

Asthme (Poumon), Froid et Altitude

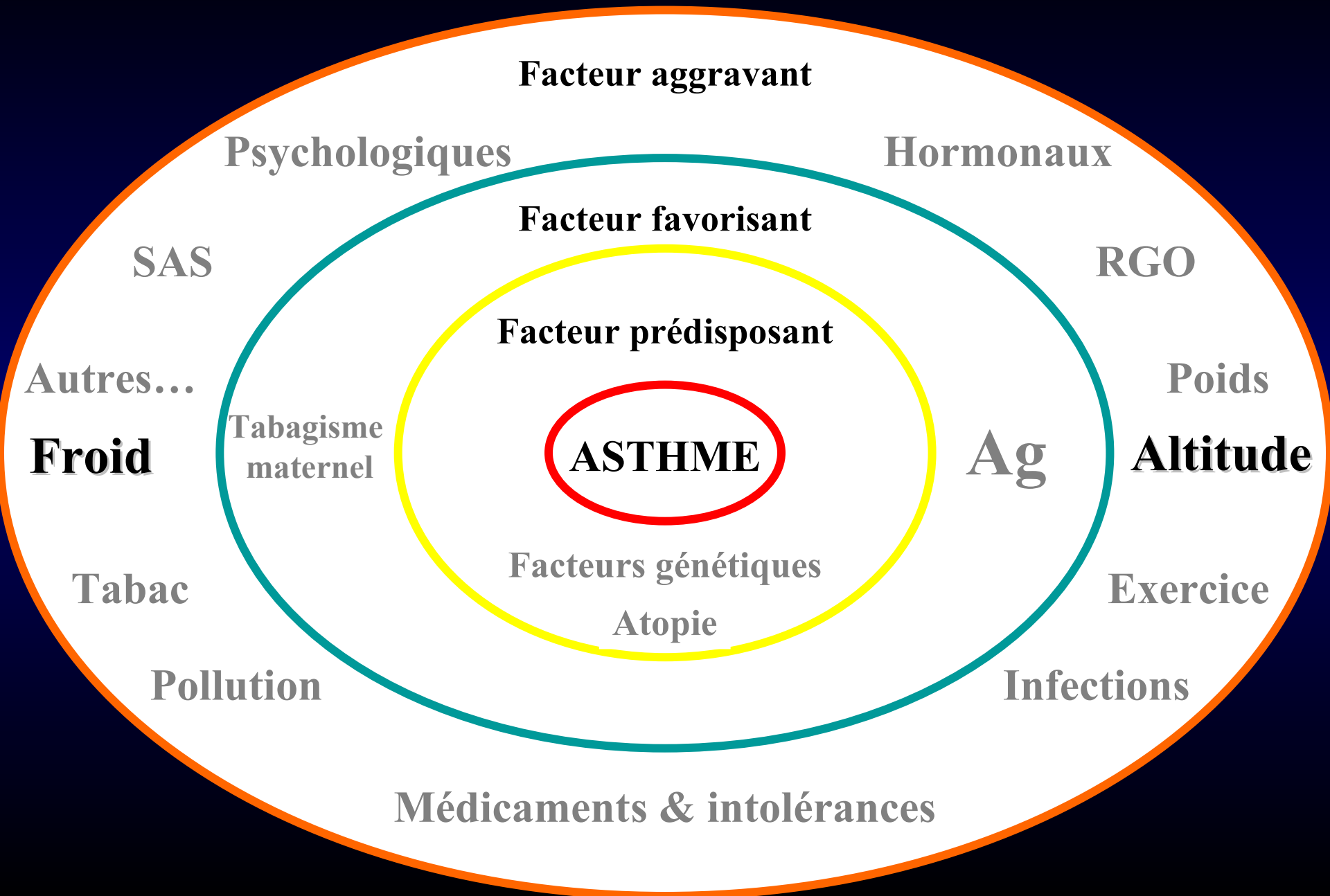
II^{èmes} Rencontres Rhône-Alpines de FMC en Allergologie
“Montagne et allergie”



Chamonix, le 5/09/2009

Gilles Devouassoux
Service de Pneumologie
Centre Hospitalier Lyon Sud
& Unité INSERM U851

Asthme: Environnement et génétique



Météorologie, pollution atmosphérique et exacerbation d'asthme

→ Impact de la pollution atmosphérique, de la météorologie sur les hospitalisation aux Urgences de Tokyo en 2005

- Transport en ambulance
- Température extérieure
- Pression atm et hygrométrie
- Polluants SO₂, NO₂, CO et PM



634 849 H aux urgences, dont 6447 H pour exacerbation d'asthme

H max: le lendemain de la fête nationale du sport !!! (10 octobre 2005 beau, froid et peu pollué...)

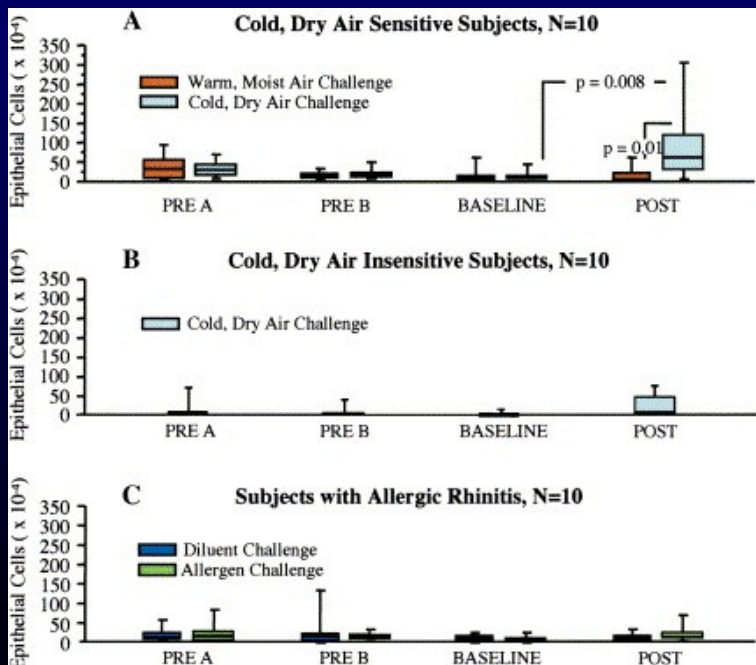
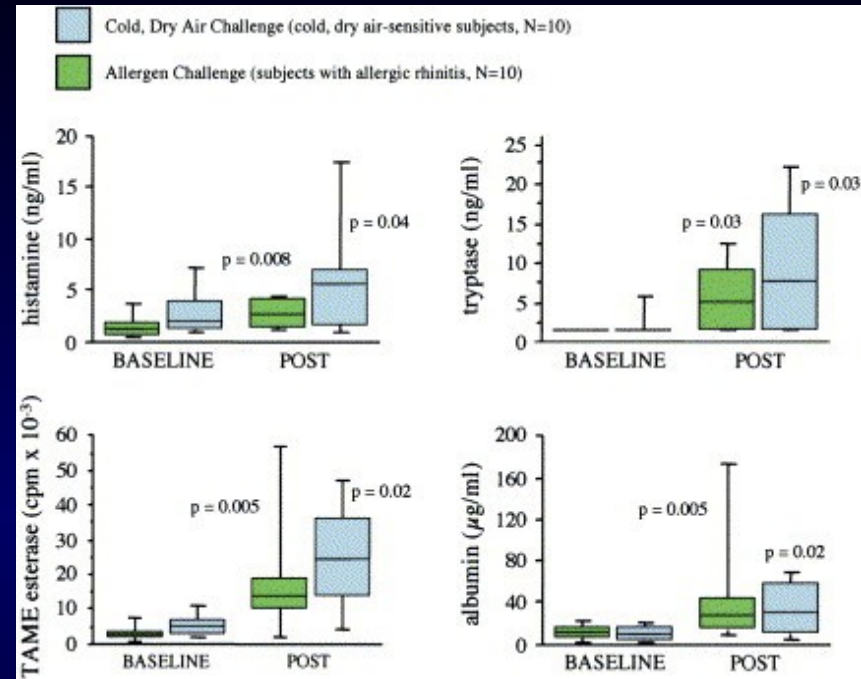
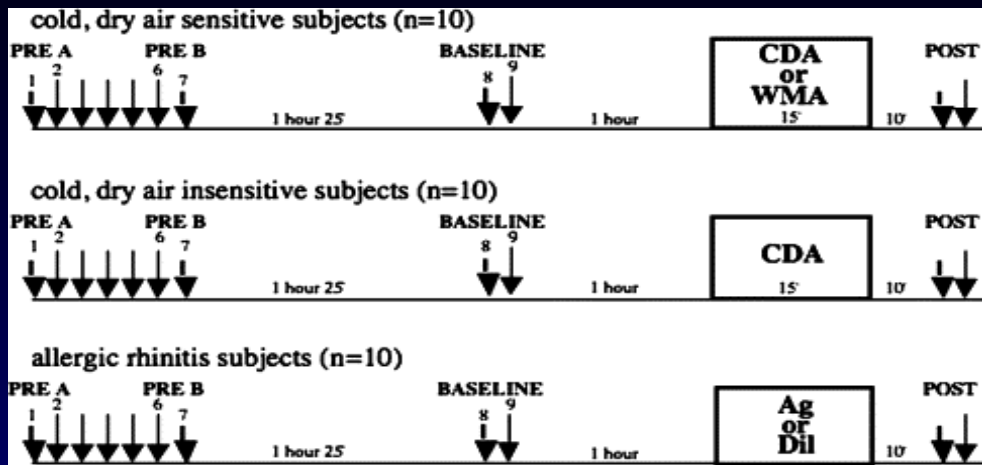
Météorologie	Moyenne (range)
P max (hPa)	1011.6 (991.2-1025.1)
T min (°C)	<u>13.1</u> (-0.7-27.9)
H max (%)	72.8 (32-91)
Précipitations (mm)	4.1 (0-74.5)
SO ₂ (ppb)	5.3 (0-73)
NO (ppb)	90.3 (2-463)
Nox (ppb)	137.4 (20-542)
PM (µg/m ³)	62.9 (12-283)
CO (0.1 ppm)	11.5 (3-44)

Météorologie-pollution et transports aux urgences pour asthme

	Adultes (n = 5666)	
	coef correlation	p
P max (hPa)	0.207	< 0.001
<u>T min</u> (°C)	-0.381	<0.001
H max (%)	-0.157	0.003
Précipitations (mm)	-0.010	0.842
SO ₂ (ppb)	-0.047	0.368
NO (ppb)	0.100	0.056
Nox (ppb)	0.112	0.032
PM (mg/m ³)	-0.064	0.226
CO (0.1 ppm)	0.167	0.001

Conséquences clinico-biologiques d'un challenge à l'air froid

Réponse de la muqueuse nasale



- 1) La rhinite (asthme) « au froid »: conséquence d'une fuite hydrique locale, déshydratation muqueuse, lésions épithéliales et activation non spécifique de la réponse inflammatoire
- 2) Patients sensibles et non-sensibles au stimulus. Raisons ?
- 3) Altérations épithéliales très supérieures à celles observées lors d'une réaction IgE dépendante

Méthacholine, exercice ou exercice + air froid

Impacts chez l'asthmatique

- Asthmatiques (n = 32)
- AMRC (n = 26): DDB, emphysème, CF, séquelles de bronchiolite, BPCO
- Méthacholine
- Test d'effort (tapis roulant, inclinaison 5.5% x 6') +/- (-20°C)

Paramètres	Asthme	AMRC	p
VEMS (% théorique)	97.3 (92.8-101.7)	86.2 (76.3-96.1)	0.03
VEMS/CV	80.5 (74.1-86.8)	85.2 (81.7-88.7)	NS
Test effort (% Δ VEMS)	12.8 (9.5-16)	5.2 (3.5-6.9)	< 0.001
Test effort, -20°C (% Δ VEMS)	21.8 (16.6-26.9)	7.4 (5-9.8)	< 0.0001
PC20 (mg/ml)	1.28 (0.79-2.07)	2.90 (1.51-5.57)	NS

→ Tests à l'effort +/- air froid plus performants pour différentier asthme et AMRC

→ Chez l'asthmatique

Corrélation +, entre Δ VEMS à l'effort et Δ VEMS effort-air froid (r = 0.63, p < 0.001)

Corrélation inverse, entre PC20 et Δ VEMS effort-air froid (r = -0.46, p < 0.01)

Rôle aggravant de l'air froid sur la Δ VEMS induite par effort (p < 0.0001)

→ Sévérité de l'asthme

Corrélée avec Δ VEMS induite par l'effort +/- air froid (p < 0.001)

Corrélée inversement avec PC20 (p < 0.001)

Skieur de fond, inflammation et remodelage bronchique

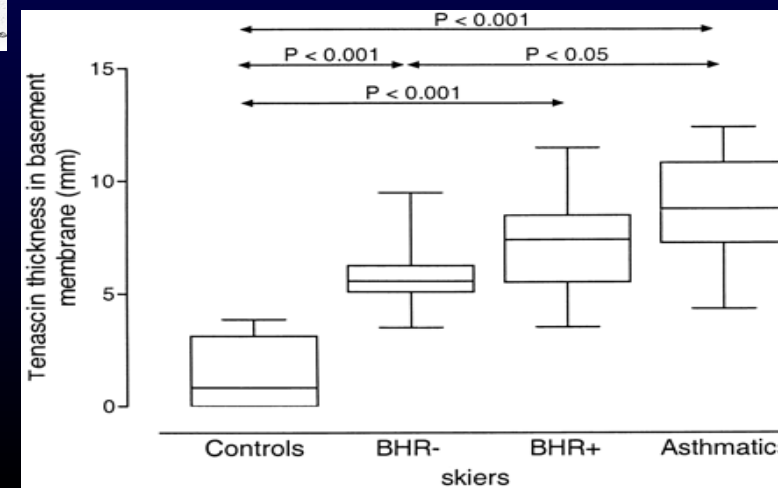
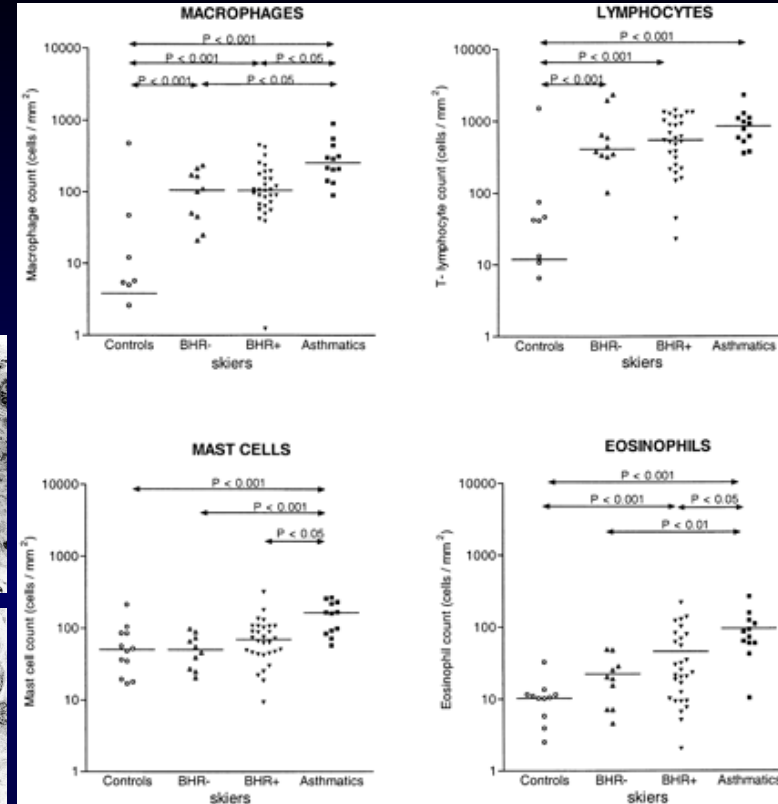
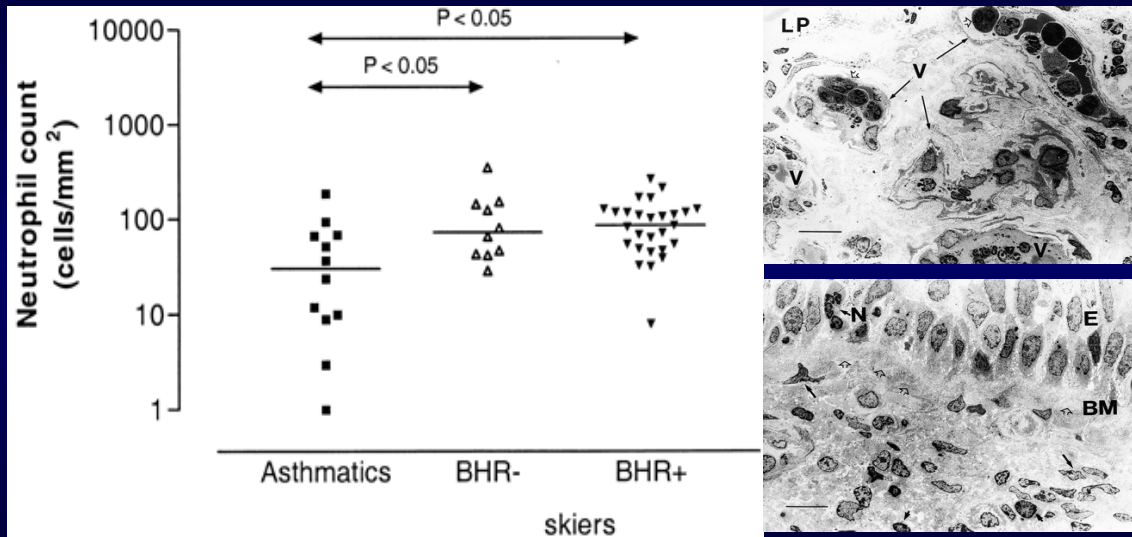
Biopsie bronchique, IHC et ME

Patients (16-20 ans)

40 skieurs, non asthmatiques

12 asthmatiques légers

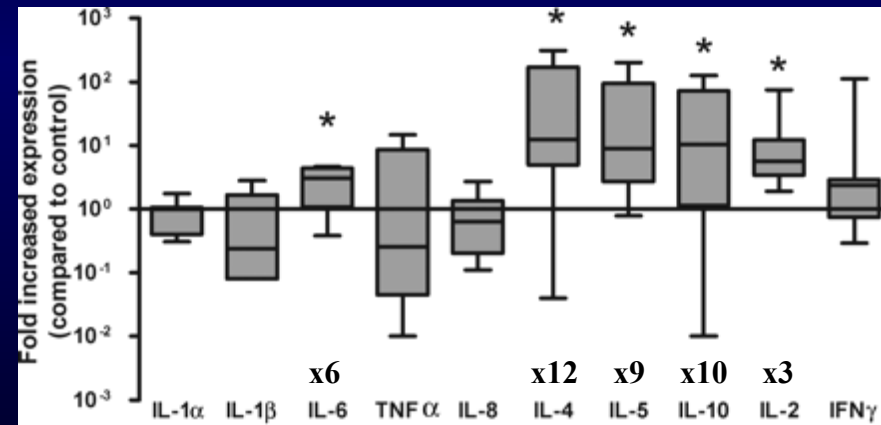
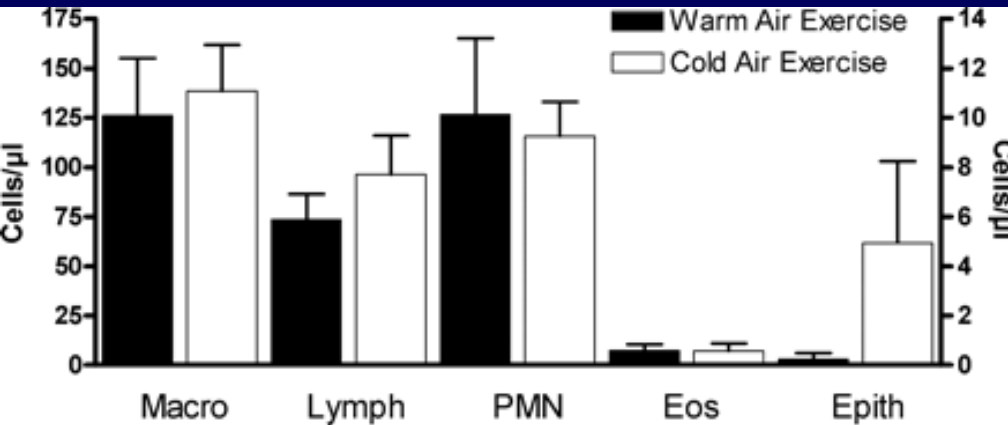
12 contrôles sains



Exposition répétée à un exercice physique, à basse température facilite la survenue d'une inflammation bronchique « neutrophilique », et le remodelage bronchique, indépendamment de la présence d'une HRB, d'une atopie ou de symptômes d'asthme

Exercice physique à basse température et inflammation du poumon profond

- Chevaux: marche 5 min, trot 5 min, galop 5 min
 - Température ambiante (25°C)
 - Température contrôlée à -5°C
- LBA à H+5, analyse cytologique et cytokinique / RT-PCR



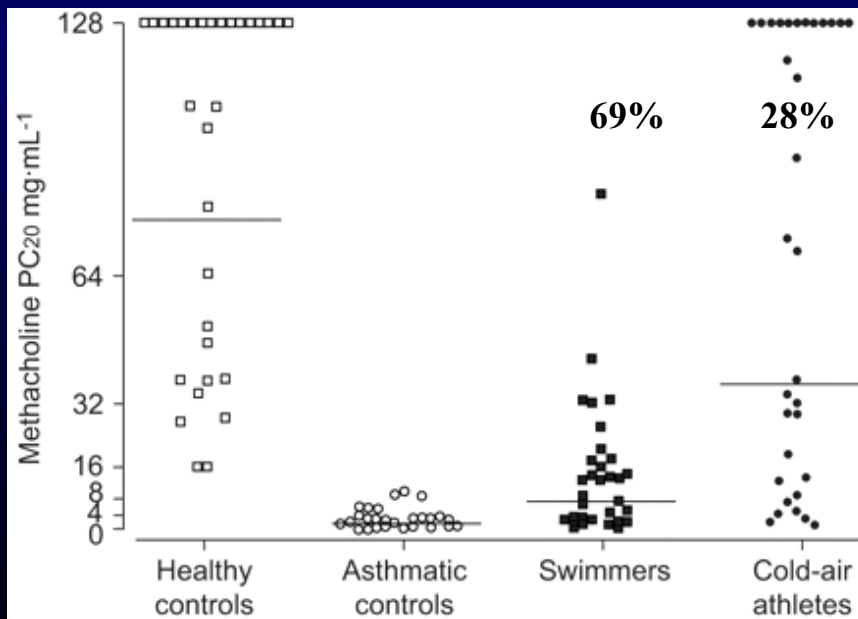
- Froid et up-régulation de l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires ?
- Expression des protéines ?

Inflammation & HRB chez l'athlète

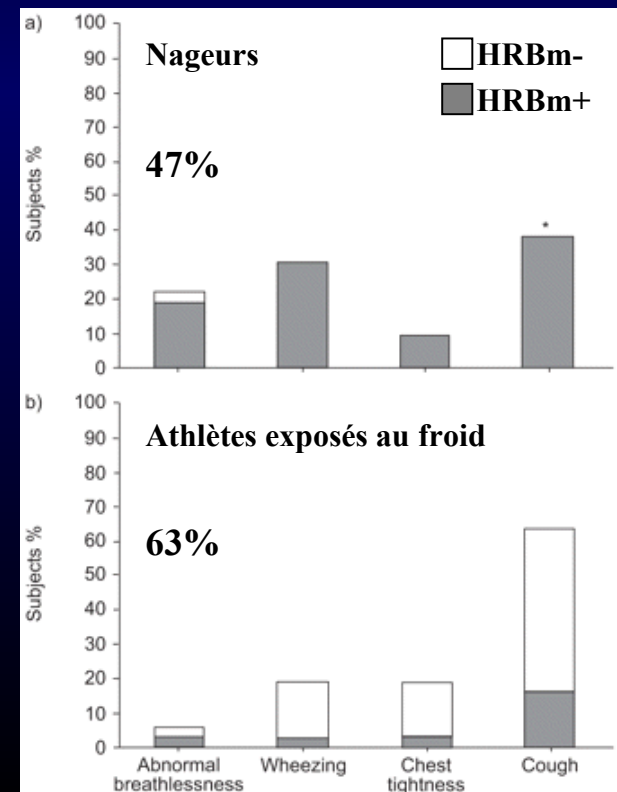
(comparaison athlètes exposés au froid et nageurs exposés au chlore)

- Athlètes d'endurance ont une forte prévalence de l'HRB
- Evaluation de l'impact de la pratique sportive au long cours chez le nageur et le sportif exposé au froid (skieur) sur la réactivité bronchique et l'inflammation des VAS
- Comparaison à des contrôles sains et asthmatiques légers
 - Test à la méthacholine
 - Expectoration induite

HRB



Symptômes d'asthme à l'effort



Inflammation & HRB chez l'athlète

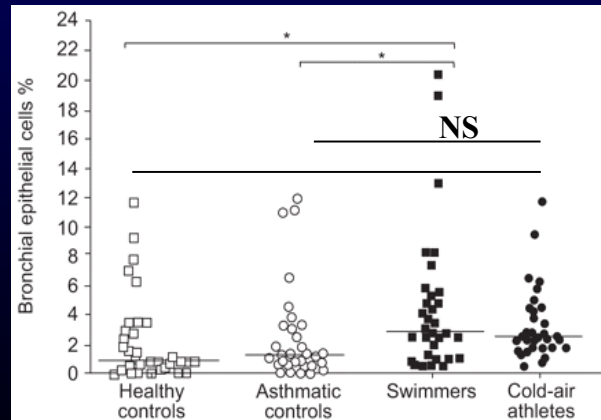
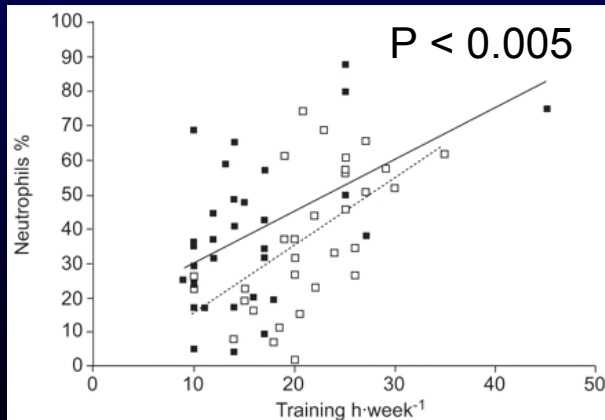
(comparaison athlètes exposés au froid et nageurs exposés au chlore)

Expectoration induite

	HS	As	S	CAA
TCC (10 ⁶ /g)	4.9 +/- 5	3.5 +/- 5.1	4.2 +/- 3.3	5.4 +/- 4.6
Eo (%)	0.1 (0-3.5)	2.6 (0-36.1)**	0.8 (0-6.8)@,#	0.1 (0-7.8)##
N (%)	24.4 (2-95.3)	21.6 (1-76.3)	34.8 (7-68.8)#	31.6 (4.3-80.5)#

(**, p < 0.01 vs HS; @, p < 0.05 vs HS; #, p < 0.05 et ##, p < 0.01 vs As)

- Eosinophilie corrélée à HRB
- Neutrophilie non corrélée à HRB



Hyperventilation en
atmosphère chlorée ou froide



Lésions épithéliale ?
Remodelage bronchique ?

Inflammation & HRB chez l'athlète (comparaison athlètes exposés au froid et triathlètes)

39 athlètes (> 12 h d'entraînement par semaine)

- Skieurs de fond (29)

- Triathlètes (10)

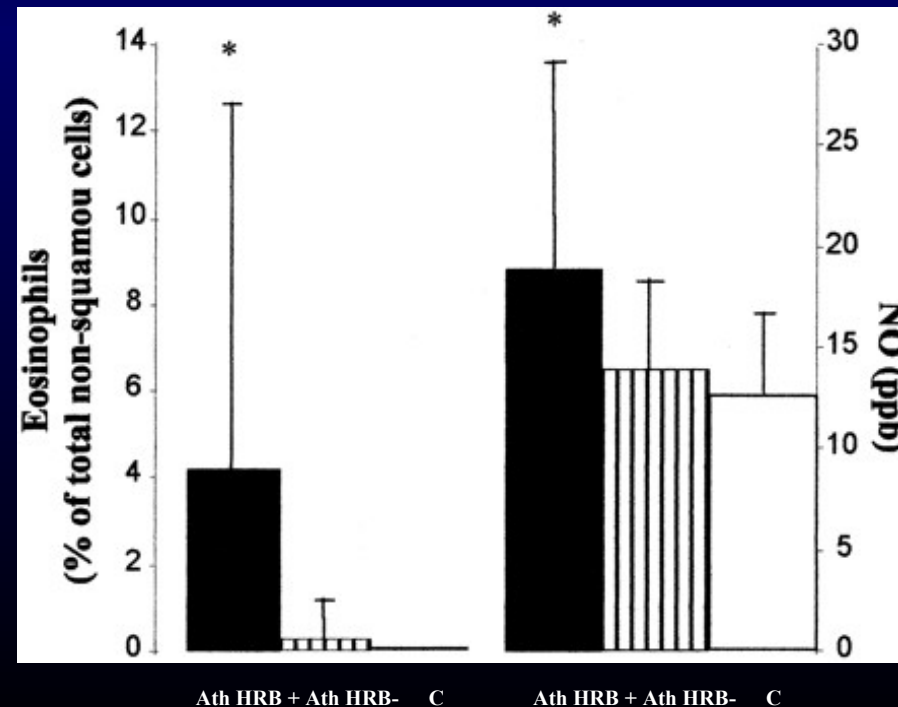
12 contrôles sains

1) Prévalence de l'HRB (38%) et les caractéristiques de l'inflammation bronchique (éosinophilie) sont identiques chez les triathlètes et les skieurs de fond

2) HRB est associée à une inflammation bronchique (hyper-éosinophilie et augmentation du NO exhalé),

3) à une plus grande fréquence de l'atopie

4) à une plus grande fréquence de symptômes à l'effort



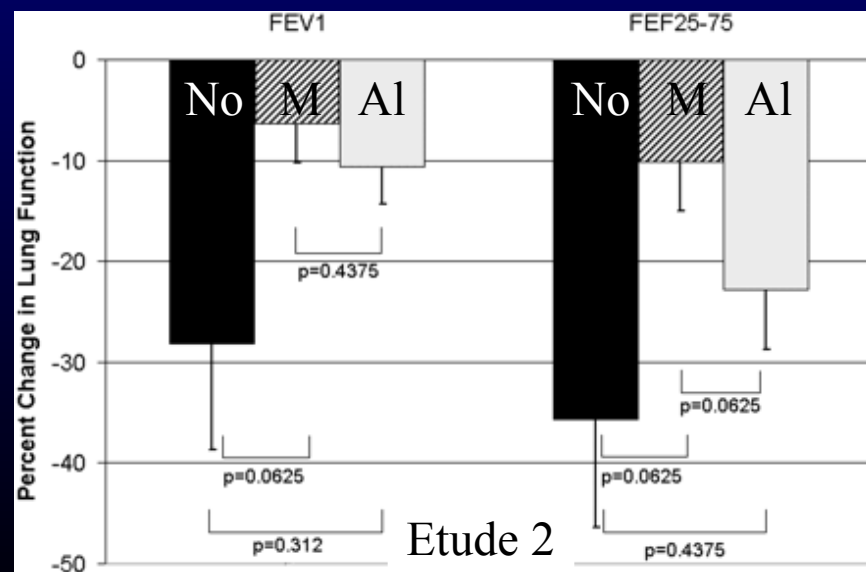
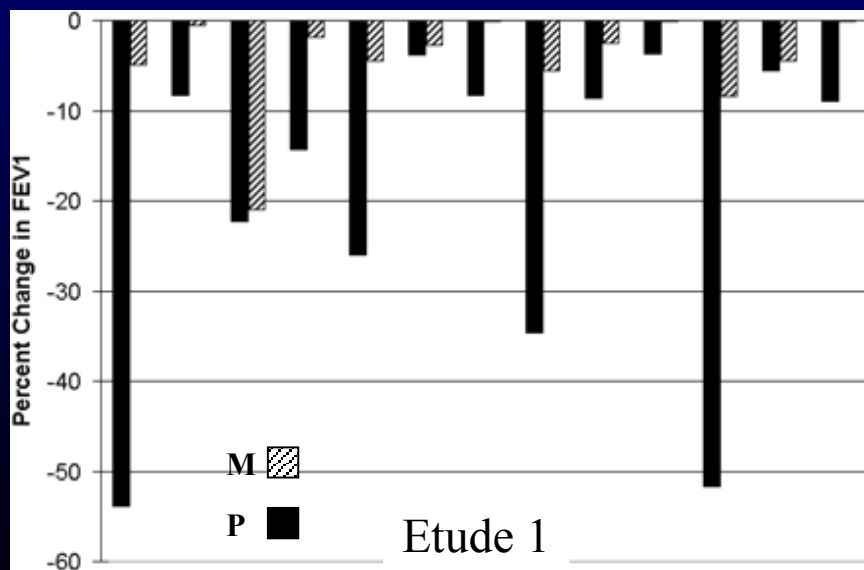
Asthme exercice froid: Impact d'un masque protecteur

Etude 1

13 patients, avec asthme effort-air froid
Test effort x 10 min,
+ masque protecteur ou placebo

Etude 2

5 patients, avec asthme effort-air froid
Test effort x 10 min, -15°C à -25°C
+ masque ou pré-traitement albutérol ou ni l'un ni l'autre



Epidémiologie de l'asthme en Altitude

- Epidémiologie de l'asthme en altitude est peu connue
- 140 x 10⁶ personnes vivent à > 2500 m
- Diminution FiO₂, P atm, température et humidité
- Moins de polluants, moins d'Ag (acariens et pollens) ¹⁻²
- Diminution HRB et inflammation chez l'asthmatique ³⁻⁴

→ ISAAC phase III (3196 enfants, 13-14 ans) ⁵

Lhasa, Tibet: 3658 m, 134000 habitants

Tibétains 87%, Han 10% (< 10 ans), Hui 3% (< 200 ans)

Prévalence asthme, rhino-conjonctivite à Lhasa ?



	Total (n = 3190)	Tibétains (n = 2461)	Han (n = 586)	Hui (n = 143)	p, OR
--	---------------------	-------------------------	------------------	------------------	-------

Avoir eu des sifflements	1.4	1.3	1.5	4.2	NS
Sifflements (12 derniers mois)	0.8	0.7	0.5	2.8	NS
Asthme diagnostiqué	1.1	1.1	1.4	-	NS
Asthme à l'effort (12 derniers mois)	7.1	4.4	18.3	7.7	< 0.0001, 5.2
Toux nocturne (12 derniers mois)	4.6	4.3	6.7	2.1	0.005, 1.6
Avoir eu des symptômes de rhinite	9.3	7.3	17.4	11.2	< 0.0001, 2.7
Symptômes de rhinite (12 derniers mois)	5.2	3.2	12.5	9.8	< 0.0001, 4.3
Larmolement (12 derniers mois)	1.5	1.3	2.2	2.8	0.038, 1.7
Rhino-conjonctivite diagnostiquée	1.3	0.9	2.9	2.1	0.0004, 3.2

1) Prévalence des maladies allergiques à Lhasa est la plus faible du monde !!!
(56 centres internationaux ISAAC)

2) Facteurs environnementaux possibles

3) Facteurs génétiques très probables

Conséquence d'une activité physique prolongée à moyenne altitude

-31 volontaires sains

-Evaluer les conséquences d'une activité physique prolongée en altitude (dénivelé de 2000m)

sECP ($\mu\text{g/ml}$)
 Eo blood ($\text{cell}/\mu\text{l}$)
 sOsmolarity (mOsmol/Kg)
 PaO₂ (mmHg)
 PEF (l/mn)
 VEMS/CV (%)

Remarque
 Avec altitude (diminution Patm)
 → Augmentation DEP (5%/100 mmHg)
 Everest (Patm 253), DEP a corriger de 27% !!!
 Utiliser un spiromètre volumétrique non affecté par la Patm +++

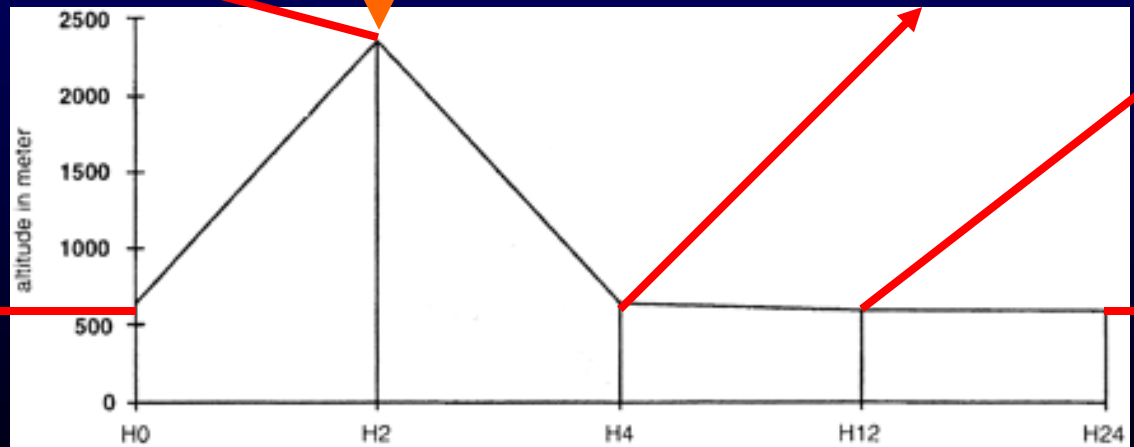
6.3 +/- 2.2 (< 0.0001)
 118 +/- 62 (< 0.001)
 288 +/- 8 (< 0.001)
 63.4 +/- 6.2 (< 0.0001)
 765 +/- 123 (< 0.0001)
 101 +/- 15 (< 0.0001)

6.2 +/- 3.2 (< 0.0001)
 22 +/- 42 (< 0.0001)
 293 +/- 7 (< 0.0001)
 79.8 +/- 6.2 (< 0.001)
 668 +/- 122
 93 +/- 13

4.2 +/- 2
 237 +/- 167
 284 +/- 12 (< 0.05)
 91 +/- 11.1
 616 +/- 87
 88 +/- 8

3.8 +/- 1.7
 250 +/- 182
 279 +/- 5
 86.6 +/- 6.3
 622 +/- 131
 92 +/- 10

4.4 +/- 2.6
 262 +/- 145
 280 +/- 9
 87.4 +/- 5.9
 566 +/- 93 (< 0.05)
 83 +/- 7 (< 0.0001)



→ Exercice (altitude +/- froid), lésion épithéliale, recrutement activation Eo, TVO retardé

Impact de la P atm sur la réponse broncho-constrictrice à l'effort chez l'asthmatique

20 asthmatiques

(status vis à vis effort non connu)

Tapis roulant x 8min, inclinaison 5.3%

Altitudes: - 200m (normo-Patm)

- 2500m (hypo-Patm)

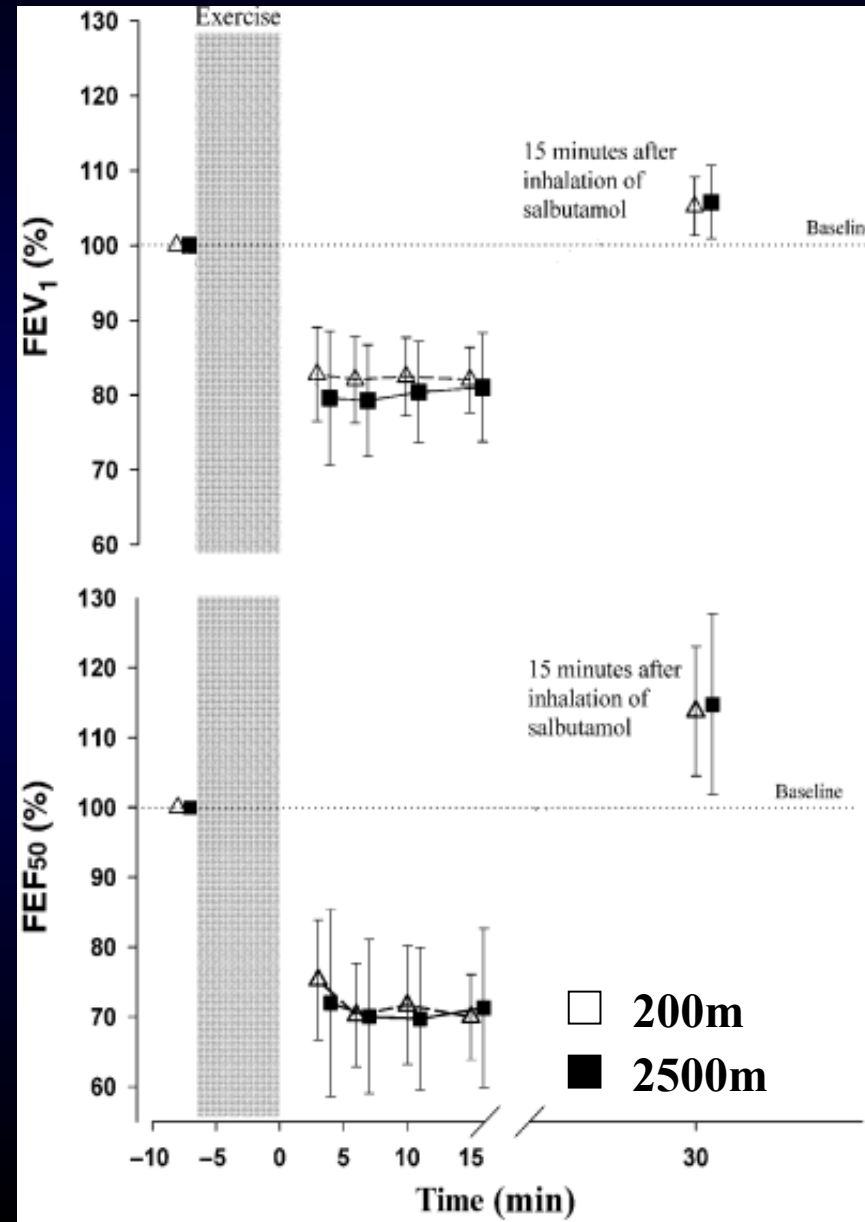


Fonction respiratoire avant/après l'effort, avant/après β 2-mimétique, aux 2 P.atm

1) Aucun impact de la P atm sur la réponse BC à l'effort chez l'asthmatique

2) Réduction de la VO_{2max} , conséquence de la diminution de la SaO_2 à 2500 m

3) Pas de contre-indication évidente à la pratique sportive en moyenne altitude pour asthmatique



L'asthme à faible, moyenne et haute altitude (1)

Faible altitude (< 2000m)

Recommandé depuis des décennies.

Considéré comme améliorant le contrôle de la maladie

Evaluation asthmatiques, avant/après 3 mois à 1700m ¹

→ Après test à la méthacholine, la réalisation d'une inspiration profonde, chez les asthmatiques qui ont passés 3 mois en altitude, induit une diminution de la bronchoconstriction

→ Diminution de l'éosinophilie bronchique après les 3 mois en altitude

→ Suppression Dermatophagoides à partir de 1500-1700m +++

Altitude intermédiaire (2000-3000m)

Résultats divergents ⁴

Altitude moyenne et inflammation bronchique ²

Situation hypo/normo Patm: pas de modification de la fonction respiratoire ³

L'asthmatique à faible, moyenne et haute altitude (2)

Haute altitude (> 3000m)

-Réduction HRB à la méthacholine et à des aérosols hypo-osmolaires, entre 3500 et 5000m, chez des asthmatiques légers, bien contrôlés ¹⁻²

-Travail en altitude au Tibet ³ ou escalade du Kilimanjaro (5895m) ⁴:

→ Pas d'évènements particuliers ou plus fréquents qu'au niveau de la mer

- 203 asthmatiques, candidats à des voyages nationaux ou internationaux, évalués pour les caractéristiques de leur asthme avant le départ ⁵

→ Recueil de données au retour

Visites de 56 pays différents, durée de séjour moyenne de 13 semaines

147/203 asthmatiques ont pratiqués du trekking à haute altitude

→ 88/147 (60%) avec exacerbations

- 32 qui rapportent les exacerbations les plus graves de leur vie...

- 11 qui rapportent des AAG

→ 2 FR - > 3b β 2-CDA/sem avant le voyage (OR 3.35, 1.75-6.39)

- Exercice physique intense pendant le trek (OR 2.04, 1.04-3.98)

- Association des 2 FR (OR 5.52, 2.81-10.84)

Recommandations de bonnes pratiques de l'altitude, à l'usage de l'asthmatique

- 1) Asthme intermittent-léger peut monter à > 5000m
- 2) Asthme modéré-sévère ne devrait pas aller au delà de 3500m
- 3) Toujours poursuivre scrupuleusement son traitement de fond
- 4) Le contrôle de l'asthme est impératif avant le départ
- 5) Avoir des traitements de secours
- 6) P.atm basse complique la prise des sprays
- 7) Chambre d'inhalation utile
- 8) Stockage chaud et sec des sprays
- 9) Avant l'effort: β 2-CDA, anti-leucotriène
- 10) Protéger sa bouche et son nez de l'air froid
- 11) A haute altitude, un MD est nécessaire
- 12) Connaissance parfaite de sa maladie
- 13) Savoir gérer les exacerbations
- 14) Savoir juger la gravité de l'exacerbation
- 15) Emporter des corticoides oraux
- 16) Savoir faire appel au secours locaux
- 17) Savoir renoncer...



Asthme-Froid-Altitude

Conclusions

Froid-Altitude: facteurs aggravants souvent peu pris en compte

Froid-Altitude souvent intriqués

Froid-Altitude souvent associés à d'autres triggers

Exacerbations plus fréquentes par temps froid

Le froid augmente l'inflammation et l'HRB

Le froid induit des lésions épithéliales, une activation de la réponse inflammatoire

Le froid induit un remodelage bronchique

Altitude et prévalence effondrée des maladies allergiques au Tibet

Impact positif de la faible altitude sur l'asthme

Impact incertain de la moyenne altitude

Impact de la haute altitude, dépendant du contrôle préalable de l'asthme