



**HAL**  
open science

# Evaluation de l'obstruction bronchique et de sa réversibilité par la mesure des indices d'incurvation de la boucle débit volume chez l'enfant asthmatique

Amaury Berrier

## ► To cite this version:

Amaury Berrier. Evaluation de l'obstruction bronchique et de sa réversibilité par la mesure des indices d'incurvation de la boucle débit volume chez l'enfant asthmatique. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298103

**HAL Id: hal-03298103**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298103v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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](mailto: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.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**

*Spécialité* : Pneumologie

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du Troisième Cycle des Etudes Médicales

par

**Amaury BERRIER**

Le 15 octobre 2020

## **Evaluation de l'obstruction bronchique et de sa réversibilité par la mesure des indices d'incurvation de la boucle débit volume chez l'enfant asthmatique**

### **Membres du jury :**

M. le Professeur François CHABOT, Nancy	Président du Jury
M. le Professeur Cyril SCHWEITZER, Nancy	Juge
M. le Professeur Mathias POUSSEL, Nancy	Juge
Mme le Docteur Iulia IOAN, Nancy	Directrice de Thèse
Mme le Docteur Angelica TIOTIU, Nancy	Juge



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESim* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant* : Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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 - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

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

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –  
Professeur Antoine KIMMOUN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine d'urgence*)**

Professeur Tahar CHOUIHED

## **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

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

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –  
Professeur Yves JUILLIERE -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> 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

**3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

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

**2° sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

**2° sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2° sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

**2° sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

**2° sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section :** (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

**4° sous-section :** (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section :** (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

**3° sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section :** (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

**3° sous-section :** (*Psychiatrie d’adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

**4° sous-section :** (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1° sous-section :** (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

**4° sous-section :** (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

**5° sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 63<sup>e</sup> Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### 53<sup>e</sup> Section, 3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

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 du Jury**

**Monsieur le Professeur François CHABOT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Service du Département de Pneumologie du CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider cette thèse.

Je vous suis reconnaissant de votre implication dans ma formation en pneumologie. J'ai beaucoup appris à votre contact. Vous m'avez fait prendre la mesure de l'importance de la rigueur intellectuelle dans notre métier. Votre enseignement m'a beaucoup apporté et je suis heureux d'avoir pu en bénéficier. Vos précieux conseils continueront à me guider durant la suite de mon parcours professionnel. Travailler dans votre service durant ces quatre années d'internat fut pour moi un privilège dont je garderai un très bon souvenir.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et ma reconnaissance.

## **A notre Maître et Directrice de Thèse**

**Madame le Docteur IOAN Iulia-Cristina**

Praticien Hospitalier

Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques du CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avait fait en acceptant de diriger cette thèse.

Je vous suis infiniment reconnaissant de toute l'implication et l'énergie que vous avez fournies dans l'élaboration de ce travail.

Je fus fasciné par votre vivacité d'esprit, votre efficacité et vos connaissances en physiologie. Votre passion pour la science et votre autodidaxie ont été pour moi un puissant moteur. Vous m'avez transmis de nombreux savoirs, mais surtout des valeurs précieuses : la passion de la physiologie et l'envie d'aller toujours plus loin dans l'approfondissement des connaissances de notre métier. Je vous remercie de m'avoir initié avec autant d'enthousiasme à l'univers de la recherche scientifique.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et ma gratitude.

## **A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur SCHWEITZER Cyril**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du pôle enfant et néonatalogie, chef de service du département de médecine infantile du CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette Thèse.

Je vous suis reconnaissant de votre implication dans ma formation lors de mon passage dans votre service. Votre enseignement m'a été très précieux. Votre sens clinique et votre relation avec les enfants et leurs familles m'ont beaucoup appris.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et ma reconnaissance.

## **A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur POUSSEL Mathias**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service des examens de la fonction respiratoire et de l'aptitude à l'exercice – Centre universitaire de médecine du sport et activité physique adaptée du CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Mon passage au sein de votre service m'a beaucoup appris dans le domaine de la physiologie et je vous remercie du temps que vous m'avez accordé pour parfaire ma formation.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et ma reconnaissance.

## **A notre Maître et Juge**

**Madame le Docteur TIOTIU Angelica**

Praticien Hospitalier

Département de Pneumologie du CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Je vous remercie pour la contribution que vous avez apportée à ce travail. Cela a toujours été un plaisir de travailler avec vous lors de mes passages au département de pneumologie du CHRU de Nancy.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et ma reconnaissance.

## **A toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler**

Merci au Docteur GOMEZ pour sa disponibilité et son encadrement. Merci pour votre implication dans l'élaboration de mon mémoire. Merci pour votre patience et votre écoute. Merci infiniment pour les nombreux savoirs que vous avez pris le temps de me transmettre. Travailler à vos côtés a été pour moi un honneur et un plaisir. Vos connaissances, votre sens clinique et votre empathie continueront de m'inspirer pour ma pratique future.

Merci aux Docteurs FAURE, BARTHES, SOLER et VALENTIN pour leur encadrement lors de mes passages au CHRU de Nancy. Merci pour votre patience, votre bonne humeur et pour le temps que vous m'avez accordé.

Merci aux Docteurs BARTHES, PERETTI et RUUTH-PRAZ pour leur sollicitude, leur obligeance et leur bonne humeur. Travailler à vos côtés fut pour moi un très grand plaisir.

Merci au Docteur MAURAC pour sa relecture exigeante et rigoureuse de ce travail. Merci pour votre temps passé à répondre à mes interrogations.

Merci à toute l'équipe médicale du Département de pneumologie et d'épreuves fonctionnelles respiratoires du CHRU de Nancy pour leur accueil et leur confiance. Vos précieux conseils m'ont permis de beaucoup progresser dans ma pratique. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Merci à toute l'équipe médicale de pneumologie du CHR de Mercy et particulièrement au Docteur VOICU pour leur patience et leur soutien lors de mon passage en premier semestre dans leur service. Merci pour le temps que vous avez accordé à ma formation.

Merci à toute l'équipe médicale et chirurgicale de la Polyclinique de Gentilly de Nancy, et particulièrement aux Docteurs SCHEID et BIC. Merci pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance. Merci beaucoup pour votre sollicitude et votre écoute. Merci pour vos précieux conseils et pour la confiance que vous m'avez accordée. Mon passage dans votre service m'a laissé un excellent souvenir et m'a permis de beaucoup progresser. Votre enseignement de l'oncologie thoracique et de l'activité de consultation de pneumologie fut très précieux pour moi. Vous m'avez transmis une pratique de la médecine au plus proche du malade, avec empathie et aussi une exigence de rigueur intellectuelle.

Merci à toute l'équipe médicale de l'hôpital Robert Schuman de Metz pour leur accueil au sein du service de pneumologie. Merci pour votre encadrement et votre confiance.

Merci aux Docteurs TATOPOULOS et BLONDE pour leur accueil chaleureux au sein du service de pneumopédiatrie. Merci pour votre confiance et votre soutien.

Merci au Professeur GONZALEZ pour l'excellente formation sur la ventilation qu'il a développée et à laquelle il m'a permis de participer. Les prestigieux intervenants de ce DIU et vous-même m'avez transmis la passion de ce domaine. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et du temps que vous m'avez accordé pour parfaire ma formation.

Merci au Docteur RABEC pour son accueil très chaleureux au sein de son service. Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour répondre à mes nombreuses questions. Nos conversations m'ont fait beaucoup progresser et ont nourri ma passion pour les troubles respiratoires du sommeil, la ventilation et la physiologie respiratoire. Votre enseignement fut court mais très précieux. Je me ravis de pouvoir prochainement travailler à nouveau avec vous.

Merci au Professeur BONNIAUD d'avoir accepté ma demande de poste d'assistant dans votre service. J'espère honorer votre confiance et être à la hauteur de vos exigences.

Merci à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler. Merci aux équipes infirmières du BPC4, de l'USIR, de l'UMA et du laboratoire du sommeil du CHRU de Nancy. Merci aux équipes infirmières de l'hôpital Mercy, de l'hôpital Robert Schuman et de la polyclinique de Gentilly. Merci aux infirmières du CRCM de l'hôpital d'enfant. Merci aux techniciennes du laboratoire d'EFR adulte et pédiatrique du CHRU de Nancy. Merci à l'équipe de kinésithérapeutes du CHRU de Nancy. Merci à toutes les secrétaires avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Merci à tous pour votre bonne humeur et votre accueil toujours très chaleureux. Merci pour votre bienveillance et votre soutien. Merci à vous pour tout ce que vous m'avez enseigné.

## **A Camille**

Je suis infiniment heureux que nos chemins se soient croisés. Chaque moment à tes cotés est une promesse de bonheur. Te découvrir un peu plus chaque jour est un émerveillement constant. Je me délecte de ton doux regard qui m'apaise et me redonne confiance en moi. Merci pour ton soutien sans faille et ta précieuse aide dans la rédaction de ce travail. Merci pour ton amour qui me couvre de joie au quotidien.

## **A ma famille**

A ma mère pour son soutien indéfectible et son éducation rigoureuse mais juste qui a permis de faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour ton amour qui me pousse à être meilleur chaque jour.

Merci à mon frère pour sa bonté et son obligeance. Je serai toujours fasciné par ton impassible sérénité. La distance n'entache en rien mes sentiments pour toi.

Merci à Fred pour sa générosité et son grand cœur. Je suis heureux que tu fasses partie de ma vie. Cela me rassure de te savoir à mes côtés.

Merci à toute ma famille pour leur soutien et leur présence chaleureuse.

Merci à Géraldine pour son soutien durant ces longues années. Merci pour ta patience et pour tout ce que tu m'as apporté. Je n'oublierai pas tous les bons moments que nous avons partagés.

Merci à Béatrice et Alain pour le chaleureux accueil qu'ils m'ont fait au sein de leur foyer. J'espère être digne des valeurs de bienveillance et d'empathie que vous m'avez transmises. Merci à toute votre famille pour leur gentillesse et tous ces bons moments passés ensemble.

## **A mes amis**

Merci à Cyril pour tous ces bons moments vécus ensemble. Je suis très heureux que la distance ne nous ait pas séparés. Comme tout grand frère, tu es mon modèle. Ta détermination, ton exigence d'excellence et ton ouverture vers les autres continuent de m'inspirer et sont un moteur pour moi dans ma vie professionnelle et personnelle.

Merci à Bertrand pour tous ces bons moments vécus ensemble. Ta bonne humeur et ton enthousiasme à toute épreuve ont été un refuge pour moi. J'admire ta façon d'aborder les choses. Ta simplicité et ta bonté m'ont toujours fait me sentir très proche de toi.

Merci à Sarah pour sa bonne humeur et sa gentillesse. Merci pour ta générosité et ta bienveillance. Travailler avec toi fut un véritable bonheur. J'ai beaucoup appris à ton contact et j'espère sincèrement que la distance n'érodera pas la relation que nous avons construite.

Merci à Thomas, une des plus belles rencontres que j'ai eu le plaisir de faire durant mon internat. Je suis fasciné par ta vivacité d'esprit, ton dynamisme et ton esprit critique. Je passe de très bons moments avec toi et j'espère que cela continuera. Merci aussi Aurélie, Quentin, Fabien, Edward et les autres pour toutes ces bonnes soirées.

A Pierre et Laura pour tous ces souvenirs en stage et ailleurs. Merci Laura pour ta bonne humeur constante, salvatrice dans certains moments difficiles. Merci Pierre pour ton humour et ta bonté si rafraichissante. Je suis persuadé que tu seras un excellent médecin. J'espère que nous resterons en contact.

A Gautier pour toutes ces bonnes soirées et ces bons moments passés au DIU du sommeil.

A Nicolas pour ce semestre à l'USIR dont je garderai de nombreux bons souvenirs grâce à toi.

A Luc pour ce court mais très agréable moment où nous partagions le même bureau et tous les bons moments passés ensemble.

A Stéphanie et David pour ces bons moments passés avec vous en congrès et ailleurs. Au plaisir de vous revoir très prochainement.

Merci aux internes de première, deuxième et troisième années pour leur bonne humeur et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

A Louise, Coralie, Victor et les autres belles rencontres du DIU de ventilation, au plaisir de vous recroiser lors des futurs congrès.

A Baptiste, Alexandre, Marie, Sélène, Marie, Julien, Dorine, Margaux, Louise, Mickael, Mathieu, Quentin, Vincent, Adrien et tous les autres pour tous ces bons moments passés à vos côtés pendant l'externat.

A Kevin, Marie, Cynthia, Camille, Emilie et tous les autres avec qui j'ai eu la chance de partager cette année si particulière qu'est la première année de médecine.

A Karim, Florian, Lucas, Aurélien, Jordan, Mehdi et tous mes amis de longue date. Vous garderez toujours une place importante pour moi.

## SERMENT

« Au 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

<b>INTRODUCTION</b> .....	20
I.    L'asthme : définition et enjeux .....	21
II.   Mécanismes conduisant à l'obstruction des voies aériennes dans l'asthme .....	23
III.  Physiologie de l'expiration forcée .....	25
IV.   Valeurs de référence des paramètres d'expiration forcées.....	29
V.    Définition actuelle de l'obstruction bronchique et limites.....	32
VI.   Analyse de l'incurvation de la boucle débit-volume .....	34
VII.  Test de réactivité aux bronchodilatateurs.....	39
<b>ARTICLE DE THÈSE</b> .....	42
Abstract .....	44
Introduction .....	45
Material and methods .....	47
Results .....	49
Discussion .....	51
References .....	54
Tables & figures .....	58
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	67
I.    Principaux résultats .....	68
II.   Mesure des indices d'incurvation à l'état de base.....	68
III.  Performances diagnostiques des indices d'incurvation à l'état de base.....	69
IV.   Modification des indices d'incurvation après la prise de Salbutamol .....	69
V.    Performances diagnostiques des indices d'incurvation dans la RBD .....	71
VI.   Performances diagnostiques des critères composites.....	71
VII.  Conclusion et perspectives.....	72
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	73

# **INTRODUCTION**

# I. L'ASTHME : DÉFINITION ET ENJEUX

## 1. Définition

L'asthme est une maladie caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes dont le diagnostic positif, selon le *Global Initiative for Asthma* (GINA), nécessite l'association d'éléments cliniques et fonctionnels respiratoires. Il implique la présence d'antécédents de symptômes respiratoires (dyspnée expiratoire, oppression thoracique, sifflements et/ou toux) variables en intensité et dans le temps, associé à la démonstration d'une limitation variable du débit expiratoire (mise en évidence d'une obstruction bronchique ou d'une modification significative des paramètres respiratoires à des agents bronchodilatateurs ou broncho-constricteurs)(1).

Ces éléments fonctionnels, dont la définition est parfois controversée, peuvent être obtenus de différentes manières et revêtent une importance capitale dans la prise en charge de cette maladie. Cependant, ils sont parfois difficiles à recueillir, particulièrement au stade précoce de la maladie et chez l'enfant.

## 2. Données épidémiologiques

Au cours des vingt dernières années, l'asthme est devenu la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Depuis 2012 en France, une enquête nationale est effectuée tous les deux ans en milieu scolaire alternativement en maternelle, en CM2 et en troisième. Elle renseigne une prévalence allant de 10 à 16 % selon les classes. Sur l'ensemble de la population française, la prévalence s'élève à 6,7 % dont environ la moitié sont des asthmes considérés comme légers selon les critères définis par le GINA(2).

L'asthme est responsable d'une morbi-mortalité importante, particulièrement chez l'enfant. Il cause 495 000 décès par an dans le monde. Sa mortalité en France, certes en diminution, reste élevée avec 851 décès en 2014 dont la plupart semble évitable(3). 62 782 hospitalisations ont été recensées en 2015, soit une augmentation de 3 % par an depuis 2004. Plus des deux tiers des séjours concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans. Une étude effectuée en 2004 évaluait le coût global de la maladie à 1,5 milliards d'euros par an(4).

### 3. Enjeux de la prise en charge de l'asthme

La réduction des exacerbations, parfois mortelles, représente le plus grand enjeu de l'asthme à l'heure actuelle.

Des essais contrôlés randomisés ont confirmé l'importance capitale du traitement de fond par corticostéroïdes inhalés (CSI) pour diminuer le risque d'exacerbation sévère et ce dès le stade précoce de la maladie(5,6). En 2019, suite aux résultats des études SYGMA 1 et 2, le GINA a introduit dans ses recommandations l'utilisation des CSI dès le premier palier de traitement(1). En effet, ces études ont démontré une réduction significative des exacerbations sévères par l'utilisation de CSI dans une population de plus de 8000 asthmatiques légers dont 900 enfants. Près de 20 % de ces enfants ont présenté une exacerbation sévère dans l'année précédant l'inclusion alors que les symptômes de l'asthme étaient considérés comme contrôlés. Un nombre important d'entre eux n'avait pas de traitement de fond(7,8).

L'adaptation optimale de la pression thérapeutique sur la maladie dès le stade précoce est donc essentielle. Celle-ci découle du diagnostic positif de l'asthme mais également de l'évaluation du risque futur d'exacerbation établie à partir des données cliniques et fonctionnelles.

### 4. Intérêt des épreuves fonctionnelles respiratoires dans l'asthme

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ont un rôle central dans la prise en charge de l'asthme. La spirométrie, EFR la plus utilisée pour démontrer la présence d'une obstruction bronchique, est recommandée dans le suivi de l'asthme par le GINA et les recommandations de la Société de Pneumologie en Langue Française (SPLF) à raison d'une à quatre mesures par an en fonction de la sévérité de l'asthme(1,9).

En effet, une altération de la fonction respiratoire est de façon indépendante un facteur de risque d'exacerbation chez l'enfant(10) ainsi qu'un facteur prédictif de mortalité toutes causes, même en cas d'altération minimale(11).

Du fait d'une présentation clinique très variable et parfois trompeuse, un bon contrôle clinique de l'asthme ne se soustrait pas à la réalisation des EFR. Lo *et al.* ont récemment montré sur une cohorte de 600 enfants asthmatiques l'absence de corrélation entre le contrôle apparent des symptômes de la maladie et le risque futur d'exacerbation(12).

## II. MÉCANISMES CONDUISANT À L'OBSTRUCTION DES VOIES AÉRIENNES DANS L'ASTHME

### 1. Facteurs modifiant l'écoulement de l'air dans les voies aériennes

Les voies aériennes peuvent être subdivisées en deux régions distinctes. La première région, nommée *zone de conduction*, s'étendant des générations bronchiques 1 (bronches souches) à 16 (bronchioles terminales), conduit l'air inspiré par convection vers les zones d'échanges gazeux. Ces derniers s'opèrent dans la seconde région, appelée *zone respiratoire*, allant des générations 17 à 23 (sacs alvéolaires) où les gaz circulent par diffusion. Le cartilage contenu dans les bronches, en grande quantité au niveau proximal, va progressivement diminuer en proportion jusqu'à totalement disparaître à la génération 8. Les générations suivantes, sans cartilage et avec un diamètre interne inférieur à 1 mm, sont appelées *petites voies aériennes* ou *voies aériennes périphériques* ou *distales* (VAD).

L'écoulement de l'air par convection implique un gradient de pression entre la pression à la bouche (pression atmosphérique) et la pression alvéolaire afin de créer une pression motrice suffisante pour mobiliser l'air. La pression alvéolaire est la somme de la pression pleurale (fonction de l'effort respiratoire) et de la pression de rétraction élastique du poumon (capacité du poumon à modifier son volume, définissant la compliance pulmonaire).

Le débit d'air généré dans les bronches est fonction de la pression motrice mais également de la résistance des voies aériennes à l'écoulement du gaz. Celle-ci dépend principalement du calibre des bronches. Son influence est majeure puisqu'elle modifie le débit d'un facteur 4. Si la lumière bronchique est divisée par deux, les résistances à l'écoulement de l'air augmenteront 16 fois.

La modification du calibre des bronches dépend des propriétés intrinsèques de leur paroi ainsi que du volume pulmonaire. Les bronches étant liées au tissu pulmonaire environnant par effet d'ancrage des fibres élastiques du parenchyme sur leur paroi, leur calibre augmente lorsque les poumons se gonflent par un effet de traction radiale du parenchyme sur les voies aériennes. La relation entre l'inverse de la résistance des voies aériennes et le volume pulmonaire est considérée comme pratiquement linéaire(13).

## 2. Mécanismes de l'obstruction bronchique dans l'asthme

La réduction du calibre des voies aériennes dans l'asthme rend compte de deux phénomènes : une hyperréactivité bronchique et une inflammation locale aboutissant à une hypersécrétion de mucus et un œdème de la muqueuse par hyperperméabilité vasculaire. Ces deux éléments sont interdépendants et fréquemment associés, mais peuvent être parfois isolés (cas de l'asthme d'effort).

L'hyperréactivité bronchique correspond à une bronchoconstriction exagérée des muscles lisses péribronchiques en réponse à un stimulus pharmacologique, physique ou chimique. Ce phénomène est la plupart du temps lié à la réaction inflammatoire locale mais il exerce également une action pro-inflammatoire propre sur les cellules bronchiques(14). Les cellules musculaires lisses participent aussi à l'obstruction des voies aériennes, même en l'absence de bronchoconstriction, par leur hypertrophie persistante.

L'inflammation bronchique dans l'asthme est considérée comme multifactorielle(15). L'infiltration cellulaire et la synthèse locale de nombreux médiateurs (plus de 100 identifiés) vont provoquer une hyperplasie des glandes à mucus et une augmentation du nombre de cellules caliciformes aboutissant à une hypersécrétion de mucus. Celui-ci est plus difficile à mobiliser en raison d'une rhéologie particulière en lien avec la présence de multiples débris cellulaires et d'une déshydratation liée à l'hyperventilation(16).

## 3. Le remodelage bronchique

L'œdème de la muqueuse, l'altération structurelle de l'épithélium de la paroi bronchique, le développement d'une néo-angiogenèse locale et l'apparition d'une métaplasie des cellules musculaires lisses aboutissent in fine à un remodelage bronchique qui va pérenniser la réduction du calibre des voies aériennes(17). Il a été montré que le déclin progressif de la fonction respiratoire dans l'asthme est en lien avec une progression de ce remodelage bronchique(18). Une diminution de la fonction respiratoire dans l'enfance est prédictive d'une altération durable des capacités respiratoires à l'âge adulte et d'un asthme plus sévère chez des sujets non traités(19). Ce remodelage peut régresser par le recours aux CSI, d'autant plus que le traitement est débuté précocement(20).

### III. PHYSIOLOGIE DE L'EXPIRATION FORCÉE

#### 1. Introduction

La spirométrie est une mesure physiologique de la façon dont un individu inspire ou expire des volumes d'air au cours du temps(21). Son perfectionnement au fil des années a permis le développement d'outils fiables (amélioration de l'exactitude des mesures), facilement accessibles, peu coûteux et simples d'utilisation.

Les deux principales sociétés savantes en pneumologie, l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS) ont produit des recommandations conjointes publiées en 2005 dans le but d'homogénéiser et standardiser la pratique des EFR au niveau mondial(21). Celles-ci ont été mises à jour par l'ERS en 2019(22). Applicables à partir de l'âge de 6 ans, des recommandations spécifiques pour l'enfant d'âge préscolaire ont été publiées en 2007(23).

L'obstruction bronchique est appréciée par une manœuvre d'expiration forcée. On demande au patient de faire une inspiration complète jusqu'à la capacité pulmonaire totale, puis de réaliser une expiration forcée avec un effort maximum jusqu'au volume résiduel. Cette manœuvre, lorsqu'elle est réalisée en accord avec les critères de qualité décrits dans les recommandations, présente une reproductibilité satisfaisante(21). De réalisation simple, rapide et avec des appareils de plus en plus miniaturisés, ce test bénéficie d'une bonne faisabilité dès l'âge préscolaire(24).

#### 2. Grandeurs obtenues par la réalisation d'une manœuvre forcée

Les valeurs recueillies sont les suivantes : la capacité vitale forcée (CVF) qui correspond au volume maximum d'air expiré au cours d'un effort maximal à partir d'une inspiration maximale, le volume expiré maximal pendant la première seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP), correspondant au débit expiratoire maximal enregistré. On enregistre ensuite les débits expiratoires maximaux distaux : le débit expiratoire maximal à 75 % de la CVF (DEM75), le débit expiratoire maximal à 50 % de la CVF (DEM50), le débit expiratoire maximal à 25 % de la CVF (DEM25) et le débit expiratoire maximal entre 25 et 75 % de la CVF ou débit expiratoire maximal médian (DEMM ou DEM25–75).

La courbe débit-volume maximale expiratoire ou boucle débit-volume (BDV) est un mode d'expression différent des résultats, non plus sous la forme d'un graphique volume-temps mais par une courbe présentant l'évolution du débit maximal en fonction du volume pulmonaire (figure 1). Cette méthode d'enregistrement décrite par Fry et Hyatt en 1960 permet de décrire la relation fonctionnelle entre la pression pleurale, le débit et le volume pulmonaire(25).

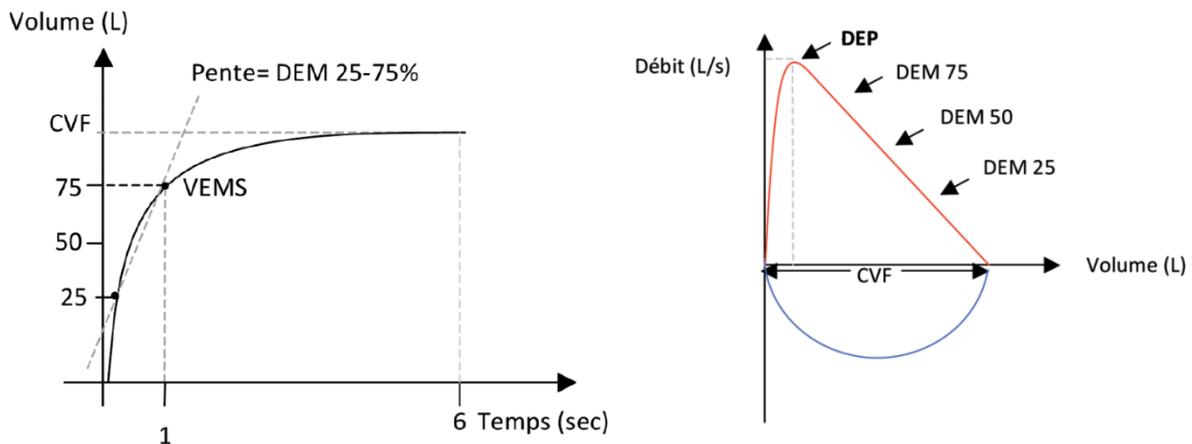


Figure 1. Courbe volume-temps normale à gauche. A droite, BDV normale répondant aux critères de qualité : pente ascendante d'emblée maximale, aspect pointu du DEP et fin d'expiration maximale, en pente régulière, sans crochetage ni artéfact(21,26).

### 3. Compression dynamique des bronches

En cas d'expiration passive, le débit est généré uniquement par la force de rétraction du poumon qui tend à le ramener vers son volume de relaxation.

Lors d'une manœuvre d'expiration forcée, les muscles expiratoires entrent en jeu, élèvent de façon importante la pression pleurale et génèrent un puissant débit expiratoire. On enregistre alors sur la BDV un débit très élevé au début de l'expiration correspondant au DEP, puis une diminution progressive du débit jusqu'à la fin de l'expiration concomitamment à la diminution du volume pulmonaire(25).

Lors de l'expiration forcée, la pression intrabronchique baisse progressivement de l'alvéole vers la bouche. Entre ces deux extrémités, il existe un point où la pression à l'intérieur du conduit bronchique devient égale à la pression externe appliquée à la paroi des bronches (pression pleurale) appelé *point d'égale pression* (PEP) (figure 2).

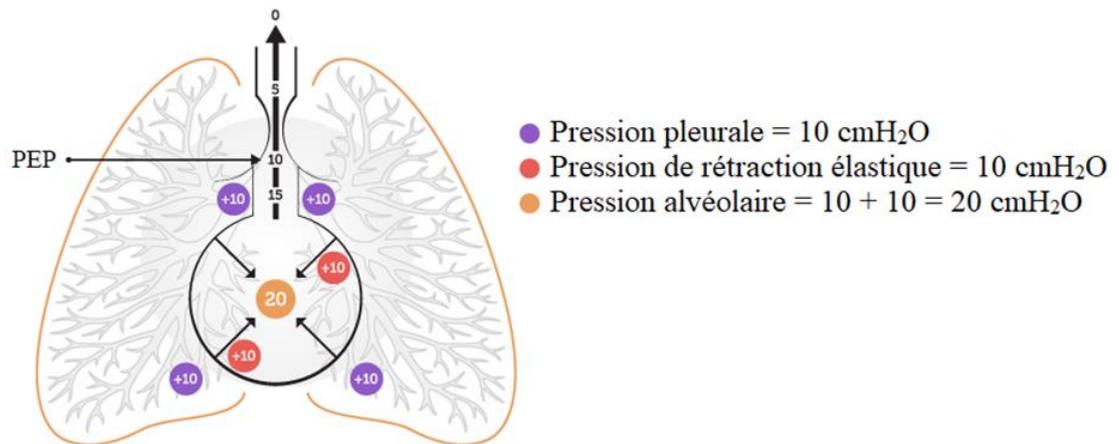


Figure 2. Schématisation du phénomène de compression dynamique des bronches avec des valeurs de pressions fixées arbitrairement(27). A partir du PEP, la pression pleurale est supérieure à la pression intra-bronchique et entraîne une compression des bronches aboutissant à une limitation du débit expiratoire.

Dans la section bronchique se situant en aval du PEP, le débit est donc plafonné quelle que soit la pression générée en raison de la compression dynamique des bronches, il est considéré comme indépendant de l'effort musculaire. Ce débit est alors uniquement modifié par la variation de la pression de rétraction élastique du poumon et des résistances des voies aériennes(13). C'est ce débit qui déterminera le débit mesuré à la bouche lors de l'expiration forcée, la section d'amont n'ayant pas d'influence sur le débit généré (modèle de la chute d'eau)(28).

Durant l'expiration, le PEP va se déplacer des bronches proximales vers les alvéoles au fur et à mesure que la pression intrabronchique va diminuer. Chez un sujet normal, pour les hauts volumes pulmonaires, le PEP se situe au niveau des bronches cartilagineuses et ne provoque pas de collapsus bronchique. La compression dynamique des bronches intervient uniquement pour les volumes pulmonaires inférieurs à 75 % de la CV, expliquant que seule la partie descendante de la BDV est indépendante de l'effort musculaire (figure 3).

Le DEP, en raison de sa localisation sur la partie initiale de la BDV, n'est pas impacté par le phénomène de compression dynamique. Il est donc en partie lié à l'effort musculaire. Sa diminution ne témoigne pas obligatoirement d'une majoration des résistances des voies aériennes(29).

A l'inverse, les débits maximaux distaux, mesurés en fin d'expiration, sont des mesures dites effort-indépendantes. Une étude portant sur des enfants et adultes sains et atteints de maladies obstructives a confirmé que les variations de l'effort respiratoire restent marginales pour ces paramètres(30).

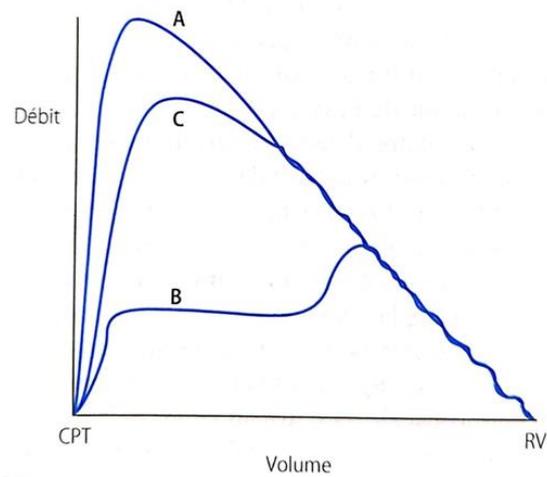


Figure 3. BDV avec en A un effort maximal, en C un effort sous maximal et en B une expiration initialement lente puis forcée. On constate une stabilité du débit expiratoire dans la portion descendante, dite effort indépendante, de la BDV(13).

## IV. VALEURS DE RÉFÉRENCE DES PARAMÈTRES D'EXPIRATION FORCÉES

### 1. Introduction

L'interprétation de la spirométrie fait appel à des valeurs de référence issues de la population générale. Durant de nombreuses années, les valeurs normatives utilisées étaient celles proposées par la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier pour les personnes âgées de 18 à 70 ans(31), les équations de Quanjer développées en 1989 pour la tranche d'âge de 6 à 18 ans(32) et celles de Zapletal publiées en 2003 pour les enfants âgés de 3 à 6 ans(33). Encore parfois utilisées aujourd'hui, ces normes souffrent de nombreuses limites, surtout chez l'enfant.

A l'adolescence, le développement du poumon est en retard sur la croissance staturale, aboutissant à un décalage dans la relation entre le volume pulmonaire et la taille(34). Les études ayant permis l'élaboration des équations de référence chez l'enfant ne prennent pas en compte ces modifications et ne reposent que sur des échantillons de faibles effectifs (200 sujets pour la tranche d'âge de 6 à 18 ans et environ 170 sujets pour les moins de 6 ans). L'utilisation de relations allométriques entre la taille et le volume pulmonaire surestime les volumes chez les sujets les plus jeunes et les sous-estime chez les adolescents.

### 2. Le système GLI-2012

L'obsolescence de ces équations associée à une mauvaise prise en compte des variations liées à l'ethnie ont conduit l'ERS et l'ATS à établir en 2008 un groupe de travail, *Global Lung Function Initiative* (GLI), chargé de mettre au point un système de référence universel pour l'interprétation des EFR. Celui-ci fut publié en 2012 et a supplanté toutes les anciennes équations. Il a compilé des données mondiales sur près de 75 000 sujets sains contemporains et multiethniques, âgés de 3 à 95 ans dans 26 pays(35).

Les valeurs de référence ont été dérivées par le modèle additif généralisé (méthode LMS pour lambda-mu-sigma), modèle mathématique recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la description de données anthropométriques. Il permet de prédire l'évolution de la fonction pulmonaire à tous les âges de la vie avec une précision satisfaisante. Il a été démontrée la très bonne adéquation du système GLI-2012 à la population française adulte(36) et pédiatrique(37).

### 3. Mode d'expression des résultats

Les valeurs mesurées au cours des EFR sont traditionnellement exprimées en pourcentage de la valeur prédite pour l'âge, la taille, le sexe et l'ethnie. Ce mode d'expression repose sur l'hypothèse d'une distribution normale des grandeurs. Or, ce n'est pas le cas de la fonction respiratoire dont les valeurs ne sont pas distribuées de façon symétrique de part et d'autre de la moyenne (figure 4). Par exemple, dans une population saine, le rapport VEMS/CVF est fréquemment inférieur à 0,70 chez les individus âgés de plus de 50 ans alors qu'il ne l'est que très rarement avant 40 ans(38). L'utilisation d'un seuil fixe indexé uniquement sur la moyenne a pour conséquence un sur-diagnostic ou un sous-diagnostic en fonction de l'âge, de la taille, du sexe et de l'ethnie.

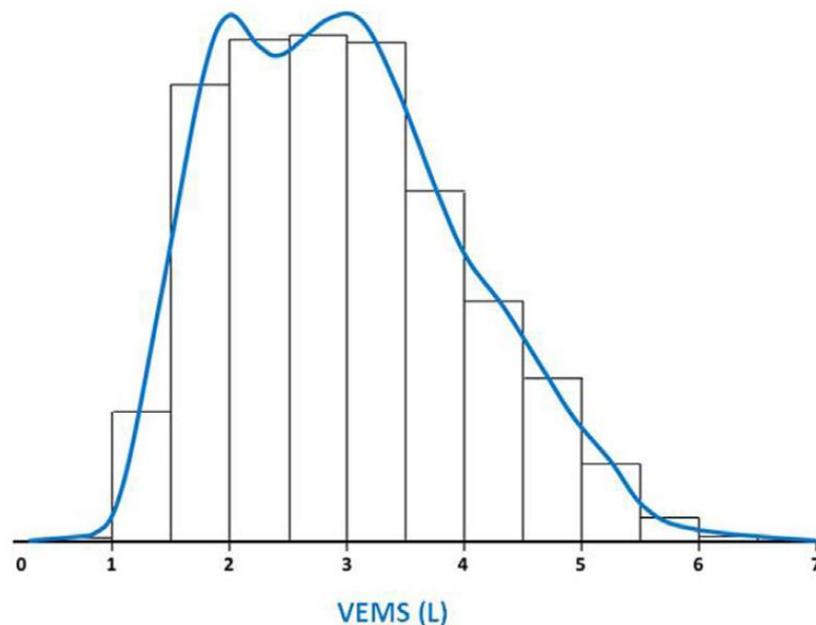


Figure 4. Distribution non Gaussienne (asymétrique autour de la moyenne) du VEMS dans la population GLI-2012. La méthode LMS permet de décrire cette distribution avec sa moyenne  $\mu$ , son coefficient de variation  $\sigma$  et son indice d'asymétrie  $\lambda$ (39).

La réponse à cette problématique est l'utilisation d'un seuil variable pondéré par les données anthropométriques faisant varier la moyenne. Dans le système GLI-2012, on utilise l'écart-type pour mesurer l'étalement des valeurs autour de la moyenne. Chaque écart-type est spécifique de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie.

On définit les limites inférieure et supérieure de la normale (LIN et LSN) comme les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> centiles de la population. On exprime alors des seuils en z-score, représentant le nombre d'écart-type séparant le résultat de la valeur moyenne dans la population de référence. Le 5<sup>ème</sup> centile correspondant à un z-score de -1,64 et le 95<sup>ème</sup> centile à un z-score de +1,64 (figure 5). Plus le z-score s'écarte de 0, plus la probabilité que la mesure soit observée dans une population de référence devient faible. Une valeur inférieure à la LIN ou supérieure à la LSN est observée dans moins de 5 % des cas dans la population saine.

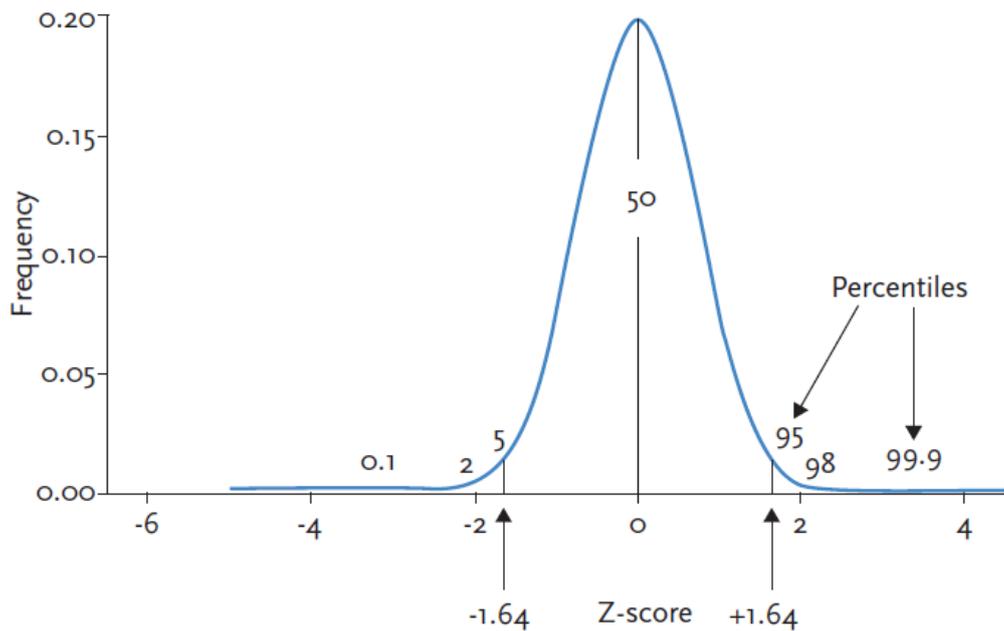


Figure 5. Illustration d'une distribution normale de valeurs dans une population donnée. Le 50ème centile, à 100% de la valeur prédite, correspond à un z-score à 0(40).

## V. DÉFINITION ACTUELLE DE L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE ET LIMITES

### 1. Introduction

Un trouble ventilatoire obstructif (TVO) est défini comme une réduction disproportionnée du débit expiratoire maximal par rapport au volume maximal mobilisable(41).

Le rapport VEMS/CVF constitue, d'après la plupart des recommandations actuelles chez l'adulte et l'enfant, le paramètre spirométrique à partir duquel est défini le TVO. On parle de TVO lorsque la valeur du VEMS/CVF est inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile de la valeur de référence.

Rapporter le VEMS à la CVF permet de s'affranchir de l'impact du volume pulmonaire sur la limitation du débit expiratoire. La sévérité du TVO s'apprécie par le VEMS, mesure robuste et reproductible(21). Sa corrélation avec la gravité de l'asthme et le risque de mortalité a été largement démontrée(10,11,19,42).

Cependant, cette définition est controversée chez l'enfant et de nombreux experts proposent l'exploitation d'autres paramètres spirométriques dans cette indication.

### 2. Une faible sensibilité aux variations de l'obstruction bronchique

Plusieurs travaux ont montré la faible sensibilité du VEMS pour le diagnostic d'une obstruction bronchique chez l'enfant. Un essai contrôlé randomisé publié en 1999, The Childhood Asthma Management Program (CAMP), a suivi une cohorte de 729 enfants asthmatiques légers à modérés âgés de 5 à 12 ans durant une période de 4 à 6 ans(43). Cette cohorte était randomisée en un groupe de 311 patients recevant un CSI, le Budésonide, et un groupe de 418 patients recevant un placebo. Il a été montré une amélioration significative des symptômes d'asthme ainsi qu'une réduction de l'utilisation du traitement de secours, des cures de corticothérapie orale et des séjours hospitaliers dans le groupe Budésonide. Néanmoins, l'amélioration du VEMS n'a pas été significative entre les deux groupes. La valeur moyenne du VEMS à la randomisation était de 94 %. Bacharier *et al.* ont montré, sur une population de près de 200 enfants, que la valeur moyenne du VEMS était de 95 % dans l'asthme persistant léger, 90 % en cas d'asthme persistant modéré et 84 % en cas d'asthme persistant sévère(44). Parmi les enfants ayant participé aux études SYGMA 1 et 2 et à la

cohorte de Lo, une proportion importante d'entre eux avait une fonction respiratoire considérée comme normale alors qu'ils avaient présenté des exacerbations sévères(7,8,12).

La faible variabilité du VEMS en fonction de l'obstruction des voies aériennes s'explique par le fait que l'inflammation bronchique et la bronchoconstriction observées dans l'asthme se localisent initialement au niveau des VAD(45). Or, le VEMS est peu sensible aux variations de calibre des VAD, on parle de zone silencieuse(46). On estime à seulement 20 % la participation des VAD dans la résistance totale de l'arbre bronchique(47,48).

### 3. Etude de la portion distale de la boucle débit-volume

La partie terminale de la BDV, correspondant aux bas volumes pulmonaires, est la portion où l'influence des VAD est la plus grande(41,49). Un dépistage précoce de la diminution du calibre des voies aériennes doit donc s'appuyer sur un outil capable de refléter les variations de cette portion de l'expiration.

Les débits distaux et particulièrement le DEMM ont fait l'objet de nombreux travaux du fait de leur position sur cette partie terminale de la BDV(50,51). Cependant, leur capacité à diagnostiquer la présence d'une obstruction bronchique s'est heurtée à plusieurs limites. Le DEMM présente une très grande variabilité intra et interindividuelle en raison de sa dépendance aux autres paramètres spirométriques(52), aboutissant à un risque important de faux négatifs et faux positifs(53). N'étant pas rapportées au volume pulmonaire, leurs variations peuvent être liées à des modifications de celui-ci. Il a été montré que le DEMM et la mesure des débits distaux n'apportent pas d'élément supplémentaire à la décision clinique par rapport à la définition actuelle du TVO(54). L'analyse du rapport DEMM/CVF pourrait présenter un intérêt(55).

## **VI. ANALYSE DE L'INCURVATION DE LA BOUCLE DÉBIT-VOLUME**

### **1. Rationnel**

L'analyse visuelle de la BDV repose sur la notion d'inhomogénéité ventilatoire entre les différentes régions pulmonaires. Dans l'asthme, comme dans la plupart des maladies obstructives, on observe des vitesses de vidange séquentielles entre les différentes unités pulmonaires, en raison d'une diminution de calibre non uniforme d'une arborescence à l'autre(56). Il apparaît alors un décalage entre la vidange des VAD aux résistances les plus élevées par rapport aux VAD les moins obstrués. Ce phénomène est transcrit sur la BDV par l'apparition d'une concavité vers le haut dans sa portion descendante(57).

Cette hétérogénéité de la ventilation a été identifiée dès le stade précoce de la maladie asthmatique au moyen de tests de rinçage de gaz sur cycles respiratoires multiples, technique ayant fait ses preuves dans l'exploration des VAD dans la mucoviscidose(58). Des inhomogénéités ventilatoires ont été mises en évidence chez des enfants asthmatiques, considérés comme cliniquement contrôlés et avec une fonction respiratoire dans les limites de la normale selon les paramètres habituels(59,60).

Mead propose pour la première fois en 1978 l'utilisation d'indices d'incurvation pour permettre de transcrire en une valeur chiffrée l'analyse visuelle de la concavité de la BDV(49). Il s'agit de modélisations mathématiques estimant la pente de la courbe à différents niveaux de la CVF.

Par la suite, différents indices d'incurvation mesurables au cours d'une manœuvre d'expiration forcée ont été développés dans le but d'améliorer les performances diagnostiques de la spirométrie dans l'asthme(61–63). Une bonne concordance a été montrée chez l'enfant entre ces indices et l'analyse de 40 BDV par des experts jugeant visuellement de leur concavité sur une échelle de 1 à 10(64). Ces indices d'incurvation présentent une bonne corrélation avec les symptômes chez des enfants asthmatiques même en l'absence de modification significative des autres paramètres(65).

## 2. L'angle $\beta$

L'angle  $\beta$  a été décrit pour la première fois par Kapp en 1988(62). Il est défini par la mesure de l'angle entre la droite reliant le point de la fin de l'expiration forcée situé sur l'axe des x au point de débit situé à mi-volume pulmonaire (DEM50), et la droite joignant le DEM50 à un point correspondant à la hauteur du DEP sur l'axe des y. Un angle  $\beta$  supérieur à  $180^\circ$  correspond à une BDV convexe vers le haut tandis qu'une valeur inférieure à  $180^\circ$  correspond à une BDV concave vers le haut (Figure 6).

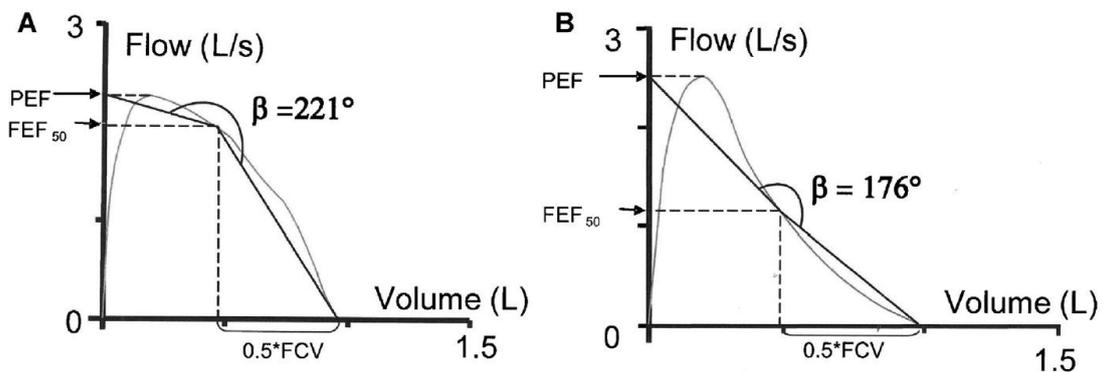


Figure 6. Exemples de l'évaluation graphique de l'angle  $\beta$ . La figure A montre un angle  $> 180^\circ$  avec une courbe convexe vers le haut et la figure B un angle  $< 180^\circ$  avec une courbe concave vers le haut(66).

La mesure de l'angle  $\beta$  peut aussi être obtenue par le calcul d'une dérivation mathématique à partir de paramètres de débit et de volume de la manœuvre d'expiration forcée (figure 7). Celle-ci présente une parfaite concordance avec la mesure graphique(62).

$$\beta = 180^\circ - \tan^{-1} \frac{\text{PEFR} - \dot{V}_{\text{max}50\%}}{1/2 \text{ FVC}} + \tan^{-1} \frac{\dot{V}_{\text{max}50\%}}{1/2 \text{ FVC}}$$

Figure 7. Modélisation mathématique de l'angle  $\beta$  selon Kapp(62).

FVC = CVF,  $\dot{V}_{\text{max}50\%}$  = DEM50 et PEFR = DEP

L'étude de Kapp *et al.* regroupe une cohorte de 5140 individus de tous les âges dont 59 % sont des enfants âgés de 7 à 14 ans. Elle a montré que l'angle  $\beta$  est statistiquement plus bas chez les individus rapportant une symptomatologie asthmatique (45,4 % des sujets) par rapport aux sujets sains. Cette étude a également démontré que l'angle  $\beta$  est plus grand chez

les femmes que chez les hommes, qu'il décline progressivement avec l'âge et qu'il est statistiquement plus bas chez les fumeurs(62).

Sa faisabilité a été confirmée chez l'enfant avec un taux de reproductibilité de 75 % à l'âge de 3 ans et de 97 % à partir de 5 ans(67). Sa variabilité est satisfaisante avec un coefficient de variation de 6 % pour l'angle  $\beta$  contre 13 % pour le VEMS dans un travail portant sur 453 enfants âgés de 3 à 15 ans(66).

Plusieurs études ont confirmé la valeur significativement inférieure de l'angle  $\beta$  chez des enfants asthmatiques par rapport à des sujets sains d'âge scolaire(64,68,69) et préscolaire(67), alors que le VEMS et le rapport VEMS/CVF peuvent être normaux.

Park *et al.*, dans une population de 119 enfants atteints d'asthme allergique non traités et 92 sujets sains, obtiennent des performances diagnostiques satisfaisantes avec une aire sous la courbe de ROC (*receiver operating characteristic curve*) (AUC) à 0,80 pour une sensibilité à 55 % et une spécificité à 91 % (68). L'étude diagnostique de Zhang *et al.* portant sur 151 enfants asthmatiques et 106 sujets contrôle âgés de 6 à 14 ans retrouve une sensibilité de l'angle  $\beta$  plus élevée à 85 % pour un seuil à  $189^\circ$ , contre 76 % avec un seuil à  $99^\circ$  de la valeur prédite pour le VEMS(69).

### 3. Autres moyens d'explorer l'incurvation de la BDV

Différents indices d'incurvation ont été proposés dans l'asthme sur la base d'études démontrant leur capacité à identifier l'obstruction bronchique en comparant des données de sujets sains et asthmatiques. Le  $k_{max}$ , défini par Zheng *et al.* comme un coefficient mesurant la décroissance de la BDV, n'a pas montré de corrélation avec les symptômes d'asthme(61) ni de relation avec l'analyse visuelle de la BDV(64). Une étude portant sur une population de 48 enfants asthmatiques a montré qu'une analyse semi-quantitative de la BDV pourrait présenter un intérêt(65). Un indice développé à partir de la mesure de l'aire sous la BDV ( $A_{ex}$ ) a également été évalué dans une population pédiatrique de faible effectif(63). Ces différents indices n'ont pas bénéficié de travaux ultérieurs évaluant leurs performances diagnostiques et se heurtent pour la pratique, comme les indices de Mead, à des équations mathématiques complexes.

La mesure du rapport DEM50/DEP est une approche simplifiée de l'angle  $\beta$ . Un rapport inférieur à 0,5 correspond à une BDV concave vers le haut tandis qu'une valeur supérieure à 0,5 transcrit une BDV convexe vers le haut. Sur une population d'asthmatiques d'âge préscolaire, les performances diagnostiques du rapport DEM50/DEP ont été identiques voire supérieures à celles de l'angle  $\beta$ (67). Il existerait une bonne corrélation entre l'analyse visuelle de la BDV et la valeur du rapport DEM50/DEP(64). La concordance avec l'angle  $\beta$  pour différencier la BDV en concave ou convexe serait de 100 %(66).

#### 4. Valeurs normales

L'utilisation de l'angle  $\beta$  ou du rapport DEM50/DEP en pratique clinique nécessite la définition de valeurs normales. L'enfant sain, particulièrement avant 6 ans, réalise le plus souvent une BDV convexe vers le haut(33,70). La valeur moyenne de l'angle  $\beta$  d'un sujet sain est de 211° à 3 ans et 197° à 5 ans. Le rapport DEM50/DEP a une valeur moyenne à 0,77 à 3 ans et 0,67 à 5 ans(67).

Nève *et al.* ont proposé en 2015 des valeurs de référence à partir d'une population française de 500 enfants sains âgés de 3 à 15 ans. Ces valeurs ont été établies à l'aide de la méthode LMS à l'instar des modélisations du système GLI-2012 et permettent l'expression des résultats en z-score. Pour l'angle  $\beta$ , la LIN est de 194° chez l'enfant de 3 ans, 179° à 5 ans puis en diminution progressive jusqu'à 8 ans avec une valeur à 173°. Passé cet âge, l'angle  $\beta$  est resté stable. Pour le rapport DEM50/DEP, la LIN est de 0,65 à 3 ans, 0,50 à 5 ans puis 0,43 à 8 ans. Les mesures sont stables après 8 ans. Aucune concavité n'a été retrouvée chez des enfants de moins de 5 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les garçons et les filles avant 12 ans(66).

#### 5. Intérêt d'un critère composite

Dans l'objectif d'améliorer la valeur diagnostique de la spirométrie dans l'asthme, des critères composites associant l'angle  $\beta$  à d'autres paramètres des EFR ont été explorés.

Des critères associant l'angle  $\beta$  et le VEMS, le rapport VEMS/CVF, le DEM25, le DEM50 ou le DEM75 ont été testés chez des asthmatiques d'âge scolaire. La sensibilité et la spécificité pour l'identification d'une obstruction bronchique étaient améliorées dans quasiment toutes les associations comparativement aux valeurs prises indépendamment(69).

Weiner *et al.* ont également proposé un critère composite incluant l'angle  $\beta$  et la mesure du DEMM. Celui-ci était associé significativement au risque d'hospitalisation à 1 an dans une population d'enfants de 7 à 18 ans atteints de maladies obstructives(64).

Enfin, Park *et al.* ont démontré une amélioration des performances diagnostiques de l'angle  $\beta$  lorsqu'il est associé à la mesure de la fraction expirée de NO dans une population d'enfants asthmatiques de phénotype allergique(68).

## 6. Facteurs modifiant les indices d'incurvation

L'interprétation de l'angle  $\beta$  et du rapport DEM50/DEP, comme pour le VEMS, implique la bonne coopération et compréhension du sujet dans la réalisation de la manœuvre d'expiration forcée. En effet, la mesure de l'angle  $\beta$  incluant le DEP et la CVF, il est nécessaire d'exploiter des courbes répondant aux critères de qualité publiés dans les recommandations de l'ERS(22). Par exemple, une baisse du DEP dans un contexte d'effort non maximal pourrait faire varier l'angle  $\beta$ (62). La mesure de ces indices implique donc une réalisation rigoureuse de l'examen par un personnel formé à l'EFR pédiatrique.

Une modification des paramètres qui composent l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP sans lien avec une obstruction bronchique pourrait également avoir un impact sur leur valeur. Dans l'étude de Kapp, l'angle  $\beta$  est significativement plus bas chez les sujets porteurs d'un trouble ventilatoire restrictif que chez les sujets sains(62).

Les données de l'étude de Nève sur les enfants d'âge préscolaire ont montré une corrélation non significative entre le rapport DEM50/DEP et la sévérité de l'asthme(67). Elle serait expliquée par une diminution plus importante du DEP par rapport à la baisse du DEM50 chez ces patients. Dans l'étude de Kapp, les patients ayant un TVO ont un angle  $\beta$  significativement plus élevé que les sujets présentant une diminution isolée de l'angle  $\beta$ (62). Ces données ne sont pas retrouvées dans l'étude de Zhang où l'angle  $\beta$  diminue à mesure que le TVO s'aggrave(69).

## VII. TEST DE RÉACTIVITÉ AUX BRONCHODILATATEURS

### 1. Définition

Il consiste à déterminer le degré d'amélioration de l'écoulement de l'air dans les voies aériennes après administration d'un médicament bronchodilatateur(21).

Il se mesure en réalisant une manœuvre d'expiration forcée après administration d'un bronchodilatateur de courte durée d'action (BDCA) que l'on compare à la manœuvre réalisée avant la prise du médicament(21). Le BDCA le plus couramment utilisé est le Salbutamol 100 µg, à raison de quatre bouffées administré à l'aide d'une chambre d'inhalation.

### 2. Seuil de significativité

La définition actuellement utilisée en pratique est celle proposée par l'ATS en 1991, définissant la réactivité aux bronchodilatateurs (RBD) comme une augmentation supérieure à 12 % et 200 mL du VEMS et/ou de la CVF par rapport à la valeur initiale. Cette définition, reprise par le groupe de travail de l'ATS/ERS en 2005 et dans les publications du GINA, a récemment été réaffirmée comme performante chez l'adulte. Ce seuil étant considéré comme proche du 95<sup>ème</sup> percentile de la modification du VEMS après bronchodilatateurs dans la population générale adulte(71).

L'expression des résultats en pourcentage de variation par rapport à la valeur de référence plutôt que par rapport à la valeur initiale a été proposée pour limiter le risque de biais vis-à-vis de l'âge, la taille, le sexe, l'ethnie et la sévérité initiale du TVO(72,73). Cette définition est citée dans les recommandations de l'ERS de 2019 comme pouvant être utile à l'interprétation de la RBD(22). Il n'existe pas d'étude sur sa valeur diagnostique dans l'asthme.

Chez l'enfant, la RBD est jugée uniquement sur une majoration du VEMS en pourcentage par rapport à la valeur initiale, la valeur absolue de 200 mL étant inadaptée du fait des faibles volumes pulmonaires. La plus grande variabilité des mesures à cet âge rend l'établissement d'un seuil optimal plus difficile. Une augmentation de plus de 12 % du VEMS a une mauvaise sensibilité (environ 35 %) pour différencier les patients asthmatiques des sujets sains chez l'enfant(74). Plusieurs travaux ont proposé un seuil à 8 % (72,74), mais une analyse de la littérature récente a conclu qu'il n'existait pas de niveau de preuve suffisant pour considérer comme significative une RBD avec une variation du VEMS < 12 % (75).

### 3. Intérêt de la mesure de la réactivité aux bronchodilatateurs dans l'asthme

La RBD est une réponse physiologique complexe impliquant de nombreux intervenants (épithélium des voies aériennes, nerfs, médiateurs, muscles lisses bronchiques). Elle permet d'apprécier la tendance à une bronchoconstriction exagérée, phénomène quasiment exclusif de la maladie asthmatique. Cette particularité, indispensable au diagnostic de certitude de l'asthme, permet de la différencier des autres maladies obstructives.

Il a été montré sur des enfants asthmatiques que la mesure de la RBD était un marqueur de l'inflammation bronchique indépendamment de la valeur initiale du VEMS(76). Une large cohorte pédiatrique de plus de 700 asthmatiques a identifié la RBD comme le facteur le mieux corrélé à la gravité de l'asthme(77). Il s'agit également d'un déterminant du risque futur d'exacerbation(78) et du déclin de la fonction respiratoire à l'âge adulte(79).

La mesure de la RBD est donc un complément incontournable à la spirométrie dans la prise en charge de l'asthme. L'adjonction d'un test de RBD en complément de la spirométrie est recommandée de façon systématique par la SPLF dans le suivi de l'asthme(9). En effet, on estime entre 4,9 et 19 % la proportion de sujets présentant une RBD significative alors que les paramètres initiaux sont normaux(80,81).

### 4. Mesure de la RBD par la variation des autres paramètres spirométriques

La CVF pourrait être utilisée comme un critère additionnel dans la mesure de la RBD(82). L'administration d'un bronchodilatateur, en augmentant le calibre des voies aériennes, va permettre la vidange de certains territoires pulmonaires précédemment insuffisamment ventilé en raison de l'obstruction bronchique et ainsi augmenter la capacité vitale. Cette situation est l'apanage des asthmes évolués où l'obstruction bronchique est quasi-occlusive(73). Elle ne représenterait que 7 à 11 % des patients(83). Dans ce contexte, l'utilisation de la CVF peut s'avérer utile en raison du fait que la variation du VEMS après BDCA peut sous-estimer la RBD. En effet, la libération de zones précédemment obstruées va également permettre une diminution de la distension thoracique et ainsi engendrer une baisse du calibre bronchique par diminution de la traction radiale du parenchyme pulmonaire sur les bronches.

En raison de sa dépendance aux volumes pulmonaires, l'étude de la RBD par la mesure du DEMM apparaît comme très peu spécifique des variations du calibre bronchique(84). De plus, sa sensibilité à documenter la RBD s'est également révélée insuffisante(85).

La RBD pourrait être mesurée par les indices d'incurvation de la BDV. Des études ont montré la réduction significative de la concavité vers le haut de la BDV par la mesure des indices de Mead après un traitement par CSI(86), ou après la prise de BDCA(86,87). Ces indices ne bénéficient pas d'une validation de leurs performances diagnostiques à l'état de base, ni de valeurs de référence comme c'est le cas pour l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP. Il n'existe aucun travail ayant évalué la variation de ces deux indices après la prise de BDCA.

## 5. Objectif de l'étude

La littérature actuelle identifie l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP comme des outils pouvant permettre d'améliorer les capacités de la spirométrie à identifier l'obstruction bronchique chez l'enfant asthmatique. Nous formulons l'hypothèse que ces données soit confirmées à l'état de base et également applicables dans la mesure de la RBD.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les performances diagnostiques de la mesure de l'angle  $\beta$  et du rapport DEM50/DEP, à l'état de base et après l'administration de Salbutamol, pour différencier une population d'enfants asthmatiques d'âge scolaire d'une population saine de la même tranche d'âge.

L'objectif secondaire est d'explorer l'intérêt de critères composites associant ces indices d'incurvation aux paramètres classiques de la spirométrie.

# **ARTICLE DE THÈSE**

# **Assessment of bronchial obstruction and its reversibility by shape indexes of the flow-volume loop in asthmatic children**

Amaury Berrier<sup>a</sup>, Angelica Tiotiu<sup>a,b</sup>, Claude Bonabel<sup>b,c</sup>, David Richard<sup>c</sup>, Phi Linh Nguyen-Thi<sup>d</sup>, Silvia Demoulin-Alexikova<sup>b,c</sup>, Cyril Schweitzer<sup>b,c</sup>, Iulia Ioan<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> CHRU-Nancy, Pulmonology Department, F-54000 Nancy, France

<sup>b</sup> Université de Lorraine, DevAH, F-54000 Nancy, France

<sup>c</sup> CHRU-Nancy, Department of Pediatric Respiratory Function Testing, F-54000 Nancy, France

<sup>d</sup> CHRU-Nancy, Département Méthodologie, Promotion, Investigation – MPI, F-54000 Nancy, France

## **Keywords**

Flow-volume loop shape; Spirometry; Asthma; Bronchial obstruction; Bronchodilator reversibility; Lung function testing

## **Highlights**

Shape indexes of flow-volume loop identify an incipient airway obstruction in asthma. Qualitative and quantitative assessment of flow-volume loop should be routinely performed. Bronchodilator reversibility of shape indexes are more sensitive for asthma diagnosis. Symptomatic asthmatic children present higher reversibility of shape indexes.

## Abstract

Asthma assessment by spirometry is challenging in children as forced expiratory volume in one second (FEV1) is frequently normal at baseline. Bronchodilator (BD) reversibility testing may reinforce asthma diagnosis but FEV1 sensitivity in children is controversial. Ventilation inhomogeneity, an early sign of airway obstruction, is described by the upward concavity of the descending limb of the forced expiratory flow-volume loop (FVL), not detected by FEV1. The aim was to test the diagnosis ability of FVL shape indexes as  $\beta$ -angle and forced expiratory flow at 50% of the forced vital capacity (FEF50)/peak expiratory flow (PEF) ratio, to identify asthmatics from healthy children in comparison to “usual” spirometric parameters.

Seventy-two asthmatic children and twenty-nine controls aged 8 to 11 years were prospectively included. Children performed forced spirometry at baseline and after BD inhalation. Parameters were expressed at baseline as z-scores and BD reversibility as percentage of change reported to baseline value ( $\Delta\%$ ). Receiver operating characteristic curves were generated and sensitivity and specificity at respective thresholds reported.

Asthmatics presented significantly smaller z $\beta$ -angle, zFEF50/PEF and zFEV1 ( $p \leq 0.04$ ) and higher BD reversibility, significant for  $\Delta\%$ FEF50/PEF ( $p = 0.02$ ) with no difference for  $\Delta\%$ FEV1. z $\beta$ -angle and zFEF50/PEF exhibited better sensitivity (0.58, respectively 0.60) than zFEV1 (0.50), and similar specificity (0.72).  $\Delta\%$  $\beta$ -angle showed higher sensitivity compared to  $\Delta\%$ FEV1 (0.72 vs 0.42), but low specificity (0.52 vs 0.86).

Quantitative and qualitative assessment of FVL by adding shape indexes to spirometry interpretation may improve the ability to detect an airway obstruction, FEV1 reflecting more proximal while shape indexes peripheral bronchial obstruction.

## Introduction

Early diagnosis and treatment of asthma, the most frequent chronic disorder in children, are important to prevent consequences as bronchial remodeling, infantile morbidity and economic burden [1]. Asthma phenotypes, guidelines and therapies have evolved over past years [2], justifying continuous patient care optimization. Accordingly, lung function testing has a pivotal role in the initial assessment, follow-up and monitoring the response to treatment, being an essential contributor to management. Pediatric spirometry has undergone substantial improvement in standardization and measurement [3-5]. The forced expiratory flow-volume loop (FVL) is readily obtained by miniaturized, easy-to-handle electronic flowmeters with numerical transformation of physiological signals. This test is accessible, not expensive and simple to use in routine clinical practice. The gold standard outcome, the forced expiratory volume in 1 s (FEV1), is the most reproducible spirometric parameter, reflecting bronchial caliber and being correlated to asthma severity and mortality risk [6, 7]. Bronchodilator (BD) reversibility of FEV1 is also fundamental for initial diagnosis and severity assessment, being a predictor of poor control in mild to moderate asthma [8] and of response to inhaled corticosteroids [9]. However, FEV1 sensitivity to detect an airway obstruction and /or its BD reversibility has been disputed in children. This is probably because FEV1 mostly reflects proximal bronchial obstruction while incipient asthmatic impairment is primarily located in peripheral airways [10]. An early sign of peripheral involvement seems to be the occurrence of ventilation inhomogeneity between different lung regions, owing to unevenly airway smooth muscle contraction, mucosal edema and small airway closure [11]. This inhomogeneity was shown to be present even in asthmatic children considered to be clinically controlled and with respiratory function within normal limits [12]. During a forced expiration maneuver, the choke point, where dynamic compression starts, might not be homogeneously distributed in asthmatic lungs, depending on the parallel peripheral resistances. Therefore, whereas healthy lungs will empty uniformly across the forced expired volume, asthmatic lungs will show a successive inhomogeneous emptying of territories, as expected from a model with different time constants [13], resulting in an upward concavity of FVL. Some indexes were previously described to characterize the shape of FVL [13-15].  $\beta$ -angle, the aperture between 2 lines passing through forced expiratory flow at 50% of the forced vital capacity (FEF50), one crossing the point at the end of forced expiration corresponding to residual volume, and the other a point situated at the height of peak expiratory flow (PEF) on y axis, indicates an upward convexity or concavity respectively

when it is greater or smaller than  $180^\circ$  [16].  $\beta$ -angle has been shown to be a robust variable with good reproducibility and feasibility in adults [16], preschool [17] and school children [18, 19]. A simplified approach to estimate  $\beta$ -angle is to compute FEF50/PEF ratio that presents diagnostic performances equivalent to  $\beta$ -angle [17].

To overcome the difficulty of interpreting a FVL in children based on a single parameter, *i.e.* FEV1 that lacks sensitivity, we hypothesized that shape indexes, *i.e.*  $\beta$ -angle and FEF50/PEF, might be considered in routinely clinical practice to ameliorate diagnosis capacity of spirometry in identifying the presence of an airway obstruction and its BD reversibility. The aim of this study was to determine which parameter at baseline and after BD administration expressed as percentage of change from baseline ( $\Delta\%$ ), has the best performance in identifying asthmatics from healthy children. The secondary aim was to assess the diagnosis ability of an association of shape indexes with “usual” spirometric parameters.

## Material and methods

### Subjects.

Asthmatic and healthy children were prospectively included in this study. Asthma was diagnosed by a pediatric pulmonologist based on Global Initiative for Asthma guidelines and children were referred to the lab for a routine follow-up lung function testing. Long acting BD agents were withdrawn for >12 hours and short acting BD agents for >6 hours before the day of study. The presence of asthma symptoms in the last 3 months and chronic anti-asthmatic therapy as inhaled steroids associated or not with long acting BD agents and leukotriene antagonists were documented. Measurements included subject's weight, height, transcutaneous oxygen saturation and clinical examination consisted in cardiopulmonary auscultation. Age-matched healthy children were recruited from local primary schools. All children were free of respiratory infection for at least one month before the day of testing. 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 (Comité de Protection des Personnes Est III, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, France).

### Lung function testing.

Forced spirometry was performed by an experienced technician using electronic flowmeters with computer animation software (Masterscope Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany) according to current recommendations [3, 20]. The maneuver was explained to the child who was then trained to perform a full inspiration followed by a forced expiration with typical fast rise to PEF and uniform decrease throughout expiration. Usually five maneuvers were necessary until two reproducible FVL's were achieved. The curve with the best sum between forced vital capacity (FVC) and FEV1 was retained for analysis. Two puffs of salbutamol (Ventoline 100 µg/puff, Glaxo-SmithKline, Marly Le Roi, France) were then administered to the child using an inhalation chamber (Nespacer, Astra France, Monts, France) and forced spirometry repeated after 10 minutes. FVC, FEV1, FEV1/FVC and forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC (FEF25-75%) expressed in absolute values and z-scores [21], at baseline and their response to BD, expressed as z-score and percentage of change reported to baseline ( $\Delta\%$ ), were retained for analysis. Part of the spirometric data has already been published [22]. For this study, shape indexes,  $\beta$ -angle (*figure 1*) and FEF50/PEF ratio, were computed, as absolute values ( $\beta$ -angle formula being:  $\beta$

=  $180 - \tan^{-1}[(PEF - FEF50) / (0.5 \times FVC)] + \tan^{-1}[FEF50 / (0.5 \times FVC)]$ [16] and z-scores as previously reported [5] and retained for analysis.

### Statistical analysis.

The analysis was performed using SAS University Edition statistical software. The qualitative variables were expressed as number (percentage) and the quantitative variables as median [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles] as not normally distributed. Mann-Whitney test was used to compare patients and controls. The diagnostic performance was tested for each parameter using Receiver Operating characteristic Curves (ROC) and area under ROC curve (AUC) and its 95% confidence interval (95CI), sensitivity and specificity at the most relevant thresholds, reported. AUC (95CI), sensitivity and specificity were also computed for the combination of spirometric parameters at the respective thresholds. A p value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Seventy-two asthmatics (44 boys) and 29 healthy children (13 boys), aged 8 to 11 years, were included in this study. 49 (68%) asthmatic children had no symptoms during the last 3 months while 23 patients (32%) had symptoms as chronic dry cough in 14 (61%) or cough/wheezing on exertion in 9 (39%). Thirty-two patients (44%) had no anti-asthmatic treatment while 40 (56%) were treated by inhaled steroids alone in 10 (14%), or associated with leukotriene antagonist in 2 (3%), with long-acting BD agent in 9 (13%), or both in 9 (13%). 10 (14%) asthmatics had leukotriene antagonist alone.

Patients' characteristics and spirometric parameters at baseline, expressed as absolute value or z-score, and their BD responses expressed as  $\Delta\%$ , are presented in *table 1*. The two populations were similar for age, height, weight and body mass index. FVC and zFVC were not different between the two groups. Asthmatics had significantly smaller absolute values and z-scores for FEV1 ( $p=0.003$ , respectively  $p=0.04$ ), FEV1/FVC ( $p=0.002$  for both), FEF25-75% ( $p=0.0003$ , respectively,  $p=0.004$ ), FEF50/PEF ( $p=0.01$ , respectively  $p=0.007$ ) and  $\beta$ -angle ( $p=0.009$ , respectively  $p=0.006$ ) than healthy children. More asthmatics, 32 (44%), than controls, 7 (24%), had  $\beta$ -angle  $<180^\circ$  or FEF50/PEF  $<0.05$  that define a concave shape of FVL but without statistical significance. 10 (14%) asthmatic children had zFEV1/FVC  $<-1.64$  associated with zFEV  $<-1.64$  in 6 (8%) of them.

Spirometric parameters after BD inhalation, expressed in z-score, were lower in asthmatics than controls but without statistical significance, except for zFEV1/FVC-bd ( $p=0.02$ ) (supplementary table).

BD responses showed no difference for  $\Delta\%$ FEV1 between asthmatic and control children. Asthmatics presented higher BD responses compared to controls statistically significant for  $\Delta\%$ FEV1/FVC ( $p=0.04$ ) and  $\Delta\%$ FEF50/PEF ( $p=0.02$ ), but not for  $\Delta\%$  $\beta$ -angle ( $p=0.07$ ).

The comparison between the 23 (32%) asthmatic children presenting respiratory symptoms during the last 3 months and the 49 (68%) asymptomatic patients is presented in *table 2*. Age, weight and height were comparable in both groups. zFEV1 was similar and zFEV1/FVC, zFEF25-75%, zFEF50/PEF and z $\beta$ -angle were lower in the group of children with symptoms vs no-symptoms but without statistical significance. BD change was not different between the 2 groups for  $\Delta\%$ FEV1 and  $\Delta\%$ FEV1/FVC but it was significantly higher in asthmatics with symptoms for  $\Delta\%$ FEF50/PEF and  $\Delta\%$  $\beta$ -angle, reported to the asymptomatic group ( $p=0.02$ ).

ROC curves are represented for the different parameters at baseline in z-score in *figure 2* and for their BD reversibility in *figure 3*. AUC (95CI), sensitivity, specificity and respective cut-offs are presented in *table 3* for the parameters at baseline in z-score, for their BD reversibility expressed as  $\Delta\%$ , and their combination.

At baseline, zFEV1/FVC, z $\beta$ -angle or zFEF50/PEF presented similar AUC's, slightly more elevated than zFEV1's AUC (*figure 2*). The spirometric parameters exhibited different patterns of sensitivity and specificity, *i.e.* zFEF50/PEF and z $\beta$ -angle showed the best sensitivity while specificity was similar for zFEV1, z $\beta$ -angle or z-FEF50/PEF (*table 3*). When combining the spirometric parameters, the AUC's improved and best sensitivity was obtained when considering zFEV1+z $\beta$ -angle or zFEV1+z-FEF50/PEF, at the respective thresholds, while best specificity was obtained for zFEV1/FVC+zFEF50/PEF (*table 3*).

ROC curves for BD reversibility showed larger AUC for  $\Delta\%$ FEF50/PEF, followed by  $\Delta\%$ FEV1/FVC and  $\Delta\%$  $\beta$ -angle (*figure 3* and *table 3*). Sensitivity was best for  $\Delta\%$  $\beta$ -angle or  $\Delta\%$ FEF50/PEF and very low for  $\Delta\%$ FEV1 (*table 3*). Specificity was best for  $\Delta\%$ FEV1 and low for  $\Delta\%$  $\beta$ -angle. The association of parameters improved the AUC's but not the sensitivity – specificity.

## Discussion

Our study conducted in schooler asthmatic children found significantly lower lung function at baseline in patients compared to healthy controls, either “usual” spirometric parameters or shape indexes, and higher BD reversibility. Shape indexes were found to be slightly more sensitive in identifying asthmatic children at baseline than  $zFEV1$  with the same specificity while their BD reversibility showed high sensitivity and low specificity compared to  $\Delta\%FEV1$ . Conversely, specificity was higher for  $\Delta\%FEV1$ .

Qualitative and quantitative assessment of the descending limb of the FVL and its variability with airway obstruction have already been addressed in past studies, by visual examination or objective measures [13, 14, 23, 24].  $\beta$ -angle, constructed to transcribe the curvature of the FVL into a single numerical value [16], is the angle between the first and second half of the FVL at the point of maximum flow point at mid pulmonary volume.  $\beta$ -angle and its simplified estimate, FEF50/PEF, in absolute values or z-scores, were significantly lower at baseline in our school-aged asthmatic children compared to healthy subjects, in keeping with previous reports demonstrating more concave FVL configuration measured by smaller  $\beta$ -angle in asthmatic preschoolers [17] or schoolers [18, 19, 25].

When testing the diagnostic value to separate asthmatics from controls in our population, AUC's were similar for  $z\beta$ -angle or  $zFEF50/PEF$  and “usual” spirometric parameters, with relatively lower AUC for  $zFEV1$  (*figure 2* and *table 3*).  $z\beta$ -angle and  $zFEF50/PEF$  showed slightly higher sensitivity than  $zFEV1$  suggesting that the presence of an early airway obstruction is rather detected by indexes describing FVL curvature than by  $zFEV1$ . The specificity was the same for  $z\beta$ -angle and  $zFEF50/PEF$  or  $zFEV1$  (*table 3*). A recent report in schooler asthmatics found large AUC and sensitivity for  $\beta$ -angle and, in contrast to our study, FEV1 sensitivity was also high while  $\beta$ -angle and FEV1's specificities were very low [18]. The different patterns of sensitivity – specificity at baseline indicate that a significant proportion of false diagnosis of asthma would result if solely shape indexes would be taken in consideration to identify airway obstruction.

FEV1, the gold standard parameter for diagnosing an airway obstruction, is obtained in the first second of the forced expiration, situated on the effort-dependent part of FVL. Thus, FEV1 would theoretically be more affected by subject's effort than distal flows (*i.e.* FEF50 reported here) located on the second part of forced expiration, considered effort-independent once airway dynamic compression has occurred. Nevertheless, FVL shape is highly

conditioned by child's cooperation and comprehension to perform an optimal, sustained expiratory effort, to obtain a reproducible PEF and a complete expiration to attain the residual volume. This maneuver is easily acquired with appropriate guidance and encouragement from experienced technicians in a pediatric lung function testing lab, but caution must be taken when interpreting a pediatric FVL.

To improve the diagnostic ability of spirometric parameters to detect asthma in children, we investigated whether the combination of shape indexes with "usual" spirometric parameters will improve their discriminating power. AUC's improved and the best sensitivity was obtained when shape indexes were associated with zFEV1 and the best specificity when they were associated with zFEV1/FVC (*table 3*), in agreement with recent reports demonstrating that the association of quantitative and qualitative parameters may enhance the diagnosis accuracy [18, 25].

Our study confirms and extends these observations by testing the BD reversibility of shape indexes and "usual" spirometric parameters and shows larger BD responses for shape indexes in asthmatics than controls, with no difference for  $\Delta\%FEV1$  (*table 1*). Furthermore,  $\Delta\%\beta$ -angle and  $\Delta\%FEF50/PEF$  were significantly higher in symptomatic than in asymptomatic asthmatic children (*table 2*), but not BD response of the other spirometric parameters.  $\Delta\%\beta$ -angle exhibited high sensitivity and low specificity contrary to  $\Delta\%FEV1$  showing low sensitivity and high specificity (*table 3*). A significant decrease in the upward concavity of the FVL after short-acting BD inhalation have previously shown for other shape indexes in asthmatic children aged 5 to 12y [15] and adults [24] or after 8 weeks of inhaled corticosteroids in young adults [14].

The effect of short acting BD in asthma is dependent on complex interactions between airway caliber, ventilation and lung perfusion distribution, ventilation-to-perfusion ratio, and cardiac output [26]. Short acting BD may have contradictory effects related to its action on distribution of ventilation – perfusion inequalities that may improve, worsen or not change [27]. BD might act on peripheral airway obstruction with improvement of gas mixing and, consequently, of FVL shape. Contrarily, BD may also worsen gas mixing as partially opens up previously full closed airways, that will become inhomogeneously ventilated regions with slow emptying during expiration [26], resulting in no change in FVL curvature.

The aim of our study was to investigate the BD reversibility of shape indexes in the context of a lung function testing lab, procedure routinely used in the diagnosis and follow-up of

asthmatic children. Our studied children had less severe asthma with normal baseline lung function in the majority ( $zFEV1/FVC < -1.64$  in less than a fifth) and anti-asthmatic treatment in more than half that might partly underestimate the BD change. Nevertheless, our data suggest a positive effect of BD inhalation on FVL shape, especially in symptomatic asthmatics, with high sensitivity for  $\Delta\beta$ -angle and high specificity for  $\Delta\%FEV1$  to separate asthmatics from healthy children. Accordingly, considering exclusively  $\Delta\%FEV1$  as optimal diagnostic tool for reversibility assessment as stated in a number of international guidelines [3, 28, 29], would result in a large number of false negatives.

In conclusion, our study confirms previous reports that the shape of FVL should be taken in consideration when interpreting a forced spirometry in children. Shape indexes and FEV1 at baseline and their BD reversibility had about the same diagnostic value in detecting airway obstruction but with a different pattern of sensitivity – specificity, being complementary. Quantitative and qualitative assessment of FVL may improve the ability to detect airway obstruction, FEV1 reflecting more proximal while shape indexes peripheral, distal bronchial obstruction. Future perspectives will imply to assess more frequently in practice the association of different lung function parameters by establishing a spirometry score based on shape indexes and “usual” spirometric values, easy to compute and to integrate into spirometers’ software, in order to improve asthma diagnostic or to assess the long-term benefit of anti-asthmatic therapies in pediatric population.

## References

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention.
- [2] M. Gauthier, A. Ray, S.E. Wenzel, Evolving Concepts of Asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 192(6) (2015) 660-8.
- [3] N. Beydon, S.D. Davis, E. Lombardi, J.L. Allen, H.G. Arets, P. Aurora, H. Bisgaard, G.M. Davis, F.M. Ducharme, H. Eigen, M. Gappa, C. Gaultier, P.M. Gustafsson, G.L. Hall, Z. Hantos, M.J. Healy, M.H. Jones, B. Klug, K.C. Lodrup Carlsen, S.A. McKenzie, F. Marchal, O.H. Mayer, P.J. Merkus, M.G. Morris, E. Oostveen, J.J. Pillow, P.C. Seddon, M. Silverman, P.D. Sly, J. Stocks, R.S. Tepper, D. Vilozni, N.M. Wilson, An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children, *Am J Respir Crit Care Med* 175(12) (2007) 1304-45.
- [4] B. Boutin, M. Koskas, H. Guillo, L. Maingot, M.C. La Rocca, M. Boule, J. Just, I. Momas, A. Corinne, N. Beydon, Forced expiratory flows' contribution to lung function interpretation in schoolchildren, *Eur Respir J* 45(1) (2015) 107-15.
- [5] V. Neve, J.L. Edme, G. Baquet, R. Matran, Reference ranges for shape indices of the flow-volume loop of healthy children, *Pediatr Pulmonol* 50(10) (2015) 1017-24.
- [6] M. Duong, S. Islam, S. Rangarajan, D. Leong, O. Kurmi, K. Teo, K. Killian, G. Dagenais, S. Lear, A. Wielgosz, S. Nair, V. Mohan, P. Mony, R. Gupta, R. Kumar, O. Rahman, K. Yusoff, J.L. du Plessis, E.U. Igumbor, J. Chifamba, W. Li, Y. Lu, F. Zhi, R. Yan, R. Iqbal, N. Ismail, K. Zatonska, K. Karsidag, A. Rosengren, A. Bahonar, A. Yusufali, P.M. Lamelas, A. Avezum, P. Lopez-Jaramillo, F. Lanas, P.M. O'Byrne, S. Yusuf, Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV(1) (PURE): an international, community-based cohort study, *Lancet Glob Health* 7(5) (2019) e613-e623.
- [7] A.L. Fuhlbrigge, B.T. Kitch, A.D. Paltiel, K.M. Kuntz, P.J. Neumann, D.W. Dockery, S.T. Weiss, FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population, *J Allergy Clin Immunol* 107(1) (2001) 61-7.
- [8] S. Sharma, A.A. Litonjua, K.G. Tantisira, A.L. Fuhlbrigge, S.J. Szeffler, R.C. Strunk, R.S. Zeiger, A.J. Murphy, S.T. Weiss, Clinical predictors and outcomes of consistent

bronchodilator response in the childhood asthma management program, *J Allergy Clin Immunol* 122(5) (2008) 921-928.e4.

[9] K.G. Tantisira, A.L. Fuhlbrigge, J. Tonascia, M. Van Natta, R.S. Zeiger, R.C. Strunk, S.J. Szeffler, S.T. Weiss, Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol* 117(6) (2006) 1264-71.

[10] B. Lipworth, A. Manoharan, W. Anderson, Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype, *Lancet Respir Med* 2(6) (2014) 497-506.

[11] P.D. Wagner, G. Hedenstierna, R. Rodriguez-Roisin, Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma, *Eur Respir J* 9(6) (1996) 1278-82.

[12] C. Racette, Z. Lu, K. Kowalik, O. Cheng, G. Bendiak, R. Amin, A. Dubeau, R. Jensen, S. Balkovec, P. Gustafsson, F. Ratjen, P. Subbarao, Lung clearance index is elevated in young children with symptom-controlled asthma, *Health Sci Rep* 1(8) (2018) e58.

[13] P.B. Dominelli, Y. Molgat-Seon, G.E. Foster, G.S. Dominelli, H.C. Haverkamp, W.R. Henderson, A.W. Sheel, Quantifying the shape of maximal expiratory flow-volume curves in healthy humans and asthmatic patients, *Respir Physiol Neurobiol* 220 (2016) 46-53.

[14] J. Kraan, T.W. van der Mark, G.H. Koëter, Changes in maximum expiratory flow-volume curve configuration after treatment with inhaled corticosteroids, *Thorax* 44(12) (1989) 1015-21.

[15] A.C. Patel, M.L. Van Natta, J. Tonascia, R.A. Wise, R.C. Strunk, Effects of time, albuterol, and budesonide on the shape of the flow-volume loop in children with asthma, *J Allergy Clin Immunol* 122(4) (2008) 781-787.e8.

[16] M.C. Kapp, E.N. Schachter, G.J. Beck, L.R. Maunder, T.J. Witek, Jr., The shape of the maximum expiratory flow volume curve, *Chest* 94(4) (1988) 799-806.

[17] V. Nève, R. Matran, G. Baquet, C.M. Methlin, C. Delille, C. Boulenguez, J.L. Edmé, Quantification of shape of flow-volume loop of healthy preschool children and preschool children with wheezing disorders, *Pediatr Pulmonol* 47(9) (2012) 884-94.

- [18] Y. Zhang, X. Xiong, F. Dai, A. Su, X. Wang, Y. Zhang, C. Cai, H. Shi, Y. Zheng, Curvilinearity of a Maximum Expiratory Flow-Volume Curve: A Useful Indicator for Assessing Airway Obstruction in Children With Asthma, *Respir Care* 65(4) (2020) 427-436.
- [19] S.H. Park, M.J. Im, S.Y. Eom, Y.S. Hahn, Accuracy of maximal expiratory flow-volume curve curvilinearity and fractional exhaled nitric oxide for detection of children with atopic asthma, *Korean J Pediatr* 60(9) (2017) 290-295.
- [20] M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger, Standardisation of spirometry, *Eur Respir J* 26(2) (2005) 319-38.
- [21] P.H. Quanjer, S. Stanojevic, T.J. Cole, X. Baur, G.L. Hall, B.H. Culver, P.L. Enright, J.L. Hankinson, M.S. Ip, J. Zheng, J. Stocks, Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations, *Eur Respir J* 40(6) (2012) 1324-43.
- [22] I. Ioan, L. Coutier, C. Bonabel, J. Albrecht, B. Demoulin, F. Marchal, C. Schweitzer, S. Varechova, Airway obstruction, upper airway artifact and response to bronchodilator in asthmatic and healthy children, *Pediatr Pulmonol* 50(11) (2015) 1053-9.
- [23] J. Mead, Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves, *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 44(2) (1978) 156-65.
- [24] C.R. O'Donnell, R.G. Castile, J. Mead, Changes in flow-volume curve configuration with bronchoconstriction and bronchodilation, *J Appl Physiol* (1985) 61(6) (1986) 2243-51.
- [25] D.J. Weiner, E. Forno, L. Sullivan, G.A. Weiner, G. Kurland, Subjective and Objective Assessments of Flow-Volume Curve Configuration in Children and Young Adults, *Ann Am Thorac Soc* 13(7) (2016) 1089-95.
- [26] N.O. Strömberg, P.M. Gustafsson, Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction, *Pediatr Pulmonol* 29(2) (2000) 94-102.

- [27] E. Ballester, A. Reyes, J. Roca, R. Guitart, P.D. Wagner, R. Rodriguez-Roisin, Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen, *Thorax* 44(4) (1989) 258-67.
- [28] P. Aurora, J. Stocks, C. Oliver, C. Saunders, R. Castle, G. Chaziparasidis, A. Bush, Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease, *Am J Respir Crit Care Med* 169(10) (2004) 1152-9.
- [29] B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller, I.Z. Barjaktarevic, B.G. Cooper, G.L. Hall, T.S. Hallstrand, D.A. Kaminsky, K. McCarthy, M.C. McCormack, C.E. Oropez, M. Rosenfeld, S. Stanojevic, M.P. Swanney, B.R. Thompson, Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement, *Am J Respir Crit Care Med* 200(8) (2019) e70-e88.

## Tables & figures

Table 1. Characteristics and spirometric parameters at baseline, expressed in absolute value and z-score, and their bronchodilator (BD) reversibility, expressed as percentage of change reported to baseline ( $\Delta\%$ ), for asthmatic and healthy children.

	Controls	Asthmatics
N (boys)	29 (13)	72 (44)
Age (year)	9 [8.5; 10.5]	9 [8; 10]
Weight (kg)	32 [27; 35]	28 [26; 34]
Height (cm)	138 [130; 143]	134 [129; 138]
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	17 [16; 18]	16 [15; 18]
<i>Baseline</i>		
FVC (L)	2.3 [2.0; 2.5]	2.1 [1.9; 2.4]
zFVC	0.60 [0.05; 1.17]	0.43 [-0.25; 1.14]
FEV1 (L)	2.1 [1.8; 2.1]	1.8 [1.6; 2.0] <sup>1</sup>
zFEV1	0.71 [0.002; 1.54]	0.21 [-0.46 ; 1.01] <sup>2</sup>
FEV1/FVC (%)	89 [86; 93]	85 [80; 90] <sup>1</sup>
zFEV1/FVC	0.24 [-0.35; 0.80]	-0.56 [-1.23; 0.35] <sup>1</sup>
FEF25-75% (L/s)	2.2 [1.9; 2.5]	1.8 [1.4; 2.2] <sup>1</sup>
zFEF25-75%	-0.24 [-0.90; 0.62]	-0.87 [-1.49; -0.21] <sup>1</sup>
FEF50/PEF	0.57 [0.50; 0.68]	0.52 [0.44; 0.58] <sup>2</sup>
zFEF50/PEF	-0.53 [-1.41; 1.47]	-1.16 [-2.42; -0.24] <sup>1</sup>
$\beta$ -angle (°)	186 [180; 200]	182 [174; 189] <sup>1</sup>
z $\beta$ -angle	-0.35 [-0.91; 0.73]	-0.78 [-1.54; -0.15] <sup>1</sup>
<i>BD reversibility</i>		
$\Delta\%$ FEV1	4 [-1; 6]	5 [1; 12]
$\Delta\%$ FEV1//FVC	2 [0; 5]	5 [1; 8] <sup>2</sup>
$\Delta\%$ FEF50/PEF	10 [1; 17]	21 [4; 33] <sup>1</sup>
$\Delta\%$ $\beta$ -angle	3 [0.5; 7]	6 [0.9; 8]

Abbreviations: FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FEF25-75%: forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC; FEF50: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow.

Data are expressed as median [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles].

<sup>1</sup> $p \leq 0.002$ ; <sup>2</sup> $p \leq 0.04$ .

Table 2. Comparison between asthmatic children with and without symptoms.

	Asymptomatic asthmatics	Asthmatics with symptoms
n (boys)	49 (28)	23 (16)
Age (y)	9 [8; 10]	9 [8; 10]
Weight (kg)	28 [26; 34]	28 [26; 24]
Height (cm)	133 [129; 139]	135 [132; 138]
zFVC	0.40 [-0.19; 0.89]	0.53 [-0.36; 1.21]
zFEV1	0.21 [-0.40; 1.01]	0.20 [-0.48; 1.11]
zFEV1/FVC	-0.51 [-1.16; 0.35]	-0.62 [-1.30; 0.34]
zFEF25-75%	-0.84 [-1.47; -0.16]	-1.01 [-1.82; -0.53]
zFEF50/PEF	-1.01 [-1.96; 0.06]	-1.63 [-2.88; -0.48]
FEF50/PEF	0.53 [0.48; 0.60]	0.49 [0.42; 0.57]
z $\beta$ -angle	-0.64 [-1.24; -0.06]	-1.03 [-1.96; -0.39]
$\beta$ -angle (°)	183 [178; 190]	179 [171; 186]
$\Delta\%$ FEV1	4 [0; 10]	6 [3; 12]
$\Delta\%$ FEV1/FVC	5 [0; 8]	6 [2; 8]
$\Delta\%$ FEF50/PEF	14 [0; 29]	29 [16; 40] <sup>1</sup>
$\Delta\%$ $\beta$ -angle	4 [0; 8]	7 [4; 11] <sup>1</sup>

Abbreviations as in table 1. Data are expressed as median [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles].

<sup>1</sup> $p=0.02$

Table 3. Area under the ROC curves (AUC) and its 95% confidence interval, sensitivity, specificity and the optimal cut-offs for spirometric parameters at baseline expressed as z-score, and for their bronchodilator (BD) reversibility, expressed as percentage of change reported to baseline ( $\Delta\%$ ), to identify asthmatic and healthy children.

	AUC	Sensitivity	Specificity	Cut-off	p
<i>Baseline</i>					
zFEV1	0.63 (0.51-0.76)	0.50	0.72	0.20	0.03
z $\beta$ -angle	0.68 (0.57-0.80)	0.58	0.72	-0.60	<0.002
zFEF50/PEF	0.68 (0.57-0.80)	0.60	0.72	-0.91	0.002
zFEV1 + z $\beta$ -angle	0.69 (0.57-0.80)	0.88	0.48		0.002
zFEV1 + zFEF50/PEF	0.69 (0.57-0.81)	0.88	0.48		0.002
zFEV1/FVC	0.71 (0.60-0.81)	0.54	0.79	-0.38	0.0001
zFEV1/FVC + z $\beta$ -angle	0.73 (0.63-0.83)	0.54	0.83		<0.0001
zFEV1/FVC + zFEF50/PEF	0.73 (0.63-0.84)	0.49	0.90		<0.0001
<i>BD reversibility</i>					
$\Delta\%$ FEV1	0.60 (0.48-0.72)	0.42	0.86	8%	0.09
$\Delta\%$ $\beta$ -angle	0.62 (0.50-0.73)	0.72	0.52	3%	0.05
$\Delta\%$ FEF50/PEF	0.65 (0.53-0.76)	0.64	0.69	14	0.01
$\Delta\%$ FEV1 + $\Delta\%$ $\beta$ -angle	0.66 (0.55-0.77)	0.53	0.76		0.006
$\Delta\%$ FEV1 + $\Delta\%$ FEF50/PEF	0.66 (0.56-0.77)	0.51	0.83		0.003
$\Delta\%$ FEV1/FVC	0.63 (0.52-0.75)	0.60	0.72	3%	<0.02
$\Delta\%$ FEV1/FVC + $\Delta\%$ $\beta$ -angle	0.70 (0.59-0.80)	0.50	0.86		0.0003
$\Delta\%$ FEV1/FVC + $\Delta\%$ FEF50/PEF	0.70 (0.59-0.81)	0.67	0.76		0.0003

Abbreviations as in table 1.

A logistic regression model was used to predict:

The probability (P1) of the combination of z $\beta$ -angle and zFEV1 (LogistP1 =  $-0.81 + 0.25 \times zFEV1 + 0.49 \times z\beta\text{-angle}$ )

The probability (P2) of the combination of zFEF50/PEF and zFEV1 (LogistP1 =  $-0.86 + 0.30 \times zFEF50/PEF + 0.27 \times zFEV1$ )

The probability (P3) of the combination of z $\beta$ -angle and zFEV1/FVC (LogistP1 =  $-0.73 + 0.31 \times z\beta\text{-angle} + 0.53 \times zFEV1/FVC$ )

The probability (P4) of the combination of zFEF50/PEF and zFEV1/FVC (LogistP1 =  $-0.76 + 0.19 \times zFEF50/PEF + 0.54 \times zFEV1/FVC$ )

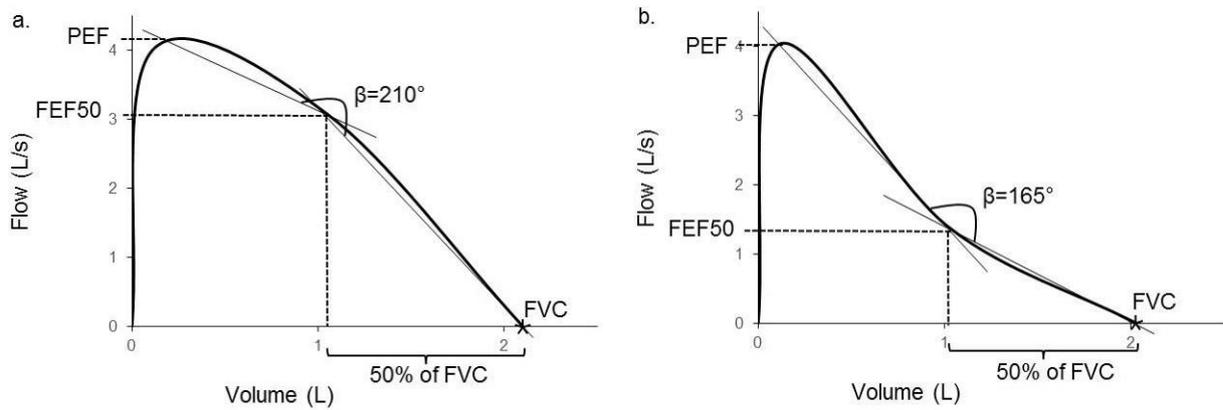
The probability (P1) of the combination of  $\Delta\%$  $\beta$ -angle and  $\Delta\%$ FEV1 (LogistP1 =  $-0.46 - 0.06 \times \Delta\%\beta\text{-angle} - 0.04 \times \Delta\%FEV1$ )

The probability (P1) of the combination of  $\Delta\%$ FEF50/PEF and  $\Delta\%$ FEV1 (LogistP1 =  $-0.39 - 0.03 \times \Delta\%FEF50/PEF - 0.03 \times \Delta\%FEV1$ )

The probability (P1) of the combination of  $\Delta\%$  $\beta$ -angle and  $\Delta\%$ FEV1/FVC (LogistP1 =  $-0.42 - 0.05 \times \Delta\%\beta\text{-angle} - 0.07 \times \Delta\%FEV1/FVC$ )

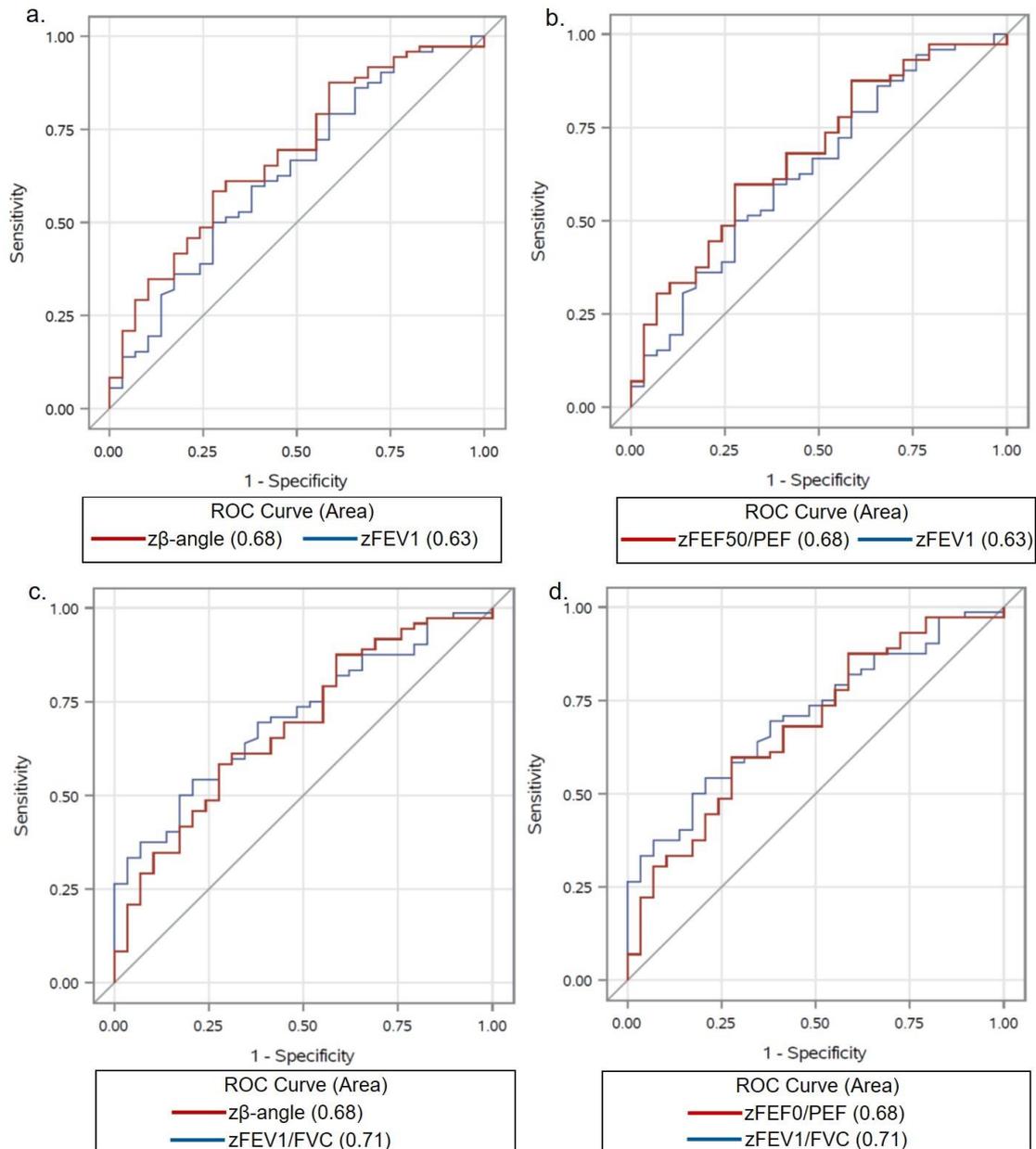
The probability (P1) of the combination of  $\Delta\%$ FEF50/PEF and  $\Delta\%$ FEV1/FVC (LogistP1 =  $-0.35 - 0.02 \times \Delta\%FEF50/PEF - 0.06 \times \Delta\%FEV1/FVC$ )

Figure 1. Graphical representation of  $\beta$ -angle on the flow-volume loop of a healthy child (panel a) and of an asthmatic child (panel b).



*Abbreviations:* PEF = peak expiratory flow; FVC = forced vital capacity; FEF50 = forced expiratory flow at 50% of the forced vital capacity

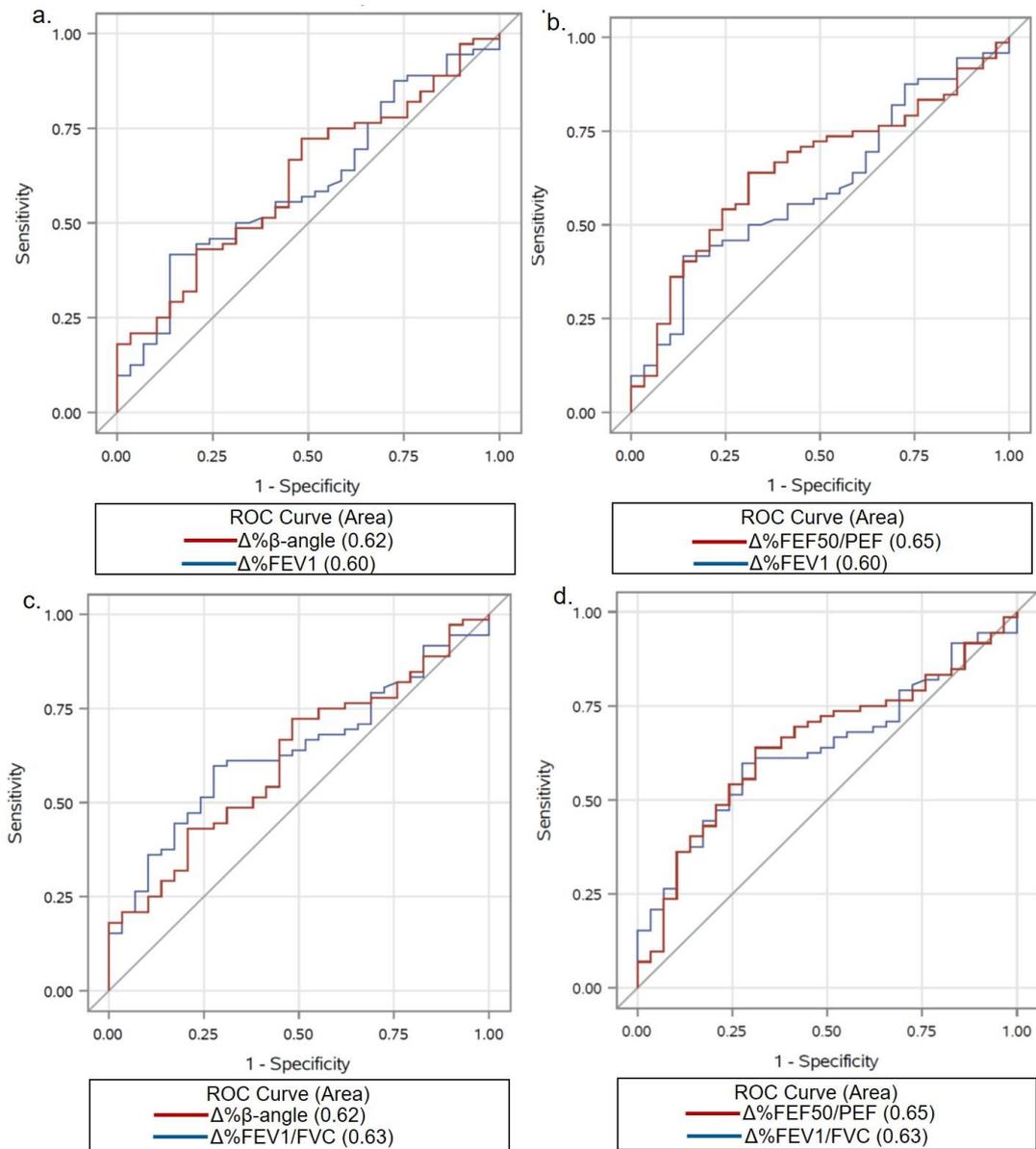
Figure 2. Comparison between the Receiver Operating characteristic Curves (ROC) at baseline.



a. zβ-angle (red line) vs zFEV1 (blue line); b. zFEF50/FVC (red line) vs zFEV1 (blue line); c. zβ-angle (red line) vs zFEV1/FVC (blue line); d. zFEF50/FVC (red line) vs zFEV1/FVC (blue line).

*Abbreviations:* FEV1: forced expiratory volume in 1s (FEV1); FVC: forced vital capacity; FEF50 : forced expiratory flow at 50% of the FVC; PEF : peak expiratory flow.

Figure 3. Comparison between the Receiver Operating characteristic Curves (ROC) for the bronchodilator reversibility.



a.  $\Delta\%\beta\text{-angle}$  (red line) vs  $\Delta\%\text{FEV1}$  (blue line); b.  $\Delta\%\text{FEF50/FVC}$  (red line) vs  $\Delta\%\text{FEV1}$  (blue line); c.  $\Delta\%\beta\text{-angle}$  (red line) vs  $\Delta\%\text{FEV1/FVC}$  (blue line); d.  $\Delta\%\text{FEF50/FVC}$  (red line) vs  $\Delta\%\text{FEV1/FVC}$  (blue line). The corresponding AUC is shown in parentheses.

*Abbreviations:* FEV1: forced expiratory volume in 1s (FEV1); FVC: forced vital capacity; FEF50 : forced expiratory flow at 50% of the FVC; PEF : peak expiratory flow.

Supplementary table. Asthmatic and control children's spirometric parameters after bronchodilator administration, expressed as absolute value and as z-score.

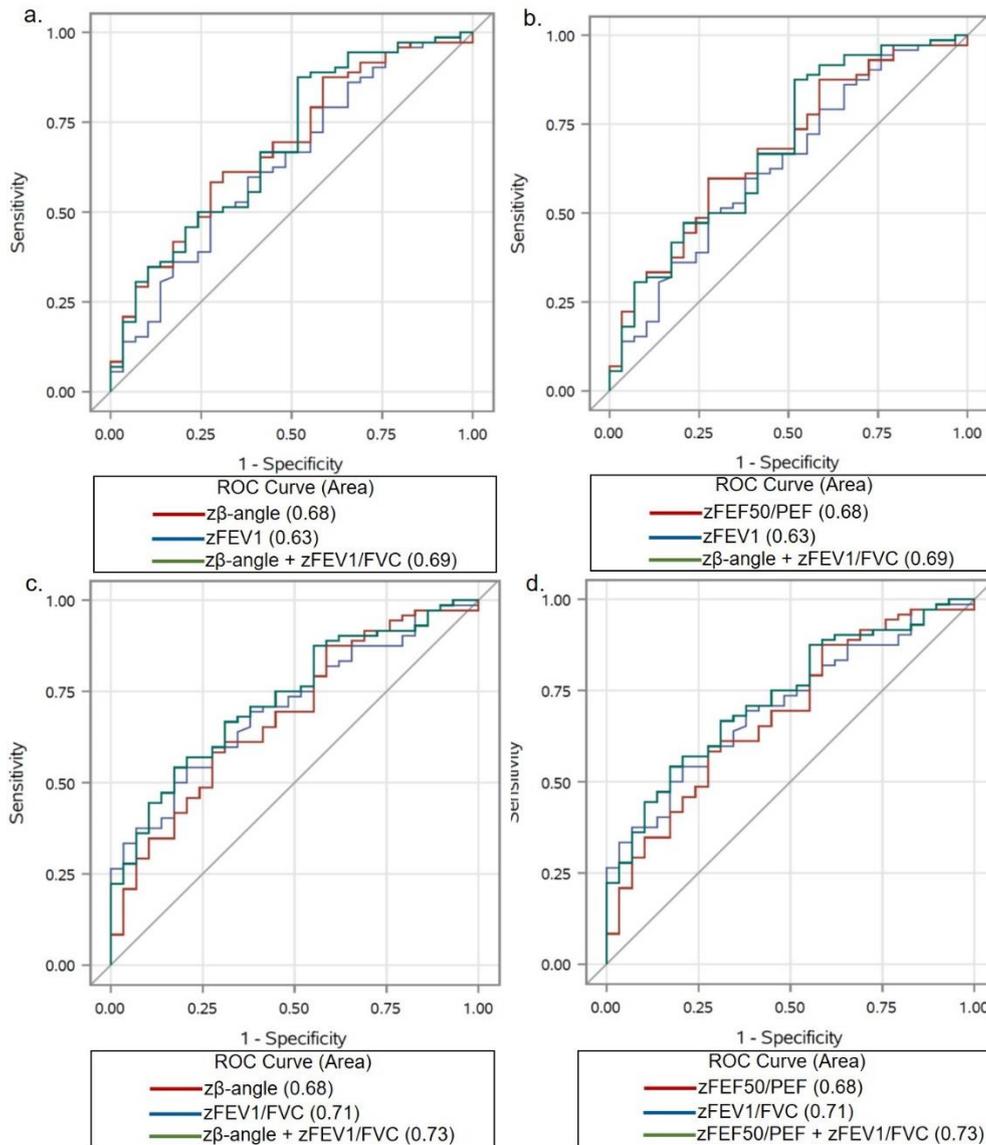
	Controls	Asthmatics
N (boys)	29 (13)	72 (44)
zFVC-bd	0.68 [-0.20; 1.23]	0.42 [-0.14; 1.17]
zFEV1-bd	1.22 [0.30; 1.77]	0.72 [-0.07; 1.33]
zFEV1/FVC-bd	0.76 [0.22; 1.11]	0.37 [-0.71; 0.87] <sup>1</sup>
zFEF25-75%-bd	0.10 [-0.79; 0.78]	0.03 [-1.00; 0.82]
FEF50/PEF-bd	0.65 [0.56; 0.73]	0.62 [0.53; 0.67]
zFEF50/PEF-bd	0.93 [-0.60; 2.26]	0.37 [-1.15; 1.31]
$\beta$ -angle-bd (°)	195 [185; 205]	191 [183; 198]
z $\beta$ -angle-bd	0.50 [-0.48; 1.26]	0.12 [-0.74; 0.67]

Abbreviations as in table 1.

Data are expressed as median [25<sup>th</sup>; 75<sup>th</sup> percentiles].

<sup>1</sup> $p=0.02$ ; <sup>2</sup> $p=0.04$ .

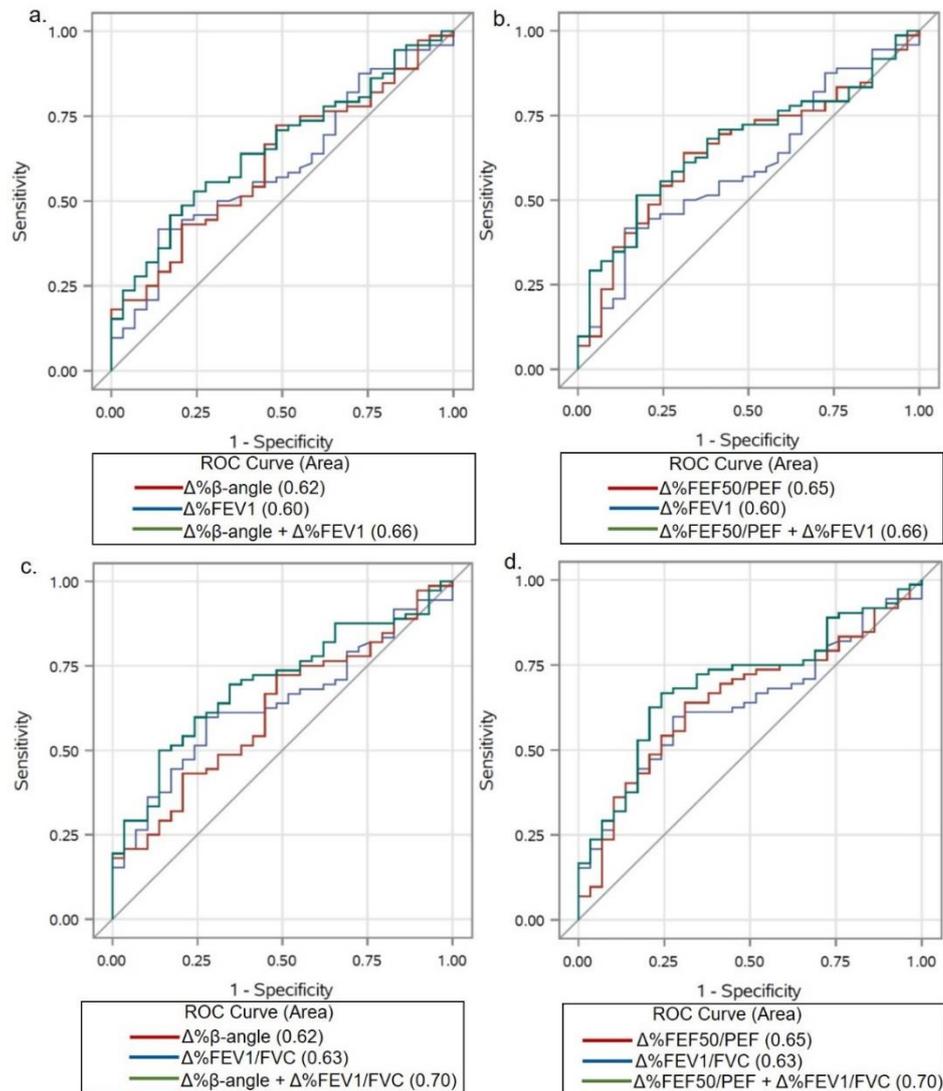
Supplementary figure 1. Comparison between the Receiver Operating characteristic Curves (ROC) at baseline for combined parameters.



a.  $z\beta$ -angle (red line) vs  $zFEV1$  (blue line) vs  $z\beta$ -angle+ $zFEV1$  (green line); b.  $zFEF50/FVC$  (red line) vs  $zFEV1$  (blue line) vs  $zFEF50/PEF+zFEV1$  (green line); c.  $z\beta$ -angle (red line) vs  $zFEV1/FVC$  (blue line) vs  $z\beta$ -angle+ $zFEV1/FVC$  (green line); d.  $zFEF50/FVC$  (red line) vs  $zFEV1/FVC$  (blue line) vs  $zFEF50/PEF+zFEV1$  (green line).

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in 1s (FEV1); FVC : forced vital capacity; FEF50 : forced expiratory flow at 50% of the FVC; PEF : peak expiratory flow.

Supplementary figure 2. Comparison between the Receiver Operating characteristic Curves (ROC) for the bronchodilator reversibility with combined parameters.



a.  $\Delta\% \beta$ -angle (red line) vs  $\Delta\% \text{FEV1}$  (blue line) vs  $\Delta\% \beta$ -angle +  $\Delta\% \text{FEV1}$  (green line); b.  $\Delta\% \text{FEF50/PEF}$  (red line) vs  $\Delta\% \text{FEV1}$  (blue line) vs  $\Delta\% \text{FEF50/PEF}$  +  $\Delta\% \text{FEV1}$  (green line); c.  $\Delta\% \beta$ -angle (red line) vs  $\Delta\% \text{FEV1/FVC}$  (blue line) vs  $\Delta\% \beta$ -angle +  $\Delta\% \text{FEV1/FVC}$  (green line); d.  $\Delta\% \text{FEF50/PEF}$  (red line) vs  $\Delta\% \text{FEV1/FVC}$  (blue line) vs  $\Delta\% \text{FEF50/PEF}$  +  $\Delta\% \text{FEV1/FVC}$  (green line).

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in 1s (FEV1); FVC : forced vital capacity; FEF50 : forced expiratory flow at 50% of the FVC; PEF : peak expiratory flow.

# **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

## **I. Principaux résultats**

Notre travail met en évidence que l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP présentent des patterns de sensibilité et spécificité différents à l'état de base et dans la mesure de la RBD.

A l'état de base, l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP exprimés en z-score obtiennent une meilleure sensibilité que le VEMS et le rapport VEMS/CVF, tout en gardant une spécificité équivalente pour différencier une population d'enfants asthmatiques d'âge scolaire de sujets sains.

La mesure de la RBD après la prise de Salbutamol par ces indices d'incurvation présente une sensibilité supérieure au VEMS et sont les seuls paramètres spirométriques ayant montré une corrélation statistiquement significative avec l'évaluation du contrôle clinique de l'asthme. La meilleure spécificité dans la mesure de la RBD est obtenue par le VEMS.

La combinaison des indices d'incurvation avec les autres paramètres spirométriques a permis une amélioration de la sensibilité et de la spécificité à l'état de base mais pas dans la mesure de la RBD.

## **II. Mesure des indices d'incurvation à l'état de base**

L'angle  $\beta$  reflète la différence entre les deux pentes de part et d'autre du DEM50 et le rapport DEM50/DEP est une estimation simplifiée de l'angle  $\beta$ . Ces deux outils, facilement utilisables en pratique courante par insertion de leurs calculs dans le logiciel des spiromètres, représentent actuellement les indices les mieux adaptés pour l'évaluation de l'incurvation de la BDV. Ils ont démontré leur valeur statistiquement plus diminuée à l'état de base chez les enfants asthmatiques par rapport aux sujets sains(62,64,67–69).

Nous confirmons ces données et démontrons pour la première fois une différence statistiquement significative de ces indices entre des sujets asthmatiques et sains, exprimée en z-score à partir des valeurs de référence publiées par Nève(66). Ce mode d'expression permet de s'affranchir des biais liés à l'âge, la taille, le sexe ou l'ethnie, particulièrement présents chez l'enfant. Le seuil permettant d'obtenir les meilleures sensibilité et spécificité est de  $-0,60$  z-score pour l'angle  $\beta$  et  $-0,98$  z-score pour le rapport DEM50/DEP.

Nous montrons pour la première fois que le rapport DEM50/DEP est statistiquement plus bas chez les enfants asthmatiques par rapport aux enfants sains d'âge scolaire, le précédent travail ayant été conduit sur une population d'âge préscolaire(67).

Dans notre travail, nous n'observons pas de différence significative des différents paramètres spirométriques à l'état de base entre les asthmatiques symptomatiques et non symptomatiques. Cependant, une étude antérieure a montré que l'incurvation de la BDV pouvait être associée à la présence de symptômes chez l'enfant asthmatique(65). Il a été également démontré qu'une augmentation de la concavité vers le haut de la BDV était l'élément des EFR le plus fréquemment observé chez des patients présentant un asthme cliniquement contrôlé(88).

### **III. Performances diagnostiques des indices d'incurvation à l'état de base**

A l'état de base, nous mettons en évidence des performances diagnostiques de l'angle  $\beta$  et du rapport DEM50/DEP supérieures au VEMS pour différencier des sujets sains et asthmatiques en rapport avec une amélioration de la sensibilité. Ces observations, également retrouvées dans des études antérieures(68,69), démontrent leur plus grande capacité à identifier une obstruction bronchique débutante que le VEMS.

La spécificité des indices d'incurvation est similaire au VEMS. Le rapport VEMS/CVF obtient une AUC plus élevée en raison d'une plus grande spécificité comme cela a déjà été retrouvée dans l'étude de Zhang(69).

Nos AUC sont plus basses que dans les autres études. Cela peut être expliqué par le fait que notre population d'asthmatiques était moins sévère. Soixante-huit pourcents de nos patients étaient jugés comme ayant un asthme cliniquement contrôlé contre 36 % dans l'étude de Nève(67). Cinquante-cinq pourcents étaient traités par CSI ou antileucotriènes tandis que 85 % des patients de l'étude de Nève étaient au moins sous palier 4 du GINA. La valeur moyenne de l'angle  $\beta$  dans notre étude est de  $182^\circ$  contre  $178^\circ$  dans l'étude de Zhang(69). Seul 8 (11 %) de nos patients asthmatiques présentaient un TVO, défini par rapport VEMS/CVF inférieur à -1,64 z-score, et uniquement 15 (20 %) d'entre eux avaient un angle  $\beta$  inférieur à  $180^\circ$ . Notre population est proche de celles des études portant sur l'asthme léger à modéré(7,8), ce qui confirme l'intérêt de la mesure de l'incurvation de la BDV chez ces patients.

### **IV. Modification des indices d'incurvation après la prise de Salbutamol**

Notre travail est le premier à étudier la modification de l'incurvation de la BDV après la prise de Salbutamol par la mesure de l'angle  $\beta$  et du rapport DEM50/DEP lors d'EFR réalisées dans le cadre du suivi d'enfants asthmatiques en pratique courante.

Patel *et al.* ont évalué l'incurvation de la BDV par les indices de Mead à partir des données spirométriques de l'étude CAMP(43). Ils ont montré une réduction significative de la concavité vers le haut de la BDV dans le groupe Budésonide par rapport au groupe placebo, alors que la variation du VEMS n'était pas significative(86). La variation des indices de Mead après traitement par CSI a également été montrée par Kraan *et al.* sur une population de 14 asthmatiques âgés de 18 à 36 ans(89).

La mesure de la RBD par les indices de Mead a aussi été évaluée après la prise de BDCA chez l'enfant asthmatique(86,87). Ces travaux ont montré une diminution significative de la concavité vers le haut de la BDV après la prise d'Isoprotérénol et de Salbutamol. Ces indices sont de réalisation complexe et leurs performances diagnostiques à l'état de base n'ont été que peu étudiées. De plus, ils se sont révélés plus pertinents dans l'exploration d'une obstruction bronchique à un stade avancé(49).

Nous identifions que l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP peuvent également mesurer la variation d'incurvation de la BDV après BDCA, qu'ils soient exprimés en pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale ou en z-score. La RBD mesurée par les indices d'incurvation est supérieure dans la population d'enfants asthmatiques par rapport à la population de sujets sains avec une différence statistiquement significative pour le rapport DEM50/DEP. Nous mettons également en évidence que les indices d'incurvations sont les seuls paramètres spirométriques à montrer une RBD significativement plus élevée chez les enfants asthmatiques symptomatiques par rapport aux sujets asymptomatiques.

Ces données démontrent l'action positive des traitements bronchodilatateurs dans la réduction des inhomogénéités ventilatoires des VAD dans l'asthme. Néanmoins, la déposition pulmonaire des particules étant fonction de l'obstruction bronchique(90), la bronchodilatation des territoires les plus obstruées pourrait être moins importante et ainsi entretenir les inhomogénéités ventilatoires. Kraan n'a pas montré de différence significative sur la variation des indices de Mead entre des sujets asthmatiques et contrôlés après la prise d'anticholinergiques dont les particules sont de plus grand diamètre que les  $\beta$ 2-agonistes(89). Dans l'étude de Patel, l'amélioration des indices de Mead après BDCA est plus marquée sur la portion de la BDV allant de 75 à 50 % de la CVF que sur la portion allant de 50 à 25 %(86). A l'inverse, il est également possible que la bronchodilatation partielle de territoires antérieurement totalement occlus entretiennent les inhomogénéités ventilatoires(91). Ces différents phénomènes pourraient limiter la modification de l'incurvation de la BDV après la prise d'agents bronchodilatateurs.

## **V. Performances diagnostiques des indices d'incurvation dans la RBD**

Aucun travail n'a évalué les performances diagnostiques de la mesure de la RBD après administration de BDCA par la variation de l'incurvation de la BDV pour différencier une population d'enfants asthmatiques de sujets sains.

Après établissement des courbes ROC ainsi que des seuils optimaux permettant d'obtenir les meilleures sensibilités et spécificités, nous avons montré que les AUC de l'angle  $\beta$  et du rapport DEM50/DEP étaient similaires au VEMS pour différencier nos deux populations, mais avec des patterns de sensibilité et spécificité différents.

Les meilleures performances diagnostiques pour le VEMS sont observées pour un seuil de variation à 8 %, ce qui est comparable aux résultats obtenus dans les précédentes études réalisées chez l'enfant(72,74). A ce seuil, les performances du VEMS, du rapport VEMS/CVF et du DEMM que nous avons obtenues sont proches de celles décrites par Tse en 2013(74).

Le VEMS obtient la meilleure spécificité mais une faible sensibilité comme cela a déjà été démontré chez l'enfant(74). La mesure de la RBD par la variation de l'angle  $\beta$  possède la meilleure sensibilité mais au prix d'une diminution de sa spécificité. Si l'utilisation du VEMS comme seul critère de RBD expose au risque de faux négatifs comme cela a déjà été rapporté(74), notre étude montre que l'analyse des indices d'incurvation seuls exposerait à un risque de faux positifs.

## **VI. Performances diagnostiques des critères composites**

Notre étude corrobore l'idée que la combinaison de données évaluant l'incurvation de la BDV à un paramètre standard de la spirométrie permettait d'en améliorer les capacités diagnostics dans la mesure de l'obstruction bronchique(64,69).

Dans notre travail, la meilleure sensibilité a été obtenue lors de la combinaison entre un indice d'incurvation (angle  $\beta$  ou rapport DEM50/DEP) et le VEMS. La meilleure spécificité a été observée en combinant le rapport DEM50/DEP et le rapport VEMS/CVF.

La combinaison des différents paramètres dans la mesure de la RBD ne permet pas de modifier de façon significative les valeurs de sensibilité et spécificité par rapport à ces paramètres pris indépendamment.

## VII. Conclusion et perspectives

Notre étude confirme que l'incurvation de la BDV devraient être pris en considération dans l'interprétation de la spirométrie pour le diagnostic et le suivi de l'asthme, la concavité vers le haut de la BDV reflétant une diminution du calibre des voies aériennes localisée plutôt dans les VAD, alors que le VEMS reflète davantage une obstruction bronchique proximale.

Nous mettons en évidence que la mesure de la RBD par l'angle  $\beta$  et le rapport DEM50/DEP possède des patterns de sensibilité et spécificité complémentaires au VEMS. Les indices d'incurvation de la BDV possèdent la meilleure sensibilité en exposant au risque de faux positifs, alors que le VEMS possède la meilleure spécificité tout en exposant au risque de faux négatifs. Ainsi, il semble plus pertinent d'interpréter les données de la spirométrie dans leur ensemble, en associant des paramètres de différentes natures plutôt que de se limiter à une donnée. Cette interprétation doit également s'intégrer dans le contexte clinique du patient et se faire en connaissance des différents patterns de sensibilité et spécificité des mesures étudiées.

Il nous semble que les travaux futurs devraient alors s'intéresser à la combinaison des différents indicateurs de la fonction pulmonaire pour permettre l'établissement de scores composites, afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'asthme.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* [Internet]. 1 juin 2019 [cité 4 juill 2020];53(6). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/53/6/1901046>
2. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert J-P, Sellami R, et al. Late Breaking Abstract - Asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. *Eur Respir J* [Internet]. 15 sept 2018 [cité 8 juin 2020];52(suppl 62). Disponible sur: [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/OA292](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/OA292)
3. Tual S, Godard P, Bousquet J, Annesi-Maesano I. [The decrease in asthma-related mortality in France]. *Rev Mal Respir*. sept 2008;25(7):814-20.
4. Chouaid C, Vergnenègre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A, Galipon null, et al. [The costs of asthma in France: an economic analysis by a Markov model]. *Rev Mal Respir*. juin 2004;21(3 Pt 1):493-9.
5. O'byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low Dose Inhaled Budesonide and Formoterol in Mild Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2001;164(8):1392-7.
6. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 29 mars 2003;361(9363):1071-6.
7. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 16 mai 2018 [cité 8 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715274>
8. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 16 mai 2018 [cité 8 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715275>

9. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir.* avr 2016;33(4):279-325.
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2001;107(1):61-7.
11. Duong M, Islam S, Rangarajan S, Leong D, Kurmi O, Teo K, et al. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study. *Lancet Glob Health.* 1 mai 2019;7(5):e613-23.
12. Lo DK, Beardsmore CS, Roland D, Richardson M, Yang Y, Danvers L, et al. Lung function and asthma control in school-age children managed in UK primary care: a cohort study. *Thorax.* 1 févr 2020;75(2):101-7.
13. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials.* Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 211 p.
14. Hollins F, Kaur D, Yang W, Cruse G, Saunders R, Sutcliffe A, et al. Human Airway Smooth Muscle Promotes Human Lung Mast Cell Survival, Proliferation, and Constitutive Activation: Cooperative Roles for CADM1, Stem Cell Factor, and IL-6. *J Immunol.* 15 août 2008;181(4):2772-80.
15. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* févr 2017;47(2):161-75.
16. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2 déc 2010;363(23):2233-47.
17. Bergeron C, Al-Ramli W, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 1 mai 2009;6(3):301-5.

18. Shiba K, Kasahara K, Nakajima H, Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest*. nov 2002;122(5):1622-6.
19. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. déc 1999;160(6):1830-7.
20. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med*. mai 1994;88(5):373-81.
21. 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.
22. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2019;200(8):e70-88.
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. Nève V, Matran R, Edmé J-L. Quality control for spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2008;178(1):107; author reply 107-108.
25. Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics. A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gasflow in the lungs of normal and diseased human subjects. *Am J Med*. oct 1960;29:672-89.
26. Fischberg S, Motamed S, Janssens J-P. [How to perform and interpret spirometry in primary care]. *Rev Med Suisse*. 23 sept 2009;5(218):1882-9.
27. bronchiectasis. Forced Expiration Technique [Internet]. Bronchiectasis. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://bronchiectasis.com.au/physiotherapy/techniques/forced-expiration-technique>

28. Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol.* nov 1967;23(5):646-62.
29. Krowka MJ, Enright PL, Rodarte JR, Hyatt RE. Effect of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis.* oct 1987;136(4):829-33.
30. Coates AL, Desmond KJ, Demizio D, Allen PD. Sources of variation in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1994;149(2 Pt 1):439-43.
31. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 1 mars 1993;6(Suppl 16):5-40.
32. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl.* mars 1989;4:184S-261S.
33. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* mars 2003;35(3):200-7.
34. Degroodt EG, Quanjer PH, Wise ME, van Zomeren BC. Changing relationships between stature and lung volumes during puberty. *Respir Physiol.* août 1986;65(2):139-53.
35. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. MULTI-ETHNIC REFERENCE VALUES FOR SPIROMETRY FOR THE 3–95 YEAR AGE RANGE: THE GLOBAL LUNG FUNCTION 2012 EQUATIONS. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
36. Hulo S, Broucker V de, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Nève V, Sobaszek A, et al. Global Lung Function Initiative reference equations better describe a middle-aged, healthy French population than the European Community for Steel and Coal values. *Eur Respir J.* 1 déc 2016;48(6):1779-81.
37. Nève V, Machuron F, Behal H, Howsam M, Methlin C-M, Delille C, et al. Global Lung Initiative spirometry references in healthy 3–15-year-old French children. *ERJ Open Res* [Internet]. 1 juill 2019 [cité 20 mai 2020];5(3). Disponible sur: <https://openres.ersjournals.com/content/5/3/00023-2019>

38. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting Lung Function Data Using 80% Predicted and Fixed Thresholds Misclassifies More Than 20% of Patients. *Chest*. 1 janv 2011;139(1):52-9.
39. Guillien A, Soumagne T, Regnard J, Degano B, Groupe Fonction de la SPLF. [The new reference equations of the Global Lung function Initiative (GLI) for pulmonary function tests]. *Rev Mal Respir*. déc 2018;35(10):1020-7.
40. Stanojevic S, Quanjer P, Miller MR, Stocks J. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe*. 1 déc 2013;9(6):462-74.
41. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. nov 2005;26(5):948-68.
42. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. oct 2007;132(4):1151-61.
43. The Childhood Asthma Management Program (CAMP): Design, Rationale, and Methods. *Control Clin Trials*. 1 févr 1999;20(1):91-120.
44. Bacharier LB, Mauger DT, Lemanske RF, Schend V, Sorkness C, Strunk RC. Classifying asthma severity in children: Is measuring lung function helpful? *J Allergy Clin Immunol*. 1 janv 2002;109(1):S266.
45. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mars 1992;72(3):1016-23.
46. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. juin 2014;2(6):497-506.
47. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1 mars 1967;22(3):395-401.

48. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 20 juin 1968;278(25):1355-60.
49. Mead J. Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol.* févr 1978;44(2):156-65.
50. McFadden ER, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med.* juin 1972;52(6):725-37.
51. Sobol BJ. The early detection of airway obstruction: another perspective. *Am J Med.* 10 mai 1976;60(5):619-24.
52. Knudson RJ, Lebowitz MD. Maximal mid-expiratory flow (FEF<sub>25-75%</sub>): normal limits and assessment of sensitivity. *Am Rev Respir Dis.* mars 1978;117(3):609-10.
53. Hansen JE, Sun X-G, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest.* févr 2006;129(2):369-77.
54. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF<sub>25-75%</sub> and FEF<sub>75%</sub> does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J.* avr 2014;43(4):1051-8.
55. Vilozni D, Hakim F, Livnat G, Bentur L. Forced expiratory decay in asthmatic preschool children--is it adult type? *Respir Med.* juill 2013;107(7):975-80.
56. Gonem S, Hardy S, Buhl N, Hartley R, Soares M, Kay R, et al. Characterization of acinar airspace involvement in asthmatic patients by using inert gas washout and hyperpolarized <sup>3</sup>helium magnetic resonance. *J Allergy Clin Immunol.* 1 févr 2016;137(2):417-25.
57. Ohwada A, Takahashi K. Concave pattern of a maximal expiratory flow-volume curve: a sign of airflow limitation in adult bronchial asthma. *Pulm Med.* 2012;2012:797495.
58. Zwitterloot A, Fuchs SI, Müller C, Bisdorf K, Gappa M. Clinical application of inert gas Multiple Breath Washout in children and adolescents with asthma. *Respir Med.* sept 2014;108(9):1254-9.

59. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax*. janv 2009;64(1):33-7.
60. Racette C, Lu Z, Kowalik K, Cheng O, Bendiak G, Amin R, et al. Lung clearance index is elevated in young children with symptom-controlled asthma. *Health Sci Rep*. août 2018;1(8):e58.
61. Zheng C-J, Adams AB, McGrail MP, Marini JJ, Greaves IA. A proposed curvilinearity index for quantifying airflow obstruction. *Respir Care*. janv 2006;51(1):40-5.
62. Kapp MC, Schachter EN, Beck GJ, Maunder LR, Witek TJ. The shape of the maximum expiratory flow volume curve. *Chest*. oct 1988;94(4):799-806.
63. Zapletal A, Hladíková M, Chalupová J, Svobodová T, Vávrová V. Area under the maximum expiratory flow-volume curve--a sensitive parameter in the evaluation of airway patency. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2008;75(1):40-7.
64. Weiner DJ, Forno E, Sullivan L, Weiner GA, Kurland G. Subjective and Objective Assessments of Flow-Volume Curve Configuration in Children and Young Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1089-95.
65. Wildhaber JH, Sznitman J, Harpes P, Straub D, Möller A, Basek P, et al. Correlation of spirometry and symptom scores in childhood asthma and the usefulness of curvature assessment in expiratory flow-volume curves. *Respir Care*. déc 2007;52(12):1744-52.
66. Nève V, Edmé J-L, Baquet G, Matran R. Reference ranges for shape indices of the flow-volume loop of healthy children. *Pediatr Pulmonol*. oct 2015;50(10):1017-24.
67. 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.
68. Park SH, Im MJ, Eom S-Y, Hahn Y-S. Accuracy of maximal expiratory flow-volume curve curvilinearity and fractional exhaled nitric oxide for detection of children with atopic asthma. *Korean J Pediatr*. sept 2017;60(9):290-5.

69. Zhang Y, Xiong X, Dai F, Su A, Wang X, Zhang Y, et al. Curvilinearity of a Maximum Expiratory Flow-Volume Curve: A Useful Indicator for Assessing Airway Obstruction in Children With Asthma. *Respir Care*. avr 2020;65(4):427-36.
70. 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*. 15 mai 2004;169(10):1152-9.
71. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. août 2012;67(8):718-26.
72. Ward H, Cooper BG, Miller MR. Improved criterion for assessing lung function reversibility. *Chest*. oct 2015;148(4):877-86.
73. Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, Krishna A, Mertens F, Johannessen A, et al. Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV1 in Severe Airflow Obstruction. *Chest*. 2017;151(5):1088-98.
74. Tse SM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2013;132(3):554-559.e5.
75. Hopp RJ, Pasha MA. A literature review of the evidence that a 12% improvement in FEV1 is an appropriate cut-off for children. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2016;53(4):413-8.
76. Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr*. mai 2003;142(5):469-75.
77. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2016;138(4):1030-41.

78. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2017;195(3):302-13.
79. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J*. oct 1999;14(4):892-6.
80. Galant SP, Morpew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr*. juin 2011;158(6):953-959.e1.
81. Dufetelle E, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Should reversibility be assessed in all asthmatic children with normal spirometry? *Eur Respir J [Internet]*. 1 août 2018 [cité 10 juill 2020];52(2). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/52/2/1800373>
82. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, van de Woestijne KP, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2000;88(6):1989-95.
83. Mahut B, Bokov P, Delclaux C. Abnormalities of plethysmographic lung volumes in asthmatic children. *Respir Med*. juill 2010;104(7):966-71.
84. Otto W r., Friedman M e., Easton J g. Intrasubject Variability of Forced Expiratory Flow Rates in Children with Chronic, Stable Asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1 janv 1987;1(3):153-7.
85. Boggs PB, Bhat KD, Vekovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume-adjusted maximal mid-expiratory flow (Iso-volume FEF<sub>25-75%</sub>) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy*. mars 1982;48(3):139-42.
86. Patel AC, Van Natta ML, Tonascia J, Wise RA, Strunk RC, Childhood Asthma Management Program Research Group. Effects of time, albuterol, and budesonide on the shape of the flow-volume loop in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2008;122(4):781-787.e8.

87. O'Donnell CR, Castile RG, Mead J. Changes in flow-volume curve configuration with bronchoconstriction and bronchodilation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1986;61(6):2243-51.
88. Linna O. A doctor's ability to assess the severity of childhood asthma by simple clinical features. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mai 2005;94(5):559-63.
89. Kraan J, van der Mark TW, Koëter GH. Changes in maximum expiratory flow-volume curve configuration after treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax*. déc 1989;44(12):1015-21.
90. Thompson PJ. Drug Delivery to the Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 1998;157(5):S199-202.
91. Strömberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. févr 2000;29(2):94-102.

VU

NANCY, le **07 août 2020**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **02 septembre 2020**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur François CHABOT**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11330C**

NANCY, le **08 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

**RÉSUMÉ DE LA THÈSE :**

**Background:** Asthma assessment by spirometry is challenging in children as forced expiratory volume in one second (FEV1) is frequently normal at baseline. Bronchodilator (BD) responsiveness may reinforce asthma diagnosis but FEV1 sensitivity is controversial. Ventilation inhomogeneities, an early sign of airway obstruction, are described by the upward concavity of the descending limb of the forced expiratory flow-volume loop (FVL), not detected by FEV1. The aim of this study was to test the diagnosis ability of FVL curvature indexes as  $\beta$ -angle and ratio of forced expiratory flow at 50% of the forced vital capacity to peak expiratory flow (FEF50/PEF) to separate asthmatics from healthy children in comparison to FEV1 at baseline and after BD.

**Methods:** 72 asthmatic and 29 age-matched healthy children aged 8 to 11 years were prospectively recruited. Children performed forced spirometry at baseline and after BD inhalation.  $\beta$ -angle and FEF50/PEF were computed. Parameters were expressed at baseline as z-scores and after BD as percentage of change reported to baseline value ( $\Delta\%$ ). To test the diagnostic capacity of each parameter, receiver operating characteristic curves were generated and sensitivity and specificity at respective thresholds reported.

**Results:**  $z\beta$ -angle and  $z\text{FEF50/PEF}$  were significantly smaller and  $\Delta\%\text{FEF50/PEF}$  significantly larger in asthmatics than controls ( $p \leq 0.03$ ) with no difference for  $\Delta\%\beta$ -angle.  $z\beta$ -angle and  $z\text{FEF50/PEF}$  exhibited slightly better sensitivity, 0.58, respectively 0.60, than  $z\text{FEV1}$ , 0.50, and similar specificity, 0.72.  $\Delta\%\beta$ -angle showed higher sensitivity, 0.72, vs  $\Delta\%\text{FEV1}$ , 0.42, but low specificity, 0.52, vs  $\Delta\%\text{FEV1}$ , 0.86, to differentiate the two populations. When combining shape indexes with FEV1, best sensitivity was obtained for  $z\beta$ -angle or  $z\text{FEF50/PEF} + z\text{FEV1}$ , 0.88 for both, while best specificity for  $\Delta\%\text{FEF50/PEF} + \Delta\%\text{FEV1}$ , 0.83.

**Conclusions:** Shape indexes and FEV1 at baseline and their response to BD showed different patterns of sensitivity and specificity, being complementary. Quantitative and qualitative assessment of FVL may improve the ability to detect an airway obstruction, FEV1 reflecting more proximal while shape indexes peripheral, distal bronchial obstruction.

---

**TITRE :** Assessment of bronchial obstruction and its reversibility by shape indexes of the flow-volume loop in asthmatic children

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2020**

---

**MOTS – CLÉS :** Asthma ; pediatric lung function testing ; forced expiratory flow-volume curve ; bronchodilator responsiveness ; shape indexes

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :****UNIVERSITÉ DE LORRAINE****Faculté de médecine de Nancy**

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

---