



**HAL**  
open science

## Test d'hyperréactivité bronchique au mannitol : l'expérience Rouennaise

Guillaume Mahay

► **To cite this version:**

Guillaume Mahay. Test d'hyperréactivité bronchique au mannitol : l'expérience Rouennaise. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01079545

**HAL Id: dumas-01079545**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01079545>**

Submitted on 3 Nov 2014

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

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

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**Année 2014**

**N°**

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

PAR

**GUILLAUME MAHAY**

NE LE 12/02/1984 À QUÉBEC

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 OCTOBRE 2014

**« Test d'hyperréactivité bronchique au mannitol, l'expérience Rouennaise »**

**PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur THIBERVILLE**

**DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Dr TARDIF**

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014**  
**U.F.R. DE MÉDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

<b>I - MÉDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire

Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>Surnombre</i> )	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie – Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie

M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire

M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Sumombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### MAÎTRES DE CONFÉRENCE

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b> moléculaire	HCN	Biochimie et biologie

M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

#### **PROFESSEURS AGRÉGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAÎTRES DE CONFÉRENCE

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique

Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

### ATTACHÉS TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Bactériologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Galénique
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

### III – MÉDECINE GÉNÉRALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAÎTRE DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS À MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**HB - Hôpital de BOIS**

**GUILLAUME**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**CHS - Centre Hospitalier**

**Spécialisé du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAÎTRES DE CONFÉRENCE

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique Moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**À mon Maître de thèse,**

**Madame le Docteur Catherine TARDIF**

Praticien hospitalier

Service de physiologie digestive, urinaire, respiratoire et sportive

Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen

Vous m'avez accompagné tout au long de la réalisation de ce travail  
Je tenais à vous remercier pour votre encadrement et votre enseignement de la  
physiologie respiratoire.  
Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect

**À mon Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE**  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
Clinique Pneumologique  
Hôpital Charles Nicole, CHU de Rouen

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse

Je vous remercie pour votre enseignement

Je vous remercie pour votre soutien dans ma formation en allergologie, et dans le  
développement futur d'une unité multidisciplinaire d'allergologie

Je vous remercie pour votre soutien pour mon inscription en master 2 et en thèse de  
science

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect, et enfin vous  
remercie très sincèrement de m'accueillir prochainement dans votre service

**À mes Juges,**

**Monsieur le Professeur Jean François MUIR**  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
Service de Pneumologie  
Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et votre passion de la  
pneumologie  
Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect

**Monsieur le Professeur Antoine CUVELIER**  
Professeur des Universités - Praticien hospitalier  
Service de Pneumologie  
Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement scientifique et votre passion de  
la recherche  
Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect

**À mes Maîtres,**

**Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN**

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Service de Pneumologie, L'institut du thorax, Département Hospitalo-Universitaire

DHU 2020

Hôpital Nord Laennec, CHU de Nantes

Vous m'avez accueilli dans votre équipe de recherche, et m'avez permis de travailler  
sur un projet passionnant

Vous continuez de me soutenir lorsque j'en ai besoin

Je vous remercie pour votre sympathie, et vos précieux conseils

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect

**Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Service de Pneumologie et d'Immuno-Allergologie  
Clinique des Maladies Respiratoires  
Hôpital Albert Calmette - CHRU Lille

Vous m'avez accueilli dans votre service  
Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement en allergologie et pathologie  
pulmonaire interstitielle.  
Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon profond respect

Je remercie,

Le Docteur HAUSS pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas en pneumologie

Le Docteur BOTA, le Docteur TILLON, le docteur DOMINIQUE, le docteur PRAMIL, le docteur SALAUN et le docteur BRAVARD pour leurs conseils précieux lors de mes premiers stages à Charles Nicoles.

Le docteur VIACROZE, le docteur PAILLOTIN, le docteur BENHAMOU, le docteur MOLANO, le professeur LAMIA et le docteur PORTIER pour leurs conseils précieux lors de mes stages à Bois Guillaume.

Les Docteurs CORTOT, le Docteur PREVOTAT, le Docteur WEMEAU-STERVINOU, Le Docteur MONGE, le Docteur LE ROUZIC, le Docteur DE JESUS, le Docteur ROUSSEL pour leur accueil dans le service pneumologie et d'immuno-allergologie de Lille.

## **MERCI,**

Aux allergologues, Martine LARCHEVESQUE et Patrick TERRIER pour leurs soutiens et leur aide.

À l'équipe de recherche d'Antoine MAGNAN à Nantes pour leurs aides pour mon Master 2, particulièrement à Julie CHESNE et à Faouzi BRAZA qui ont eu la lourde tâche de m'encadrer et qui n'auraient pas pu mieux le faire. En travaillant avec eux j'ai eu l'honneur de travailler avec deux futurs grands chercheurs. Ils ont réussi à me faire comprendre l'univers de la recherche ce qui n'a pas dû être évident.

À mes anciens co-internes de Rouen, Stéphanie C, Elodie, Anne, Elise, Guillaume, Laurence, Youssef, Cherifa, Amira, Anne Claire, Astrid, Berengère, Clémence, Deborah, Florian, Laure, Laurie, les deux Marie, Marie Anne, Gurvan, Helene, Jennifer, Ludovic, Mona, Paris, Claire et Maxime, et de Lille, Frédéric, Jérémie et Alice. A Stéphanie VMS pour tes relectures et ton sourire.

À toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH, Kinésithérapeutes des différents services pour leurs gentillesse, leur patience et leurs sourires malgré les difficultés qu'ils ont pu avoir à déchiffrer mes prescriptions.

À Alain et Béatrice qui ont réalisées tous les tests au mannitol et au Docteur Debeaumont qui en a interprété une grande partie.

**À mes amis,**

Florian, Kassi, Minh Tam, Frank, Hélène, Thomas, Pierre, et tous les autres, merci pour tous ces bons moments que nous avons passé et que nous passerons ensemble.

**À ma famille,**

À ma mère merci pour tout, mais aussi pour tes relectures.

À mon père, ça y est ton fils va lui aussi avoir une thèse.

À ma petite sœur Céline, prend bien soin de toi, et bon courage pour la reprise de tes études.

À mon frère Vincent, ton frère a enfin fini (une partie de) ses études.

Merci à vous tous pour votre présence et votre soutiens depuis toujours.

**Je vous aime, merci pour tout**

**À ma chère et tendre,**

Laure, merci pour ton immense soutien, sans toi je ne serais rien.

**Je t'aime**

## Table des matières

Liste des abréviations.....	23
1. Introduction.....	24
2. Rappel sur les explorations respiratoires dans l’asthme .....	26
2.1. Spirométrie .....	26
2.2. Pléthysmographie.....	30
2.3. Mesure des résistances .....	31
2.4. Épreuve d’effort incrémentale sur ergocycle.....	32
2.5. Mesure du NO exhalé.....	33
2.6. Tests de provocations .....	33
2.6.1. Tests de provocation directs.....	34
2.6.2. Tests de provocation indirects non spécifiques.....	36
2.6.3. Les tests de provocation spécifiques.....	38
2.7. Le test de provocation au mannitol (Aridol®).....	39
3. Méthodes.....	41
3.1. Patients inclus.....	41
3.2. Réalisation du test au mannitol au CHU de Rouen.....	41
3.3. Recueil des données .....	44
3.4. Critères de jugement.....	44
3.5. Analyse statistique.....	45
4. Résultats.....	46
4.1. Description de la population .....	46
4.2. Résultats des tests au mannitol.....	47
4.3. Sensibilité et spécificité du test .....	50

4.4.	Comparaison des patients ayant un test positif ou négatif .....	51
4.5.	Tolérance .....	52
4.6.	Histoire clinique des patients .....	53
4.6.1.	Patients ayant un test au mannitol positif et un asthme .....	53
4.6.2.	Patients ayant un test négatif et un asthme. ....	54
4.6.3.	Patients ayant un test négatif et n'ayant pas d'asthme.....	55
5.	Discussion .....	57
5.1.	Sensibilité et spécificité du test .....	57
5.2.	Population.....	58
5.3.	Résultats de la comparaison des deux groupes. ....	59
5.4.	Le test d'hyperréactivité au mannitol chez les patients sportifs .....	60
5.5.	Le test d'hyperréactivité au mannitol chez les tousseurs chroniques .....	61
5.6.	Limites du travail.....	62
5.7.	Intérêt du test dans la situation actuelle à Rouen et en France.....	64
6.	Bibliographie.....	66
Annexes.....		72
Annexe 1 .....		72
Annexe 2 .....		75
Annexe 3 .....		76

## **Liste des abréviations**

$\Delta$  : Différence  
°C : Degrés Celsius  
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AUT : autorisation d'usage à des fins thérapeutiques  
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive  
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux  
CE : Capacité Expiratoire  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CI : Capacité Inspiratoire  
CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone  
CPT : Capacité Pulmonaire Totale  
CRF : Capacité résiduelle Fonctionnelle  
CV : Capacité Vitale  
CVF : Capacité Vitale Forcée  
DEM : Débit Expiratoire Median  
DEP : Débit Expiratoire de Pointe  
EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire  
EFX : Epreuve d'effort Incrémentale  
FcεRI : Récepteur de Type I aux IgE  
FeNO : Fraction expirée de Monoxyde d'azote  
GINA : Global INitiative for Asthma  
IC : Intervalle de Confiance  
IEC : Inhibiteurs de L'enzyme de Conversion de l'angiotensine.  
IgE : Immunoglobulines de Type E  
L : Litre  
ml : millilitre  
min : minute  
NO : Monoxyde d'azote  
O<sub>2</sub> : Dioxyde d'oxygène  
P : Pression  
PD<sub>x</sub> : Dose cumulée responsable d'une chute de x% du VEMS  
ppb : Parties par milliard  
R<sub>int</sub> : Résistances mesurées par interruption de débit  
R<sub>rs</sub> : Résistance respiratoire totale  
R<sub>va</sub> : Résistance des voies aériennes  
Th : T helper Cells.  
V : Volume  
VO<sub>2</sub> : Volume d'oxygène consommé  
VEMS : Volume Maximal Expiré en une Seconde  
VR : Volume résiduel  
VRE : Volume de Reserve Expiratoire  
VRI : Volume de Reserve Inspiratoire  
VT : Volume Courant

## **1. Introduction**

L'asthme est une pathologie chronique des voies aériennes qui touche environ 235 millions de personnes dans le monde (1). En 2006, l'asthme touchait en France 6 % de la population générale soit environ 4.15 millions de personnes (2). Malgré une diminution du taux de mortalité ces 30 dernières années, cette maladie, dans ses formes sévères est responsable de près de 1000 décès par an en France (3). L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle interviennent de nombreuses populations cellulaires. Cette inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique entraînant des épisodes récurrents de sifflements, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux ayant lieu préférentiellement la nuit ou en début de journée. Ces symptômes sont généralement associés à une obstruction bronchique variable, qui, souvent, est réversible spontanément ou sous traitement (4).

Le diagnostic de l'asthme s'appuie sur la clinique et la spirométrie avec réversibilité sous béta 2 mimétiques (5). Cependant la proportion des formes sévères est en augmentation et leur prise en charge de plus en plus complexe. Le besoin d'exams complémentaires plus performants est croissant. En effet les nouvelles thérapeutiques récemment apparues (6) ou à venir (7)(8), sont lourdes et coûteuses. Il convient donc d'être certain du diagnostic d'asthme et du phénotype exprimé par le patient.

Ceci est confirmé par les dernières recommandations du GINA, selon lesquelles avant de traiter tout patient pour un asthme, sauf situations d'urgences, il convient de confirmer le diagnostic d'asthme par la mise en évidence d'une variabilité de la fonction respiratoire et d'une obstruction bronchique (4).

Cette obstruction bronchique peut être démontrée soit lors de spirométrie de base, soit par une spirométrie lors d'une exacerbation, soit, encore, par un test de provocation bronchique

En 2010, le service de physiologie respiratoire du CHU de Rouen ne proposait pas de test d'hyperréactivité bronchique, et, de nombreux patients, qui n'avaient pas eu de test de réversibilité sous béta 2 mimétiques, étaient suivis pour un asthme sans confirmation diagnostique de l'hyperréactivité bronchique. Le service de physiologie propose donc depuis 2011 le test de provocation bronchique au mannitol afin de pallier ce manque.

Le but de ce travail était donc d'observer sans les influencer, l'ensemble des prescriptions de tests au mannitol entre 2011 et 2014, et de comparer leurs résultats au diagnostic final retenu par le clinicien. Evaluer le bénéfice éventuel de ce nouveau test diagnostique dans la prise en charge des patients, permettra de mieux cibler les patients chez qui le proposer à l'avenir.

## 2. Rappel sur les explorations respiratoires dans l'asthme

Les explorations fonctionnelles respiratoires dans l'asthme peuvent montrer un trouble ventilatoire obstructif, qui est variable et réversible. Ces anomalies sont le reflet de l'existence d'une hyperréactivité bronchique. Elles peuvent se compliquer d'une distension thoracique. Il est également possible de mesurer l'inflammation des voies aériennes.

### 2.1. Spirométrie

La spirométrie permet de mesurer les volumes mobilisables, de produire la courbe débits/volumes et la courbe débits/temps. Les premiers spiromètres étaient des spiromètres à cloches (Figure 1), inventés dans la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle et dont la primeur de la découverte fait encore débat (9). Le principe en est simple, le sujet respire dans un tuyau relié à un espace fermé par une cloche qui repose sur de l'eau. Lorsque le sujet expire dans la cloche, elle monte et redescend lorsqu'il inspire. Les mouvements de la cloche sont inscrits sur un rouleau, et les volumes expirés et inspirés en fonction du temps sont ainsi calculés grâce à une calibration préalable.

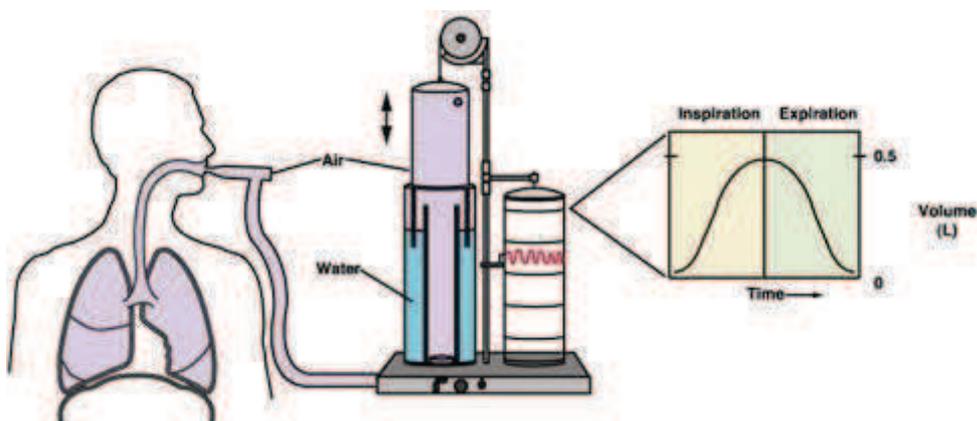


Figure 1. Spiromètre à cloche, schéma simplifié.

Aujourd'hui on utilise en général un pneumotachographe qui mesure des différences de pression de l'air avant et après son passage au travers d'une résistance (Figure 2). La différence de pression obtenue permet de calculer les débits et volumes instantanés en utilisant loi de Poiseuille, l'écoulement étant rendu laminaire par le pneumotachographe. Son avantage par rapport au spiromètre est qu'il fonctionne en circuit ouvert et ne nécessite donc pas de compenser les pertes en O<sub>2</sub> et le gain en CO<sub>2</sub> liés à la respiration du patient.

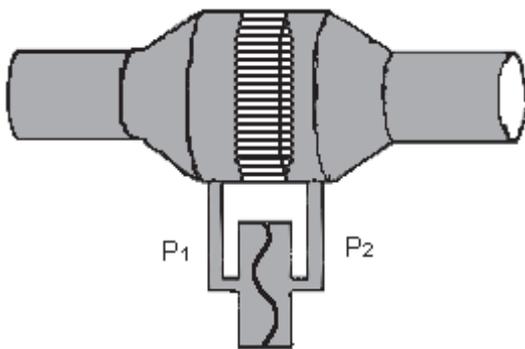


Figure 2. Pneumotachographe, schéma simplifié.

La capacité vitale est le plus grand des volumes mobilisables, il comportant le volume courant, le volume de réserve expiratoire et le volume de réserve inspiratoire (Figure 3). Ces mesures sont obtenues en pratiquant une spirométrie lente qui consiste à demander au patient, tout en respirant à travers le spiromètre par la bouche, le nez étant bouché par un pince nez, de pratiquer lentement une expiration et une inspiration complètes.

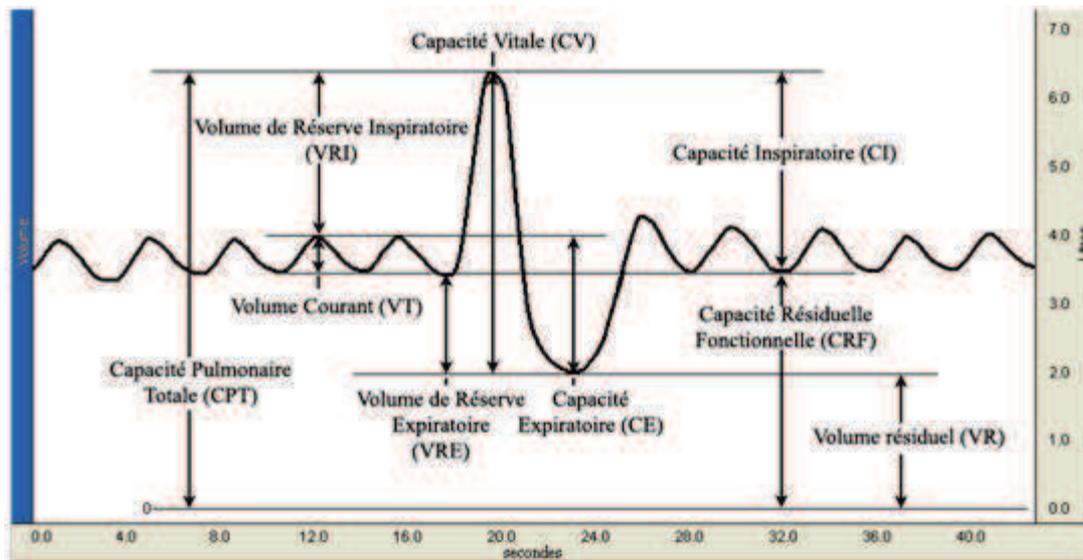


Figure 3. Différents volumes respiratoires mesurés lors d'une EFR (10).

Dans l'asthme, en dehors des formes les plus sévères, ces volumes sont habituellement normaux. Lorsqu'il existe une obstruction fixée on peut observer une diminution de la CV, plutôt au détriment du VRI.

Les courbes débits/volumes et volumes/temps permettent de mesurer le VEMS, la capacité vitale forcée et l'ensemble des débits bronchiques (Figure 4). Ces courbes sont obtenues en demandant au patient, toujours à travers le spiromètre par la bouche, de pratiquer rapidement une inspiration profonde puis d'expirer le plus fort et le plus longtemps possible. Le VEMS correspond au volume que le patient va expirer pendant la première seconde de cette manœuvre.

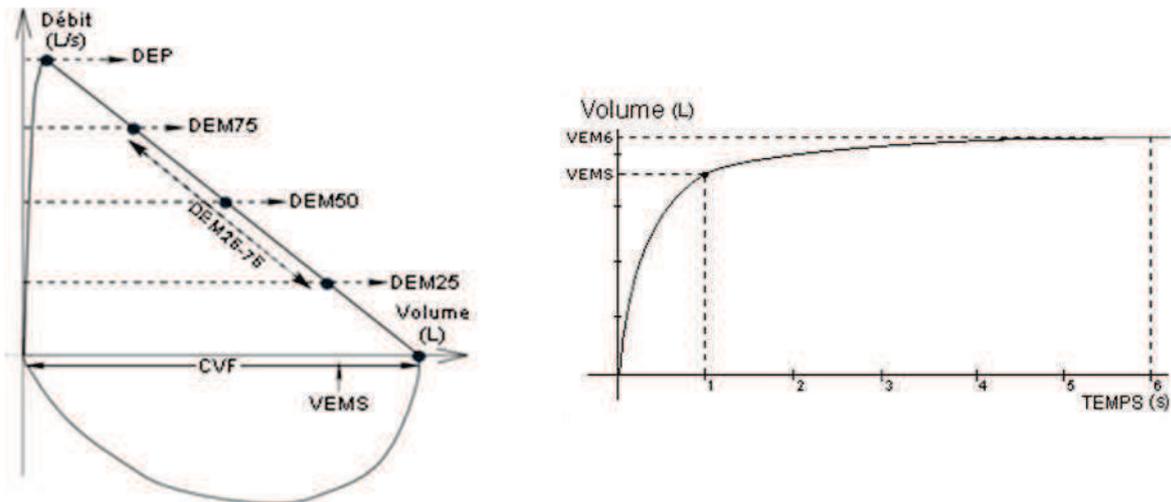


Figure 4. Courbe débits/Volumes et Débits/temps.

Dans l'asthme les résultats de la courbe débits/volumes peuvent montrer la présence d'un trouble ventilatoire obstructif, défini par un rapport VEMS/CV inférieur à 0,7 (ou inférieur à la limite inférieure de la normale, car la normalité de ce rapport varie légèrement en fonction de l'âge). Il s'y associe souvent une diminution de la CV forcée, car en cas d'obstruction bronchique, en réalisant une manœuvre forcée, le patient va occlure précocement certaines de ses petites bronches, ce qui aura pour conséquence une rétention d'air en aval et donc une diminution du volume d'air total expiré. Ce trouble ventilatoire obstructif est, dans l'asthme, réversible, c'est-à-dire qu'il existe une amélioration du VEMS au minimum de 12% et de 200 ml après administration par voie inhalée au patient de 200 à 400 µg de salbutamol ou de salmeterol (4). Cette réversibilité doit être recherchée même en l'absence de trouble ventilatoire obstructif car elle existe parfois. La réversibilité peut également être mise en évidence par une amélioration du VEMS de 12% et de 200 ml après un traitement de 4 semaines par glucocorticoïdes inhalés (4). Le trouble ventilatoire obstructif est également variable dans le temps et une différence spontanée de VEMS de plus de 12% et de plus de 200 ml entre deux mesures est en faveur du diagnostic d'asthme (4). Cependant, notamment dans les formes les moins sévères la spirométrie peut être parfaitement normale, une obstruction bronchique après un test de provocation ou en période de crise doit alors être démontrée selon les dernières recommandations (4).

## 2.2. Pléthysmographie.

La spirométrie est habituellement complétée par une pléthysmographie. Elle permet de mesurer les volumes non mobilisables, en mesurant la CRF qui correspond à l'état d'équilibre des pressions thoraciques et pulmonaires au repos. Le principe de la pléthysmographie s'appuie sur loi de Boyle-Mariotte : à température constante, lorsqu'une masse de gaz est comprimée, le produit de la pression et du volume de ce gaz est une constante. Le sujet est donc assis dans un volume fermé, bouche ouverte, et va effectuer des petits mouvements respiratoires contre une valve fermée à la CRF. La cage (pléthysmographe) reste à pression atmosphérique mais lors de mouvements inspiratoires la pression intra thoracique diminue et augmente lors de mouvements expiratoires, cette variation de pression est mesurée grâce à un capteur placé à la bouche. Egalement, le volume intra thoracique varie légèrement et ce changement de volume modifie la pression dans la cage de manière proportionnelle, ainsi grâce à une calibration préalable et une mesure de pression dans la cage, cette variation de volume est connue. Grâce à la loi de Boyle-Mariotte on peut donc établir la formule suivante :  $PV = (P + \Delta P)(V - \Delta V)$  où  $P$  est la pression alvéolaire et  $V$  le volume présent dans le thorax à la CRF. On peut donc calculer  $V = P \times \Delta V / \Delta P$ . On calcule ensuite la CPT en ajoutant la capacité inspiratoire à la CRF ainsi obtenue.

Une autre méthode pour mesurer les volumes non mobilisables est celle de la dilution d'un gaz inerte. Le sujet va respirer, à travers un spiromètre, un mélange d'air et d'Hélium (gaz neutre qui ne passe pas la membrane alvéolo capillaire) qui va se diluer progressivement dans l'ensemble du volume pulmonaire ventilé. La concentration en Hélium est mesurée en continu jusqu'à obtention d'un équilibre et, connaissant la concentration en Hélium initiale, le volume du circuit dans lequel il était dilué, la concentration en Hélium finale, on peut facilement calculer la CRF.

La CRF mesurée par pléthysmographie et celle mesurée par méthode de dilution à l'Hélium peuvent différer car la pléthysmographie mesure le volume gazeux thoracique total alors que la méthode de dilution à l'Hélium mesure uniquement le

volume intra thoracique qui est ventilé. La pléthysmographie mesure donc, en plus, les zones gazeuses non ventilées (pneumothorax, bulles d'emphysème), et parfois même le gaz contenu dans l'estomac et le colon.

Dans l'asthme, les volumes non mobilisables sont généralement normaux, ils peuvent être augmentés en cas de distension secondaire à une obstruction importante.

### 2.3. Mesure des résistances

Lorsque la collaboration du patient (enfant, expertise médico-légale) ne permet pas une manœuvre d'expiration forcée satisfaisante il existe des méthodes permettant de mesurer directement la résistance des voies respiratoires.

La première technique est celle de la mesure de la résistance totale du poumon par ballon œsophagien. Cette mesure est réalisée de façon contemporaine à la mesure de la compliance dynamique pulmonaire. (11)

Une deuxième technique est celle de la mesure de la résistance des voies aériennes ( $R_{va}$ ) par pléthysmographie. En effet la résistance des voies aériennes est directement proportionnelle aux variations de pression alvéolaires et buccales qui sont mesurées par le pléthysmographe et le pneumotachographe. On l'obtient par le calcul suivant :  
 $R_{va} = \Delta P \text{ alvéolaire} - \text{buccale} / \text{débit}$ .

Une troisième technique est la mesure de la résistance respiratoire totale ( $R_{rs}$ ) par la méthode des oscillations forcées. Un haut-parleur applique des variations de pression périodiques. Ces variations de pressions imposent des oscillations sinusoïdales sur le débit mesuré par un pneumotachographe. La relation entre pression et débit permet de mesurer l'impédance du système respiratoire total. De cette impédance est déduite la résistance respiratoire totale.

Les résistances peuvent également être mesurées par interruption de débit. ( $R_{int}$ ).

En dehors du petit enfant et de la réanimation, la mesure de la résistance des voies aériennes est cependant peu utilisée en pratique courante.

#### 2.4. Épreuve d'effort incrémentale sur ergocycle.

L'épreuve fonctionnelle à l'effort incrémentale sur ergocycle (EFX) est rarement réalisée chez des patients asthmatiques. Elle est différente du test de provocation à l'effort (Cf ci-dessous) et ne permet, habituellement pas le diagnostic positif d'asthme à l'effort. Cependant des travaux récents ont montré son utilité dans l'exploration de la dyspnée chez les patients asthmatiques. Cet examen peut être réalisé même chez les patients asthmatiques les plus sévères (12). Elle étudie au cours d'un effort dont l'intensité augmente progressivement par paliers l'adaptation des différents paramètres ventilatoires, cardiovasculaires et métaboliques. Ces paramètres sont interdépendants et la perturbation d'un seul d'entre eux va conduire à une limitation à l'effort et donc à une dyspnée d'effort ressentie par le patient. Des travaux récents ont en effet démontrés que seuls 8% des patients asthmatiques qui réalisaient une épreuve d'effort n'avaient pas de limitation pathologique à l'effort. De plus, seuls 25% des patients (tous stades confondus) présentent une limitation respiratoire liée au trouble ventilatoire obstructif, ce chiffre augmentant chez les patients les plus sévères. Les autres causes de limitation à l'effort retrouvées sont principalement le déconditionnement musculaire (44% chez les asthmatiques modérés et 34% chez les asthmatiques sévères) et le syndrome d'hyperventilation inappropriée (18% des asthmatiques modérés et 8,5% des asthmatiques sévères) (13).

La réalisation d'une EFX permet également de déterminer la fréquence cardiaque cible d'une éventuelle réhabilitation à l'effort.

## 2.5. Mesure du NO exhalé

La mesure du NO exhalé au débit constant de 50 ml/s est simple, non invasive et applicable en routine. Il est mesuré en particules par milliard (ppb). Le NO détecté dans l'air expiré est synthétisé depuis la L-arginine par les NO synthases (inductibles ou constitutionnelles) qui sont exprimées dans les cellules inflammatoires et activées par des cytokines pro inflammatoires (14). Il existe une bonne corrélation entre le NO expiré et l'inflammation bronchique, notamment à polynucléaires éosinophiles. Cependant le NO expiré est diminué par l'obstruction bronchique et le tabagisme (15). Il peut donc être élevé dans d'autres pathologies bronchiques inflammatoires telles que les dilatations des bronches (16) ou la BPCO (17), et peut aussi être faussement rassurant chez un patient tabagique ou avec une obstruction bronchique importante.

La mesure répétée du NO exhalé chez un même patient a été décrite comme permettant d'améliorer la prise en charge de l'asthme en rajoutant la mesure de l'inflammation bronchique au simple contrôle dans la stratégie de décroissance des corticoïdes inhalés. Elle permettrait en effet de réduire les exacerbations et d'améliorer d'avantage le contrôle sans augmentation globale de l'utilisation de corticoïdes inhalés (18).

## 2.6. Tests de provocations

Ils permettent de mettre en évidence l'hyperréactivité bronchique, caractéristique essentielle de la maladie asthmatique. Il existe des tests de provocation bronchique directs, indirects non spécifiques et indirects spécifiques.

### 2.6.1. Tests de provocation directs

Les tests de provocation directs cherchent à mettre en évidence une hyperréactivité bronchique en stimulant directement le muscle lisse bronchique. Il s'agit des tests de provocation bronchiques les plus utilisés. Le premier à proposer des tests de provocation directs fut Robert Tiffeneau dans les années 1940, il utilisait alors l'acétylcholine comme agent bronchoconstricteur (19). Une diminution du VEMS de 20% après stimulation était considérée comme significative. Les produits utilisés aujourd'hui sont l'histamine et surtout la méthacholine. La concentration à l'origine d'une diminution de 20% du VEMS par rapport au VEMS de base ( $PD_{20}$ ) est considérée comme celle provoquant une bronchoconstriction significative. Différentes méthodes existent cependant pour mettre en évidence la  $PD_{20}$ . Celle étant la plus utilisée en France est la méthode dosimétrique, elle permet un contrôle plus précis de la dose délivrée et une moindre contamination de l'air ambiant (20). La dose de méthacholine est délivrée par un dosimètre dans un nébuliseur à embout buccal (Figure 5) et le patient va effectuer des inhalations de 5 secondes pour inhaler la dose, en un temps maximum de 2 minutes. La dose délivrée va augmenter de 50  $\mu\text{g}$  (patient à risque) à 100 $\mu\text{g}$  pour la première dose à 1500  $\mu\text{g}$  ou 3100  $\mu\text{g}$  (athlète, asthme professionnel ou chute du VEMS comprise entre 15 et 19% après 1500  $\mu\text{g}$ ), en doublant la dose à chaque palier (21).

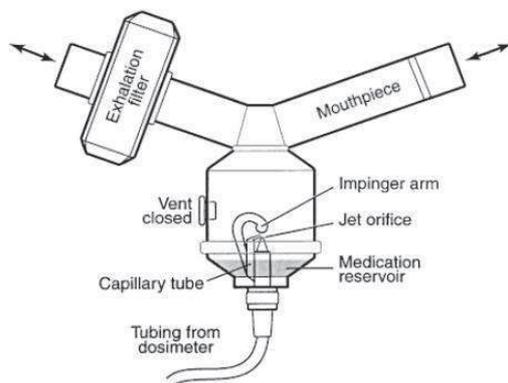


Figure 5 : Système de nébulisation dosimétrique

Une autre méthode utilisée est la méthode des 2 minutes de ventilation calme. Elle consiste, via un embout buccal (Figure 6), en la nébulisation pendant 2 minutes de solution avec une concentration de méthacholine progressivement croissante de 0.0625 mg/ml à 16 mg/ml en quadruplant la concentration à chaque palier (22).

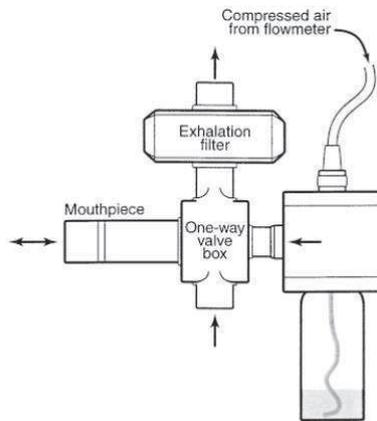


Figure 6 : Exemple de système de nébulisation utilisée pour la méthode dite de la respiration normale

Quelle que soit la méthode utilisée, le VEMS est mesuré à 30 et 90 secondes après la fin de l'administration de la méthacholine. Le test de provocation est arrêté à la dose qui provoque une diminution du VEMS de 20% par rapport au VEMS de base du patient, cette dose définissant la DP<sub>20</sub> (23). Certaines équipes utilisent l'histamine à la place de la méthacholine, la méthode d'utilisation et l'efficacité étant identiques, cependant elle peut être moins bien tolérée par le patient.

Les tests de provocation directs sont particulièrement sensibles et ont une très bonne valeur prédictive négative. Cependant la spécificité est moins bonne de même que la valeur prédictive positive. En effet, une proportion importante de sujets sains présentant une chute de 20% ou plus de leur VEMS à la dernière dose de méthacholine (24). Ceci explique la recommandation de la société française de pneumologie d'utiliser le test de provocation à la méthacholine pour écarter le diagnostic d'asthme mais pas pour le confirmer. Il est à noter cependant que la valeur prédictive positive est, pour des raisons statistiques, meilleure chez les patients avec une forte suspicion d'asthme (25) (la valeur prédictive positive dépendant de la spécificité du test mais

aussi de la prévalence de la pathologie dans la population concernée). Chez les athlètes la sensibilité du test à la méthacholine est moins bonne (25).

### **2.6.2. Tests de provocation indirects non spécifiques**

Les tests de provocation bronchiques indirects non spécifiques, vont rechercher une bronchoconstriction, non pas en agissant directement sur le muscle lisse mais sur les cellules de l'inflammation bronchique, principalement les mastocytes. Si elles sont présentes et sensibles au stimulus, elles vont libérer des médiateurs qui eux vont provoquer une bronchoconstriction en agissant sur le muscle lisse bronchique. Le stimulus est le plus souvent de nature osmotique. Les principaux tests disponibles en laboratoire de physiologie sont le test de provocation à l'exercice, le test d'hyperventilation normocapnique, le test de provocation au mannitol ainsi que la nébulisation de sérum salé hypertonique.

#### ***2.6.2.1. Le test de provocation à l'exercice***

Il fut le premier test de provocation indirect à être standardisé (26). L'exercice, qui est réalisé soit sur ergocycle, soit sur tapis roulant, doit durer environ 6 à 8 min, le sujet devant être à 40 à 60% de sa ventilation minute maximale théorique ( $35 \times \text{VEMS}$ ) pendant les 4 dernières minutes du test. L'air inspiré doit être sec, idéalement de l'air médical et la température ne doit pas dépasser 24°C. Le VEMS est mesuré plusieurs fois jusqu'à 30 minutes après le test. Une diminution de 10% du VEMS par rapport à la valeur pré-test est considérée comme pathologique (20). Le mécanisme physiopathologique est une évaporation accrue pendant l'exercice et une diminution de l'humidification des voies aériennes (respiration buccale) conduisant à une augmentation de l'osmolarité dans les voies aériennes provoquant la dégranulation des mastocytes. Ce test est cependant peu reproductible, rendant sa sensibilité et sa

spécificité difficile à calculer. On peut également proposer un test de provocation sur le terrain, pendant lequel le patient va pratiquer son sport. Moins reproductibles et plus difficiles à réaliser, les tests sur le terrain seraient plus sensibles (27).

#### ***2.6.2.2. Le test d'hyperventilation normocapnique.***

Il cherche à reproduire les mécanismes du bronchospasme à l'effort de façon plus reproductible et standardisable. Le patient respire un air froid et sec à 5% de CO<sub>2</sub> et 21% d'oxygène pendant 6 minutes à 60% de sa ventilation maximale volontaire. Le test est considéré comme positif si le VEMS chute de 10 ou 15% (28). Ce test a une meilleure sensibilité pour le diagnostic du bronchospasme induit par l'effort chez les athlètes par rapport au test de provocation par l'effort (27).

#### ***2.6.2.3. Le test au sérum salé hypertonique.***

Le test de provocation au sérum salé hypertonique a été développé pour explorer l'hypothèse selon laquelle un bronchospasme peut être causé par une augmentation transitoire de l'osmolarité notamment pendant l'exercice. L'aérosol est délivré par un nébuliseur ultrasonique, l'aérosol étant délivré pendant une durée de plus en plus longue (0.5, 1, 2, 4, 8 minutes). Une réponse positive est définie par une diminution de 15% du VEMS par rapport au VEMS de base du patient (29). Chez les sujets asthmatiques les résultats sont comparables au test d'hyperventilation normocapnique (30). Un des avantages du test de provocation au sérum salé hypertonique est la possibilité dans le même temps de recueillir une expectoration induite.

### 2.6.3. Les tests de provocation spécifiques

Les tests de provocation bronchiques spécifiques explorent la bronchoconstriction secondaire à l'activation de la voie Th2. En cas de sujet sensibilisé et asthmatique, l'allergène testé va venir se fixer sur les IgE présentes à la surface des mastocytes par l'intermédiaire du récepteur aux IgE FcεRI. Ceci conduira à la libération d'histamine bronchoconstrictrice par dégranulation des mastocytes. Le test de provocation spécifique permet aussi d'explorer la réponse retardée qui intervient par le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires par les lymphocytes T (31). Il est principalement utilisé dans l'aide au diagnostic de l'asthme professionnel, dans les autres indications son utilisation est cantonnée à la recherche clinique. Il nécessite une hospitalisation du patient, celui-ci devant être surveillé pendant au moins 7 heures après le test de provocation dans un centre disposant du matériel adapté (31). Il existe 3 méthodes validées, toutes peuvent être réalisées avec un nébuliseur débitmétrique à 0.13 ml/min, le sujet respirant calmement ou un nébuliseur dosimétrique identique à celle utilisée pour la méthacholine (31).

La première de ces trois méthodes est la méthode incrémentale, la dose va être doublée toutes les 12 minutes environ, le VEMS étant mesuré 10 minutes après chaque dose. Le test est arrêté lorsque le VEMS chute de 20 % au moins par rapport au VEMS de base (32).

La deuxième est la méthode du bolus unique, elle est plus rapide que la méthode incrémentale, mais il existe un risque de développer une bronchoconstriction plus importante. On utilisera préférentiellement un nébuliseur dosimétrique (33).

La troisième consiste à administrer de façon répétée une faible dose d'allergène une fois par jour pendant une durée comprise entre une et deux semaines. Elle permet, en plus de mesurer l'hyperréactivité bronchique de mesurer l'augmentation de l'éosinophilie bronchique et du NO exhalé (34). Cette méthode est cependant réservée aux protocoles de recherche compte tenu la nécessité d'hospitalisation prolongée du patient.

En ce qui concerne la recherche d'un asthme professionnel, certaines équipes proposent également la mise en situation réelle, le patient va reproduire son environnement dans une pièce fermée et s'exposer pour une durée de plus en plus longue. On répète la mesure du VEMS après chaque exposition.

En dehors de l'asthme professionnel, compte tenu de la lourdeur de ces tests de provocation directs, ils sont surtout utilisés en pratique dans le cadre de protocoles de recherche.

## 2.7. Le test de provocation au mannitol (Aridol®)

Le test de provocation bronchique au mannitol provoque une bronchostriction via l'augmentation de l'osmolarité dans l'épithélium bronchique. Sa particularité est qu'il s'agit d'un test de provocation utilisant un dispositif commercialisé avec un inhalateur et des gélules contenant de la poudre, la dose contenue dans les gélules augmentant progressivement et la dose étant cumulative. Il nécessite donc moins de matériel spécialisé que les autres tests de provocation, un simple spiromètre suffisant, et il est plus reproductible d'une équipe à l'autre. Cependant puisqu'il s'agit d'un test de provocation et qu'il existe un risque théorique de bronchospasme sévère, il doit être réalisé en milieu hospitalier.

Le test se déroule en 9 étapes, après avoir au préalable déterminé le VEMS de base du patient. La première dose est un placebo, puis le sujet va successivement inhaler 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160 et 160 mg de mannitol, pour une dose cumulée de 635 mg. La dose maximale contenue dans une gélule étant de 40 mg, pour les dernières doses le patient va inhaler plusieurs gélules de suite. Le test est considéré comme positif en cas de diminution de 15% du VEMS par rapport au VEMS de base, ou en cas de diminution du VEMS de 10% entre deux doses successives. Le test est négatif si la dose cumulée de 635 mg est atteinte sans obtenir ces critères (35).

Pour le diagnostic de l'asthme, le test au mannitol a montré lors de l'étude de phase 3 une sensibilité de 59,8% et une spécificité de 94,5%, la sensibilité était améliorée à 70.1% lorsque l'on excluait les patients qui étaient traités par corticothérapie inhalée au moment du test (36). Ces résultats ont été confirmés par des études ultérieures qui ont montré une sensibilité autour de 60% et une spécificité autour de 95% (37).

Le test de provocation au mannitol est donc un test ayant une meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité par rapport au test à la méthacholine. Il permet plutôt, de ce fait, de confirmer un diagnostic d'asthme, en cas de forte suspicion mais pas de l'infirmier.

### 3. Méthodes

#### 3.1. Patients inclus

Ont été inclus tous les patients chez qui a été réalisé un test au mannitol dans le service de physiologie digestive, urinaire, respiratoire et sportive du CHU de Rouen entre Juillet 2011 et avril 2014. Ces tests étaient demandés par le médecin qui suivait le patient (pneumologue ou médecin du sport).

#### 3.2. Réalisation du test au mannitol au CHU de Rouen

Le test était réalisé sur le pléthysmographe (Masterscreen, Jaeger, Wittsburg, Allemagne) du service de physiologie respiratoire et sportive à l'Hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen selon la procédure du service qui est la suivante.

Il était réalisé en présence d'un médecin et avec le matériel nécessaire pour une nébulisation de terbutaline, un stylo d'adrénaline et de l'oxygène à proximité. Une fiche d'information était remise au patient par courrier avec la convocation (Annexe 1)

Il était tout d'abord vérifié l'absence de contre-indications :

- Incapacité d'effectuer les manœuvres d'expiration forcée correctement
- Hypersensibilité avérée au mannitol
- Asthme en crise ou instable
- Infection bronchique dans les 15 jours précédents ou une pneumopathie dans les 6 semaines précédentes

- Obstruction bronchique (VEMS < 70 % de la valeur théorique ou <1,0 L) ou état susceptible de s'aggraver en cas de bronchospasme provoqué ou d'expirations répétées
- Hypertension artérielle non contrôlée, anévrisme de l'aorte ou anévrisme cérébral, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral au cours des six derniers mois
- Grossesse en cours.

Il était ensuite vérifié que le patient, s'il en prenait, avait bien arrêté :

- Le montelukast 4 jours avant
- Ses antihistaminiques ainsi que le bromure de tiotropium 72 heures avant
- Tout traitement inhalé contenant du formotérol ou du salmétérol, et les médicaments contenant de la théophylline 24 heures avant
- Tout traitement corticoïde inhalé (produits contenant de la fluticasone, de la béclométhasone, du budésonide) ou l'ipratropium 12 heures avant
- Tout béta 2 mimétique à courte durée d'action 8 heures avant.

Le patient devait également ne pas avoir fumé, ne pas avoir pratiqué une activité physique intense et ne pas avoir consommé de caféine dans les 6 heures précédant le test.

Le patient était ensuite installé dans le pléthysmographe, avec un pince nez. La gélule de 0 mg était ensuite placée dans l'inhalateur et elle n'était percée qu'une seule fois. L'inhalateur était ensuite incliné à 45° vers le bas, la gélule devant tomber dans la chambre d'inhalation (si ce n'était pas le cas on devait taper à l'arrière de l'inhalateur). Après avoir réalisé une expiration profonde en dehors de l'inhalateur le patient réalisait une inhalation profonde et rapide de la poudre suivie d'une apnée de 5 secondes. A la fin de l'apnée, un chronomètre était mis en route. Il était vérifié ensuite qu'il ne restait plus de poudre dans l'inhalateur. S'il en restait le patient devait

procéder immédiatement à une deuxième inhalation. Au bout de soixante secondes le patient réalisait deux mesures de VEMS, la meilleure servant de valeur de VEMS basal. Si le VEMS basal était inférieur à 70% de la valeur théorique ou à 1L le test était interrompu et il était alors pratiqué un test de réversibilité sous bêta 2 mimétiques. Le VEMS basal et le VEMS cible (85% du VEMS basal) étaient reportés sur la fiche d'examen (annexe 2)

L'étape de la prise et de la mesure à 60 secondes était ensuite reproduite pour la gélule de 5 mg. Le VEMS ainsi obtenu et les 90% du VEMS obtenu étaient reportés sur la fiche d'examen.

La même procédure était utilisée pour les gélules de 10, 20 et 40 mg. Pour la dose de 80 mg, le patient devait inhaler 2 gélules de 40 mg, le chronomètre était déclenché après la fin de l'apnée qui suivait l'inhalation de la deuxième gélule. Pour les trois doses à 160 mg, le patient devait inhaler 4 gélules de 40 mg, le chronomètre était déclenché après la fin de l'apnée qui suivait l'inhalation de la quatrième gélule

Le test était interrompu si un VEMS inférieur ou égal au VEMS cible, ou en diminution d'au moins 10% par rapport à la dose précédente, été obtenu et le test était considéré comme positif. Sinon il était poursuivi jusqu'à la troisième dose de 160 mg (pour 635 mg au total). En l'absence d'obtention d'un VEMS inférieur ou égal au VEMS cible, ou en diminution de diminution d'au moins 10% par rapport à la dose précédente à la dose totale de 635 mg, le test était considéré comme négatif.

En cas de test positif, deux inhalations de terbutaline 100 µg étaient réalisées.

Le patient était surveillé durant 15 minutes après la fin du test puis pouvait partir si le VEMS était revenu au niveau du VEMS basal (+/- 5%)

En cas de gêne pharyngée, il était proposé au patient de boire de l'eau pendant le test.

### 3.3. Recueil des données

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies par analyse rétrospective des dossiers. En cas de donnée manquante ou non réalisée, le patient n'est pas pris en compte dans l'analyse statistique concernant cette donnée. Parmi les données paracliniques, ont été recueillies les données des spirométries (VEMS, CV max, CVF, CPT, CRF, VR, DLCO, rapport  $(CV_{max}-CVF)/CV_{max}$ , DEM 25, 50, 75, DEM 25-75) antérieures à la réalisation du test au mannitol, l'existence d'une réversibilité sous béta 2 mimétiques, le résultat du NO exhalé, la VO<sub>2</sub> max et l'existence d'un bronchospasme à l'épreuve d'effort. Les données cliniques recueillies sont l'âge, le sexe, l'existence d'un tabagisme, les antécédents médicaux, le motif de consultation, la présence d'une toux, la présence d'une gêne à l'effort, la réponse à un traitement par corticoïde inhalé ou anti leucotriène et le diagnostic final retenu par le clinicien. Pour les données de la fonction respiratoire, les valeurs théoriques utilisées sont celles des valeurs européennes (38).

### 3.4. Critères de jugement

Le critère principal de jugement est la détermination de la sensibilité et la spécificité du test de provocation au mannitol au CHU de Rouen. Comme il n'existe pas de «gold standard» dans l'asthme et que le test à la méthacholine souvent utilisé comme test de référence n'est pas disponible au CHU de Rouen, il a été décidé d'utiliser comme test de référence le diagnostic final du clinicien.

Des différences entre les patients ayant un test positif et négatif, pour les critères cliniques et paracliniques recueillis, ont également été recherchées.

### 3.5. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel « GraphPad-Prism » de GraphPad Software. inc.. La spécificité et sensibilité ont été calculées par le Test Exact de Fisher. Pour les comparaisons de groupes, étant donnée la faible taille des échantillons, des tests non paramétriques de Mann Whitney ont été réalisés. Un résultat a été considéré comme statistiquement significatif lorsque le risque d'erreur de première espèce  $p$  est inférieur 0.05.

## 4. Résultats

### 4.1. Description de la population

Le test au mannitol a été réalisé chez 27 patients entre juillet 2011 et avril 2014. Parmi eux il y a avait 10 hommes soit 37%, l'âge moyen était de 45 ans (IC 95% : 39-52 ans), le patient le plus jeune avait 18 ans, les plus âgés 73 ans. Sept patients soit 26% étaient fumeurs. Le VEMS moyen était de 108% de la théorique (IC 95% : 103-114%). La CV max moyenne était de 113% de la théorique (IC 95% : 103-122%). Parmi les 19 patients pour lesquels l'information était disponible, 7 soit 37% étaient atopiques. Parmi les 19 patients pour lesquels l'information était disponible, quatre soit 21 % étaient sportifs (Tableau 1). Treize patients soit 48% (IC 95% 28-68%) consultaient pour une toux chronique.

**Tableau 1 : Données démographiques et de la fonction respiratoire de la population.**

	<b>Nombre de patients dont la donnée est disponible</b>	<b>N ou moyenne</b>	<b>% ou IC 95%</b>
Hommes/Femmes	27	10/17	37% (Hommes)
Age (ans)	27	45	39-52
Tabac (fumeurs)	27	7	26%
VEMS (% th)	27	107	102-113
VEMS/CV	21	80	77-84
CV max(% th)	18	113	105-122
CVF (% th)	18	109	101-118
DEM75 (% th)	18	99	85-113
DEM50 (% th)	18	92	81-103
DEM25 (% th)	18	77	62-92
DEM25-75 (% th)	18	88	78-99
CPT (% th)	20	108	102-114
CRF (% th)	18	102	92-112
VR (%th)	18	111	93-129
DLCO (% th)	16	84	76-91
FeNO (ppb)	6	8.6	2.6-14.5
Atopie (oui)	19	7	37%
Sportifs (oui)	19	4	21%

#### 4.2. Résultats des tests au mannitol

Huit tests soit 30% étaient positifs. Deux tests l'ont été car il existait une diminution de 10% du VEMS entre 2 doses de mannitol successives, les 6 autres car il y avait une diminution de 15% par rapport au VEMS initial. La PD15 moyenne était de 455 mg

(IC 95% : 322-588 mg), la valeur la plus basse était de 155 mg (5<sup>ème</sup> palier), la plus élevée de 635 mg (8<sup>ème</sup> soit le dernier palier). Chez les patients dont le test était négatif, la diminution moyenne du VEMS entre le VEMS de repos et celui de la dernière dose était de 5% (IC 95% : 2-7%) (Tableau 2)

**Tableau 2 : Résultats des tests de provocation au mannitol pour chaque patient**

Patient	Chute du VEMS (%)	Résultat du test	PD 15 (mg)
1	8%	Négatif	
2	2%	Négatif	
3	7%	Négatif	
4	21%	Positif	635
5	7%	Négatif	
6	13%	Négatif	
7	-1%	Négatif	
8	12%	Négatif	
9	19%	Positif	475
10	12%	Négatif	
11	2%	Négatif	
12	4%	Négatif	
13	3%	Négatif	
14	-6%	Négatif	
15	2%	Négatif	
16	9%	Négatif	
17	2%	Négatif	
18	10%	Négatif	
19	15%	Positif	475
20	13%	Positif	475*
21	1%	Négatif	
22	22%	Positif	155
23	6%	Négatif	
24	14%	Positif	635*
25	35%	Positif	315
26	0%	Négatif	
27	15%	Positif	475

\* Dose provoquant une diminution de 10% du VEMS par rapport à la dose précédente

### 4.3. Sensibilité et spécificité du test

La sensibilité et la spécificité du test ont été calculées en utilisant comme référence le diagnostic clinique du praticien. Onze patients, soit 41% avaient un diagnostic final d'asthme retenu par le clinicien, dont les 8 dont le test au mannitol était positif et trois autres dont le test au mannitol était négatif. (Tableau 3)

Dans ce travail, la sensibilité du test au mannitol est donc de 73% (IC 95 % : 39-94%) et la spécificité de 100% (IC 95% : 79-100%). La valeur prédictive positive dans cette population est de 100% (IC 95% : 63-100%) et la valeur prédictive négative de 84% (IC 95 % : 60-97%)

**Tableau 3 : Comparaison des résultats des tests au mannitol par rapport au diagnostic clinique**

	Test Positif	Test Négatif
Asthme	8	3
Pas d'asthme	0	16

Si on analyse le sous-groupe des patients touseurs chroniques, 6 patients, soit 46% avaient un diagnostic final d'asthme retenu par le clinicien, dont 4 dont le test au mannitol était positif et deux dont le test au mannitol était négatif (Tableau 4).

Dans ce sous-groupe, la sensibilité du test au mannitol est donc de 67% (IC 95 % : 22-96%) et la spécificité de 100% (IC 95% : 59-100%). La valeur prédictive positive dans cette population est de 100% (IC 95% : 40-100%) et la valeur prédictive négative de 78% (IC 95 % : 40-97%)

**Tableau 4 : Comparaison des résultats des tests au mannitol par rapport au diagnostic clinique dans le sous-groupe de patients touseurs chroniques.**

	<b>Test positif</b>	<b>Test Négatif</b>
Asthme	4	2
Pas d'asthme	0	7

4.4. Comparaison des patients ayant un test positif ou négatif

Les deux groupes de patients « test positif » et « test négatif » ont ensuite été comparés. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour l'âge, le sexe, le tabagisme, le VEMS, la CV max, la CVF, le rapport  $(CV_{max}-CVF)/CV_{max}$ , la CPT, la CRF, le VR, le DEM 25, le DEM 50, le DEM 75, le DEM 25-75, le DLCO ou la présence d'une atopie. La mesure du NO exhalé n'a pu être exploitée car un seul patient avec un test positif a bénéficié de cette mesure. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Comparaison des deux groupes entre test négatif et test positif.**

	« Test positif » (IC 95%)	« Test négatif » (IC 95%)	P
<b>Hommes/Femmes</b>	3/5	7/12	>0.999
<b>Tabac (N)</b>	1 (12.5%)	6 (32 %)	0.365
<b>Atopie (N)</b>	4 (67%)	3 (23%)	0.129
<b>Age (ans)</b>	51 (21)	43 (14)	0.303
<b>VEMS (% th)</b>	103 (16)	109 (12)	0.426
<b>CV max (% th)</b>	114 (20)	113 (17)	0.830
<b>CVF (% th)</b>	110 (18)	109 (19)	0.981
<b>(CVmax-CVF)/CVmax (%)</b>	2.7 (1.4)	3.1 (1.3)	0.437
<b>CPT (% th)</b>	112 (19)	106 (9)	0.787
<b>CRF (% th)</b>	111 (21)	98 (20)	0.492
<b>VR (% th)</b>	127 (35)	105 (35)	0.426
<b>DEM 75 (% th)</b>	98 (10)	99 (34)	0.188
<b>DEM 50 (% th)</b>	94 (16)	90 (24)	0.699
<b>DEM 25 (% th)</b>	73 (17)	78 (33)	0.981
<b>DEM 25/75 (% th)</b>	88 (8)	87 (25)	0.885
<b>DLCO (% th)</b>	82 (18)	84 (12)	>0.999

#### 4.5. Tolérance

Aucun effet indésirable grave n'a été constaté. Tous les patients sont retournés à leur domicile le jour de l'examen.

Le test a été interrompu chez un patient soit 3.7% (IC 95% : 0-11.3%), en raison d'une gêne pharyngée trop importante.

Le seul effet indésirable qui a été noté est une toux, parfois très importante au cours du test. Quinze patients soit 56% (IC 95% : 36-76%) ont toussé pendant le test. Il n'y a pas de différence significative concernant la toux entre les patients ayant un test positif et ceux ayant un test négatif (respectivement 63% et 53%,  $p = 0.696$ ). Il n'y a pas de différence significative concernant la toux entre les patients ayant un asthme et les patients non asthmatiques (respectivement 73% et 44%,  $p = 0.24$ ). Les patients touseurs chroniques ont plus toussé pendant le test au mannitol que les patients non touseurs chroniques (85% contre 29%,  $p = 0.0063$ ). Cette toux a toujours cédé dans les 15 minutes après la fin du test.

Tous les patients ont, soit récupéré 15 minutes après la fin du test un VEMS équivalent au VEMS de départ ( $\pm 5\%$ ) (avec ou sans béta 2 mimétiques à courte durée d'action), soit étaient totalement asymptomatiques. En effet, 7 patients soit 26% sont ressortis avec un VEMS de contrôle diminué de 5 à 15% par rapport au VEMS de base.

#### 4.6. Histoire clinique des patients

##### **4.6.1. Patients ayant un test au mannitol positif et un asthme**

La patiente numéro 4, 35 ans, fumeuse, avait une toux et une dyspnée au travail alors qu'elle était exposée à de l'air froid et sec, sa pathologie a été révélée par un épisode de pneumopathie, elle a été partiellement améliorée par les corticoïdes inhalés.

La patiente numéro 9, 73 ans, diabétique et hypertendue avec des antécédents atopiques présentait une dyspnée et une toux, elle a été améliorée par les corticoïdes inhalés.

La patiente numéro 19, 73 ans, présentait une toux, avec une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien mais qui n'avait pas été améliorée par le traitement de reflux. Elle a été améliorée par les corticoïdes inhalés.

La patiente numéro 20, 43 ans, avait une toux et des antécédents atopiques.

La patiente numéro 22, 59 ans, qui avait des antécédents atopiques, présentait une dyspnée depuis la mise sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, qui était améliorée par la mise sous corticoïdes inhalés. La symptomatologie a disparu après arrêt des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Un échographie cardiaque avait été réalisée et était normale.

Le patient numéro 24, 72 ans, hypertendu et atopique, présentait une dyspnée, il a été amélioré suite à l'arrêt des bêtabloquants et par le traitement de son syndrome d'apnées du sommeil diagnostiqué de façon concomitante.

Le patient numéro 25, 26 ans, sportif et atopique, avec une histoire clinique évocatrice d'asthme depuis l'enfance, a réalisé le test au mannitol dans le cadre d'un bilan avant pratique de la plongée.

Le patient numéro 27, 26 ans, sportif, présentait une dyspnée à l'effort et a également bénéficié d'un test de provocation à l'effort qui été, lui aussi, positif. Il lui a été prescrit des bêta 2 mimétiques avant l'effort.

#### **4.6.2. Patients ayant un test négatif et un asthme**

Le patient numéro 3, 19 ans, présentait une toux et une dyspnée d'effort sans diagnostic étiologique posé, le patient ne s'est pas présenté à ses rendez-vous de suivi. Comme la symptomatologie était évocatrice d'asthme et que le diagnostic n'a pas été formellement écarté, ce patient a été placé dans le groupe des asthmatiques pour ne pas surévaluer la sensibilité du test.

Le patient numéro 11, 43 ans, fumeur, présentait une toux lors de la prise d'AINS qui a été partiellement améliorée par les corticoïdes inhalés. Il est devenu asymptomatique avec l'arrêt des AINS.

La patiente numéro 17, 51 ans, atopique, présentait une symptomatologie typique d'asthme allergique, ne nécessitant pas de traitement de fond. Un test de réversibilité sous bêta 2 mimétique était positif.

#### **4.6.3. Patients ayant un test négatif et n'ayant pas d'asthme**

La patiente numéro 1, 53 ans, présentait une dyspnée sur une obésité.

Le patient numéro 2, 26 ans, présentait une dyspnée d'effort avec une VO<sub>2</sub> max normale, il avait un frère suivi pour une mucoviscidose. Aucun diagnostic étiologique organique n'a été retenu pour sa dyspnée.

Chez le patient numéro 5, 46 ans, une pneumopathie interstitielle diffuse a été diagnostiquée.

La patiente numéro 6, 26 ans, qui avait une suspicion clinique d'asthme a réalisé un test au mannitol avant prescription de bêta bloquant pour une migraine.

La patiente numéro 7, 52 ans, présentait une toux qui n'a pas répondu aux corticoïdes inhalés, sans diagnostic étiologique.

Le patient numéro 8, 43 ans, fumeur, a présenté une bronchite trainante pendant plusieurs mois qui a fini par céder spontanément. Il est en outre suivi pour des micronodules pulmonaires.

La patiente numéro 10, 63 ans, fumeuse, présentait une dyspnée laryngée, qui avait été partiellement améliorée par les corticoïdes inhalés.

Le patient numéro 12, 18 ans, présentait une dyspnée d'effort, un test à la méthacholine a également été réalisé et était négatif.

La patiente numéro 13, 65 ans, présentait une toux sur des dilatations bronchiques et une thyroïdite.

La patiente numéro 14, 53 ans, présentait une toux chronique ancienne, sans diagnostic étiologique, elle n'a ni répondu aux corticoïdes inhalés, ni aux anti-leucotriènes.

Le patient numéro 15, 48 ans, présentait une toux irritative sur son lieu de travail qui était très empoussiéré.

La patiente numéro 16, 38 ans, fumeuse, présentait une bronchopneumopathie obstructive chronique.

La patiente numéro 18, 25 ans, fumeuse, a présenté un épisode de toux et de dyspnée d'effort qui n'a pas répondu à une corticothérapie inhalée et qui a cédé spontanément.

La patiente numéro 21, 58 ans, diabétique et hypertendue présentait une toux sur un reflux gastro-œsophagien, non améliorée par les corticoïdes inhalés.

La patiente numéro 23, 41 ans, présentait une dyspnée d'origine laryngée.

Le patient numéro 26, 52 ans, présentait une toux chronique sur une aspergillose sinusienne.

## 5. Discussion

Dans ce travail rétrospectif, nous avons étudié les résultats des différents tests au mannitol réalisés au CHU de Rouen depuis sa mise en place. Nous montrons tout d'abord que ce test est fiable et bien toléré avec des résultats similaires à ceux de la littérature. Malheureusement le laboratoire commercialisant le test au mannitol, a récemment décidé son retrait du marché pour raisons commerciales.

### 5.1. Sensibilité et spécificité du test

La sensibilité et la spécificité du test retrouvées dans notre étude sont proches de celles retrouvées dans la littérature.

En effet, dans l'étude de phase 3 de Brannan et al. le test au mannitol était comparé à l'examen clinique et montrait une très bonne tolérance, ainsi qu'une sensibilité de 70.1% et une spécificité de 95% (36), si les patients qui avaient pris des corticoïdes inhalés avant le test étaient exclus. En effet l'étude retrouvait, si on n'excluait pas les patients sous corticoïdes inhalés, une sensibilité de 59.8% et une spécificité de 94.5%. Une étude complémentaire publiée par Sverrild en 2009 comparait le test au mannitol au diagnostic d'asthme par questionnaire et montrait une sensibilité de 58.8 % et une spécificité de 98.4% (37). La différence de sensibilité peut s'expliquer par le fait que certains patients non asthmatiques pouvaient se déclarer asthmatiques sur le questionnaire. Une autre étude par Anderson et al. en 2009, qui comparait le résultat du test au mannitol au diagnostic clinique retrouvait une sensibilité de 56% et spécificité de 73% (39). Cette étude incluait uniquement des sujets chez qui le diagnostic d'asthme était suspecté mais sans diagnostic de certitude, et avait donc une population semblable à celle de notre étude. La moins bonne spécificité de cette étude par rapport à la nôtre peut s'expliquer par le fait que cette étude était réalisée en aveugle, donc le clinicien qui posait le diagnostic d'asthme n'avait pas le résultat du

test au mannitol et à la méthacholine. Cet élément peut être à la fois une force car il évite de surévaluer la spécificité mais aussi une faiblesse. En effet, il fait considérer comme non asthmatiques des patients chez qui le test au mannitol serait l'élément discriminant vers un diagnostic d'asthme. En conséquence la spécificité peut être sous-estimée. Les auteurs expliquent que la sensibilité est moins bonne car ils ont exclu les patients qui avaient des tests cutanés positifs à un pneumallergène auquel ils étaient exposés. Ils ont donc négligé la part des patients ayant un asthme uniquement allergique dans l'évaluation du test au mannitol.

## 5.2. Population

Une première remarque peut être faite sur le caractère peu sévère des patients. En effet le VEMS moyen est à 107 % de la théorique. Ceci peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord le test au mannitol ne peut être réalisé que si le VEMS est supérieur à 70 % de la théorique pour des raisons de sécurité. Ensuite chez des patients plus sévères le diagnostic est parfois plus évident, et le test de réversibilité peut être réalisé plus facilement.

Ensuite l'âge moyen des patients est élevé, 45 ans, et même 51 ans chez les patients avec un test positif, alors que l'asthme est plutôt décrit comme une pathologie du sujet jeune (2). Cependant le test au mannitol peut être réalisé uniquement chez l'adulte. De plus chez les sujets plus âgés, le diagnostic est plus difficile et cela peut amener le clinicien plus facilement à mener les investigations jusqu'au test de provocation, alors que chez un sujet jeune, il y a peu de diagnostics différentiels.

On note également une prédominance de femmes, cela correspond à la démographie de la maladie asthmatique chez l'adulte (2).

La proportion de patients asthmatiques atopiques parmi ceux qui ont un test positif (67%) est proche de celle observée dans l'étude de Wood et al. de 2010 évaluant le test de provocation bronchique au mannitol (40). Cependant l'épidémiologie de l'asthme

chez l'adulte montre peut être une fréquence légèrement moindre de l'atopie dans une cohorte américaine où l'on retrouve environ 50% de patients atopiques (41). On peut poser l'hypothèse qu'il existe un biais de sélection car un test de provocation pour rechercher un asthme sera plus facilement proposé chez un atopique. Un argument en défaveur de cette explication est que, dans notre population, il y a peu de patients atopiques chez les non asthmatiques. Une autre explication possible est que, comme la plupart des études épidémiologiques, cette étude (41), repose sur des questionnaires remplis par les patients or ceux-ci ont tendance à surestimer le diagnostic d'asthme au détriment de la BPCO.

### 5.3. Résultats de la comparaison des deux groupes.

L'absence de différence significative entre les patients ayant un test positif et ceux ayant un test négatif dans les données de spirométrie peut paraître étonnante. Cependant l'exploration fonctionnelle respiratoire est souvent normale dans l'asthme. De plus, en cas d'exploration fonctionnelle anormale les cliniciens n'auraient pas demandé de test au mannitol, le diagnostic d'asthme étant déjà posé. On pourrait s'étonner également de l'absence de différence entre les deux groupes pour les débits distaux (DEM 25, 50, DEM 25-75). En effet ces paramètres sont utilisés dans plusieurs études épidémiologiques ou thérapeutiques (42)(43)(44)(45). Cependant ceci est discuté (46), et ces paramètres donnent de nombreux faux positifs et faux négatifs, notamment du fait d'une grande variabilité inter et intra individu (47).

En ce qui concerne le tabagisme, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Il existe cependant une tendance en faveur de moins de fumeurs dans le groupe de patients avec un test positif. Si ce résultat se confirmait sur un échantillon plus important, il pourrait s'expliquer par le fait que dans cette population de patients relativement âgés le diagnostic de bronchopneumopathie chronique obstructive est plus probable chez les patients fumeurs.

#### 5.4. Le test d'hyperréactivité au mannitol chez les patients sportifs

Le test au mannitol a montré un intérêt tout particulier dans l'asthme d'effort chez le sportif. En effet le mécanisme du bronchospasme induit par le mannitol se rapproche de celui du bronchospasme à l'effort. Sa fiabilité est d'ailleurs meilleure dans le diagnostic de l'asthme d'effort chez l'athlète avec une sensibilité de 96%, une spécificité de 92%, une valeur prédictive positive de 92% et une valeur prédictive négative de 96% (48).

Contrairement à ce qui était attendu lors de la mise en place du test, peu d'exams ont été demandés chez les sportifs (4 tests sur 27). Ce faible effectif ne permet pas la réalisation de tests statistiques sur cette population. Il a cependant montré des résultats intéressants. Un premier patient, qui présentait une dyspnée d'effort lors de la pratique de son sport a présenté un test au mannitol positif qui a été concordant avec un test de provocation à l'effort. Ces résultats ont permis la prescription de bêta 2 mimétiques de courte durée d'action avant la pratique de son sport. On peut éventuellement regretter que le clinicien ait jugé nécessaire de réaliser le test de provocation à l'effort malgré la positivité du test au mannitol.

Un autre patient chez qui il existait un doute sur le diagnostic d'asthme et qui voulait pratiquer la plongée a vu confirmer le diagnostic de son asthme. Ceci a permis de signer une licence avec réserve (à l'heure actuelle interdiction de la plongée en mer, mais plongée en piscine autorisée).

Un autre patient, qui présentait une dyspnée d'effort a un test au mannitol négatif. Une épreuve d'effort a ensuite été réalisée et a montré l'absence de pathologie respiratoire, cardiaque ou musculaire expliquant cette dyspnée et a permis d'évoquer une anxiété.

Enfin un dernier patient sportif a eu un test au mannitol négatif, sa dyspnée s'expliquant par l'existence d'une pneumopathie interstitielle diffuse.

Le test au mannitol s'est donc montré fiable dans l'asthme d'effort chez le sportif, malgré un très faible effectif qui ne permet pas de conclure de façon définitive.

Dans la littérature le test au mannitol a été largement étudié dans le diagnostic de l'asthme d'effort, notamment chez les athlètes avec de bons résultats (48), (49), (39).

Le test d'hyperréactivité bronchique au mannitol figure à ce titre parmi les examens pouvant être fournis à l'appui d'une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT) reconnus par l'agence française de lutte contre le dopage (50) et par le comité international olympique (51).

En effet, les béta 2 mimétiques, en dehors du salbutamol, du salmétérol et du formérol, ainsi que les corticoïdes systémiques (les corticoïdes inhalés sont autorisés) sont considérés comme des produits dopants par l'agence française de lutte contre le dopage (52) et l'agence mondiale anti-dopage (53). Ils doivent donc faire l'objet d'une AUT.

On aurait donc pu penser que le test d'hyperréactivité bronchique au mannitol aurait été prescrit plus souvent dans cette population, ce d'autant que l'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente chez les athlètes et qu'il est vraisemblablement sous diagnostiqué dans cette population (54).

##### 5.5. Le test d'hyperréactivité au mannitol chez les touseurs chroniques

Pour environ la moitié des patients chez qui un test au mannitol a été prescrit, le symptôme principal dont se plaignait le sujet est une toux chronique. En effet 24 % des toux chroniques sont des toux équivalents d'asthme (55). Le diagnostic étiologique devant une toux chronique étant souvent difficile, cela explique l'importance relative de la prescription de tests au mannitol dans cette population. Malgré un faible effectif, la fiabilité du test de provocation bronchique au mannitol semble similaire à celle mise en évidence sur la totalité de l'effectif.

De plus, la toux est le principal effet secondaire du test au mannitol. Certains auteurs ont recherché un intérêt diagnostique à la survenue de cette toux pendant le test. Il a été montré que les patients asthmatiques toussaient plus pendant le test au mannitol

que les patients non asthmatiques. Nous avons pu noter une tendance dans ce sens sans que cela soit significatif. Koskela et al. ont montré que cette toux était indépendante de la bronchoconstriction mais répondait à un traitement par corticoïde inhalé (56). Le développement d'une toux pendant le test a également été étudié chez des patients non asthmatiques, touseurs chronique ou non (57). Il a été montré que les patients touseurs chroniques toussaient plus pendant le test au mannitol que les patients non touseurs chroniques, et ce malgré le fait que leurs test de provocation au mannitol soit négatif. C'est également ce que nous avons observé sur notre petit échantillon. Cette toux provoquée par le mannitol est donc indépendante de l'hyperréactivité bronchique et le mécanisme pour l'expliquer semble être une activation des récepteurs à la toux à adaptation rapide (fibres myélinisées) (57).

Le test au mannitol semble donc être à la fois intéressant pour faire le diagnostic de toux équivalent d'asthme mais aussi pour rechercher une sensibilité des récepteurs à la toux chez les patients touseurs chroniques.

## 5.6. Limites du travail

Ce travail présente plusieurs limites ou biais.

Tout d'abord il s'agit d'un travail monocentrique, les résultats sont donc propres au centre de Rouen et sont difficilement applicables pour d'autres centres dans lesquels les habitudes de prescription et de réalisation du test peuvent changer, notamment dans les centres disposant de plusieurs tests de provocation bronchique. Cependant comme il s'agit d'un test commercial et standardisé, on peut donc penser que tous les centres utilisent le même protocole de réalisation.

Il s'agit ensuite d'un travail rétrospectif dans lequel toutes les données ne sont pas disponibles pour tous les patients. En effet certains patients ont eu seulement une spirométrie simple avant le test au mannitol et d'autres ont eu une exploration complète avec mesure des volumes non mobilisables, NO exhalé et épreuve d'effort.

Cela a limité le nombre de données analysables car les effectifs étaient insuffisants notamment pour les épreuves d'effort et le NO exhalé. On peut aussi penser que les patients qui ont réalisé un grand nombre d'examens différents avaient une probabilité plus faible d'avoir un asthme par rapport aux patients chez qui le test au mannitol a été demandé d'emblée. Ce travail a été projeté dès la mise en place du test d'hyperréactivité au mannitol au CHU de Rouen, il aurait donc été possible de le réaliser en prospectif. L'objectif était cependant d'observer les prescriptions de test d'hyperréactivité au mannitol sans les influencer, l'obligation de réaliser certains examens avant ou après ou d'introduire certaines thérapeutiques aurait certainement modifié ces prescriptions.

Le faible nombre de patients est aussi une limite, et peut expliquer le caractère non significatif de certaines comparaisons.

L'élément de comparaison pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité du test qui a été choisi est le diagnostic final retenu par le clinicien, ce qui peut être un biais important. En effet cet élément est subjectif, et peut prêter à discussions. De plus, on peut penser que le résultat du test au mannitol influence le diagnostic final du clinicien, c'est d'ailleurs pour cette raison qu'il a été demandé. Ce choix se justifie par plusieurs raisons. La première est qu'il n'existe pas d'autres tests d'hyperréactivité bronchiques disponibles au CHU de Rouen qui auraient pu servir de comparaison. Par ailleurs, aucun test n'a de sensibilité et de spécificité suffisante pour servir de « Gold Standard ». En effet dans la revue de Cockcroft et celle de Anderson qui ont retenu la sensibilité et la spécificité de nombreux tests, aucun n'a démontré de fiabilité suffisante (23) (58). C'est pour cette raison que la plupart des études évaluant le test de provocation bronchique au mannitol utilisent comme élément de comparaison soit le diagnostic clinique du médecin (36), soit une auto-déclaration du patient par questionnaire (37). En ce qui concerne l'influence du test au mannitol sur le diagnostic final, afin d'évaluer le test dans une pratique courante, il était impératif que les patients qui réalisent ce test n'aient pas de diagnostic déjà établi. Si le diagnostic avait été certain, le test au mannitol n'aurait pas eu d'indication. En effet ce travail,

contrairement aux études d'évaluation avant mise sur le marché, évalue des patients chez qui le diagnostic n'est pas encore posé.

### 5.7. Intérêt du test dans la situation actuelle à Rouen et en France

D'après les données de cette étude on peut conclure que le test au mannitol, dans les centres ne proposant pas d'autres tests d'hyperréactivité bronchique, a un intérêt. Il permet parfois en effet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'asthme dans des situations complexes, sa sensibilité et sa spécificité étant bonnes. Son indication reste bien sur limitée aux cas difficiles où un diagnostic de certitude doit être posé avant la mise en route d'un traitement ou encore en cas de test thérapeutique négatif chez un patient dont l'observance n'est pas certaine. Ces indications ont été globalement bien respectées. Compte tenu de sa spécificité qui n'est pas parfaite, il n'est pas un bon test pour écarter le diagnostic d'asthme lorsque celui-ci est peu probable. Il a également un intérêt tout particulier dans l'asthme d'effort chez le sportif. Dans les centres qui proposent également le test à la méthacholine, le test mannitol est plutôt réservé aux asthmes d'effort ou en complément au test à la méthacholine lorsqu'il persiste un doute.

Ce test a été cependant peu prescrit en France malgré sa fiabilité, sa simplicité de mise en place et sa reproductivité. Le laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en France (Parmaxis Pharmaceuticals Limited) a d'ailleurs décidé le 3 mai 2014 de la cessation de la vente d'Aridol® en France, en raison « de la faible demande et du fardeau réglementaire » (59) (Annexe 3).

On peut tenter d'expliquer cette faible prescription par le fait que les centres prenant en charge les patients difficiles et incluant dans les grands essais thérapeutiques (qui demandent souvent un diagnostic de certitude) proposent depuis longtemps des tests de provocation à la méthacholine. Ces centres ont alors tendance à privilégier un test qu'ils connaissent bien, qui est historiquement très utilisé en France et qui est peu

couteux. En effet, le prix du kit nécessaire à la réalisation du test de provocation au mannitol est proche du tarif d'acte de spirométrie avec test de provocation de la CCAM. Le service qui propose le test le réalise donc « à perte ».

Le test de provocation bronchique au mannitol est donc un test fiable, reproductible, mais en raison de la disponibilité importante du test de provocation à la méthacholine en France il a été peu prescrit ce qui a conduit à son retrait du marché.

Ce travail a pourtant permis de démontrer qu'il existait une demande pour des tests d'hyperréactivité bronchique et qu'ils pouvaient aider à la prise en charge des patients.

La première solution serait de proposer des tests de provocation à la méthacholine. Elle nécessiterait l'acquisition d'un dosimètre par le service de physiologie. La deuxième possibilité serait la mise en place de tests d'hyperventilation isocapnique.

Dans la littérature, les deux tests ont des résultats équivalents. Les tests de provocations directs ont, dans la population générale, une bonne sensibilité mais une mauvaise spécificité (24). En cas de suspicion d'asthme, le test à la méthacholine a une bonne sensibilité et une bonne spécificité (60). Il faut noter que peu d'études récentes ont étudié le test d'hyperventilation isocapnique en dehors de la suspicion d'asthme d'effort (61). La solution idéale serait donc de proposer le test d'hyperventilation isocapnique à la recherche d'un asthme d'effort et le test à la méthacholine aux autres patients. Ces tests ont, par rapport au mannitol, l'avantage de pouvoir être proposés aux enfants, à la condition qu'ils puissent suffisamment coopérer.

En conclusion, ce travail a permis de démontrer l'intérêt et la fiabilité du mannitol comme test d'hyperréactivité bronchique. Ces résultats et les nouvelles recommandations du GINA (Global Initiative for Asthma) font qu'il serait utile de proposer un nouveau test d'hyperréactivité au CHU de Rouen pour pallier le retrait du marché du test au mannitol en France.

## 6. Bibliographie

1. WHO. Asthma [Internet]. 2013 Nov. Rapport No.: Fact Sheet N°307. Disponible depuis : [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/)
2. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants [Internet]. Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2011 Jan. Rapport No.: 549. Disponible depuis : [www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf](http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf)
3. Delmas M-C, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010 Feb;27(2):151–9.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy For Asthma Management and Prevention [Internet]. 2014. Disponible depuis : <http://www.ginasthma.org/>
5. Société de Pneumologie de Langue Française, Society for Pneumology in French Language. [Practice guidelines for Respiratory function tests 2008-2010]. *Rev Mal Respir.* 2011 Nov;28(9):1183–92.
6. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Aug;108(2):184–90.
7. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011 Sep 22;365(12):1088–98.
8. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651–9.
9. Derenne J-P, Similowski T, Straus C, Zelter M. [The discovery of spirometry: back across the Channel]. *Rev Mal Respir.* 2003 Sep;20(4):633–4.
10. Kharfi F. Instrumentation d'exploration fonctionnelle [Internet]. [Consulté le 2014]. Disponible depuis: <http://cte.univ-setif.dz/coursenligne/kharfi/partie2chap3.html>
11. Delaunois L, Delwiche J-P. Exploration fonctionnelle respiratoire. EMC (Elsevier SAS, Paris). 2005;(6-000-A-71).

12. Schäper C, Gläser S, Felix SB, Gogolka A, Koch B, Krüll M, et al. Omalizumab treatment and exercise capacity in severe asthmatics - results from a pilot study. *Respir Med.* 2011 Jan;105(1):3–7.
13. Gicquello A. Y-a-t-il une place pour l'exploration à l'exercice chez l'asthmatique. [Thèse]. Université du droit et de la santé - Lille 2; 2013.
14. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993 Dec 30;329(27):2002–12.
15. Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: A biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb 9;134(3):554–9.
16. Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, Cole PJ, Hansell DM, Logan-Sinclair RB, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jun;151(6):1889–93.
17. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 1):998–1002.
18. Syk J, Malinowski A, Johansson G, Undén A-L, Andreasson A, Lekander M, et al. Anti-inflammatory Treatment of Atopic Asthma Guided by Exhaled Nitric Oxide: A Randomized, Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Dec;1(6):639–48.
19. Tiffeneau R, Beauvallet M. Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aerosols. *Bull Acad Médecine.* 1945;2:221–44.
20. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:53–83.
21. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol.* 1975 Oct;56(4):323–7.
22. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy.* 1977 May;7(3):235–43.
23. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010 Aug;138(2 Suppl):18S–24S.

24. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol.* 1992 Jan;89(1 Pt 1):23–30.
25. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):309–29.
26. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972 Dec;47(256):882–9.
27. Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest.* 2004 Mar;125(3):909–15.
28. Decramer M, Demedts M, van de Woestijne KP. Isocapnic hyperventilation with cold air in healthy non-smokers, smokers and asthmatic subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1984 Jun;20(3):237–43.
29. Smith CM, Anderson SD. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Nov 1;84(5 Pt 1):781–90.
30. Smith CM, Anderson SD. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma. *Eur Respir J.* 1989 Jan;2(1):36–43.
31. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, Boulet L-P, Sterk PJ, de Jongh FHC, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Nov;132(5):1045–55.
32. Ravensberg AJ, van Rensen ELJ, Grootendorst DC, de Kluijver J, Diamant Z, Ricciardolo FLM, et al. Validated safety predictions of airway responses to house dust mite in asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2007 Jan;37(1):100–7.
33. Taylor DA, Harris JG, O'Connor BJ. Comparison of incremental and bolus dose inhaled allergen challenge in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2000 Jan;30(1):56–63.
34. Ihre E, Zetterström O. Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1993 Apr;23(4):298–305.
35. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Sep;156(3 Pt 1):758–65.

36. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, et al. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res.* 2005;6:144.
37. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: a population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Nov;124(5):928–32.
38. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:5–40.
39. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res.* 2009;10:4.
40. Wood LG, Powell H, Gibson PG. Mannitol challenge for assessment of airway responsiveness, airway inflammation and inflammatory phenotype in asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;40(2):232–41.
41. Sood A, Qualls C, Schuyler M, Arynchyn A, Alvarado JH, Smith LJ, et al. Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years. the longitudinal CARDIA study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Jun;10(3):188–97.
42. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Bever HP, Vermeire PA. Lung function measures and their relationship to respiratory symptoms in 7- and 8-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Apr;27(4):260–6.
43. Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, et al. Role of forced expiratory flow at 25-75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* 2007 Feb;28(1):74–8.
44. Bahçeciler NN, Barlan IB, Nuhuğlu Y, Başaran MM. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2001 Apr;86(4):449–55.
45. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2005 May;42(4):257–63.
46. Garcia G, Perez T, Mahut B. [Lung function testing and assessment of distal airways in asthma]. *Rev Mal Respir.* 2009 Apr;26(4):395–406.

47. Hansen JE, Sun X-G, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006 Feb;129(2):369–77.
48. Holzer K, Anderson SD, Chan H-K, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):534–7.
49. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1120–6.
50. Bordry P. Délibération n°119 du 8 janvier 2009 Modifiant certaines modalités relatives aux documents médicaux devant être fournis à l'appui d'une demande d'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques pour les pathologies asthmatiformes [Internet]. 2009 [Consulté le 27 août 2014]. Disponible depuis : [www.alfd.fr/medical/les-aut](http://www.alfd.fr/medical/les-aut)
51. Agonistes aux récepteurs beta2-adrenergiques et Jeux Olympiques à Beijing [Internet]. 2008. Rapport No.: 1302. Disponible depuis : [www.olympic.org/Documents/FR/fr\\_report\\_1302.pdf](http://www.olympic.org/Documents/FR/fr_report_1302.pdf)
52. Ministère des affaires étrangères. Décret no 2013-1286 du 27 décembre 2013 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage, adopté à Strasbourg le 14 novembre 2013, et à l'annexe 1 de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 11 novembre 2013 [Internet]. 2013 [Consulté le 27 août 2014]. Disponible depuis : [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028408178](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028408178)
53. Agence mondiale antidopage. Liste des interdiction 2014 standard international [Internet]. 2014 [Consulté le 27 août 2014]. Disponible depuis : <http://list.wada-ama.org/fr/files/2013/11/2014-prohibited-list-FRENCH-FINAL.pdf>
54. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, Bougault V, Boulet L-P, Rundell KW, et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med*. 2012 Jun;46(7):471–6.
55. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Mar;141(3):640–7.
56. Koskela HO, Hyvärinen L, Brannan JD, Chan H-K, Anderson SD. Coughing during mannitol challenge is associated with asthma. *Chest*. 2004 Jun;125(6):1985–92.
57. Singapuri A, McKenna S, Brightling CE. The utility of the mannitol challenge in the assessment of chronic cough: a pilot study. *Cough Lond Engl*. 2008;4:10.

58. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):25S–30S.
59. Doyle S. Aridol en France [Internet]. [Consulté le 29 août 2014]. Disponible depuis : [www.aridol.info/france](http://www.aridol.info/france)
60. Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macián V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest*. 1993 Jul;104(1):149–54.
61. Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Comparison of central and peripheral airway involvement before and during methacholine, mannitol and eucapnic hyperventilation challenges in mild asthmatics. *Clin Respir J*. 2011 Jan;5(1):10–8.

## Annexes

### Annexe 1

## **Notice d'information concernant : Test de provocation bronchique au mannitol**

### **❑ Qu'est-ce qu'un test de provocation bronchique au mannitol ?**

L'examen consiste à mesurer votre souffle avant puis à plusieurs reprises après avoir respiré différentes doses d'un produit (mannitol, ARIDOL\*) qui si vous souffrez d'asthme fera se contracter vos bronches.

### **❑ A quoi sert un test de provocation bronchique au mannitol?**

L'examen a pour but de savoir si vos bronches sont sensibles et si elles ont tendance à se contracter ce qui signifie que vous souffrez d'asthme.

### **❑ Comment se déroule un test de provocation bronchique au mannitol?**

Ce test consiste à mesurer votre souffle avant, puis à plusieurs reprises après avoir respiré des doses de plus en plus importantes de mannitol (ARIDOL\*). Votre médecin pourra ainsi savoir si vos bronches sont sensibles et ont tendance à se contracter trop facilement (asthme).

Si les mesures montrent une réaction bronchique, l'examen sera arrêté, et le test sera considéré positif. Si vous ne réagissez pas à la dose maximale le test sera considéré comme négatif.

En cas de test positif, nous vous donnerons un traitement broncho-dilatateur, et après 15 minutes nous mesurerons à nouveau votre souffle pour vérifier qu'il est redevenu normal.

Des effets secondaires du test ont été décrits, ils sont transitoires et peuvent être une toux, une irritation de la gorge ou des maux de tête.

Il existe un risque potentiel de réaction grave c'est pourquoi le test est réalisé à l'hôpital en présence d'un médecin et que nous disposons du matériel d'urgence nécessaire.

### **❑ Durée approximative de séjour dans le service:**

Une heure

### **❑ Pourrez-vous lire, regarder la télé, ... pendant votre séjour dans le service?**

Non applicable.

### **❑ Comment vous préparer à l'examen?**

#### **- faut-il être à jeun ?**

Non, toutefois il vous est demandé de ne pas consommer d'aliment contenant de la caféine (café, thé, chocolat le jour du test, boisson à base de cola) le jour de l'examen.

Il vous est également demandé de ne pas faire d'exercice physique intense le jour de l'examen.

**- faut-il arrêter les médicaments que vous prenez pour votre souffle ?**

**Oui** vous devez arrêter certain de vos traitements avant de venir :

Ne prenez pas :

-dans les 4 jours précédant l'examen : SINGULAIR ( montelukast )

-dans les 72 heures précédant l'examen : Traitements antihistaminiques, Bromure de Tiotropium ( SPIRIVA)

-dans les 24 heures précédant l'examen : Traitement inhalé contenant du formotérol ou du salmétérol, et les médicaments contenant de la théophylline.

-dans les 12 heures précédant l'examen : traitements corticoïdes inhalées (produits contenant de la fluticasone, de la béclo-métasone, du budésonide) ou de l'ipratropium (ATROVENT)

-dans les 8 heures précédant l'examen : LOMUDAL, VENTOLINE (salbutamol), BRICANYL (terbutaline)

Vérifiez bien sur les boites de vos médicaments la composition de ceux-ci, en cas de doute n'hésitez pas à demander à votre médecin ou à appeler dans le service.

Il vous est d'ailleurs demandé de ramener vos médicaments le jour où vous venez pour l'examen.

**Renseignez-vous attentivement auprès de votre médecin**

**- peut-on prendre les autres médicaments (pour le diabète, la thyroïde, une maladie neurologique, l'hypertension etc. ...)?**

oui

**- si vous fumez encore, pouvez-vous fumer avant l'examen?**

Il vous est demandé de ne pas fumer dans les six heures avant l'examen

**- pourrais-je conduire ma voiture en repartant après l'examen?**

oui

❑ **Existe-t-il des contre-indications à l'examen?**

Oui : Hypersensibilité avérée au mannitol, VEMS < 1 litre, Anévrisme de l'aorte ou cérébral, HTA non contrôlée, infarctus du myocarde ou AVC dans les 6 mois passés, épisode infectieux respiratoire dans les 6 dernières semaines, asthme instable.

❑ **Recevrez-vous un médicament pendant l'examen?**

Oui, vous allez recevoir du mannitol (ARIDOL\*) à des doses progressivement croissantes, en cas de réaction positive vous allez également recevoir du Bricanyl.

❑ **Aurez-vous un inconfort persistant après l'examen?**

De façon transitoire, il peut exister une toux, une gêne dans la gorge ou des maux de tête.

❑ **Après l'examen devrez-vous prendre des précautions particulières?**

Non

❑ **Hygiène:**

Le matériel utilisé (pièce buccale et filtre antibactérien) est à usage unique. Par ailleurs, ce type d'examen n'est pas effectué chez des patients présentant une maladie contagieuse connue.

❑ **Dans tous les cas :**

Veillez noter que vous pourrez demander un complément d'information à votre arrivée à la personne qui s'occupera de vous. Cependant si certains points ne vous paraissent pas clairs vous pouvez nous appeler au 02.32.88.92.22 de 8 h à 16 h.

❑ **Enfants et adolescents**

Cet examen ne peut pas être réalisé chez des enfants.

Annexe 2

**Test mannitol (Aridol\*)**

**Etiquette :**

**Date :**

		VEMS	90% VEMS précédent	VEMS cible ( 85% VEMS 0mg )
1	0 mg			
2	5 mg			
3	10 mg			
4	20 mg			
5	40 mg			
6	80 mg			
7	160 mg			
8	160 mg			
9	160 mg			
10	15 minutes après fin du test			

**Médecin demandeur :**

## Annexe 3

Pharmaxis Pharmaceuticals Ltd  
The Priory, Stomg Road, Burnham, Buckinghamshire, SL1 7LW  
T+44(0)1628 902121 F+44(0)1628 669355 www.pharmaxis.com.uk

pharmaxis

Date: 21st Février 2014

Cher client,

### CESSATION DE LA VENTE D'ARIDOL<sup>®</sup> EN FRANCE

Par la présente nous vous informons de la cessation de la vente d'Aridol<sup>®</sup> en France fin février 2014. Cette décision a été prise pour des raisons commerciales. Cette action n'est pas le résultat de problèmes de sécurité ou d'efficacité du produit et n'a pas d'influence sur les autres juridictions où Aridol<sup>®</sup> continue à être vendu.

Pharmaxis a travaillé avec diligence pour améliorer les ventes du produit mais cela s'est avéré difficile. A cause de la faible demande et du fardeau réglementaire en tant que « titulaire de l'autorisation de mise sur le marché », Pharmaxis est arrivé à la conclusion qu'il n'existe pas un marché durable pour le produit en France.

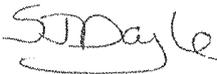
Pharmaxis vous remercie pour votre collaboration dans le passé. Aridol<sup>®</sup> sera disponible en France jusqu'au 28 février 2014.

Pour toutes informations médicales, veuillez joindre le département médical au +33 1 7675 8209 ou par email [medinfo.fr@pharmaxis.com](mailto:medinfo.fr@pharmaxis.com).

Pour toutes autres questions, merci de contacter notre service clientèle au numéro vert 0805-104006 ou par email [order.fr@pharmaxis.com](mailto:order.fr@pharmaxis.com).

Nous vous remercions de votre compréhension.

Cordialement



Stephen Doyle

European Regional Director  
Pharmaxis Pharmaceuticals Limited

**Auteur : Mahay Guillaume**

**Date de Soutenance : 03 octobre 2014**

**Titre de la Thèse : Test d'hyperréactivité bronchique au Mannitol, l'expérience Rouennaise**

**Mots-clés : Asthme, Exploration fonctionnelle respiratoire, Test de provocation au mannitol, Hyperréactivité bronchique**

**Résumé :**

**Introduction :** L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire chronique. Cette inflammation chronique est associée à une obstruction et une hyperréactivité bronchiques. Le diagnostic de l'asthme s'appuie sur la clinique et la spirométrie qui doit montrer une obstruction bronchique qui est variable dans le temps ou sous traitement. L'absence d'obstruction bronchique doit faire proposer un test de provocation pour confirmer le diagnostic. Le test de provocation au mannitol a été mis en place au CHU de Rouen en 2011. Le but de ce travail était d'analyser les résultats de l'ensemble de ces tests réalisés jusqu'en avril 2014 et l'arrêt de sa commercialisation.

**Patients et méthodes :** Tous les patients qui ont réalisé un test au mannitol dans le service de physiologie du CHU de Rouen ont été inclus. La sensibilité et la spécificité du test ont été calculées en utilisant comme test de référence le diagnostic final du clinicien. Les patients ayant un test positif et ceux ayant un test négatif, ont été comparés pour différents critères cliniques et paracliniques.

**Résultats :** Le test au mannitol a été réalisé chez 27 patients. La sensibilité du test était de 73% et la spécificité de 100%. Les caractéristiques démographiques et spirométriques étaient identiques entre les patients ayant un test positif et ceux ayant un test négatif. Aucune complication du test n'a été relevée.

**Conclusion :** En conclusion, ce travail a permis de démontrer l'intérêt et la fiabilité du mannitol comme test d'hyperréactivité, et son apport dans la prise en charge des patients. L'arrêt de la commercialisation du mannitol doit faire proposer un nouveau test d'hyperréactivité.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur THIBERVILLE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur MUIR**

**Monsieur le Professeur CUVELIER**

**Directeur de thèse : Madame Le Docteur TARDIF**

**Adresse de l'auteur : 26-28 rue des Sapins, 76000 Rouen.  
mahay.guillaume@gmail.com**