UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

ANNEE 1995

SCD UNIV. LIMOGES
D 035 017062 8

THESE N°66/1

MISE AU POINT D'UN TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE POUR L'ETUDE DE L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 1995

par

Olivier FAURE
né le 21 juin 1963 à LIMOGES (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD ..... Président
Monsieur le Professeur GASTINNE ..... Juge
Monsieur le Professeur MELLONI ..... Juge
Monsieur le Professeur MENIER ..... Juge
Madame le Docteur ANTONINI ..... Membre invité
Monsieur le Docteur TOURAINE ..... Membre invité

Ex 1
s.b.p

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
SCD

ANNEE 1995

THESE N° 166

MISE AU POINT D'UN TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE POUR L'ETUDE DE L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 1995

par

Olivier FAURE
né le 21 juin 1963 à LIMOGES (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD ..... Président
Monsieur le Professeur GASTINNE ..... Juge
Monsieur le Professeur MELLONI ..... Juge
Monsieur le Professeur MENIER ..... Juge
Madame le Docteur ANTONINI ..... Membre invité
Monsieur le Docteur TOURAINE ..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

.../...

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Corinne, à Axel

Avec toute mon affection

A toute ma famille

Avec une pensée toute particulière pour mon père

A toute ma belle famille

A tous mes amis

A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BONNAUD

Professeur des Universités de Pneumologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Doyen honoraire

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.
Pour la valeur de l'enseignement que vous nous avez dispensé et l'accueil toujours bienveillant que vous nous avez réservé,
Veuillez trouver ici le témoignage de notre admiration et de notre plus profond respect.

A Nos Juges,

Monsieur le Professeur MELLONI

Professeur des Universités de Pneumologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, et l'avez dirigé.

Nous vous remercions pour votre aide et vos conseils éclairés dans l'élaboration de ce travail.

Que cette thèse soit l'expression de notre reconnaissance la plus vive et de notre amitié.

Monsieur le Professeur MENIER

Professeur des Universités de Physiologie

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre très haute estime.

Monsieur le Professeur GASTINNE

Professeur des Universités de Réanimation médicale

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Madame le Docteur ANTONINI

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Responsable d'unité d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Ton enseignement, ta gentillesse et ta disponibilité de tous les instants nous ont beaucoup apporté.

Tu as accepté de diriger cette thèse.

Nous te remercions pour ton aide et tes conseils éclairés dans l'élaboration de ce travail.

Que cette thèse soit l'expression de notre reconnaissance la plus vive et de notre sincère amitié.

Monsieur le Docteur TOURAINE

Praticien Hospitalier de Pneumologie

Tu as toujours su nous accueillir avec la plus grande bienveillance et nous faire part de ta grande expérience.

Nous sommes très sensible à l'honneur que tu nous fais en acceptant de juger ce travail.

Trouve ici avec nos remerciements, l'expression de notre amitié et de notre sincère reconnaissance.

Ce travail est également pour nous l'occasion d'exprimer nos remerciements

A Monsieur le Docteur EICHLER,

Ta contribution a été indispensable à la réalisation de ce travail, notamment pour l'inclusion des patients dans cette étude.
Trouve ici avec nos remerciements l'expression de notre très amicale reconnaissance.

A François DALMAY, Ingénieur

Pour son aide amicale dans le monde abstrait de la statistique.

A tout le personnel médical et paramédical de l'unité d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, du service de Pneumologie et du service de Réanimation Polyvalente pour leur participation dans cette étude.

PLAN

INTRODUCTION

Chapitre I

L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE (HRB)

1 - HRB : DEFINITIONS ET HISTORIQUE

2 - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HRB

2.1 - Le système nerveux autonome

2.1.1 - Fibres nerveuses afférentes

2.1.2 - Fibres nerveuses efférentes

2.1.2.1 - Le système nerveux parasympathique cholinergique

2.1.2.2. - Le système nerveux sympathique adrénergique

2.1.2.3 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique excitateur ($NANC_e$)

2.1.2.4 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique inhibiteur (NANCi)

2.2 - Les médiateurs chimiques

2.2.1 - Les médiateurs primaires

2.2.2 - Les médiateurs secondaires

2.2.3 - Hypersensibilité immédiate et inflammation

3 - SULFITES ET HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

3.1 - Composition chimique et propriétés

3.1.1 - Chimie

3.1.2 - Propriétés

3.2 - Sources d'exposition aux sulfites

3.2.1 - Alimentaire

3.2.2 - Médicamenteuse

3.2.3 - Atmosphérique

3.2.4 - Professionnelle

3.3 - Pathologies induites par les sulfites

3.3.1 - En allergologie

3.3.2 - Effets toxiques

3.3.2.1 - Intoxications aiguës

3.3.2.2 - Intoxications subaiguës

3.3.2.3 - Intoxications chroniques

3.4 - Asthme avec hypersensibilité aux sulfites

3.4.1 - Introduction

3.4.2 - Mécanismes physiopathologiques de l'asthme avec hypersensibilité aux sulfites

3.4.2.1 - Le mécanisme réaginique

3.4.2.2 - Relargage non immunologique de médiateurs mastocytaires

3.4.2.3 - Bronchoconstriction liée au SO_2 inhalé par hyperréactivité bronchique

3.4.2.4 - Déficit en sulfite oxydase

3.4.2.5 - Hypothèses récentes

3.4.3 - Signes évocateurs d'un asthme avec hypersensibilité aux sulfites

3.4.4 - Diagnostic positif

3.4.4.1 - Apport des tests cutanés

3.4.4.2 - Tests de provocation bronchique par voie orale

3.4.4.3 - Régime d'éviction des sulfites

3.4.4.4 - Test de réintroduction des sulfites

3.4.4.5 - Test de provocation bronchique aux sulfites inhalés

3.4.5 - Traitement

3.4.5.1 - Régime d'éviction

3.4.5.2 - Le traitement médicamenteux

4 - METHODES D'EXPLORATION DE L'HRB

4.1 - Conditions de mesure

4.1.1 - Sécurité du patient

4.1.2 - Contre-indications

4.1.3 - Standardisation des tests

4.1.3.1 - Mesure de la fonction ventilatoire

a - Mesure de la résistance des voies aériennes

b - Mesure des débits expiratoires maximaux

c - Choix de l'indice d'obstruction

4.1.3.2 - Critères d'arrêt et de signification

4.2 - Différents tests de provocation

4.2.1 - En pratique clinique

4.2.1.1 - Histamine et métacholine

4.2.1.2 - Acétylcholine

4.2.1.3 - Exercice

4.2.1.4 - Hyperventilation isocapnique d'air sec et/ou froid

4.2.1.5 - Stimuli hypo- ou hyperosmolaires

4.2.1.6 - Inhalation d'allergènes

4.2.1.7 - Sensibilisants professionnels

4.2.2 - Tests de provocation expérimentaux

Chapitre II

ETUDE EXPERIMENTALE

1 - MISE AU POINT DU TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE

1.1 - Objectifs

1.2 - Matériel

1.2.1 - Le produit utilisé

1.2.2 - Le matériel de nébulisation

1.2.3 - Les mesures de l'obstruction bronchique

1.3 - Méthode

1.3.1 - Conditions d'entrée dans l'étude

1.3.2 - Populations étudiées

1.3.3 - Contre-indications à la réalisation du test

1.3.4 - Interrogatoire, examen clinique et tests cutanés

1.4 - Standardisation du test de provocation bronchique au MBS de sodium inhalé

1.4.1 - EFR à l'état basal

1.4.2 - Inhalation de diluant

1.4.3 - Inhalation de solutions de MBS de sodium

1.4.4 - Critères d'arrêt du test de provocation

1.4.5 - Calcul de la PD_{100} RVA métabisulfite et/ou de la PD_{20} VEMS métabisulfite

1.4.6 - Traitement du bronchospasme induit lors du test de provocation au MBS de sodium

1.5 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine

2 - EVALUATION DU TEST AU MBS DE SODIUM INHALE SUR QUATRE GROUPES DE SUJETS : RESULTATS

2.1 - Caractéristiques et résultats des tests

2.2 - Analyse statistique globale

2.3 - Analyse individuelle

2.3.1 - Caractéristiques de base

2.3.2 - Test de provocation au MBS de sodium

2.3.3 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine

2.3.4 - Comparaison des deux tests de provocation bronchique

Chapitre III

DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

INTRODUCTION

Les sulfites sont utilisés depuis l'Antiquité par les Grecs et les Romains pour leurs propriétés de désinfection et de conservation. Actuellement, ils sont largement utilisés dans les industries alimentaires et pharmaceutiques.

Leur possible rôle en pathologie n'a été évoqué qu'en 1973 par KOCHEN [32] qui formule l'hypothèse d'un asthme lié au dioxyde de soufre (SO_2) dégagé à l'ouverture d'un sac de fruits secs.

En 1981, les premiers cas d'asthme aux sulfites sont publiés par STEVENSON et SIMON [66].

En 1982, le rôle des métabisulfites et des bisulfites de sodium inhalés est mis en évidence dans le déclenchement de bronchospasmes [76].

Depuis des tests de provocation bronchique par inhalation de dioxyde de soufre ont été mis au point pour l'étude de l'hyperréactivité bronchique (HRB) [34]

Actuellement, des tests de provocation bronchique au métabisulfite (MBS) de sodium sont réalisés pour l'étude de l'HBR. Leur intérêt vient de leur simplicité de réalisation par rapport aux tests au SO_2, de leur reproductibilité, et de la stimulation préférentielle du système nerveux non adrénergique non cholinergique (NANC).

L'objectif de cette étude est la mise au point d'un test de provocation bronchique au MBS de sodium inhalé, et sa validation sur des groupes de patients témoins sains, asthmatiques et allergiques non asthmatiques.

Il sera également effectué sur un groupe de patients tabagiques bronchitiques chroniques afin de juger de la possibilité de distinguer par ce test les patients asthmatiques des patients bronchopneumopathes chroniques.

Les résultats obtenus seront comparés avec ceux d'un test à l'acétyl choline.

CHAPITRE I

L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

(HRB)

1 - DEFINITIONS ET HISTORIQUE [35]

Plusieurs définitions de l'hyperréactivité bronchique (HBR) ou hyperexcitabilité bronchique ont été proposées :

- « le terme d'hyperréactivité bronchique du point de vue clinique fait simplement référence au fait que certains malades réagissent par une obstruction bronchique quand ils sont exposés à des stimuli non allergiques de faible intensité, qui ne causent pas semblable réponse chez les sujets normaux. » [17]

- « l'hyperréactivité bronchique est un état de sensibilité anormale de l'arbre trachéobronchique. En l'absence de qualificatif, le terme fait référénce à l'hyperréactivité non spécifique (non allergénique), un état de sensibilité anormale à une grande diversité de stimuli, tels que des médicaments agonistes, des substances chimiques irritantes, l'osmolarité et l'air froid. La principale réponse des bronches est la bronchoconstriction aiguë. » [64]

- « l'hyperexcitabilité bronchique non allergénique est une réduction excessive de la perméabilité des bronches au courant de gaz en réponse à de nombreux stimuli. » [37].

Ces définitions, souvent vagues, sont purement descriptives et ne donnent aucune précision sur la physiopathologie de l'HRB.

DAUTREBANDE et PHILIPPOT furent les premiers à utiliser un agent bronchoconstricteur par voie d'inhalation en investigation clinique [14].

Puis, TIFFENEAU a mis au point la technique de l'aérosol stocké [70].

CURRY a été l'un des premiers à utiliser l'histamine pour des tests de provocation par voie inhalée et à identifier des seuils de réponse différents chez les sujet normaux et asthmatiques [12] puis à comparer les effets de l'histamine et d'un dérivé de l'acétylcholine [13].

Depuis, de nombreux autres stimuli de bronchoconstriction ont été utilisés, certains en pratique clinique (métacholine, exercice...), d'autres à des fins de recherche (sulfites...).

Si l'HRB est généralement incluse dans la définition de l'asthme, ces deux termes ne sont pas synonymes.

Ainsi l'HRB peut être retrouvée dans d'autres situations cliniques telles que la rhinite allergique (prévalence 12 à 15 p.100) [11], les bronchopneumopathies chroniques obstructives, les pathologies interstitielles pulmonaires, après transplantation pulmonaire, et après infections virales ou à mycoplasme des voies aériennes [1].

De même, une HRB a pu être retrouvée chez 3 à 5 p.100 des sujets normaux [11].

2 - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

De nombreuses stimulations nerveuses ou biochimiques sont susceptibles de moduler le calibre bronchique.

2.1 - Le système nerveux autonome [4,16,40]

Au niveau des voies aériennes, le système nerveux autonome remplit de nombreuses fonctions : modulation du tonus des bronches et du volume des secrétions, contrôle du débit sanguin et de la perméabilité vasculaire, modulation de la libération des médiateurs par les mastocytes.

Le rôle du système nerveux autonome dans l'asthme et dans l'hyperréactivité bronchique a fait l'objet de nombreuses recherches et a suscité de nombreuses contreverses.

Les travaux récents suggèrent que les phénomènes inflammatoires jouent un rôle important dans l'asthme, et montrent également que le système

nerveux autonome a une structure beaucoup plus complexe qu'on ne le croyait. Les neurotransmetteurs interagissent avec les médiateurs de l'inflammation pour influencer le tonus bronchomoteur et la réactivité bronchique aux irritants.

La régulation nerveuse s'exerce classiquement par l'intermédiaire du système parasympathique à médiation cholinergique et du système sympathique à médiation adrénergique. Il existe un troisième système nerveux de contrôle (fig. 1) dont les neuromédiateurs sont partiellement identifiés et que l'on nomme non adrénergique non cholinergique (NANC). Ce système comporte une double composante : composante bronchoconstrictrice ou excitatrice (NANCe) et composante bronchodilatatrice ou inhibitrice (NANCi).

2.1.1 - Fibres nerveuses afférentes

Plusieurs types de récepteurs des fibres nerveuses afférentes existent dans les voies aériennes.

Les récepteurs à l'élongation ou « récepteurs à adaptation lente » sont des terminaisons nerveuses de fibres myélinisées situées sur le muscle lisse des voies aériennes de conduction et stimulées par des changements de tension dans la paroi des voies aériennes (mécanorécepteurs). Ils répondent aussi à des

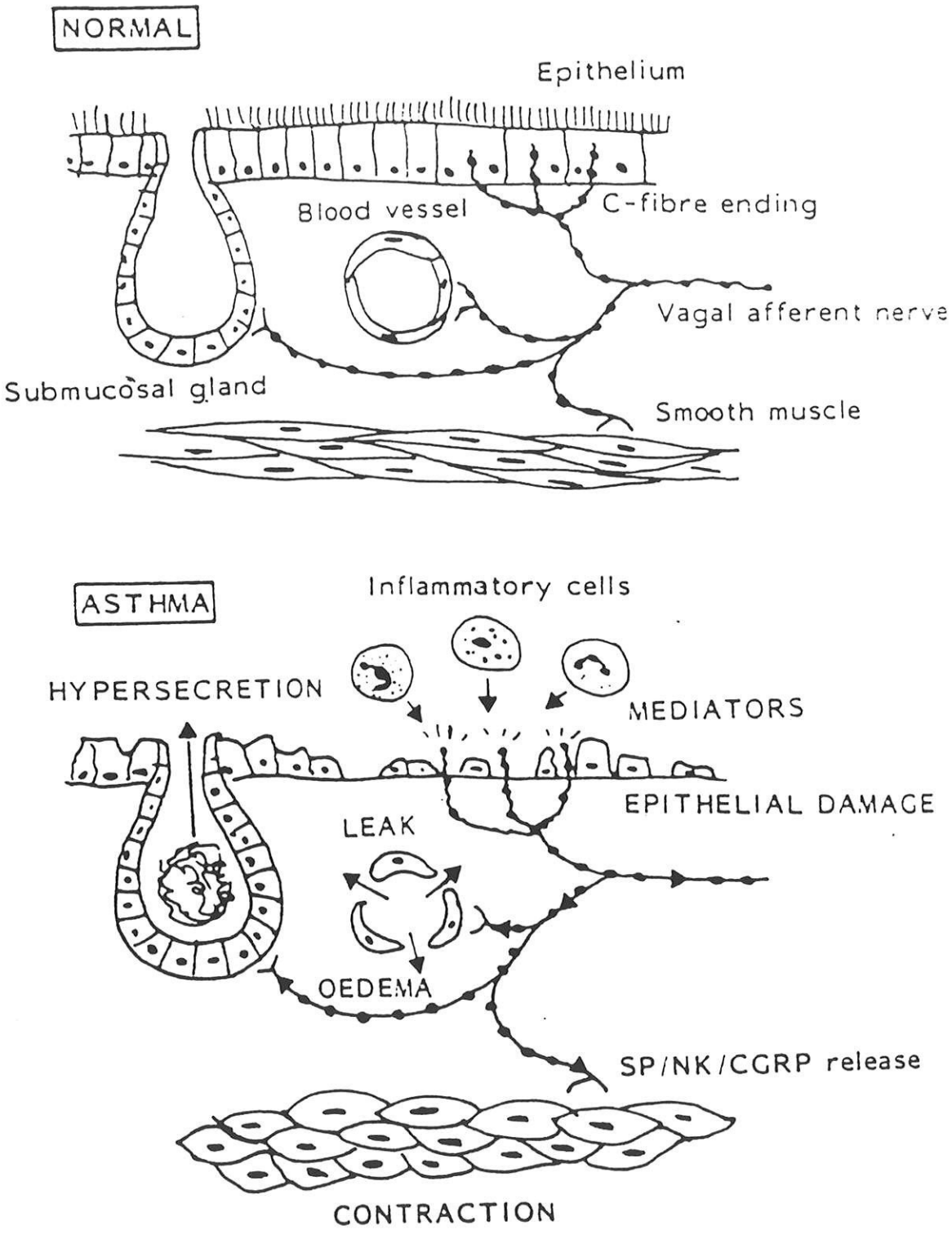


Figure 1

Mécanismes du réflexe axonal dans l'asthme

stimulations chimiques comme le CO_2 et sont responsables du réflexe de Hering-Breuer.

Les récepteurs aux irritants ou « récepteurs à adaptation rapide » sont des terminaisons nerveuses de fibres myélinisées situées entre et au dessous des cellules épithéliales. Ils répondent aux stimuli chimiques, aux gaz nocifs et aux particules inhalées. Leur stimulation entraîne une bronchoconstriction réflexe.

Les terminaisons des fibres C sont les terminaisons nerveuses des fibres C non myélinisées contenant des neuropeptides. Les effets de leur stimulation seront décrits dans le paragraphe système NANC excitateur.

2.1.2 - Fibres nerveuses efférentes

2.1.2.1 - Le système nerveux parasympathique cholinergique

C'est le plus important système bronchoconstricteur chez l'homme.

Les fibres parasympathiques d'origine bulbaire suivent le nerf vague jusqu'aux ganglions parasympathiques situés dans la paroi bronchique. Les

courtes fibres post ganglionnaires innervent le muscle lisse et les glandes sous muqueuses.

Le peptide intestinal vasoactif (VIP) semble être localisé avec l'acétylcholine (ACH) dans ces fibres ainsi qu'une NO synthétase (voir système NANC inhibiteur).

2.1.2.2 - Le système nerveux sympathique adrénergique

Le poumon humain contient très peu de fibres nerveuses sympathiques. Leur présence a été démontrée dans les vaisseaux bronchiques, les glandes de la sous muqueuse et peut-être dans les ganglions parasympathiques ainsi que sur les fibres cholinergiques post ganglionnaires. L'innervation orthosympathique de muscle lisse respiratoire, quant à elle, est pratiquement inexistante.

En plus de la noradrénaline (NA), un autre neurotransmetteur, le neuropeptide Y (NPY) est localisé dans les rares terminaisons nerveuses sympathiques et pourrait être libéré avec la NA. Chez l'animal, le NPY diminue la transmission cholinergique et est un vasoconstricteur puissant du muscle lisse artériolaire.

La stimulation des RBA produit une relaxation puissante du muscle lisse respiratoire, augmente le transport actif d'ions, la secrétion de mucus et la production de surfactant.

Dans l'HRB, l'hypothèse émise par SZENTIVANYI selon laquelle une anomalie dans le nombre ou la réponse des RBA serait à l'origine de l'asthme est contreversée.

Une altération de la réponse bêta-adrénergique a été envisagée comme conséquence de la thérapie bêta-adrénergique.

Les récepteurs alpha-adrénergiques qu'ils soient alpha1 ou alpha2 sont peu nombreux dans le poumon humain.

Leur stimulation augmente la secrétion de mucus et induit une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et bronchiques.

Leur rôle dans l'HRB paraît peu important.

2.1.2.3 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique excitateur (NANCe)

L'existence du système NANCe a été mise en évidence récemment chez l'animal puis chez l'homme. Les fibres C constituent un contingent du nerf vague et contiennent des neuropeptides dont les principaux sont les tachykinines : substance P (SP) et neurokinine A (NKA), le peptide dérivé du gène de la calcitonine (CGRP) et le gastrin releasing peptide (GRP).

Les tachykinines

Les tachykinines sont une famille de peptides ayant une homologie de séquence C terminale. Ils comportent la substance P (SP), la neurokinine A (NKA), le neuropeptide K et le neuropeptide gamma.

La SP, la NKA et le neuropeptide K sont colocalisés et ont été identifiés dans les fibres sensitives innervant l'adventice des vaisseaux, l'épithélium bronchique, les fibres musculaires lisses bronchiques et les ganglions parasympathiques.

La NKA et les agonistes sélectifs des récepteurs NK2 induisent, de façon beaucoup plus puissante que la SP, une contraction du muscle lisse bronchique.

Les tachykinines et surtout la SP, par activation d'un récepteur NK1, induisent une relaxation des vaisseaux bronchiques avec augmentation de la perméabilité vasculaire.

Le peptide dérivé du gène de la calcitonine : CGRP

C'est un peptide codé par le même gène que celui de la calcitonine, qui est localisé avec la SP dans les fibres C sensitives. Le CGRP est également présent dans les cellules neuroendocrines localisées dans l'épithélium bronchique.

Le CGRP exerce un effet vasodilatateur bronchique puissant sans augmentation de la perméabilité vasculaire. Un rôle anti-inflammatoire potentiel dans l'HRB a été suggéré par action sur les lymphocytes T.

Le gastrin releasing peptide : GRP

C'est un peptide équivalent chez le mammifère à la bombesine des amphibiens, localisé aux cellules neuroendocrines des voies aériennes et aux fibres C sensitives innervant les vaisseaux et les glandes sous muqueuses.

Le GRP stimule la secrétion de mucus, joue un rôle important dans la maturation pulmonaire, et serait vasoconstricteur. Son implication dans l'HRB n'a pas encore été étayée. Il pourrait jouer un rôle dans la réactivité exagérée des voies aériennes aux stimuli extérieurs.

Ainsi les neuropeptides du système sensitif SP, NKA, CGRP et GRP, semblent capables de produire les symptômes caractéristiques des maladies allergiques respiratoires (asthme et rhinite allergique) : bronchoconstriction,

vasodilatation et oedème, hypersecrétion de mucus. Ils pourraient agir de plus sur l'immunité muqueuse locale et contribuer à l'état inflammatoire.

Des recherches à application thérapeutique sont en cours concernant :

- les antagonistes des neurokinines

- les possibilités de neuromodulation (le Nédocromil sodique semble contribuer à inhiber l'activation des nerfs sensitifs)

- les possibilités d'augmentation de l'activité de l'endopeptidase neutre

- l'application nasale répétée de Capsaïcine, substance déplétant les fibres sensitives de leurs neuropeptides, dans le traitement des rhinites non allergiques.

2.1.2.4 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique inhibiteur (NANCi)

La découverte récente du système NANCi, seul système nerveux relaxant présent dans les voies aériennes humaines, a éveillé un intérêt considérable.

Les effets du NANCi ne sont probablement pas dus à un système nerveux distinct mais plutôt à un ou des neurotransmetteurs libérés avec l'acétylcholine.

Le peptide intestinal vasoactif (VIP) est un des neurotransmetteurs possibles. In vitro, ce peptide est un puissant relaxant du muscle lisse respiratoire. In vivo, après inhalation de VIP, les effets cardiovasculaires sont beaucoup plus marqués que les effets respiratoires, et aucune bronchodilatation n'a été observée chez des asthmatiques.

L'oxyde nitrique (NO) est un autre neurotransmetteur possible de NANCi. Il semble que le NO exerce son effet bronchodilatateur par action directe sur le muscle lisse bronchique d'une part et de façon indirecte d'autre part, en diminuant la libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses cholinergiques.

L'identification des neurotransmetteurs potentiels du système NANCi étant trop récente, le rôle de ce système dans l'HRB n'est pas encore connu.

2.2 - Les médiateurs chimiques [6]

Les **mastocytes** tissulaires et les **basophiles** sanguins sont les deux principales variétés cellulaires de l'hypersensibilité immédiate de type I (classification de GELL et COOMBS). Ils assurent la synthèse et la libération

dans l'environnement tissulaire de médiateurs chimiques dont les actions toxiques participent au phénomène inflammatoire.

Cependant, d'autres cellules comme les macrophages, les monocytes, les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles peuvent aussi libérer des médiateurs chimiques.

La dégranulation cellulaire peut être le fait d'une activation membranaire par un processus immunologique IgE dépendant (réaction antigène-anticorps) ou par des réactions non spécifiques, non immunologiques.

La dégranulation immunologique

Elle fait suite à la fixation d'un allergène sur les fragments Fab de deux molécules voisines d'immunoglobuline E (IgE) fixées sur la membrane cellulaire. Les IgG_4 sont également capables d'induire une dégranulation en présence d'un antigène.

La stimulation de ces cellules par le système antigène-anticorps correspond à l'activation d'une sérine estérase, à la méthylation des phospholipides membranaires et à l'entrée de calcium en intracellulaire. Cette activation membranaire requiert également l'activation d'une phospholipase A_2. Ces réactions aboutissent à la synthèse d'acide arachidonique.

La dégranulation non immunologique

Un grand nombre de facteurs non immunologiques sont capables d'induire la dégranulation des basophiles et surtout des mastocytes. Il peut s'agir de substances histaminolibératrices, de certains médicaments, de venins, de certains éléments du système complémentaire (anaphylatoxines) et de substances toxiques.

La dégranulation des mastocytes et des basophiles est un phénomène secrétoire non cytotoxique pour les cellules génératrices. Une modification au niveau membranaire entraîne la pénétration de calcium dans la cellule, avec en corollaire une chaîne de réactions enzymatiques. La membrane des granules fusionne avec la membrane cellulaire, et les médiateurs chimiques sont libérés.

Deux types de médiateurs sont libérés lors de la dégranulation :

- les **médiateurs primaires** sont préformés dans les granules et immédiatement libérés au cours de la dégranulation

- les **médiateurs secondaires** sont synthétisés « de novo » lors de la dégranulation ou en réponse à l'action des médiateurs primaires.

2.2.1 - Les médiateurs primaires

- **L'histamine** : sa libération entraîne un spasme des muscles lisses bronchiques par action directe sur les récepteurs H_1 des fibres musculaires lisses, ou par stimulation des récepteurs sensibles à l'irritation qui par voie réflexe vago-vagale entraînent un bronchospasme (voie NADEL). Elle entraîne aussi un oedème par augmentation de la perméabilité vasculaire, et une hypersecrétion par stimulation des glandes à mucus bronchiques.

- La **sérotonine** : elle n'est retrouvée qu'en faible quantité dans le mastocyte et le basophile, et se trouve surtout dans les plaquettes sanguines. Son rôle est mal connu.

- Les facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles : plusieurs sont décrits, mais le mieux connu est l'**ECFA** ou eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis. Cette cellule contient de nombreuses protéines granulaires, anciennement connues sous le nom de cristal de Charlot-Leyden. Actuellement, on a identifié d'autres protéines : ECP, EPO, MBP (major basic protein). Leur taux au sein des secrétions bronchiques varie de façon parallèle au degré du bronchospasme.

- Le **NCF** ou facteur de chimiotactisme des polynucléaires

- **le système kallicréine - kinines**

- l'**Héparine** proviendrait des mastocytes.

- enfin, **diverses enzymes** : trypsine, chymotrypsine, péroxydase, semblent jouer un rôle dans la réaction inflammatoire observée lors de l'allergie immédiate.

2.2.2 - Les médiateurs secondaires

Ce sont essentiellement les dérivés de l'acide arachidonique. Leur classement diffère selon qu'ils en dérivent par la voie de la cyclo-oxygénase ou par la voie de la lipo-oxygénase.

☞ Les dérivés de la cyclo-oxygénase sont des endopéroxydes métabolisés en thromboxane A_2, prostacycline, prostaglandines E_2 (PGE_2) (bronchodilatatrice), PGF_2 alpha (bronchoconstrictrice), PGD_2, PGI_2.

☞ Les dérivés de la lipo-oxygénase après hydroxylation de l'acide arachidonique comprennent le 12 HETE (acide 12 hydroxy - 5,8,11,24 - Eicosa tétra énoïque) qui intervient dans le chimiotactisme des macrophages, éosinophiles et neutrophiles, et comprend surtout les leucotriènes (LT).

Parmi ceux-ci, les leucotriènes C_4 et D_4 (LTC_4, LTD_4) composent la « slow reacting substance of anaphylaxis » (SRS-A). Ce sont de puissants bronchoconstricteurs qui augmentent aussi de façon très importante la perméabilité vasculaire (10 à 100 fois plus que l'histamine), et qui augmentent aussi la secrétion des glandes muqueuses.

Le leucotriène B_4 (LTB_4) a des propriétés de chimiotactisme des leucocytes, de libération d'anions superoxydes et d'enzymes induisant un état inflammatoire avec infiltration cellulaire.

La voie de la lipo-oxygénase conduit donc à la formation de métabolites lipidiques ayant une action inflammatoire ou bronchoconstrictrice, mais module également la libération des médiateurs.

Ainsi, l'activation de cette voie directement ou indirectement (en inhibant la voie de la cyclo-oxygénase par exemple par un anti-inflammatoire non stéroïdien tel l'indométacine), aboutit à une augmentation de la synthèse des leucotriènes mais aussi de l'histamine.

☞ Le PAF ou facteur d'activation des plaquettes favorise l'agrégation plaquettaire, et donc la libération par les plaquettes de sérotonine. Il est aussi considéré comme un puissant bronchoconstricteur.

2.2.3 - Hypersensibilité immédiate et inflammation

La multiplicité des cellules et des médiateurs chimiques qui entrent en jeu dans l'ensemble de ces réactions explique la survenue brutale de réactions inflammatoires suivies d'une extinction lente. Ceci amène à réviser la notion d'hypersensibilité immédiate que l'on considérait auparavant comme fugace.

On admet actuellement que certains médiateurs chimiques ont une action immédiate mais relativement brève (on peut les assimiler aux médiateurs préformés ou primaires), d'autres au contraire sont synthétisés dans un deuxième temps mais sont source de réactions prolongées (ce sont pour la plupart d'entre eux des médiateurs dits secondaires).

Cette nouvelle façon de voir le mécanisme de type I de la classification de GELL et COOMBS a des applications cliniques et thérapeutiques.

En clinique, l'exposition par tests de provocation bronchique à un allergène d'un sujet sensibilisé permet de mettre en évidence une réponse immédiate survenant en quelques minutes et correspondant au spasme des muscles lisses bronchiques, suivie d'une réaction secondaire plus prolongée entre la troisième et la huitième heure, directement liée à la constitution du mécanisme inflammatoire.

En thérapeutique : certains produits agissent préférentiellement sur la réaction immédiate (bêta-2-sympathico-mimétiques) ; d'autres sont en mesure d'inhiber la réaction immédiate et la réaction secondaire (cromoglycate de sodium : Lomudal®) ; et enfin d'autres ne seront actifs que sur la phase secondaire (corticoïdes).

Récemment, P.J. BARNES et F.Y. LIEW [5] ont émis l'hypothèse que l'activité des corticostéroïdes inhalés était en grande partie due à leur action inhibitrice de l'iNOS (inductible nitric oxide synthase), avec diminution de la synthèse de NO, et donc diminution de l'expression de certaines cytokines.

3 - SULFITES ET HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE

Les métabisulfites (MBS), les bisulfites (BS), les sulfites (S) et l'anhydride sulfureux (SO_2) sont des molécules chimiques utilisées depuis des siècles comme agents de désinfection et de conservation.

Les sulfites ont des propriétés antimicrobiennes, anti-oxydantes, et inhibent la catalyse oxydative responsable du brunissement d'un certain nombre de denrées alimentaires lors de leur stockage. Ces propriétés expliquent leur large utilisation dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique.

La preuve de la pathogénicité des sulfites a été apportée par PRENNER et STEVENS [54] en 1976 avec la description du premier cas d'anaphylaxie due à l'ingestion de bisulfite de sodium.

En 1981, les premiers cas d'asthme aux sulfites sont publiés [2,66]. Depuis, différents travaux sont venus compléter les données de l'observation clinique.

Les réactions de type allergique sont diverses, à type de :

- rhinite
- conjonctivite
- céphalées et migraines
- colites, nausées et vomissements
- urticaire
- prurit généralisé
- oedème de Quincke
- asthme
- choc anaphylactique [71]

La physiopathologie de l'asthme aux sulfites n'est pas parfaitement connue : mécanisme réaginique, bronchoconstriction réflexe au SO_2, déficit partiel en sulfite-oxydase ?

Des atteintes toxiques sont également notées.

3.1 - Composition chimique et propriétés

3.1.1 - Chimie

Sous le terme de sulfites, on regroupe un certain nombre de composés du soufre :

- l'anhydride sulfureux ou dioxyde de soufre
  ou gaz sulfureux SO_2
- les formes inorganiques capables de libérer SO_2,

on exprime leur concentration en équivalent SO_2 :

- sulfite de sodium Na_2SO_3
- sulfite acide de sodium
  ou bisulfite de sodium $NaHSO_3$
- métabisulfite de sodium
  ou disulfite de sodium $Na_2S_2O_5$
- métabisulfite de potassium
  ou disulfite de potassium $K_2S_2O_5$
- métabisulfite de calcium

ou disulfite de calcium CaS_2O_5

- sulfite de calcium $CaSO_3$
- bisulfite de calcium $Ca(HSO_3)_2$
- sulfite acide de potassium

ou bisulfite de potassium $KHSO_3$

Les différents sulfites sont chimiquement équivalents et dérivent les uns des autres par des réactions d'équilibre acidobasique.

$$SO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2SO_3 \leftrightarrow HSO_3^- \leftrightarrow SO_3^{--} + 2H^+$$

Le SO_2 se dissout dans l'eau pour produire H_2SO_3. Bisulfites et métabisulfites réagissent dans l'eau pour fournir l'ion HSO_3^-. De même, les sulfites neutres (Na_2SO_3, $CaSO_3$) réagissent avec l'eau pour donner l'ion SO_3^{--}

Le pH de la solution déplace l'équilibre de ces réactions. A pH acide, la formation de H_2SO_3 est favorisée, ainsi que la libération du gaz SO_2.

Les unités volumétriques utilisées pour le SO_2 s'expriment en ppm (partie pour million) ou en ml/m^3 d'air.

1 ppm = 1 ml/m^3 = 2856 $\mu g/m^3$

3.1.2 - Propriétés

Les sulfites ont deux propriétés essentielles :

- antimicrobienne en s'opposant à la croissance des bactéries et des levures

- antioxydante en empêchant le brunissement enzymatique ou non.

☞ *Propriétés antimicrobiennes*

Les sulfites assurent l'inhibition de la multiplication des micro-organismes éventuellement présents (colibacilles, clostridium, salmonelles, staphylocoques, moisissures diverses).

Ils assurent également la stabilité organoleptique du produit en inhibant les micro-organismes d'altération.

☞ *Activité antibrunissement*

Le brunissement est un phénomène aboutissant à la formation de pigments bruns ou noirs, et souvent aussi à des modifications favorables ou plus fréquemment indésirables de l'odeur et de la saveur des aliments.

Il s'opère par voie enzymatique ou non enzymatique.

Un exemple de modification favorable est le brunissement du pain lors de la cuisson.

Un exemple de modification indésirable est l'aspect brunâtre des pommes épluchées.

Ainsi aux Etats Unis, les restaurateurs pulvérisaient de l'anhydride sulfureux sur des aliments tels que les salades pour préserver une apparence de fraicheur. Cette pratique, jamais autorisée en France, a été interdite à la suite de réactions mortelles chez des asthmatiques.

☞ *Propriétés diverses*

De par leur activité lytique sur la thiamine, les sulfites demeurent interdits pour la conservation des aliments source de vitamine B6.

Chez l'homme, le SO_2 est irritant lors de son inhalation, et tussigène.

De par son activité antioxygène donc réductrice, le SO_2 possède une action décolorante ; cette propriété est largement utilisée dans l'industrie (industrie du sucre, blanchiment des champignons, verrerie, tannerie, teinture).

3.2 - Les sources d'exposition aux sulfites

Les propriétés antimicrobienne et antibrunissement expliquent la large utilisation des sulfites dans l'industrie alimentaire et dans l'industrie pharmaceutique. Les autres sources possibles sont l'origine atmosphérique et l'origine professionnelle.

3.2.1 - Alimentaire

Les sulfites utilisés comme conservateurs dans l'alimentation sont répertoriés selon la nomenclature européenne de E22O et E228 (E = européen).

Anhydride sulfureux	E 220
Sulfite de sodium	E 221
Bisulfite de sodium	E 222
Métabisulfite de sodium	E 223
Métabisulfite de potassium	E 224
Métabisulfite de calcium	E 225
Sulfite de calcium	E 226

Bisulfite de calcium	E 227
Bisulfite de potassium	E 228

En France, les aliments et boissons pouvant contenir des sulfites sont clairement définis.

La teneur en équivalent de SO_2 présent dans un aliment au moment de la vente ne doit pas excéder 1 g/kg.

La présence de sulfites doit être clairement mentionnée dans certaines catégories d'aliments (par exemple les confitures). Par contre leur mention demeure facultative pour de nombreux autres aliments.

Le tableau I donne une liste non exhaustive d'aliments susceptibles de contenir des sulfites.

Tableau I

Sulfites alimentaires et doses maximales autorisées

LES LIQUIDES	
300 à 400 mg/l	Blancs liquoreux
210 à 260 mg/l	Vins blancs Vins rosés
200 à 250 mg/l	Mousseux
160 à 210 mg/l	Vins rouges
175 mg/l	Cidres et poirés
100 mg/l	Bières Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme Hydromels Jus de citron pour assaisonnement Jus de légumes
20 mg/l	Sirop de glucose
10 mg/l	Jus de citron et de limette Jus de fruits (ananas, pamplemousse, pomme, orange, raisin)

Tableau I (suite)

LES ALIMENTS	
1000 mg/kg	Fruits secs Légumes secs Morue Poissons et produits de la pêche séchés Pâtes salées d'ail, d'échalotes, d'oignons
500 mg/kg	Moutarde
150 mg/kg	Griottes destinées à la patisserie
100 mg/kg	Pommes de terre deshydratées en flocons Pommes de terre épluchées sous vide
50 mg/kg	Fruits destinés à être confits Fruits destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades sauf « extra »
30 mg/kg	Conserves de crabe Crevettes cuites Langoustines cuites
20 mg/kg	Raisins frais
15 mg/kg	Sucre
10 mg/kg	Champignons pour conserve Litchis Marrons et autres fruits à coque destinés à la confection de crèmes
1 mg/kg	Noix

3.2.2 - Médicamenteuse

Plus de 200 spécialités pharmaceutiques contiennent des sulfites, généralement utilisés en tant qu'excipient, parfois comme principe actif.

La pharmacopée française autorise une concentration maximale de 1 p.1000 dans les préparations médicamenteuses.

Le dictionnaire VIDAL indique dans ses monographies la composition intégrale des spécialités : principes actifs mais aussi excipients.

En France, et à la différence des Etats-Unis, en dehors du Dyspne-inhal®, les aérosols doseurs de bronchodilatateurs ne contiennent pas de sulfites.

Il est à noter que certains fabriquants font l'effort de retirer les sulfites de la composition de leurs médicaments (par exemple le Célestène® injectable).

3.2.3 - Atmosphérique

L'anhydride sulfureux (SO2) n'existe normalement qu'à l'état de trace dans l'atmosphère. Sa concentration est par contre bien supérieure dans les régions volcaniques, et dans les zones industrielles (combustion du charbon, du

pétrole, des huiles minérales) où le dioxyde de soufre est l'un des tout premiers polluants tant domestiques qu'industriels.

Chez l'asthmatique et l'allergique à localisation ORL, se pose également le problème des cures thermales [21]. En effet, pratiquement toutes les stations thermales pour lesquelles il existe une indication ORL ou d'asthme correspondent à des eaux sulfurées et/ou sulfatées.

Chez des patients intolérants aux sulfites, l'expérience a montré une aggravation fréquente lors des cures thermales en eaux soufrées.

3.2.4 - Professionnelle [56]

Le personnel des industries pharmaceutiques et alimentaires utilisant des sulfites peut être exposé et est susceptible de développer un asthme professionnel.

L'exposition aux dérivés du soufre est particulièrement fréquente lors de la manipulation des produits de sulfatage des vignes, et dans les caves à vin (adjonction journalière de SO_2).

Le dioxyde de soufre est largement utilisé dans l'industrie de la pâte à papier, dans l'industrie pétrolière (comme extracteur lors du raffinage du pétrole) et dans les industries de teinture, tannerie et verrerie où il est utilisé comme agent de blanchiment grâce à ses propriétés réductrices.

3.3 - Pathologies induites par les sulfites

3.3.1 - En allergologie

D'après une étude française sur 68 dossiers de patients intolérants aux sulfites, les pathologies suivantes sont mises en évidence [30].

- ***Pathologies isolées***

a - Pathologies cutanées isolées

- urticaire

- oedème de Quincke

- dermatite atopique

sont trouvés dans 19 p.100 des cas (d'autres allergènes étaient retrouvés chez 11 patients sur 13).

b - Pathologies ORL isolées

- L'hyperréactivité nasale avec :

. prurit nasal

. rhinorrhée et/ou obstruction nasale

. éternuements

est retrouvée dans 8,8 p.100 des cas (les sulfites sont seuls en cause dans deux cas sur six).

c - Pathologies bronchiques isolées

- L'asthme

est retrouvé dans 7,35 p.100 des cas (les sulfites sont seuls en cause dans trois cas sur cinq).

▪ ***Pathologies associées***

a - Rhinite - asthme

Cette association est notée dans 11,7 p.100 des cas, les sulfites étant les seuls allergènes dans deux cas sur huit.

b - Le syndrome de Fernand Widal - Abrami - Lermoyez

avec sa triade classique :

- asthme
- polypose nasosinusienne
- intolérance à l'Aspirine

est retrouvé chez 16 p.100 des patients, les sulfites étant seuls en cause dans six cas sur onze.

c - Pathologies ORL - bronchiques - cutanées

Avec responsabilité à la fois des sulfites et de l'Aspirine sont notées chez 30,8 p.100 des patients, d'autres allergènes étant associés dans 8 cas sur 21.

d - Pathologie digestive associée à une atteinte ORL bronchique ou cutanée

Elle est notée dans 19 p.100 des cas, à type de :

- nausées
- vomissements
- diarrhées
- douleurs abdominales.

D'autres observations font état de réactions allergiques à type de :

- choc anaphylactoïde

- prurit généralisé
- conjonctivite
- céphalées.

Dans l'étude précédente, les sulfites sont à l'origine de 7,35 p.100 des cas des allergies respiratoires. Ce pourcentage est proche de celui retrouvé par d'autres auteurs : 4 à 8 p.100 des asthmatiques présentent une hypersensibilité aux sulfites pour R. SIMON [32] ou BUSH [9].

Le chapitre I, paragraphe 3.4 sera consacré à la description de l'asthme avec hypersensibilité aux sulfites.

3.3.2 - Effets toxiques

Les intoxications aiguës et subaiguës sont plus souvent dues au dioxyde de soufre (gaz inhalable) qu'aux formes inorganiques.

3.3.2.1 - Intoxications aiguës [10,22,28,77]

Les intoxications suraiguës (400 à 500 ppm de SO_2) ou aiguës (50 à 100 ppm de SO_2) surviennent principalement en milieu professionnel dans les

laboratoires (rupture de canalisation ou de récipients) ou dans des usines utilisant de l'anhydride sulfureux.

Les intoxications suraiguës se manifestent par un épisode de suffocation brutale avec angoisse et cyanose, avec rarement asphyxie mortelle d'emblée. Un collapsus cardiovasculaire et un oedème aigu du poumon lésionnel sont possibles. Les séquelles bronchiques sont fréquentes.

Lors des intoxications aiguës, on note fréquemment une latence de plusieurs heures, parfois de quelques jours, avant la survenue d'une gêne respiratoire croissante avec bronchospasme, oppression thoracique, douleurs rétrosternales, toux quinteuse.

Un collapsus cardiovasculaire ou un oedème aigu pulmonaire retardé peuvent survenir.

Les séquelles bronchiques sont également fréquentes.

Ces séquelles sont à type de bronchite chronique, de broncho-pneumopathie chronique obstructive parfois sévère, résistante aux broncho-dilatateurs, avec parfois emphysème ou dilatation des bronches. Les syndromes mixtes, obstructifs et restrictifs, ne sont pas rares.

Une hyperréactivité bronchique persistant plusieurs années après l'accident est fréquemment notée. De rares cas de bronchiolite oblitérante sont décrits.

3.3.2.2 - Intoxications subaiguës

Par temps humide ou de brouillard, les fumées industrielles et urbaines sont rabattues vers le sol, d'où la possibilité d'intoxication de la population par le dioxyde de soufre.

De telles intoxications subaiguës ont été responsables de nombreuses hospitalisations pour troubles respiratoires, et de décès :

- En novembre 1930, dans la vallée de la Meuse, en Belgique
- En octobre 1948, DANORA (Pensylvanie - USA)
- En décembre 1952 à Londres.

3.3.2.3 - Intoxications chroniques

Elles correspondent à une inhalation de faibles concentrations de SO_2 au cours de longues durées d'exposition. Cette inhalation chronique peut avoir

lieu en milieu de travail (intoxication professionnelle)ou en atmosphère ambiante.

Une autre forme est l'intoxication chronique à partir des sulfites alimentaires.

- Intoxications professionnelles chroniques au SO_2 [69,72]

Les différentes études réalisées en milieu de travail chez des ouvriers exposés montrent que le SO_2 lors de son inhalation chronique est générateur :

- de bronchopathies chroniques
- de rhinites chroniques
- de conjonctivites.

- Intoxications chroniques par les polluants atmosphériques

Le SO_2 est un des principaux polluants industriels et domestiques.

Une enquête réalisée en 1982 en France montre une corrélation entre la teneur moyenne en SO_2 de l'air ambiant et la prévalence des symptômes respiratoires à type de toux chronique, hypersecrétion bronchique et

bronchopneumopathie aiguë. L'EFR montre une corrélation inverse entre les valeurs de VEMS, du débit expiratoire maximum médian et la teneur moyenne en SO_2.

- Intoxication chronique alimentaire [61]

Les effets nocifs des sulfites alimentaires, ingérés au long cours, sur l'organisme humain ne sont pas encore déterminés.

A partir d'études de toxicologie chez l'animal, le JECFA (Comité Mixte Food and Agriculture Organisation (FAO)/ Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) a défini, par extrapolation à l'homme, la dose journalière admissible ou dose journalière autorisée ou DJA.

D'après l'OMS, la DJA des sulfites est de 0 à 0,7 mg/kg.

Pour un homme de 60 kg, poids de référence, la DJA est de 42 mg/j.

3.4 - Asthme avec hypersensibilité aux sulfites

3.4.1 - Introduction

Les asthmatiques représentent 4 à 6 p.100 de la population française de tous âges : il semble que la prévalence de l'asthme ait augmenté au cours des trente dernières années.

Cliniquement, le syndrome asthmatique se caractérise par des crises de bradypnée expiratoire sibilante paroxystique, à prédominance vespéronocturne, apparemment spontanées.

D'un point de vue anatomopathologique, le point d'impact final des mécanismes physiopathologiques en cause dans l'asthme est la bronche.

Elle réagit par :

- un **spasme** des muscles lisses péribronchiques (muscles de Reissessen)

- un **oedème** du chorion et de la sous muqueuse

- une **hypersecrétion** des cellules à mucus du revêtement épithélial bronchique et des glandes séromuqueuses du chorion.

Ces trois phénomènes sont responsables d'une forte diminution du calibre bronchique induisant une importante gêne au passage du flux aérien.

Pour le physiopathologiste, l'asthme correspond à un état d'hyperréactivité bronchique (HRB) à des stimuli spécifiques (allergènes) et non spécifiques (froid, manoeuvres inspiratoires forcées, irritants divers). Cette HRB peut être objectivée par la réponse bronchique à l'inhalation d'histamine, d'acétylcholine ou de ses dérivés (métacholine, carbamoylcholine) : l'élévation des résistances des voies aériennes est plus précoce chez l'asthmatique que chez le sujet normal et de plus les courbes dose-réponse présentent des pentes plus raides.

3.4.2 - Mécanismes physiopathologiques de l'asthme avec hypersensibilité aux sulfites

Les mécanismes en cause dans l'intolérance aux sulfites demeurent encore très mal connus. Plusieurs hypothèses ont été avancées [7,27,54].

3.4.2.1 - Le mécanisme réaginique

Vérifié dans l'observation princeps de PRENNER et STEVENS [54], il est probablement vrai dans un nombre restreint de cas.

3.4.2.2 - Relargage non immunologique de médiateurs mastocytaires

Une augmentation de l'histaminémie et de l'activité chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles a pu être démontrée au cours des tests de provocation par les sulfites. Ces modifications ne sont pas correlées avec les manifestations cliniques. On peut en déduire qu'une dégranulation non immunologique déclenchée par les sulfites est possible, mais ne semble pas jouer un rôle dans la pathogénie des accidents cliniques.

3.4.2.3 - Bronchoconstriction liée au SO_2 inhalé par hyperréactivité bronchique

C'est l'explication la plus fréquemment retenue [33]. Le SO_2 inhalé serait à l'origine d'une bronchoconstriction réflexe par mise en jeu de la branche parasympathique du système nerveux autonome.

L'inhalation de SO_2 à des concentrations de 4 à 6 ppm pendant dix minutes chez des volontaires sains provoque une augmentation significative des résistances des voies aériennes. Cet effet est prévenu par l'administration d'Atropine. Un effet identique est retrouvé à des concentrations de 1 à 3 ppm seulement chez des patients asthmatiques.

Cette explication est satisfaisante lorsque la crise d'asthme est déclenchée par inhalation. De même, un liquide contenant 70 ppm d'équivalent SO_2 (certains vins par exemple) génère lors de l'ingestion, à température ambiante, une concentration de 1 ppm de SO_2 gaz suffisante pour déclencher un bronchospasme chez l'asthmatique. L'absorption gastro-intestinale du produit n'est donc pas nécessaire dans ce cas, d'où des délais de réaction très courts de l'ordre de une à deux minutes observés chez certains patients.

Une absorption per linguale pourrait aussi expliquer de tels délais.

Cette hypothèse d'inhalation de SO_2 au moment de l'absorption buccale peut-elle rendre compte du bronchospasme déclenché par l'ingestion de sulfites sous forme de capsules, comme c'est le cas dans certains tests de provocation par voie orale ? [67]

3.4.2.4 - Le déficit en sulfite oxydase

Les sulfites sont rapidement convertis dans l'organisme par une enzyme ubiquitaire, la sulfite oxydase qui permet la transformation de l'ion sulfite en ion sulfate. Ce dernier sera éliminé dans les urines.

JACOBSEN et SIMON [31] ont découvert dans des cultures de fibroblastes effectuées à partir de biopsies de peau d'asthmatiques sensibles aux

sulfites, un taux significativement réduit de sulfite oxydase par rapport aux sujets normaux et par rapport aux sujets asthmatiques non sensibles aux sulfites.

Il pourrait s'agir d'un déficit génétique de l'activité sulfite oxydase, ou d'une mauvaise utilisation du molybdène qui est un cofacteur enzymatique.

De plus des études chimiques ont montré que les cobalamines catalysent l'oxydation des sulfites en présence d'oxygène. Ceci expliquerait l'effet bénéfique du traitement par la vitamine B12 (cyanocobalamine), voire même l'effet préventif aux doses de 1 à 5 mg avant un test d'ingestion.

3.4.2.5 - Hypothèses récentes

Une possible anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique a été avancée par DROUET et coll. Par analogie avec l'asthme induit par l'aspirine, et étant donné qu'il semble exister une sensibilité croisée entre l'aspirine et les sulfites, ces auteurs pensent qu'il y aurait blocage de la cyclo-oxygénase, d'où une diminution des prostaglandines E_2 à l'origine d'une perte du tonus bronchodilatateur, et une augmentation des leucotriènes à effet broncho-constrictif.

L'oxyde nitrique (NO) est un neurotransmetteur possible du système NANCi. Il est bronchodilatateur par effet direct sur le muscle lisse bronchique

et par effet indirect en diminuant la libération d'acétylcholine des terminaisons nerveuses cholinergiques. D'après BARNES et LIEW [5], les asthmatiques présentent un taux accru de NO dans l'air expiré, et des doses supraphysiologiques de NO au niveau bronchique auraient un effet délétère en augmentant l'expression de certaines cytokines participant au phénomène inflammatoire.

HARVEY et NELSESTUEN [29] estiment dans leur étude que les sulfites sont capables de réagir non seulement avec le NO mais aussi avec plusieurs de ses dérivés. Ces réactions affecteraient la fonction de neurotransmetteur du NO. Ainsi, ces auteurs estiment qu'une partie de la toxicité des sulfites serait médiée par ces mécanismes.

Une grande partie des recherches menées sur les sulfites se font par le biais de tests de provocation par voie inhalée (tests non spécifiques d'une intolérance aux sulfites à la différence des tests par voie orale). Il semblerait que la bronchoconstriction induite par ces métabisulfites inhalés soit en partie due au relargage local de SO_2, qu'elle ne soit pas ou peu médiée par la voie parasympathique, et qu'elle soit surtout en relation avec des modifications du système NANC.

Le mode d'action des sulfites au niveau du système NANC demeure très contreversé :

- Relargage des prostaglandines contractiles ?

- Action sur les tachykinines et autres neuropeptides des terminaisons nerveuses sensorielles ?

- Modification de la libération des transmetteurs au pôle synaptique et potentialisation de la réponse post synaptique à l'acétylcholine, ... ?

3.4.3 - Signes évocateurs d'un asthme avec hypersensibilité aux sulfites

Un interrogatoire correctement conduit va permettre d'orienter le diagnostic vers un asthme avec intolérance aux sulfites car leur aspect clinique est souvent évocateur.

Suivant les études, il existe soit une égalité de répartition des sexes [30], soit une prédominance féminine (de 70 à 81 p.100) [74], à la différence de l'asthme allergique plus répandu dans le sexe masculin.

L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 30 à 40 ans avec des extrêmes allant de 17 à 67 ans, à la différence de l'asthme allergique qui débute dans l'enfance ou dans l'adolescence. De par son début tardif, l'asthme par intolérance aux sulfites est trop souvent assimilé à un asthme intrinsèque.

Il s'agit le plus souvent d'un asthme sévère (type III ou IV de la classification de CHARPIN), fréquemment corticodépendant (50 p.100 des cas) car l'intolérance aux sulfites, mal connue, n'est pas diagnostiquée.

L'hyperréactivité bronchique est sévère : la DLAC (concentration d'acétylcholine faisant chuter le VEMS de 20 p.100) est comprise entre 100 et 300 µg d'acétylcholine lorsque le test de provocation a pu être réalisé [30].

Un terrain atopique est trouvé dans 50 à 65 p.100 des cas.

Les pathologies extrapulmonaires associées sont fréquentes, à type de colites, nausées, vomissements, céphalées et migraines, conjonctivite, rhinite, prurit généralisé, urticaire, oedème de Quincke, choc anaphylactique.

L'association à une allergie à l'aspirine, voire à une triade de WIDAL (asthme, allergie à l'aspirine, polypose nasosinusienne) est fréquemment notée dans la littérature (20 à 30 p.100 pour la plupart des auteurs [41], jusqu'à 58 p.100 pour d'autres) [21].

Un caractère familial est parfois trouvé dans l'intolérance aux sulfites, comme dans certains syndromes de Fernand Widal [57].

Cette association n'est par contre pas retrouvée par STEVENSON et SIMON [68] qui ont réalisé un test de provocation aux sulfites et à l'aspirine chez 25 asthmatiques intolérants aux sulfites et 15 asthmatiques intolérants à l'aspirine : chez ces 40 patients, aucune allergie croisée n'était détectée.

Une aggravation de l'asthme contemporaine d'une mycose (candidose digestive) doit être recherchée. Il est à noter que des traitements par corticothérapie ou antibiothérapie fréquemment prescrits chez ces patients favorisent le développement de candidoses, créant ainsi un cercle vicieux.

L'aggravation des signes respiratoires dans les endroits pollués par le SO_2 doit être notée.

Le déclenchement des crises d'asthme classiquement dans les minutes (parfois dans la demi-heure) suivant l'ingestion d'aliments ou de boissons contenant des sulfites, et après consommation de plats cuisinés soit chez le traiteur, soit au restaurant de collectivité, est très évocateur (circonstance déclenchante dans deux tiers des cas).

De même, l'apparition d'une crise d'asthme après ingestion, injections sous cutanée, intramusculaire, intraveineuse, ou inhalation d'un médicament,

doit faire rechercher la présence de sulfites en tant qu'excipient ou principe actif dans le médicament.

L'accentuation des symptômes durant une cure thermale dont l'eau serait soufrée doit faire évoquer ce diagnostic.

Enfin, l'aggravation des symptômes durant le travail doit faire rechercher un asthme professionnel aux sulfites chez les patients exposés (travaux de blanchisserie, de tannage de peaux...).

L'interrogatoire sera complété par une enquête alimentaire basée sur le relevé des aliments, boissons, médicaments absorbés, pendant quinze jours, en régime libre. Elle permet d'établir une corrélation entre l'absorption d'un aliment et un symptôme clinique.

3.4.4 - Diagnostic positif

Une fois ce diagnostic évoqué, à la suite d'un interrogatoire minutieux (importance de la chronologie de la réaction), et sur les données de la symptomatologie clinique, il peut être confirmé par une épreuve d'éviction, un

test de provocation par voie orale en double aveugle, et parfois un test de réintroduction. L'intérêt des tests cutanés demeure controversé.

3.4.4.1 - Apport des tests cutanés [26,80]

Leur intérêt, en cas de positivité seulement, reste très controversé. Par contre, les auteurs s'accordent sur le fait que leur négativité n'élimine surtout pas le diagnostic.

3.4.4.2 - Tests de provocation bronchique par voie orale

Ils vont confirmer ou infirmer les données obtenues lors de l'interrogatoire du patient. Le but est de faire apparaître une réponse bronchique, à type de bronchospasme, à la suite de prises orales de sulfites. Les tests sont réalisés en milieu hospitalier, en double aveugle contre placébo. 24 heures d'intervalle séparent l'administration des sulfites de celle du placébo.

Les sulfites sont donnés sous forme de capsules, ou le plus souvent sous forme de solutions, soit en milieu neutre, soit en milieu acide (acide citrique, jus de citron).

Dans le service d'EFR du CHU de Limoges, le produit utilisé est du métabisulfite de sodium administré à dilutions croissantes (5-10-25-50 et 100

$mg.ml^{-1}$). Les dilutions sont préparées au moment du test avec de l'eau distillée, celle-ci constituant par ailleurs le placébo.

Les différentes doses sont ingérées toutes les demi-heures pour les solutions à 5 et 10 mg et toutes les heures pour les solutions à 25, 50 et 100 mg, sous surveillance clinique et EFR jusqu'à deux heures après la dernière dose en raison de réactions retardées possibles.

Les mesures de l'obstruction bronchique sont effectuées principalement à partir de l'étude de la résistance des voies aériennes (RVA) par pléthysmographie, mais aussi à partir de l'étude du VEMS.

L'apparition d'un bronchospasme est jugé significatif si les RVA doublent par rapport aux RVA de base, ou si le VEMS diminue de 20 p.100 par rapport au VEMS de base.

Durant ces tests, les patients prendront des repas sans sulfite.

Comme pour tous les tests de provocation bronchiques, les médicaments bronchodilatateurs, antihistaminiques et corticoïdes seront arrêtés avant le test en fonction de leur durée d'action, l'état respiratoire des patients devant être stable et leur fonction ventilatoire correcte (VEMS supérieur ou égal à 70 p.100 du VEMS théorique, RVA inférieures ou égales à 3,5 cm H2O. l^{-1} .s).

Certains auteurs estiment que les tests utilisant des capsules et/ou en solutions neutres sont préférables aux tests utilisant des solutions acides, car ils minimisent la sélection de patients réagissant de façon non spécifique à l'inhalation de SO_2 pour ne sélectionner que des patients sensibles de façon plus exclusive aux sulfites.

Des auteurs [9] insistent sur la fiabilité médiocre des résultats obtenus par des tests de provocation en simple aveugle, puisque 55 à 80 p.100 de leurs patients ayant eu un test de provocation par voie orale positif en simple aveugle ne sont pas confirmés intolérants après test en double aveugle.

3.4.4.3 - Le régime d'éviction des sulfites

La suspicion d'une intolérance aux sulfites amène à proposer au patient un régime test sans sulfite. Ce régime d'exclusion alimentaire et médicamenteux est prescrit pour quatre semaines. Il est conseillé de le débuter avant la réalisation du test de provocation par voie orale.

Son succès est jugé sur la disparition de la symptomatologie clinique.

3.4.4.4 - Test de réintroduction des sulfites

Après réalisation du régime d'éviction, un test de réintroduction des sulfites peut être effectué. Ce test, pouvant entraîner des réactions sévères, doit être réalisé sous surveillance en milieu hospitalier. Sa positivité confirmera le diagnostic d'intolérance aux sulfites.

3.4.4.5 - Test de provocation bronchique aux sulfites inhalés [24,43,79]

Il est **non spécifique** d'une intolérance aux sulfites, puisque environ 80 p.100 des asthmatiques réagissent à ce test aux doses utilisées (cf. chapitre II).

3.4.5 - Traitement

Il comprend deux volets : l'éviction et le traitement médicamenteux.

3.4.5.1 - Régime d'éviction

☞ *Eviction médicamenteuse* [38]

C'est la plus facile à réaliser. Une liste des médicaments contenant des sulfites sera remise au patient. La présence des sulfites est par ailleurs

mentionnée dans les monographies du dictionnaire Vidal et le plus souvent, dans la notice des spécialités médicamenteuses.

☞ *Eviction alimentaire*

En connaissant la nomenclature européenne, il est facile de repérer les aliments contenant des sulfites lorsque ceux-ci apparaissent de façon claire sur l'étiquette. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas.

C'est la raison pour laquelle des laboratoires ont commercialisé des réactifs permettant de détecter les sulfites dans les aliments (Merckoquant® tests sulfites - laboratoires Merck-Clevenot) [26,75]. Il s'agit d'une méthode semi-quantitative avec deux techniques.

Si la méthode directe permet effectivement de détecter au minimum 10 mg/l de sulfites, la méthode indirecte est extrèmement peu sensible et il paraît imprudent de conseiller en toute sécurité ces bandelettes à des malades intolérants aux sulfites [27].

☞ *Eviction lors des expositions atmosphériques ou professionnelles*

Les expositions atmosphériques au dioxyde de soufre lors des grands phénomènes de pollution dans les bassins industriels demeurent difficilement évitables, et peuvent être responsables d'aggravation chez ces asthmatiques.

Les expositions professionnelles peuvent induire des asthmes professionnels et nécessiter un reclassement professionnel.

3.4.5.2 - Traitement médicamenteux

Outre le traitement habituel à base de bronchodilatateurs (β_2 mimétiques ou atropiniques) et de corticoïdes locaux souvent indispensables dans ces asthmes sévères, certains auteurs [24] insistent sur l'intérêt préventif :

- de la vitamine B12 ou cyanocobalamine qui agit comme catalyseur non enzymatique de l'oxydation des sulfites en sulfates

- du cromoglycate disodique par voie inhalée (Lomudal®) ou par voie orale (Nalcron®).

Cliniquement, les résultats semblent intéressants pour ces deux derniers traitements mais demandent à être contrôlés lors d'essais randomisés en double aveugle portant sur un plus grand nombre de patients.

4 - METHODES D'EXPLORATION DE L'HRB [8,44,65]

Les méthodes de mesure de l'HRB sont nombreuses. Mises au point initialement pour le diagnostic de l'asthme, elles ont dû être adaptées et standardisées pour satisfaire aux exigences de qualité des méthodes en épidémiologie : sensibilité, spécificité, bonne reproductibilité, applicabilité sur le terrain, bonne acceptabilité par les sujets.

4.1 - Conditions de mesure

4.1.1. Sécurité du patient

Elle est assurée par une parfaite connaissance du test, par la présence d'un médecin à proximité immédiate. Des médicaments béta-adrénergiques et de l'oxygène doivent être disponibles à proximité. Certains auteurs

recommandent de disposer du matériel nécessaire à une réanimation cardiorespiratoire.

Un examen clinique et un interrogatoire rigoureux du sujet doivent précéder le test permettant d'en vérifier l'indication et surtout les contre-indications.

4.1.2 - Contre-indications

Les pathologies suivantes contre-indiquent la réalisation des tests de provocations bronchiques :

- crise d'asthme, infection respiratoire bactérienne ou virale, voire vaccination antigrippale dans le mois précédent
- infarctus du myocarde de moins de trois mois
- accident vasculaire cérébral de moins de trois mois
- hypertension artérielle instable
- anévrysme artériel non opéré
- épilepsie nécessitant un traitement au long cours
- grossesse en cours.

Le glaucome et l'adénome prostatique contre-indiquent les tests utilisant des agents cholinergiques.

La prise de béta-bloquants est plus discutée.

Les bronchodilatateurs, les corticoïdes et les antihistaminiques doivent être arrêtés dans un délai préalable dépendant de leur pharmacocinétique.

Il est recommandé d'interrompre l'usage du tabac et l'absorption de café, thé ou chocolat, six heures avant le test.

Une fois l'épreuve terminée, le patient ne doit idéalement quitter le laboratoire qu'après avoir recouvré 90 p.100 de sa fonction respiratoire de base.

4.1.3 - Standardisation des tests

4.1.3.1 - Mesure de la fonction ventilatoire [6]

Les méthodes les plus employées pour mettre en évidence un syndrome obstructif sont la mesure du VEMS avec enregistrement de la courbe débit-volume et celle de la résistance des voies aériennes.

a - Mesure de la résistance des voies aériennes

☞ **Le principe**

Le pléthysmographe est un caisson rigide, étanche, d'une capacité de 800 litres environ, dans lequel le patient est assis.

Les variations de volume du thorax entraînent des variations de pression dans le pléthysmographe.

Or, les variations de volume du thorax correspondent à des variations de pression alvéolaire. Ainsi, le pléthysmographe fournit une mesure de la pression alvéolaire à un coefficient K prés.

$$\Delta PA = K.\Delta PC$$

ΔPA = variation de pression alvéolaire

ΔPC = variation de pression du caisson.

Les RVA sont données par le rapport de la différence de pression alvéolo-buccale (PA - PBb) sur le débit gazeux buccal VGb, en ventilation spontanée.

$$RVA = \frac{PA - PBb}{VGb}$$

La pression à la bouche et le débit gazeux buccal sont mesurés très facilement avec un capteur de pression et une chaîne de débit comportant un pneumotachographe. La pression alvéolaire est donc obtenue indirectement par pléthysmographie barométrique (fig. 2).

☞ **La mesure**

La mesure des RVA s'effectue en deux temps :

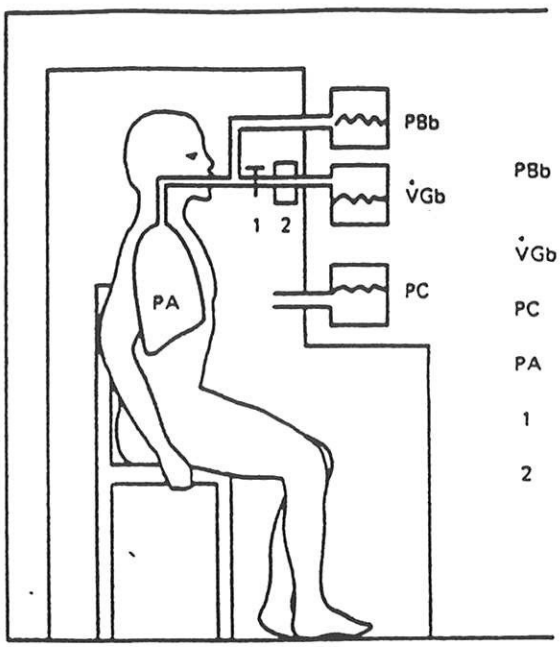
- Premier temps : enregistrement de la boucle de résistance

Le débit ventilatoire est mesuré par l'intermédiaire d'un pneumotachographe, et sa valeur est enregistrée en Y (fig. 2 - 1er temps).

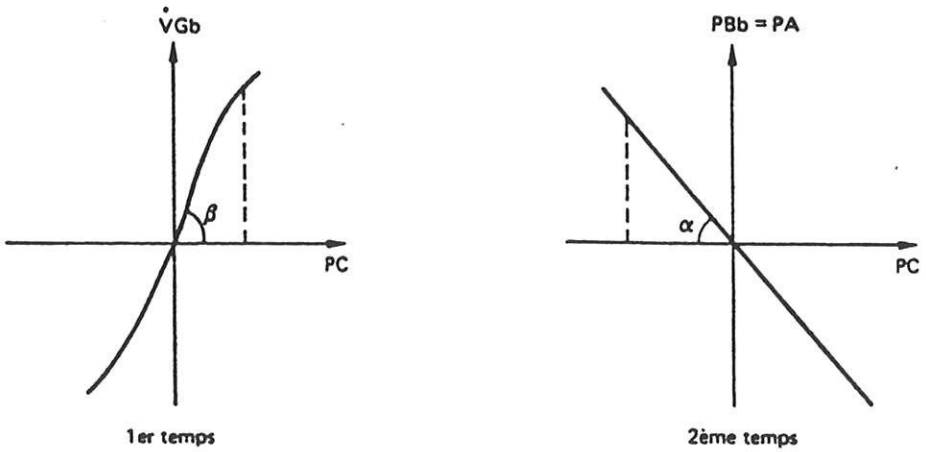
Simultanément, la pression du caisson est mesurée par un électromanomètre différentiel et enregistrée sur l'axe des X.

Afin que les variations de pression du caisson soient liées uniquement à la résistance aérienne, il faut éliminer les problèmes de réchauffement et d'humidification de l'air inspiré ; c'est ce qu'on obtient par une respiration rapide et superficielle.

Cette première étape aboutit à l'enregistrement d'une boucle débit-pression caisson. Or le calcul des RVA implique la connaissance de la pression alvéolaire.



REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UN PLETHYSMOGRAPHE BAROMETRIQUE



MESURE DE LA RESISTANCE DES VOIES AERIENNES

1 - Système d'occlusion ouvert : enregistrement de la boucle de résistance.

2 - Système d'occlusion fermé : mesure de la pression alvéolaire qui permet le calcul des Rau (résistance des voies aériennes).

Figure 2

Pléthysmographie et mesure de la RVA

- Deuxième temps :

Les voies respiratoires sont bloquées instrumentalement et le patient effectue alors des petits mouvements ventilatoires contre ce volet fermé.

Ceci entraîne une variation simultanée de la pression dans le caisson et de la pression alvéolaire.

Or les voies aériennes étant obturées, une égalisation de pression s'effectue dans tout l'arbre bronchique, la pression mesurée à la bouche est alors égale à la pression alvéolaire.

Ces phénomènes apparaissent sous forme de droites qui représentent les variations de pression à la bouche (voie Y) en fonction des variations qui se produisent, en même temps, dans le caisson (voie X) (fig. 2 - 2ème temps).

L'angle compris entre la droite et l'abscisse est appelé β, il permet d'établir le coefficient K et ainsi la pression alvéolaire.

- Calcul :

$$K = \Delta PA/\Delta PC$$

$$R = \frac{\Delta PA}{V}$$

d'où

$$\boxed{RVA = \frac{K.\Delta PC}{V}}$$

La RVA s'exprime en $cmH_2O.l^{-1}.s$.

Les valeurs normales chez l'adulte se situent vers 1,4 à 1,9 $cmH_2O.l^{-1}.s$.

L'augmentation de la RVA indique un trouble ventilatoire obstructif, généralement en rapport avec une polysténose bronchique. Les trois affections les plus souvent impliquées dans un tel trouble physiopathologique sont l'asthme, la bronchite chronique obstructive, l'emphysème.

b - Mesure des débits expiratoires maximaux

☞ **Le principe**

Après une inspiration maximale suivie d'un bref temps d'apnée, le patient doit effectuer une expiration forcée et rapide jusqu'au volume résiduel.

Sur la courbe d'expiration forcée (enregistrement volume-temps) seront calculés :

- le VEMS ou volume expiratoire maximal seconde avec le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV)

- le DEM 25-75 ou débit expiratoire moyen entre 25 et 75 p.100 de la capacité vitale forcée. Par rapport au VEMS, ce débit est moins dépendant de l'effort et présente l'avantage d'être plus précocément perturbé.

Si lors de l'expiration forcée les débits expiratoires maximaux instantanés sont rapportés au volume pulmonaire (enregistrement débit-volume), on obtient la courbe débit-volume (fig. 3) avec :

- les DEM 75, 50 et 25 ou débits instantanés mesurés à 75, 50 et 25 p.100 de la capacité vitale forcée.

Le DEM 50 est le plus utilisé car considéré spécifique pour le diagnostic de l'obstruction des voies aériennes périphériques.

☞ **La mesure**

Les spirographes à cloche et même à piston ne sont pratiquement plus utilisés. Les spirographes actuels comportent un pneumotachographe avec capteur informatisé. Le pneumotachographe mesure le débit gazeux buccal instantané. Le volume pulmonaire est obtenu par intégration de ce débit.

Les débits maximaux s'expriment en l/s. Les valeurs théoriques auxquelles ils sont comparés sont celles de la CECA 1983 et dépendent de l'âge, du sexe et de la taille.

c - Choix de l'indice d'obstruction

Les tests fonctionnels utilisés pour mettre en évidence la réponse bronchique à la provocation induite cherchent tous à assurer la résistance à l'écoulement gazeux des voies aériennes.

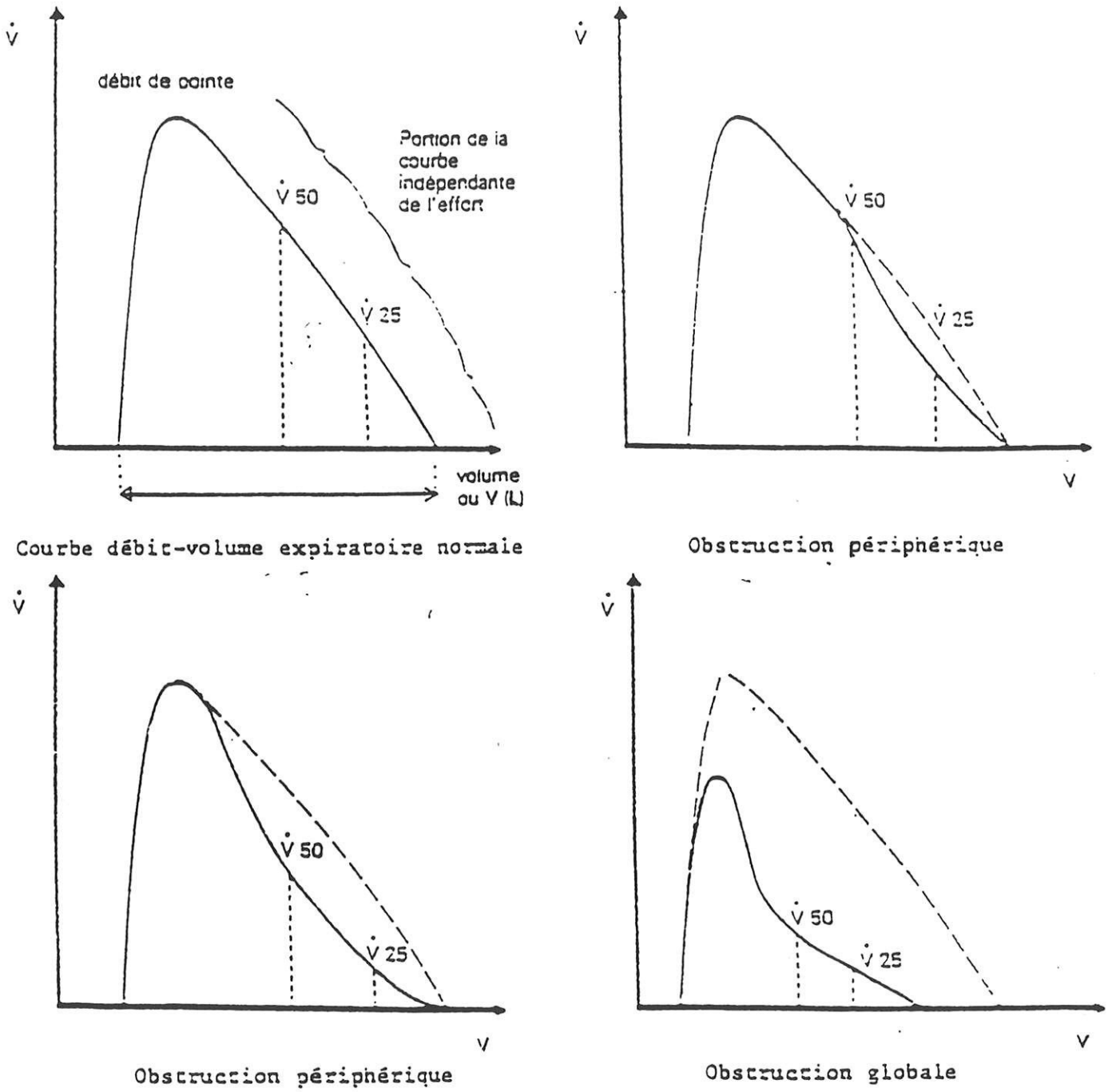


Figure 3

Courbes débit-volume

Le VEMS est le débit le plus anciennement et universellement mesuré car parfaitement standardisé. Au regard de la spécificité, de la sensibilité et de la reproductibilité (coefficient de variation de 0 à 8 p.100), il demeure l'index préconisé par les recommandations internationales [65] pour évaluer l'obstruction bronchique. Mais la manoeuvre d'inspiration maximale précédant l'inspiration forcée peut influencer le tonus bronchique et affecter ainsi la réponse que l'on souhaite mesurer.

La courbe débit-volume expiratoire maximale avec ses différents indices, et le débit expiratoire de pointe sont également utilisés, mais nécessitent une manoeuvre forcée. Ainsi, le débit à 50 p.100 de la capacité vitale a aussi été proposé mais sa reproductibilité est moins bonne que celle du VEMS (14 p.100) [39].

La mesure de la résistance des voies aériennes par pléthysmographie semble plus sensible [15] que le VEMS, mais est moins reproductible (7 à 20 p.100). Elle a le grand avantage de s'affranchir de toute manoeuvre forcée pouvant entraîner soit une bronchodilatation, soit plus souvent une bronchoconstriction chez le patient asthmatique [50] : la résistance des voies aériennes est plus sensible que le VEMS aux petites variations de bronchoconstriction.

Ainsi, la mesure du VEMS est jugée suffisante, et est recommandée pour ces études épidémiologiques, et en pratique clinique. La mesure de la résistance des voies aériennes est réservée aux travaux de recherche et principalement lorsque la réponse aux bronchoconstricteurs est faible [49].

4.1.3.2 - Critères d'arrêt et de signification

Les séquences comportant l'inhalation de doses croissantes d'un agent bronchoconstricteur avec mesure de l'effet bronchique sont arrêtées lorsque apparaît une modification significative de la grandeur mesurée.

La dose produisant cette modification est appelée « dose-seuil » ou « dose liminaire » : elle correspond en clinique à une chute d'au moins 20 p.100 du VEMS ou à une élévation d'au moins 100 p.100 de la RVA par rapport à la valeur de base ou du diluant :

$$\text{Ex. : } \frac{\text{VEMS dose - VEMS base}}{\text{VEMS base}} \times 100$$

Cependant pour exprimer le résultat avec plus de précision, l'étude d'une courbe « stimulus-effet » ou dose-réponse est le plus souvent utilisée.

On choisira le logarithme de la dose ou de la concentration, ce qui permet de mieux « linéariser » la courbe de réponse.

Le paramètre fonctionnel sera exprimé en pourcentage par rapport à la valeur de base ou de diluant comme cela a été précédemment indiqué (fig. 4).

Selon le bronchoconstricteur utilisé, on obtient deux types de courbe dose-réponse :

- courbe cumulative (exemple : métacholine)
- courbe non cumulative (exemples : acétylcholine, SO_2, sulfites).

L'expression graphique de la relation dose réponse est identique dans les deux cas [49].

Enfin, même si les techniques utilisées sont apparemment identiques pour administrer l'agent bronchoconstricteur ou mesurer son effet, il est préférable pour pouvoir juger de la « normalité » d'une réponse, de la comparer à des valeurs de référence obtenues avec le même matériel sur des sujets « témoins » c'est-à-dire considérés cliniquement et fonctionnellement normaux [49].

Une fois la courbe dose-réponse construite, on exprime habituellement la réponse en terme de PD_{20} ou de PC_{20} VEMS, c'est-à-dire la dose ou la concentration faisant chuter le VEMS initial de 20 p.100, par interpolation linéaire entre deux doses, ou en terme de PD_{100} ou PC_{100} RVA pour la dose ou la concentration faisant augmenter la RVA initiale de 100 p.100 (fig. 4).

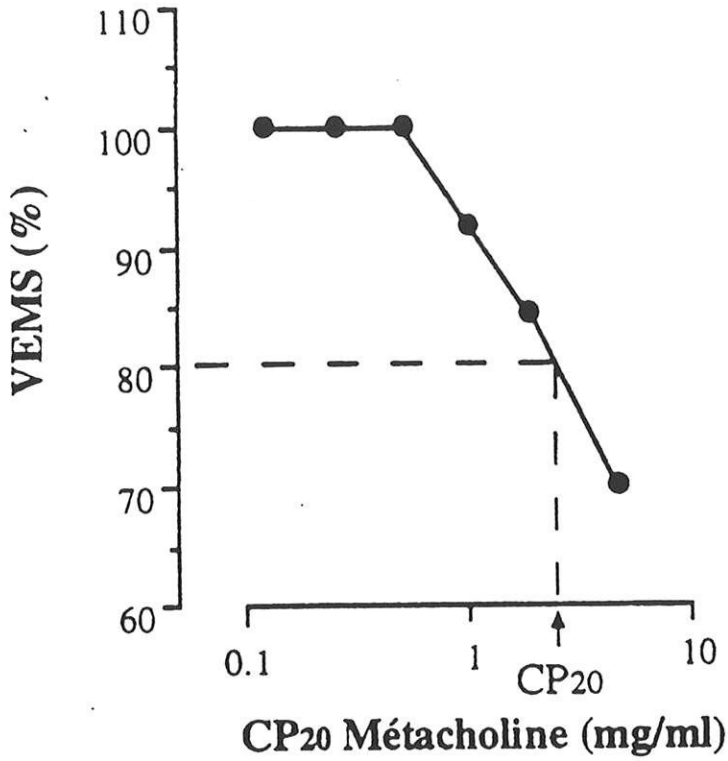


Figure 4

Calcul de la PC_{20} à partir de la courbe dose réponse

4.2 - Différents tests de provocation [8,65]

4.2.1 - En pratique clinique

4.2.1.1 - Histamine et métacholine

Administrés par voie locale, en aérosol, ces deux agents pharmacologiques, bien qu'ils n'aient pas un mode d'action identique, ont un pouvoir bronchoconstricteur comparable à dose équimolaire. Ils sont administrés par inhalation de doses cumulatives, actuellement à l'aide d'un dosimètre.

L'histamine présente l'inconvénient d'avoir des effets secondaires plus pénibles que ceux liés à la métacholine.

Ce sont les tests les plus usuels et les mieux standardisés.

4.2.1.2 - Acétylcholine

C'est le test de provocation non spécifique le plus ancien.

Une bonne corrélation entre les réponses à l'histamine et à l'acétyl choline a pu être mise en évidence dans l'asthme [36].

La méthode employée est celle de l'aérosol stocké : des doses de 20, 200, 1000 et 2000 µg sont ainsi inhalées par le patient.

A la différence de la métacholine où les doses sont cumulatives, l'acétylcholine est rapidement détruite au niveau bronchique par une choline estérase, d'où un effet non cumulatif.

Le mode d'action est identique à celui de la métacholine : les deux substances stimulent la voie cholinergique.

Le test à l'acétylcholine a dû être utilisé dans ce travail puisque la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris ne délivre pas de métacholine dans l'immédiat. La réponse bronchique a été contrôlée chez des sujets normaux. Ces sujets doublent leurs résistances aériennes pour une dose supérieure à 2000 µg.

4.2.1.3 - Exercice

Le bronchospasme d'effort chez les sujets asthmatiques est dû à l'hyperventilation liée à l'exercice qui provoque des changements thermiques et hydriques au niveau de la muqueuse bronchique.

En pratique clinique, la recherche du bronchospasme d'effort met en oeuvre une course libre sur terrain plat par temps sec et froid durant quatre à huit minutes. Une exploration fonctionnelle respiratoire sera réalisée avant le test d'effort puis le VEMS ou la RVA seront mesurés à 1, 3, 5, 7, 10 et 15 minutes après la fin de l'exercice.

D'autres types d'exercice existent (bicyclette ergométrique, tapis roulant...) mais sont moins bronchoconstrictifs.

Chez les sujets âgés de plus de 40 ans, un ECG et un monitorage de la fréquence cardiaque sont obligatoires.

La standardisation de ce type d'épreuve est plus difficile à réaliser (variation de la température et de l'humidité de l'air inspiré, ...).

4.2.1.4 - Hyperventilation isocapnique d'air sec et/ou froid

La nécessité d'adjoindre du CO_2 dans le circuit inspiratoire, d'ajouter un circuit de refroidissement et d'avoir un analyseur de CO_2 ne rend pas cette technique accessible à tous.

4.2.1.5 - Stimuli hypo- et hyperosmolaires

De réalisation peu courante, ces tests utilisent soit de l'eau distillée comme stimulus hypo-osmolaire, soit une solution de chlorure de sodium à 4,5 p.100 comme stimulus hyperosmolaire.

4.2.1.6 - Inhalation d'allergènes

Ce test, exposant à des manifestations bronchospastiques sévères immédiates voire retardées, est de réalisation exceptionnelle.

4.2.1.7 - Sensibilisants professionnels

En cas de suspicion d'asthme professionnel, la réalisation d'un test de provocation bronchique avec manipulation du produit incriminé est souvent demandée en vue d'une reconnaissance en tant que maladie professionnelle.

Comme le test précédent, il expose à des réactions sévères immédiates ou retardées. Il ne doit être réalisé qu'en présence d'un médecin et d'un matériel de réanimation cardiorespiratoire.

Ce test s'effectue le plus souvent en cabine fermée avec ou sans ventilation. Le sujet manipule le produit incriminé durant environ 15 minutes, dans les mêmes conditions que lors de son travail.

4.2.2 - Tests de provocation expérimentaux

Dans le cadre de la recherche, de nombreux tests de provocation ont été introduits afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'HRB.

Ces tests encore mal standardisés utilisent :

- l'adénosine 5 ' monophosphate (AMP)
- les leukotriènes (LTC_4, LTD_4, LTE_4)
- le facteur d'activation plaquettaire (PAF)
- les bradykinines
- les takykinines (neurokinine A et substance P)
- le propanolol
- le dioxyde de soufre (SO_2)
- les métabisulfites (MBS) inhalés.

Un test de provocation bronchique au métabisulfite de sodium par voie inhalée a été mis au point au CHU de Limoges.

La description de ce test et sa validation sur plusieurs groupes de sujets seront décrites au chapitre II.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

1 - MISE AU POINT DU TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE

1.1 - Objectifs

Les objectifs de cette étude sont :

- la mise au point d'un test de provocation bronchique au métabisulfite (MBS) de sodium inhalé

- la validation de ce test par l'étude de populations témoins de sujets sains, de patients allergiques non asthmatiques et de patients asthmatiques avec comparaison des résultats obtenus avec ceux de la littérature

- l'étude de la réactivité à ce test d'une population de bronchitiques chroniques et de bronchopneumopathes chroniques obstructifs post tabagiques

- chez les sujets acceptant de revenir pour effectuer un test de provocation bronchique à l'acétylcholine, les résultats des deux tests seront comparés.

1.2 - Matériel

1.2.1 - Le produit utilisé

Il s'agit de métabisulfite de sodium préparé sous forme de poudre par la pharmacie centrale du CHU de Limoges.

On dispose de sept doses doublantes de MBS de sodium.

Ces sept doses seront diluées au moment du test avec 5 ml de sérum physiologique pour obtenir des concentrations de MBS de 0,6 µg/µl à 38,4 µg/µl.

1.2.2 - Le matériel de nébulisation

Le service d'EFR du CHU de Limoges dispose d'un nébulisateur Devilbiss 5610D602 associé à un dosimètre Médiprom FDC 1988.

Le matériel permet de délivrer des bouffées calibrées de 4 µl.

La fiabilité du dosimètre et du nébulisateur a été vérifiée par pesage sur une balance de précision du nébulisateur avant et après dix nébulisations de sérum physiologique puis de MBS.

Pour chaque dose de MBS et pour le placebo (sérum physiologique), quatre nébulisations seront inhalées par le patient. La dose totale de MBS inhalée varie donc de 9,6 à 614,4 µg.

Lors des nébulisations, le patient respirera lentement en expiration forcée et en inspiration forcée. Le patient est muni d'un pince nez.

Le nébulisateur délivre de façon automatique chaque bouffée en début d'inspiration.

1.2.3 - Les mesures de l'obstruction bronchique

Elles sont réalisées par l'étude de la résistance des voies aériennes (RVA) par pléthysmographie corporelle totale (medical graphics 1085) puis par l'étude du volume maximum expiré par seconde (VEMS) grâce à un pneumotachographe type Lilly avec capteur informatisé (medical graphics 1070) (cf chapitre I, paragraphe 4.1.3.1).

1.3 - Méthode

1.3.1 - Conditions d'entrée dans l'étude

Afin d'assurer au test spécificité et innocuité, certaines conditions d'acceptation seront respectées :

- absence d'affections respiratoires dans les quatre semaines précédant l'entrée dans l'étude

- absence d'exposition à un allergène saisonnier dans le mois précédent

- traitement par bronchodilatateurs tels que bêta-2-sympathico-mimétiques et atropiniques de synthèse arrêté depuis 12 heures

- traitement par xanthines arrêté depuis 48 heures

- traitement par corticoïdes inhalés et antihistaminiques arrêté depuis quatre jours

- absence de traitement par bêtabloqueurs

- absence de contre-indications (chapitre I, paragraphe 4.1.2).

1.3.2 - Populations étudiées

Vingt-six sujets, informés du but de l'étude et de la réalisation du test, ont donné leur accord pour participer à cette étude.

Les sujets se répartissent en quatre groupes :

- huit sujets témoins sains
- huit sujets allergiques non asthmatiques
- cinq sujets asthmatiques
- cinq sujets bronchitiques chroniques.

Dix-sept des 26 sujets ont accepté de revenir afin de réaliser un test de provocation bronchique à l'acétylcholine. On retrouve :

- sept des huit témoins
- six des huit allergiques non asthmatiques
- quatre des cinq asthmatiques
- aucun des cinq sujets bronchitiques chroniques.

Les conditions d'admission dans chacun des quatre groupes sont les suivantes :

▪ Sujets témoins :

- absence de tabagisme ou tabagisme mineur inférieur ou égal à 5 années paquets
- absence de symptomatologie et d'antécédent personnel évocateur d'asthme ou d'atopie

- VEMS supérieur à 80 p.100 de la théorique

- coefficient de Tiffeneau supérieur à 70 p.100

- RVA inférieure à 2 cm $H2O.l^{-1}.s$

▪ Sujets ayant une bronchite chronique post tabagique et/ou une bronchopneumopathie chronique obstructive post tabagique :

- tabagisme supérieur ou égal à 20 années paquets

- toux et expectorations chaque matin, plus de trois mois par an depuis deux ans au moins

- absence de symptomatologie et d'antécédent personnel évocateur d'asthme ou d'atopie

- état clinique stable

- VEMS supérieur à 70 p.100 de la théorique

- coefficient de Tiffeneau supérieur à 60 p.100 de la théorique

- RVA inférieure à 3,5 cm $H2O.l^{-1}.s$

▪ Sujets asthmatiques

- Antécédents de crises de bradypnée expiratoire sibilante paroxystique, à prédominance vespéronocturne, apparemment spontanées

- état clinique stable, avec absence d'épisode dyspnéique avec sibilants depuis un mois

- absence de tabagisme ou tabagisme inférieur à cinq années paquets

- VEMS supérieur à 70 p.100 de la théorique

- Tiffeneau supérieur à 60 p.100

- RVA inférieure à 3,5 cm $H2O.l^{-1}.s$

▪ Sujets atopiques, non asthmatiques

- Antécédents de rhinite allergique, et/ou de conjonctivite allergique, et/ou d'urticaire et/ou d'oedème de Quincke

- absence d'antécédent d'asthme

- absence de tabagisme

- état clinique stable

- VEMS supérieur à 80 p.100 de la théorique

- coefficient de Tiffeneau supérieur à 70 p.100

- RVA inférieure à 2 cm $H2O.l^{-1}.s$.

1.3.3 - Contre-indications à la réalisation du test

Cf chapitre I, paragraphe 4.1.2

1.3.4 - Interrogatoire, examen clinique et tests cutanés

Les sujets répondent à un interrogatoire (antécédents personnels et familiaux, symptomatologie clinique, traitement) et remplissent deux questionnaires (annexe 1 : questionnaire sur les symptômes respiratoires, version modifiée du questionnaire approuvé au Royaume Uni par le British Medical Council et annexe 2 : questionnaire sur l'intolérance aux sulfites) permettant de les classer dans chaque groupe, et de suspecter ou non une intolérance aux sulfites.

Des tests cutanés par Prick test sont réalisés avec un témoin négatif, un témoin positif (histamine), mélange d'acariens, mélange de moisissures, phanères de chien, phanères de chat, mélanges de graminées.

La lecture des Prick tests est effectuée à vingt minutes avec quantification du diamètre de la papule, du diamètre de l'érythème et du prurit.

Un examen clinique est effectué avec prise de tension artérielle et auscultation pulmonaire.

1.4 - Standardisation du test de provocation bronchique aux MBS inhalés

1.4.1 - EFR à l'état basal

Les sujets effectuent une EFR de base comprenant une spirographie complète (capacité vitale lente et capacité vitale forcée avec courbe débit-volume) et une pléthysmographie avec calcul de la résistance des voies aériennes avant et après spirographie (recherche de bronchospasme d'effort déclenché par la spirographie).

Le plus élevé VEMS sur trois mesures et la plus élevée de trois mesures de RVA seront retenus.

1.4.2 - Inhalation de diluant

Cinq millilitres de diluant (sérum physiologique) sont mis dans le nébulisateur et quatre nébulisations sont effectuées chez le sujet.

Après une minute d'attente, trois mesures de RVA sont effectuées durant environ deux minutes.

Puis deux mesures de VEMS sont réalisées dans les deux minutes suivantes.

La RVA et le VEMS trouvés après inhalation de diluant constitueront les valeurs de référence.

1.4.3 - Inhalation de solutions de métabisulfite de sodium

Chaque dose de métabisulfite est mise en solution avec 5 ml de sérum physiologique au moment du test.

Les doses sont inhalées à concentration croissante, doublante, de 0,6 à 38,4 µg/µl avec mesure des RVA et des VEMS selon la procédure et la chronologie décrites avec le diluant.

1.4.4 - Critères d'arrêt du test de provocation

Le test de provocation sera stoppé lorsque :

- un bronchospasme d'effort significatif sera détecté lors de l'EFR de base (augmentation de 50 p.100 de la RVA après spirographie par rapport à la RVA avant spirographie). Le sujet ne sera alors pas inclus dans l'étude

- un bronchospasme déclenché par l'inhalation de diluant sera trouvé (augmentation de 50 p.100 de la RVA après diluant par rapport à la RVA de base et/ou baisse de 10 p.100 du VEMS après diluant par rapport au VEMS de base). Le sujet ne sera pas alors inclus dans l'étude

- un bronchospasme sera déclenché après inhalation d'une des doses de MBS avec augmentation de la RVA de 100 p.100 et/ou baisse du VEMS de 20 p.100 par rapport à la RVA ou au VEMS de référence mesurés après inhalation de diluant

- la plus haute concentration de MBS aura été inhalée (38,4 mg/ml).

1.4.5 - Calcul de la PD_{100} RVA métabisulfites et/ou de la PD_{20} VEMS métabisulfite

Le calcul se fait par interpolation linéaire sur la courbe dose réponse (cf chapitre I, paragraphe 4.1.3.2).

1.4.6 - Traitement du bronchospasme induit lors du test de provocation au MBS de sodium

En cas de bronchospasme induit après inhalation de MBS, il sera réalisé une inhalation par aérosol au masque de bromure d'ipratropium (Atrovent®, solution pour aérosol 0,50 mg dans 2 ml) durant cinq minutes.

La RVA et le VEMS sont mesurés 20 minutes après la fin de l'inhalation d'Atrovent.

Si le patient n'a pas alors retrouvé sa fonction respiratoire de base, une nébulisation au masque de sulfate de terbutaline (Bricanyl®, solution pour aérosol 5 mg dans 2 ml) est effectuée durant cinq minutes.

La RVA et le VEMS sont de nouveau mesurés cinq minutes après la fin de l'inhalation de Bricanyl®.

1.5 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine

Dix-neuf des 26 patients ont accepté de revenir plusieurs jours après le test de provocation aux métabisulfites, afin de réaliser un test de provocation bronchique à l'acétylcholine (ACH). Les deux tests auront lieu à la même heure de la journée.

Le test consiste en la réalisation d'une EFR de base avec mesure de la RVA, suivie d'une inhalation de quatre concentrations croissantes d'acétylcholine (100, 1000, 5000 et 10000 µg/l).

L'acétylcholine est diluée de façon extemporanée au moment du test dans du sérum physiologique.

Au niveau bronchique, une choline estérase détruit rapidement l'acétylcholine (doses non cumulatives).

Les doses inhalées par le patient compte-tenu des caractéristiques du matériel (méthode de l'aérosol stocké) sont de 20, 200, 1000 et 2000 µg.

2 - EVALUATION DU TEST AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE SUR QUATRE GROUPES DE SUJETS : RESULTATS

2.1 - Caractéristiques et résultats des tests

Les caractéristiques de ces sujets sont résumées dans les tableaux II, III, IV, V pour les données de l'interrogatoire et des questionnaires, et dans les tableaux VI, VII, VIII, IX pour les données de la fonction respiratoire de base.

Les résultats des tests de provocation bronchique au MBS de sodium inhalé sont indiqués dans les tableaux X, XI, XII, XIII.

Dix-sept des 26 patients ont accepté de revenir pour réaliser un test de provocation bronchique à l'acétylcholine : les résultats de ces tests sont résumés dans les tableaux XIV, XV, XVI.

Les graphiques permettant le calcul de la PD_{100} RVA MBS par interpolation linéaire sur la courbe dose réponse, sont reproduits sur la figure 5. Ceux de la PD_{100} RVA acetylcholine sont notés sur la figure 6.

Tableau II

Sujets témoins : caractéristiques

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
AGE (années)	31	48	44	42	30	31	42	40
SEXE	M	F	F	F	F	M	F	F
ANTECEDENTS :								
1) asthme	0	0	0	0	0	0	0	0
2) autres allergies	0	0	0	0	0	0	0	0
3) allergènes identifiés	0	0	0	0	0	0	0	0
4) tabagisme (années paquets)	0	0	0	4	0	5	0	5
5) autres antécédents	pneumopathie	0	0	0	0	0	pneumopathie gastrite	0
Intolérance aux sulfites suspectée	0	0	0	0	0	0	0	0
Traitement habituel	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau III

Sujets atopiques : caractéristiques

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
AGE (années)	63	48	35	28	60	40	40	40
SEXE	F	F	M	F	M	M	F	F
ANTECEDENTS : 1) asthme :	0	0	0	0	0	0	0	0
2) autres allergies :	rhinite choc anaphyl.	urticaire	rhinite	urticaire, Quincke eczéma	rhinite Quincke oedème généralisé	rhinite conjonctivite Quincke	rhinite urticaire	rhinite
• début (années)	28	43	32	26	53	39	30	36
3) allergènes identifiés	pollens arbres Xylocaïne®	pénicilline	?	Vespula Xylocaïne®	phanères chats	poussière	pollens antibiotiques	?
4) tabagisme (années paquets)	0	0	0	2	0	0	5	5
5) autres antécédents	HTA pneumopathie	0	bronchites à répétition	0	diabète pleurésie	hernie hiatale hyperuricémie	pneumopathie	tuberculose pulmonaire
Intolérance aux sulfites suspectée	⊕ choc anaphyl. (Xylocaïne®)	-	⊕ rhinite vins cuits	⊕ Quincke avec Xylocaïne®	⊕ repas → oedème luette	⊕ Quincke après un repas	-	-
Traitement habituel	Zaditen®	0	0	0	Eugleucan® Virlix® (ALD) Solupred® (ALD*)	Zyloric® Zyrtec®	0	Zyrtec®

* ALD : à la demande

Tableau IV

Sujets asthmatiques : caractéristiques

	①	②	③	④	⑤
AGE (années)	29	29	39	35	29
SEXE	M	F	F	F	M
ANTECEDENTS : 1) asthme : • début • stade	⊕ 23 ans I	⊕ 5 ans I	⊕ 39 ans II	⊕ 34 ans III	⊕ 28 ans I
2) autres allergies :	0	urticaire	conjonctivite rhinite	0	rhinite
3) allergènes identifiés	acariens	acariens platane	Clamoxyl®	acariens plumes	pollens acariens phanères chat
4) tabagisme (années paquets)	0	0	0	0	0
5) autres antécédents	pyélonéphrite	0	reflux gastro-oesophagien	sarcoïdose guérie en 1993	0
Intolérance aux sulfites suspectée	-	-	-	-	-
Traitement habituel	Ventoline® ALD (à la demande)	Ventoline® ALD	Maxair® Bécotide® Gaviscon®	Ventoline® Bécotide® Atrovent®	Zyrtec® ALD Ventoline® ALD

Asthme : stade selon la classification de CHARPIN

Tableau V

Sujets tabagiques : caractéristiques

	①	②	③	④	⑤
AGE (années)	43	48	49	47	40
SEXE	F	F	F	M	F
ANTECEDENTS : 1) asthme	0	0	0	0	0
2) autres allergies	0	0	0	0	0
3) allergènes identifiés	0	0	0	0	0
4) tabagisme (années paquets)	25	30	50	40	20
5) autres antécédents	0	hystérectomie pour fibrome - angor - dépression	HTA diabète thyroïdectomie	Guillain Barré	sinusites
Intolérance aux sulfites suspectée	-	-	-	-	-
Traitement habituel	Fluimucil® Bronchodual® Pulmicort®	Nitriderm 10® Luthényl® Prozac®	Coversyl® Stagid® Lévothyrox®	0	0

Tableau VI

Sujets témoins

EFR de base	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) VEMS l/s (% théor.)	6,74 (120)	2,06 (92)	2,56 (99)	2,78 (104)	3,83 (121)	4,53 (105)	3,27 (124)	2,99 (110)
2) Coefficient de Tiffeneau (%)	80	87	74	75	93	85	88	82
3) DEM_{50} (% théor.)	92	93	59	70	143	105	119	102
4) RVA $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,23 (85)	0,92 (50)	1,47 (79)	1,54 (83)	1,49 (80)	1,37 (94)	1,66 (89)	1,67 (90)

Tableau VII

Sujets atopiques

EFR de base	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) VEMS l/s (% théor.)	2,26 (106)	3,26 (122)	3,27 (89)	3,30 (102)	3,20 (110)	4,32 (110)	3,19 (114)	3,34 (114)
2) Coefficient de Tiffeneau (%)	76	82	71	84	81	85	88	88
3) DEM_{50} (% théor.)	107	92	61	95	105	110	112	105
4) RVA $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,74 (104)	1,53 (82)	1,85 (128)	1,48 (79)	1,34 (93)	1,57 (108)	1,47 (79)	1,64 (88)

Tableau VIII

Sujets asthmatiques

EFR de base	①	②	③	④	⑤
1) VEMS l/s (% théor.)	4,38 (110)	2,63 (87)	2,63 (110)	2,49 (75)	4,11 (101)
2) Coefficient de Tiffeneau (%)	88	89	87	76	81
3) DEM_{50} (% théor.)	111	111	102	57	104
4) RVA $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,39 (96)	1,48 (79)	2,94 (159)	3,50 (188)	1,60 (114)

Tableau IX

Sujets tabagiques

EFR de base	①	②	③	④	⑤
1) VEMS l/s (% théor.)	2,18 (74)	2,34 (107)	2,81 (108)	2,77 (71)	3,06 (104)
2) Coefficient de Tiffeneau (%)	72	84	78	77	81
3) DEM_{50} (% théor.)	41	97	85	55	87
4) RVA ($cmH_2O/l/s$) (% théor.)	3,44 (195)	2,59 (107)	2,79 (150)	2,24 (154)	1,88 (101)

Tableau X

Sujets témoins

Test au MBS	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) Réactivité au test	-	-	-	-	-	-	-	-
2) Diluant								
▪ RVA(cmH_2O/l/s)	1,31	0,99	1,57	1,81	1,67	1,19	1,67	1,58
% theor.	(90)	(53)	(84)	(97)	(90)	(82)	(90)	(85)
▪ VEMS (l/s)	5,25	2,21	2,60	2,88	3,88	4,42	3,26	3,28
% théor.	(113)	(102)	(100)	(108)	(122)	(102)	(124)	(120)
3) Dose maximale administrée								
▪ dose	614	614	614	614	614	614	614	614
▪ toux	⊕	0	⊕	⊕	0	0	⊕	⊕
▪ sibilants	0	0	0	0	0	0	0	0
▪ RVA (cmH_2O/l/s)	1,40	1,29	1,79	2,53	1,39	1,32	1,58	1,90
% théor.	(96)	(69)	(96)	(136)	(75)	(91)	(85)	(102)
▪ VEMS (l/s)	5,07	2,27	2,59	2,76	3,90	4,46	3,28	3,20
% théor.	(109)	(105)	(100)	(103)	(123)	(103)	(125)	(117)
4) PD_{100} RVA	-	-	-	-	-	-	-	-
PD_{20} VEMS	-	-	-	-	-	-	-	-
5) Atrovent®								
▪ RVA (cmH_2O/l/s)			1,51					
% théor.			(81)					
▪ VEMS (l/s)			2,87					
% théor.			(107)					
5) Bricanyl®								
▪ RVA								
▪ VEMS								

Tableau XI

Sujets atopiques

Test au MBS	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) Réactivité au test	-	⊕	⊕	-	-	⊕	-	-
2) Diluant								
▪ RVA($cmH_2O/l/s$)	1,36	1,59	2,03	1,71	1,30	1,85	1,47	1,89
% théor.	(73)	(85)	(140)	(94)	(90)	(127)	(79)	(101)
▪ VEMS (l/s)	2,46	3,26	3,36	3,87	3,37	4,43	3,31	3,31
% théor.	(109)	(122)	(92)	(119)	(117)	(117)	(118)	(113)
3) Dose maximale administrée								
▪ dose	614	614	614	614	614	614	614	614
▪ toux	0	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	0	⊕
▪ sibilants	0	0	0	0	0	⊕	0	0
▪ RVA ($cmH_2O/l/s$)	1,34	3,83	4,16	2,20	1,33	6,25	1,44	2,16
% théor.	(72)	(206)	(287)	(118)	(91)	(431)	(77)	(116)
▪ VEMS (l/s)	2,47	2,96	3,04	3,43	3,20	3,84	3,31	3,03
% théor.	(109)	(110)	(83)	(106)	(110)	(101)	(118)	(104)
4) PD_{100} RVA (g)	-	478,63	409,6	-	-	305,58	-	-
PD_{20} VEMS	-	-	-	-	-	-	-	-
5) Atrovent®								
▪ RVA ($cmH_2O/l/s$)		1,34	1,47			1,55		
% théor.		(72)	(101)			(107)		
▪ VEMS (l/s)		3,22	3,54			4,19		
% théor.		(120)	(97)			(111)		
5) Bricanyl®								
▪ RVA								
▪ VEMS								

Tableau XII

Sujets asthmatiques

Test au MBS	①	②	③	④	⑤
1) Réactivité au test	⊕	-	⊕	⊕	⊕
2) Diluant					
▪ RVA($cmH_2O/l/s$)	1,30	2,03	3,20	3,70	1,84
% théor.	(90)	(109)	(172)	(198)	(127)
▪ VEMS (l/s)	4,49	2,82	2,80	2,88	4,23
% théor.	(113)	(93)	(117)	(86)	(104)
3) Dose maximale administrée					
▪ dose	614	614	154	614	614
▪ toux	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
▪ sibilants	-	-	⊕	⊕	⊕
▪ RVA ($cmH_2O/l/s$)	2,65	2,24	8,66	7,44	4,43
% théor.	(183)	(126)	(465)	(400)	(238)
▪ VEMS (l/s)	4,23	2,79	2,59	2,31	4,19
% théor.	(106)	(92)	(108)	(69)	(103)
4) PD_{100} RVA (µg)	607,09	-	386,77	152,71	311,16
PD_{20} VEMS	-	-	-	-	-
5) Atrovent®					
▪ RVA ($cmH_2O/l/s$)	1,45		2,26	2,66	1,80
% théor.	(100)		(120)	(143)	(97)
▪ VEMS (l/s)	4,60		2,73	2,73	4,28
% théor.	(115)		(114)	(84)	(105)
5) Bricanyl®					
▪ RVA ($cmH_2O/l/s$)				1,52	
% théor.				(82)	
▪ VEMS (l/s)				3,22	
% théor.				(97)	

Tableau XIII

Sujets tabagiques

Test au MBS	①	②	③	④	⑤
1) Réactivité au test	-	-	-	-	-
2) Diluant ▪ RVA(cmH_2O/l/s) % théor. ▪ VEMS (l/s) % théor.	 3,84 (206) 2,12 (72)	 2,42 (130) 2,63 (120)	 2,79 (150) 2,93 (112)	 1,90 (131) 2,77 (71)	 2,01 (107) 3,06 (104)
3) Dose maximale administrée ▪ dose ▪ toux ▪ sibilants ▪ RVA (cmH_2O/l/s) % théor. ▪ VEMS (l/s) % théor.	 614 0 0 3,53 (190) 2,04 (69)	 614 0 0 2,50 (134) 2,44 (111)	 614 0 0 2,41 (130) 2,98 (114)	 614 ⊕ 0 2,09 (144) 2,55 (65)	 614 0 0 1,73 (93) 3,02 (103)
4) PD_{100} RVA PD_{20} VEMS					
5) Atrovent® ▪ RVA ▪ VEMS					
5) Bricanyl® ▪ RVA ▪ VEMS					

Tableau XIV

Sujets témoins

Test à l'acétylcholine	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) Réactivité au test	-	-	-	⊕	-		-	-
2) RVA de base $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,30 (90)	1,53 (82)	1,60 (86)	1,45 (78)	1,63 (88)		1,41 (76)	1,65 (89)
3) Dose maximale administrée (µg)	2000	2000	2000	2000	2000		2000	2000
4) RVA après dose maximale $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,36 (94)	1,93 (103)	1,95 (105)	4,21 (226)	1,94 (104)		1,81 (97)	1,49 (80)
5) PD_{100} RVA ACH (µg)	-	-	-	1268	-		-	-

Tableau XV

Sujets atopiques

Test à l'acétylcholine	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1) Réactivité au test		-	-		⊕	⊕	-	-
2) RVA de base $cmH_2O/l/s$ (% théor.)		1,62 (87)	1,46 (100)		1,49 (103)	1,55 (107)	1,69 (91)	1,71 (92)
3) Dose maximale administrée (µg)		2000	2000		2000	2000	2000	2000
4) RVA après dose maximale $cmH_2O/l/s$ (% théor.)		1,76 (95)	1,42 (98)		3,25 (224)	3,13 (216)	2,02 (109)	1,71 (92)
5) PD_{100} RVA ACH (µg)		-	-		1654	1962	-	-

Tableau XVI

Sujets asthmatiques

Test à l'acétylcholine	①	②	③	④	⑤
1) Réactivité au test	⊕	-	⊕		⊕
2) RVA de base $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	1,35 (93)	1,73 (93)	3,25 (174)		1,95 (134)
3) Dose maximale administrée (µg)	1000	2000	200		1000
4) RVA après dose maximale $cmH_2O/l/s$ (% théor.)	4,44 (306)	1,72 (93)	6,59 (354)		7,01 (483)
5) PD_{100} RVA ACH (µg)	480,60	-	191,98		413,46

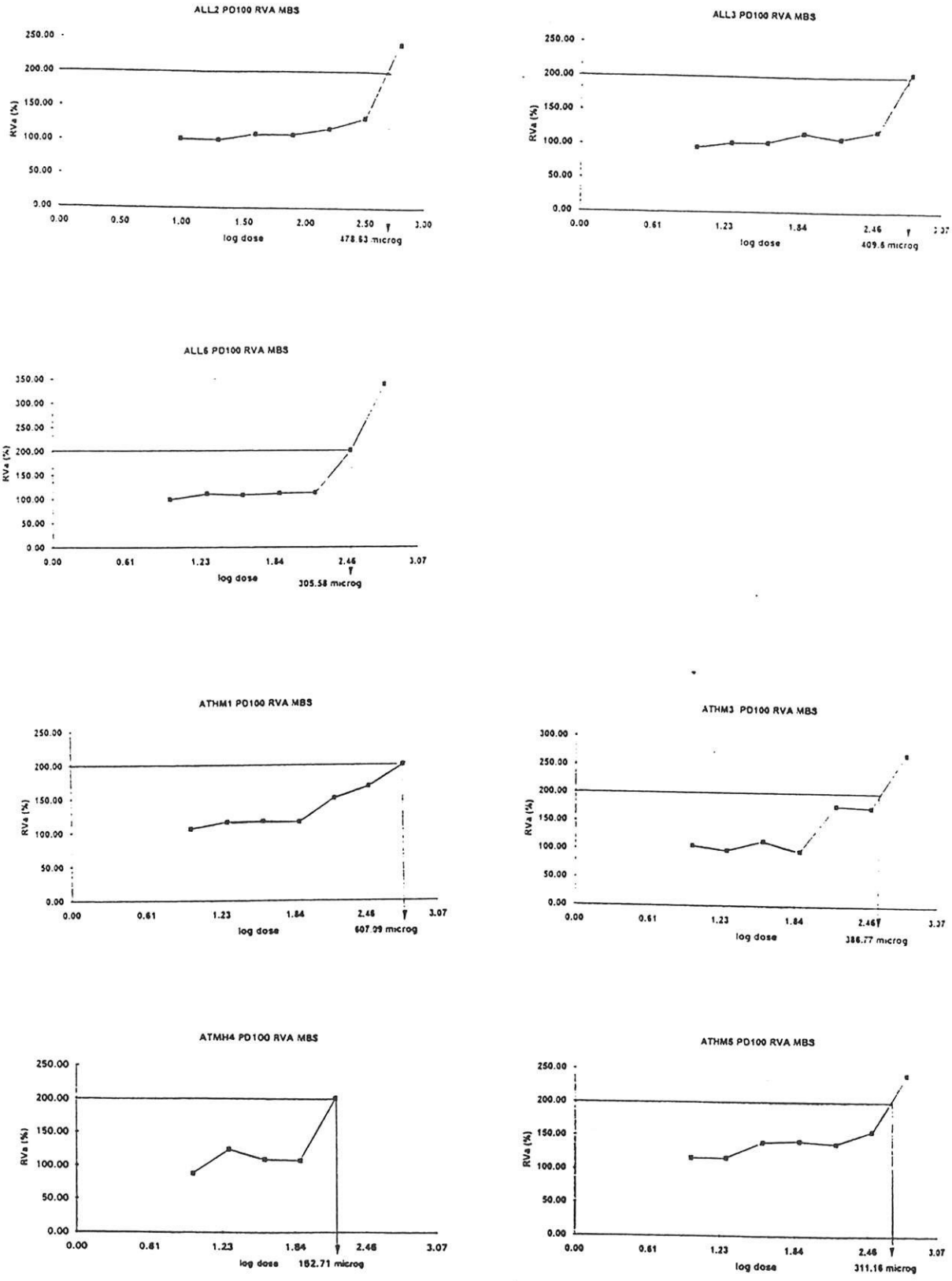


Figure 5

Calculs de la PD_{100} RVA MBS

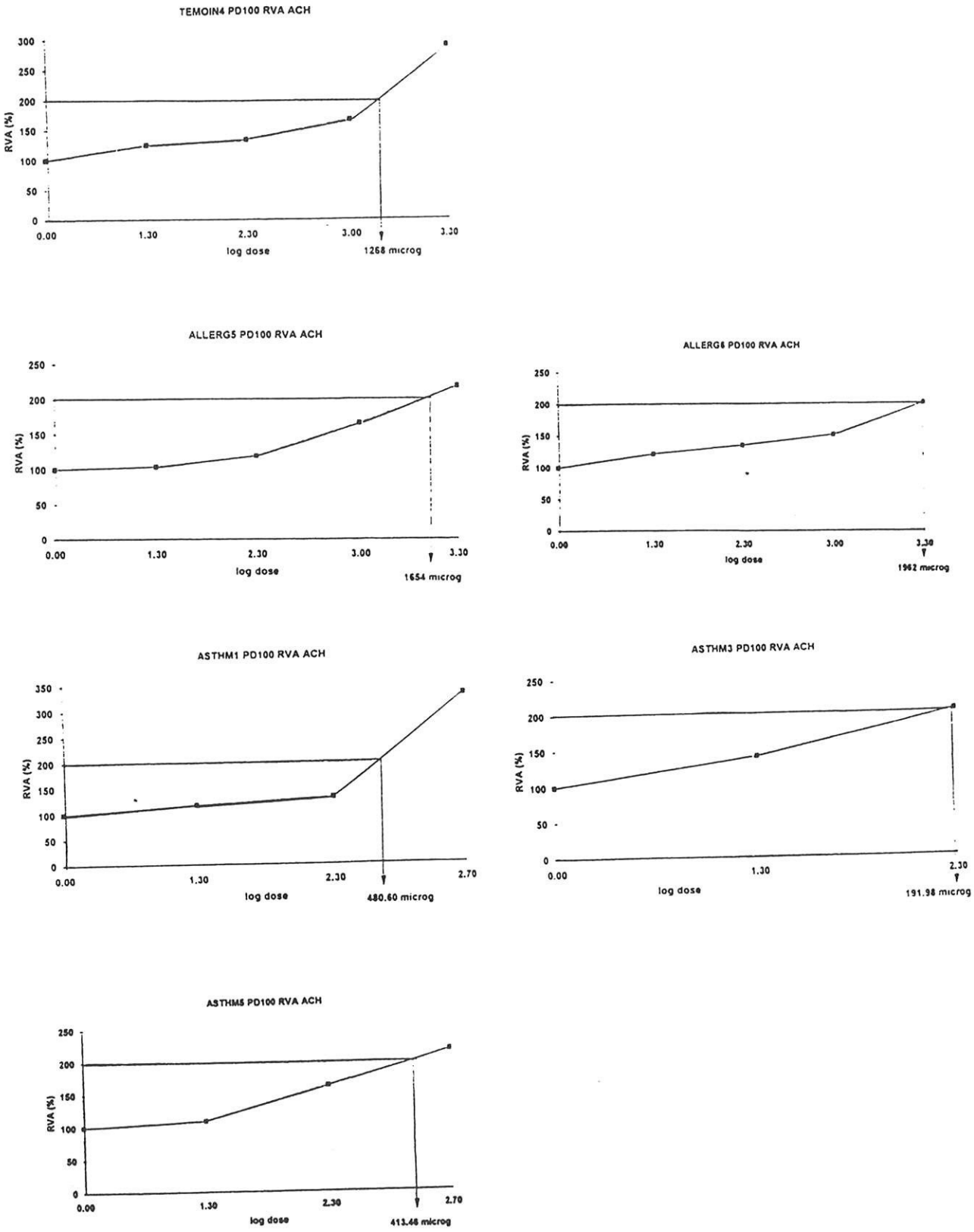


Figure 6

Calculs de la PD_{100} RVA ACH

2.2 - Analyse statistique globale

Etant donné la faiblesse des échantillons, les différentes valeurs observées dans les groupes ont été comparées à l'aide d'un test t de STUDENT pour série appariée deux à deux.

Le seuil de significativité retenu est pour un $p < 0,05$.

Les résultats obtenus concernant les caractéristiques des populations, les tests au métabisulfite et les tests à l'acétylcholine sont notés dans les tableaux XVII, XVIII, XIX.

Les valeurs moyennes avec écart type à la moyenne y sont reproduites.

On retiendra que les sujets BPCO ont sur l'EFR de base un baisse des débits significativement plus importante que dans les autres groupes.

Les asthmatiques et les BPCO ont des RVA significativement plus élevées que dans les groupes de témoins et d'atopiques.

Lors du test de provocation au MBS, l'augmentation des RVA dans la population d'asthmatiques est significative d'un point de vue statistique.

La faible population d'atopiques rend la réactivité de trois sujets sur huit non statistiquement significative.

Tableau XVII

Analyse statistique : caractéristiques des populations

	AGE (années)	TABAC (années paquets)	VEMS (l/s)	VEMS/CV (%)	DEM_{50} (% théor.)	RVA
Témoins n = 8	38,62 ± 2,3	1,75 ± 0,8	3,47 ± 0,35	83 ± 2,9	97,8 ± 9,3	1,41 ± 0,08
Atopiques n = 8	44,25 ± 4,2	1,5 ± 0,8	3,26 ± 0,19	82 ± 2	98,3 ± 5,8	1,57 ± 0,05
Asthme n = 5	32,2 ± 2,0	0	3,25 ± 0,41	84,2 ± 2,4	97 ± 10	2,18** ± 0,43
BPCO n = 5	45,4 ± 1,6	33* ± 5,3	2,63* ± 0,16	78,5* ± 2	73* ± 10	2,59** ± 0,27

* $p < 0,05$ versus témoins, atopiques et asthme

** $p < 0,05$ versus témoins et atopiques

Tableau XVIII

Analyse statistique : test au MBS

	AVANT CHALLENGE		APRES CHALLENGE		Nombre de tests positifs
	RVA ($cmH_2O.l^{-1}s$)	VEMS ($l.s^{-1}$)	RVA ($cmH_2O.l^{-1}s$)	VEMS ($l.s^{-1}$)	
Témoins n = 8	1,47 ± 0,09	3,47 ± 0,35	1,65 ± 0,14	3,44 ± 0,34	0/8
Atopiques n = 8	1,65 ± 0,09	3,42± 0,19	2,83 ± 1,76	3,16 ± 0,14	3/8
Asthme n = 5	2,41* ± 0,44	3,44 ± 0,37	5,08* ± 1,28	3,22 ± 0,41	4/5
BPCO n = 5	2,59 ± 0,35	2,70 ± 0,16	2,45 ± 0,67	2,60 ± 0,18	0/5

* $p < 0,05$: la modification de la RVA avant et après challenge est significative

Tableau XIX

Analyse statistique : test à l'acétylcholine

	RVA AVANT CHALLENGE	RVA APRES CHALLENGE	Nombre de tests positifs
Témoins n = 7	1,49 ± 0,04	2,09 ± 0,36	1/7
Atopiques n = 6	1,58 ± 0,04	2,21 ± 0,78	2/6
Asthme n = 4	2,07* ± 0,82	4,94* ± 2,42	3/4

* $p < 0,05$: la modification de la RVA avant et après challenge est significative

De même, lors du test à l'acétylcholine, seule l'augmentation des RVA dans la population d'asthmatiques est significative.

2.3 - Analyse individuelle

2.3.1- Caractéristiques de base

- Dans le groupe des témoins :

La fonction respiratoire de base est strictement normale sauf chez les sujets n° 3 et 4 où le débit moyen est légèrement abaissé, à respectivement 59 et 70 % de la théorique, en faveur d'une obstruction des voies aériennes périphériques débutante.

- Dans le groupe des sujets atopiques

La fonction respiratoire de base est normale, sauf chez le patient n° 3 qui est sujet à des bronchites à répétition et qui présente à l'EFR de base un petit syndrome obstructif.

▪ Dans le groupe des sujets asthmatiques

A l'exception du sujet n° 4 qui est porteur d'un syndrome obstructif global d'importance notable, les autres sujets sont des asthmatiques avec une fonction respiratoire normale.

L'asthmatique n° 4 qui est porteur de l'asthme le plus sévère (stade III de la classification de Charpin) a des antécédents de sarcoïdose stade IIa, et a bénéficié d'un traitement par corticoïdes par voie générale. Ce traitement a été arrêté en 1993, après que la patiente ait été considérée comme guérie de sa sarcoïdose. Cette maladie est susceptible de s'accompagner d'une HRB.

La patiente n° 3 a une RVA élevée en grande partie due à un surpoids (75 kg pour 1,51 m) puisque la conductance spécifique est proche de la normale.

▪ Dans le groupe des sujets tabagiques, bronchitiques

Les patients n° 1 et 2 sont porteurs d'un syndrome obstructif.

La patiente n° 3 a une RVA élevée en partie due à un surpoids (88 kg pour 1,63 m) (consultance spécifique à 0,18 s.cmH2O.l^{-2} pour une normale à 0,20).

Le patient n° 4 présente à l'EFR un syndrome mixte où prédomine le syndrome restrictif (antécédent de syndrome de Guillain Barré).

La fonction respiratoire du sujet n° 5 est normale.

2.3.2 - Test de provocation au MBS de sodium

Sur les 26 patients de l'étude, sept ont réagi au MBS :

- 0/8 des sujets témoins (0 %)
- 3/8 des sujets allergiques (37,5 %)
- 4/5 des sujets asthmatiques (80 %)
- 0/5 des sujets bronchitiques chroniques (0 %).

Toutes les réactions au MBS ont été enregistrées par doublement de la RVA et non par diminution du VEMS de 20 %. Une des raisons de la faible baisse du VEMS semble être la fugacité du bronchospasme qui diminue spontanément de moitié en deux minutes lors de la réalisation des RVA (ex : asthmatique n° 3, RVA n° 1 = 8,66 cmH2O.l/s, RVA n° 2 = 6,95, RVA n° 3 = 4,09).

Les bronchospasmes induits ont été résolutifs après aérosol d'Atrovent® (soit sous l'action du médicament anticholinergique, soit spontanément après 20 minutes sans action du médicament ?) chez six patients sur sept.

L'asthmatique n° 3 garde après Atrovent® une RVA élevée mais avec conductance spécifique supérieure à la normale et VEMS normal : RVA élevée en relation avec un surpoids.

Seule l'asthmatique n° 4 a bénéficié après Atrovent® d'un aérosol de bêta-2-sympathicomimétique (Bricanyl®), le bronchospasme n'étant pas encore complètement levé. Il est à noter qu'après Atrovent®, la fonction respiratoire demeure néanmoins meilleure que lors de l'EFR de base.

La toux est trouvée chez 17 sujets sur 26 (65,4 %) :

- 5 sujets témoins sains sur 8 (62,5 %)
- 6 sujets allergiques non asthmatiques sur 8 (75 %)
- 5 sujets asthmatiques sur 5 (100 %)
- 1 sujet bronchitique chronique sur 5 (20 %).

Tous les sujets présentant une bronchoconstriction significative au MBS toussent lors du test. Le contraire n'est pas vrai, puisque 10 des 19 sujets (52,6 %) n'ayant pas de bronchoconstriction lors du test, présentent une toux irritative.

A l'intérieur de chacun des groupes, on peut noter que :

- Dans le groupe de sujets témoins, aucune réaction significative n'a été retenue. Seul le témoin n° 4 présente une augmentation de la RVA de 30 %.

- Dans le groupe de sujets atopiques

Le sujet n° 6, qui présente la réactivité la plus forte au test au MBS, est porteur d'une hernie hiatale susceptible d'exacerber une HRB par le biais des reflux gastro-oesophagiens.

Le sujet n° 2, également réactif au MBS, décrit une gêne respitatoire sans sibilance lors des efforts importants à type de course à pied (bronchospasme d'effort non décelé après simple spirométrie ou inadaptation cardiorespiratoire à l'effort ?).

Le patient n° 3, ayant lui aussi réagi au MBS, est sujet à des bronchites à répétition.

- Dans le groupe des sujets asthmatiques

Les patients ayant révélé les plus importantes réactions bronchospastiques lors du test au MBS sont les asthmatiques n° 3 et 4 qui sont

porteurs des asthmes les plus sévères (stade II et III de la classification de Charpin), mais aussi le n° 5 dont l'asthme est par contre modéré (stade I).

L'asthmatique n° 1 a une PD_{100} RVA MBS élevée, bien corrélée avec un asthme peu sévère (stade I).

▪ Dans le groupe des sujets bronchitiques chroniques

Alors que le niveau d'obstruction bronchique est plus élevé que dans le groupe des asthmatiques (l'importance du syndrome obstructif est souvent corrélée avec un niveau élevé d'HRB), aucun des patients de ce groupe ne réagit au test au MBS (contre 80 % dans le groupe des asthmatiques).

La toux est également beaucoup moins fréquente : 20 % (accoutumance à l'inhalation de toxiques contenus dans la fumée de tabac ?).

2.3.3 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine

Six sujets sur 17 ont eu un test positif :

- 1 témoin sur 7 (14,3 %)
- 2 allergiques sur 6 (33,3 %)
- 3 asthmatiques sur 4 (75 %).

▪ Dans le groupe des sujets témoins

Le n° 4 présente une bronchoconstriction significative à la dernière dose. L'interrogatoire révèle une sensation de gêne respiratoire sans sibilance lors de l'inhalation d'aérosols de laque, sans autre symptôme évocateur d'HRB. L'EFR de base avait révélé un syndrome obstructif périphérique.

▪ Dans le groupe des sujets atopiques

Les sujets n° 5 et 6 ont une HRB à l'acétylcholine faible (réaction à la dernière dose de 2000 µg, avec une PD_{100} RVA ACH supérieure à 1600 µg).

▪ Dans le groupe des sujets asthmatiques

Les sujets n° 1, 3 et 5 ont une HRB importante à l'acétylcholine avec une PD_{100} RVA ACH d'autant plus faible que leur asthme est plus sévère.

L'asthmatique n° 4, qui est porteur de l'asthme le plus sévère, a pu participer au test de provocation au MBS à l'occasion d'une stabilisation de son asthme. Un état stable n'a pu être retrouvé par la suite pour la réalisation d'un test à l'acétylcholine.

Chez l'asthmatique n° 2, aucune hyperréactivité n'est décelée lors des tests de provocation au MBS ou à l'acétylcholine. Après désensibilisation aux acariens (allergène prédominant), cette patiente n'a plus présenté de crise

d'asthme, et ce depuis plusieurs mois. La négativité des deux tests confirme l'extinction de l'HRB apparue dans l'enfance.

2.3.4 - Comparaison des deux tests de provocation bronchique

Le tableau XX récapitule les résultats obtenus aux deux tests dans les différents groupes.

Tableau XX

Analyse individuelle : comparaison des deux tests de provocation

		Réactivité au test au MBS	PD_{100} RVA MBS	Réactivité au test à l'acétylcholine	PD_{100} RVA ACH
Témoins	1	-		-	
	2	-		-	
	3	-		-	
	4	-		⊕	1268
	5	-		NR	
	6	-		-	
	7	-		-	
	8	-		-	
Atopiques	1	-		NR	
	2	⊕	478,63	-	
	3	⊕	409,6	-	
	4	-		NR	
	5	-		⊕	1654
	6	⊕	305,58	⊕	1962
	7	-		-	
	8	-		-	
Asthmatiques	1	⊕	607,09	⊕	480,60
	2	-		-	
	3	⊕	386,77	⊕	191,98
	4	⊕	152,71	NR	
	5	⊕	311,16	⊕	413,46
Bronchitiques chroniques					
	1	-		NR	
	2	-		NR	
	3	-		NR	
	4	-		NR	
	5	-		NR	

NR : non réalisé

PD_{100} en µg

▪ Dans le groupe des sujets témoins

Les deux tests sont négatifs chez sept patients sur huit.

Le sujet n° 4, qui présente une réactivité à la dernière dose d'acétylcholine, est le seul à augmenter sa RVA de façon non significative de 30 % au test au MBS. On peut se demander si une dose supérieure de MBS n'aurait pas permis d'obtenir également une réactivité.

▪ Dans le groupe d'atopiques

Il n'existe pas de corrélation évidente entre les deux tests puisque toutes les situations sont retrouvées :

- patients non réactifs aux deux tests (n° 7 et 8)

- patient positif aux deux tests (n° 6)

- patients positifs au MBS, non réactifs à l'acétylcholine (n° 2 et 3)

- patient non réactif au MBS, réactif à l'acétylcholine (n° 5).

La non corrélation des deux tests pourrait indiquer la mise en jeu de mécanismes physiopathologiques différents.

▪ Dans le groupe d'asthmatiques

La corrélation des deux tests est bien meilleure puisque tous les sujets réagissant au MBS sont réactifs à l'acétylcholine, et puisque le sujet n° 2, non réactif au MBS, ne réagit pas non plus à l'acétylcholine.

Une explication de cette bonne corrélation pourrait être une HRB plus importante dans le groupe des sujets asthmatiques avec mise en jeu de tous les mécanismes physiopathologiques.

Il est à noter que la PD_{100} RVA ACH paraît mieux corrélée au niveau d'HRB clinique que la PD_{100} RVA MBS.

CHAPITRE III

DISCUSSION

Un des premiers intérêts des mesures de l'HRB est de pouvoir fournir des informations utiles au diagnostic différentiel entre asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) non asthmatiques.

La présence d'une HRB chez un sujet ayant une fonction respiratoire normale, associée à une symptomatologie clinique compatible, oriente vers un diagnostic d'asthme. Le test à la métacholine reste ici le test de choix en première intention.

Chez les sujets porteurs d'un syndrome obstructif, et dont la symptomatologie clinique ne permet pas de faire la différence entre asthme et BPCO, les tests de provocation bronchique à l'histamine et la métacholine ne permettent pas un diagnostic de certitude. En effet, la réponse des asthmatiques et des sujets porteurs de BPCO au test de provocation à l'histamine est pratiquement identique.

Cependant, chez les sujets asthmatiques, il existe peu ou pas de relation entre la dose (PD_{20}) de métacholine ou d'histamine et le calibre bronchique de base [1], alors qu'il est noté une nette corrélation entre la PD_{20} et le VEMS à l'état de base chez les sujets ayant une obstruction fixée à type de bronchite chronique obstructive ou d'emphysème [1].

D'autre part, lors du test à la métacholine, l'existence d'un plateau sur la courbe dose réponse, et une PD_{20} VEMS supérieure à 4 µmol n'orienteraient pas vers un asthme [78]. En cas d'absence de plateau sur la courbe dose

réponse, divers tests, non encore de pratique courante, ont été proposés pour distinguer ces deux pathologies :

- l'inhalation de propanolol (agent béta-bloquant) donne une réponse bronchique chez la majorité des asthmatiques et seulement un petit nombre de BPCO. Les sujets témoins ne sont pas répondeurs à la plus forte dose de propanolol inhalé [78]

- la réponse aux stimuli osmotiques ne permet pas de distinguer asthme et BPCO [78]

- la réponse bronchique à l'hyperventilation isocapnique pourrait être intéressante pour faire la différence entre asthme et BPCO [45]. Mais cette méthode, difficile à mettre en oeuvre, est limitée par la nécessité pour le sujet d'avoir une ventilation maximale par minute, au dernier pallier, de 60 l/min durant trois minutes.

Après que LINN et coll. [34] aient rapporté l'absence de réponse au SO_2 inhalé à la dose de 0,8 ppm/min chez les BPCO, certains auteurs ont émis l'hypothèse que des tests au SO_2 ou au métabisulfite inhalé pourraient permettre de différencier asthme et BPCO. On préfère actuellement faire des tests au MBS qui ont l'avantage d'être plus maniables que les tests au SO_2.

Ainsi, dans notre étude préliminaire sur de petites populations, aucun des cinq patients bronchitiques chroniques ne réagit après inhalation de métabisulfite de sodium alors que quatre asthmatiques sur cinq (80 p.100) y sont sensibles, ainsi que trois atopiques non asthmatiques sur huit (37,5 p.100). Pour des doses identiques de MBS, aucun sujet témoin n'a réagi. Les résultats obtenus chez les témoins et les asthmatiques sont en accord avec ceux de la littérature. Avec un test de provocation à l'histamine, COCKCROFT et coll. [11] n'avaient trouvé une HRB que chez 15 p.100 des sujets porteurs d'une rhinite, contre 37,5 p.100 dans notre test au MBS sur une population d'atopiques avec rhinite et/ou urticaire et/ou oedème de Quincke.

Jusqu'alors en pratique clinique, seul le test aux corticoïdes avec recherche de la reversibilité du syndrome obstructif permettait de distinguer asthme et BPCO.

Ainsi, après que NADEL ait mis en évidence le rôle et le mécanisme d'action du SO_2 dans le déclenchement de bronchospasmes, et que WERTH [76] ait décrit les premiers cas de bronchospasmes déclenchés par les métabisulfites et bisulfites de sodium inhalés, des tests de provocation bronchique au SO_2 [18,34,60,63] puis aux métabisulfites [33,59] ont été mis au point.

Les tests aux MBS sont reconnus actuellement pour entraîner, avec une bonne reproductibilité, un bronchospasme chez des sujets atopiques avec ou sans asthme, à des doses auxquelles les sujets témoins ne réagissent pas.

Les différents auteurs s'accordent pour faire des tests au SO_2 et aux métabisulfites inhalés, des tests de provocation non spécifiques. En effet, si les asthmatiques sensibles aux sulfites ingérés développent un bronchospasme après inhalation de sulfites, une grande partie des asthmatiques non intolérants aux sulfites ingérés sont sensibles aux sulfites inhalés [25,33].

Si après inhalation de métabisulfites, la bronchoconstriction induite est en partie due au SO_2 libéré, il existe également une action des ions bisulfites qui sont hautement réactifs avec les protéines et seraient responsables d'une sulfonation spécifique des ponts disulfures dans les jonctions neuromusculaires [25].

Ainsi les effets bronchoconstricteurs des métabisulfites et du SO_2, même s'ils sont proches, sont différents sur plusieurs points :

- les tests au SO_2 montrent une tachyphylaxie alors que ceux aux métabisulfites réalisés à une heure d'intervalle n'induisent pas de tachyphylaxie [47]

- la comparaison de test au SO_2 et au MBS n'a pas permis de trouver une corrélation [24]

- le MBS inhalé n'agit pas de façon cumulative, comme l'a clairement démontré WRIGHT et coll. [79] puis FIELD et coll. [24], à la différence du SO_2 et à la différence des tests de provocation aux sulfites ingérés.

PAVORD et coll. avaient émis l'hypothèse que la bronchoconstriction indirecte induite par l'exercice chez les asthmatiques était, comme celle induite par le MBS, médiée par la voie NANC. Ce mécanisme physiopathologique commun expliquerait le peu d'effet préventif des thérapeutiques anticholinergiques. Chez l'allergique n° 2 réagissant au MBS et non à l'acétylcholine, l'interrogatoire révèle l'existence de gènes respiratoires à l'effort qui pourraient être en relation avec une HRB médiée par la voie NANC.

Lors du test au MBS, tous les bronchospasmes induits ont été mis en évidence par doublement de la RVA de base et non par diminution de 20 p.100 du VEMS. Une des raisons semble être la fugacité du bronchospasme (une sulfite oxydase détruit rapidement les sulfites au niveau de l'épithélium bronchique). Une autre raison pourrait être la plus grande sensibilité des RVA par rapport au VEMS pour la détection des bronchospasmes.

Enfin, les agents anticholinergiques, qu'ils soient utilisés par voie générale ou par voie inhalée, ne préviennent pas (ou peu) la bronchoconstriction induite par le MBS, alors que celle induite par le SO_2 est médiée par les voies cholinergiques chez au moins 30 p.100 des asthmatiques [19,24,43,48,79].

Le mécanisme d'action du métabisulfite par voie inhalée au niveau bronchique demeure encore non complètement élucidé. Les auteurs s'accordent sur une action prédominante du MBS sur la voie non adrénergique non cholinergique (NANC) [3,19,52,58,73] et sur l'absence d'action sur les mastocytes [19].

Cette hypothèse est étayée par de nombreux travaux portant sur l'inhibition de la bronchoconstriction induite par le MBS, par l'inhalation de nédocromil sodique et de cromoglycate de sodium [20], de furosémide [23,42,46], d'acide ethacrynique [55], d'acetazolamide [48], de pirétanide [48], de prostaglandine (PG) E_2 inhalée [53] et sur l'absence d'inhibition de la bronchoconstriction due au MBS par l'inhalation de bumétanide [48], d'amiloride [3].

Le mode d'action sur la voie NANC demeure très controversé et hypothétique (action du MBS sur l'anhydrase carbonique, ou sur la prostaglandine E_2, ou sur le relargage de prostaglandines a effet bronchoconstrictif par action sur la cyclooxygénase...).

Différents travaux montrent que la réponse à l'histamine n'est pas correlée avec la réponse au SO_2 [79] ou avec la réponse au MBS [79]. Une corrélation significative a pu être montrée dans l'asthme moyen entre la réponse à la métacholine et la réponse au MBS [79,43]. Cette corrélation paraît moins nette chez les sujets atopiques non asthmatiques [43].

Dans notre étude, on note chez les atopiques non asthmatiques une absence de corrélation entre test au MBS et test à l'acétylcholine. Cette absence de corrélation pourrait être expliquée par une HRB de faible importance, les mécanismes physiopathologiques de l'HRB n'étant pas encore tous mis en jeu. Par contre, une bonne corrélation des deux tests est trouvée dans le groupe des asthmatiques, comme décrit dans la littérature avec la métacholine et le MBS. Cette bonne corrélation chez les asthmatiques pourrait être expliquée par une HRB plus importante avec stimulation de toutes les voies nerveuses.

Un des intérêts du test au MBS pourrait être la recherche d'une HRB chez des sujets atopiques ne répondant pas aux dérivés de l'acétylcholine et pouvant plus tard évoluer vers un asthme tardif.

Il est à noter que les doses de MBS auxquelles répondent les allergiques et les asthmatiques sont très proches, alors que les doses d'acétylcholine entraînant une réponse chez les allergiques sont beaucoup plus fortes (autour de 2000 µg) que celles entraînant une réponse chez les asthmatiques (inférieures à 500 µg). Cette discordance pourrait s'expliquer par une action sur des voies différentes.

Les limites de ce travail préliminaire résident :

- dans la petite taille des populations, qui ne permet pas un travail statistique performant

- dans l'utilisation d'acétylcholine à la place de la métacholine qui demeure le test de référence le mieux standardisé. La métacholine n'est plus disponible depuis plusieurs mois, auprès de la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris.

- dans l'absence de réalisation systématique du test à l'acétylcholine

- dans la lourdeur du test au MBS, de par le nombre élevé de doses, et de par la réalisation à chaque dose de trois mesures de RVA et de deux mesures de VEMS.

Le test au métabisulfite de sodium inhalé ayant été mis au point, les imperfections de ce travail préliminaire peuvent être améliorées lors de la réalisation des prochains travaux par :

- l'inclusion d'un nombre suffisant de sujets dans chaque groupe

- la réalisation systématique des deux tests : MBS et acétylcholine (ou métacholine si elle est de nouveau disponible)

- la réduction du nombre de doses de MBS inhalées, les premières doses étant uniquement données chez les patients suspects à l'interrogatoire d'une intolérance aux sulfites, ou porteurs d'un syndrome obstructif marqué

- le choix d'un seul indice d'obstruction, la fugacité du bronchospasme ne permettant pas de toute façon, sa mise en évidence par deux indices successifs

- la mesure en ppm des concentrations de SO_2 produites à chaque dilution de MBS.

CONCLUSION

Le test de provocation bronchique au MBS de sodium inhalé fait partie des protocoles de recherche sur l'hyperréactivité bronchique, et a l'intérêt de stimuler la voie non adrénergique non cholinergique.

Ce test appliqué à quatre populations de sujets a permis de confirmer les données de la littérature avec l'absence totale de réactivité chez les témoins, 80 p.100 de réponse chez les asthmatiques, et 37,5 p.100 de réactivité chez les atopiques non asthmatiques, avec des doses doublantes de MBS jusqu'à un maximum de 614,4 µg.

Un élément essentiel de notre étude est l'absence de réponse au MBS dans le groupe de patients bronchitiques chroniques, ce qui pourrait permettre de distinguer par ce test les patients asthmatiques et BPCO non asthmatiques.

Après la validation de cette étude préliminaire, une nouvelle étude portant sur des populations plus importantes devra être réalisée, après simplication du protocole initial.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AUBIER M., COCKCROFT D.W.
Hyperréactivités bronchiques autres que celles rencontrées dans l'asthme.
Rev. Mal. Resp. 1994, 11 : 179-187

2. BAKER G.J., COLLETT P., ALLEN D.H.
Bronchospasm induced by metabisulfite containing foods and drugs.
Med. J. Aust. 1981, 2 : 614-616

3. BALDWIN D.R., GRANGE K.L., PAVORD I., KNOX A.J.
The effect of amiloride on the airway response to metabisulphite in asthma : a negative report.
Eur. Respir. J. 1992, 5 : 1189-1192

4. BARNES P.J.
State of art : neural control of human airways in health and disease.
Am. Rev. Respir. Dis. 1986, 134 : 1289-1314

5. BARNES P.J., LIEW F.Y.
Nitric oxide and asthmatic inflammation.
Immunology today 1995, 16 : 128-130

6. BONNAUD F.
Révision accélérée en pneumologie. 1ère éd., 1 vol., 488 p., Maloine édit., Paris, 1986

7. BONNEAU J.C., DROUET M., LE SELLIN J., SABBAH A.
Asthme aux métabisulfites (à propos de quelques observations).
Allergie et Immunologie 1985, 17 : 104-107

8. BOULET L.P., DENJEAN A.
Hyperréactivité bronchique non allergénique. Méthodes de mesure et reproductibilité.
Rev. Mal. Resp. 1994, 11 :171-178

9. BUSH R.K., TAYLOR S.L., HOLDEN K., NORDLEE J.A., BUSSE W.W.
Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients.
Am. J. Med. 1986, 81 : 816-820

10. CHARAN N.B., MYERS C.G., LARKSHMINARAYAN S., SPLENLER T.
Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation.
Am. Rev. Respir. Dis. 1979, 119 : 555-560

11. COCKCROFT D.W., BERSCHEID B.A., MURDOCK K.Y., GORE B.P.
Sensitivity and specificity of histamine PC_{20} measurements in a random selection of young college students.
J. Allergy Clin. Immunol. 1992, 89 : 23-30

12. CURRY J.J.
The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects.
J. Clin. Invest. 1946, 25 : 785-791

13. CURRY J.J.
Comparative action of mecholyl chloride and histamine.
J. Clin. Invest. 1947, 26 : 430-438

14. DAUTREBANDE L., PHILIPPOT E.
Crise d'asthme expérimentale par aérosols de carbaminoyl chloline chez l'homme traité par dispersat de phénylaminopropane.
Presse méd. 1941, 49 : 942-946

15. DEHAUT P., RACHIELLE A., MARTIN R.R., MALO J.L.
Histamine dose responses curves in asthma. Reproductibility and sensitivity of different indices to assess response.
Thorax 1983, 38 : 516-520

16. DEVILLIER P., MATRAN R., MARSAC J.
Système non adrénergique non cholinergique, neuropeptides et asthme.
Rev. Mal. Resp. 1988, 5 : 7-20

17. DE VRIES K., GÜKEMER J.D.M., KOËTER G.H.
Cholinergic and adrenergic mechanisms in bronchial hyperreactivity.
In : Bronchial hyperreactivity, Morley J., London, Academic press, 1982, (pp 107-121)

18. DIXON C.M.S., FULLER R.W., BARNES P.J.
Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction.
Thorax 1987, 42 : 462-465

19. DIXON C.M.S., IND P.W.
Metabisulphite induced bronchoconstriction does not involve mast cells.
Thorax 1988, 43 : 226-227 (abst.)

20. DIXON C.M.S., IND P.W.
Inhaled sodium metabisulphite induced bronchoconstriction : inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate.
Br. J. Clin. Pharmac. 1990, 30 : 371-376

21. DROUET M., SABBAH A., LE SELLIN J., BONNEAU J.C., FOURRIER E.
Syndrome de Fernand Widal et intolérance aux sulfites. Problèmes thérapeutiques en général et ORL en particulier.
Allergie et immunologie 1990, 22 : 91-96

22. DYAN A., BIENTZ M., BIGNON J.
Anhydride sulfureux et pathologie respiratoire à propos d'un cas d'inhalation accidentelle.
Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Sécur. Soc. 1977, 38 : 677-680

23. Editorial
Inhaled frusemide and asthma.
Lancet 1990, 21 : 944-946

24. FIELD P.I., Mc CLEAN M., SIMMUL R., BEREND N.
Comparison of sulfur dioxide and metabisulphite airway reactivity in subjects with asthma.
Thorax 1994, 49 : 250-256

25. FINE J.M., GORDON T., SHEPPARD D.
The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide- and sulfite- induced bronchoconstriction.
Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136 : 1122-1126

26. GAY G., SABBAH A., DROUET M.
Valeur diagnostique de l'épidermotest aux sulfites.
Allergie et immunologie 1994, 26 : 139-140

27. GIFFON E., VERVLOET D., CHARPIN J.
Suspicion sur les sulfites.
Rev. Mal. Resp. 1989, 6 : 303-310

28. HARKONEN H., NORDMAN H., KORHONEN O., WINBLAD I.
Long term effects of exposure to sulfur dioxide.
Am. Rev. Respir. Dis. 1983, 128 : 890-893

29. HARVEY S.B., NELSESTUEN G.L.
Reaction of nitric oxide and its derivatives with sulfites : a possible role in sulfite toxicity.
Biochim. Biophys. Acta 1995, 1267 : 41-44

30. HASSOUN S., BONNEAU J.C., DROUET M., SABBAH A.
Enquête sur pathologies induites par les sulfites en allergologie.
Allergie et Immunologie 1994, 26 : 184-188

31. JACOBSEN D.W., SIMON R.A., SINGH M.
Sulfite oxydase deficiency and cobalamin protection in sulfite-sensitive asthma.
J. Allergy Clin. Immunol. 1984, 73 : 135 (abst.)

32. KOCHEN J.
Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, event if ingested.
Pediatrics 1973, 52 : 145

33. KOEPKE J.W., STAUDENMAYER H., SELNER J.C.
Inhaled metabisulfite sensitivity.
Ann. Allergy 1985, 54 : 213-215

34. LINN W.S., AVOL E.L., PENG R.C., SHAMOO D.A., HACKNEY J.D.
Replicated dose response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic, and asthmatic volunteers.
Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136 : 1127-1134

35. LOCKHART A., MALO J.L.
Hyperréactivité bronchique. Définition(s) et historique.
Rev. Mal. Resp. 1994, 11 : 85-92

36. MAKINO S.
Clinical significance of bronchial sensitivity to acetyl choline and histamine in bronchial asthma.
J. Allergy 1966, 38 : 127-142

37. MALO J.L., LOCKHART A.
Hyperexcitabilité non allergénique.
Méd. Sci. 1987, 3 : 522-529

38. MARIA Y., VAILLANT P., DELORME N., MONNERET-VAUTRIN D.A.
Les accidents graves liés aux métabisulfites.
Rev. Med. Interne 1989, 10 : 36-40

39. Mc CARTHY D.S., GRAIG D.B., CHERNIACK R.N.
Intraindividual variability in maximal expiratory flow-volume and closing volume in a symptomatic subject.
Am. Rev. Respir. Dis. 1975, 112 : 407-411

40. MICHOUD M.C., FAJAL I., FROSSARD N.
Hyperréactivité bronchique : facteurs neurogènes.
Rev. Mal. Resp. 1994, 11 : 131-140

41. MONNERET-VAUTRIN D.A.
Les métabisulfites : ces agents conservateurs médicamenteux et alimentaires présentent-ils un risque chez l'asthmatique ?
Concours Méd. 1986, 108 : 1065-1067

42. NICHOL G.M., ALTON E.W.F.W., NIX A., GEDDES D.M., CHUNG K.F., BARNES P.J.
Effect of inhaled furosemide on metabisulfite - and metacholine - induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects.
Am. Rev. Respir. Dis. 1990, 142 : 576-580

43. NICHOL G.M., NIX A., CHUNG K.F., BARNES P.J.
Characterisation of bronchoconstrictor responses to sodium metabisulphite aerosol in atopic subjects with and without asthma.
Thorax 1989, 44 : 1009-1014

44. NEUKIRCH F., CARTIER A.
Mesure de l'hyperréactivité bronchique en épidémiologie.
Rev. Mal. Resp. 1994, 11 : 101-109

45. 0'BYRNE P.M., RAMSDALE E.H., HARGREAVE F.E.
Isocapnic hyperventilation for measuring airway hyperresponsiveness in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease.
Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 143 : 1444-1445

46. O'CONNOR B.J., BARNES P.J., CHUNG K.F.
Inhibition of sodium metabisulphite induced bronchoconstriction by frusemide in asthma : role of cyclo oxygenase products.
Thorax 1994, 49 : 307-311

47. O'CONNOR B.J., CHEN-WORSDELL M., RIDGE S.M.,
FULLER R.W., BARNES P.J.
Inhaled sodium metabisulphite does not show immediate tachyphylaxis in asthma.
Thorax 1990, 45 : 786 (Abst.)

48. O'CONNOR B.J., YEO C.T., CHEN-WORSDELL Y.M., BARNES P.J., CHUNG KF.
Effect of acetazolamide and amiloride against sodium metabisulphite induced bronchoconstriction in mild asthma.
Thorax 1994, 49 : 1096-1098

49. OREHEK J., GAYRAR P.
Les tests de provocation bronchique non spécifiques dans l'asthme.
Bull. Europ. Physiopath. Resp. 1976, 12 : 565-598

50. OREHEK J., NICOLI M.M., DELPIERRE S., BEAUPRE A.
Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma.
Rev. Respir. Dis. 1981, 123 : 269-272

51. PAVORD I.D., LAZAROWICZ H., INCHLEY D., BALDWIN D., KNOX A., TATTERSFIELD A.E.
Cross refractoriness between sodium metabisulphite and exercise induced asthma.
Thorax 1994, 49 : 245-249

52. PAVORD I.D., WISNIEWSKI A., TATTERSFIELD A.E.
Refractoriness to inhaled sodium metabisulphite in subjects with mild asthma.
Eur. Respir. J. 1994, 7 : 50-54

53. PAVORD I.D., WISNIEWSKI A., MATHUR R., WAHEDNA I., KNOX A.J., TATTERSFIELD A.E.
Effect of inhaled prostaglandin E_2 on bronchial reactivity to sodium metabisulphite and methacholine in patients with asthma.
Thorax 1991, 46 : 633-637

54. PRENNER B.M., STEVENS J.J
Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite.
Ann. Allergy 1976, 37 : 180-182

55. PYE S., PAVORD I., WILDING P., BENNETT J., KNOX A.J., TATTERSFIELD A.E.
A comparison of the effects of inhaled furosemide and ethacrynic acid on sodium - metabisulfite - induced bronchoconstriction in subjects with asthma.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995, 151 : 337-339

56. REYGAGNE A., ROUSSELIN X., ROSENBERG N., GERVAIS P.
Asthme professionnel aux sulfites.
Arch. Mal. Prof. 1990, 51 : 327-330

57. SAINTE-LAUDY J., VALLON C., GUERIN J.C.
Un cas familial d'intolérance aux métabisulfites. Etude clinique et pharmacologique.
Allergie et Immunologie 1992, 24 : 298-304

58. SAKAMOTO T., TSUKAGOSHI H., BARNES P.J., CHUNG K.F.
Involvement of tachykinin receptor ($NK_1$and NK_2) in sodium metabisulfite-induced airway effects.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149 : 387-391

59. SCHWARTZ H.J., CHESTER E.H.
Bronchospastic responses to aerosolized metabisulfite in asthmatic subjects : potential mechanisms and clinical implications.
J. Allergy Clin. Immunol. 1984, 74 : 511-513

60. SHEPPARD D., WONG W.S., UEHARA C.F., NADEL J.A., BOUSHEY H.A.
Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide.
Am. Rev. Respir. Dis. 1980, 122 : 873-878

61. SIMON R.A.
Sulfites hypersensitivity.
Ann. Allergy 1986, 56 : 281-291

62. SIMON R.A., GREEN L., STEVENSON D.D.
The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population.
J. Allergy Clin. Immunol. 1982, 69 : A103

63. SNASHALL P.D., BALDWIN C.
Mechanisms of suphur dioxide induced bronchoconstriction in normal and asthmatic man.
Thorax 1982, 37 : 118-123

64. SNASHALL P.D., PAUWELS R.
Definitions and historical perspectives.
In : Bronchial hyperresponsiveness : normal and abnormal control, assessment and therapy. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987, pp : 1-4

65. STERK P.J., FABBRI L.M., QUANJER P.H., COCKCROFT D.W., O'BYRNE P.M., ANDERSON S.D., JUNIPER E.F., MALO J.L.
Airway responsiveness standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults.
Eur. Respir. J. 1993, 6 (suppl. 16) : 53-83

66. STEVENSON D.D., SIMON R.A.
Sensitivity to ingested metasulfite in asthmatic subjects.
J. Allergy Clin. Immunol. 1981, 68 : 26-32

67. STEVENSON D.D., SIMON R.A.
Sulfites and asthma.
J. Allergy Clin. Immunol. 1984, 74 : 469-472

68. STEVENSON D.D., SIMON R.A.
Lack of cross reactivity between aspirin and sulfite in sensitive asthmatics patients.
J. Allergy Clin. Immunol. 1987, 79 : A257

69. STJERNBERG N., EKLUND A., NYSTROM L., ROSENHALL L., EMMELIN A., STROMOVIST L.H.
Prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in a community in northen Sweden : reaction to environmental and occupational exposure to sulfur dioxyde.
Eur. J. Respir. Dis. 1985, 67 : 41-49

70. TIFFENEAU R., BEAUVALLET M.
Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aérosols. Emploi pour le dépistage, la mesure et le contrôle des insuffisances respiratoires chroniques.
Bull. Acad. Natl. Med. Paris 1945, 129 : 165-168

71. TWAROG F.J., LEUNG D.Y.M.
Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite).
JAMA 1982, 248 : 2030

72. UNTEA G., BERCU G., PARASCHIV M., STEFANESCU I.
Effets physiopathologiques et phénomène d'accoutumance liés à des concentrations atmosphériques excessives d'anhydride sulfureux.
Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Sécur. Soc. 1970, 31 : 481-484

73. VANDENBOSSCHE L.E.G., HOP W.C.J., DE JONGSTE J.C.
Bronchial responsiveness to inhaled metabisulfite in asthmatic children increases with age.
Pediatr. Pulmonol. 1993, 16 : 236-242

74. VIAL T., YEZNIKIAN M., TESTUD F., DESCOTES J.
Les réactions d'intolérance aux sulfites.
Lyon Pharmaceutique 1991, 42 : 365-367

75. WANDERER A.A., SOLOMONS C.
Detection characteristics of a commercially available sulfite detection test (sulfitest) : problems with decreased sensitivity and false negative reactions.
Ann. Allergy 1987, 58 : 41-44

76. WERTH G.E.
Inhaled metabisulfite sensitivity.
J.Allergy Clin. Immunol. 1982, 70 : 143

77. WOODFORD D.M., COUTU R.E., GAENSLER E.A.
Obstructive lung disease from acute sulfur dioxide exposure.
Respiration 1979, 38 : 238-245

78. WOOLCOCK A.J., ANDERSON S.D., PEAT J.K., DU TOIT J.I., ZHANG Y.G., SMITH C.M., SALOME C.M.
Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 143 : 1438-1443

79. WRIGHT W., ZHANG Y.G. SALOME C.M., WOOLCOCK A.J.
Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects : 1) sodium metabisulfite
Am. Rev. Respir. Dis. 1990, 141 : 1400-1404

80. YANG W.H., PURCHASSE E.C.R., RIVINGTON R.N.
Positive skin test and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects.J. Allergy Clin. Immun. 1986, 78 : 443-449

ANNEXES

Annexe I

QUESTIONNAIRE SUR LES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

Lieu de travail : .....

Nom : .....
(nom de famille)
.....
(prenoms)

Adresse : .....
.....
.....

Numero de securité sociale : .....

Jour Mois Année

Date de l'enquête : .....

Date de naissance : .....

Âge : ..... Sexe : .....

Situation de famille : .....

Race : .....

Taille debout .....

Poids : .....

Enquêteur : .....

Poser les questions en respectant strictement la façon dont elles sont rédigées et noter les réponses dans les cases prévues à cet effet (1 = oui ; 2 = non ; ou un code équivalent). En cas de doute sur la réponse à une question, noter « non ».

Préambule

Je vais vous poser quelques questions, qui se rapportent principalement à vos poumons. J'aimerais que vous répondiez simplement par « oui » ou par « non » dans toute la mesure possible.

Toux

1) Est-ce que, en général, vous toussez dès que vous vous éveillez le matin ? ☐

2) Est-ce que, en général, il vous arrive de tousser au cours de la journée ou de la nuit ? ☐

En cas de réponse affirmative à la question 1) ou à la question 2), poser les questions suivantes :

3a) Est-ce que vous toussez la plupart des jours, pendant une période pouvant atteindre 3 mois par an ? ☐

3b) Est-ce que vous toussez surtout un jour précis de la semaine ?☐

3c) En cas de réponse affirmative : quel(s) jour(s) ? .....
.....

Bronchorrhée

4) En général, avez-vous besoin d'expectorer dès que vous vous éveillez le matin ☐

5) En général, avez-vous besoin d'expectorer au cours de la journée ou de la nuit ? ☐

En cas de réponse affirmative aux questions 4) ou 5), poser la question :

6a) Eprouvez-vous ce besoin la plupart des jours, pendant une période pouvant atteindre 3 mois par an ? ☐

En cas de réponse affirmative à la question 6a), poser la question

6b) Depuis combien de temps avez-vous besoin d'expectorer ? ..... ans

QUESTIONNAIRE SUR LES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

Périodes de toux et de bronchorrhée

7a) Au cours des 3 dernières années, vous est-il arrivé de tousser et d'expectorer (de façon plus intense que d'habitude) pendant au moins 3 semaines ? ☐

En cas de réponse affirmative, poser la question :

7b) Est-ce que cela vous est arrivé à plusieurs reprises ? ☐

Sensation de constriction thoracique

8) Avez-vous parfois une sensation d'oppression thoracique ou des difficultés à respirer ? ☐

9) Cela vous arrive-t-il à d'autres moments que lorsque vous êtes enrhumé ? ☐

En cas de réponse affirmative, poser la question « Quand ? » .....

10) Éprouvez-vous cette sensation d'oppression thoracique ou ces difficultés à respirer certains jours particuliers ? ☐

En cas de réponse affirmative, préciser :

a) Seulement au cours des premiers jours suivant la reprise du travail ☐

b) Également un ou plusieurs autres jours ? ☐

c) Seulement d'autres jours ? ☐

En cas de réponse négative à la question 10, poser la question suivante :

11) Vous est-il arrivé d'éprouver cette sensation d'oppression thoracique ou ces difficultés à respirer un ou plusieurs jours particuliers ? ☐

En cas de réponse affirmative, préciser :

a) Seulement au cours des premiers jours suivant la reprise du travail ? ☐

b) Également un ou plusieurs autres jours ? ☐

c) Seulement d'autres jours ? ☐

Dyspnée

Si le sujet est dans l'incapacité de marcher par suite d'une affection autre qu'une cardiopathie ou une pneumopathie, sauter la question 12 et inscrire le chiffre 1 dans la case ci-contre. ☐

12a) Avez-vous du mal à respirer quand vous accélérez le pas en marchant ou quand vous montez une côte légère ? ☐

Dans l'affirmative, poser la question suivante :

12b) Avez-vous du mal à respirer quand vous marchez sur un sol horizontal avec d'autres personnes de votre âge ? ☐

En cas de réponse affirmative, poser les questions suivantes :

12c) Êtes-vous obligé de vous arrêter pour reprendre votre souffle quand vous marchez sur un sol horizontal à votre rythme ? ☐

12d) Est-ce que cette difficulté à respirer est plus prononcée un jour particulier ? ☐

En cas de réponse affirmative, préciser : .....

Pneumopathies

13a) Au cours des 3 dernières années, avez-vous eu une maladie pulmonaire qui vous a obligé à renoncer à vos activités habituelles pendant au moins une semaine ? ☐

En cas de réponse affirmative, poser la question :

13b) Au cours de ces maladies, avez-vous eu besoin d'expectorer plus que d'habitude ? ☐

En cas de réponse affirmative, poser la question :

13c) Avez-vous eu plusieurs maladies de ce type au cours des 3 dernières années ? ☐

Antécédents morbides

Avez-vous déjà :

14a) été opéré ou blessé à la poitrine ? ☐

14b) souffert de troubles cardiaques ? ☐

14c) de bronchite ? ☐

14d) de pneumonie ? ☐

14e) de pleurésie ? ☐

14f) de tuberculose pulmonaire ? ☐

14g) d'asthme bronchique ? ☐

14h) d'autres affections pulmonaires ? ☐

14i) de rhume des foins ? ☐

Tabagisme

15) Est-ce que vous fumez ? ☐

(noter « oui » si l'usage régulier du tabac remonte à au moins un mois)

En cas de réponse négative à la question 15, poser la question :

16) Avez-vous déjà fumé ? ☐

(Noter « non » si l'intéressé n'a jamais fumé en moyenne, sur une année complète, une cigarette par jour ou 30 grammes de tabac par mois)

Quel âge aviez-vous quand vous avez arrêté ? .....

En cas de réponse affirmative aux questions 15 ou 16, indiquer ci-après les chiffres de consommation :

	Quantité de tabac fumé	
	Actuellement	*Avant d'arrêter*
Cigarettes/jour (en moyenne, week-ends compris)	.....	.....
Grammes de tabac/semaine (cigarettes roulées à la main)	.....	.....
Grammes de tabac/semaine (pipe)	.....	.....
Cigares/semaine (petits ou gros)	.....	.....

QUESTIONNAIRE SUR LES SYMPTÔMES RESPIRATOIRES

Profession

(Indiquer sur les lignes en pointillé pendant combien d'années le sujet a travaillé dans la branche d'industrie correspondante.)

17) Avez-vous travaillé à un poste où vous étiez exposé à la poussière? ..... ☐

18) Dans une houillère? ..... ☐

19) Dans une autre mine? ..... ☐

20) Dans une carrière? ..... ☐

21) Dans une fonderie? ..... ☐

22) Dans une poterie? ..... ☐

23) Dans une usine de traitement du coton, du lin ou du chanvre? ..... ☐

24) Dans une activité où vous étiez en contact avec de l'amiante? ..... ☐

25) Dans un autre emploi comportant une exposition à la poussière? ..... ☐

En cas de réponse affirmative, préciser .....
.....

26) Vous est-il arrivé d'être régulièrement exposé à un gaz irritant ou à des vapeurs chimiques? ..... ☐

En cas de réponse affirmative, donner des détails sur la nature de l'exposition et sa durée
.....
.....

Annexe II

Intolérance aux sulfites: grille anamnestique

(Consultation de Pneumo-allergologie / Docteur VALLON, service du Professeur GUERIN
Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon)

Les metabisulfites correspondent au code européen E 220 à E 227. Ils ont pour nom chimique: anhydride sulfureux ou disulfites ou pyrosulfites ou métabisulfites (MBS) ou bisulfites de potassium - sodium - calcium

Initiale du Nom Prénom: Age: Sexe: M-cul-
Profession:
Adresse:
Téléphone:

I-MOTIF DE LA CONSULTATION (Manifestations cliniques)

	OUI	NON
* Cutanées		
-Urticaire		
-Oedème		
-Eczema		
-Autres		
* Respiratoires et oculaires:		
-Conjonctivite		
-Rhinite		
-Prurit nasal et/ou oculaire		
-Polypose nasale		
-Asthme		
-Autres		
* Manifestations anaphylactiques:		
-Malaise post-prandial		
-Choc anaphylactique		
-Prurit et/ou éruption généralisée		
-Oedème de Quincke		
-Aggravation asthme ou rhinite après corticoïdes injectables ou en aerosols		
* Manifestations diverses:		
-troubles digestifs		
-migraines		
-arthralgies		
-myalgies		
-Autres:		
-manifestation de type vaso-moteur		
-cephalées rhinogènes		

II-ANAMNESE

* Antécédents familiaux d'atopie

-asthme	
-rhinoconjonctivite	
-conjonctivite	
-urticaire	
-oedème de Quincke	
-eczema	

* Antécédents de candidose

OUI	NON

* Ancienneté des manifestations

* Gravité des manifestations.

Faible ☐ Modérée ☐ Sévère ☐ Grave ☐

* Intolérance médicamenteuse (Rhinite - Asthme - Urticaire - Eczema - seulement)

	OUI	NON	Précisez
-Aspirine			
-AINS			
-Anesthésiques locaux			
-Produits de contraste iodés			
-Médicaments contenant			
des parabens			
des benzoates			
des colorants			
des sulfites			
-Antibiotiques			
-Corticoïdes			
-Analgésiques			
-Autres			

* Allergie alimentaire

-Boissons alcoolisées - soda			
-Produits déshydratés sous cellophane			
-Colorants			
-Autres conservateurs			
-Autres:			

* Dermite de contact

-Cosmétiques			
-Topiques médicamenteux			
-Autres:			

* Aggravation des signes respiratoires par la pollution

OUI ☐ NON ☐

* Traitements suivis

III-ENQUETE ALIMENTAIRE

* Aliments susceptibles d'être riches en sulfites

	OUI	NON	Précisez
-Boissons alcoolisées			
-Boissons non alcoolisées			
-Poissons, crustacés, crevettes			
-Plats cuisinés			
-Fruits et légumes déshydratés			
-Conserves			
-Raisins, Pommes, poires, fruits frais et légumes crus			
-Fruits et légumes sous cellophane			
-Confiserie (confitures - bonbons)			
-Condiments (cornichons, vinaigre, moutarde)			
-Consommation importante de surgelés			
-Fruits secs			
-The, café instantanés			
-Biscuiteries (apporter emballages)			
-Mélanges pour apéritif			

* Repas au restaurant

quotidien ☐ fréquent ☐ rare ☐

* Déséquilibre alimentaire

OUI ☐ NON ☐

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 15

Chapitre I :

L'HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE (HRB) 18

1 - HRB : DEFINITIONS ET HISTORIQUE 19

2 - MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HRB 21

2.1 - Le système nerveux autonome 21

2.1.1 - Fibres nerveuses afférentes 22

2.1.2 - Fibres nerveuses efférentes 24

2.1.2.1 - Le système nerveux parasympathique cholinergique 24

2.1.2.2. - Le système nerveux sympathique adrénergique 25

2.1.2.3 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique excitateur ($NANC_e$) 27

2.1.2.4 - Le système nerveux non adrénergique non cholinergique inhibiteur (NANCi) 29

2.2 - Les médiateurs chimiques 30

2.2.1 - Les médiateurs primaires 33

2.2.2 - Les médiateurs secondaires 34

2.2.3 - Hypersensibilité immédiate et inflammation 36

3 - SULFITES ET HYPERREACTIVITE BRONCHIQUE 37

3.1 - Composition chimique et propriétés 39

3.1.1 - Chimie 39

3.1.2 - Propriétés 41

3.2 - Sources d'exposition aux sulfites 43

3.2.1 - Alimentaire 43

3.2.2 - Médicamenteuse 47

3.2.3 - Atmosphérique 47

3.2.4 - Professionnelle 48

3.3 - Pathologies induites par les sulfites 49

3.3.1 - En allergologie 49

3.3.2 - Effets toxiques 52

3.3.2.1 - Intoxications aiguës 52

3.3.2.2 - Intoxications subaiguës 54

3.3.2.3 - Intoxications chroniques 54

3.4 - Asthme avec hypersensibilité aux sulfites 57

3.4.1 - Introduction 57

3.4.2 - Mécanismes physiopathologiques de l'asthme avec hypersensibilité aux sulfites 58

3.4.2.1 - Le mécanisme réaginique 58

3.4.2.2 - Relargage non immunologique de médiateurs mastocytaires 59

3.4.2.3 - Bronchoconstriction liée au SO_2 inhalé par hyperréactivité bronchique 59

3.4.2.4 - Déficit en sulfite oxydase 60

3.4.2.5 - Hypothèses récentes 61

3.4.3 - Signes évocateurs d'un asthme avec hypersensibilité aux sulfites 63

3.4.4 - Diagnostic positif 66

3.4.4.1 - Apport des tests cutanés 67

3.4.4.2 - Tests de provocation bronchique par voie orale 67

3.4.4.3 - Régime d'éviction des sulfites 69

3.4.4.4 - Test de réintroduction des sulfites 70

3.4.4.5 - Test de provocation bronchique aux sulfites inhalés 70

3.4.5 - Traitement 70

3.4.5.1 - Régime d'éviction 70

3.4.5.2 - Le traitement médicamenteux 72

4 - METHODES D'EXPLORATION DE L'HRB 73

4.1 - Conditions de mesure 73

4.1.1 - Sécurité du patient 73

4.1.2 - Contre-indications 74

4.1.3 - Standardisation des tests 75

4.1.3.1 - Mesure de la fonction ventilatoire 75

a - Mesure de la résistance des voies aériennes 76

b - Mesure des débits expiratoires maximaux 80

c - Choix de l'indice d'obstruction 81

4.1.3.2 - Critères d'arrêt et de signification 84

4.2 - Différents tests de provocation 87

4.2.1 - En pratique clinique 87

4.2.1.1 - Histamine et métacholine 87

4.2.1.2 - Acétylcholine 87

4.2.1.3 - Exercice 88

4.2.1.4 - Hyperventilation isocapnique d'air sec et/ou froid 89

4.2.1.5 - Stimuli hypo- ou hyperosmolaires 89

4.2.1.6 - Inhalation d'allergènes 90

4.2.1.7 - Sensibilisants professionnels 90

4.2.2 - Tests de provocation expérimentaux 90

Chapitre II : ETUDE EXPERIMENTALE 92

1 - MISE AU POINT DU TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE AU METABISULFITE DE SODIUM INHALE 93

1.1 - Objectifs 93

1.2 - Matériel 94

1.2.1 - Le produit utilisé 94

1.2.2 - Le matériel de nébulisation 94

1.2.3 - Les mesures de l'obstruction bronchique 95

1.3 - Méthode 96

1.3.1 - Conditions d'entrée dans l'étude 96

1.3.2 - Populations étudiées 96

1.3.3 - Contre-indications à la réalisation du test 99

1.3.4 - Interrogatoire, examen clinique et tests cutanés 100

1.4 - Standardisation du test de provocation bronchique au MBS de sodium inhalé 101

1.4.1 - EFR à l'état basal 101

1.4.2 - Inhalation de diluant 101

1.4.3 - Inhalation de solutions de MBS de sodium 102

1.4.4 - Critères d'arrêt du test de provocation 102

1.4.5 - Calcul de la PD_{100} RVA métabisulfite et/ou de la PD_{20} VEMS métabisulfite 103

1.4.6 - Traitement du bronchospasme induit lors du test de provocation au MBS de sodium 103

1.5 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine 104

2 - EVALUATION DU TEST AU MBS DE SODIUM INHALE SUR QUATRE GROUPES DE SUJETS : RESULTATS 105

2.1 - Caractéristiques et résultats des tests 105

2.2 - Analyse statistique globale 123

2.3 - Analyse individuelle 127

2.3.1 - Caractéristiques de base 127

2.3.2 - Test de provocation au MBS de sodium 129

2.3.3 - Test de provocation bronchique à l'acétylcholine 132

2.3.4 - Comparaison des deux tests de provocation bronchique 134

Chapitre III : DISCUSSION 138

CONCLUSION 148

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 150

ANNEXES 166

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 66

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le métabisulfite (MBS) de sodium, largement employé comme additif dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, est responsable par ingestion ou par inhalation de crises d'asthme.

Pour l'étude de l'hyperréactivité bronchique non spécifique, un test de provocation bronchique aux MBS de sodium inhalé a été mis au point et validé chez 26 sujets (huit témoins, huit atopiques non asthmatiques, cinq asthmatiques et cinq bronchitiques chroniques).

Avec des doses doublantes de MBS jusqu'à un maximum de 614,4 µg, les témoins ne présentent aucune réactivité, 80 p.100 des asthmatiques doublent leur résistance des voies aériennes de base, ainsi que 37,5 p.100 des atopiques non asthmatiques.

L'absence de réactivité à ce test des patients bronchitiques chroniques pourrait permettre la distinction entre asthmatiques et patients bronchopneumopathes chroniques obstructifs non asthmatiques.

Un protocole simplifié avec l'étude de populations plus importantes devra être mis en place afin de vérifier les résultats de cette étude préliminaire.

MOTS-CLES

- test de provocation bronchique
- métabisulfite inhalé
- hyperréactivité bronchique
- asthme
- bronchopneumopathie chronique obstructive

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
300