



Spirométrie chez l'enfant : validation pour la médecine générale

David Richard

► To cite this version:

David Richard. Spirométrie chez l'enfant : validation pour la médecine générale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01931985

HAL Id: hal-01931985

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931985>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale**

**Par
David RICHARD
Le 13 Juin 2018**

**SPIROMÉTRIE CHEZ L'ENFANT
VALIDATION POUR LA MÉDECINE GÉNÉRALE**

Examineurs de la thèse :

M. François Marchal	Professeur	Président
M. Jean-Michel Hascöet	Professeur	Juge
M. Cyril Schweitzer	Professeur	Juge
Mme Iulia Ioan	Docteur	Directrice, Juge
Mme Silvia Demoulin	Docteur	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL
- Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGLOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANTHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**A notre maître et président de Jury,
Monsieur le Professeur François Marchal
Professeur de physiologie**

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, votre écoute et vos conseils avisés durant ces quelques mois.
Merci de nous avoir transmis des notions de physiologie respiratoire.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

**A notre maître et membre du Jury,
Monsieur le Professeur Jean-Michel Hascoët
Professeur de pédiatrie**

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et membre du Jury,
Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer
Professeur de pédiatrie**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A notre juge et membre du Jury,
Madame le Docteur Silvia Demoulin
MCU-PH en physiologie**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service pour l'élaboration de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements.

**A notre juge et directrice de thèse,
Madame le Docteur Iulia Ioan
Docteur en pédiatrie**

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer ce travail et d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour votre gentillesse envers Stéphanie et moi.

Merci pour votre soutien et votre bonne humeur.

Veillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour votre disponibilité et votre bienveillance.

A Stéphanie

Tu es à mes côtés depuis maintenant neuf ans. Que de chemin parcouru, fiançailles, bientôt le mariage...merci de rendre ma vie heureuse et de me supporter au quotidien.

Merci pour tout l'amour que tu me portes. Tu es ma plus grande fierté.

Je t'aime.

A mes parents,

Pour vos sacrifices et votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout. Votre amour, votre éducation et votre soutien m'ont aidé à grandir et m'ont construit. Je vous en suis reconnaissant et j'espère suivre vos pas dans l'éducation de mes futurs enfants. Je vous aime

A ma sœur Cécilia,

Je peux toujours compter sur toi. Je suis extrêmement fière de toi, de la belle et brillante jeune médecin que tu es en train de devenir.

Je serais toujours là pour toi. Je t'aime très fort.

A ma sœur Dina,

Je t'aime envers et contre tous pour toujours

A François, Anne et Caroline,

Vous êtes également ma deuxième famille. Je vous remercie d'avoir été à notre écoute et à nos côtés. Vous avez une grande place dans mon cœur.

A Sophie et Henry,

Merci pour votre soutien, les franches rigolades et votre joie de vivre. C'est un plaisir de vous avoir dans notre cercle proche.

A Renata, Eva, Christopher et Claire,

Merci pour votre soutien et votre gentillesse depuis toutes ces années.

A Alexandre,

Mon Ami et témoin de mariage, que dire depuis notre rencontre sur les bancs de la Fac. On a grandi et muri depuis mais notre amitié reste sans faille. Sache que tu comptes énormément pour moi.

A Nicolas, Ghislain, Manon, Laurent, Barbar et Pinto,

Mes plus vieux amis, vous vous dispersés de plus en plus géographiquement, je vais commencer à mal le prendre alors rentrez plus souvent que l'on puisse se voir tous ensemble! C'est un ordre!

A Benjamin, Mathieu,

Nos voies centrales posées ensemble dans la bonne humeur en Réa ont signé le début d'une belle amitié. Vous êtes tous simplement géniaux. N'oubliez pas que je vous prends au shooter quand vous voulez! Ne Changez pas et surtout : restez les mêmes ;)

A Léa, Justine, Ines et Wam :

Vous êtes des rayons de soleil! Un trio de Fratés de choc. J'attends toujours les cils sur vos voitures avec des peignoirs cœurs cousu main! Au ligament perdu de Justine : partit si jeune lors d'un hors-piste noir. Fier de toi

A Mamadou, Aurélie et le petit Mathéo,

Une chance d'avoir rencontré des amis tels que vous sur un si grand bateau au milieu des mers. Vous êtes des amis géniaux. Malgré la distance et nos emplois du temps; nous avons gardé une belle amitié. Vous comptez énormément pour Stéphanie et Moi. On vous Embrasse.

A Pauline, Latifa, Julie, Thomas

L'un de mes meilleurs stages d'interne à Metz, en grande partie grâce à vous. Malgré la distance et nos emplois du temps, je suis heureux de vous avoir comme ami

A Claude et à toutes les techniciennes des EFR pédiatriques, les mamies branchées, merci pour votre aide et de m'avoir fait découvrir le labo.

Aux nombreux autres médecins, internes et équipes paramédicales avec qui j'ai travaillé durant ces années. Je ne vous oublie pas et vous avez ma gratitude et mon plus profond respect.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

I) PRÉSENTATION DU SUJET	21
1. <u>Les principales étiologies de troubles ventilatoires obstructifs chez l'enfant</u>	21
a. <u>L'asthme</u>	21
b. <u>La dysplasie bronchopulmonaire</u>	26
c. <u>La mucoviscidose</u>	29
2. <u>Les explorations fonctionnelles respiratoires</u>	30
a. <u>Définitions pédiatriques du syndrome obstructif</u>	37
b. <u>Angle β</u>	40
3. <u>Objectifs du travail</u>	42
4. <u>Matériel et Méthodes</u>	42
II) ARTICLE	44
• Abstract	
• Introduction	
• Material and Methods	
• Results	
• Discussion	
• Acknowledgements	
• References	
III) CONCLUSION ET PERSPECTIVES	64
1. <u>Principaux résultats</u>	64
2. <u>Etude de suivi</u>	67
IV) BIBLIOGRAPHIE	68

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Evolution des phénotypes de l'asthme

Figure 2 : Les phénotypes de l'asthme en 2015 en fonction du type d'inflammation

Figure 3 : Etapes clés du développement pulmonaire normal intra utérin et postnatal précoce

Figure 4 : Expression des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires en Z-score

Figure 5 : Spirométrie : courbe débit-volume

Figure 6 : La courbe volume-temps (le VEMS, volume expiratoire à la première seconde, est représenté sur cette courbe)

Figure 7 : a) Courbe débit-volume d'aspect convexe ; b) Courbe débit volume d'aspect concave ; c) L'angle β représenté sur une courbe débit-volume typique concave (trouble ventilatoire obstructif)

Figure 8 : ROC curves comparaison: a) FEV1-z-score vs β Angle; b) FEV1-z-score vs Index FEF50/PEF; c) FEV1-z-score vs FEV1/FVC-z-score; d) Index FEF50/PEF vs FEV1/FVC-z-score

Tableau 1: Exemples de phénotype d'asthme en relation avec des caractéristiques spécifiques

Tableau 2: Characteristics of subjects, asthmatics and controls

Tableau 3: Spirometry in asthmatics and controls

Tableau 4: The different Receiver Operating Curves (ROC) indices for spirometric parameters for asthmatics

Tableau 5: Characteristics of the subjects, children born prematurely vs controls

Tableau 6: Spirometry in children born prematurely and controls

Tableau 7: The different Receiver Operating Curves (ROC) indices for spirometric parameters for children born prematurely

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : âge gestationnel

AUC: area under the ROC curve

CF: cystic fibrosis

CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CPAP : continuous positive airway pressure

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CVL : capacité vitale lente

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

DBP: dysplasie bronchopulmonaire

FEF25-75: forced expiratory flow at 25th to 75th of forced vital capacity

FEF50: forced expiratory flow at 50th of forced vital capacity

FVC: forced vital capacity

FEV1: forced expiratory volume in 1 s

PEF: peak expiratory flow

SAG: semaines d'âge gestationnel

VEMS : volume maximal expiré à la première seconde

VLBW: very low birth weight

VP: very preterm

Y index : Youden index

I) PRÉSENTATION DU SUJET

1. Les principales étiologies de troubles ventilatoires obstructifs chez l'enfant

a. L'asthme

Avec une augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant à 12% en France, l'asthme est la plus fréquente des maladies chroniques chez l'enfant (1).

Il existe d'importantes variations géographiques de prévalence, ainsi que des variations selon le milieu social des enfants, les enfants des familles de faible niveau socioéconomique étant plus fréquemment touchés par cette maladie et ayant plus fréquemment un asthme non contrôlé. La proportion d'enfants ayant un asthme non contrôlé demeure à un niveau élevé (plus d'un tiers), soulignant la difficulté d'améliorer la prise en charge de l'asthme de l'enfant.

Cela signifie qu'une proportion plus élevée d'enfants est à risque d'exacerbations d'asthme. L'étiologie de l'asthme n'étant pas à ce jour clairement élucidée, des stratégies efficaces de prévention primaire n'ont pu être développées (2). Toutefois, une meilleure connaissance des tendances épidémiologiques de l'asthme et la caractérisation des enfants à risque d'exacerbation peut aider à définir des stratégies ciblées de prévention des exacerbations.

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle de nombreuses cellules jouent un rôle, notamment les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Il est défini par la présence de symptômes respiratoires paroxystiques récidivants comme la dyspnée, les sifflements, l'oppression thoracique et la toux nocturne et d'une obstruction des voies aériennes diffuse d'importance variable réversible soit spontanément soit sous traitement. L'inflammation entraîne également une augmentation de la réactivité des voies aériennes à une multitude de stimuli (3).

La compréhension de l'asthme a évolué avec le temps, passant d'une maladie singulière à un complexe de phénotypes variés avec des histoires naturelles variées, des physiologies et des réponses différentes au traitement (Figure 1) (Tableau 1) (4). Les approches moléculaires parallèles au phénotypage ont permis de comprendre que tous les patients ne partagent pas un schéma inflammatoire de type Th2. En utilisant des biomarqueurs pour sélectionner les patients atteints d'une inflammation de type 2, des essais répétés de produits biologiques dirigés contre les voies de cytokines de type 2 ont vu un nouveau succès, confirmant l'importance du phénotypage dans l'asthme (Figure 2) (5).

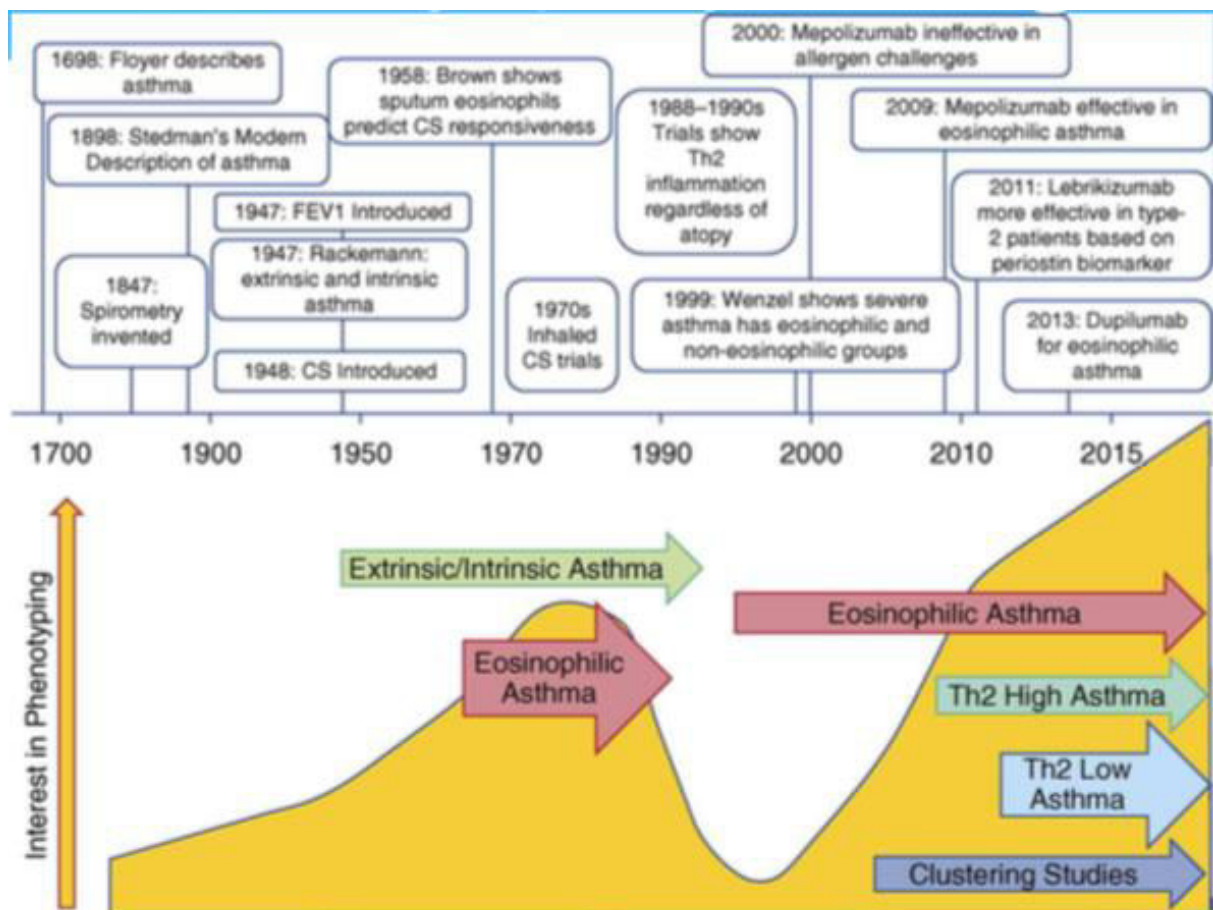


Figure 1 : Evolution des phénotypes de l'asthme (du phénotype éosinophilique ou intrinsèque aux phénotypes variés impliquant aussi les cellules Th2 et neutrophiles)

Tableau 1 : Exemples de phénotype d'asthme en relation avec des caractéristiques spécifiques

Age de début	Enfant / Adulte
Clinique	Intermittent / Persistant
Physiopathologie	Trouble ventilatoire obstructif partiellement réversible
Comorbidités	Rhinosinusite
Génétique	Polymorphisme des récepteurs aux $\beta 2$
Inflammation	Eosinophile / non éosinophile
Immunologie	Atopique / non atopique
Biomarqueurs	FeNO
Endotypes	Sensibilité à l'aspirine
Réponse au traitement	Cortico-résistance
Sévérité	Quantité de traitement nécessaire pour obtenir le contrôle
Risque de mortalité	Antécédents de crise d'asthme sévère

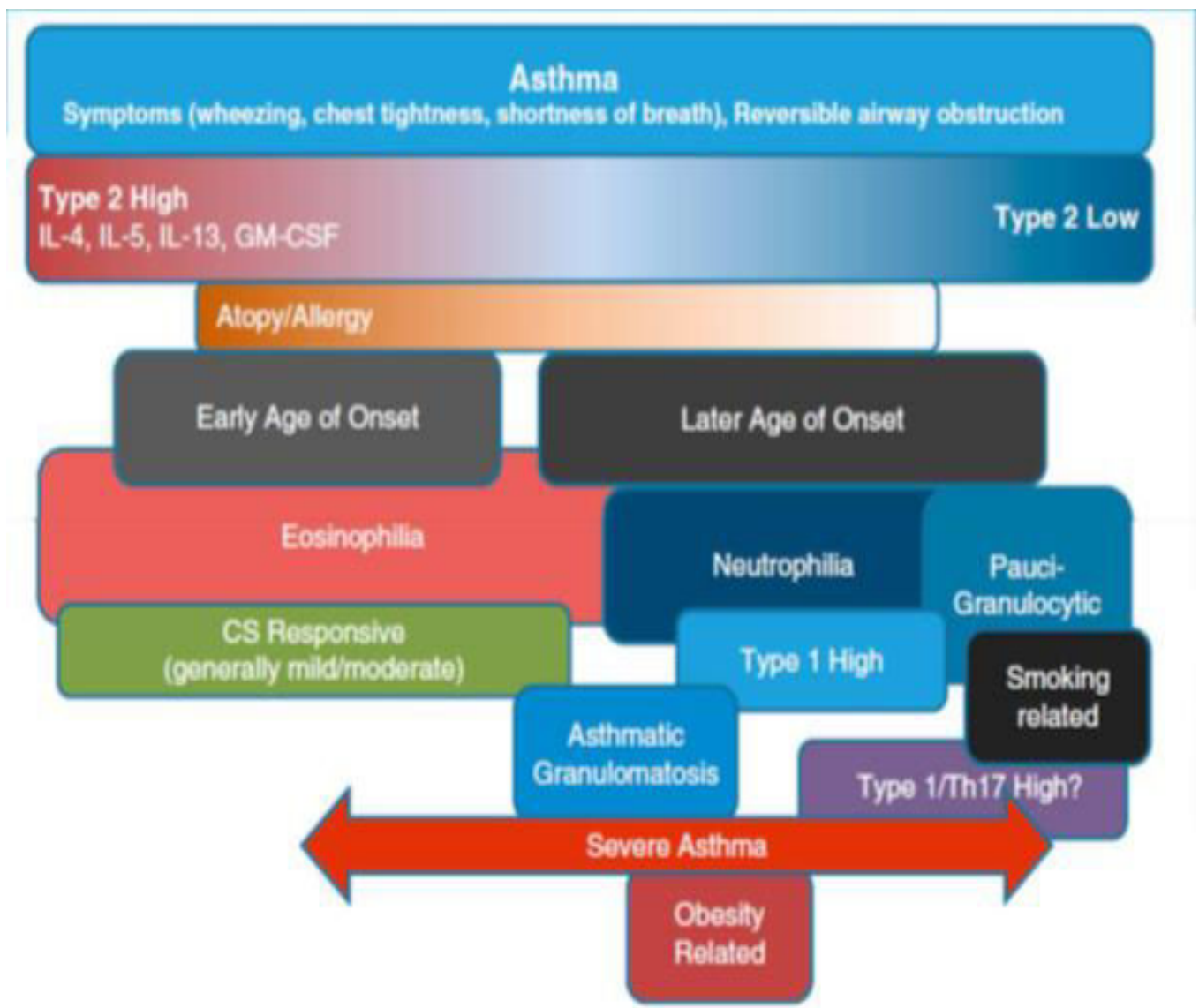


Figure 2 : Les phénotypes de l'asthme en 2015 en fonction du type d'inflammation

b. La dysplasie bronchopulmonaire

Les pratiques actuelles en médecine périnatale permettent une meilleure survie des nouveau-nés prématurés < 32 semaines (*very preterm* (VP)) et de très petit poids de naissance (*very low birth weight* (VLBW) < 1500 g). L'utilisation anténatale de glucocorticoïdes chez la mère, l'administration de surfactant immédiatement après la naissance, une ventilation moins agressive (CPAP, volume garanti), ainsi qu'une meilleure surveillance de la saturation en oxygène (SpO₂) ont permis de diminuer significativement la mortalité de ces nouveau-nés.

Cependant, l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP), complication respiratoire la plus fréquente de la prématurité, est pratiquement restée constante. Inversement proportionnelle à l'âge gestationnel, la DBP concerne environ 13% des nouveau-nés VP (6) et jusqu'à 32% des enfants nés avant 26 semaines d'âge gestationnel (SAG) (7). Les nouveau-nés prématurés avec DBP quittent souvent la néonatalogie après une longue hospitalisation, souffrant de potentielles comorbidités qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

La DBP est une pathologie pulmonaire chronique qui découle de multiples agressions anté ou postnatales sur un poumon immature. Décrite dès la fin des années 60, elle survenait chez des prématurés avec maladie des membranes hyalines sur déficit en surfactant, après ventilation à pressions et volumes élevés et fortes concentrations d'oxygène (O₂) («ancienne» DBP) (8).

Suite aux progrès en médecine périnatale, elle a fait place à la «nouvelle» DBP caractérisée par une perturbation du développement pulmonaire normal (Figure 3) pendant l'alvéolarisation et la croissance vasculaire (9). Elle est le résultat d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux et génétiques (10).

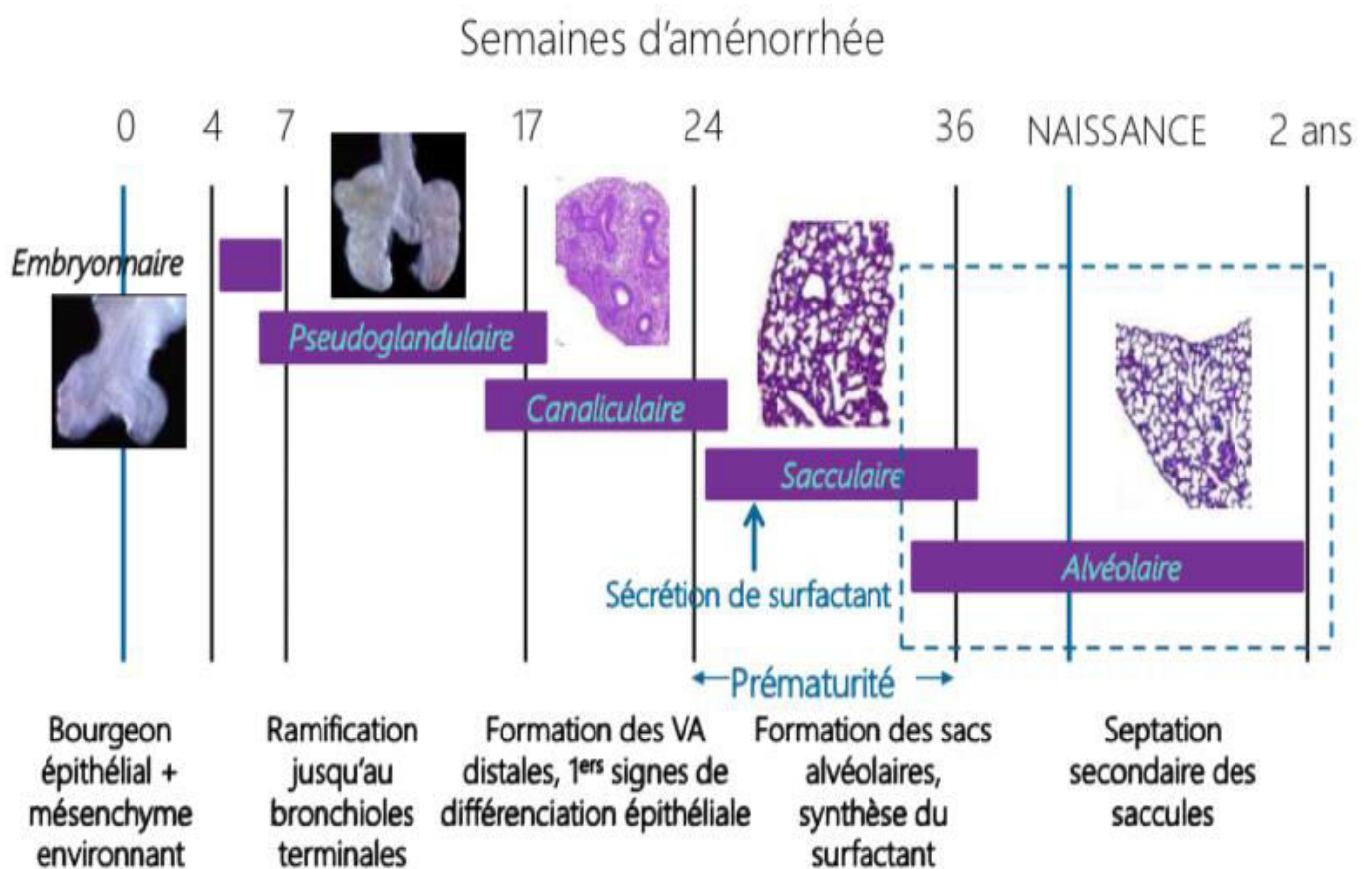


Figure 3: Etapes clés du développement pulmonaire normal intra utérin et postnatal précoce

La définition communément utilisée aujourd'hui date de 2001 (11). Elle se caractérise par la nécessité d'une oxygénothérapie ($> 21\% \text{ O}_2$) pendant au minimum 28 jours après la naissance, et la sévérité est évaluée à 36 SAG en fonction du support ventilatoire et des besoins en O_2 encore nécessaires. Des études récentes ont montré que l'évaluation de l'utilisation des soins de santé respiratoire jusqu'à l'âge de un an fournissait des indicateurs significatifs de la morbidité respiratoire à long terme (12).

La DBP reste une cause significative de séquelles respiratoires à long terme (13) avec un impact clinique, risque de développer un asthme multiplié par 2,5 (14,15) ; un impact fonctionnel respiratoire avec une diminution du volume maximal expiré à la première seconde (VEMS) de 20% en moyenne (16, 17,18) et la persistance d'anomalies au scanner thoracique comme les opacités linéaires, les triangles sous-pleuraux, l'air-trapping et l'aspect en mosaïque (9,19).

c. La mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations d'origine caucasienne. Le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7 et code pour la protéine CFTR qui intervient dans la régulation du transport entre autre des ions chlorure au niveau de la membrane cellulaire. Parmi les 2000 mutations identifiées à ce jour, la mutation F508del est la plus fréquente. L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. L'atteinte bronchopulmonaire conditionne l'essentiel de la morbidité et de la mortalité. L'altération de la fonction respiratoire est liée en partie aux colonisations bactériennes précoces.

Les anomalies fonctionnelles sont précoces. Les signes d'obstruction périphérique apparaissent bien avant la dégradation du VEMS (Volume expiratoire maximal à la première seconde). La chute annuelle moyenne du VEMS se situe aux alentours de 2% chez les enfants et les adolescents. L'insuffisance respiratoire beaucoup plus tardive apparaît d'abord au cours du sommeil puis de l'exercice avant d'être permanente. Le risque devient significatif lorsque le VEMS est inférieur à 50% de la valeur attendue (20). Les stratégies actuelles n'empêchent pas la dégradation respiratoire chez les enfants dépistés à la naissance (21).

L'année 2013 marque symboliquement la transformation d'une maladie pédiatrique à une maladie d'adulte avec actuellement en France 6375 patients suivis pour mucoviscidose dont 3097 enfants (22).

2. Les explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) font parties des examens clés du diagnostic, du suivi des maladies respiratoires de l'enfant et de l'évaluation de l'impact des thérapeutiques. Elles peuvent désormais être effectuées dès le plus jeune âge. Le choix des tests doit être adapté aux possibilités de coopération de l'enfant. L'âge, le sexe, la taille et le groupe ethnique sont nécessaires au calcul des valeurs de référence.

Des études récentes ont montré que l'enfant d'âge préscolaire est capable d'effectuer une manœuvre expiratoire forcée reproductible fiable. Les critères d'acceptabilité pour les adultes ne sont pas appropriés pour les enfants. Des recommandations en matière de spirométrie pour les enfants d'âge préscolaire sont essentielles pour faciliter la collaboration multicentrique et les comparaisons entre les laboratoires (23,24).

Les Z-scores (la différence entre la valeur mesurée – valeur prédite divisée par la déviation standard de la population de référence) permettent d'évaluer des changements longitudinaux de fonction respiratoire et de comparer des paramètres obtenus par des techniques différentes (Figure 4).

L'expression des résultats en Z-score permet d'évaluer de combien de déviation standard (SD) la mesure s'écarte de la valeur prédite.

Son intérêt par rapport à l'expression des résultats en pourcentage réside dans le fait qu'il tient compte de la distribution des valeurs de référence autour de la moyenne, ce qui n'est pas le cas du pourcentage de la valeur prédite. On voit dans la figure 4 que la répartition d'un indice donné autour de la moyenne peut varier entre deux tranches d'âge. Dans l'exemple, on voit que la limite inférieure de la normale de l'indice considéré (qui est caractérisée dans tous les cas par moyenne – 2 DS) correspond, respectivement chez l'adulte et l'enfant, à 78% et 66% de la valeur théorique.

Comme les Z-scores sont sans unités, il est possible de comparer différents résultats de la fonction pulmonaire obtenus avec différentes techniques par exemple une mesure des résistances à une mesure de débit expiratoire.

En termes statistiques généraux, des valeurs inhabituelles se trouvent aux deux extrémités du spectre des données. Puisque la plupart des données de la fonction pulmonaire sont normalement distribuées ou transformées en une distribution normale, 90% des valeurs normales se trouvent dans la plage - 1,64 DS et +1,64 DS et 95% des valeurs normales se trouvent dans la plage - 1,96 DS et +1,96DS. En dehors de cette plage, des valeurs anormales sont trouvées en général et en particulier chez les enfants.

Les paramètres de la fonction respiratoire qui sont clairement anormaux seront souvent associés aux symptômes et à la maladie (25).

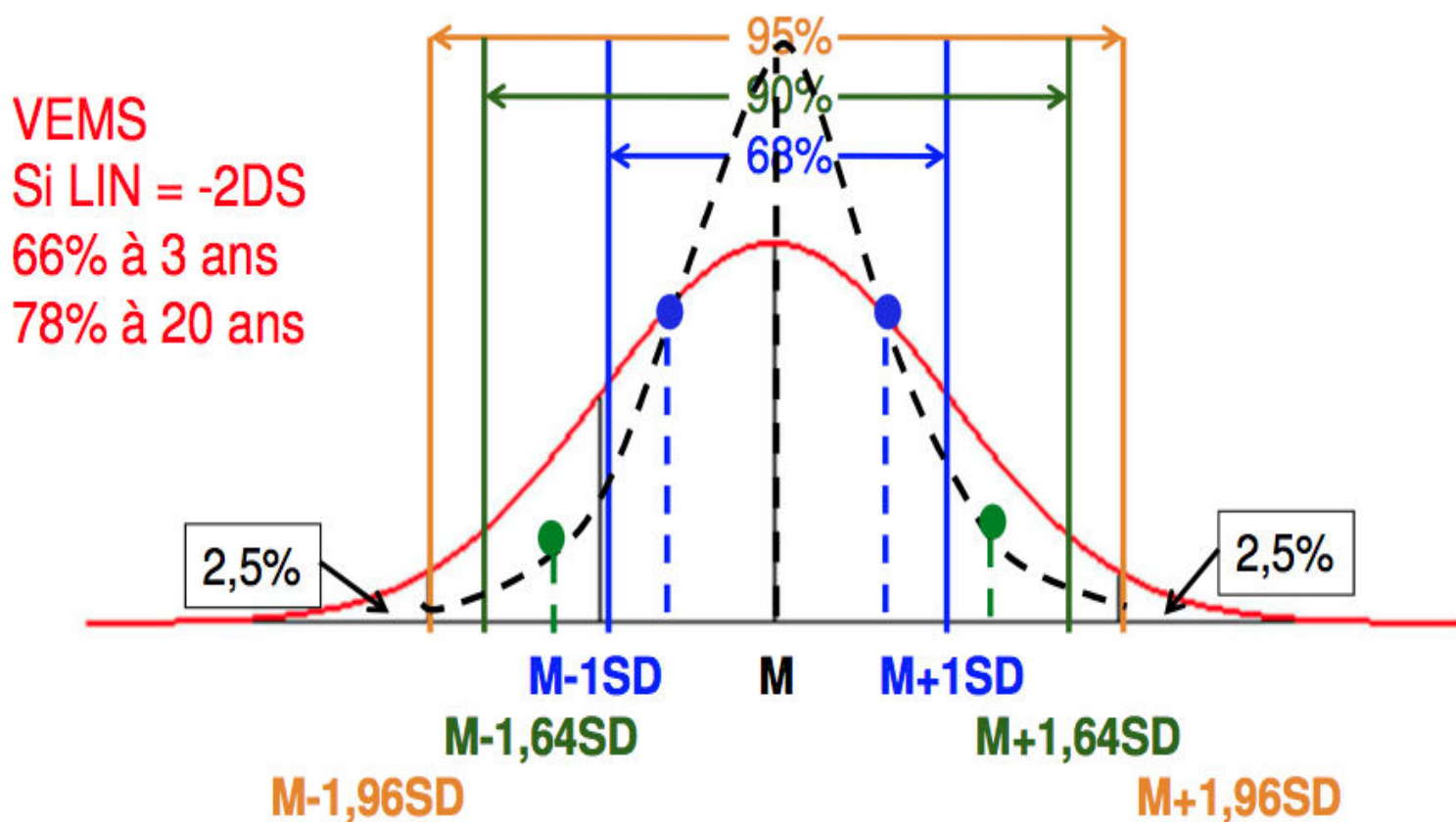


Figure 4 : Expression des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires en Z-score

L'expression des résultats en Z-score tient compte de la variabilité inter individuelle indépendamment de la technique et de l'âge.

Les valeurs biologiques normales sont 0 ± 1 et sont anormales si supérieure à ± 2 .

Sur le schéma si par exemple, la limite inférieure de la normale (LIN) est à -2DS : 66% des enfants de 3 ans se trouvent dans la LIN et 78% des patients de 20 ans.

La mise en évidence de l'obstruction bronchique et de l'hyperactivité bronchique fait appel à des méthodes d'exploration fonctionnelle parfaitement adaptées à l'enfant et facilement acceptées par celui-ci. L'amplitude de la bronchoconstriction ou de la bronchodilatation est habituellement mesurée par la spirométrie qui n'est pas toujours fiable chez le jeune enfant. Une manœuvre d'expiration forcée nécessite une coopération active et la compréhension complète de la manœuvre est difficilement atteinte chez les petits enfants.

Chez l'enfant de plus de 6 ans, la réalisation des courbes débit-volume nécessite au moins trois mesures reproductibles avec un coefficient de variation de 5% (26). Parmi les enfants de 3 à 6 ans, 60 à 80% sont capables de réaliser une courbe débit-volume exploitable. On peut s'aider de logiciels incitatifs ludiques.

La spirométrie démarre à zéro au point d'intersection des axes débit et volume. Le débit augmente très vite immédiatement après le départ du test et doit atteindre son maximum dans les 100 millisecondes, ce point étant nommé le DEP (débit expiratoire de pointe). Le DEP représente l'expiration d'air expirée des grandes voies aériennes. Après le DEP, la courbe est en ligne descendante. Le débit continue à décliner pour finalement atteindre le zéro, la fin du test. Le point où la courbe touche l'axe x est la CVF (capacité vitale forcée) : la totalité du volume pulmonaire mobilisable est expirée. La morphologie de la courbe spirométrique est d'une importance énorme. Une courbe concave est très suggestive pour une obstruction bronchique (Figure 5). La courbe volume-temps représentée par le logiciel en même temps avec la courbe débit-volume, permet de calculer le VEMS, qui est en fait la capacité vitale forcée expirée à la première seconde de l'expiration et qui reflète le calibre bronchique (Figure 6).

Des techniques, des procédures et méthodologie spécifiques au jeune enfant non coopérant se sont développées ces dernières années.

Une étude clinique incluant des enfants asthmatiques et témoins a montré que la spécificité de la résistance respiratoire par la technique des oscillations forcées est améliorée en expiration par rapport à l'inspiration dû au fait que la fermeture de la glotte à l'expiration est proportionnelle au degré de l'obstruction bronchique. Une autre étude a montré que la mesure de la résistance spécifique des voies aériennes en ventilation spontanée par la pléthysmographie est surestimée par rapport à la mesure en halètement. La capnographie est une méthode non invasive qui donne des renseignements sur l'inhomogénéité de la ventilation, pourrait aussi être utilisée pour identifier la présence d'une obstruction bronchique aiguë (27).

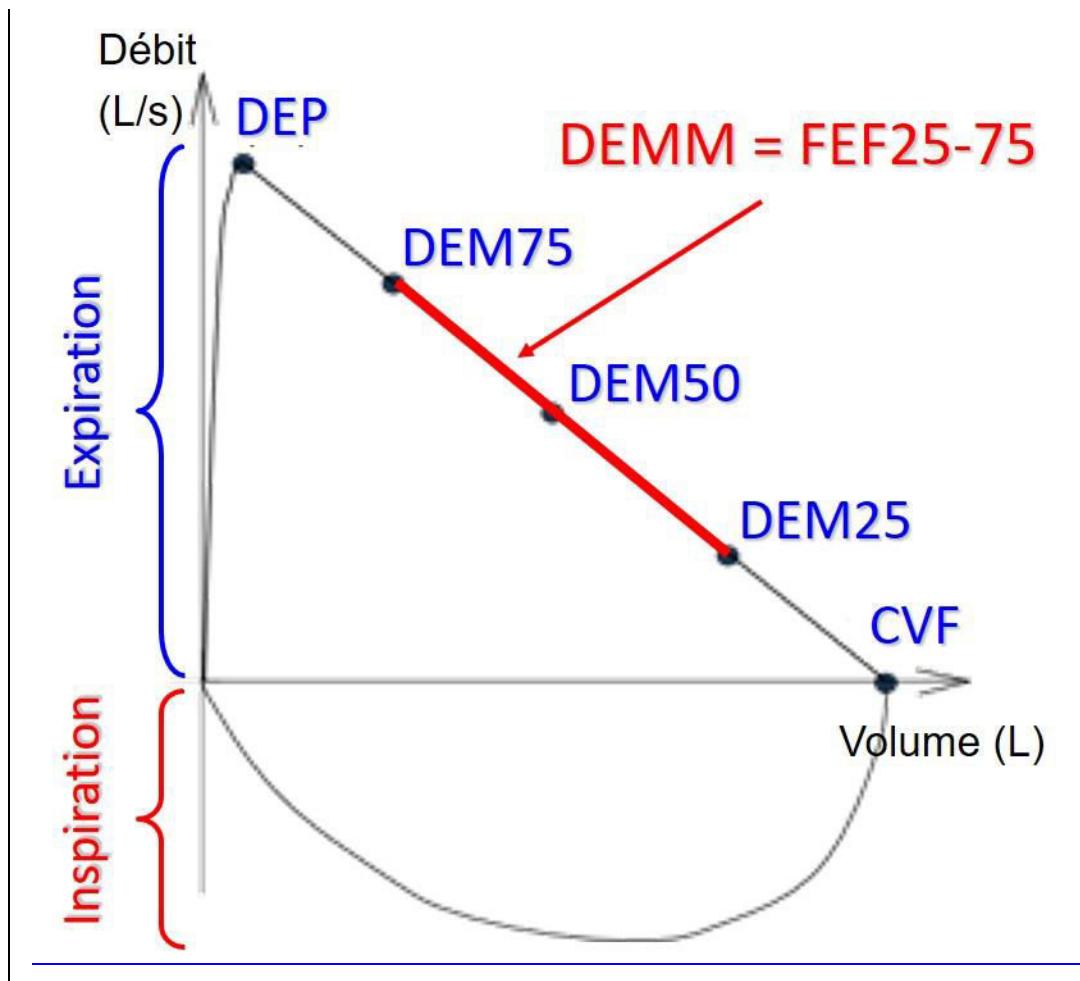


Figure 5: Spirométrie : courbe débit-volume

CVF : capacité vitale forcée

DEM75 : débit expiratoire maximal au point 75 de la CVF

DEM50 : débit expiratoire maximal médian

DEM25 : débit expiratoire maximal au point 25 de la CVF

DEMM ou FEF25-75 : débit expiratoire maximal moyen

DEP : débit expiratoire de pointe

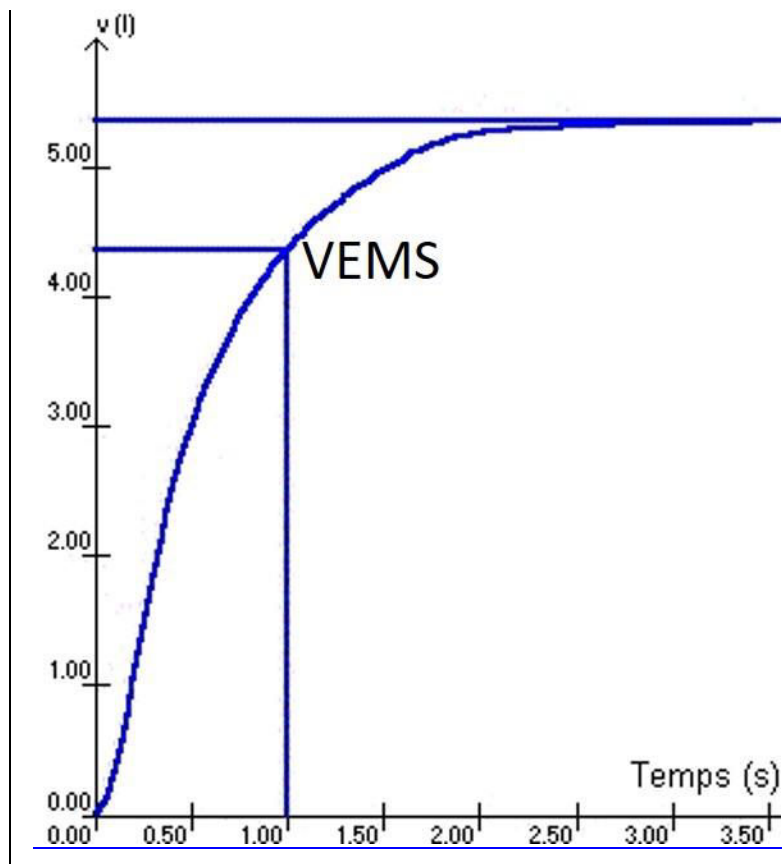


Figure 6 : La courbe volume-temps (le VEMS, volume expiratoire à la première seconde, est représenté sur cette courbe)

Certaines thérapeutiques peuvent influencer les mesures. Si leur arrêt est nécessaire, le délai est de 8 heures pour les bronchodilatateurs de courte action, de 24 heures pour les formes retard, de 8 heures pour les anticholinergiques. L'arrêt des corticoïdes inhalés est inutile.

a. Définitions pédiatriques du syndrome obstructif

Il existe des controverses concernant les paramètres spirométriques choisis pour décrire la présence d'une obstruction bronchique et sa réversibilité du fait des petits volumes pulmonaires par rapport aux adultes. Il existe des critères d'acceptabilité moins stricts que chez les adultes. Aurora et al. en 2004 a proposé l'utilisation du volume expiré maximal dans la première demi seconde ($VEM_{0,5}$) ou du volume expiré maximal dans la première 0,75 seconde ($VEM_{0,75}$) à la place du VEMS à cause de la durée d'expiration brève et reflétant mieux le calibre bronchique (28). $VEM_{0,5}$ peut aussi être utilisé chez les enfants d'âge scolaire qui habituellement présentent des rapports VEMS sur CVF plus élevés que chez les adultes.

De plus, ces paramètres évaluent la présence d'une limitation de débit dans les voies aériennes de gros calibre et ne donnent pas des renseignements sur l'atteinte des voies aériennes périphériques, importante dans la détection précoce des maladies obstructives.

En outre, le tonus bronchomoteur influence significativement les résultats de la spirométrie, même chez les jeunes enfants non asthmatiques non atopiques (29, 30, 31).

Il existe des inconvénients quant à l'utilisation des pourcentages de prédiction.

Il existe une tradition forte mais irrationnelle d'utiliser le pourcentage de prédiction dans les paramètres descriptifs de la fonction pulmonaire par rapport à leur population de référence. Cette approche n'est valable que lorsque la distribution est normale ou la variabilité biologique dans la population générale est proportionnelle à la valeur moyenne. Cela entraîne des difficultés d'interprétation. De plus, la variabilité des indices de la fonction pulmonaire en pourcentage diffère selon le paramètre étudié. Par conséquent, l'utilisation du pourcentage de prédiction ne nous dit pas si et à quel point le résultat d'une fonction pulmonaire est anormal parce qu'il n'est pas lié à la variabilité observée dans la population générale (25).

Les dernières recommandations sur la définition d'un syndrome obstructif GLI de 2012 ont conduit à la dérivation d'équations continues pour les valeurs prédites et limites inférieures de la normale appropriée pour l'âge pour les indices spirométriques de 3 à 95 ans, basé sur 74187 enregistrements d'hommes et de femmes sains non-fumeurs de 26 pays sur les cinq continents. Les équations sont un grand pas en avant en fournissant une norme de référence robuste pour rationaliser l'interprétation des résultats de la spirométrie au sein et entre les populations dans le monde entier. L'utilisation généralisée de ces équations globales de l'âge dépend de la mise en œuvre opportune par les fabricants de dispositifs spirométriques et devrait être encouragée par les utilisateurs et les sociétés respiratoires internationales. Compte tenu des données exhaustives actuellement disponibles sur des sujets caucasiens âgés de 3 à 75 ans et de la stabilité des équations de référence en spirométrie GLI 2012 pour de tels individus, la collecte d'autres données normatives caucasiennes n'est pas nécessaire. Des données supplémentaires sont toutefois requises pour les personnes âgées de plus de 75 ans et pour les enfants d'âge préscolaire (32).

La définition de la limite inférieure de la normale en tant que pourcentage du VEMS prédit ou d'un ratio VEMS / CVF fixe entraîne un biais lié au sexe et au groupe ethnique selon l'âge et ces définitions ne doivent pas être utilisées.

La limite inférieure de la normale utilisée devrait être appropriée à cet effet. Par conséquent, s'il existe des signes avant-coureurs d'une maladie pulmonaire, une valeur limite du VEMS / CVF, du VEMS ou de la CVF est plus susceptible d'être associée à la maladie et la limite inférieure de la normale au 5ème percentile (LIN 5%, score z -1,64) est cliniquement acceptable (32).

En ce qui concerne la définition de la réversibilité, elle est définie comme une augmentation du VEMS de > 12% après la prise de 4 bouffées de salbutamol. Une augmentation du VEMS entre 9 et 11% est dite à la limite de la significativité chez l'enfant en fonction du contexte.

Le VEMS dépend du calibre des voies aériennes et de la compliance de leur paroi. Il a été montré une altération du VEMS après l'inhalation de salbutamol chez les enfants atteints de mucoviscidose due à l'augmentation de la compliance des voies aériennes lors d'une expiration forcée

b. Angle β

Chez les enfants jeunes, l'aspect de la courbe débit-volume est convexe vers le haut. L'interprétation habituelle l'attribue à des voies aériennes larges par rapport à la taille de leurs poumons (34).

Les premiers changements associés à une obstruction des voies aériennes distales semblent être une diminution des débits de la portion terminale de la boucle débit-volume reflétée par l'aspect concave de celle-ci (35,36).

L'angle β a été étudié pour la première fois dans une étude de Kapp et al. en 1988 (37) dans laquelle il était montré qu'il représentait un paramètre simple et reproductible, précoce, ayant une bonne corrélation avec un trouble ventilatoire obstructif léger à modéré. L'angle était plus petit chez les patients atteints d'un trouble ventilatoire obstructif.

Un nouveau paramètre l'angle β pour caractériser la forme de la courbe débit-volume a été par conséquent défini en joignant le point de la fin de l'expiration forcée situé sur l'axe des x au point d'écoulement à mi volume (DEM50) puis en joignant le point d'écoulement à mi volume (DEM50) à un point situé sur l'axe des y au niveau de la hauteur du débit de pointe (Figure 7).

La dérivation mathématique de l'angle β à partir des paramètres de débit et de volume standard est représentée par la formule suivante :

Angle β (en degré) = $180^\circ - \tan^{-1} 2(\text{DEP}-\text{DEM50})/\text{CVF} + \tan^{-1} 2(\text{DEM50})/\text{CVF}$.

La formule simplifiée de l'angle β est décrite comme étant le rapport du DEM50 / DEP (36). Les valeurs de l'angle β ont été calculées en degré.

Les valeurs intuitives de l'angle $\beta > 180$ degré correspondent à une configuration dans laquelle la courbe est concave vers l'axe des x tandis que l'angle $\beta < 180$ degré correspond à une courbe convexe vers l'axe des x. Un angle $\beta = 180$ degré correspondrait à une courbe de débit linéaire expiratoire (37).

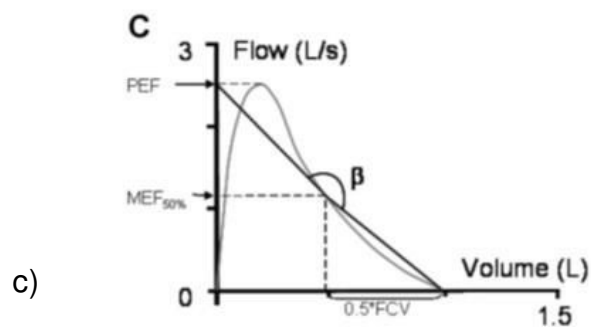
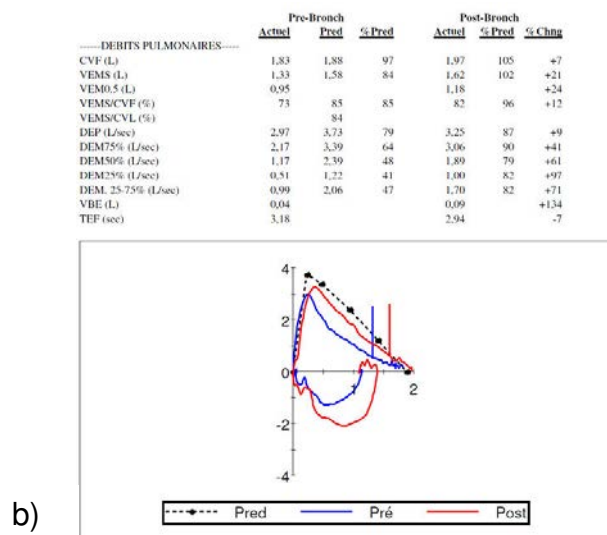
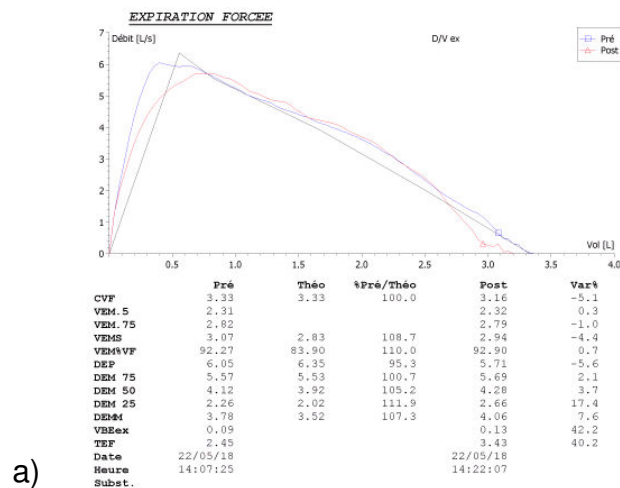


Figure 7 : a) Courbe débit-volume d'aspect convexe ; b) Courbe débit volume d'aspect concave ; c) L'angle β représenté sur une courbe débit-volume typique concave (trouble ventilatoire obstructif) (34)

3. Objectifs du travail

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'un indice de forme de courbe de spirométrie, comme l'angle β pour mieux caractériser une obstruction bronchique dans le suivi en ambulatoire des enfants en médecine générale.

L'hypothèse est qu'un tel indice de forme serait moins sensible à la coopération de l'enfant que le VEMS ou les débits maximaux instantanés.

4. Matériel et Méthodes

Cette étude était observationnelle et monocentrique réalisée sur des données d'études antérieures prospectives, au sein du service des explorations fonctionnelles pédiatriques du CHRU de Nancy.

Ce protocole approuvé par le comité d'éthique de l'établissement a été expliqué aux parents et aux enfants afin d'obtenir un consentement écrit. Un enregistrement à la CNIL a été réalisé.

- Population de l'étude

-Les patients cibles:

Les critères d'inclusion étaient les enfants de 6 à 11 ans suivi en pneumologie infantile au CHRU de Nancy pour asthme ou dans le cadre du suivi de naissance prématurée.

Les critères d'exclusion étaient l'opposition parentale et la non-coopération de l'enfant pour les EFR.

-Les patients témoins représentaient le groupe contrôle avec lequel était comparé les données des patients suivis pour un syndrome obstructif. Ils étaient issus de 3 études d'I.Ioan et al. (38), d'I.Hamon et al. (39) et de S.Demoulin et al. (40).

- Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était de déterminer la valeur diagnostique de l'angle β et son approximation.

- Statistiques

Pour cette étude l'angle β a été calculé en utilisant l'équation simplifiée : index DEM50/DEP.

La distribution n'était pas normale par conséquent seules les valeurs absolues ont été étudiées et pas le z-score pour l'angle β et l'index DEM50/DEP (34).

II) ARTICLE

Spirometry in children: what indices for the general practitioner?

D.Richard¹ , S.Khelil¹ , S.Metche¹ , A.Tatopoulos² , S.Kiefer² , C.Bonabel¹ ,
C.Schweitzer¹ , F.Marchal¹ , JM. Hascoët² , S.Demoulin¹ , I.Ioan¹

1. Lung Function Testing Lab, Children's University Hospital – Nancy (France)

2. Pediatric Clinic, Children's University Hospital – Nancy (France)

Abstract

Background : The forced expiratory volume in one second (FEV1) is the gold standard to assess airway obstruction but its sensitivity in children has been disputed. It is hypothesized that the diagnosis capacity of spirometry in detecting airway obstruction may improve by taking into account the shape of flow-volume loop (FVL). The hypothesis was that the upwards concavity should be more closely associated with the inhomogeneous lung emptying compared to FEV1.

Methods : The analysis involved spirometric data prospectively obtained in children aged 6 to 11 years with asthma (n=99), or at risk for respiratory sequelae after premature birth (n=46). There were respectively 130 and 27 age matched healthy controls. FEV1 was measured and an index of the FVL curvature (β angle) was calculated using different instantaneous expiratory flows and forced vital capacity (34). Larger value of β indicates more upwards concavity and supposedly more heterogeneous lung emptying. Diagnostic values were assessed using area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC).

Results : With reference to healthy controls, FEV1-z-score was significantly smaller in asthma (p=0,009) or premature infants (p=0,022) and β significantly larger in asthma groups vs controls (p<0,001) but not in children born prematurely. The ROC curve analysis showed significantly better discrimination between asthma and control by β than FEV1-z-score (AUC respectively 0,70 and 0,61). On the other hand, the ability to discriminate

children born prematurely from controls was not significantly different between FEV1-z-score and β ($p=0,370$)

Conclusions : Compared to FEV1, β shows significantly better detection of airway obstruction in asthmatic but not in children born prematurely. It is surmised that the inhomogeneous lung emptying is thus detected as an indicator of early peripheral obstruction in asthmatic subjects. On the other hand, β in children born prematurely don't differ from control.

Introduction

Asthma is the commonest chronic respiratory disease in children. The related mortality, morbidity and economic burden justify continuing patient care optimization. The understanding of asthma has evolved considerably over time, from a singular disease to a complex of various phenotypes with different natural histories and patho-physiological mechanisms requiring a variety of therapeutic approaches (5). Accordingly, monitoring the response to treatment is an important contributor to management, especially with lung function testing that is also useful to the assessment of other forms of chronic respiratory disease.

Respiratory failure is a frequent complication of premature birth. Life-saving treatments with assisted ventilation and airway exposure to hyperoxic gas mixture may combine with the initial respiratory disease and intercurrent respiratory infections to determine the chronic form of lung disease initially described as bronchopulmonary dysplasia (8, 9, 15). The discovery of new therapeutic strategies such as pulmonary surfactant or nitric oxide administration has considerably improved survival, especially from infants born very preterm (VP) or extremely preterm, at the cost of increased risks for respiratory sequelae later in childhood and adulthood (12). Therefore the monitoring of lung function has become essential to the care of children at risk of perturbed lung growth.

Pediatric lung function testing has undergone significant improvement in standardization and methodological recommendations, especially over the last few years (22, 24, 28). The respiratory flow – volume relationship may be obtained from a simple electronic flowmeter and, thanks to miniaturization, made-easy-handling of equipment, and numerical analysis of physiological signal, spirometry is now becoming available to the general practitioner. In the particular condition of a forced expiration, the flow – volume loop (FVL) has the important role of detecting airway obstruction, possibly at an early stage of the disease. The forced expiratory volume in 1 sec (FEV1) is the gold

standard outcome variable but the sensitivity has been disputed in children. This is partly because the subject's cooperation is essential to the quality of the forced expiratory maneuver and interpretation of the FVL. The numerous recommendations for quality control checking (22, 24, 28) may be usually followed in the context of a specialized lung function laboratory, but possibly more difficult - at least in some children - in the setting of a busy routine general practice.

It was hypothesized that the diagnosis capacity of spirometry should improve with the characterization of the shape of the FVL (36, 37). It should namely be less dependent on the completeness of the forced expiration, hence on the forced vital capacity (FVC) – on which depends the reliability of the different standard maximal instantaneous flows – and the FEV1. The aim of the study was to compare the diagnostic value of indexes characterizing the concavity of the FVL with reference to FEV1. The spirometric material from prospective studies in school children with asthma or born VP (38, 39, 40) was reanalyzed to this end.

Material and Methods

Subjects

School children with asthma or born VP were compared to age matched healthy controls.

Asthmatic children were recruited among patients attending the pediatric pulmonology clinics (Hôpital d'Enfants, Vandoeuvre les Nancy, France) where the diagnostic of asthma was established on past year medical history positive for one or more of the followings: wheeze at rest, cough, dyspnea, or wheeze on exertion; beneficial use of anti-asthma medications. Long term treatments were documented.

Infants born before 32 weeks gestation in the Neonatology Department (Maternité Régionale Universitaire, Nancy, France) between July 1999 and February 2001 had been included in a prospective follow-up study (39). Medical history around birth was documented from neonatal records. Children with asthma were excluded from the study. Age-matched healthy children born at term, free of respiratory tract infection, were recruited from local primary schools and served as control.

The medical record included items relative to atopy, asthma and maternal smoking. All children were free of respiratory symptoms at time of the testing. The subject weight and height were taken and a clinical examination included cardiopulmonary auscultation, blood pressure and transcutaneous oxygen saturation measurements.

Measurements and indexes calculation

The forced spirometry was performed by an experienced technician using electronic flowmeters with computer animation software (Masterscope Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany (VIASYS) according to current recommendations (23). The forced expiration was explained to the child who was thence trained to perform the maneuver until two reproducible FVL's - with typical fast rise to peak expiratory flow (PEF) and uniform decrease

throughout expiration - were achieved. Usually 3 - 5 maneuvers were necessary. The curve with the best sum (FVC + FEV1) was retained.

In addition to FEV1, and the ratio FEV1/FVC, forced expiratory flow at 50% of the FVC (FEF50) and peak expiratory flow (PEF) were analyzed. The parameters were expressed in L or L/s and/or z-scores using GLI recommendations (32) where relevant. The shape of the descending part (slope) of the FVL was characterized by angle β as previously reported (36, 37). β is the curvature around the middle of the FVL slope. The upward convexity or concavity is indicated respectively by β greater or smaller than 180° . The ratio FEF50/PEF was also computed as a simplified estimation of β . Smaller values of FEF50/PEF indicate more upward concavity.

Statistics

The analysis was performed using Systat 12 software package (Systat Software, Richmond, CA) and SAS University Edition. The different variables were expressed as mean and standard deviation (SD). An analysis of variance or a student t-test was used to compare patients and controls. The diagnostic performance was tested for each parameter using Receiver Operating characteristics (ROC) Curves and comparing area under ROC curve (AUC), sensitivity, specificity and Youden index at the most relevant thresholds. a p value <0.05 was considered significant

Ethics

Written informed consent was obtained from the children and their parents at the time of lung function testing. The study was approved by the Ethics Committee and registered with the ClinicalTrials.gov registry.

Results

Asthma

Data from 99 asthmatics (59 boys) and 130 healthy children (60 boys) were analyzed. The patients' characteristics are presented in table 2. Height and weight were significantly smaller in asthmatics than in controls ($p < 0.05$).

Table 2 : Characteristics of subjects, asthmatics and controls

	Controls	Asthmatics	p
N (boys)	130 (60)	99 (59)	
Age (year)	9±1	8±1	0.224
Weight (kg)	30±6	28±6	0.045
Height (cm)	134±10	131±9	0.013

Data are expressed as mean ± SD

Spirometric parameters are presented in table 3. FVC and FVC-z-score were not different between asthmatics and controls. FEV₁, FEV₁/FVC, and corresponding z-scores, FEF₅₀/PEF and β were all significantly smaller in asthmatic than healthy children ($p < 0.010$).

Table 3: Spirometry in asthmatics and controls

	Controls	Asthmatics	p
FVC (L)	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.134
FVC-z-score	0.5 ± 1	0.6 ± 1	0.409
FEV1 (L)	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.3	0.001
FEV1-z-score	0.7 ± 1.1	0.3 ± 1.1	0.009
FEV1/FVC	0.9 ± 0.1	0.85 ± 0.1	<0.001
FEV1/FVC-z-score	0.4 ± 1	-0.4 ± 1	<0.001
FEF50/PEF	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	<0.001
β angle (°)	194 ± 14	184 ± 13	<0.001

Data are expressed as mean ±SD; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FEF50: forced expiratory flow at 50th of forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow

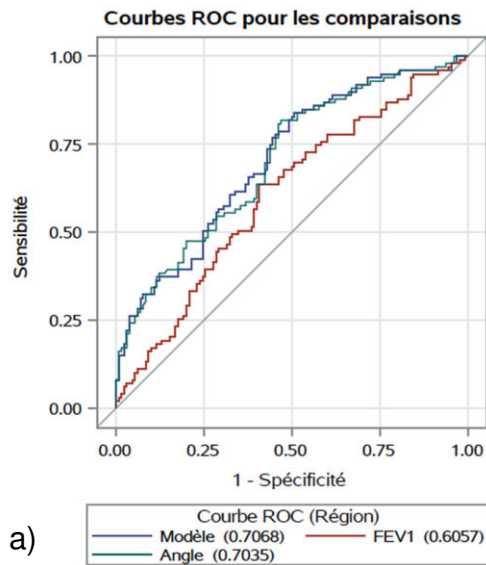
ROC curves indices for the different parameters are presented in table 4. β angle presented the greatest AUC, 0.90, followed by FEF50/PEF, 0.71, and FEV1/FVC-z-score, 0.70. These three AUCs were not different between them but were significantly larger than AUC for FEV1-z-score, 0.61 (p=0.017 for FEF50/PEF vs FEV1-z-score, p=0.024 for β angle vs FEV1-z-score, p=0.021 for FEV1/FVC-z-score vs FEV1-z-score). Youden index was best for β angle and FEV1/FVC-z-score, 0.35 for both, followed by FEF50/PEF, 0.33, and by FEV1-z-score, 0.23 (Figure 8).

The spirometric parameters exhibited different patterns of sensitivity and specificity. FEF50/PEF and β angle showed better sensitivity, 0.83 respectively 0.82, than FEV1/FVC-z-score, 0.71, or FEV1-z-score, 0.64. Contrarily, the specificity was slightly better for FEV1/FVC-z-score, 0.64, followed by FEV1-z-score, 0.59, and then β angle and FEF50/PEF.

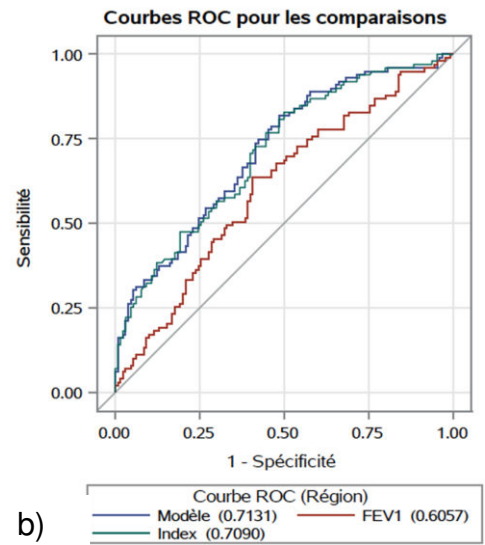
Table 4: Receiver Operating Curves (ROC) indices for spirometric parameters for asthmatics

	AUC	Sensitivity	Specificity	Y index
FEV1 – z score	0.61	0.64	0.59	0.23
FEV1/FVC	0.70	0.70	0.62	0.32
FEV1/FVC-z-score	0.70	0.71	0.64	0.35
Index FEF50/PEF	0.71	0.83	0.50	0.33
β angle	0.90	0.82	0.53	0.35

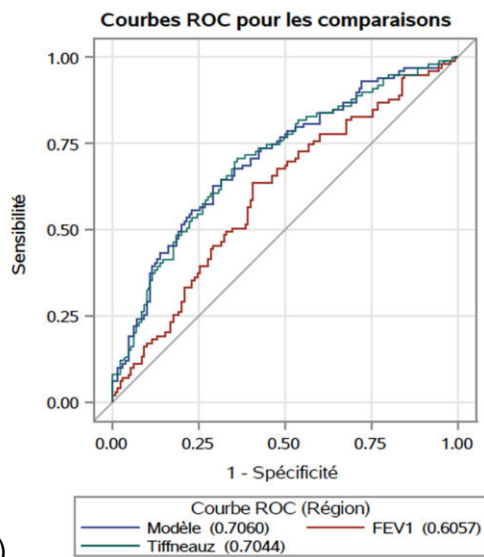
Abbreviations as in table 3; AUC : area under the ROC curve; Y index : Youden index



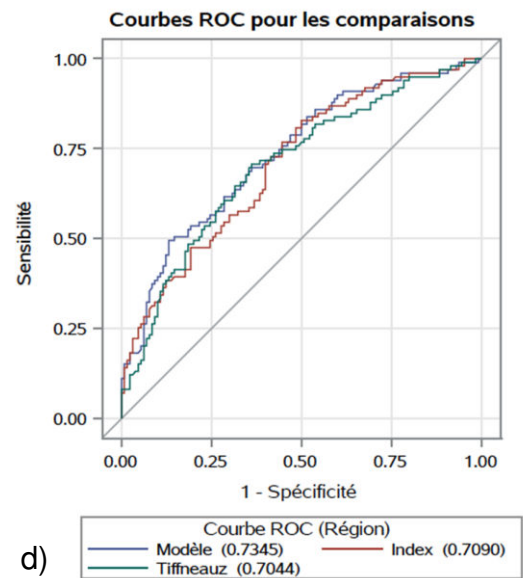
a)



b)



c)



d)

Figure 8 : ROC curves comparaison: a) FEV1-z-score vs β Angle; b) FEV1-z-score vs Index FEF50/PEF; c) FEV1-z-score vs FEV1/FVC-z-score; d) Index FEF50/PEF vs FEV1/FVC-z-score

Children born prematurely

Data from 46 children born VP (27 boys) were compared to 27 healthy controls (18 boys). Their characteristics are presented in table 5. Body weight was significantly smaller than in controls ($p<0.05$). Technically satisfactory measurements were obtained by spirometry in all children.

Table 5: Characteristics of the subjects, children born prematurely vs controls

	Controls	Premature infants	p
N (boys)	27 (18)	46 (27)	
Age (year)	7 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0,4	0.137
Weight (kg)	24.3 $\pm$ 3.5	22.5 $\pm$ 3.3	0.026
Height (cm)	121.8 $\pm$ 5.9	119.8 $\pm$ 5.7	0.169

Spirometric parameters are presented in table 6. FVC in absolute value and z-score, index FEF50/PEF or β angle were not different between premature infants and controls. FEV1 and its z-scores were significantly smaller in premature infants than controls ($p<0.010$).

Table 6: Spirometry in children born prematurely and controls

	Controls	Premature infants	p
FVC (L)	1.63 ± 0.3	1.53± 0.27	0.131
FVC-z-score	0.43 ± 0,79	0.2 ± 1.19	0.374
FEV1 (L)	1.53 ± 0.28	1.38 ± 0.22	<i>0.014</i>
FEV1-z-score	0.84 ± 0.95	0.27 ± 1.05	<i>0.022</i>
FEV1/FVC-z-score	0.73 ± 0.83	0.31 ± 1.37	0.152
Index FEF50/PEF	0.64 ± 0.11	0.6 ± 0.15	0.192
β angle (°)	194.44 ± 13.21	190.84 ± 118.06	0.370

Data are expressed as mean ±SD. FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FEF50: forced expiratory flow at 50th of forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow

ROC curves indices for the different parameters are displayed in table 7. FEV1-z-score presented the best AUC, followed by FEF50/PEF or β angle, and then by FEV1/FVC-z-score or in absolute value. The AUC's were not significantly different between the parameters.

Table 7: The different Receiver Operating Curves (ROC) indices for
spirometric parameters for children born prematurely

	AUC	Sensitivity	Specificity	Y index
FEV1-z-score	0.68	0.74	0.59	0.33
FEV1/FVC	0.57	0.41	0.89	0.30
FEV1/FVC-z-score	0.57	0.39	0.93	0.32
Index FEF50/PEF	0.61	0.43	0.85	0.29
β angle	0.61	0.43	0.85	0.29

Discussion

Asthma

The study indicates significant differences in lung function between healthy controls and asthmatics, some of these not unexpected, namely lower FEV1 and FEV1/FVC in patients, whether expressed as measured or z-scores. More original findings are related to smaller β and smaller FEF50/PEF, both indicating more upward concavity of the FVL slope in asthma. In addition, the diagnostic value analysis indicated shape indices β and FEF50/PEF to separate better asthmatics from controls as compared to FEV1 ($p = 0.02$). Altogether, β and FEF50/PEF had about the same diagnostic value than FEV1/FVC, when looking at the proportion of subjects properly classified as asthmatic or healthy according to Youden Index.

The interesting and new finding here is that largest sensitivity appeared to be associated with β or FEF50/PEF, i.e., the ability to detect incipient airway obstruction was more reflected in the shape of the FVL than with quantitative variables such as FEV1. This particular finding is in keeping with Kapp's early epidemiological report in farming students that the curvature of the FVL was associated with sensitization to allergens while the conventional spirometric indices were related to respiratory symptoms instead (37). While either FVL shape indice was found to display largest sensitivity - even largest than that of FEV1/FVC - the corresponding specificity was low, in fact the lowest specificity of all spirometric indices studied. Therefore considering the sole shape index to identify airway obstruction would be likely to be associated with significant rate of false identification of asthma.

From a methodological point of view, it may be questioned whether it was justified to compare the diagnostic value of measured β or FEF50/PEF with z-score expression of FEV1 or FEV1/FVC. We eventually felt that it would be better to keep the raw expression of curvature because, unlike FEV1, there are only limited numbers of equations predicting such indexes in healthy children. In the recent study of Nève et al, age was reported the only significant determinant for β and FEF50/PEF (36). In addition, it was not clear from that study whether the non-normal distribution of either of these parameters would allow a meaningful estimation of a z-score (36). Furthermore since age was not different between controls and asthmatics in our study it was felt that expressing as raw data rather than as a function of predicted would be of little consequence. In fact the diagnostic value of FEV1/FVC was similar whether expressed as z-score or measured. Of note, FEV1/FVC as either measured or z-score represented the best compromise for sensitivity and specificity, while displaying, together with β , largest value for the Youden index.

Children born very preterm

The main findings in children born very preterm were expressed by significantly lower FEV1 vs controls. In contrast, shape indices FEF50/PEF and β were not different between groups. Accordingly, FEV1 showed highest Youden index value between premature infants and controls. There are increasing studies from the recent literature indicating a significant incidence of lung function sequelae at school age in children born prematurely (12, 13). The respiratory condition at school age will be conditioned by a complex patho-physiological background that includes severity of the neonatal respiratory distress, early exposure of immature airways to air or hyperoxic gas mixtures, requirement for mechanical ventilation exposing the airways to barotrauma and infection, and possibly occurrence of chronic lung disease for several months. In addition, incidence of asthma and bronchial hyper-responsiveness has been reported to be increased in these subjects (14, 15). Because growth and development of the conducting airway tree has been dramatically impaired by the very premature birth, while the potential for later respiratory airways multiplication is much less compromised, even those infants doing well at birth may present at school age with lung function characteristics indicative of large lung – small airways (17, 18, 41). These particularities may be found in the absence of respiratory symptoms.

Interpretation

Spirometry is measured using perhaps the simplest form of equipment of all lung function techniques since a single flowmeter measures respiratory flow and volume. On the other hand, the technique is demanding strict patient's cooperation and understanding of the maneuver to be performed. A full inspiration to total lung capacity is followed by a full expiration to residual volume, with maximal effort from the onset of – and throughout expiration. The interpretation relies on dynamic airway compression occurring somewhere along the airway tree, in a situation where the expiratory flow has been shown to become independent of further increase in expiratory effort. The plot of expiratory flow vs transpulmonary pressure at a given lung volume thus shows that flow plateaus in spite of increasing driving pressure with further increase in expiratory efforts. The understanding of maximal expiratory flows is helped out by on the waterfall model where flow is independent on elevation, i.e., on the hydrostatic pressure (42). In routine lung function, flow limitation is reflected in different maximal expiratory flows, such as the FEF50 reported in this study. The phenomenon involves the peripheral segment of the airway tree, the resistance of the latter determines the location of the choke point, i.e., the segment in the airways where compression is initiated. The larger the peripheral resistance, the more severe the flow limitation, that is to say that flow limitation occurs early in expiration, at larger lung volumes. In healthy subjects, it may be assumed that the choke point is uniformly distributed across the conducting airway tree, i.e., dynamic airway compression occurs at the same airway generation. In contrast subjects with asthma may show some degree of small airway inhomogeneity with unequal repartition of airway smooth muscle contraction. It is conceivable that the choke point is non-homogeneously distributed depending on the parallel peripheral airway resistances. The successive emptying of inhomogeneous territories may in turn account for the upward concavity of the slope of the FVL as

expected from a model with different time constants. Elastic lung recoil is another important determinant to maximal expiratory flow and may, for instance, be decreased in emphysema, a condition that has been suggested to occur as late complication of prematurity (16,17).

It should be also noted that – from a theoretical point of view - the very beginning of expiration is effort dependent, by definition, and thus impacts the FEV₁, but should not determine FEF₅₀, once the dynamic compression has been initiated. In spite of this, the former as well as FEV₁/FVC have repeatedly been reported as optimal diagnostic tools for airway obstruction in a number of international guidelines (23, 25, 32, 43).

This may be because such index as FEF₅₀ has significant variability, especially in children. This is because a single flow point also dependent on the completeness of forced expiration maneuver is expected to show better reproducibility than the FEV₁, i.e., a 1 sec integrated flow. Altogether, interpretation of the FVL relies on a complex patho-physiological background, but simplification is required for the sake of routine patient diagnostic and monitoring.

Conclusion and perspective

Altogether the study indicates that a single lung function test may show different advantages for its parameters, depending on the cause of the airway obstruction. It was found that the shape of the FVL slope was especially informative in asthmatic children, possibly because inhomogeneous airway smooth muscle tone distribution would be reflected in the upward concavity of the slope, i.e., smaller values of β and FEF50/PEF. If valid, the interpretation would account for the lack of sensitivity of such indices in children born very preterm where FEV1 represented the major difference with the control population. In fact, other lung function particularities have recently been identified in children born very preterm, in the form of large lung emptying throughout comparatively smaller airways (41).

In asthma, β and FEF50/PEF indices were found to have rather high sensitivity, meaning that a normal value would be likely to indicate normal airway patency. The implication of spirometry in general practice is recent and certainly deserves further evaluation especially in the context of asthma diagnostic and monitoring. A number of interesting questions arises from our study. For instance, would the FVL shape indices be helpful to patient diagnostic and management in the ambulatory context? What would be the advantage of combining different indices of lung function, for instance establishing a spirometry score based on quantitative (FEV1) and qualitative (β) parameters? What would be the diagnostic value of shape indices in assessing acute reversibility of airway obstruction, or long term benefit of inhaled therapies? There are a large number of questions to be answered in the context of general practice that will be quite helpful not only to patient care but also to natural histories of chronic diseases such as asthma.

Acknowledgements

The authors thank the children that contributed to the study and their families, and gratefully acknowledge the technical assistance of Sylvie Meline, Francine Cael, Marianne Mougin, Myriam Chamagne and Marie Jeanne Arnoux.

III) CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Principaux résultats

Les études présentées dans ce travail montrent que les techniques d'explorations de la fonction respiratoire nécessitent encore des standardisations pour déterminer les indications spécifiques de chacune dans le management des jeunes enfants asthmatiques.

La CVF et son z-score ne sont pas différentes entre les asthmatiques et les contrôles. Le VEMS, le rapport VEMS/CVF et leurs z-scores, ainsi que l'indice DEM50/DEP, l'angle β étaient significativement plus diminués chez les enfants asthmatiques que chez les enfants en bonne santé ($p < 0,010$).

Les paramètres spirométriques présentaient différents modèles de sensibilité et de spécificité. Le rapport DEM50/DEP et l'angle β ont montré une meilleure sensibilité à respectivement 0,83 et 0,82, que le rapport VEMS/CVF-z-score, 0,71, ou VEMS-z-score, 0,64. Au contraire, la spécificité était légèrement meilleure pour le rapport VEMS/CVF-z-score, 0,64, suivi du VEMS-z-score, 0,59, puis par l'angle β -z-score et le rapport DEM50/DEP.

La CVF et son z-score, l'indice DEM50/DEP et l'angle β n'étaient pas différents entre les prématurés et les témoins. Le VEMS et son z-score était significativement plus petits chez les prématurés que chez les témoins ($p < 0,010$).

Le rapport DEM50/CVF qui est le reflet de l'ajustement des voies aériennes par rapport au volume pulmonaire a été étudié dans notre population dans une autre étude (41). Il était significativement plus petit chez les asthmatiques ($0,97 \pm 0,26$) par rapport aux témoins ($1,23 \pm 0,31$) ($p < 0,001$). Ce qui implique l'hypothèse d'une croissance dyssynaptique chez les asthmatiques diagnostiqués à un âge précoce.

Il était également significativement plus petit chez les prématurés ($1,15 \pm 0,39$) par rapport aux témoins ($1,35 \pm 0,23$) ($p = 0,018$).

Ce rapport reste à interpréter avec prudence.

Plusieurs études ont essayé de remplacer le VEMS pour définir le syndrome obstructif de l'enfant étant donné qu'il n'est pas assez sensible. Comme dans l'étude de Boutin et al. en 2015 et Quanjer en 2017 où ils ont étudié les DEMM ont constaté que malgré une bonne reproductibilité intra-mesure, les DEMM ont une plus grande variabilité inter-sujets et plus de variation post-bronchodilatateur que les volumes forcés. Les DEMM indiquaient rarement une déficience respiratoire de base non induite par des indices spirométriques conventionnels et n'étaient pas supérieures au VEMS pour démontrer un effet bronchodilatateur significatif chez les enfants d'âge scolaire. Dans la population étudiée, les modifications des DEMM post bronchodilatateur n'ont pas permis de distinguer les enfants sains des enfants asthmatiques. Par conséquent, le VEMS, la CVF et le VEMS / CVF demeurent les mesures de choix pour l'évaluation et la surveillance de l'asthme (43,44).

Nous concluons comme dans l'étude de Kapp et al. en 1988 (37) et dans l'étude de Nève en 2015 (36) que l'angle β est un paramètre de fonction pulmonaire facilement mesurable et reproductible qui caractérise la courbe débit-volume. Il est reproductible chez le même individu et dans le temps. Sa variabilité se compare favorablement avec d'autres paramètres de la fonction pulmonaire. Dans une cohorte d'individus, des différences physiologiques importantes telles que l'âge, le sexe et la fonction pulmonaire semblent varier de façon prévisible avec l'angle β et en outre discriminer la santé et la maladie dans plusieurs situations importantes comme l'asthme (37).

Au total, l'étude indique qu'un seul test de la fonction pulmonaire peut montrer différents avantages pour ses paramètres, en fonction de la cause de l'obstruction des voies respiratoires. Il a été trouvé que la forme de la pente de la courbe débit-volume était particulièrement informative chez les enfants asthmatiques, probablement parce que la distribution de tonus musculaire lisse des voies aériennes inhomogène devrait se refléter dans la concavité ascendante de la pente, c'est-à-dire des valeurs plus petites de β et DEM50/DEP. Si elle est valide, l'interprétation expliquerait le manque de sensibilité de ces indices chez les enfants nés très prématurés où le VEMS représentait la différence majeure avec la population témoin. En fait, d'autres particularités de la fonction pulmonaire ont été récemment identifiées chez les enfants nés très prématurés, sous la forme des petites voies aériennes par rapport à leur volume pulmonaire (41).

Ces données apportent des informations importantes pour une utilisation quotidienne dans la pratique clinique des enfants suivis pour un trouble ventilatoire obstructif. Notamment du suivi ambulatoire des enfants asthmatiques d'âge scolaire par les pédiatres et les médecins généraliste.

2. Etude de suivi

Dans l'asthme, les indices β et DEM50/DEP se sont avérés avoir une sensibilité plutôt élevée, ce qui signifie qu'une valeur normale serait susceptible d'indiquer des voies respiratoires non obstruées.

L'équipement de mesure est devenu plus stable, précis et disponible en pédiatrie. Des techniques, des procédures et méthodologie spécifiques au jeune enfant non coopérant se sont développées ces dernières années. Mais il est nécessaire de compléter la standardisation de toutes ces procédures de mesure et de réaliser des recommandations spécifiques pour l'âge pédiatrique. De plus, en pédiatrie, il y a besoin d'équations de références de ces différents paramètres pendant la croissance de l'enfant.

L'implication de la spirométrie dans la pratique générale est récente et mérite certainement une évaluation plus approfondie, en particulier dans le contexte du diagnostic et de la surveillance de l'asthme.

Un certain nombre de questions intéressantes découlent de notre étude. Par exemple, les indices de forme de la courbe débit-volume seraient-ils utiles au diagnostic et à la prise en charge du patient dans le contexte ambulatoire? Quel serait l'avantage de combiner différents indices de la fonction pulmonaire, par exemple en établissant un score de spirométrie basé sur des paramètres quantitatifs (VEMS) et qualitatifs (angle β)? Quelle serait la valeur diagnostique des indices de forme dans l'évaluation de la réversibilité aiguë de l'obstruction des voies respiratoires ou des avantages à long terme des thérapies inhalées? Il y a un grand nombre de questions auxquelles il faut répondre dans le contexte de la pratique générale, ce qui sera très utile non seulement pour les soins aux patients, mais aussi pour les antécédents naturels de maladies chroniques comme l'asthme.

IV) BIBLIOGRAPHIE

- 1) Delmas MC, Guignon N, Leynaert B and al. Increase in asthma prevalence among young children in France. Rev Mal Respir 2017; 34(5): 525-534
- 2) Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD and al. Asthma: NHLBI Workshop on the primary Prevention of chronic lung diseases. Ann Am Thorac Soc 2014; 11 (3): 139-145
- 3) De Blic J, Delacourt C Livre de pneumologie pédiatrique 2009. edition Flammarion
- 4) Beasley R, Semprini A et al. Risk factors for asthma: is prevention possible? The Lancet 2015; 386 (9998): 1075-1085
- 5) Gauthier M, Ray A, Wenzel SE et al. Evolving concepts of asthma. AJRCCM 2015: 192 (6)
- 6) J Hentschel TM Berger A Tschopp et al. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. Eur J Pediatr 2005 ;164 (5): 292-297
- 7) N Fischer MA Steurer M Adams TM Berger N Swiss .Neonatal Survival rates of extremely preterm infants (gestational age < 26 weeks) in Switzerland : Impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009 ;94
- 8) Northway WH, Rosan RC, Porter DY et al. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967 ; 276 (7):357-368

- 9) Mokres LM et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010; 298 (1) :23-35

- 10) Jingjing Li et al. Exome Sequencing of Neonatal Blood Spots and the Identification of Genes Implicated in Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 192 (5) : 589-596

- 11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163 (7): 1723-1729

- 12) Hascoët JM, Picaud JC, Ligi I et al. Review shows that using surfactant a number of times or as a vehicle for budesonide may reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta paediatrica*, 2017

- 13) WH. Northway et al. Bronchopulmonary dysplasia: Thirty-three years later. *Pediatric Pulmonol* 2001; 23: 5-7

- 14) Fawke J, Lum S, Kirkby J et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (2) : 237-245

- 15) Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013; 68 (8): 760-766

- 16) Hadchouel A, Marchand-Martin L, Franco-Montoya ML et al. Salivary Telomere Length and lung function in adolescents born very preterm: a prospective multicenter study. *Plos One* 2015; 10 (9): e0136123

- 17) LW. Doyle, AM Adams, C.Robertson et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax* 2017; 72(8):712-719

- 18) SJ. Simpson, KM. Logie, CA. O'Dea et al. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth. *Thorax* 2017; 72(8): 702-711
- 19) Auckland SM, Rosendahl K, Owens CM et al. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*, 2009; 64 (5) : 405-410
- 20) Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* août 2007;151(2):134- 139, 139.e1.
- 21) De Blic J, Delacourt C Livre de pneumologie pédiatrique 2009. edition Flammarion
- 22) Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Registre français de la mucoviscidose-Bilan des données 2013-2015
- 23) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2007;175(12):1304- 45
- 24) Neve V, Matran R, Edme JL and al. Quality control for spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 107 : 107-108
- 25) J. Hammer, E.Eber. Paediatric Pulmonary Function Testing. Editor Karger. 2005. Vol 33
- 26) Wanger J, Clausen JL, Coates A and al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*, 2005; 26: 511-522

- 27) Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé: Diagnostic de l'asthme chez l'enfant par la réversibilité de l'obstruction bronchique par I.Ioan en 2014
- 28) Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1152-9
- 29) Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):554-9
- 30) Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1388-94
- 31) Pichon A, Roulaud M, Denjean A, de Bisschop C. Airway tone during exercise in healthy subjects: effects of salbutamol and ipratropium bromide. *Int J Sports Med*. 2005;26(5):321-6.
- 32) PH Quanjer, S.Stanojevic, TJ. Cole et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(6): 1324-1343
- 33) Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *The European respiratory journal*. 1998;12(2):438-43.
- 34) Nève V, Matran R, Baquet G, Methlin C-M, Delille C, Boulenguez C, et al. Quantification of shape of flow-volume loop of healthy preschool children and preschool children with wheezing disorders. *Pediatr Pulmonol*. sept 2012;47(9):884- 94
- 35) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. août 2005;26(2):319- 38

- 36) V.Nève, JL Edmé, G.Baquet et al. Reference ranges for shape indices of the flow-volume loop of healthy children. *Pediatr pulmonol.* 2015; 50: 1017-1024
- 37) Kapp MC, Schachter EN, Beck GJ et al. The shape of the maximum expiratory flow volume curve. *Chest* 1988;94(4):799- 806
- 38) Ioan I, Coutier L, Bonabel C, Albrecht J, Demoulin B, Marchal F, et al. Airway obstruction, upper airway artifact and response to bronchodilator in asthmatic and healthy children. *Pediatr Pulmonol.* nov 2015;50(11):1053- 9
- 39) Hamon I, Varechova S, Vieux R, Ioan I, Bonabel C, Schweitzer C, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in school-age children born extremely preterm. *Pediatr Res.* avr 2013;73(4 Pt 1):464- 8
- 40) S.Demoulin-Alexikova, F.Marchal, C.Bonabel, B.Demoulin, L.Foucaud, L.Coutier, C.Schweitzer, I.Ioan. down-regulation of capsaicin induced cough during exercise in healthy children.
- 41) I.Ioan, A.Gemble, F.Marchal et al. Expiratory Flow - Vital capacity: Airway lung Dysanapsis in 7 years olds born very preterm? *Front. Physiol* 2018
- 42) NB Pride, S Permutt, RL Riley et al. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *Journal of applied physiology* 1967; 23 (5): 646-662
- 43) B.Boutin, M.Koskas, H.Guillo et al. Forced expiratory flows contribution to lung function interpretation in schoolchildren. *Eur Respir J* 2015; 45: 107-115
- 44) PH. Quanjer, DJ. Weiner, JJ. Pretto et al. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J* 2014; 43: 1051-1058

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Background : The forced expiratory volume in one second (FEV1) is the gold standard to assess airway obstruction but its sensitivity in children has been disputed. It is hypothesized that the diagnosis capacity of spirometry in detecting airway obstruction may improve by taking into account the shape of flow-volume loop (FVL). The hypothesis was that the upwards concavity should be more closely associated with the inhomogeneous lung emptying compared to FEV1.

Methods : The analysis involved spirometric data prospectively obtained in children aged 6 to 11 years with asthma (n=99), or at risk for respiratory sequelae after premature birth (n=46). There were respectively 130 and 27 age matched healthy controls. FEV1 was measured and an index of the FVL curvature (β angle) was calculated using different instantaneous expiratory flows and forced vital capacity. Larger value of β indicates more upwards concavity and supposedly more heterogeneous lung emptying. Diagnostic values were assessed using area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC).

Results : With reference to healthy controls, FEV1-z-score was significantly smaller in asthma ($p=0,009$) or premature infants ($p=0,022$) and β significantly larger in asthma groups vs controls ($p<0,001$) but not in children born prematurely. The ROC curve analysis showed significantly better discrimination between asthma and control by β than FEV1 (AUC respectively 0,70 and 0,61). On the other hand, the ability to discriminate children born prematurely from controls was not significantly different between FEV1 and β ($p=0,370$)

Conclusions : Compared to FEV1, β shows significantly better detection of airway obstruction in asthmatic but not in children born prematurely. It is surmised that the inhomogeneous lung emptying is thus detected as an indicator of early peripheral obstruction in asthmatic subjects. On the other hand, β in children born prematurely don't differ from control.

Spirometry in children. Validation for general practice

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : Asthme, dysplasie bronchopulmonaire, spirométrie, trouble ventilatoire obstructif

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

VU

NANCY, le 25 avril 2018

Le Président de Thèse

NANCY, le 27 avril 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur François MARCHAL

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10250

NANCY, le 4 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT