnostic d'hyperréactivité bronchique dans notre population

Au total, 40 des 101 patients ont présenté un TPM+ à la dose de 2500 µg, 6 à la dose de 3000 µg, portant à 45,5 % la proportion de TPM+. Parmi les patients dont le VEMS de référence avant provocation était déjà inférieur à 80 % de la valeur prédite (12 % de l'effectif total), la moitié ont été TPM+. Parmi les patients présentant un rapport VEMS/CVF inférieur à 0,70 avant provocation tous ont présenté un TPM+. Tous les patients TPM– ont atteint la dose cumulée de 2500 µg.

### Manifestations cliniques pendant le TPM

Parmi les 46 patients TPM+, 36 (78 %) ont eu des symptômes au cours du test. Inversement, seuls 4 (7 %) des 55 des patients TPM– ont eu des symptômes au cours du test ( $p < 0,001$ ). Ces symptômes étaient en général similaires à ceux qui avaient motivé la réalisation du test. Par exemple, les patients adressés pour exploration d'une toux chronique avaient un déclenchement de la toux en cours de TPM et ceux adressés pour bilan de dyspnée avec sensation d'oppression thoracique signalaient la survenue du même symptôme pendant le TPM.

Quatre patients ont présenté une désaturation (de 98 % avant le test à moins de 95 % en fin de test dont un à 92 % et un autre à 91 %). La désaturation a été un critère d'arrêt dans les deux cas les plus marqués, ces deux patients étant TPM+ d'après le VEMS. Deux patients ont présenté une dyspnée aiguë avec râles sibilants auscultatoires survenus à la dose cumulée de méthacholine de 1000 µg, celle-ci ayant

**Tableau 1** Description de la population.

	Population générale (%) n = 101	TPM+ (%) n = 46	TPM- (%) n = 55	p
Sexe masculin	31 (30,7)	14 (30,4)	17 (30,9)	NS
Tabagisme actif	28 (27,7)	16 (34,7)	12 (21,8)	NS
Terrain atopique	57 (56,4)	26 (56,5)	31 (56,3)	NS
Indication TPM				
Toux	66 (65,3)	34 (73,9)	32 (58,1)	NS
Oppression	15 (14,9)	9 (19,5)	6 (10,9)	NS
Sibilants	22 (21,8)	11 (23,9)	11 (20)	NS
Dyspnée	45 (44,6)	18 (39,1)	27 (49,1)	NS
Chiffre EFR de référence $\pm$ ET				
VEMS (L)	2,82 $\pm$ 0,79	2,87 $\pm$ 0,78	2,85 $\pm$ 0,79	NS
VEMS (%)	96 $\pm$ 13,5	96,3 $\pm$ 13,5	96,6 $\pm$ 13,7	NS
VEMS/CVL (%)	82 $\pm$ 8	82 $\pm$ 8	82 $\pm$ 8	NS
VEMS/CVF (%)	96 $\pm$ 12	96,5 $\pm$ 0,12	91,7 $\pm$ 0,12	NS
DEMM 25/75 (%)	87,6 $\pm$ 23	87,6 $\pm$ 23	88,5 $\pm$ 23,2	NS
CPT (L)	6,38 $\pm$ 6,76	6,38 $\pm$ 6,76	6,43 $\pm$ 6,93	NS
CPT (%)	104 $\pm$ 15,3	104 $\pm$ 15,3	103 $\pm$ 15,7	NS
VR (%)	116,6 $\pm$ 31,3	116 $\pm$ 31,2	115 $\pm$ 31,6	NS
CRF (%)	96,8 $\pm$ 31,2	96,8 $\pm$ 31,3	97,6 $\pm$ 30,5	NS
RVA cm H <sub>2</sub> O/L	2,22 $\pm$ 0,86	2,22 $\pm$ 0,86	2,2 $\pm$ 0,87	NS

ET : écart-type ; VEMS : volume expiré maximum en une seconde ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; CVL : capacité vitale lente ; CVF : capacité vitale forcée ; DEMM 25/75 : débit expiratoire maximal moyen réalisé entre 25 % et 75 % de la CVF ; CPT : capacité pulmonaire totale ; VR : volume résiduel ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ; RVA : résistance des voies aériennes ; NS : non significatif ; TPM : test de provocation par la méthacholine.

régressé après un aérosol de bronchodilatateur. Un autre patient a présenté une toux incoercible à la dose cumulée de 1500  $\mu$ g alors que les résistances de ses voies aériennes avaient triplé et son VEMS chuté de 40 %.

### Manifestations retardées

Le recueil des 101 questionnaires a permis d'objectiver des ST chez 43 sujets (42,6 %).

Chez les 46 TPM+, 39 (85 %) sujets présentaient des ST, soit significativement plus que chez les 55 TPM- qui étaient 4 (7 %) à présenter des ST ( $p < 0,001$ ).

Les ST les plus fréquemment rencontrés étaient la toux (74,4 %) et la dyspnée (55,8 %) (Fig. 1). On retrouvait l'association de plusieurs ST dans 66 % des cas.

Indépendamment du résultat du test, les ST étaient plus fréquents en cas de symptômes déclarés pendant le test qu'en l'absence. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 2.

Pour les patients TPM+ et symptomatiques pendant le test, la survenue des ST atteignait 94,4 %.

Dans 86 % des cas, les ST correspondaient aux mêmes symptômes que ceux ressentis pendant le test, soit principalement une toux, une gêne respiratoire, une oppression thoracique.

La dose maximale cumulée était significativement supérieure, de 500  $\mu$ g en moyenne, chez les patients ST- (2544  $\pm$  393  $\mu$ g) comparé aux patients ST+ (2010  $\pm$  420  $\mu$ g) ( $p = 0,003$  pour ST+ contre ST-) et se répartissait entre les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles respectivement à 1000 et 2500  $\mu$ g pour les sujets ST+ contre 2500 et 2625 pour le groupe ST-

traduisant une dose cumulée de méthacholine plus élevée chez les sujets ST-. Les 4 patients ayant nécessité plus de 2 bouffées de salbutamol pour recouvrer un VEMS  $\geq$  90 % de sa valeur initiale ont présenté des ST.

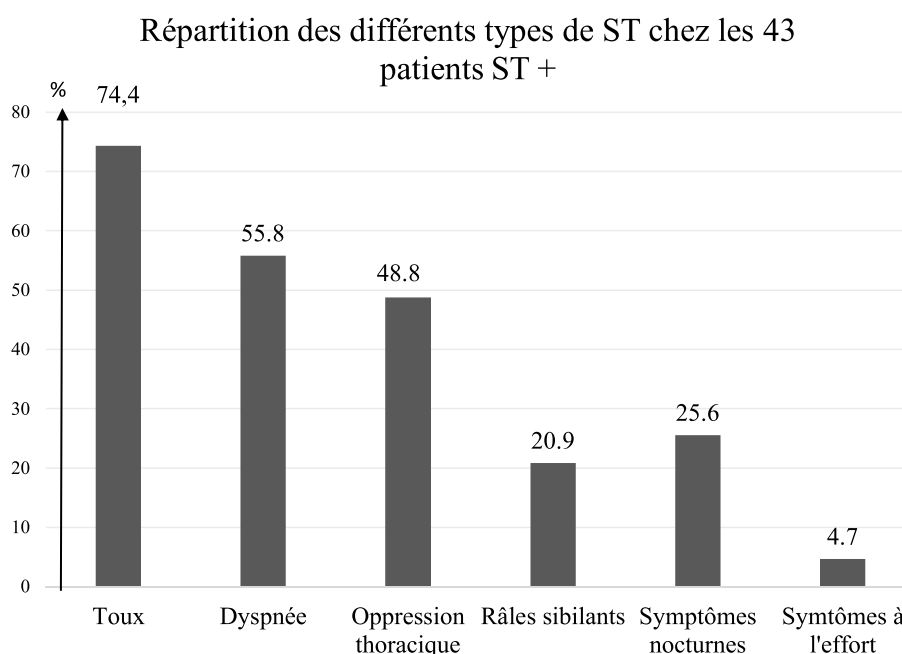
Le délai d'apparition des ST après le dernier spiromètre était très variable avec une moyenne de 5 h 30 (médiane 3 h ; [min : 1 h – max : 21 h]). Il n'y avait pas de sur-incidence des symptômes nocturnes. La durée d'expression des ST avait une moyenne de 7,8 h (médiane 4 h ; [min : 1 h – max : 21 h]).

Parmi les 43 patients ayant présenté des ST, 16 (37 %) ont effectué comme recommandé des bouffées de salbutamol dont 15 (94 %) avec bénéfice ressenti et disparition des symptômes. Les 27 autres sujets (63 %) ont jugé les ST suffisamment discrets pour ne pas justifier de prise ou n'ont pas eu la possibilité de se procurer le traitement durant les 24 h de l'évaluation. Les ST ont été jugés modérés et n'ont jamais nécessité l'appel ou la consultation d'un médecin dans cette série.

### Discussion

Dans ce travail sur la recherche de ST évocateurs de bronchospasme dans les 24 h qui suivent un TPM avec réversibilité par du salbutamol en fin de test, nos résultats montrent :

- une fréquence de 45,5 % de test positif (46 des 101 patients) ;
- la présence de manifestations telles que toux, oppression, gêne respiratoire pendant le TPM chez 36 des 46 sujets TPM+ (78 %) ;



**Figure 1.** Fréquence des différents types de symptômes tardifs (ST) exprimée en pourcentage de patients. Ces symptômes pouvant survenir seuls ou associés.

**Tableau 2** Survenue de ST en fonction du résultat et des symptômes ressentis au cours du TPM.

	ST+ n = 43	ST- n = 58	p
S+	36 (84)	4 (7)	< 0,001
S-	7 (16)	54 (93)	< 0,001
TPM+	39 (85)	7 (15)	< 0,001
TPM-	4 (7)	51 (93)	< 0,001

S : symptômes immédiats ; ST : symptômes tardifs ; TPM : test de provocation par la méthacholine.

- la survenue de ST chez 43 des 101 sujets (43 %) dont 39 (85 %) en cas de TPM+. Pour 86 % des sujets, les ST étaient équivalents à ceux présentés pendant le test ;
- un délai moyen d'apparition des ST d'environ 5 h 30 après le TPM et une durée en moyenne de près de 8 heures (7 h 48).

Les symptômes ont été jugés d'intensité modérée par les patients et n'ont jamais donné lieu à un appel ou une consultation médicale.

Concernant la population de l'étude, l'âge moyen de la population apparaît plus élevé que celui rencontré dans la population générale d'asthmatiques (46 ans versus 37 ans dans l'enquête IRDES de janvier 2011) [11]. Cela trouve son explication par l'exclusion des patients mineurs dans la méthodologie de l'étude. Pour le reste, la description de la population est cohérente. En effet, plus de la moitié d'entre eux présentait un terrain atopique, ce qui conforte que la prescription de l'examen était effectivement orientée par la clinique. Le VEMS moyen était bien au-dessus des limites recommandées pour effectuer un TPM (TPM contre-indiqué

en cas de VEMS < 1,5 L pour l'homme et 1,2 L pour la femme, VEMS < 70 %) [2]. Il n'y avait pas de différence concernant les valeurs pré-test des EFR dans les deux groupes (TPM+ et TPM-). La similitude de la proportion de sujets atopiques chez les patients TPM+ et TPM- est en revanche inhabituelle [12]. L'explication repose probablement sur le recueil de cette information uniquement lié à l'interrogatoire du patient.

Concernant la méthodologie de l'étude, le recueil des ST dépendait d'un auto-questionnaire. Ce choix était en lien avec l'origine supposée des symptômes recherchés. En effet, ces ST pouvaient potentiellement traduire un bronchospasme. Pour rappel, l'asthme a une définition clinique reposant sur la survenue de symptômes tels que la dyspnée, la toux, l'oppression thoracique et les râles sibilants, variables au fil du temps et en intensité et par la limitation variable du débit d'air expiratoire [1]. Il était donc impossible de présumer du moment exact où surviendraient les ST et d'organiser à ce moment-là la mesure spirométrique au laboratoire des EFR. Pour avoir le reflet indirect du VEMS, une alternative aurait été de demander au patient de réaliser une mesure du débit expiratoire de pointe, via un dispositif portable, au moment même des symptômes.

L'utilisation d'un auto-questionnaire constitue l'une des limites de l'étude car possiblement en lien avec la subjectivité du patient. Il est possible que ces ST rapportés correspondent à la symptomatologie habituelle du patient ayant motivé la réalisation du TPM. C'est la raison pour laquelle tous les sujets, qu'ils aient été TPM+ ou TPM-, ont quitté le service après une broncho-dilatation efficace et la vérification par le médecin que les symptômes éventuellement déclarés en cours du test avaient disparu. De plus, le questionnaire post-TPM ciblait la majoration des symptômes et non la simple présence d'un des signes. Enfin, comme autant de patients TPM- et TPM+ étaient symptomatiques avant le test, la différence de fréquence des ST entre ces

groupes suggèrent que les ST peuvent être liés à un phénomène surajouté en rapport avec la bronchoconstriction induite par la méthacholine. Une interprétation possible est que la survenue de symptômes immédiats ou tardifs soit plus fréquente chez les sujets présentant une réactivité bronchique importante, qui sont ceux chez qui l'asthme est plus probable.

En l'absence de groupe contrôle, par exemple exposé à des aérosols de solvant, on ne peut affirmer qu'il s'agit ici d'un effet tardif exclusif de la molécule. La logique des résultats de l'étude appuie tout de même le lien potentiel entre l'effet bronchospastique de la méthacholine et la survenue des ST. Dans ce sens, il est intéressant de noter que la dose cumulée maximale de méthacholine était plus élevée chez les sujets sans symptôme pendant la provocation (S-) ou après le test (ST-), ce qui vient renforcer l'hypothèse que les symptômes sont liés au caractère bronchospastique de la réponse et non à un effet irritant ou inflammatoire dose dépendant de la molécule. À noter que nous n'avons pas trouvé dans la littérature de cas rapporté de manifestation retardée sévère avec le TPM. Selon la logique que la perception d'un bronchospasme se manifeste par des symptômes variés dépendant des voies sensibles et des systèmes d'intégration centraux de cette sensibilité, il ne nous paraît pas surprenant que les quelques patients TPM+ qui n'avaient pas ressenti le bronchospasme au cours du test n'ont pas ressenti de ST en post-test et que pour les autres, la nature des symptômes et des ST étaient la plupart du temps la même. Cependant, les mécanismes reliant le bronchospasme et les symptômes ressentis sont loin d'être élucidés et ne peuvent être extrapolés ici. Cela confirme la variation interindividuelle déjà démontrée concernant la perception clinique du bronchospasme par les sujets [11]. Enfin, la survenue des symptômes à 5 h 30 en moyenne après le TPM est cohérente avec la durée d'action du salbutamol reçu pour la réversibilité post-TPM. La question se pose donc de l'utilité à effectuer le test de réversibilité post-TPM avec un bêta-2-mimétique de longue durée d'action afin de mieux protéger le patient asthmatique qui a été exposé à la méthacholine.

En conclusion, la survenue de symptômes immédiats mais aussi tardifs est fréquente dans les suites d'un TPM. La population à risque semble être celle de sujets TPM positif, qui ont eu des symptômes au cours du test et pour lesquels la bronchodilatation post-test a été longue à obtenir (au-delà de 10 minutes et avec nécessité de renouveler l'administration de salbutamol). Que ces symptômes soient directement le fait de l'exposition à la méthacholine ou l'expression habituelle de la maladie chez les sujets porteurs d'une hyperréactivité bronchique reste encore à préciser par la constitution d'un groupe testé par une solution neutre servant de groupe témoin. Comme le suggèrent les experts qui s'expriment dans les recommandations sur ce test, le risque de manifestations tardives apparaît donc non

négligeable. Les résultats de cette étude incitent à mieux informer les patients sur le risque de survenue de symptômes respiratoires tardifs et à optimiser ainsi leur prise en charge après un TPM.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622–39.
- [2] Bonay M. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008–2010. *Rev Mal Respir* 2011;28:1183–92.
- [3] 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.
- [4] Brusasco V. French version of the 2005 ATS-ERS recommendations for pulmonary function testing: a first step toward international dissemination for clinical practice. *Rev Mal Respir* 2007;24:259.
- [5] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PHH, et al. Tests de provocation normalisés chez l'adulte : stimulus pharmacologiques, physiques et sensibilisants. *Rev Mal Respir* 2001;18:567–101.
- [6] Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802–11.
- [7] Pratter MR, Bartter TC, Dubois J. Bronchodilator reversal of bronchospasm and symptoms incurred during methacholine bronchoprovocation challenge. Documentation of safety and time course. *Chest* 1993;104:1342–5.
- [8] Bandouvakis J, Cartier A, Roberts R, et al. The effect of ipratropium and fenoterol on methacholine-histamine-induced bronchoconstriction. *Br J Dis Chest* 1981;75:295–305.
- [9] Cartier A, Malo JL, Bégin P, et al. Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:821–6.
- [10] Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, et al. Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:269–72.
- [11] Delmas MC, Leynaert B, Com-Ruelle L, et al. Asthme : prévalence et impact sur la vie quotidienne – analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee. Institut de veille sanitaire; 2008.
- [12] Parente AA1, March MF, Evangelista LA, et al. Perception of dyspnea in childhood asthma crisis by the patients and those in charge of them. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:541–6.