

Pr Alain Didier
Dr Élise Noel-Savina

L'inflammation des voies aériennes distales dans **l'asthme**

Questions-Réponses



L'inflammation des voies aériennes distales dans l'asthme

Introduction

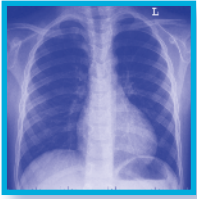
L'inflammation des voies aériennes distales dans l'asthme : comment l'évaluer, quelles conséquences cliniques et thérapeutiques ?

■ L'asthme est le plus souvent associé à la présence d'une inflammation chronique des voies aériennes. Celle-ci concerne aussi bien les bronches de gros calibres que les voies aériennes les plus distales. Ces voies aériennes distales, habituellement définies par un diamètre interne de moins de 2 mm, pourraient contribuer à hauteur de 50 à 90 % aux résistances au débit aérien, c'est dire leur importance potentielle dans l'asthme, prototype de maladie obstructive bronchique.

Longtemps laissées pour compte du fait de leurs difficultés d'exploration, les voies aériennes distales connaissent depuis plusieurs années un regain d'intérêt pour trois principales raisons :

- la possibilité d'approcher leur dysfonctionnement par différentes techniques plus ou moins sophistiquées, invasives ou non ;
- la démonstration de leur rôle dans l'expression clinique de la maladie asthmatique y compris chez des patients n'ayant pas d'atteinte obstructive évidente des voies aériennes de plus gros diamètre ;
- la possibilité, en thérapeutique, de cibler directement les voies aériennes distales, longtemps considérées comme inaccessibles aux traitements inhalés, grâce aux avancées technologiques dans le domaine des dispositifs d'inhalation et des process de fabrication de particules extra fines.

■ Cet ouvrage, conçu sous la forme de questions/réponses autour de ces trois grands chapitres, a pour objectif de proposer aux cliniciens s'intéressant à la prise en charge de l'asthme une synthèse des données scientifiques actuellement disponibles sur le sujet tout en soulignant que les voies aériennes distales n'ont pas encore dévoilées tous leurs secrets.



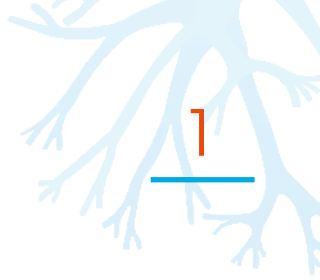
Sommaire

Auteurs

- Pr Alain Didier
- Dr Élise Noel-Savina

Pôle des Voies Respiratoires
Hôpital Larrey, CHU de Toulouse

1	La mesure de la fonction respiratoire fait-elle toujours partie de l'évaluation du contrôle de l'asthme ?	4
2	Qu'apporte la mesure de la fonction respiratoire lorsque les symptômes sont contrôlés ?	7
3	Qu'apporte la mesure de la fonction respiratoire lorsque les symptômes sont partiellement ou non contrôlés ?	9
4	Dans l'arbre respiratoire qu'appelle-t-on précisément voies aériennes distales ?	10
5	Quelles sont les techniques d'exploration fonctionnelle permettant de dépister l'atteinte des voies aériennes distales chez l'asthmatique ?	12
6	Peut-on évaluer l'inflammation des voies aériennes distales par d'autres techniques que les explorations fonctionnelles respiratoires ?	17
7	L'atteinte des voies aériennes distales est-elle fréquente chez l'asthmatique ?	20
8	L'atteinte des voies aériennes distales correspond-elle à un phénotype particulier de l'asthme ?	21
9	Peut-il exister une atteinte des voies aériennes distales sans perturbation des voies aériennes de plus gros calibre chez l'asthmatique ?	23
10	Quelles sont les conséquences de l'inflammation des voies aériennes distales sur le contrôle de l'asthme ?	24
11	L'atteinte des voies aériennes distales favorise-t-elle les exacerbations de l'asthme ?	26
12	Quelles sont les conséquences de l'atteinte des voies aériennes distales sur les symptômes d'asthme à l'exercice ?	27
13	Quel est l'impact de la pollution atmosphérique sur les voies aériennes distales ?	29
14	Quelles sont les conditions nécessaires pour qu'un traitement inhalé atteigne les voies aériennes distales ?	31



La mesure de la fonction respiratoire fait-elle toujours partie de l'évaluation du contrôle de l'asthme ?

■ La notion d'évaluation de la sévérité de l'asthme apparue dans les premières recommandations de prise en charge de l'asthme à la fin des années 90, sans disparaître complètement, s'est estompée au profit du concept de contrôle de l'asthme. Celui-ci, mis en avant en France, dans les recommandations de suivi du patient asthmatique proposées en 2004 par la Haute Autorité de Santé (HAS) (1) puis dans les recommandations internationales GINA à partir de 2006 est défini par la présence ou l'absence, de certains critères essentiellement cliniques qui apprécient l'activité de la maladie sur les quelques semaines (de 1 semaine à 3 mois) précédant la consultation.

■ Le contrôle est décliné en trois stades : bien, partiellement ou non contrôlé pour GINA, optimal, acceptable ou inacceptable pour l'HAS (1, 2). Ce concept plus facile à appréhender pour les praticiens et plus adapté à la pratique, permet de s'affranchir du traitement en cours et d'intégrer la notion essentielle de suivi de l'asthmatique. En effet, en fonction du niveau de contrôle, le traitement en cours, s'il y en a un, sera modifié dans le sens d'une augmentation (non contrôlé ou contrôle inacceptable) d'un maintien voire d'une diminution dans les autres cas. L'évaluation du contrôle de l'asthme a pour objectif d'évaluer la situation d'un asthmatique vu en consultation. Elle est essentielle pour initier ou adapter un traitement de fond et proposer un suivi régulier de la maladie (1).

■ Les critères proposés pour évaluer le contrôle de l'asthme comportent, dans les recommandations HAS de 2004 (1) et dans les recommandations internationales GINA jusqu'en 2013, à la fois la recherche de symptômes et la mesure de paramètres fonctionnels simples (DEP et/ou VEMS) (Tableau I).

■ Cependant, à partir de 2014, les nouvelles versions des recommandations GINA proposent une évaluation du contrôle qui comporte d'une part l'évaluation des symptômes (A) et d'autre part la recherche de facteurs de risque d'évolution défavorable au premier rang desquels la fonction respiratoire (B) (Tableau II) (2). Cette proposition peut surprendre les médecins pneumologues, fortement attachés à la mesure des paramètres fonctionnels respiratoires dans le suivi de l'asthme. Elle répond néanmoins à une certaine logique, à savoir que l'évaluation des symptômes peut être faite par tout médecin alors que la mesure du souffle nécessite de disposer d'un minimum

d'appareillage. Or, en pratique la grande majorité des asthmatiques sont suivis en médecine générale par des praticiens qui, le plus souvent, n'ont pas d'appareil de mesure des paramètres fonctionnels.

Loin d'être réductrice, cette proposition souligne la valeur pronostique de la mesure du souffle en termes d'évaluation du risque évolutif de la maladie, et renforce donc la nécessité de s'y intéresser régulièrement que ce soit initialement ou dans le suivi.

Paramètres	Fréquence ou valeur moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)
1. Symptômes diurnes	< 4 jours / semaine
2. Symptômes nocturnes	< 1 nuit / semaine
3. Activité physique	Normale
4. Exacerbations	Légères*, peu fréquentes
5. Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6. Utilisation de β 2-mimétiques d'action rapide	< 4 doses / semaine
7. VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8. Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

*Exacerbation légère : exacerbation gérée par le patient, ne nécessitant qu'une augmentation transitoire (pendant quelques jours) de la consommation quotidienne de β 2-mimétique d'action rapide.

Tableau I : Évaluation du contrôle de l'asthme selon l'HAS (1).

■ Le contrôle est classé en 3 niveaux (1) :

- **Contrôle inacceptable**
 - non satisfaction d'un ou plusieurs critères de contrôle.
- **Contrôle acceptable**
 - lorsque tous les critères de contrôles sont satisfaits.
- **Contrôle optimal qui correspond à deux situations**
 - soit stricte normalité des critères de contrôle, le patient est alors asymptomatique ;
 - soit obtention, dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis entre le degré de contrôle, l'acceptation du traitement et la survenue éventuelle d'effets secondaires du traitement.



A. Contrôle des symptômes Dans les 4 dernières semaines, le patient a-t-il eu ?			
Niveau de contrôle de l'asthme			
	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Des symptômes d'asthme plus de 2 fois/ semaine Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Aucun item coché	1 ou 2 items cochés	3 ou 4 items cochés
Des réveils nocturnes liés à l'asthme Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Des prises de traitement de secours plus de 2 fois/ semaine Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
Une limitation des activités liées à l'asthme			

B. Facteurs de risque d'évolution défavorable
<ul style="list-style-type: none"> ■ Évaluer la présence de facteurs de risque lors du diagnostic et du suivi ■ Mesurer le VEMS à la mise en place du traitement, après 3 à 6 mois de traitement de fond pour évaluer la meilleure valeur personnelle du patient, puis régulièrement lors du suivi pour évaluer les risques futurs. <p>Évaluer les risques du patient concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Les exacerbations ■ La constitution d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) fixé ■ La présence d'effets secondaires des médicaments

Tableau II : Évaluation du contrôle de l'asthme adapté de GINA (2).

Références

1. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Septembre 2004. www.HAS.fr
2. Global initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for Asthma Management and prevention (updated 2016); Available from: <http://www.ginasthma.com>

Qu'apporte la mesure de la fonction respiratoire lorsque les symptômes sont contrôlés ?

■ La mesure de la fonction respiratoire est un élément important de l'évaluation de l'asthme que ce soit initialement soit au cours du suivi de la maladie (cf. question 1). Lorsque les symptômes évalués par le questionnaire GINA (Tableau II, question 1) sont bien contrôlés, la mesure de la fonction respiratoire reste nécessaire (1, 2). En effet, l'évaluation des symptômes est subjective et il est démontré que certains patients asthmatiques perçoivent mal l'obstruction bronchique, de ce fait la corrélation entre les symptômes et la fonction est souvent assez mauvaise chez l'adulte comme chez l'enfant (3, 4).

■ Enfin, selon les recommandations GINA (1), la mesure des paramètres fonctionnels respiratoires fait partie de l'évaluation des risques futurs d'exacerbation et/ou de constitution d'un trouble ventilatoire obstructif fixé chez les patients asthmatiques. Ainsi la **fonction ventilatoire doit être prise en compte au même titre que les symptômes dans la décision de modifier ou pas le traitement de fond en cours.**

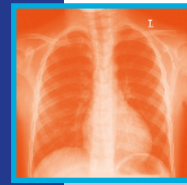
Lorsque les symptômes sont contrôlés depuis plus de 3 mois, la question se pose de diminuer éventuellement le niveau du traitement en cours et en particulier la dose quotidienne de corticoïde inhalée (1). Cette décision sera confortée si la fonction respiratoire est normale.

■ À l'inverse, si le VEMS reste perturbé, pourra se discuter :

- soit le maintien du traitement à l'identique jusqu'à la prochaine évaluation ;
 - soit une augmentation du niveau de thérapeutique pour rechercher un éventuel bénéfice fonctionnel et/ou une diminution du risque d'exacerbation.
- Néanmoins, chez un patient asymptomatique, cette décision de majoration du niveau de traitement de fond n'est concevable qu'avec la compréhension par le patient des objectifs recherchés et sous réserve de l'absence d'effets secondaires du traitement. La spirométrie permettant la mesure du VEMS est la technique la plus utilisée dans le suivi de l'asthmatique (2).

■ La mesure d'autres paramètres évaluant l'atteinte des voies aériennes distales (VAD) (voir question 5) comme la distension thoracique, le débit expiratoire maximal médian (DEMM 25-75), la différence entre la capacité vitale lente (CVL) et la capacité vitale forcée (CVF), n'est pas systématiquement réalisée ni recommandée (2).

■ Cependant certaines études ont montré qu'un pourcentage important de patients asthmatiques avait des anomalies évocatrices d'une atteinte des VAD en l'absence d'obstruction bronchique définie par un VEMS < 80 % et un rapport VEMS/CVF < 70 % (5, 6). Ces anomalies pourraient correspondre à un phénotype particulier de l'asthme caractérisé par une dysfonction des voies aériennes distales et des difficultés plus importantes à contrôler la maladie, ce qui pourrait inciter à une certaine prudence dans la décroissance thérapeutique même en cas de contrôle satisfaisant des symptômes (7).



Références

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for Asthma Management and prevention (updated 2016); Available from: <http://www.ginasthma.com>
2. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. Accessible en ligne : <http://splf.fr/documents/les-recommandations-splf/>
3. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM *et al.* Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-15.
4. Schifano ED, Hollenbach JP, Cloutier MM. Mismatch between asthma symptoms and spirometry: implications for managing asthma in children. *J Pediatr.* 2014; 165(5):997-1002.
5. Jain VV, Abeje B, Bashir MH *et al.* Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and demographic variables in adult asthma. *J Asthma* 2013; 50(6):600-5.
6. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* 2013;107(11):1667-74.
7. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(6):497-506.

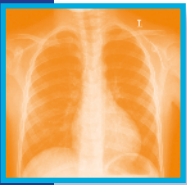
Qu'apporte la mesure de la fonction respiratoire lorsque les symptômes sont partiellement ou non contrôlés ?

■ La mesure de la fonction respiratoire est d'autant plus importante dans cette situation. En effet, l'existence de perturbations persistantes du VEMS, concordantes avec le contrôle partiel ou insuffisant des symptômes est un élément supplémentaire en faveur d'un niveau thérapeutique trop faible. Ceci incite donc à majorer le traitement de fond en accord avec la stratégie par paliers proposée dans les recommandations françaises ou internationales GINA (1, 2). Bien évidemment cette augmentation du niveau thérapeutique ne sera proposée qu'après vérification de l'observance, de la prise correcte du ou des dispositifs d'inhalation et du contrôle optimal de l'environnement et des comorbidités.

■ À l'inverse la constatation d'un VEMS proche de la normale alors que la symptomatologie est partiellement ou non contrôlée incite à rechercher des diagnostics différentiels au premier rang desquels figurent la dysfonction des cordes vocales et le désentraînement à l'exercice. Par ailleurs, dans cette situation l'évaluation des VAD par l'une des techniques mentionnées à la question 5 et notamment, en pratique, par la réalisation d'une pléthysmographie avec recherche de distension peut être informative (3). En effet, la mise en évidence de critères fonctionnels évoquant une atteinte des VAD en l'absence d'obstruction bronchique définie par la diminution du VEMS au dessous de 80 % de la théorique et un rapport VEMS/CVF < 0,7 incite à reconsidérer le traitement en cours pour mieux cibler les VAD (4). Cette stratégie nécessite bien sûr une réévaluation ultérieure dans les 3 à 6 mois de la symptomatologie clinique et des paramètres fonctionnels respiratoires.

Références

1. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Septembre 2004. www.HAS.fr
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for Asthma Management and prevention (updated 2015); Available from: <http://www.ginasthma.com>
3. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. Accessible en ligne : <http://splf.fr/documents/les-recommandations-splf/>
4. Van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3):646-57.



Dans l'arbre respiratoire, qu'appelle-t-on précisément voies aériennes distales ?

- L'arbre respiratoire comprend les voies aériennes supérieures "espace mort anatomique", (le nez, le nasopharynx, la bouche, l'oropharynx, le larynx), la trachée, les bronches, les bronchioles et enfin les alvéoles pulmonaires.
- Les voies aériennes distales (VAD) concernent les bronches dont le diamètre interne est inférieur à 2 mm, soit au-delà de la 8^e génération bronchique (1).
- Elles comprennent les dernières bronches cartilagineuses jusqu'aux canaux alvéolaires. Elles sont constituées de 10 à 16 générations de bronchioles membraneuses conductrices de diamètre décroissant, celles-ci sont différentes des bronches par leur absence de cartilage et de glande, une musculature plus épaisse et un épithélium fin cylindrique simple. Cette musculature possède un versant interne sensible aux agents véhiculés par le passage de l'air et un versant conjonctif externe comprenant les réseaux vasculaires bronchique et pulmonaire, les lymphatiques et l'implantation des cloisons alvéolaires. S'en suivent trois générations de bronchioles respiratoires où commencent à apparaître des opercules alvéolaires et la musculature à disparaître jusqu'à atteindre les alvéoles.
- La description de ces petites voies aériennes chez l'asthmatique est issue d'études de pièces opératoires chirurgicales, de pièces d'autopsies post-mortem ou de biopsies trans-bronchiques. Ces études ont permis de mettre en évidence que l'intégralité de l'arbre bronchique est concernée par l'atteinte inflammatoire spécifique de l'asthme et non seulement les grosses bronches comme ce qui avait pu être décrit auparavant. Une atteinte identique à celles des grosses bronches (mieux connue et mieux décrite) chez le patient asthmatique est retrouvée au niveau des VAD, avec des modifications structurales similaires mais avec une inflammation qui semble plus sévère (2).
- Les lésions élémentaires des voies aériennes distales sont d'interprétation délicate par l'anatomopathologiste du fait de l'existence de nombreux facteurs de distorsion.
- Dans l'asthme, les lésions des VAD gardent des similitudes avec les atteintes des bronches: l'inflammation chronique est responsable de l'augmentation de l'épaisseur de la paroi par hyperplasie épithéliale mucosécrétante, le

chorion est œdématisé, congestif et chargé de polynucléaires éosinophiles, et la musculature est hypertrophiée, et en phase aiguë on peut retrouver une rétention de mucus provenant d'aval (1).

- Le recrutement des cellules inflammatoires, en particulier des éosinophiles ou des lymphocytes T, est ainsi également retrouvé dans les VAD. Les réactions inflammatoires médiées par les IgE sont elles aussi mises en évidence au niveau des VAD. Ces anomalies retrouvées au niveau des VAD recouvrent au total une surface plus élevée que la surface atteinte des grosses bronches, ce qui en souligne l'importance chez les patients asthmatiques (2).
- Lors de la respiration, le système respiratoire doit lutter contre des forces résistives, notamment celles secondaires au passage de l'air dans les voies aériennes. Cette résistance est proportionnelle au diamètre des voies aériennes, existe à l'inspiration et à l'expiration, et est normalement faible chez le sujet sain. Pour ce qui concerne les voies aériennes inférieures, cette résistance est liée au passage de l'air à l'expiration. Les voies aériennes dont le diamètre est inférieur à 2 mm ne contribuent qu'à seulement 10 % de cette résistance des voies aériennes totales car la diminution du diamètre est compensée par l'augmentation de la surface de section totale et le faible débit aérien (2).
- Chez les patients asthmatiques, la résistance correspondant aux voies aériennes distales peut être nettement plus importante et représenter près de 50 à 90 % de la résistance totale des voies aériennes (2).
- La signification clinique de l'atteinte de cette partie de l'arbre bronchique est encore non précise mais il semblerait qu'un mauvais contrôle de l'inflammation au niveau de ces PVA contribue au déclin de la fonction respiratoire et au remodelage des voies aériennes (2).

Références

1. Kambouchner M. Voies aériennes distales : histologie normale et lésions anatomopathologiques. *Rev Mal Resp*. Vol 30, Issue 4. 2013; 286-301.
2. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84(1):4-11.



Quelles sont les techniques d'exploration fonctionnelle permettant de dépister l'atteinte des voies aériennes distales chez l'asthmatique ?

L'atteinte des VAD peut se traduire par différents phénomènes : le remodelage bronchique, l'augmentation des résistances ou de l'obstruction, l'inflammation, la présence d'air piégé ou encore une ventilation inhomogène.

Ainsi différentes techniques d'explorations ont été évaluées, chacune ciblant l'un des mécanismes mis en cause et chacune ayant certaines limites. À l'heure actuelle, aucune de ces explorations n'est complètement spécifique des VAD dans l'asthme.

■ La spirométrie

• Les débits

Le VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) et le DEP (Débit Expiratoire de Pointe) ne sont pas des bons marqueurs de l'atteinte des VAD. Les grosses bronches ont principalement une influence sur le début de l'expiration, à l'inverse des petites qui interviennent en fin d'expiration.

Ainsi lorsque le VEMS est normal mais que le débit expiratoire maximal médian (DEMM) entre 25 et 75 % de la CVF (Capacité Vitale Forcée) (DEMM 25-75) est diminué, ou encore que les débits expiratoires moyens à 50 % ou à 75 % de la CVF (DEM 50 ou DEM 75) sont diminués, la courbe débit-volume est concave vers le haut, l'atteinte serait alors principalement située au niveau des VAD (2).

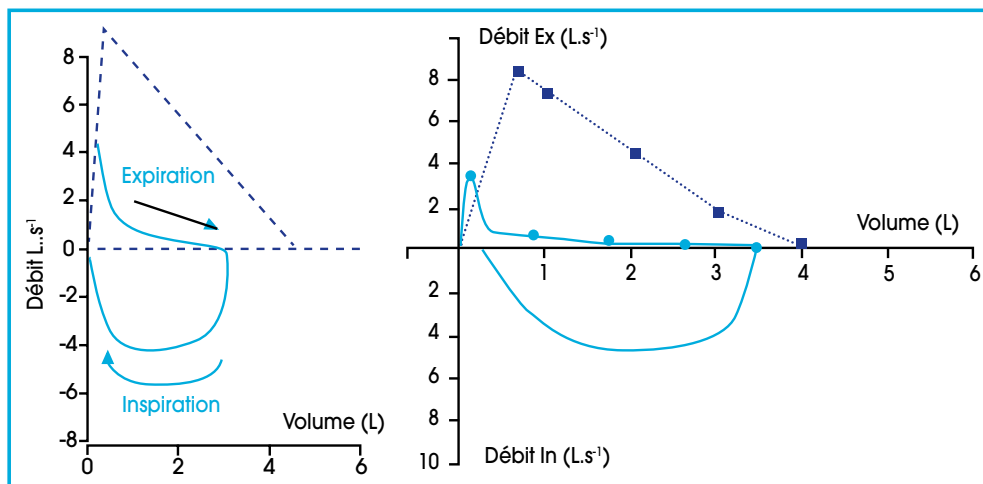


Figure 1 : Courbe débit-volume concave vers le haut suggérant une atteinte des VAD (12).

Mais aucune étude n'a confirmé le lien anatomo-pathologique entre l'atteinte des VAD et ces anomalies fonctionnelles respiratoires. Les débits instantanés mesurés dans la deuxième partie de l'expiration forcée décriraient ainsi la partie des voies aériennes au-delà des premières bifurcations bronchiques. Leur diminution résulterait d'une obstruction plus distale, sans qu'on puisse affirmer qu'elle concerne spécifiquement les bronches de petit calibre.

L'évaluation de ces débits "effort-indépendant" est la mesure la plus citée dans la littérature pour évaluer l'obstruction des VAD. Ces mesures sont d'une grande variabilité et la limite inférieure de la normale est donnée à 60 % des valeurs théoriques. Par ailleurs ces mesures ne sont pas spécifiques d'une atteinte des VAD pour un individu donné et cette interprétation ne peut se faire que si la CVF est normale. Le DEMM 25-75 est en effet une mesure très variable, moins reproductible d'autant plus que le VEMS est d'interprétation difficile si la CVF est abaissée ou augmentée (1).

La mesure du DEMM 25-75 peut par ailleurs être trompeuse avec un nombre non négligeable de faux positifs et de faux négatifs. Ces mesures sont un témoin d'une réduction de calibre mais en aucun cas de la cause de réduction de calibre.

L'étude de la réversibilité post- β_2 , qui affirme au plan fonctionnel la maladie asthmatique sur la variation du VEMS, n'est pas applicable sur ces débits effort-indépendant en raison notamment de la variabilité intrinsèque de la mesure (2).

Les recommandations françaises (3) ne plaident d'ailleurs pas en faveur de l'utilisation du DEMM 25-75 avant ou après bronchodilatateur comme critère de diagnostic d'asthme ni comme critère de réversibilité.

Malgré ces inconvénients majeurs, la plupart des études voulant tester l'efficacité sur les VAD utilisent ces valeurs comme critères de jugement.

• La différence entre CVF-CVL

La différence entre la capacité vitale lente (CVL) et la CVF serait un témoin de la compression dynamique des voies aériennes, de la dysfonction des VAD ou de la perte de la rétraction élastique du parenchyme.

L'étude menée par Cohen (4) ne s'applique pas aux patients asthmatiques, elle porte sur l'atteinte des VAD chez des patients présentant une bronchiolite oblitérante après transplantation pulmonaire. Ces patients comparés à ceux ne présentant pas cette complication de la transplantation présentent un rapport CVF/CVL statistiquement significativement plus abaissé dans le suivi sans modification sur le VEMS. La décroissance de ce ratio semble évoluer parallèlement à la décroissance du DEMM 25-75 lors d'atteinte des voies distales. Ce marqueur reste tout de même non validé dans l'asthme et la baisse du ratio dans l'étude reste très modeste (< -5 % en 2 ans).

■ La pléthysmographie

Certaines études suggèrent un lien entre la distension thoracique et l'atteinte des VAD. Celle-ci serait secondaire à une limitation des débits expiratoires, à la fermeture précoce des VAD, à l'activité des muscles inspiratoires en fin d'expiration ou encore à la diminution de l'élasticité pulmonaire (5).

Le rapport VR/CPT pourrait ainsi être un témoin de cette atteinte spécifique. La distension thoracique correspond à une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et débute par une augmentation du volume résiduel (VR) et donc une augmentation du rapport du volume résiduel à la capacité pulmonaire totale (VR/CPT). Elle est ensuite suivie d'une augmentation de la capacité pulmonaire totale.

■ La technique de rinçage à l'azote

Pour explorer les VAD de manière non invasive, Bourdin *et al.* (6) ont fait appel à la technique de rinçage à l'azote : 24 asthmatiques à VEMS normal ont été comparés à 24 sujets sains. Ils ont mesuré en continu, lors de l'expiration de la CPT au VR, le contenu en azote dans le gaz expiré. En cas d'obstruction distale, la fermeture des VAD est précoce, les alvéoles ne sont plus ventilés et l'oxygène pur chasse l'azote des alvéoles. Par conséquent, plus l'obstruction est sévère, plus le temps de rinçage est plus long. L'étude met en évidence une augmentation du volume de fermeture et du plateau alvéolaire chez les patients asthmatiques et ce d'autant plus que l'asthme est non contrôlé ou sujet aux exacerbations.

■ La mesure directe des pressions intrabronchiques sous contrôle endoscopique

La mesure des résistances périphériques pulmonaires peut être réalisée, principalement en recherche, en mesurant par voie endobronchique les résistances des voies aériennes proximales en utilisant un micromanomètre bloqué au niveau d'une bronche segmentaire introduit par le canal opérateur d'un endoscope et en soustrayant cette mesure à la pression transpulmonaire mesurée par l'intermédiaire d'un ballonnet œsophagien.

Les résistances directement mesurées chez les patients asthmatiques sont, de base, plus élevées que celles des patients non asthmatiques, et lors de test de provocation par métacholine celles-ci augmentent significativement plus que chez les sujets sains (7).

■ La mesure des résistances bronchiques par oscillations

La technique des oscillations consiste à appliquer au cours d'un cycle ventilatoire des variations de pression périodiques qui entraînent des variations du débit respiratoire. La relation entre ces variations de pression et de débit permet de mesurer les résistances du système respiratoire.

Sont ensuite séparées deux composantes :

- **la Résistance (Rrs)** : pression et débit sont en phase. Les Rrs à basse fréquence explorent les bronches proximales et surtout les VAD, les hautes fréquences explorant exclusivement les voies aériennes proximales. Cavalcanti *et al.* ont utilisé les Rrs à basse fréquence pour étudier la susceptibilité des VAD à la métacholine chez l'asthmatique avec une corrélation entre les Rrs et la sévérité de l'asthme (8). Cette technique peut également être utile dans l'évaluation de la réversibilité ;
- **la Réactance** : pression et débit sont déphasés. La réactance à basse fréquence évalue la compliance du système respiratoire, la réactance à haute fréquence évalue l'inertance.

■ La mesure du NO exhalé (NOe) alvéolaire

Le NOe est une méthode non invasive et rapide d'évaluation de l'inflammation bronchique. Les valeurs de NOe chez le sujet sain se situent entre 10 et 20 ppb, il existe généralement une augmentation chez l'asthmatique (surtout en cas de phénotype TH2) (un taux de NOe supérieur à 35 ppb chez un patient présentant des symptômes respiratoires est compatible avec le diagnostic d'asthme), en lien avec la surproduction de NO au niveau de l'épithélium bronchique qui dépend des médiateurs inflammatoires. Sa place actuelle est dans l'aide au diagnostic d'asthme, l'évaluation de la réponse aux corticoïdes, le suivi de l'exposition aux allergènes dans l'asthme mais il est pour l'instant non recommandé dans l'asthme sévère pour guider le traitement (9).

Cette mesure permet d'informer sur le degré d'inflammation distale. Il existe une production de NO dans le compartiment distal : Dweik *et al.* (10) ont mis en évidence une augmentation progressive de la concentration de NO mesurée au travers d'un endoscope bloqué dans les voies aériennes distales.

L'origine anatomique peut être précisée grâce à une modélisation permettant de séparer le compartiment alvéolaire et celui des voies aériennes proximales à chaque mesure du NO dans l'air. La concentration de NO dans le compartiment alvéolaire peut être utile dans l'asthme car elle serait le reflet de l'état inflammatoire des voies aériennes distales. La mesure du NOe est par ailleurs corrélée chez l'asthmatique modéré avec le taux d'éosinophiles dans le LBA au contraire de celui des aspirations bronchiques ou celui des expectorations induites (11).

Références

1. Garcia G, Perez T, Mahut B. Épreuves fonctionnelles respiratoires et évaluation des voies aériennes distales dans l'asthme. *Rev Mal Respir.* 2009; 26(4):397-406.
2. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006;129(2):369-77.
3. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. *Rev Mal Resp.* Vol 28, Issue 9 2011; 1183-92.
4. Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K *et al.* FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction. *Chest* 2007; 132:1198-203
5. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J.* 1997; 10:468-75.
6. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C *et al.* Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61(1):85-9.
7. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:447-52.
8. Cavalcanti JV, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Detection of changes in respiratory mechanics due to increasing degrees of airway obstruction in asthma by the forced oscillation technique. *Respir Med.* 2006; 100(12):2207-19.
9. Dinh-Xuan A.T, I. Annesi-Maesano I, Berger P *et al.* Contribution of exhaled nitric oxide easurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Rev Mal Resp.* Vol 32, Issue 2, 2015; 193-215.
10. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM *et al.* Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest.* 1998; 101(3):660-6.
11. Berry M, Hargadon B, Morgan A *et al.* Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005; 25:986-91.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5):948-68.



Peut-on évaluer l'inflammation des voies aériennes distales par d'autres techniques que les explorations fonctionnelles respiratoires ?

En dehors des techniques d'explorations fonctionnelles respiratoires, les VAD peuvent être explorées par des moyens non invasifs (imagerie thoracique) mais également des techniques plus invasives tels que la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les biopsies bronchiques.

■ Les techniques invasives

La fibroscopie bronchique avec LBA et les biopsies bronchiques (notamment transbronchiques) sont des méthodes indirectes.

Le LBA étant un témoin de l'infiltration cellulaire inflammatoire massive et les biopsies transbronchiques reflétant l'inflammation et le remodelage présent dans l'asthme, avec une infiltration plus importante d'éosinophiles et de lymphocyte Th (helper) 2.

L'expectoration induite ne permet pas, quant à elle, d'analyser spécifiquement l'inflammation distale.

■ Les techniques non invasives

Des méthodes non invasives utilisant les procédés radiographiques ont été développées principalement en recherche clinique et très peu en pratique quotidienne notamment par manque de standardisation. Ces méthodes utilisent des scanners à haute résolution, des techniques scintigraphiques ou l'IRM combinée à l'inhalation d'Helium.

• La TDM (tomodensitométrie) thoracique

La TDM en haute résolution et à faible dose d'irradiation peut être utilisée dans l'étude des VAD. Ces VAD définies par des bronches dont le diamètre interne est inférieur à 2 mm ne sont normalement pas visualisées directement sur la TDM. Mais des signes directs ou indirects peuvent être visualisés en cas d'atteinte distale (1) :

- *signes directs d'atteinte de la paroi et de la lumière des bronchioles* : micronodules centrolobulaires plus ou moins ramifiés associés à des bronchiolectasies ;

- *signes indirects d'air piégé* : augmentation significative de la densité du parenchyme pulmonaire hétérogène avec en inspiration un aspect de perfusion en mosaïque renforcée en expiration témoin du piégeage expiratoire. Certaines études ont mis en évidence une augmentation de ce

piégeage tomodynamométrique après inhalation de substance telle que la métacholine ou une amélioration après bronchodilatateur.

Atteintes des voies aériennes distales	Remodelage	Résistance	Ventilation inhomogène	Air piégé	Inflammation
■ Marqueurs	Biopsies transbronchiques LBA	Rp en bronchoscopie Rrs par méthode des oscillations	Méthode de rinçage à l'azote IRM à l'hélium	DEMM 25-75 DEM50 CVF/CVL VR/CPT TDM thoracique	LBA NOe Biopsies trans-bronchiques

Figure 2 : Différentes techniques d'évaluation des VAD (adaptée de 3 et 4).

Dans une étude japonaise de 2006, les auteurs ont mis en évidence une bonne corrélation chez les patients asthmatiques entre l'aspect tomodynamométrique et les atteintes fonctionnelles notamment les DEMM 25-75 et DEM 25 (1).

Il faut noter également qu'un certain nombre d'études pharmacologiques ont pris la modification de densité comme critères d'efficacité du traitement.

De même après provocation allergénique, le DEMM 25-75 s'améliore plus lentement que le VEMS, et s'avère corrélé au piégeage mesuré en tomodynamométrie (2).

- **L'IRM à l'hélium**

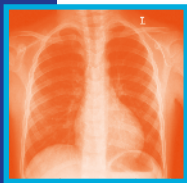
L'IRM à l'hélium a comme principal avantage d'être la technique d'imagerie la moins irradiante, elle permet de dépister des défauts de ventilation périphériques, localisés dans les régions non postérieures des poumons et labiles au cours du temps chez les asthmatiques symptomatiques (4).

- **La spectroscopie photonique computerisée (SPECT) et la tomographie par émission de positon (TEP)**

La spectroscopie photonique computerisée (SPECT) et la tomographie par émission de positon (TEP) uniquement utilisée en recherche pour la première et chère et irradiante pour la seconde ne sont pas des examens de pratique courante pour évaluer l'atteinte des voies aériennes.

Références

1. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H *et al.* Role of small airways in asthma : investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:1019-25.
2. Zeidler MR, Goldin JG, Kleerup EC *et al.* Small airways response to naturalistic cat allergen exposure in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(5):1075-81.
3. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(6):497-506.
4. Yao X, Sun Y. The sounds of small airways: emerging role in pathogenesis and clinical expression of asthma. *Clin Med J. (Engl).* 2014;127(1):173-9.
5. Altes TA, Powers PL, Knight-Scott J *et al.* Hyperpolarized 3He MR lung ventilation imaging in asthmatics : preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:378-84.



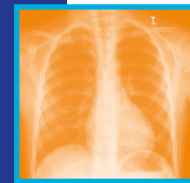
7

L'atteinte des voies aériennes distales est-elle fréquente chez l'asthmatique ?

- Une enquête transversale (1) a recherché l'existence et le degré d'atteinte des VAD dans l'asthme non contrôlé. L'enquête a été réalisée sur 3 mois par des pneumologues sur 1 333 asthmatiques adultes ayant réalisés des EFR. Dans l'étude, le diagnostic d'atteinte des VAD est défini par une baisse des débits distaux (DEM 50 ou DEMM 25-75 inférieur à 50 % de la valeur théorique) ou par l'existence d'une distension (VR ou CRF supérieur à 120 % de la valeur théorique ou capacité inspiratoire inférieure à 90 % de la valeur théorique). Les résultats retrouvent une atteinte des VAD (au moins un des critères) pour 75 % des patients dans la population totale (79 % des patients non contrôlés cliniquement et 66 % des patients contrôlés).
- Par la technique de rinçage à l'azote chez des enfants asthmatiques modérés, Singer *et al.* retrouvent une prévalence de l'atteinte des voies aériennes distales chez un tiers des patients, et ceci en l'absence de symptôme ou d'anomalie fonctionnelle respiratoire à la spirométrie (2).
- Il est difficile de donner une prévalence précise de l'atteinte des VAD chez le patient asthmatique qu'il soit contrôlé ou non, les critères diagnostiques utilisés pour conclure à une atteinte des VAD varient d'une étude à l'autre. Il semblerait que cette prévalence soit tout de même élevée, et principalement chez les patients présentant un asthme non contrôlé.

Références

1. Martinat Y, Rogeaux Y, Giraud V *et al.* Maîtrise de l'asthme et atteinte des petites voies aériennes : enquête transversale Jacinte (Juniper Asthma Control In a National Transversal Evaluation) en pneumologie libérale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2002; 42:358-66.
2. Singer F, Abbas C, Yammine S *et al.* Abnormal small airways function in children with mild asthma. *Chest* 2014;145(3):492-9.



8

L'atteinte des voies aériennes distales correspond-elle à un phénotype particulier de l'asthme ?

- Les patients asthmatiques présentant une atteinte des voies aériennes distales semblent présenter un plus mauvais contrôle de l'asthme, un taux plus élevé d'exacerbation, des symptômes nocturnes, une hyperréactivité bronchique plus sévère et une majoration des symptômes à l'effort (1).
- Dans l'étude de Perez *et al.* (2) dont l'objectif principal était la prévalence de l'atteinte des VAD chez des patients asthmatiques traités sans atteinte des grosses voies aériennes, l'équipe n'a pas mis en évidence de relation entre les patients présentant une atteinte des VAD et la présentation clinique, l'histoire de la maladie ou encore son contrôle.
- Takeda, en 2010 (3), évalue l'atteinte des VAD par la mesure des résistances par oscillations et retrouve une corrélation entre l'atteinte des VAD et le contrôle de l'asthme, la dyspnée mais aussi la qualité de vie chez les patients asthmatiques considérés comme contrôlés.
- Dans l'étude de Ueda qui évalue l'atteinte des VAD par l'étude de la densité en inspiration et en expiration par TDM, les asthmatiques concernés présentent une symptomatologie plus sévère et une sensibilité accrue à la métacholine (4).
- **Est-ce que les hommes et les femmes ont une atteinte différente de leurs voies aériennes distales ?**

C'est la question posée par Cohen *et al.* dans une étude où l'atteinte des VAD a été évaluée par imagerie (TDM thoracique) et explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie, NO exhalé, test à la métacholine). Les hommes présentent une atteinte des voies aériennes distales principalement obstructive et l'inflammation des VAD prédominerait chez les femmes (5).

Lorsque l'on regarde en détail les études qui identifient les différents phénotypes d'asthme, l'atteinte des VAD ne fait pas partie des caractéristiques permettant de définir les différents clusters (6-8).

De même que pour la prévalence, il est difficile d'après la littérature actuelle de mettre en exergue un profil type de patient asthmatique ayant une atteinte spécifique des VAD du fait de la variabilité de la définition fonctionnelle ou morphologique de cette atteinte dans les différentes études.

Lipworth (9) propose des critères caractérisant le phénotype d'atteinte des VAD dans l'asthme :

- **asthme insuffisamment contrôlé** avec des symptômes diurnes et nocturnes, recours aux bronchodilatateurs d'action rapide, recours aux corticoïdes oraux ou encore mauvaise réponse aux traitements de fond conventionnels ;
- **dysfonction des VAD** : VEMS normal mais diminution du DEMM 25-75, augmentation des résistances des voies aériennes, présence d'air piégé ou encore ventilation hétérogène.



Caractéristiques d'atteinte des VAD

■ Asthme insuffisamment contrôlé	Score au questionnaire de contrôle de l'asthme élevé Symptômes diurnes et nocturnes Recours au traitement de secours en réponse à des stimuli Utilisation de corticoïdes oraux avec exacerbations d'origine virale Échec des associations conventionnels de traitements de fond inhalés
■ Dysfonction des VAD	VEMS normal Diminution DEMM 25-75 Résistance anormale Air piégé Ventilation inhomogène

Tableau II : *Phénotype d'atteinte des VAD selon Lipworth (9).*

Références

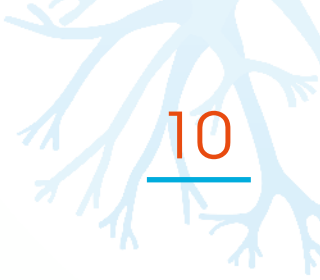
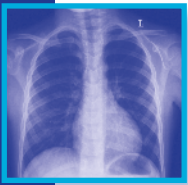
1. Van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3):646-57.
2. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* 2013; 107(11):1667-74.
3. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H *et al.* Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80(2):120-6.
4. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M *et al.* Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(5):1019-25.
5. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NH *et al.* Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med.* 2008; 102(9):1264-71.
6. Sakagami T1, Hasegawa T, Koya T *et al.* Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. *J Asthma* 2014; 51(2):113-8.
7. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A *et al.* Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One.* 2014; 9(7):e102987.
8. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS *et al.* Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(6):1549-56.
9. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(6):497-506.

Peut-il exister une atteinte des voies aériennes distales sans perturbation des voies aériennes de plus gros calibre chez l'asthmatique ?

- Dans une enquête en milieu scolaire (1), portant sur 1 369 enfants de 8 à 10 ans, une diminution significative du DEM 50 et du DEM75 a été observée chez les enfants avec symptômes d'asthme, comparés aux enfants sans symptômes, alors que le VEMS n'était pas significativement différent.
- Dans une étude randomisée pharmacologique (2) évaluant l'efficacité de corticoïdes inhalés chez des enfants asthmatiques suivis pendant 3 ans, une normalisation est obtenue pour le VEMS, mais pas pour le DEMM 25-75.
- Perez *et al.* (3) ont évalué la prévalence de l'atteinte des VAD isolées chez des patients asthmatiques traités avec un VEMS normal et un rapport de Tiffeneau normal. La moitié d'entre eux ont un critère fonctionnel respiratoire d'atteinte des VAD (hyperinflation principalement et plus rarement atteintes des débits effort-indépendant et présence d'air piégé). Les auteurs suggèrent qu'il existe probablement une sous-estimation majeure de l'atteinte des VAD chez ces patients traités au long cours. Cette prévalence est élevée mais les critères d'atteinte des VAD sont des critères suggérés et un seul suffisait dans l'étude pour parler d'atteinte des VAD.
- L'atteinte des VAD peut tout à fait être présente en dehors de toute perturbation des voies aériennes de plus gros calibre, et également avoir un retentissement sur la symptomatologie.

Références

1. Mostgaard G, Siersted HC, Hansen HS *et al.* Reduced forced expiratory flow in schoolchildren with respiratory symptoms: the Odense Schoolchild Study. *Respir Med.* 1997; 91:443-8.
2. Merkus PJ, van Pelt W, van Houwelingen JC *et al.* Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J.* 2004; 23:861-8.
3. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* 2013; 107(11):1667-74.



Quelles sont les conséquences de l'inflammation des voies aériennes distales sur le contrôle de l'asthme ?

- Plusieurs études ont évalué l'association entre contrôle de l'asthme et l'atteinte des VAD mesurée par différents paramètres. Dans un travail ayant utilisé la technique des oscillations chez 65 asthmatiques, les auteurs ont constaté que l'augmentation des résistances dans les VAD était associée à une altération de la qualité de vie et une majoration de la dyspnée indépendamment de l'existence d'une atteinte des voies aériennes de gros calibre (1).
- Une autre étude effectuée chez l'enfant avec la même technique a également montré une association entre dysfonction des VAD et mauvais contrôle de l'asthme (2). En utilisant la technique de rinçage à l'azote, Bourdin *et al.* ont également pu corrélérer l'augmentation du volume de fermeture et du plateau alvéolaire chez les patients asthmatiques avec le mauvais contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ (3).
- Des constatations similaires ont été faites avec la mesure du NO alvéolaire par Puckett *et al.* (4). Dans cette étude concernant 179 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans, les patients ayant une élévation de la concentration de NO alvéolaire avaient un score ACT significativement plus bas que ceux ayant des valeurs normales malgré un VEMS identique. Cependant ces résultats ne sont pas retrouvés, avec la même technique de mesure du NO alvéolaire, dans deux autres publications (5, 6). Cette discordance pourrait être liée à l'utilisation dans ces deux dernières études de fortes doses de corticoïdes inhalés, thérapeutique particulièrement efficace pour diminuer le taux de NO exhalé.
- Il y a donc des arguments pour l'existence d'un lien entre un mauvais contrôle de l'asthme et une atteinte des VAD sous réserve d'utiliser des techniques de mesure non impactées par la corticothérapie inhalée.

Références

1. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H *et al.* Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80(2):120-6.
2. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Relating small airway to asthma control by using oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):718-23.
3. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C *et al.* Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006;61(1):85-9.
4. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY *et al.* Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories. *Respir Res.* 2010; 11:47.
5. Mahut B, Trinquart L, Le Bourgeois M *et al.* Multicentre trial evaluating alveolar NO fraction as a marker of asthma control and severity. *Allergy* 2010; 65(5):636-44.
6. Berry M, Hargadon B, Morgan A *et al.* Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005; 25:986-91.



11

L'atteinte des voies aériennes distales favorise-t-elle les exacerbations de l'asthme ?

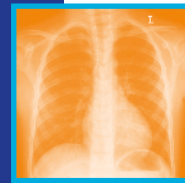
Plusieurs études sont effectivement en faveur d'un lien entre dysfonction des VAD et risque d'exacerbations.

■ Dans le travail de Bourdin *et al.* l'atteinte des VAD évaluée par le test de rinçage à l'azote était significativement plus fréquente chez les patients adultes exacerbateurs fréquent (> 2/an) que chez les patients paucisexacerbateurs (< 2/an) (1). De même dans le travail pédiatrique de Mahut *et al.*, la présence d'air trappé évalué en pléthysmographie par le rapport VR/CPT était significativement associée au groupe d'enfants asthmatiques ayant fait au moins une exacerbation dans l'année (2).

■ Dans une autre étude effectuée dans le cadre du *Severe Asthma Research Program* (SARP) conduit par le NIH, 120 sujets sains ou asthmatiques ont été évalués en tomographie à la recherche de modification de la densité pulmonaire évocatrice de trappage (3). La présence de modification de la densité pulmonaire définissant la présence d'air piégé était significativement associée avec le risque d'hospitalisation ou de séjour en soins intensifs pour asthme mais aussi de pneumonie.

Références

1. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C *et al.* Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61(1):85-9.
2. Mahut B, Peiffer C, Bokov P *et al.* Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med*. 2010; 104(8):1230-3.
3. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T *et al.* A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009;135(1):48-56.



12

Quelles sont les conséquences de l'atteinte des voies aériennes distales sur les symptômes d'asthme à l'exercice ?

■ L'existence d'une atteinte des VAD semblerait favoriser le bronchospasme induit par l'exercice chez les patients asthmatiques. Dans l'étude de Kaminsky *et al.*, une simulation des conditions favorisant les bronchospasmes induits par l'exercice est effectuée en appliquant de l'air froid et sec à haut débit dans les bronches de patients asthmatiques et non asthmatiques. Les résistances mesurées directement localement au niveau des VAD en ressortent significativement plus élevées après simulation de l'exercice chez les patients asthmatiques (1).

■ Dans une étude plus récente de Kalliola *et al.* réalisée chez des enfants âgés de 3 et 8 ans, présentant pour la plupart des symptômes d'obstruction bronchique, la mesure des résistances est effectuée par la méthode des oscillations au repos puis après un test à la métacholine. La recherche de bronchospasme induit par l'exercice est ensuite réalisée. Les résistances de repos ne sont pas corrélées à l'intensité du BIE mais les résistances après test à la métacholine sont quant à elles directement corrélées à la sévérité du BIE (2).

■ Chez les enfants asthmatiques présentant un bronchospasme à l'exercice, il semble exister une bonne corrélation entre la chute du VEMS et la mesure du DEMM 25-75 (3).

■ Une augmentation des résistances par oscillations est également associée à une chute plus importante du VEMS en cas de bronchospasme induit par l'exercice (4).

■ L'existence d'une hyperinflation dynamique que l'on retrouve préférentiellement dans les atteintes des VAD serait également associée à une réduction des capacités à l'exercice (5).

■ Il existe ainsi un certain nombre d'arguments en faveur d'une aggravation des symptômes à l'exercice et notamment de l'existence d'un bronchospasme majoré chez les patients asthmatiques présentant une atteinte des VAD.

Références

1. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA *et al.* Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(6 Pt 1):1784-90.
2. Kalliola S, Malmberg LP, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. Aberrant small airways function relates to asthma severity in young children. *Respir Med.* 2016; 111:16-20.
3. Fonseca-Guedes CH, Cabral AL, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: comparison of FEV1 and FEF25-75% responses. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36(1):49-54.
4. Lee JH, Lee YW, Shin YS *et al.* Exercise-induced airway obstruction in young asthmatics measured by impulse oscillometry. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(7):575-81.
5. Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A *et al.* Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2004; 24(3):378-84.



Quel est l'impact de la pollution atmosphérique sur les voies aériennes distales ?

■ La pollution atmosphérique comprend un ensemble de matières provenant des activités humaines et naturelles. Ce mélange se compose à différentes concentrations d'ozone (effet sur les voies respiratoires notamment par une activité pro-inflammatoire augmentant l'hyperréactivité bronchique et le VEMS), de particules en suspension comme les poussières ou les pollens, de monoxyde de carbone, du dioxyde de soufre (gaz responsable de bronchostriction), de dioxyde d'azote (qui augmenterait l'hyperréactivité bronchique mais également les résistances principalement chez les patients asthmatiques) et de sulfure d'hydrogène.

■ On retrouve également les métaux lourds tels que le plomb et le mercure, les hydrocarbures (benzène, formaldéhyde, trichloréthylène). Les particules sont classées selon leur diamètre aérodynamique.

- Celles ayant un diamètre $> 10 \mu\text{m}$ correspondent aux particules en suspension et se déposent au niveau des voies aériennes supérieures.

- Celles qui ont un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$ peuvent se déposer au niveau des voies aériennes inférieures : ce sont les particules de diamètres intermédiaires (poussières, cristaux, pollens, sels de mer, spores) et les particules fines (provenant de processus de combustion primaire tels que les moteurs à diesel ou essence, combustion de bois, charbon, industrie du ciment ou encore les produits de transformation comme le sulfure d'hydrogène). Ces dernières particules fines se déposent plus loin dans l'arbre respiratoire et restent, notamment en suspension, plus longtemps dans l'atmosphère.

- Enfin les particules ultra fines ont un diamètre $< 0,1 \mu\text{m}$, elles sont produites en environnement industriel ou urbain, principalement par combustion (gaz d'échappement de véhicules motorisés, réactions atmosphériques photochimiques). Elles auraient un grand potentiel de passage entre le poumon et le sang, ainsi qu'une grande diffusion (1).

■ Les principales concordances retrouvées dans la littérature entre la pollution et les explorations fonctionnelles respiratoires concernent le VEMS ou la CVF. Il n'existe que peu de données ayant analysé les effets de la pollution au long cours sur les remaniements de l'arbre bronchique et spécifiquement sur les VAD. Le versant interne de la musculature bronchiolaire est particulièrement réactif au contenu du flux d'air mobilisé lors de la respiration (2).

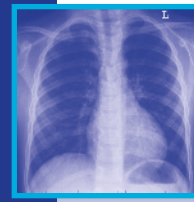
■ Une étude comparative anatomopathologique de série autopsique a été réalisée sur 20 femmes conjointement au Mexique (Mexico à indice de pollution élevé) et au Canada (Vancouver à indice de pollution très bas). Les résultats ont montré que contrairement aux canadiennes, les patientes (non fumeuses) originaires de Mexico présentaient une hypertrophie du muscle lisse ainsi que des lésions de fibrose au niveau des VAD, avec pour certaines des agrégats de particules fines incluses dans la muqueuse bronchique (1).

■ La pollution atmosphérique pourrait agir par plusieurs mécanismes au niveau des VAD: par effet irritant direct sur les voies aériennes conduisant à une bronchostriction, un effet toxique direct responsable d'une inflammation locale pouvant être la cause de l'asthme ou l'aggraver ou encore comme déclencheur sur la réponse immunitaire.

■ À l'heure actuelle on ne sait pas quel est le seuil des différents polluants à partir duquel des lésions des VAD commenceraient à apparaître, d'autant que ces lésions seraient d'origine multifactorielle, les différents polluants n'étant pas isolés dans l'environnement.

Références

1. Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M *et al.* Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect.* 2003;111:714-8.
2. Kambouchner M. Voies aériennes distales : histologie normale et lésions anatomopathologiques. *Rev Mal Resp.* Vol 30, Issue 4. 2013; 286-301.



Quelles sont les conditions nécessaires pour qu'un traitement inhalé atteigne les voies aériennes distales ?

■ L'administration par voie inhalée des bronchodilatateurs et des corticoïdes est un élément incontournable de la prise en charge thérapeutique de l'asthme ou de la BPCO (1). De nombreux facteurs déterminent le dépôt pulmonaire de ces médicaments. Parmi ces facteurs, on peut distinguer les facteurs liés aux propriétés pharmaceutiques, notamment la taille des particules émises par le dispositif d'inhalation, les facteurs liés à la technique d'inhalation, notamment le débit inspiratoire et la pause respiratoire en fin d'inspiration, et enfin des facteurs liés aux voies aériennes, notamment la clairance mucociliaire, la taille et la morphologie des voies aériennes qui varient avec l'âge, le sexe et la nature et la sévérité de la maladie obstructive bronchique. La clairance des particules inhalées est rapide au niveau des voies aériennes proximales et peut modifier le temps de rétention pulmonaire des particules en fonction de leur distribution dans l'arbre bronchique.

■ La taille des particules est un élément primordial du site de dépôt dans les voies aériennes propre à chaque système d'inhalation. Les études effectuées sur des impacteurs à multi-étages permettent une modélisation approximative de l'arbre bronchique. Ces appareils permettent un échantillonnage sélectif selon la taille et la densité des particules aérosolisées. Les particules d'inertie élevée, notamment les particules de grosse taille, sont recueillies sur les premiers étages ; les autres resteront en suspension dans le flux d'air et seront dirigées vers les plateaux suivants. L'impacteur d'Andersen qui comporte 6 à 8 étages d'impaction est la version la plus utilisée de ce type de dispositif permettant de mesurer la distribution granulométrique d'un aérosol.

■ Ces techniques d'impaction permettent de mesurer de façon standardisée la dose délivrée, la fraction respirable et le diamètre aérodynamique médian de masse (MMAD). Le MMAD est une valeur médiane qui sépare en deux parts égales la masse des particules déposées dans l'impacteur. L'étendue de la distribution des particules de l'aérosol autour de cette valeur médiane est exprimée par la déviation standard géométrique (GSD).

- La fraction respirable est la quantité de principe actif qui se dépose sur les étages des impacteurs correspondant à des particules inférieures à 5 µm (1).
- Les particules de tailles supérieures se déposent dans l'oropharynx par impaction.

- Pour les particules de 2 à 5 µm, le dépôt est essentiellement trachéo-bronchique par gravitation ou sédimentation, influencé par la durée de l'apnée en fin d'inspiration.
 - Les particules de taille ultrafines ou ultrafines (< 100 nm) peuvent se déposer sur les étages 5, 6, et 7 de l'impacteur correspondant aux espaces pulmonaires distaux par sédimentation et diffusion (2, 3).
- Cette approche *in vitro* a pour objectif principal de comparer les caractéristiques d'un dispositif d'inhalation par rapport à un autre en précisant notamment la MMAD de chacun des systèmes. Elle ne représente qu'une estimation du dépôt pulmonaire chez l'homme, notamment chez des patients obstructifs (2).

Références

1. Global initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for Asthma Management and prevention (updated 2016); Available from: <http://www.ginasthma.com>
2. Devillier P, Naline E, Dubus JC. Pourquoi et comment mesurer et optimiser le dépôt pulmonaire des traitements inhalés ? *Rev Mal Resp.* 2009; 26(10):1127-37.
3. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Resp Med.* 2014; 2(6):497-506.

De par son engagement à respecter la Charte et le Référentiel,
Chiesi applique les règles de déontologie de la profession.
Pour toute question à ce sujet, votre délégué médical est à votre disposition.

