



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-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Iulia-Cristina BALAN IOAN

**DIAGNOSTIC DE L'ASTHME CHEZ L'ENFANT PAR
LA REVERSIBILITE DE L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE**

Le 05 Novembre 2014

Membres du jury :

Directeur de thèse : Pr. Cyril SCHWEITZER, Université de Lorraine, Nancy, France

Co-directeur de thèse : Silvia VARECHOVA, MCU-PH, Université de Lorraine, Nancy, France

Rapporteur : Pr. Jacques REGNARD, Université de Franche-Comté, Besançon, France

Rapporteur : Pr. Sam BAYAT, Université de Picardie, Amiens, France

Pr. François MARCHAL, Université de Lorraine, Nancy, France

Pr. Ramon FARRE, Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina, Barcelona, Espagne

Membre invité:

Directeur de thèse : Pr. Doina-Anca PLESCA, Doyen de la Faculté de Médecine, Universitate de
Medicina si Farmacie, Bucuresti, Romania

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Pr François MARCHAL**, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour avoir dirigé avec une grande disponibilité ces années de thèse dans tous les aspects. Nous le remercions infiniment de nous avoir reçu au sein du Service d'Explorations Fonctionnelles et du Laboratoire de Physiologie et de nous avoir permis de découvrir le monde fascinant de la recherche clinique et fondamentale. Nous espérons être toujours à la hauteur de ses expectations et sommes heureux d'avoir appris avec lui. Nous sommes reconnaissants et remercions **Monsieur le Pr Pierre MONIN**, Professeur de Pédiatrie, sans lequel nous n'aurions pas eu l'honneur de l'avoir connu et sans qui rien n'aurait été possible. Nous lui exprimons notre profond respect et notre reconnaissance.

A **Monsieur le Pr Cyril SCHWEITZER**, Professeur de Pédiatrie, Praticien Hospitalier, pour avoir accepté de diriger ce travail. Nous lui exprimons notre respect et notre gratitude.

A **Madame le Pr Doina-Anca PLESCA**, Professeur de Pédiatrie, Praticien Hospitalier, pour nous avoir guidé pendant les années d'internat et avoir accepté de diriger ce travail. Nous lui exprimons notre respect et notre gratitude.

A **Madame Silvia VARECHOVA**, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, pour son accueil au Laboratoire de Physiologie et au Service d'Explorations Fonctionnelles, pour sa grande disponibilité, son soutien et son attention et particulièrement pour nous avoir enseigné les rudiments d'un bon chercheur. Nous lui exprimons notre gratitude et notre amitié.

A **Monsieur le Pr Jacques REGNARD**, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Nous sommes honorés et nous lui exprimons notre profond respect.

A **Monsieur le Pr Sam BAYAT**, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Nous le remercions pour sa grande disponibilité et son optimisme. Nous lui exprimons notre gratitude et notre profond respect.

A **Monsieur le Pr Ramon FARRE**, pour avoir accepté de juger ce travail. Nous lui exprimons notre gratitude et notre respect.

A **Madame Claude BONABEL**, Assistante de Recherche Clinique, pour nous avoir aidé à analyser les données, pour ses encouragements et son optimisme. Nous lui exprimons tous nos remerciements et notre sympathie.

A **Monsieur Bruno DEMOULIN**, ingénieur, pour son assistance technique, informatique et ses solutions à toutes demandes. Nous lui témoignons notre reconnaissance pour sa disponibilité.

A **Monsieur Claude DUVIVIER**, ingénieur, pour son assistance technique. Nous lui témoignons notre reconnaissance pour sa disponibilité.

Au personnel du Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de Nancy: **Mesdames Sylvie MELINE, Francine CAEL, Marie-Jeanne ARNOUX, Myriam CHAMAGNE, Dominique BINOT-SAINTOT et Marianne MOUGIN**. Nous les remercions pour leur assistance technique, leur soutien et leur exprimons toute notre sympathie.

A **Madame Françoise BEBON** et à **Madame Nelly LAHAYE** pour leur aide, leur compétence et leur disponibilité. Nous leur exprimons notre reconnaissance et notre sympathie.

Au personnel du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy: **Mesdames Anne-Laure LEBLANC, Noëlle BERTIN et Françoise LORRAIN** pour leur assistance technique. Nous leur exprimons notre gratitude.

Aux enfants de l'école élémentaire de Brabois qui ont participé aux études et à leur famille. Nous leur exprimons notre gratitude.

A toute ma famille pour leur soutien et leur aide.

PRINCIPALES ABBREVIATIONS UTILISEES

Ars = admittance respiratoire; A_j = admittance des joues (des voies aériennes extrathoraciques)

α = la pente de la phase ascendante du capnogramme

β = la pente du plateau alvéolaire du capnogramme

CVF = capacité vitale forcée

Crs = compliance du système thoraco-pulmonaire; C_g = compliance du gaz alvéolaire

DEMM = débit expiratoire maximal moyen

DS = déviation standard

$\Delta\%$ = la variation après l'inhalation de salbutamol d'un paramètre donné, exprimée en pourcentage de ce même paramètre à l'état de base

ΔP = variation de pression

$\Delta V'$ = variation de débit

ΔV_{box} = variation de volume de la cabine de pléthysmographie

EEL = end-expiratory level (niveau de fin d'expiration)

Ers = élastance

F_{CO_2} = concentration (fraction) de CO_2 dans l'air expiré

F'_{CO_2} = le pic positif de la dérivée du 1^e ordre du capnogramme

F''_{CO_2} = le premier pic négatif de la dérivée de 2^e ordre du capnogramme

FR = fréquence respiratoire

HG = technique des oscillations forcées par la méthode « head-generator »

Irs = inértance

Mch = méthacholine

P = pression; Prs = pression transrespiratoire; P_B = pression atmosphérique; P_{ao} = pression à l'ouverture des voies aériennes; P_m = pression mesurée au niveau de la bouche; P_{alv} = pression alvéolaire

Q = l'angle entre la pente de la phase ascendante et la pente du plateau alvéolaire du capnogramme

Rrs = résistance respiratoire; Rrs_i = résistance respiratoire mesurée à l'inspiration; Rrs_e = résistance respiratoire mesurée à l'expiration; Rrs_{e-i} = différence entre Rrs à l'expiration et Rrs à l'inspiration

RVA = résistance des voies aériennes

SG = technique des oscillations forcées par la méthode « standard-generator »

sRVA = résistance spécifique des voies aériennes; sRVA_v = résistance spécifique des voies aériennes obtenue en ventilation spontanée; sRVA_h = résistance spécifique des voies aériennes obtenue par halètement

V' = débit respiratoire; V'rs = débit à l'issue du système thoracopulmonaire; V'_{ao} = débit mesuré à l'ouverture des voies aériennes; V'_j = débit au niveau des joues (des voies aériennes extrathoraciques)

V'' = accélération du volume

VEM_{0,5} = volume expiré maximal dans la première demi seconde

VEMS = volume expiré maximal dans la première seconde

VGT = volume gazeux thoracique

Xrs = réactance respiratoire

Y = indice de Youden; Y_{max} = valeur maximale de l'indice de Youden

Zrs = impédance respiratoire; Zrs_{SG} = impédance respiratoire mesurée par la méthode SG; Zrs_{HG} = impédance respiratoire mesurée par la méthode HG; Z_p = impédance du pneumotachographe;; Z_j = impédance des parois des voies aériennes extrathoraciques

TABLE DES MATIERES

1.	<i>INTRODUCTION.....</i>	7
2.	<i>IMPEDANCE MECANIQUE VENTILATOIRE.....</i>	12
2.1	Description de la technique des oscillations forcées.....	12
2.2	Différentes techniques des oscillations forcées	16
2.3	Etudes cliniques utilisant la technique des oscillations forcées.....	22
2.3.1.	Résistance respiratoire: à l' inspiration vs à l'expiration	22
2.3.1.1.	Introduction	22
2.3.1.2.	Matériel et méthodes	22
2.3.1.3.	Résultats	26
2.3.1.4.	Discussion.....	31
2.3.2.	Résistance respiratoire vs admittance respiratoire	34
2.3.2.1.	Introduction	34
2.3.2.2.	Matériel et méthodes	34
2.3.2.3.	Résultats	36
2.3.2.4.	Discussion.....	43
3.	<i>RESISTANCE SPECIFIQUE DES VOIES AERIENNES....</i>	48
3.1	Description de la mesure de la sRVA par la pléthysmographie	48
3.2	Etude clinique utilisant la mesure de la résistance spécifique des voies aériennes	51
3.2.1.	sRVA: mesure par halètement vs mesure en ventilation spontanée.....	51
3.2.1.1.	Introduction	51
3.2.1.2.	Matériel et méthodes	52
3.2.1.3.	Résultats	55
3.2.1.4.	Discussion.....	60
4.	<i>CAPNOGRAPHIE.....</i>	65
4.1	Description de la capnographie.....	65

4.2	Etude experimentale utilisant la capnographie	69
4.2.1.	Introduction	69
4.2.2.	Matériel et méthodes	70
4.2.3.	Résultats	74
4.2.3.1.	A l'état de base	74
4.2.3.2.	Bronchoconstriction induite par méthacholine	76
4.2.3.3.	Corrélations capnographie – impédance respiratoire	79
4.2.4.	Discussion	81
 5.	 <i>CONCLUSION</i>	 87
 6.	 <i>BIBLIOGRAPHIE</i>	 89
 7.	 <i>PUBLICATIONS</i>	 98

1. INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes caractérisée par des symptômes variables et récurrents, une obstruction bronchique réversible spontanément ou après l'utilisation d'un médicament bronchodilatateur et une hyperréactivité bronchique (1). Il s'y associe une hypersécrétion de mucus, un oedème de la paroi bronchique et, à plus long terme, un remodelage bronchique, qui peuvent induire une obstruction irréversible des voies aériennes. Ces facteurs spécifiques déclenchant des symptômes asthmatiques sont les infections respiratoires virales, les pneumallergènes (acariens, pollens de graminées et d'arbres, poils d'animaux, moisissures), le tabagisme passif et la pollution.

L'asthme représente une des maladies les plus fréquentes dans le monde. Il y a environ 300 millions de personnes asthmatiques actuellement. Sa prévalence a augmenté chez les enfants et adultes au cours des dernières décennies. Ce fait est probablement dû à l'augmentation de la sensibilisation atopique et à d'autres troubles allergiques tels que l'eczéma et la rhinite, mais aussi à l'urbanisation et au mode de vie occidental. Il est estimé qu'il peut y avoir un supplément de 100 millions de personnes souffrant d'asthme en 2025 (2).

L'asthme est responsable d'environ 1 décès sur 250 dans le monde, la plupart étant dus au suivi médical sous optimal à long terme et au délai de recours aux soins durant une crise. Le coût économique de l'asthme est considérable, en terme de soins médicaux directs, tels qu'hospitalisation et médicaments, mais aussi indirects, tels que l'absentéisme au travail (2).

L'asthme est la plus fréquente maladie chronique chez l'enfant et la cause primordiale de la morbidité associée aux maladies chroniques mesurée par l'absentéisme scolaire, passages aux urgences et hospitalisations (3). C'est une maladie qui pose encore des problèmes de diagnostic, de traitement et d'évaluation surtout chez le jeune enfant où la prévalence reste élevée, à 10.8% (4), pouvant augmenter jusqu'à 20% (5).

Le diagnostic d'asthme dans la petite enfance est difficile et se base principalement sur les symptômes et signes cliniques. Les symptômes peuvent être une toux sèche chronique,

nocturne ou lors d'un exercice, une dyspnée expiratoire, des sifflements. Les manifestations sont souvent frustres et non spécifiques, l'interrogatoire et l'examen clinique difficiles.

Sa méconnaissance peut avoir comme conséquence l'apparition d'un asthme aigu sévère et d'un remodelage bronchique suite à la persistance de l'inflammation bronchique (6-8). Une fois constitué, le remodelage bronchique paraît irréversible. Le traitement anti-inflammatoire au long cours par corticoïdes inhalés et/ou montelukast se justifie seulement devant un diagnostic certain d'asthme à cause de leurs effets secondaires indésirables et leur coût. Les corticoïdes inhalés ont des effets secondaires généraux (9-12), liés à des effets systémiques (13), qui ne doivent pas être négligés. Parmi ces effets on mentionne: une dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), une raréfaction du tissu osseux, un ralentissement de la croissance, un amincissement cutané, des phénomènes locaux comme la toux, la dysphonie ou des candidoses oropharyngées (14). De nombreuses études ont montré que les corticoïdes inhalés n'ont pas d'effets sur la croissance, mais on note l'absence d'études à long terme (15). Par contre, les corticoïdes inhalés ont un bénéfice avéré dans le traitement de l'asthme, ils préviennent l'obstruction bronchique irréversible et diminuent le nombre d'hospitalisations (12, 16). Plusieurs essais cliniques ont étudié le montelukast et ont rapporté aussi des effets indésirables: troubles neurologiques (céphalées), gastro-intestinaux (douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, nausées), hématologiques et lymphatiques, psychiatriques (cauchemars, hallucinations, insomnie, irritabilité, anxiété, dépression) (14).

Les explorations fonctionnelles respiratoires représentent un complément utile dans le diagnostic et le suivi des pathologies respiratoires. Le diagnostic de l'asthme peut être renforcé par l'évaluation de l'obstruction bronchique et de sa réversibilité après l'administration d'un médicament bronchodilatateur ou par la démonstration d'une hyperréactivité bronchique (17, 18). Cette dernière peut se manifester par une bronchoconstriction en réponse à un test de provocation directe, suite à l'inhalation de méthacholine ou histamine.

La démonstration d'une bronchodilatation induite après l'inhalation d'un bêta2mimétique est particulièrement intéressante du fait de sa simplicité. Comme un nombre croissant d'études indique que l'administration de salbutamol à des enfants normaux entraîne une bronchodilatation significative (18, 19), il est nécessaire de comparer sujets asthmatiques

et témoins, pour différencier la réversibilité authentique d'une obstruction bronchique d'une levée du tonus bronchomoteur physiologique.

Le test de provocation bronchique par la méthacholine s'utilise en routine pour le diagnostic de l'hyperréactivité bronchique et fait partie des recommandations (20), mais aussi pour évaluer la sévérité de l'asthme ou la réponse au traitement antiinflammatoire de fond. La méthacholine est un dérivé de l'acétylcholine, un agent pharmacologique utilisé en pratique courante, qui agit sur les récepteurs muscariniques postganglionnaires innervés par le système parasympathique (21). La stimulation du nerf vague entraîne une libération d'acétylcholine responsable de l'activation des récepteurs muscariniques M_2 et M_3 au niveau du muscle lisse bronchique résultant en une bronchoconstriction (21-23). La méthacholine est plus stable que l'acétylcholine qui est rapidement détruite par les systèmes enzymatiques dans l'organisme et a donc une durée d'action plus longue. Elle induit une bronchoconstriction qui peut être responsable de symptômes transitoires comme dyspnée, sifflements, toux, douleur thoracique chez les patients ayant une hyperréactivité bronchique, céphalée ou vertige (20).

Le test de provocation bronchique par la méthacholine a une forte sensibilité, mais une moins bonne spécificité pour le diagnostic de l'asthme (24).

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

Il y a aussi des controverses concernant les paramètres spirométriques choisis pour décrire la présence d'une obstruction bronchique et sa réversibilité du fait des petits volumes pulmonaires par rapport aux adultes. Aurora et coll en 2004 a proposé l'utilisation du volume expiré maximal dans la première demi seconde ($VEM_{0,5}$) ou du volume expiré maximal dans la première 0,75 seconde ($VEM_{0,75}$) à la place du volume expiré maximal dans la première seconde (VEMS) à cause de la durée d'expiration brève et reflétant mieux le calibre bronchique (25). $VEM_{0,5}$ peut aussi être utilisé chez les enfants d'âge scolaire qui habituellement présentent des rapports VEMS sur CVF (capacité vitale forcée) plus élevés que chez les adultes.

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

En outre, le tonus bronchomoteur influence significativement les résultats de la spirométrie, même chez les jeunes enfants non asthmatiques non atopiques (18, 19, 26).

Des méthodes plus faciles, de courte durée, réalisées en ventilation spontanée, sans anesthésie, sont nécessaires chez les jeunes enfants peu coopérants. Telles méthodes sont la mesure de l'impédance respiratoire (Zrs) par la technique des oscillations forcées, la mesure de la résistance spécifique des voies aériennes (sRVA) par la pléthysmographie ou la capnographie, la mesure de la concentration de CO₂ dans le gaz expiré.

La technique des oscillations forcées permet d'obtenir des paramètres qui caractérisent la mécanique ventilatoire lors du cycle respiratoire, au cours du temps. Elle a été appliquée avec succès dans de nombreuses études incluant des enfants âgés de plus de 2 ans (27-30).

sRVA représente la résistance qui s'oppose au débit de l'air pour un volume pulmonaire donné. Cette mesure a été réalisée avec une bonne reproductibilité chez des enfants de plus de 2 ans d'âge (31-33).

Zrs et sRVA peuvent aussi être utilisées pour démontrer la présence d'une réponse positive à un bronchodilatateur ou un bronchoconstricteur.

VEMS dépend du calibre des voies aériennes et de la compliance de leur paroi (34). Il a été montré une altération du VEMS après l'inhalation de salbutamol chez les enfants atteints de mucoviscidose due à l'augmentation de la compliance des voies aériennes lors d'une expiration forcée (34). Contrairement, la résistance respiratoire obtenue par la technique des oscillations forcées (Rrs) s'améliore après salbutamol parce que cette méthode est effectuée en ventilation spontanée, étant moins influencée par les propriétés élastiques de la paroi bronchique. Mais des réponses significatives au salbutamol ont également été identifiées par Rrs et sRVA chez des enfants sains (18, 34), de sorte que les critères de réversibilité ne sont pas bien définis.

La capnographie peut aussi être proposée comme alternative car elle nécessite encore moins de coopération de la part de l'enfant que les méthodes précédentes. La forme du capnogramme, la concentration du CO₂ dans le temps, change lors d'une obstruction

bronchique, en raison de l'inhomogénéité de ventilation (35). Donc, elle donne des renseignements sur les inégalités du rapport ventilation – perfusion dans le poumon, pouvant être utilisée pour identifier la présence d'une bronchoconstriction aigue lors d'une crise d'asthme.

Il y a plusieurs facteurs qui peuvent influencer ces différents paramètres mesurés en respiration calme.

Par exemple, l'adduction réflexe de la glotte à l'expiration peut interférer avec la capacité de la Rrs, mesurée à l'expiration, d'identifier la présence d'une obstruction des voies aériennes et sa réversibilité au salbutamol chez les patients asthmatiques. De plus, Rrs est sous estimée par l'artefact des voies aériennes supérieures surtout chez les jeunes enfants et en présence d'une obstruction bronchique (29).

Concernant la mesure de sRVA en ventilation spontanée, la correction électronique existante sur les cabines commerciales pour compenser l'artefact thermique peut induire un biais par rapport à la mesure en halètement.

Pour la capnographie, le temps de réponse de l'appareil peut intervenir et influencer la mesure surtout chez les petits enfants qui présentent une polypnée comme symptôme cardinal pendant une crise d'asthme.

Les études présentées dans ce travail essayeront résoudre les différents biais induits par ces facteurs sur les trois techniques d'exploration de la fonction respiratoire. L'objectif principal sera l'amélioration du diagnostic de l'asthme chez le jeune enfant peu coopérant. Les objectifs secondaires seront: une meilleure identification des enfants asthmatiques, en particulier ceux justifiant d'un traitement; une meilleure compréhension de l'hyperréactivité bronchique et de son rôle dans la maladie asthmatique; une réduction de la morbidité de l'asthme; une réduction des traitements inutilement prescrits chez des sujets présentant des symptômes respiratoires mais non sensibles aux médicaments bêta2mimétiques.

2. IMPEDANCE MECANIQUE VENTILATOIRE

2.1 Description de la technique des oscillations forcées

La technique des oscillations forcées a été décrite pour la première fois par DuBois et coll en 1956 (36). Elle est utilisée en routine de notre équipe depuis plusieurs années (Pulmosfor, SEFAM, France) notamment chez le jeune enfant avec une bonne reproductibilité (29, 30, 37-39). Le matériel répond aux standards publiés par l'European Respiratory Society (40).

C'est une méthode non invasive, réalisée en ventilation spontanée, qui ne nécessite pas la coopération active du patient, donc très adaptée pour le jeune enfant. Par cette technique, de nombreux paramètres qui caractérisent la mécanique thoraco-pulmonaire peuvent être obtenus lors du cycle respiratoire, au cours du temps.

Des variations périodiques de pression sont appliquées au système respiratoire en utilisant un signal d'excitation sinusoïdal généré par un haut-parleur, à une fréquence supérieure à la fréquence ventilatoire, et le débit respiratoire résultant est mesuré. La fréquence utilisée doit être suffisamment élevée par rapport à la fréquence respiratoire du sujet et de ses principales harmoniques, habituellement comprise entre 4 et 48 Hz.

Les signaux de pression et de débit sont sinusoïdaux, de même fréquence, f , mais déphasés dans le temps de l'angle φ_{rs} . Si le débit est considéré comme référence, la pression transrespiratoire (P_{rs}) et le débit respiratoire (V'_{rs}) pourront être écrits:

$$P_{rs} = P_{rs0} \cdot \sin(\omega t + \varphi_{rs}) \quad [1]$$

$$V'_{rs} = V'_{rs0} \cdot \sin \omega t \quad [2]$$

où ω est la vitesse angulaire de la sinusoïde: $\omega = 2\pi f$

Le rapport complexe entre la pression et le débit représente l'impédance respiratoire, (Z_{rs}) (40), la force opposée par le système thoraco-pulmonaire au déplacement de l'air. Z_{rs} comprend tous les éléments résistifs, inertiels et élastiques du système thoraco-pulmonaire.

$$Z_{rs} = P_{rs} / V'_{rs} \quad [3]$$

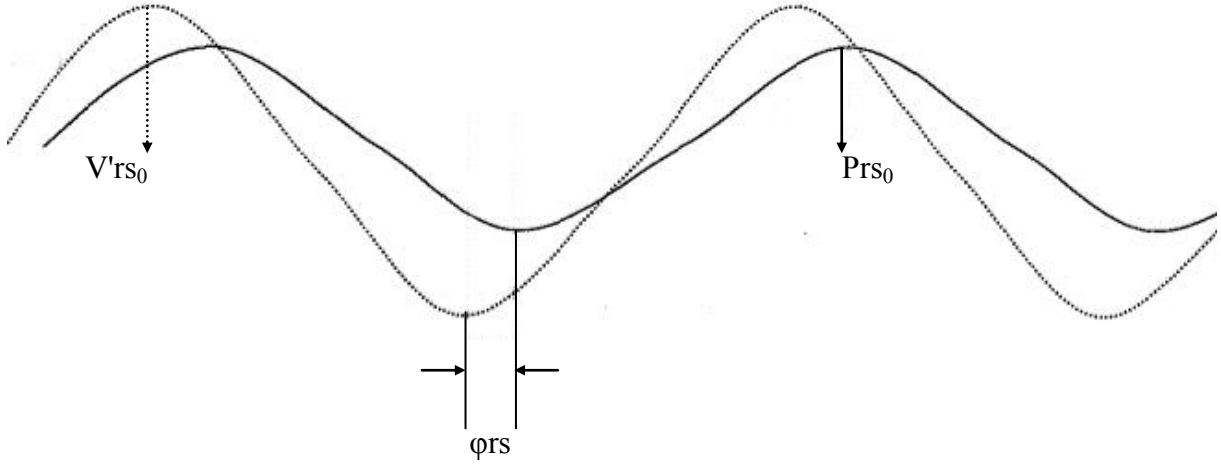


Figure no. 1: Courbes sinusoïdales de pression (*ligne pleine*) et de débit (*ligne pointillée*) et le déphasage entre ces courbes (ϕ_{rs}).

$$Z_{rs} = [P_{rs0} \cdot \sin(\omega t + \phi_{rs})] / (V'_{rs0} \cdot \sin \omega t) \quad [4]$$

$$Z_{rs} = (P_{rs0} / V'_{rs0}) \cdot (\sin(\omega t + \phi_{rs}) / \sin \omega t) \quad [5]$$

mais

$$Z_{rs0} = P_{rs0} / V'_{rs0} \quad [6]$$

$$\sin(\omega t + \phi_{rs}) / \sin \omega t = (\sin \omega t \cdot \cos \phi_{rs} + \cos \omega t \cdot \sin \phi_{rs}) / \sin \omega t \quad [7]$$

$$= \cos \phi_{rs} + \operatorname{tg} \omega t \cdot \sin \phi_{rs}$$

$$= \cos \phi_{rs} + j \cdot \sin \phi_{rs}$$

$$\text{où } j^2 = -1$$

donc, il résultera:

$$Z_{rs} = Z_{rs0} \cdot (\cos \varphi_{rs} + j \cdot \sin \varphi_{rs}) \quad [8]$$

Z_{rs} est composée de deux parties :

- ✓ une partie réelle, **la résistance respiratoire (R_{rs})** où la pression est en phase avec le débit

$$R_{rs} = Z_{rs} \cdot \cos \varphi_{rs} \quad [9]$$

R_{rs} décrit les propriétés résistives de tous les éléments du système respiratoire (42), des voies aériennes, du parenchyme pulmonaire et de la paroi thoracique (43).

- ✓ une partie imaginaire, **la réactance respiratoire (X_{rs})** où la pression est en quadrature de phase avec le débit

$$X_{rs} = Z_{rs} \cdot \sin \varphi_{rs} \quad [10]$$

X_{rs} reflète à basse fréquence d'excitation les propriétés élastiques du poumon, *l'élastance (E_{rs})*, et à haute fréquence, les propriétés inertielles du poumon, *l'inertance (I_{rs})* (44).

L'élastance (E_{rs}), l'inverse de la *compliance (C_{rs})*, représente la tendance du poumon à s'opposer à l'étirement ou à sa déformation, et à revenir à son volume de repos après l'arrêt de l'étirement. Les éléments responsables du recul élastique du poumon sont les fibres élastiques, d'élastine et collagène, qui se trouve dans les parois alvéolaires et bronchiques.

$$E_{rs} = 1 / C_{rs} = \Delta P / \Delta V \quad [11]$$

L'inertance (Irs), la relation entre la contrainte (ΔP) et l'accélération du volume qui en résulte (V''), représente l'énergie cinétique nécessaire pour augmenter le débit dans le système.

$$I_{rs} = \Delta P / V'' \quad [12]$$

Z_{rs} pourrait être aussi écrit en utilisant des nombres complexes:

$$Z_{rs} = R_{rs} + j \cdot X_{rs} \quad [13]$$

où $j^2 = -1$

Le module de Z_{rs} sera:

$$Z_{rs} = (R_{rs}^2 + X_{rs}^2)^{1/2} \quad [14]$$

Z_{rs} et le déphasage sont calculés en déterminant les coefficients de Fourier des signaux sinusoïdaux de pression et de débit (45).

2.2 Différentes techniques des oscillations forcées

Les variations périodiques de pression peuvent être appliquées aux deux niveaux du système respiratoire:

- ✓ directement au niveau de la bouche du sujet, technique appelée «*standard-generator*» (*SG*).
- ✓ au niveau de la paroi thoracique, autour de la tête du patient qui est entourée par une boîte en plexiglass, technique appelée «*head-generator* » (*HG*).

L'enfant assis, avec un pince-nez, respire calmement à travers un embout buccal avec un filtre antibactérien, connecté à un pneumotachographe Fleisch no 1. Avant la mesure, la ventilation est monitorée pendant une courte période au cours de laquelle on s'assure que le sujet respire calmement et régulièrement.

La mesure est réalisée ensuite pendant 30 à 45 secondes. Les mesures sont visualisées et celles non conformes aux critères de qualité (en particulier présence de la déglutition, fermeture de la glotte, fuite autour de l'embout buccal, mauvaise étanchéité du pince-nez, respiration irrégulière, hyperventilation (40)) sont éliminées.

Par la *technique SG*, le signal de pression est appliqué au niveau de l'ouverture des voies aériennes supérieures (P_{ao}). Le signal de débit résultant est mesuré également à la bouche (V'_{ao}) à l'aide d'un pneumotachographe. Donc, Z_{rSG} sera:

$$Z_{rSG} = P_{ao} / V'_{ao} \quad [15]$$

Mais une partie du débit mesuré (V'_j) se perdra par la vibration des voies aériennes extrathoraciques due à la déformabilité de leur paroi (46). Donc l'impédance mesurée (Z_{rSG}) dépendra de l'impédance de système thoraco-pulmonaire (Z_{rs}) et de l'impédance de ces paroi (Z_j). Z_j est mécaniquement en parallèle avec Z_{rs} . Les deux sont soumises à la même

différence de pression, $P_m - P_B$, où P_B est la pression atmosphérique et P_m est la pression mesurée (au niveau de la bouche).

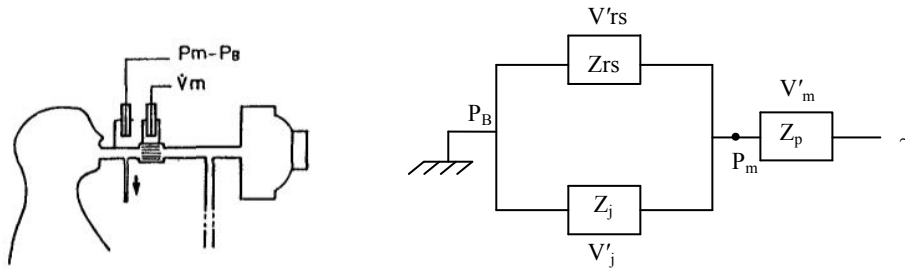


Figure no. 2: Mesure de l'impédance respiratoire par la méthode SG (« standard – generator »). P_B = pression atmosphérique; P_m = pression mesurée à la bouche; V'_m = débit mesuré par le pneumotachographe; Z_p = impédance du pneumotachographe; V'_j = débit au niveau des joues (des voies aériennes extrathoraciques); Z_j = impédance des joues

L'impédance mesurée au niveau de la bouche (Z_{rsSG}) sera:

$$1 / Z_{rsSG} = 1 / Z_{rs} + 1 / Z_j \quad [16]$$

donc:

$$Z_{rsSG} = Z_{rs} \cdot Z_j / (Z_{rs} + Z_j) \quad [17]$$

Par conséquence, ce shunt induit une sous-estimation de l'impédance ventilatoire. Cet artéfact déterminé par la vibration des parois des voies aériennes extrathoraciques est d'autant plus important que, physiologiquement, Z_{rs} est élevée par rapport à Z_j (29, 47), l'enfant est petit ou en présence d'une obstruction bronchique (29).

Il y a deux possibilités pour minimiser cet artéfact:

✓ Peslin et coll ont proposé en 1985 (48) *la technique HG*. Le signal de pression est appliqué autour de la tête du patient. Sa tête et le pneumotachographe ont été entourés par une boîte en plexiglass de 35 L et d'une épaisseur de 8 mm. La boîte était montée sur un caisson qui contenait le haut parleur et la partie électronique de l'appareil. Les deux parties de la boîte, avant et arrière, ont été reliées par des charnières. La partie arrière a été ouverte pour introduire la tête de l'enfant dedans. Un collier en mousse entourait le cou du patient et assurait l'étanchéité sans comprimer les voies aériennes supérieures. La paroi avant et la partie arrière de la boîte étaient fermées pendant les mesures.

Par cette technique, l'artefact est annulé parce que le signal s'applique d'une part et d'autre de la paroi des joues. Z_j est en parallèle avec l'impédance de pneumotachographe (Z_p) qui est très faible. Le débit qui entre dans le système respiratoire (V'_{rs}) représente la somme entre le débit mesuré (V'_m) et le débit qui correspond à la vibration des voies aériennes extrathoraciques (V'_j):

$$Z_{rs} = P_m / V'_{rs} \quad [18]$$

Mais :

$$V'_{rs} = V'_m + V'_j \quad [19]$$

Des équations [18] et [19], il résulte:

$$Z_{rs} = P_m / (V'_m + V'_j) \quad [20]$$

autrement écrit:

$$Z_{rs} = P_m / [V'_m \cdot (1 + V'_j / V'_m)] \quad [21]$$

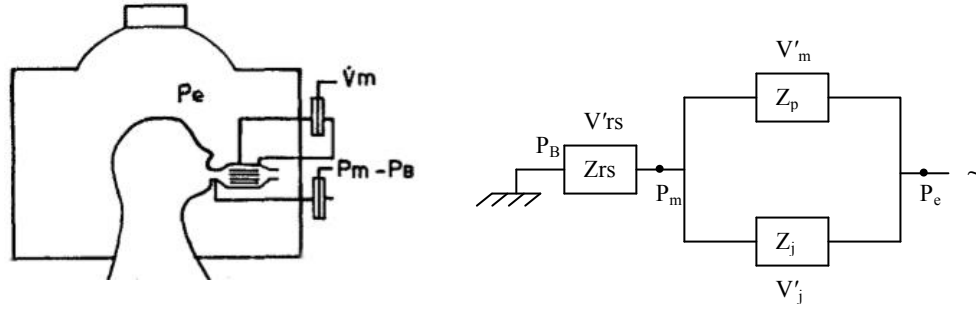


Figure no. 3: Mesure de l'impédance respiratoire par la méthode HG (« head – generator ») (48). P_B = pression atmosphérique; P_m = pression mesurée; V'_m = débit mesuré par le pneumotachographe; Z_p = impédance du pneumotachographe; V'_j = débit au niveau des joues (des voies aériennes extrathoraciques); Z_j = impédance des joues.

En utilisant l'égalité de la différence de pression à travers le pneumotachographe et la paroi des voies aériennes extrathoraciques:

$$P_m - P_B = Z_p \cdot V'_m = Z_j \cdot V'_j \quad [22]$$

d'où:

$$V'_j / V'_m = Z_j / Z_p \quad [23]$$

Des équations [21] et [23], il résulte:

$$Z_{rs} = (P_m / V'_m) \cdot (1 + Z_j / Z_p) \quad [24]$$

Mais l'impédance mesurée par cette technique (Z_{rsHG}) est:

$$Z_{rsHG} = P_m / V'_m \quad [25]$$

Des équations [24] et [25], il résulte que Z_{rsHG} sera:

$$Z_{rsHG} = Z_{rs} (1 + Z_p / Z_j) \quad [26]$$

Mais cette méthode nécessite un matériel encombrant et limite cette mesure à quelques laboratoires spécialisés.

✓ Si l'on s'intéresse à l'effet de l'inhalation d'un agent bronchomoteur, il est possible de contourner la difficulté par le calcul de *l'admittance respiratoire (Ars)*. La validité de cette solution a été montrée pour les tests de provocation bronchique par la méthacholine (49).

De l'équation [16], on voit donc que les variations de Z_{rsSG} induites par les agents bronchomoteurs sont affectées par Z_j , tout particulièrement en cas d'obstruction bronchique (48).

L'admittance respiratoire mesurée (A_m), la grandeur réciproque de Z_{rsSG} , s'exprime simplement en remplaçant dans l'équation [16]:

$$A_m = A_{rs} + A_j \quad [27]$$

où A_{rs} = admittance respiratoire

A_j = admittance des joues (des voies aériennes extrathoraciques)

Il est supposé que A_j n'est pas influencée par l'agent bronchomoteur et que seule A_{rs} varie entre condition de base (A_{rs1}) et après salbutamol (A_{rs2}). Il résultera:

$$A_{m1} = A_{rs1} + A_j \quad [28]$$

$$A_{m2} = A_{rs2} + A_j \quad [29]$$

d'où l'effet de l'agent bronchomoteur qui s'exprime simplement par:

$$A_{m2} - A_{m1} = A_{rs2} - A_{rs1} \quad [30]$$

En d'autres termes, les variations de la A_m reflètent uniquement celles de la A_{rs} et l'effet bronchomoteur mesuré est indépendant de l'artéfact des voies aériennes. La

validation de cette approche pourrait être faite en comparant les mesures de la Z_m et de la A_m à celles obtenues en appliquant les variations de pression autour de la tête décrites plus haut (50).

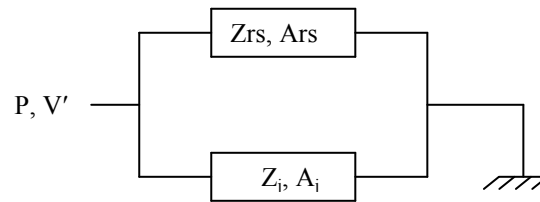


Figure no. 4: Mesure de l'impédance respiratoire par la méthode SG (« standard – generator ») (49). Schéma qui représente l'arrangement des impédances et des admittances respiratoires: P = pression mesurée au niveau de la bouche; V' = débit mesuré au niveau de la bouche; Z_{rs} = impédance respiratoire; A_{rs} = admittance respiratoire; Z_j = impédance des voies aériennes extrathoraciques; A_j = admittance des voies aériennes extrathoraciques

Concernant **le signal utilisé**, dans la littérature, la plupart des études font appel à un signal pseudo-aléatoire dont le spectre habituel est compris entre 4 et 48 Hz. Mais, l'utilisation d'un signal monofréquentiel permet d'optimiser le rapport signal – bruit.

Ainsi une fréquence de 8 Hz paraît suffisamment élevée par rapport à la fréquence ventilatoire du sujet et de ses principales harmoniques. C'est par ailleurs une fréquence suffisamment basse chez l'enfant pour minimiser l'artéfact de la paroi des voies aériennes supérieures (40), artefact qui sousstime habituellement l'impédance respiratoire.

2.3 Etudes cliniques utilisant la technique des oscillations forcées

2.3.1. Résistance respiratoire: à l' inspiration vs à l'expiration

2.3.1.1. Introduction

La technique des oscillations forcées est très adaptée pour les jeunes enfants étant réalisée en ventilation spontanée. Mais pendant la mesure, les voies aériennes supérieures peuvent influencer les résultats obtenus (47, 51). La glotte se rétrécit pendant l'expiration calme (52) par conséquent, la résistance respiratoire mesurée à l'expiration (R_{rs_e}) sera plus grande qu'à l'inspiration (R_{rs_i}) (51, 53, 54). La présence d'une obstruction bronchique aiguë accentuera en plus le rétrécissement de la glotte (55-57) influençant la R_{rs_e} .

Le but de cette étude a été de déterminer si la capacité de la Rrs calculée à l'expiration à diagnostiquer la présence d'une obstruction bronchique et sa réversibilité après l'inhalation d'un bronchodilatateur, est atténuée par rapport à son calcul à l'inspiration chez des enfants asthmatiques stables.

2.3.1.2. Matériel et méthodes

Population

Des enfants asthmatiques âgés de 4 à 11 ans ont été recrutés au Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants du CHU de Nancy. Les enfants inclus présentaient des symptômes et signes cliniques évocateurs d'asthme, tels que des épisodes répétés de sifflements ou de dyspnée, toux chronique ou à l'exercice. Les mesures ont été

réalisées en l'absence de traitement bronchodilatateur dans les 12 dernières heures. L'autorisation parentale et l'accord de l'enfant lui-même ont été obtenus le jour même de l'étude.

L'interrogatoire a compris: les antécédents personnels (eczéma, allergie alimentaire, rhinite et conjonctivite allergique, prick test) et familiaux d'asthme et d'atopie, les traitements reçus les jours précédents, les critères d'évaluation du contrôle de l'asthme selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).

L'atopie a été définie par un test cutané positif à un ou plusieurs pneumallergènes (acariens, moisissure, pollen de graminées et d'arbres, poils et phanères d'animaux). La réponse positive était déterminée par la présence d'une papule de plus de 3 mm après 15 minutes (58).

Les enfants témoins ont été recrutés dans les écoles maternelles et primaires de la région. Une lettre d'information, un questionnaire et un formulaire de consentement ont été remis aux familles au préalable. L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes EST III, CHU de Nancy.

Technique des oscillations forcées

Dans cette étude, la méthode HG à une fréquence de 8 Hz (Pulmosfor, SEFAM, France) a été utilisée, en conformité avec les recommandations de Task Force de European Respiratory Society (40). Cet arrangement a permis de décrire la Rrs au long du cycle respiratoire et la calculer séparément à l'inspiration (Rrs_i) et à l'expiration (Rrs_e).

Spirométrie

La mesure a été réalisée par des techniciennes ayant une grande habitude de la prise en charge des enfants pour l'exploration fonctionnelle, avec le spiromètre Masterscope Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany. Une période d'entraînement a permis à l'enfant de se

familiariser avec le matériel et la manœuvre ventilatoire. Deux types de courbes ont été obtenues: le spirogramme ou courbe volume/temps, et la courbe débit/volume. Les enfants ont fait au minimum trois manœuvres d'expiration forcée (habituellement cinq) et la courbe présentant la meilleure somme CVF + VEMS a été sélectionnée. Les paramètres CVF, VEMS, $VEM_{0,5}$ et DEMM (débit expiratoire maximal moyen) de cette courbe ont été retenus pour l'analyse.

Protocole

Le jour de l'étude, le sujet a été pesé et mesuré. L'examen clinique a compris l'auscultation cardiopulmonaire, la prise de la tension artérielle et la mesure de la saturation transcutanée en oxygène. Deux mesures d'oscillations forcées d'une durée de 30 à 45 secondes chacune et d'expiration forcée ont été obtenues à l'état de base, pour en évaluer la reproductibilité à moyen terme.

Les mesures ont été répétées 10 minutes après l'administration de deux bouffées de Salbutamol (Ventoline®, 100 µg par bouffée, Glaxo-SmithKline, Marly Le Roi, France) à l'aide d'une chambre d'inhalation (Nespacer, Astra France, Monts, France).

Analyse des données

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Systat 12 (Systat Software, Richmond, CA, USA). Les résultats ont été exprimés comme moyenne $\pm$ DS (déviation standard).

La moyenne des paramètres de deux mesures des oscillations forcées, Rrs_i et Rrs_e , et la meilleure valeur du VEMS à l'état de base ont été retenues pour analyse. La réversibilité après salbutamol pour chaque paramètre, $\Delta\%Rrs_i$, $\Delta\%Rrs_e$, $\Delta\%VEMS$, $\Delta\%VEM_{0,5}$, $\Delta\%DEMM$, a été exprimée en pourcentage de ce même paramètre à l'état de base.

La comparaison entre la fonction pulmonaire des enfants malades et sains a été réalisée en utilisant le test de t de Fisher et ANOVA si besoin. La valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme statistiquement significative.

La capacité de chaque paramètre à séparer les sujets asthmatiques et les sujets normaux a été testée aux différents niveaux de décision en calculant l'indice de Youden, Y , une combinaison de la sensibilité et de la spécificité. Y varie entre -1, pour un test nul, et +1, pour un test idéal (59). La formule de l'indice de Youden est:

$$Y = \text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1 \quad [31]$$

La valeur maximale de l'indice de Youden, $Y_{\max}$, la sensibilité, la spécificité et le seuil de variation correspondants ont été reportés pour chaque paramètre.

2.3.1.3. Résultats

Description de la population

78 enfants, 55 asthmatiques (34 garçons) et 23 témoins (10 garçons), âgés entre 4 et 11 ans, ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *tableau no. 1*. L'âge, le poids et la taille ont été similaires entre les deux groupes.

Parmi les enfants asthmatiques, 34 (62%) recevaient un traitement antiinflammatoire de fond. Ce traitement comprenait des corticostéroïdes inhalés seuls ($n = 7$) ou en association avec un bêta2-agoniste de longue durée ($n = 6$), un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ($n = 6$) ou avec les deux ($n = 8$). 7 patients avaient un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes seul.

20 patients (36%) présentaient un asthme non contrôlé et 35 (64%) un asthme contrôlé. 38 enfants asthmatiques (69%) étaient atopiques. Des antécédents d'asthme dans la famille de premier degré ont été retrouvés chez 18 patients (33%) et d'atopie chez 23 (42%).

A l'état de base, le z-score du VEMS a été plus diminué chez les asthmatiques que chez les témoins, mais sans signification statistique.

Tableau no. 1: Description de la population.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants (Garçons)	23 (10)	55 (34)	
Age (ans)	7,8 $\pm$ 1,8	8,1 $\pm$ 1.5	0,43
Poids (kg)	28 $\pm$ 18	27,5 $\pm$ 14	0,77
Taille (cm)	130 $\pm$ 14	129 $\pm$ 9	0,85
VEMS (z-score)	0,6 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 1.0	0,14

Fonction pulmonaire à l'état de base

Les valeurs de la spirométrie et des oscillations forcées à l'état de base sont rapportées dans le *tableau no. 2*, respectivement *no. 3*.

Le VEMS et le VEM_{0,5} ont été plus élevés chez les témoins que chez les asthmatiques, mais sans signification statistique. Seul le DEMM a été significativement plus diminué chez les asthmatiques que chez les témoins ($p = 0,001$).

Tableau no. 2: Les valeurs des paramètres de la spirométrie à l'état de base chez les enfants témoins et asthmatiques.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	23	55	
CVF (L)	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	0,49
VEMS (L)	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,4	0,47
VEM_{0,5} (L)	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,15
DEMM (L/s)	2,0 ± 0,7	1,6 ± 0,5	0,001

Concernant les paramètres des oscillations forcées, Rrs_i et Rrs_e ont été significativement plus augmentées à l'état de base chez les asthmatiques que chez les témoins ($p < 0,001$). Rrs a été statistiquement plus élevée à l'expiration qu'à l'inspiration chez les enfants sains, mais aussi chez les malades ($p < 0,001$). La différence entre Rrs à l'expiration et Rrs à l'inspiration, Rrs_{e-i}, a eu la tendance à être plus élevée chez les asthmatiques que témoins ($p = 0,07$).

Tableau no. 3: Les valeurs des paramètres des oscillations forcées à l'état de base chez les enfants témoins et asthmatiques.

* $p < 0,0001$ vs inspiration

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	23	55	
Rrs_i (hPa.s/L)	6,3 ± 1,7	8,8 ± 3,1	< 0,001
Rrs_e (hPa.s/L)	6,8 ± 2,0*	10,0 ± 3,9*	< 0,001
Rrs_{e-i} (hPa.s/L)	0,6 ± 0,8	1,2 ± 1,5	0,07

Les valeurs maximales de Y, $Y_{\max}$, ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour les paramètres de la spirométrie et des oscillations forcées à l'état de base, sont illustrés dans le *tableau no. 4*.

Les paramètres de la spirométrie à l'état de base ont présenté des $Y_{\max}$ très bas. Par conséquence, l'analyse de leur sensibilité – spécificité a été sans signification.

Concernant les oscillations forcées, à l'état de base, Rrs_e a présenté une meilleure $Y_{\max}$ que Rrs_i , 0,49 vs 0,46, et une meilleure spécificité, 0,87 vs 0,70. Par contre, la sensibilité a été meilleure pour Rrs_i , 0,76 vs 0,62.

Tableau no. 4: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour les paramètres de la spirométrie et des oscillations forcées, à l'état de base.

	$Y_{\max}$	Sensibilité	Spécificité	Seuil
VEMS	0,01	0,93	0,09	1,1 L
$VEM_{0,5}$	-0,01	0,94	0,04	0,8 L
DEMM	-0,04	0,00	0,96	2,8 L/s
Rrs_i	0,46	0,76	0,70	7 hPa.s/L
Rrs_e	0,49	0,62	0,87	8,6 hPa.s/L

Réponse au salbutamol

La variation après salbutamol a été significativement plus grande chez les malades par rapport aux témoins seulement pour le $VEM_{0,5}$ ($p < 0,004$, *tableau no. 5*). La réponse au salbutamol des autres paramètres spirométriques, $\Delta\%VEMS$ et $\Delta\%DEMM$, a été plus grande chez les asthmatiques que chez les témoins mais sans signification statistique ($p = 0,13$, respectivement, $p = 0,08$).

Tableau no. 5: La réponse au salbutamol des paramètres de la spirométrie.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	22	54	
$\Delta\%CVF$	$0,6 \pm 6$	$0,6 \pm 5,5$	0,96
$\Delta\%VEMS$	$2,9 \pm 6$	$5,9 \pm 8$	0,13
$\Delta\%VEM_{0,5}$	$4,7 \pm 6$	$11,8 \pm 10$	0,004
$\Delta\%DEMM$	15 ± 14	26 ± 26	0,08

Concernant les oscillations forcées, la réponse au salbutamol de la Rrs_i mais aussi de la Rrs_e a été significativement plus élevée chez les enfants asthmatiques que sains ($p = 0,006$, respectivement, $p = 0,003$, *tableau no. 6*). Par contre, la variation après salbutamol a été significativement plus élevée à l'inspiration qu'à l'expiration chez les enfants témoins et aussi chez les asthmatiques ($p \leq 0,002$).

En général, la réponse au salbutamol des asthmatiques tend à être plus grande que chez les enfants sains.

Tableau no. 6: La réponse au salbutamol des paramètres des oscillations forcées.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	20	53	
$\Delta\%Rrs_i$	-18 ± 11	-28 ± 15	0,006
$\Delta\%Rrs_e$	$-10 \pm 15^*$	$-23 \pm 16^*$	0,003

* $p \leq 0,002$ vs inspiration

Les valeurs maximales de Y, Y_{max} , ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil de variation correspondants sont illustrés dans le *tableau no. 7*.

Pour la spirométrie, les valeurs maximales de Y correspondent à une augmentation du $VEM_{0,5}$ de 12% ($Y = 0,45$), du DEMM de 20% ($Y = 0,28$) et du VEMS de 6% ($Y = 0,28$) après salbutamol.

Pour VEMS, le seuil qui correspond au $Y_{\max}$ a une bonne spécificité, 0,82, mais une mauvaise sensibilité, 0,43. Par contre, le seuil de la réponse au salbutamol qui correspond au $Y_{\max}$ pour le VEM0,5 a une meilleure spécificité, 0,95, mais une mauvaise sensibilité aussi, 0,49.

Concernant les oscillations forcées, $\Delta\%Rrs_e$ a présenté une meilleure $Y_{\max}$ que $\Delta\%Rrs_i$, 0,49 vs 0,37, une meilleure spécificité, 0,75 vs 0,65, mais une sensibilité similaire, 0,74 vs 0,72. Les seuils correspondants aux $Y_{\max}$ ont été une diminution de 15% pour Rrs_e et, respectivement de 19% pour Rrs_i , après salbutamol.

Tableau no. 7: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil de variation correspondants pour les paramètres de la spirométrie et des oscillations forcées.

	$Y_{\max}$	Sensibilité	Spécificité	Seuil (%)
$\Delta\%VEMS$	0,24	0,43	0,82	6
$\Delta\%VEM_{0,5}$	0,45	0,49	0,95	12
$\Delta\%DEMM$	0,28	0,56	0,73	20
$\Delta\%Rrs_i$	0,37	0,72	0,65	-19
$\Delta\%Rrs_e$	0,49	0,74	0,75	-15

2.3.1.4. Discussion

Cette étude montre que notre hypothèse initiale a été faussée. La capacité de la Rrs à différencier entre les enfants asthmatiques et témoins n'a pas été atténuée à l'expiration par rapport à l'inspiration. Contrairement, le calcul de la Rrs à l'expiration a amélioré l'abileté de la technique des oscillations forcées à identifier les enfants malades et sains.

Chez nos enfants, Rrs_e à l'état de base a été plus élevée que Rrs_i (*tableau no. 3*), comme démontré lors d'études précédentes (51, 53, 60).

Le débit ventilatoire à l'inspiration est différent du débit à l'expiration. Cette inégalité pourrait influencer le calcul de volume courant. Mais cet artefact a été pris en calcul dans notre procédure de numérisation de signal. La même procédure a été utilisée pendant la ventilation artificielle chez nourrissons par Gauthier et coll en 1998 (61) et chez adultes par Pelsin et coll en 1993 (62). Dans ces deux études, cette différence entre Rrs_e et Rrs_i n'a pas été retrouvée. Donc, la cause de cette différence entre Rrs en expiration et Rrs en inspiration n'est pas probablement due au volume pulmonaire, mais aux voies aériennes supérieures, et notamment à la glotte.

L'adduction de la glotte à l'expiration (60, 63) détermine l'augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures. En conséquence, une réponse similaire de la glotte chez les asthmatiques et témoins aurait tendance à atténuer la différence liée à la bronchoconstriction. Mais, il y a une différence plus élevée entre Rrs à l'expiration et Rrs à l'inspiration chez nos asthmatiques que chez nos témoins (*tableau no. 3*), différence qui n'est pas liée au degré de l'obstruction bronchique. Elle pourrait être due à la bronchoconstriction même, l'adduction de la glotte pouvant s'accroître à l'expiration. Dans notre étude comprenant des enfants asthmatiques stables, le rétrécissement de la glotte est directement lié à l'obstruction des voies aériennes. Des études précédentes chez des adultes présentant un asthme aiguë ou induit par un test de provocation à l'histamine, l'ont déjà démontré (55, 57, 64).

Rrs_e a présenté un Y_{max} plus élevé que Rrs_i ce qui suggère que l'abileté de séparer les patients des enfants sains a été renforcée à l'expiration. La spécificité a été aussi plus grande

pour Rrs_e , donc une meilleure identification des patients, moins de réponses fausses positives, que Rrs_i . Les seuils de ces deux paramètres obtenus avec notre arrangement ne peuvent pas être extrapolés aux autres variétés de technique des oscillations forcées. En général, Rrs présente des valeurs plus élevées par la méthode HG, quand les oscillations sont appliquées autour de la tête de l'enfant, que par la méthode standard, SG, quand elles sont appliquées au niveau de la bouche. L'artefact des voies aériennes supérieures a été annulé par la méthode HG ce qui a probablement accentué la différence entre expiration et inspiration pour Rrs .

Y_{max} a été plus élevé pour $\Delta\%Rrs_e$ que pour $\Delta\%Rrs_i$, $\Delta\%Rrs_e$ montrant une meilleure discrimination entre les enfants asthmatiques et sains, ainsi qu'une meilleure spécificité et sensibilité. L'explication est que la relaxation réflexe des adducteurs laryngés associée à la bronchodilatation a probablement renforcé l'amplitude de la réponse globale de l'asthme.

Dans notre étude, le seuil de variation qui correspond au Y_{max} pour $\Delta\%Rrs_e$ a été de -15%. Ce seuil est plus bas que celui de -30% rapporté par Callogero et coll en 2013 qui ont utilisé une variante de la méthode SG. Mais ce dernier a été estimé de l'intervalle de confiance à 95% des valeurs obtenues des sujets sains (65). Dans notre cas, le seuil a été obtenu par l'analyse de sensibilité et spécificité. Des autres auteurs ont montré des autres seuils pour $\Delta\%Rrs$ (40).

La plupart de nos enfants présentaient un asthme contrôlé et recevaient un traitement par corticoides inhalés qui probablement a amélioré l'obstruction bronchique basale. En plus, la dose de Salbutamol utilisée pour caractériser la réversibilité de l'obstruction a été de seulement 200 μg . Le tableau serait différent si les enfants présentaient une bronchoconstriction plus sévère ou la dose de salbutamol serait plus élevée.

Dans une autre étude conduite par Gobbi et coll en 2013 qui a inclut des patients ayant une BPCO, les auteurs montrent que la limitation de débit expiratoire pendant la respiration calme résulte en des grandes variations de la Rrs (66) qui exprime l'augmentation de l'impédance ventilatoire au niveau de « choke point » (67). Par conséquence, il est recommandé l'utilisation de la Rrs_i et pas de la Rrs_e . Mais ce contexte est totalement différent de notre étude.

La conclusion de notre étude a été que la capacité de la Rrs à séparer les enfants asthmatiques des enfants sains est accentuée à l'expiration en comparaison avec l'inspiration,

en utilisant les mesures à l'état de base mais en évaluant aussi la réponse au bronchodilatateur. Le mécanisme semble être une adduction de la glotte plus prononcée à l'expiration chez les enfants asthmatiques stables par rapport aux enfants témoins, ce qui renforce la différence entre les deux groupes pour Rrs_e à l'état de base et pour sa réponse au salbutamol. Ce mécanisme lié à l'expiration améliore la spécificité et semble faciliter l'identification des patients en diminuant le taux des réponses fausses négatives.

2.3.2. *Résistance respiratoire vs admittance respiratoire*

2.3.2.1. Introduction

Zrs obtenue par la méthode SG est sousestimée parce qu'une partie de débit se perd par la vibration des parois des voies aériennes supérieures, en déterminant un artefact. La présence d'une obstruction bronchique et sa réponse au bronchodilatateur sont aussi sous-estimées à cause de cet artefact (45, 47, 51).

L'artefact peut être évité par 2 modalités: en utilisant la méthode HG, où les oscillations de pression sont appliquées autour de la tête du sujet, Zrs mesurée étant indépendante de l'artefact (30, 48, 68); ou, si l'on s'intéresse à la réponse au bronchodilatateur, l'utilisation de l'admittance respiratoire (Ars), l'inverse de Zrs, parce que, pour le calcul de sa variation, Zrs des voies aériennes supérieures (Zj) s'annule (49).

Le premier objectif de cette étude a été de tester le rôle de l'artefact sur la capacité de la technique des oscillations forcées à détecter la présence d'une obstruction bronchique et sa réversibilité à la fréquence de 8 Hz, recommandée chez l'enfant (40, 69).

Le deuxième objectif a été de comparer la capacité de diagnostic de la technique des oscillations forcées par rapport à la spirométrie en identifiant les enfants asthmatiques et sains. Plus spécifiquement, le but a été de démontrer que la méthode HG a une meilleure valeur diagnostique que la méthode SG et que le calcul de la Ars améliore cette valeur en identifiant la réponse au bronchodilatateur.

2.3.2.2. Matériel et méthodes

La description de la population, de la spirométrie ainsi que du Protocole sont similaires à celles décrites dans l'étude précédente: « Résistance respiratoire: à l'inspiration vs à l'expiration »

Technique des oscillations forcées

Dans cette étude, les méthodes HG et SG ont été réalisées à une fréquence de 8 Hz (Pulmosfor, SEFAM, France). Les joues et le plancher buccal ont été soutenus par une technicienne durant la mesure par la méthode SG.

Analyse des données

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Systat 12 (Systat Software, Richmond, CA, USA). Les résultats ont été exprimés comme moyenne $\pm$ DS (déviation standard).

La moyenne de la Rrs et de la Xrs de deux mesures par la technique des oscillations forcées à l'état de base, ont été retenues pour analyse. Concernant les paramètres spirométriques, à l'état de base, le VEMS, le $VEM_{0,5}$ et le DEMM de la courbe débit-volume avec la meilleure somme CVF + VEMS ont été retenues pour analyse.

La réversibilité après salbutamol pour chaque paramètre, $\Delta\%Rrs$, $\Delta\%Ars$, $\Delta\%VEMS$, $\Delta\%VEM_{0,5}$, $\Delta\%DEMM$, a été exprimée en pourcentage de ce même paramètre à l'état de base. Une exception a été faite pour la réponse au salbutamol de Xrs, fréquemment proche de zéro, qui a été exprimée en pourcentage de la valeur de base de Zrs.

$\Delta\%Ars$ a été calculée en utilisant le module d'une grandeur complexe, la différence entre Ars après salbutamol et Ars à l'état de base, donc $\Delta\%Ars$ n'a pas de signe (50). Par conséquence, la direction du changement a été donnée par la Rrs et $\Delta\%Ars$ a été retenue pour analyse seulement quand elle était associée avec $\Delta\%Rrs$ négative (50).

La comparaison entre la fonction pulmonaire des enfants malades et sains a été réalisée en utilisant le test de t de Fisher et ANOVA si besoin. La valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme statistiquement significative.

La capacité de chaque paramètre à séparer les sujets asthmatiques et les sujets normaux a été testée aux différents niveaux de décision en calculant l'indice de Youden, Y. La valeur maximale de Youden, Y_{max} , la sensibilité, la spécificité et le seuil de variation correspondants ont été reportés pour chaque paramètre.

2.3.2.3. Résultats

Description de la population

85 enfants, 58 asthmatiques (36 garçons) et 27 témoins (12 garçons), âgés entre 4 et 11 ans, ont été inclus. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *tableau no. 8*. L'âge, le poids et la taille ont été similaires entre les deux groupes.

40 enfants asthmatiques (68%) étaient atopiques. Des antécédents d'asthme dans la famille au premier degré étaient retrouvés chez 19 patients (33%) et d'atopie chez 24 (41%).

28 enfants asthmatiques (48%) recevaient un traitement antiinflammatoire de fond comprenant des corticostéroïdes inhalés seuls ($n = 7$) ou en association avec un bêta2-agoniste de longue durée ($n = 6$), un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes ($n = 6$) ou avec les deux ($n = 9$). 7 patients (12%) avaient un antagoniste des récepteurs des leucotriènes seul. 20 patients (36%) présentaient un asthme non contrôlé et 38 (64%) un asthme contrôlé.

Le z-score du VEMS a été significativement plus diminué chez les asthmatiques que chez les témoins ($p < 0,05$).

Tableau no. 8: Description de la population.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants (Garçons)	27 (12)	58 (36)	
Age (ans)	7,9 ± 1,7	8,1 ± 1,5	0,70
Poids (kg)	28 ± 8	27 ± 5	0,51
Taille (cm)	131 ± 13	129 ± 10	0,47
VEMS (z-score)	0,7 ± 1,0	0,2 ± 1,0	0,046

Fonction pulmonaire à l'état de base

Les valeurs de la spirométrie et des oscillations forcées à l'état de base sont reportées dans le *tableau no. 9*, respectivement *no. 10* et *no. 11*.

Des mesures techniquement satisfaisantes ont été obtenues par la spirométrie chez tous les enfants, mais par les oscillations forcées à 8 Hz chez 57 asthmatiques et 22 témoins par SG et chez 55 asthmatiques et 23 témoins par HG. Certaines mesures ont dû être rejetées à cause de la respiration instable du sujet associée à un signal irrégulier qui ne permettait pas le calcul des différents paramètres.

Le $VEM_{0,5}$ et le DEMM ont été significativement plus élevés chez les témoins que chez les asthmatiques ($p = 0,02$ et, respectivement, $p = 0,0001$, *tableau no. 9*). Le VEMS a été plus diminué chez les asthmatiques que chez les témoins, mais sans signification statistique.

Tableau no. 9: Les valeurs des paramètres de la spirométrie à l'état de base chez les enfants témoins et asthmatiques.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	27	58	
CVF (L)	$2,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$	0,97
VEMS (L)	$1,8 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,4$	0,14
$VEM_{0,5}$ (L)	$1,4 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$	0,02
DEMM (L/s)	$2,1 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,5$	0,0001

Concernant les paramètres des oscillations forcées, par la méthode SG, Rrs a été plus élevée chez les enfants asthmatiques que chez les témoins mais sans signification statistique (*tableau no. 10*). Il n'y avait pas de différence significative ni pour Xrs entre les enfants sains et asthmatiques.

Tableau no. 10: Les valeurs des paramètres des oscillations forcées par la méthode SG à l'état de base chez les enfants témoins et asthmatiques.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	22	57	
Rrs (hPa.s/L)	5,4 ± 1,3	5,9 ± 1,4	0,20
Xrs (hPa.s/L)	-1,3 ± 0,6	-1,0 ± 0,6	0,07

Par contre, par la méthode HG, Rrs a été significativement plus élevée chez les enfants asthmatiques que chez les témoins ($p < 0,0001$, *tableau no. 11*). Xrs a été plus négative chez les enfants malades que sains mais sans signification statistique.

Tableau no. 11: Les valeurs des paramètres des oscillations forcées par la méthode HG à l'état de base chez les enfants témoins et asthmatiques.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	23	55	
Rrs (hPa.s/L)	6,6 ± 1,8	9,4 ± 3,4	< 0,0001
Xrs (hPa.s/L)	0,1 ± 0,4	-0,02 ± 0,5	0,36

Les valeurs maximales de Y, $Y_{\max}$, ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour les différents paramètres à l'état de base sont illustrés dans les *tableaux no. 12 et 13*.

A l'état de base, les valeurs maximales de Y ont été proches de zéro pour tous les paramètres de la spirométrie ainsi que pour la Xrs par la méthode HG.

Tableau no. 12: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour les paramètres de la spirométrie à l'état de base.

	$Y_{\max}$	Sensibilité	Spécificité	Seuil
VEMS	0,01	0,93	0,07	1,1 L
VEM_{0,5}	0,0	0,0	1,0	2,7 L
DEMM	-0,07	0,0	0,93	3,0 L/s

Parmi les paramètres des oscillations forcées, à l'état de base, Rrs par la méthode HG a présenté le meilleur $Y_{\max}$, 0,45, avec une bonne spécificité, 0,96, mais sensibilité médiocre, 0,49 (tableau no. 13).

Par la méthode SG, Rrs a présenté un $Y_{\max}$ plus diminué en comparaison avec la méthode HG, 0,31 vs 0,45, ainsi qu'une spécificité plus diminuée, 0,59 vs 0,96, mais une sensibilité meilleure, 0,72 vs 0,49 (tableau no. 13). Par contre, Xrs par la méthode HG a eu un meilleur $Y_{\max}$, 0,28 vs 0,03, avec une meilleure sensibilité, 0,91 vs 0,07, que par la méthode SG.

Tableau no. 13: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour les paramètres des oscillations forcées par les méthodes SG et HG à l'état de base.

		$Y_{\max}$	Sensibilité	Spécificité	Seuil
SG	Rrs	0,31	0,72	0,59	5,2 hPa.s/L
	Xrs	0,28	0,91	0,36	-1,5 hPa.s/L
HG	Rrs	0,45	0,49	0,96	9,0 hPa.s/L
	Xrs	0,03	0,07	0,96	0,7 hPa.s/L

Réponse au salbutamol

La variation après salbutamol a été significativement plus grande chez les malades par rapport aux témoins pour $VEM_{0,5}$ et DEMM ($p = 0,002$, respectivement $p = 0,035$, tableau no. 14). La réponse au salbutamol du VEMS a été aussi plus élevée chez les asthmatiques que chez les témoins mais sans signification statistique ($p = 0,07$).

Tableau no. 14: La réponse au salbutamol des paramètres de la spirométrie.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	26	57	
$\Delta\%VEMS$	$2,8 \pm 5,3$	$6,1 \pm 8,5$	0,07
$\Delta\%VEM_{0,5}$	$4,6 \pm 6,0$	$11,8 \pm 10$	0,002
$\Delta\%DEMM$	14 ± 15	26 ± 26	0,035

Concernant les oscillations forcées, par la méthode SG, seulement la réponse au salbutamol de la Ars a été significativement plus élevée chez les enfants asthmatiques que sains ($p = 0,014$, tableau no. 15). La variation après salbutamol de la Rrs et de la Xrs n'a pas été statistiquement différente entre les enfants asthmatiques et témoins.

Tableau no. 15: La réponse au salbutamol des paramètres des oscillations forcées par la méthode SG.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	20	53	
$\Delta\%Rrs$	-11 ± 12	-13 ± 19	0,62
$\Delta\%Xrs$	5 ± 5	7 ± 10	0,40
Nombre d'enfants	19	43	
$\Delta\%Ars$	19 ± 17	31 ± 16	0,014

Par la méthode HG, la réponse au salbutamol de la Rrs et aussi de la Ars ont été significativement plus importantes chez les enfants asthmatiques que chez les témoins ($p = 0,002$, respectivement $p = 0,017$, tableau no. 16). La variation après salbutamol de la Xrs a été légèrement plus élevée chez les enfants malades que sains mais sans signification statistique.

En général, la réponse au salbutamol des asthmatiques tend à être plus importante que chez les enfants sains.

Tableau no. 16: La réponse au salbutamol des paramètres des oscillations forcées par la méthode HG.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants	21	53	
$\Delta\%Rrs$	-14 ± 12	-25 ± 14	0,002
$\Delta\%Xrs$	1 ± 5	2 ± 4	0,43
Nombre d'enfants	17	50	
$\Delta\%Ars$	24 ± 18	42 ± 30	0,017

Les valeurs maximales de Y, $Y_{\max}$, ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour la réponse au salbutamol des différents paramètres sont illustrés dans les *tableaux no. 17 et 18*.

Pour les paramètres spirométriques, $\Delta\%VEM_{0,5}$ a présenté le meilleur $Y_{\max}$, 0,46, avec une très bonne spécificité, 0,96, mais une faible sensibilité, 0,50, pour un seuil de 12% d'augmentation après salbutamol (*tableau no. 17*). $Y_{\max}$ pour $\Delta\%VEMS$ et $\Delta\%DEMM$ a présenté des valeurs similaires, 0,28 respectivement 0,29, avec une spécificité similaire, 0,85, respectivement 0,73, et une mauvaise sensibilité, 0,44, respectivement 0,56.

Tableau no. 17: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour la réponse au salbutamol des paramètres de la spirométrie.

	$Y_{\max}$	Sensibilité	Spécificité	Seuil (%)
$\Delta\%VEMS$	0,28	0,44	0,85	6
$\Delta\%VEM_{0,5}$	0,46	0,50	0,96	12
$\Delta\%DEMM$	0,29	0,56	0,73	20

Concernant les oscillations forcées, le meilleur $Y_{\max}$ a été présenté par $\Delta\%Ars$ par la méthode SG, 0,47, avec une bonne spécificité, 0,84, et une sensibilité moyenne, 0,63, pour un seuil de 25% d'augmentation après salbutamol (*tableau no. 18*). $\Delta\%Rrs$ a présenté un $Y_{\max}$ à

0,35 avec une bonne spécificité, 0,86, mais une faible sensibilité, 0,49 pour un seuil de 20% de diminution après salbutamol.

Par la méthode HG, $\Delta\%Rrs$ a présenté le plus élevé Y_{max} , 0,44, avec une bonne sensibilité, 0,79, et spécificité moyenne, 0,65, pour une diminution de 13% après le salbutamol (tableau no. 18). $\Delta\%Ars$ a présenté un Y_{max} à 0,41, avec une spécificité et une sensibilité similaires, à 0,71 respectivement 0,70 pour un seuil de 25% d'augmentation après salbutamol.

$\Delta\%Xrs$ a présenté une faible capacité diagnostique par les deux méthodes des oscillations forcées à 8 Hz, SG ou HG, son Y_{max} étant à 0,28, respectivement 0,13, avec une spécificité à 0,71, respectivement 0,50, et une sensibilité faible à 0,57, respectivement 0,62 (tableau no. 18). Le seuil de variation de $\Delta\%Xrs$ par la méthode SG a été de 6% d'augmentation après salbutamol et de 1% par la méthode HG.

Tableau no. 18: Les valeurs maximales de Y ainsi que la sensibilité, la spécificité et le seuil correspondants pour la réponse au salbutamol des paramètres des oscillations forcées par les méthodes SG et HG à 8 Hz.

		Y_{max}	Sensibilité	Spécificité	Seuil (%)
SG	$\Delta\%Rrs$	0,35	0,49	0,86	-20
	$\Delta\%Xrs$	0,28	0,57	0,71	6
	$\Delta\%Ars$	0,47	0,63	0,84	25
HG	$\Delta\%Rrs$	0,44	0,79	0,65	-13
	$\Delta\%Xrs$	0,13	0,62	0,50	1
	$\Delta\%Ars$	0,41	0,70	0,71	25

Au total, le classement des paramètres par Y_{max} , donc en fonction de leur valeur diagnostique, par ordre décroissant, serait $\Delta\%Ars$ par SG à 8 Hz, $\Delta\%VEM_{0,5}$ et $\Delta\%Rrs$ par HG à 8 Hz. Toutes les valeurs de Y_{max} sont proches les unes des autres, mais chacune présente un pattern différent de sensibilité – spécificité: une excellente spécificité mais plus faible sensibilité pour $\Delta\%VEM_{0,5}$, une bonne sensibilité et faible spécificité pour $\Delta\%Rrs$, une bonne spécificité mais une faible sensibilité pour $\Delta\%Ars$.

2.3.2.4. Discussion

Les symptômes de l'asthme infantile sont peu spécifiques et l'interrogatoire des parents souvent difficile. Des méthodes objectives de mesure de la fonction respiratoire peuvent aider pour l'évaluation d'une obstruction bronchique, notamment celles qui impliquent une coopération minimale de la part du sujet, et donc idéales pendant l'enfance. La mesure du VEMS représente le gold standard pour l'évaluation d'une obstruction bronchique, mais des mesures fiables ne sont généralement possibles qu'à partir de 6 ans. La méthode des oscillations forcées est une alternative, particulièrement chez le petit enfant à partir de 3 ans, étant non invasive et nécessitant peu de coopération. La capacité des oscillations forcées à détecter la présence d'une obstruction bronchique a été précédemment démontrée (28, 70).

Chez nos enfants, à l'état de base, parmi les paramètres spirométriques, seuls le $VEM_{0,5}$ et le DEMM étaient significativement différents entre asthmatiques et témoins (*tableau no. 8*), mais pas le VEMS ni les paramètres des oscillations forcées mesurés par la méthode SG (*tableau no. 9*). En fait, la valeur discriminative la plus élevée a été présentée par la Rrs obtenue par la méthode HG (*Tableau no. 10*).

Rrs mesurée par la méthode SG est sousestimée à cause de l'artefact des voies aériennes supérieures même si les joues et le plancher buccal sont maintenus. Cette sous-estimation s'accroît lors d'une obstruction bronchique, surtout aux fréquences élevées (30, 47, 68).

Dans notre étude, à l'état de base, Rrs n'était pas statistiquement différente entre les enfants asthmatiques et sains par la méthode SG. Nos patients étaient déjà diagnostiqués comme asthmatiques par un pneumopédiatre et se sont présentés pour une exploration fonctionnelle de routine. La plupart d'entre eux présentaient un asthme contrôlé, 64%, et 60% d'eux avaient un traitement anti-inflammatoire de fond. Tous les enfants étaient asymptomatiques au moment de l'exploration fonctionnelle respiratoire, donc cliniquement stables. Dans l'étude conduite par Vu et coll (28), les enfants asthmatiques présentaient une Rrs statistiquement plus élevée et une Xrs plus négative que les enfants sains, mais les mesures ont été faites au décours d'une exacerbation aiguë. Ducharme et coll ont aussi montré une élévation de la Rrs pendant une crise (27). Généralement, dans l'asthme stable, à l'état de

base, ces différences statistiques ne se voient pas. Rrs était aussi comparable entre les enfants asthmatiques et sains dans l'étude de Thamrin et coll qui ont utilisé une technique similaire à la méthode SG (58).

La méthode HG peut être utilisée pour minimiser l'artefact déterminé par la vibration des parois des voies aériennes supérieures (30, 48, 68). Rrs obtenue par cette méthode à l'état de base a été significativement plus large chez les enfants malades que sains (*tableau no. 10*).

Xrs n'a pas été statistiquement différente entre les patients et les témoins à l'état de base (*tableaux no. 9 et 10*), mais sa valeur diagnostique a été meilleure par la méthode SG par rapport à HG (*tableau no. 15*). Ni la réponse au salbutamol de la Xrs n'a été différente entre les enfants asthmatiques et sains (*tableaux no. 12 et 13*), mais $Y_{\max}$ a été plus élevé par la méthode SG que HG (*tableau no. 17*). La réactance des parois des voies aériennes supérieures a une importante composante élastique. Elle est presque éliminée par la méthode HG où la réactance, en principal inertielle, est moins sensible à l'obstruction des voies aériennes (71). Par la méthode SG, la réactance respiratoire devient plus négative en présence de l'obstruction bronchique à cause de l'artefact des voies aériennes. Plusieurs études (72, 73) ont montré que la surface sous la courbe de la réactance améliore la valeur diagnostique de Xrs mais elle ne peut pas être calculée avec notre arrangement qui utilise un signal unique d'excitation.

La réponse au salbutamol de la Rrs, obtenue par la méthode HG, a été significativement plus élevée chez les asthmatiques par rapport aux témoins (*tableau no. 13*) et elle a présenté une meilleure valeur diagnostique que la méthode SG (*tableau no. 17*). Dans une étude précédente, Thamrin et coll en 2007 ont aussi montré qu'il n'y avait pas de différence statistique entre les enfants asthmatiques et sains pour $\Delta\%Rrs$ obtenue par une variante de la méthode SG (58). Donc, la méthode HG améliore la capacité de la technique des oscillations forcées de séparer les enfants malades des sains. Mais l'appareil nécessaire est assez encombrant ce qui pourrait être difficile d'accepter par les enfants (ce qui est faux parce que dans notre étude tous les enfants ont tous réalisé cette mesure de façon reproductible). Donc, cette méthode ne s'est pas répandue et est restée limitée à quelques laboratoires spécialisés.

L'artefact des voies aériennes supérieures peut être atténué, surtout quand on étudie les changements de tonus bronchomoteur, par le calcul de $\Delta\%Ars$. L'avantage de son utilisation a été pour la première fois montré par Farré en 1999. Dans son étude, la différence entre $\Delta\%Ars$ par la méthode SG et HG a été minimisée durant un test de provocation bronchique par la méthacholine (49). Durant un autre test de provocation bronchique par adenosine monophosphate, Simpson et coll en 2012 ont montré que $\Delta\%Ars$ a présenté une meilleure sensibilité en comparaison avec $\Delta\%Rrs$ (74).

$\Delta\%Ars$ obtenue par la méthode SG a été significativement différente entre nos enfants malades et ceux sains, mais pas $\Delta\%Rrs$. Notre étude confirme l'étude conduite par Nguyen et coll réalisée en 2007 qui ont montré que la réponse au salbutamol de la Rrs, et pas de la Ars, a été plus diminuée, donc sousestimée par la méthode SG par rapport à la méthode HG chez les enfants asthmatiques (50). L'utilisation de la Ars chez les enfants préscolaires n'a montré aucune amélioration par rapport à la Rrs concernant la réponse au salbutamol. Dans la même étude, la réponse de la Rrs chez les enfants asthmatiques a été plus basse que chez les témoins, mais pas de la Ars (74).

Notre étude, comme des autres études précédentes, montre que $\Delta\%Ars$ améliore l'évaluation de la réversibilité de l'obstruction bronchique et, en plus, l'évaluation de tonus bronchomoteur chez enfants.

Les meilleurs paramètres des oscillations forcées qui ont différencié entre patients et témoins ont été $\Delta\%Ars$ par la méthode SG, suivie par $\Delta\%Rrs$ par la méthode HG. Les valeurs seuil obtenues sont différentes de celles rapportées dans une autre étude qui a utilisé une variante de la méthode SG mais les seuils ont été calculés de l'intervalle de confiance à 95% d'une population des enfants sains (74) et pas de l'analyse de sensibilité – spécificité comme dans notre cas.

Le simple calcul de la Ars est une alternative de minimiser le shunt traduit par la vibration de la paroi des voies aériennes supérieures et à l'application des variations de la pression autour de la tête de l'enfant, appareil assez lourd, difficilement accepté par les enfants. L'utilisation de la Ars est particulièrement intéressante du fait que sa variation n'est pas influencée par ce shunt, donc elle reflétera plus précisément le degré de réversibilité de l'obstruction bronchique. Son intérêt théorique est d'améliorer la détection des modifications induites par les tests de provocation bronchique (49), Ars permettant une estimation non

biaisée des modifications mécaniques globales du système respiratoire (49), c'est-à-dire qu'elle est déterminée par l'ensemble des propriétés résistives, élastiques et inertielles du poumon (50). $\Delta\%Rrs$ devrait être un paramètre très sensible pour mettre en évidence une maladie respiratoire.

Un facteur qui pourrait biaiser les résultats est le fait que $\Delta\%Rrs$ est un nombre positif étant le module d'un paramètre complexe. Dans le calcul de $\Delta\%Rrs$, seulement les patients qui ont présenté une diminution de la Rrs après l'inhalation de salbutamol ont été inclus (50). Cette procédure a éliminé quelques sujets. Mais $\Delta\%Rrs$ sans la diminution de la Rrs ne peut pas être considérée comme une réponse négative. Hantos et coll ont recommandé l'utilisation de la Zrs dans la place de la Rrs , Zrs étant un paramètre plus physiologique (75). Mais en calculant la réponse au bronchodilatateur de la Zrs , l'impédance des voies aériennes supérieures ne s'annule pas, étant en parallèle avec Zrs . Dans notre étude, la valeur diagnostique de la Zrs a été équivalente à celle de la Rrs . La théorie montre que $\Delta\%Rrs$ est indépendante de l'artefact des voies aériennes supérieures parce que l'admittance respiratoire et celle des voies aériennes supérieures sont en série. Par conséquence, la dernière est annulée quand on calcule la différence entre le salbutamol et l'état de base (50), à condition que l'agent utilisé pour le test de provocation bronchique n'altère pas les propriétés mécaniques des voies aériennes supérieures, comme c'est le cas pour les substances muscariniques ou bêta-mimétiques.

Les paramètres de la spirométrie à l'état de base ont montré des valeurs assez dispersées autant pour les patients que pour les témoins, sans pouvoir différencier entre les deux populations, ayant des Y_{max} très bas. Par conséquence, l'analyse de leur sensibilité – spécificité et les discrédances entre le VEMS et le DEMM sont probablement sans signification.

La réponse au salbutamol évaluée par la spirométrie a présenté des Y_{max} de la même magnitude que celle des paramètres des oscillations forcées. Y_{max} de $\Delta\%VEM_{0.5}$ a été équivalent au Y_{max} de $\Delta\%Rrs$ obtenue par la méthode HG ou au Y_{max} de $\Delta\%Rrs$ par la méthode SG. $\Delta\%VEM_{0.5}$ a différencié les enfants asthmatiques des témoins mieux que $\Delta\%VEMS$ (tableau no. 17), ce qui a été montré aussi dans d'autres études qui ont inclus des jeunes enfants (25). La spécificité correspondante de $\Delta\%VEM_{0.5}$ a été plus élevée que celle de tout paramètre des oscillations forcées indiquant un taux de réponses faux positifs très faible.

La spirométrie débute par une inspiration profonde, une manœuvre qui produit le relâchement de muscle lisse precontracté des voies aériennes des adultes sains (76-79). Chez nos enfants sains, l'effet significatif de salbutamol sur la Rrs – mais pas sur la spirométrie – a été un bon indicateur du tonus bronchomoteur à l'état de base, qui est apparent lors de la respiration calme, mais réinitialisé transitoirement par l'inspiration profonde. Cette inspiration, caractéristique pour la spirométrie, produit moins de relâchement de muscle lisse des voies aériennes chez les asthmatiques que chez les témoins (76, 79). Par conséquent, la spirométrie devrait avoir une spécificité plus élevée que les oscillations forcées à cause de la bronchodilatation qu'elle induit chez les témoins, mais pas chez les patients.

La conclusion de notre étude a été que les paramètres des oscillations forcées mesurés à une fréquence de 8 Hz par la méthode SG ne réussissent pas à séparer les enfants asthmatiques des témoins à cause de l'artefact des voies aériennes supérieures. $\Delta\%A_{rs}$ améliore la différenciation entre les patients et les enfants sains, similaire à $\Delta\%R_{rs}$ par la méthode HG. La spécificité plus élevée de la réponse au salbutamol du $VEM_{0.5}$ par rapport à la Rrs est probablement due à la bronchodilatation liée à l'inspiration profonde de la spirométrie.

3. RESISTANCE SPECIFIQUE DES VOIES AERIENNES

3.1 Description de la mesure de la sRVA par la pléthysmographie

La plethysmographie corporelle totale a été décrite pour la première fois par DuBois en 1956 (80). Cette méthode repose sur la loi de Boyle-Mariotte: à température constante, la pression d'un gaz varie de façon inversement proportionnelle avec son volume. Un pléthysmographe permet donc de mesurer des variations de volume de gaz, alvéolaire notamment, lorsque celui-ci est comprimé ou détendu. Il y a trois types de pléthysmographe: volumétrique, débitmétrique et barométrique. Ce dernier est le plus fréquemment utilisé et présente:

- ✓ un pneumotachographe qui mesure le débit de l'air au niveau de la bouche (V')
- ✓ un capteur de pression pour mesurer les variations de pression au niveau de la bouche
- ✓ un capteur de pression qui mesure la pression dans la cabine. Une fois calibré à l'aide d'une seringue de 100 mL par exemple, ce signal reflète les variations de volume dans le pléthysmographe, notamment celles résultant de la respiration (ΔV_{box}).

Mesure de la résistance spécifique des voies aériennes

Lorsqu'un sujet respire spontanément dans un pléthysmographe, ΔV_{box} , exprimant la compression du gaz alvéolaire, est déterminé par la pression alvéolaire (P_{alv}) et la compliance du gaz alvéolaire (C_g), généralement assimilé au volume gazeux thoracique (VGT). Autrement dit:

$$\Delta V_{\text{box}} = P_{\text{alv}} \cdot C_g \quad [31]$$

La pression alvéolaire est donnée par la relation:

$$P_{\text{alv}} = \text{RVA} \cdot V' \quad [32]$$

et la compliance du gaz par la relation:

$$C_g = \text{VGT} / P_B \quad [33]$$

où P_B = la pression atmosphérique, au niveau de la bouche

Des équations [31], [32] et [33], il résulte:

$$\Delta V_{\text{box}} = \text{RVA} \cdot V' \cdot \text{VGT} / P_B \quad [34]$$

Donc,

$$\text{RVA} \cdot \text{VGT} = P_B \cdot \Delta V_{\text{box}} / V' \quad [35]$$

Mais

$$\text{RVA} \cdot \text{VGT} = \text{sRVA} \quad [36]$$

Des équations [35] et [36], il résulte :

$$\text{sRVA} = P_B \cdot \Delta V_{\text{box}} / V' \quad [37]$$

Le produit $\text{RVA} \cdot \text{TGV}$ est la *résistance spécifique des voies aériennes*, autrement dit la résistance qui s'oppose au débit de l'air pour un volume pulmonaire donné.

Elle représente la pente, calculée par régression linéaire, de la courbe ΔV_{box} vs V' (figure no. 5).

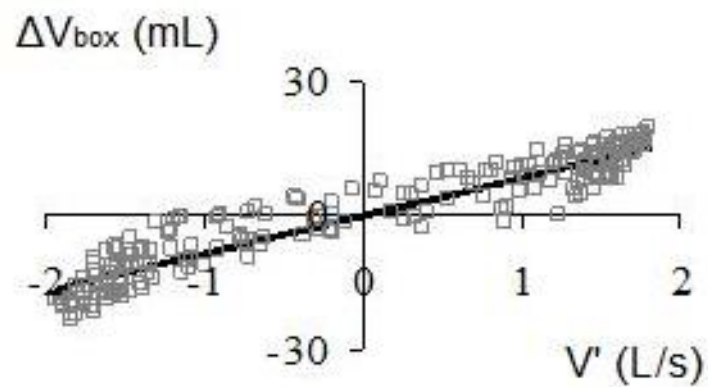


Figure no. 5: Le calcul de la sRVA (*la ligne noire*), la pente de la courbe ΔV_{box} vs V' .

Chez les sujets coopérants, la mesure pourrait être complétée par une deuxième étape, en obtenant le VGT pendant que l'enfant fait des efforts respiratoires durant l'occlusion de ses voies aériennes à l'aide d'un obturateur fermé. On obtiendra aussi la RVA:

$$\text{RVA} = \text{sRVA} / \text{VGT} \quad [38]$$

3.2 Etude clinique utilisant la mesure de la résistance spécifique des voies aériennes

3.2.1. sRVA: mesure *par halètement* vs mesure *en ventilation spontanée*

3.2.1.1. Introduction

La résistance spécifique des voies aériennes peut être utilisée pour identifier la présence d'une obstruction bronchique et sa réversibilité après bronchodilatateur. Sa mesure réalisée en ventilation spontanée ($sRVA_v$) est très attractive surtout chez le jeune enfant peu coopérant (18, 31, 81-87). Mais l'estimation de la pression alvéolaire par la variation de volume (ou pression) de la cabine (ΔV_{box} ou ΔP_{box}) est biaisée par l'artefact thermique. Cet artefact est lié au réchauffement et humidification de l'air à l'inspiration, son refroidissement et condensation à l'expiration. Il influence ainsi la relation ΔV_{box} vs débit (V').

L'artefact peut être contourné par le conditionnement de l'air respiré à la température corporelle, à la pression atmosphérique et sa saturation en vapeurs d'eau (conditions BTPS) (88) à l'aide d'un appareil. Mais cet arrangement est assez encombrant et favorise la colonisation bactérienne. Donc il a été éliminé des pléthysmographes modernes.

Une autre solution est la compensation BTPS électronique qui existe sur les pléthysmographes commerciaux (82, 89-91). Son principe est basé sur l'hypothèse que la composante thermique du ΔV_{box} est en phase avec le volume courant (92). Mais les changements de température et d'humidité de l'air dans les voies aériennes ne sont pas instantanés. Ils sont légèrement déphasés par rapport au volume, l'artefact thermique ayant une composante en phase avec le débit (93, 94). Donc, la composante thermique du ΔV_{box} va biaiser la sRVA si elle n'est pas électroniquement compensée. Il y a plusieurs études qui

montrent des difficultés concernant cette méthode de correction pendant les mesures réalisées chez les enfants et les nourrissons (90, 91, 95, 96).

Une autre possibilité pour minimiser l'artefact thermique est de réaliser cette mesure en halètement ($sRVA_h$). Durant l'halètement, les changements thermiques sont minimales (94) et la composante mécanique du ΔV_{box} est amplifiée par la grande amplitude du V' . Mais l'halètement doit être réalisé à une fréquence suffisamment élevée, > 2 Hz, et régulière, avec un niveau de fin d'expiration (EEL = end expiratory level) assez stable. Ce n'est pas toujours facile chez l'enfant où l'on observe l'élévation de EEL pendant l'halètement.

L'objectif de cette étude a été de comparer $sRVA_v$ après la compensation électronique avec $sRVA_h$ chez les enfants et de tester l'effet de l'instabilité de EEL sur les mesures.

3.2.1.2. Matériel et méthodes

La description de la population et de la spirométrie sont similaires à celles décrites dans l'étude précédente: « Résistance respiratoire: à l'inspiration vs à l'expiration »

Mesure de la sRVA par la pléthysmographie

Le pléthysmographe commercial utilisé, avec une compensation BTPS électronique est une cabine Vmax 29C, SensorMedics, Viasys Healthcare. Durant la mesure de la $sRVA_v$, le sujet respirait calmement, régulièrement, 6 à 8 fois. Une procédure automatique sélectionnait et affichait 4 acquisitions (courbes ΔV_{box} vs V').

Durant la mesure de la $sRVA_{h_2}$, le sujet faisait des manœuvres d'halètement, à une fréquence de $> 2\text{Hz}$, pendant 2 secondes. Une acquisition consistait en 6 à 8 respirations. La procédure automatique sélectionnait 4 courbes ΔV_{box} vs V' .

La mesure de la $sRVA_{h_1}$ a été réalisée dans une cabine Jaeger MedGraphics 1085 rééquipée avec des transducteurs, filtres et procédures d'acquisition validés (37, 97). Le sujet faisait des manœuvres d'halètement, à une fréquence de $> 2\text{Hz}$, pendant 2 secondes. 2 à 4 acquisitions acceptables ont été obtenues pour chaque patient, dont une moyenne a été calculée.

Cette cabine avait l'avantage que les signaux du ΔV_{box} et V' pouvaient être visualisés et inspectés immédiatement après l'acquisition. Les signaux qui présentaient des distorsions avec un changement de ΔV_{box} sans changement correspondant de V' , lié à la fermeture de la glotte ou à la déglutition, ont été éliminés. La courbe ΔV_{box} vs V' était obtenue après par la régression linéaire des signaux sélectionnés. Une procédure était appliquée pour éliminer la dérivation de ΔV_{box} dans le temps (97). La pente de cette ligne, $sRVA_{h_1}$, et le coefficient de corrélation correspondant ont été utilisés comme indices de qualité de la mesure. Des essais pilotes ont montré qu'un coefficient de plus de 0,80 atteste de la qualité de la courbe ΔV_{box} vs V' . Le logiciel de cette cabine a permis aussi l'accès au signal brut pour l'analyse de l'acquisition, respiration par respiration. Le pattern de changement de EEL a pu être identifié pour chaque acquisition: ascendant, stable, descendant.

Protocole

L'enfant était familiarisé au début avec la cabine commerciale et après avec la deuxième cabine. Les mesures se sont déroulées dans l'ordre: $sRVA_v$, $sRVA_{h_2}$ et $sRVA_{h_1}$.

Chaque acquisition de $sRVA$ a été finie par la mesure de volume de gaz thoracique et de la capacité pulmonaire totale, non rapportées.

Analyse des données

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Systat 12 (Systat Software, Richmond, CA, USA). Les résultats ont été exprimés comme moyenne $\pm$ DS (déviation standard). La comparaison entre les différents paramètres a été réalisée en utilisant une analyse de variance pour les mesures répétées.

Une difficulté méthodologique a été rencontrée en examinant l'effet de EEL parce que plusieurs patterns ont été observés sur des mesures répétées chez un sujet donné. Par conséquent, l'analyse statistique a été effectuée sur le nombre des acquisitions – et non sur le nombre des sujets – pour chaque pattern de EEL. Pour s'assurer que tout biais possible dû au mode de répartition entre les sujets a été évité, l'effet a été en plus analysé en utilisant seulement la première acquisition pour chaque sujet. Par cette procédure, le degré de liberté dépendait du nombre de sujets plutôt que du nombre des mesures. L'effet de la fréquence respiratoire a été évalué en comparant $sRVA_v$ avec $sRVA_{h_1}$ et $sRVA_{h_2}$. Les deux pléthysmographes ont été testés en comparant $sRVA_{h_1}$ et $sRVA_{h_2}$. Les méthodes de mesure de la $sRVA$, $sRVA_v$ vs $sRVA_{h_1}$ ou $sRVA_{h_2}$, $sRVA_{h_1}$ vs $sRVA_{h_2}$, ont été comparées en utilisant l'analyse de Bland et Altman (98). Une différence statistiquement significative a été retenue à une valeur de p inférieure à 0,05.

3.2.1.3. Résultats

Description de la population

55 enfants, 40 asthmatiques et 15 témoins ages de 6,5 à 11,5 ans ont été inclus dans cette étude. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *tableau no. 19*.

L'âge, le poids, la taille et le VEMS ont été similaires entre les deux groupes.

Tableau no. 19: Description de la population.

	Témoins	Asthmatiques	p
Nombre d'enfants (Garçons)	15 (8)	40 (22)	
Age (ans)	8,5 ± 1,0	8,6 ± 1,2	0,59
Poids (kg)	29 ± 6	28 ± 5	0,63
Taille (cm)	134 ± 9	132 ± 8	0,53
VEMS (%théorique)*	106 ± 12	101 ± 12	0,14

* from Knudson et al¹⁹

Mesure de sRVA *en ventilation spontanée vs halètement*

sRVA_v a été significativement plus élevée que sRVA_{h_l} chez les enfants asthmatiques mais aussi chez les témoins ($p \leq 0,0001$, *tableau no. 20*).

Les patterns de respiration et les fréquences d'halètement ont été similaires entre les deux groupes.

Tableau no. 20: sRVA en ventilation spontanée et par halètement chez les enfants asthmatiques et témoins.

Témoins (n = 15)			Asthmatiques (n = 40)	
	Ventilation spontanée	Halètement	Ventilation spontanée	Halètement
Fréquence (Hz)	0,4 ± 0,1	3,3 ± 0,7	0,5 ± 0,1	3,3 ± 0,7
sRVA (kPa.s)	1,08 ± 0,2*	0,67 ± 0,2	1,07 ± 0,2*	0,70 ± 0,2

* $p \leq 0,0001$ vs halètement

Si sRVA par halètement est considérée comme valeur de référence, on note que sRVA obtenue en ventilation spontanée a été significativement surestimée ($p < 0,0001$) chez tous les enfants inclus dans l'étude (tableau no. 20).

sRVA_v est sousestimée par rapport à la sRVA obtenue par halètement dans le pléthysmographe artisanale, la différence sRVA_{h₁} – sRVA_v étant de $-0,374 \pm 0,2$ kPa.s. L'analyse de Bland et Altman montre cette surestimation de la sRVA et l'on note une dispersion plus importante aux valeurs élevées (figure no. 6).

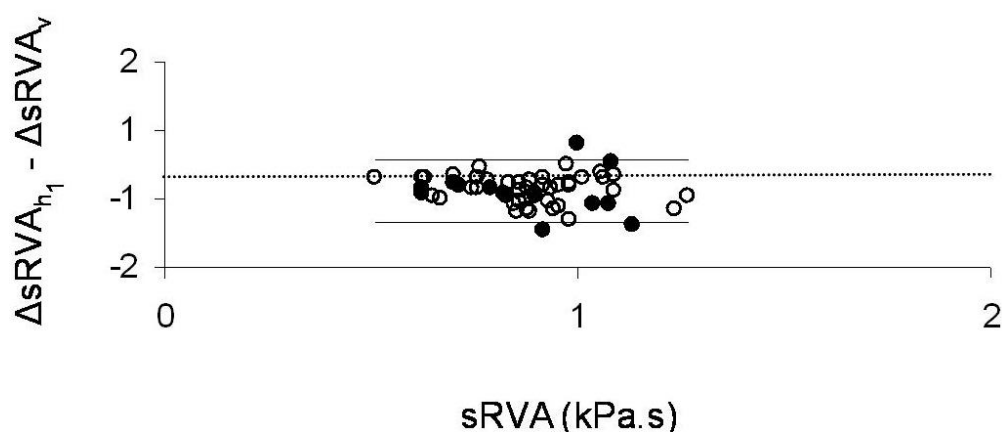


Figure no. 6: Le graphique de Bland et Altman de la différence entre les 2 estimations de la sRVA, sRVA_{h₁}, obtenue dans le pléthysmographe artisanal par la méthode d'halètement, et sRVA_v, obtenue dans le pléthysmographe commercial en ventilation spontanée, vs leur moyenne correspondante. On note la dispersion importante entre la sRVA_v et sRVA_{h₁}, sRVA_v étant plus élevée que sRVA_{h₁}. Cercles noirs: les témoins; cercles transparents: les patients.

$sRVA_v$ est sousestimée par rapport à la $sRVA$ obtenue par halètement aussi dans le pléthysmographe commerciale. La différence $sRVA_{h_2} - sRVA_v$ a été de $-0,479 \pm 0,2$ kPa.s. L'analyse de Bland et Altman a aussi été similaire à la précédente (*figure no. 7*).

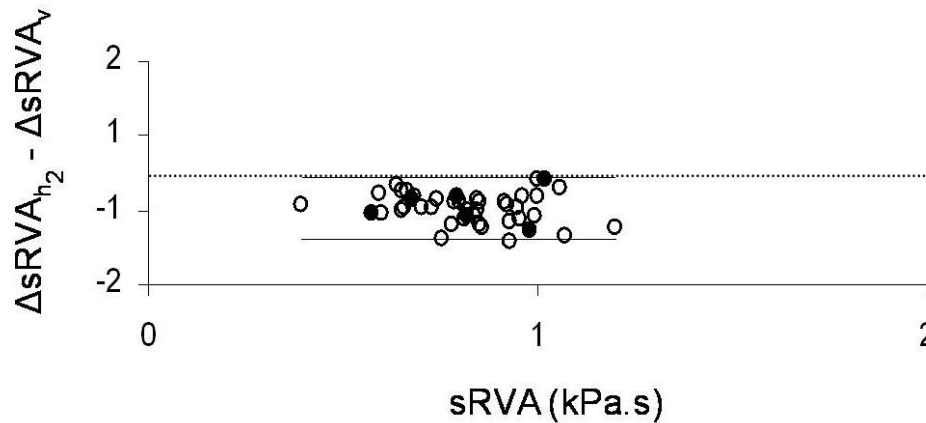


Figure no. 7: Le graphique de Bland et Altman de la différence entre $sRVA_{h_2}$, obtenue dans le pléthysmographe commercial par la méthode d'halètement, et $sRVA_v$, obtenue dans le pléthysmographe commercial en ventilation spontanée, vs leur moyenne correspondante. On note la dispersion importante entre la $sRVA_v$ et $sRVA_{h_2}$, $sRVA_v$ étant plus élevée que $sRVA_{h_2}$. *Cercles noirs:* les témoins; *cercles transparents:* les patients

Par contre, il n'y a pas de différence statistique entre les deux estimations de la $sRVA$, $sRVA_{h_1}$, obtenue dans le pléthysmographe artisanal, et $sRVA_{h_2}$, obtenue dans le pléthysmographe commercial, par la méthode d'halètement (*figure no. 8*).

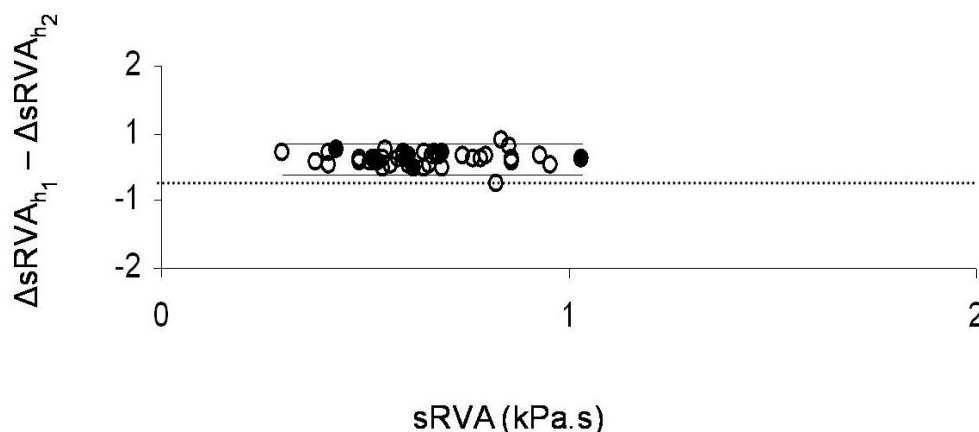


Figure no. 8: Le graphique de Bland et Altman de la différence entre $sRVA_{h_1}$, obtenue dans le pléthysmographe artisanal, et $sRVA_{h_2}$, obtenue dans le pléthysmographe commercial, par la méthode d'halètement, vs leur moyenne correspondante. *Cercles noirs:* les témoins; *cercles transparents:* les patients

$sRVA_{h_1}$ et EEL pendant l'halètement

26 series de 4 respirations chacune ont été obtenues des témoins et 71 des enfants asthmatiques. En total il y avait 97 patterns d'EEL chez 55 sujets. Le pattern de changement de EEL a été: ascendant dans 43, descendant dans 28 et stable dans 26 des cas. Le pattern ascendant a représenté environ 44% de la serie. $sRVA_{h_1}$ a peu, mais significativement augmenté de la respiration no. 1 à no. 4 ($p < 0,001$, *tableau no. 21A*). Cette augmentation s'est produite indépendamment de pattern observé de EEL et sans être différente entre les enfants asthmatiques et témoins.

$sRVA$ de la respiration no. 3 ou no. 4 a été significativement plus élevée que $sRVA$ de la respiration no. 1 pour tous les 3 patterns. Les résultats ont été similaires après la réanalyse des données en utilisant uniquement la première acquisition de chaque sujet (*tableau 21B*).

Tableau no. 21: $sRVA$, exprimée en kPa.s, respiration par respiration pendant l'halètement.

A.

Pattern EEL	No. des mesures	Respiration no. 1	Respiration no. 2	Respiration no. 3	Respiration no. 4
ascendant	43	$0,74 \pm 0,2$	$0,77 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,2^*$	$0,86 \pm 0,2^*$
stable	26	$0,78 \pm 0,3$	$0,81 \pm 0,2$	$0,83 \pm 0,2^+$	$0,86 \pm 0,2^*$
descendant	28	$0,77 \pm 0,3$	$0,82 \pm 0,3$	$0,86 \pm 0,2^*$	$0,87 \pm 0,3^*$

⁺ $p \leq 0,05$, $^*p \leq 0,001$, respiration no. 3-4 vs no. 1

B.

Pattern EEL	No. des sujets	Respiration no. 1	Respiration no. 2	Respiration no. 3	Respiration no. 4
ascendant	28	$0,73 \pm 0,2$	$0,74 \pm 0,2$	$0,80 \pm 0,2^*$	$0,85 \pm 0,2^*$
stable	11	$0,82 \pm 0,3$	$0,81 \pm 0,3$	$0,83 \pm 0,2^+$	$0,88 \pm 0,2^*$
descendant	14	$0,76 \pm 0,2$	$0,80 \pm 0,2$	$0,81 \pm 0,2^*$	$0,82 \pm 0,3^*$

⁺ $p \leq 0,05$, $^*p \leq 0,002$, respiration no. 3-4 vs no. 1

L'équipement

sRVA a été obtenue par la méthode d'halètement en utilisant 2 cabines de pléthysmographie, commerciale et artisanale, chez 6 témoins et 38 asthmatiques (sRVA_{h1} et sRVA_{h2}). La fréquence d'halètement a été similaire pour les 2 mesures (*tableau no. 22*). sRVA_{h2} a été significativement plus basse que sRVA_{h1} ($p < 0,005$).

Le graphique de Bland et Altman pour sRVA_{h1} et sRVA_{h2} (*figure no. 8*) a montré que l'amplitude moyenne de la différence était assez petite par rapport à celle observée entre soit sRVA_{h1} ou sRVA_{h2} et sRVA_v (*figure no. 6 et no. 7*).

Tableau no. 22: sRVA obtenue par la méthode d'halètement dans les 2 pléthysmographes

	Témoins		Asthmatics	
n	6	6	38	38
	Pléthysmographe artisanal	Pléthysmographe commercial	Pléthysmographe artisanal	Pléthysmographe commercial
fréquence (Hz)	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,7
sRVA (kPa.s)	0,72 ± 0,2	0,58 ± 0,2*	0,70 ± 0,2	0,58 ± 0,2*

* $p \leq 0,005$ vs Pléthysmographe artisanal

3.2.1.4. Discussion

La pléthysmographie est la seule méthode non invasive qui permet de mesurer la résistance des voies aériennes (RVA). RVA est un outil précieux pour l'étude de la physiologie et la physiopathologie des voies aériennes pendant la croissance et le développement.

RVA est calculée à partir de la sRVA. sRVA représente la pente de la courbe ΔV_{box} en fonction de débit (V'). ΔV_{box} est le produit entre la pression alvéolaire et le volume gazeux thoracique divisé par la pression barométrique (équation [37]). ΔV_{box} peut être très faible chez les enfants. De plus, lorsqu'elle est mesurée au cours de la respiration spontanée (sRVA_v), cette composante de ΔV_{box} doit être extraite d'un signal contaminé par l'artefact thermique. Il n'est donc pas surprenant que des difficultés métrologiques ont été rapportées avec sRVA_v chez les nourrissons (95, 96) et les enfants (90, 91).

Les échanges thermiques et de l'eau entre les gaz respirés et l'espace mort instrumental connecté aux voies aériennes de patient ne sont pas instantanés. Par conséquent, sRVA est dépendante de la fréquence respiratoire à laquelle est mesurée (89).

Peslin et coll en 1995 ont trouvé que la sRVA, mesurée chez les adultes qui respiraient de l'air non conditionné, a augmenté de façon significative avec la FR, d'une valeur négative à 0,5 Hz vers un plateau positive à 2-3 Hz (94). Les mesures obtenues d'un pléthysmographe commercial équipé avec une compensation BTPS électronique ont montré des résultats similaires (89).

D'autre part, Klug et coll en 1997 ont montré que sRVA mesurée chez les enfants au cours de la ventilation spontanée a été significativement plus élevée par la méthode avec compensation électronique par rapport au conditionnement BTPS «physique» (82).

Ces deux études mentionnées ont utilisé le même type de pléthysmographe. Mais ils avaient des versions différentes de logiciel (82, 89) avec probablement des différents algorithmes de compensation BTPS.

Une étude conduite par Poorisrisak et coll en 2009 qui comparait des pléthysmographes de la même marque des 6 centres dans un groupe d'enfants a relevé des

écarts importants. Ces différences étaient expliquées partiellement par les réglages internes différents (91). Kirkby et coll en 2010 ont aussi rapporté une variabilité significative entre différents centres pour la $sRVA_v$ obtenue avec la compensation électronique utilisant le même type de pléthysmographe (90).

Une meilleure compréhension de la dynamique des échanges thermiques et hygrométriques dans les voies aériennes a été fournie par la réponse en fréquence de la relation ΔV_{box} vs V' chez l'adulte sain (94, 99). Une constante thermique de temps a été estimée. Les auteurs ont supposé qu'il s'agissait d'un système de premier ordre où les propriétés thermiques des voies aériennes et de l'espace mort instrumental se combinaient. Les événements mécaniques et thermiques sont censés être indépendants les uns des autres. Les variations du taux des échanges pendant la respiration ainsi que l'asymétrie de la dynamique des échanges thermiques entre l'inspiration et l'expiration ont été négligées (94).

Différents algorithmes de correction ont été proposés (100), mais pas chez l'enfant. L'explication pourrait être que la procédure requise semble difficilement réalisable en routine en raison du jeune âge. Il est peu probable qu'un seul algorithme pourrait être appliqué avec succès à des sujets ayant des dimensions différentes des voies aériennes, mais aussi avec des conditions et des équipements différents de mesure. Quel que soit l'algorithme utilisé pour obtenir la compensation électronique, avec notre équipement commercial, $sRVA_v$ a été beaucoup plus large que $sRVA_{h_1}$ ou $sRVA_{h_2}$ (*tableau no. 20 et figures no. 6 et no. 7*).

Dans notre protocole, l'enfant a été au début familiarisé avec la méthode plus facile et conviviale, en ventilation spontanée avec l'équipement commercial. Un biais pourrait avoir résulté de cet ordre systématique de mesure. En fait, nous avons vérifié que l'ordre de mesure $sRVA_v - sRVA_h$ n'a pas modifié significativement la différence illustrée dans la *figure no. 6 et 7*. Notre observation n'est pas en contradiction avec la surestimation de la $sRVA$ par la compensation électronique par rapport au conditionnement BTPS «physique» trouvée chez les enfants par Klug et Bisgaard (82).

La ventilation spontanée et l'halètement nécessitent différentes conditions de rhéologie et d'ouverture des voies aériennes supérieures. Stanescu et coll en 1972 ont montré que l'halètement était associé à une augmentation de diamètre de la glotte (101). Par rapport à la ventilation spontanée, cette ouverture de la glotte servirait à minimiser la contribution des

voies aériennes extrathoraciques à la sRVA. En plus, les débits plus élevés générés au cours de l'halètement amplifieraient la composante dépendante du débit de la résistance, ce qui augmenterait la sRVA_h. Ce fait pourrait expliquer la faible dépendance positive de conditionnement BTPS « physique » de sRVA de la fréquence (94). Mais l'effet a été faible par rapport à celui de l'air respiré non conditionné (94). Klug et coll ont montré que, chez les enfants, la différence entre sRVA obtenue par la compensation électronique et sRVA obtenue par conditionnement BTPS « physique » était indépendante de la fréquence respiratoire (82). De plus, la différence d'amplitude de débit instantané n'a probablement pas été prise en compte dans l'observation que sRVA_v a été plus large que sRVA_h.

La méthode d'halètement a été recommandée comme une procédure facile et précise pour minimiser l'artefact thermique dans la mesure de la sRVA. Cette technique permettrait de maintenir le front thermique entre les voies aériennes et l'espace mort instrumental (80). En outre, elle permettrait l'étude de la relation ΔV_{box} vs V' dans un domaine où la constante thermique de temps devrait avoir un impact minimal (94). La question serait de savoir si les enfants pourraient réaliser correctement cette manœuvre.

Dans notre étude, dans un certain nombre de cas, l'enfant a eu des difficultés à maintenir un EEL stable, probablement dû à un déséquilibre entre les efforts inspiratoires et expiratoires. L'effort expiratoire a été moins puissant chez environ 40% des manœuvres ce qui a résulté dans l'augmentation progressive de EEL. Un possible inconvénient serait l'absence de la linéarité de la relation entre la conductance spécifique des voies aériennes et le volume pulmonaire.

Mais cette explication est fausse parce que l'augmentation de la sRVA a été similaire dans tous les patterns de EEL et notamment en cas de stabilité (*tableau no. 22*). Par conséquent, la variation de EEL a eu peu d'impact sur la sRVA obtenue respiration per respiration. Au total, sRVA a été significativement plus large pour les 2 dernières respirations de l'halètement par rapport à la première respiration (*tableau no. 21*). Compte tenu de l'importance de la dynamique thermique, l'augmentation progressive de la sRVA pourrait être liée à une augmentation de la température et de l'humidité dans l'espace mort instrumental pendant l'halètement.

La variation de la sRVA tout au long de la mesure a été en moyenne d'environ 12%, donc beaucoup moins que la différence d'environ 40% entre sRVA_v et sRVA_h. La technique d'halètement a en fait été appliquée avec succès à des grandes cohortes d'enfants âgés de 5

ans et plus (102, 103). On ne sait pas si sRVA pourrait être mesurée chez des enfants encore plus jeunes. Cette question est importante, car sRVA a été développée principalement pour les enfants d'âge préscolaire. Dans une étude longitudinale, les différentes étapes nécessitent des techniques et des protocoles identiques. L'extension de la mesure de la sRVA_h à un jeune âge aurait donc des avantages significatifs pour l'interprétation des mesures longitudinales, étant donné la grande différence rapportée dans notre étude entre halètement et ventilation spontanée. L'intérêt de la mesure de la sRVA_h serait dans des études longitudinales chez des enfants de plus de 5 ans (103).

La différence (sRVA_{h1} – sRVA_{h2}) entre les 2 plethysmographes a été également statistiquement significative. Cette différence a été aussi trouvée dans des études antérieures qui ont inclus plusieurs centres. Les auteurs ont montré des variations entre centres dues à la méthode de l'analyse (90) ou au réglage interne (91). Cependant, la différence globale observée dans notre cas n'a été que d'environ 18%, donc bien inférieure à celle observée entre sRVA_v et sRVA_{h1} ou sRVA_{h2}. Ceci est mieux représenté sur le graphique de Bland et Altman dans la *figure no. 6* où (sRVA_{h1} – sRVA_v) est négatif et présente une plus large dispersion vers la sRVA plus élevée. (sRVA_{h1} – sRVA_{h2}) est positif, de plus faible amplitude et homogène sur toute une gamme de valeurs.

Au total, notre étude montre que sRVA_v estimée par la compensation électronique a été significativement plus élevée comparativement à la sRVA_h. Les résultats confirment la différence rapportée par Klug et coll (82) entre sRVA obtenue par compensation électronique et sRVA obtenue par conditionnement BTPS «physique» chez les enfants.

La dépendance de sRVA_v de la fréquence respiratoire pendant que le sujet respire de l'air non conditionné pourrait représenter un biais lorsque l'enfant présente une condition clinique associée à une fréquence respiratoire élevée. À notre connaissance, cette erreur n'a pas été estimée. Peu de différences ont été détectables entre nos sujets asthmatiques avec une fonction pulmonaire normale et les témoins, en accord avec des études précédentes (30). Mais dans les deux groupes, sRVA a été également dépendante de la fréquence respiratoire.

Un inconvénient de la méthode par l'halètement serait la compréhension et la faisabilité de la manœuvre chez les jeunes enfants. Cependant, notre étude montre que, même

les efforts d'halètement mal équilibrés, peuvent donner des résultats plus précis que ceux obtenus en ventilation spontanée. Parce que le principal avantage de la mesure de la sRVA est son utilisation chez les enfants d'âge préscolaire, une future étape importante serait de tester la faisabilité de la méthode par halètement chez les jeunes enfants. Un avantage substantiel de ce projet serait d'unifier les protocoles de mesure de la petite enfance à l'âge adulte.

4. CAPNOGRAPHIE

4.1 Description de la capnographie

La capnographie représente une méthode qui mesure la concentration (fraction) de CO_2 dans le gaz expiré. C'est une technique facile, non invasive, réalisée pendant la ventilation spontanée, qui ne nécessite pas la coopération active du patient.

Le capnogramme normal a une forme presque rectangulaire (104) présentant 4 phases principales (35, 105) (*figure no.9*):

- ✓ **phase I** = expiration de l'air de l'espace mort anatomique, la ligne de base qui est normalement zéro
- ✓ **phase II** = la phase ascendante, presque verticale, la transition du gaz de l'espace mort au gaz alvéolaire
- ✓ **phase III** = le plateau de fin d'expiration où on enregistre la plus grande concentration de CO_2 provenant du gaz alvéolaire
- ✓ **phase IV** = la phase descendante, verticale, le début d'une nouvelle inspiration.

La forme rectangulaire du capnogramme se modifie en présence d'une obstruction bronchique en raison de l'inhomogénéité de ventilation (35). Le bronchospasme modifie la distribution de la ventilation. A l'expiration, les alvéoles se vident de façon asynchrone conduisant à la disparition du front net entre gaz de l'espace mort et gaz alvéolaire, entraînant une augmentation plus progressive de la concentration de CO_2 . La conséquence est que la phase II, ascendante, et la phase III, le plateau alvéolaire, changent de forme (en ailerons de requin, caractéristique pour l'asthme (35).

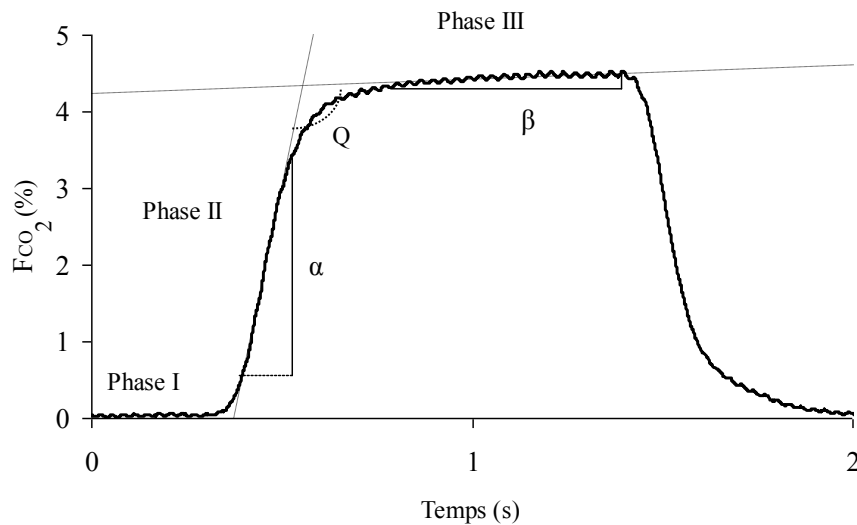


Figure no. 9: Le capnogramme, la concentration de CO_2 dans l'air expiré (F_{CO_2}) en fonction de temps, et les différents indices de forme qui seront présentés en-dessous.

La forme du capnogramme peut être évaluée en utilisant des indices qui analysent toutes ces phases et permettent la mesure indirecte de la bronchoconstriction. Ces indices de la forme du capnogramme, montrés dans des études précédentes (35, 104-106), sont décrits dans la *figure no. 9*:

✓ **la pente de la phase ascendante (α)** calculée entre 10% et 70% de la F_{CO_2} de fin d'expiration; cet intervalle a été retenu parce que le temps de montée de l'analyseur est calculé dans le même intervalle; il exclut ainsi les transitions de la phase I à la phase II et de la phase II à la phase III, permettant un calcul plus précis de cette pente

✓ **les dérivées du 1^e ordre et du 2^e ordre** du capnogramme ont été calculées et filtrées avec un filtre passe bas de 20 Hz; on retient:

le pic positif de la dérivée du 1^e ordre (F'_{CO_2}) qui reflète la phase II (α)

le premier pic négatif de la dérivée du 2^e ordre (F''_{CO_2}) qui reflète la courbure entre la phase II et la phase III (*l'angle Q*)

✓ **la pente du plateau alvéolaire (β)**: pour son calcul, les pics positif et négatif de la dérivée du 1^e ordre du capnogramme, correspondants à la phase ascendante et descendante, ont été projetés orthogonalement pour déterminer un intervalle de temps. Les premiers 30% et les derniers 20% de cet intervalle ont été exclus. Cet algorithme a été déterminé de façon empirique de manière à inclure, pour chaque FR utilisée, le nombre optimal de points qui contribue le plus significativement à la pente alvéolaire. Il a permis d'inclure la partie la plus linéaire et exclure la transition de la phase II à la phase III et de la phase III à la phase IV

✓ **l'angle Q entre α et β** , l'angle de courbure: il reflète la transition de la phase II à la phase III. Il est calculé en utilisant α , β et les relations trigonométriques.

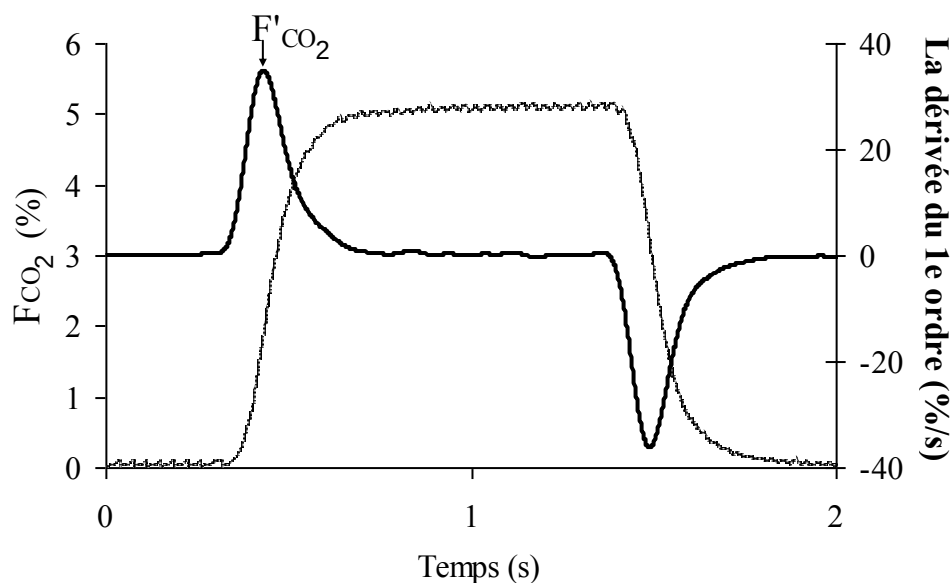


Figure no. 10: La dérivée du 1^e ordre (*ligne noire*) en fonction de temps, surposée sur le capnogramme (*ligne grise*). La flèche marque le pic positif de la dérivée du 1^e ordre (F'_{CO_2}). F_{CO_2} = la concentration de CO_2 dans l'air expiré.

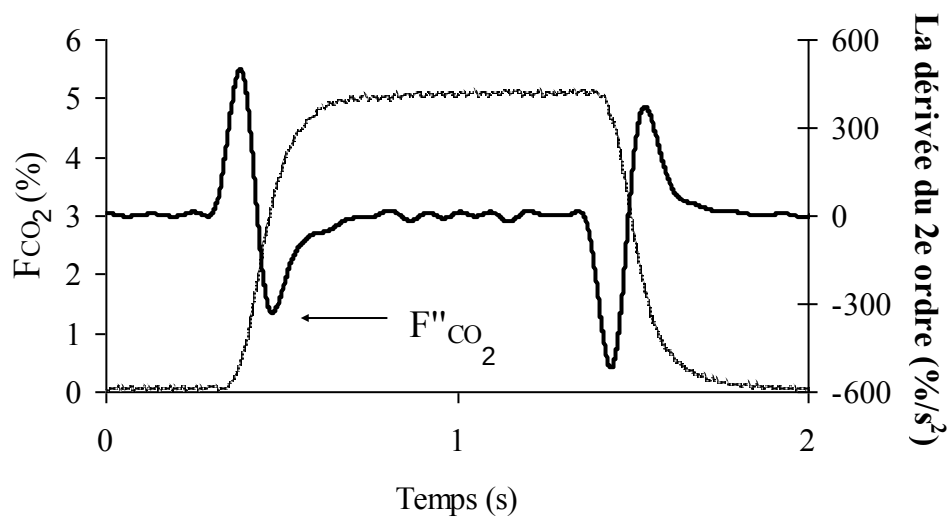


Figure no. 11: La dérivée du 2^e ordre (*ligne noire*) en fonction de temps, surposée sur le capnogramme (*ligne grise*). La flèche marque le premier pic négatif de la dérivée du 2^e ordre (F''_{CO_2}). F_{CO_2} = la concentration de CO₂ dans l'air expiré.

4.2 Etude experimentale utilisant la capnographie

4.2.1. Introduction

La capnographie pourrait être un outil très adapté pour le diagnostic et l'évaluation de l'asthme infantile au lit du malade. La forme du capnogramme change en présence d'une bronchoconstriction aigue en raison de l'inhomogénéité de la ventilation. Cette caractéristique physiopathologique de l'asthme pourrait aussi être identifiée par la technique de rinçage de l'azote par l'oxygène mais cette dernière exige la présence d'un laboratoire d'explorations fonctionnelles, d'un masque facial étanche et d'un espace mort additionnel. L'avantage de la capnographie est qu'elle nécessite seulement des lunettes nasales pour connecter l'appareil aux narines de l'enfant, sans autre espace mort complémentaire.

Le capnogramme peut être caractérisé par plusieurs indices qui décrivent ses principales phases (35). Pendant une obstruction hétérogène des voies aériennes, les alvéoles se vident de façon asynchrone et le capnogramme change de forme en aileron de requin.

Les jeunes enfants présentent des fréquences respiratoires (FR) plus élevées que les adultes. Cette FR augmente en plus pendant une obstruction aigue des voies aériennes ce qui pourrait impacter sur le temps de réponse de l'appareil et biaiser la mesure des indices capnographiques. Dans ces conditions, l'avantage de l'utilisation de la capnographie aspirative pourrait être annulé par la FR élevée.

Il y a peu de données disponibles sur la validité des indices capnographiques à détecter la présence d'une obstruction des voies aériennes dans une gamme des FR caractéristiques pour l'asthme infantile aiguë.

L'objectif primaire de cette étude a été de caractériser la variation des indices de la forme du capnogramme pendant une obstruction induite des voies aériennes à différents FR. Les paramètres connus de la mécanique ventilatoire, Rrs et Xrs, évalués par la technique des oscillations forcées ont été utilisés pour la comparaison.

Parce que cette étude peut être difficile à réaliser de manière standardisée dans des conditions cliniques, les mesures ont été effectuées chez des lapins artificiellement ventilés. L'extrapolation physiologique des résultats obtenus chez des lapins adultes, artificiellement ventilés, aux jeunes enfants qui respirent spontanément pourrait ne pas être juste, mais on croit que les conséquences de la constriction aigue des voies aériennes et son effet sur le tonus musculaire et sa distribution tout au long du poumon pourront être étudiées en utilisant ce modèle animal dans une gamme des FR et ventilation caractéristiques pour les petits enfants.

4.2.2. Matériel et méthodes

Animaux

Huit lapins néo zélandais (poids moyen $\pm$ DS: $3,1 \pm 0,4$ kg) ont été étudiés. Ils ont été anesthésiés avec une dose de charge de pentobarbital de sodium (25 mg/kg) injecté par une veine de l'oreille avec des doses supplémentaires (2,5 mg/kg) administrées toutes les 30 minutes et couchés sur le dos sur un coussin chauffant. Leur trachée a été incisée pour les intuber à l'aide d'une canule en acier reliée à un pneumotachographe Fleisch no. 0 et à un tube en Y afin de mesurer le débit d'air.

Les lapins ont été ventilés mécaniquement et paralysés avec du bromure de pancuronium (Pavulon®, Organon SA, Eragny sur Epte, France), 0,2 mg / kg, répété lorsque les efforts respiratoires spontanés ont été détectés.

La ventilation artificielle a été fixée à 3 fréquences respiratoires différentes de 30, 60 et 80 cycles/min. Le volume courant a été varié afin de maintenir une ventilation quasi-constante, de manière à minimiser la variation de la pression de CO₂ alvéolaire. Une branche du tube en Y a été connectée au tube d'échantillonnage du capnographe et l'autre branche au ventilateur.

Mesure de l'impédance respiratoire

Les variations de pression sinusoïdales ont été générées par un haut-parleur à une fréquence de 8 Hz. Elles étaient mesurées au niveau de la canule trachéale à l'aide d'un capteur de pression différentielle (± 14 hPa, Micro 176PC14HD2, Honeywell, Scarborough, Ontario, Canada). Le débit ventilatoire a été mesuré par le pneumotachographe de Fleisch no. 00 placé à l'autre extrémité de la canule. Il a été connecté à un capteur de pression différentiel identique à celui décrit ci-dessus. Le pneumotachographe a été chauffé à 37°C afin d'éviter la condensation.

Les deux transducteurs ont été appariés de façon à obtenir une différence d'amplitude inférieure à 1% et un déphasage inférieur à 2° jusqu'à une fréquence de 30 Hz. Le taux de réjection de mode commun de la chaîne de débit a été de 60 dB à 30 Hz. Le signal sinusoïdal d'excitation a été généré à l'aide d'une carte de conversion analogique/numérique 12 bits (PC-Lab, Digimétrie, Perpignan, France). Elle était connectée à un ordinateur IBM compatible (DSOFT Informatique, Richardmenil, France).

Les signaux de débit et pression ont été filtrés par un filtre passe bas à 32 Hz. Ils étaient numérisés à une fréquence de 8 fois la fréquence d'oscillation (64 Hz). Ils étaient analysés après, cycle par cycle d'oscillation, en générant 8 mesures de Z_{rs} par seconde. Au final, les coefficients de Fourier des signaux ont été calculés et combinés pour obtenir R_{rs} et X_{rs} (45).

R_{rs} et X_{rs} représentent la partie réelle et la partie imaginaire du rapport complexe de la pression transrespiratoire au débit. L'expiration de chaque cycle respiratoire a été examinée pour sélectionner la valeur de Z_{rs} la plus proche de débit nul. Le but était de minimiser la dépendance de la R_{rs} du débit qui devient plus évidente avec l'augmentation de la fréquence respiratoire (107). Les données ont été stockées ensuite sur le disque dur de l'ordinateur comme fichier-texte résolu dans le temps.

Mesure par la capnographie

Le capnographe infrarouge (Vacumed # 17630 CO₂ Analyzer, Silver Edition Ventura, CA, USA) a été relié à une extrémité du tube en Y par l'intermédiaire d'un cathéter d'échantillonnage. Le cathéter avait un diamètre d'1 mm et une longueur de 100 cm avec un

débit d'aspiration de 200 mL/min. Après l'analyse, le gaz était réinjecté dans le circuit du ventilateur, connecté à l'autre extrémité du tube en Y. Le temps de transit et le temps de montée du capnographe, vérifiés in vitro en utilisant un mélange de gaz contenant 5% de CO₂, ont été de 431 ms et, respectivement, de 150 ms.

Induction de la bronchoconstriction par méthacholine

Les aérosols de méthacholine (Mch) ont été administrés par un nébuliseur à jet (DeVilbiss, Somerset, PA, USA 646). Ils étaient déclenchés par un débit d'air constant de 7 L/min dans un sac en plastique. Le sac était relié à l'orifice d'entrée du ventilateur. Le pneumotachographe a été enlevé de la canule au cours de la nébulisation. Il a été remplacé par un connecteur.

La réponse des voies aériennes a été contrôlée par la variation de la pression transrespiratoire, mesurée en continu. La durée de l'exposition à la Mch pour induire une augmentation stable de la pression transrespiratoire a varié entre 5 et 10 minutes. La nébulisation a commencé par une concentration initiale de 10 mg/mL. Des doses supplémentaires ont été administrées selon les besoins pour doubler au moins la Rrs de base.

Protocole

La séquence des fréquences respiratoires imposée au ventilateur a été de 30, 60 et 80 cycles/min. Chaque acquisition a été précédée par une période de 3 minutes. Cette période a été nécessaire pour que l'animal se stabilise à la nouvelle fréquence respiratoire.

Une acquisition de données a consisté en une mesure par oscillations forcées de durée d'une minute, suivie par une minute d'enregistrement du capnogramme.

La séquence des 3 fréquences respiratoires a été imposée à l'état de base et répétée dans le même ordre après l'inhalation du Mch.

Enregistrement et analyse des données

Les signaux de débit et de CO₂ expiré étaient affichés sur l'ordinateur et stockés sur le disque dur sous forme de fichier-texte. Ils ont été numérisés à une fréquence de 1000 Hz par le logiciel LabChart (Pty Ltd ADInstruments, Bella Vista, Australie).

Les indices de la forme du capnogramme retenus pour l'analyse ont été: la pente de la phase ascendante (α); la pente du plateau alvéolaire (β); l'angle Q entre α et β ; le pic positif de la dérivée du 1^e ordre (F'_{CO_2}) et le premier pic négatif de la dérivée du 2^e ordre (F''_{CO_2}) du capnogramme.

Les indices de la forme du capnogramme ont été calculés cycle par cycle des 10 derniers cycles de l'acquisition. Leurs moyennes ont été calculées à chaque fréquence respiratoire. Rrs et Xrs ont été calculées comme la moyenne sur la période d'acquisition correspondante. La variation des différents paramètres après la nébulisation de Mch a été calculée comme différence par rapport à la valeur de base correspondante.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Systat 12 (Systat Software, Richmond, CA, USA). Une analyse de variance a été utilisée pour tester l'effet de la fréquence respiratoire et comparer les valeurs de base par rapport aux valeurs après Mch. La relation entre les indices de la forme de capnogramme et les paramètres des oscillations forcées a été évaluée en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. Les données sont exprimées en tant que moyenne $\pm$ DS. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

4.2.3. Résultats

4.2.3.1. A l'état de base

Impédance respiratoire

A l'état de base, Rrs et Xrs avaient la tendance d'augmenter de 30 à 80 cycles/min (*tableau no. 23*). Rrs a été significativement plus large à FR de 80 cycles /min par rapport à 60 ($p = 0,038$) ou 30 ($p = 0,04$).

Tableau no. 23: Les paramètres de la technique des oscillations forcées à toutes les 3 fréquences respiratoires, à l'état de base.

	30 cycles/min	60 cycles/min	80 cycles/min
Rrs (hPa.s/L)	21 ± 6	26 ± 7	$36 \pm 11^{*,+}$
Xrs (hPa.s/L)	-4 ± 5	-1 ± 4	0 ± 10

* $p = 0,04$ vs 30 cycles/min

+ $p < 0,04$ vs 60 cycles/min

Capnographie

A FR de 30, le capnogramme avait la forme typique, presque rectangulaire, avec une pente alvéolaire bien définie jusqu'à la fin d'expiration (*figure no. 12*). Avec l'augmentation de la FR, la forme de capnogramme a changé devenant en aileron de requin et en forme de cloche, avec une perte de la transition claire de α à β à 80 cycles/min.

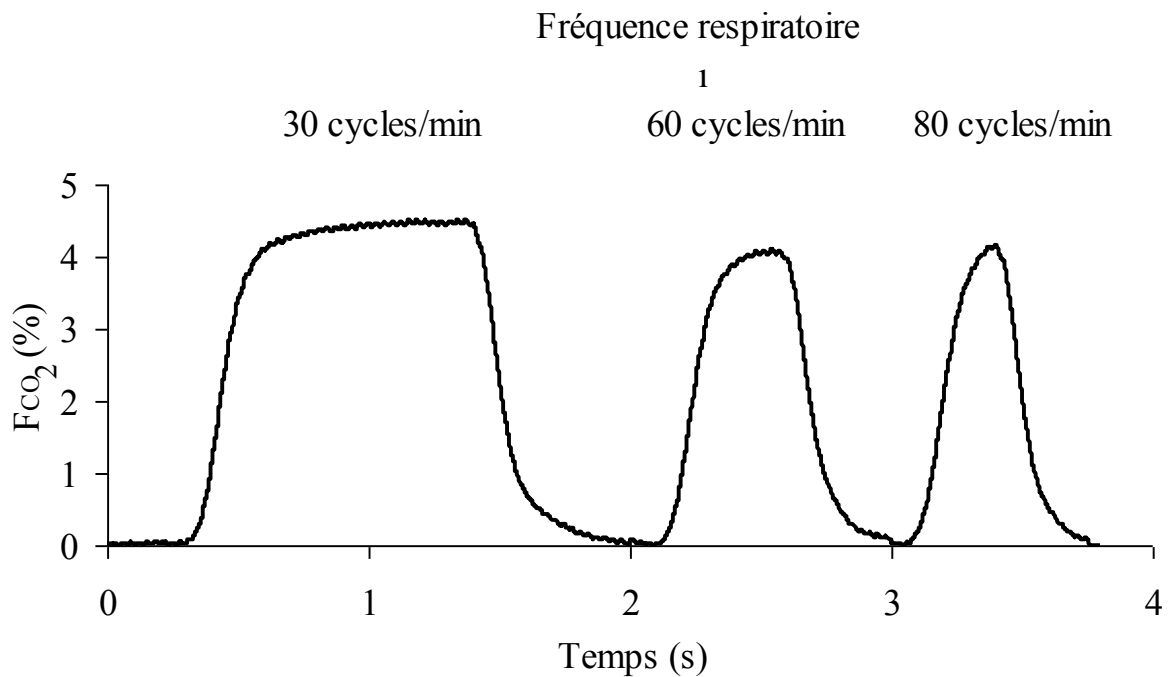


Figure no. 12: Exemples du capnographe à l'état de base à 30 cycles /min, à 60 cycles/min et à 80 cycles/min. F_{CO_2} = la concentration de CO_2 dans l'air expiré.

α a été significativement plus large à FR de 30 par rapport à 60 ($p = 0,01$) ou 80 ($p = 0,0001$) et à 60 par rapport à 80 ($p = 0,017$).

β et Q ont été significativement plus diminués à FR de 30 par rapport à 60 ou 80 et à 60 par rapport à 80 ($p = 0,0001$).

F'_{CO_2} a été significativement plus large à FR de 30 par rapport à 60 ($p = 0,005$) ou 80 ($p = 0,0001$) et à 60 par rapport à 80 ($p = 0,02$).

F''_{CO_2} a été plus élevée à 30 par rapport à 60 ou 80 cycles/min, mais sans que ça soit significativement différent.

En conclusion, il y avait une diminution significative de α et de la F'_{CO_2} , une augmentation significative de β , Q et une F''_{CO_2} moins négative avec l'augmentation de la FR.

Tableau no. 24: Les indices de la forme du capnogramme à l'état de base, à toutes les trois fréquences respiratoires.

	30 cycles/min	60 cycles/min	80 cycles/min
α (%/s)	$23,2 \pm 6$	$21,0 \pm 5^*$	$19,1 \pm 5^*$
β (%/s)	$0,2 \pm 0,1$	$1,09 \pm 0,7^*$	$2,1 \pm 1,7^*$
Q (°)	104 ± 6	$135 \pm 21^*$	$143 \pm 36^*$
F'_{CO_2} (%/s)	26 ± 6	$23 \pm 5^*$	$22 \pm 5^*$
F''_{CO_2} (%/s ²)	-227 ± 84	-206 ± 76	-207 ± 82

* $p < 0,05$ vs 30 cycles/min

4.2.3.2. Bronchoconstriction induite par méthacholine

Impédance respiratoire

Rrs a été significativement plus élevée après Mch par rapport à la base à toutes les FR ($p = 0,0001$). Xrs a significativement diminuée après la nébulisation de Mch par rapport à la base à toutes les FR ($p = 0,0001$ à FR de 30 et 80, $p = 0,001$ à FR de 60).

Tableau no. 25: Les paramètres des oscillations forcées à toutes les trois fréquences respiratoires, avant (état de base) et après méthacholine (Mch).

	30 cycles/min		60 cycles/min		80 cycles/min	
	Etat de base	Mch	Etat de base	Mch	Etat de base	Mch
Rrs (hPa.s/L)	21 ± 6	$54 \pm 14^*$	26 ± 7	$64 \pm 19^*$	36 ± 11	$81 \pm 25^*$
Xrs (hPa.s/L)	-4 ± 5	$-43 \pm 16^*$	-1 ± 4	$-34 \pm 22^*$	0 ± 10	$-29 \pm 15^*$

* $p < 0,02$ vs valeur correspondante à l'état de base

L'ampleur de changement de Rrs a augmenté et de Xrs a diminué avec l'augmentation de la FR, sans que ces tendances soient statistiquement différentes entre 30 et 60 ou 80 cycles/min ou entre 60 et 80 cycles/min.

Tableau no. 26: La réponse des paramètres des oscillations forcées à la méthacholine, exprimée comme différence par rapport à la valeur correspondante à l'état de base, à toutes les trois fréquences respiratoires.

	30 cycles/min	60 cycles/min	80 cycles/min
Rrs (hPa.s/L)	34 ± 13	38 ± 18	45 ± 19
Xrs (hPa.s/L)	-39 ± 14	-33 ± 24	-29 ± 16

Capnographie

La forme du capnogramme s'est modifiée (*figure no. 13*) et l'amplitude des dérivées a diminué suite à l'inhalation de Mch (*tableau no. 27*) d'une manière semblable à celle induite par l'augmentation de la fréquence respiratoire.

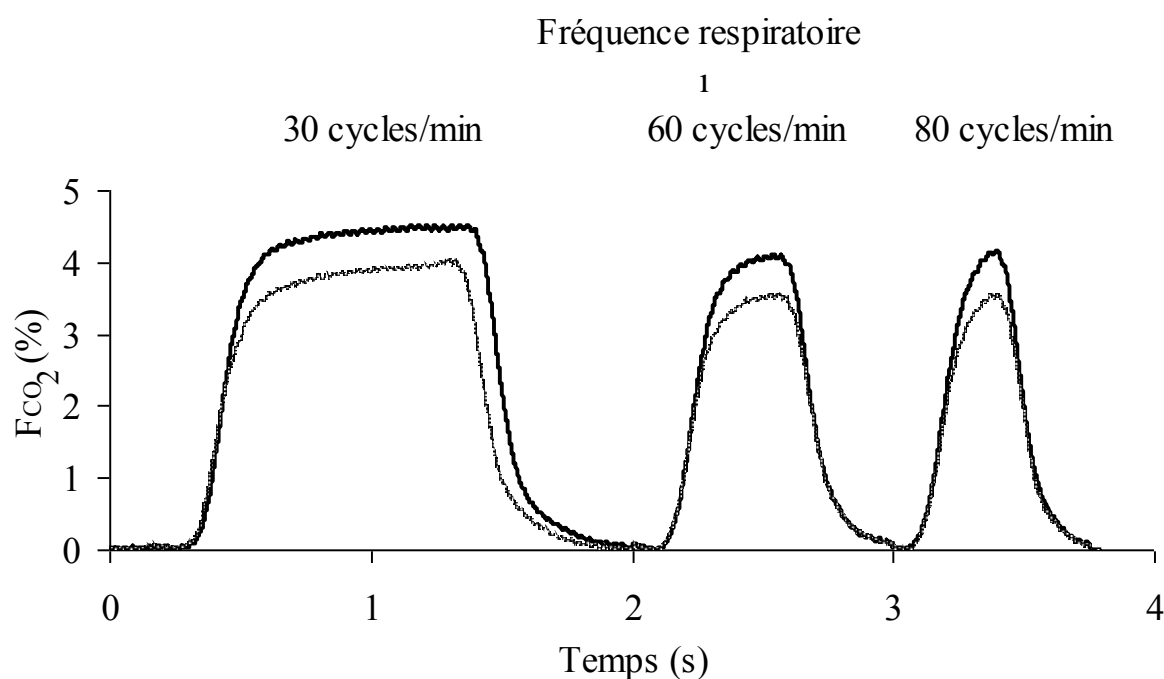


Figure no. 13: Exemples du capnogramme à l'état de base (*ligne noire*) et après Mch (*ligne grise*) à 30 cycles /min, à 60 cycles/min et à 80 cycles/min.

α a significativement diminué après Mch par rapport à l'état de base à toutes les FR ($p = 0,0001$ à 30 et 60 cycles/min, $p = 0,005$ à 80 cycles/min, *tableau no. 27*). β et Q ont significativement augmenté après Mch à FR de 30 ($p = 0,0001$), mais pas à 60 ni à 80.

F'_{CO_2} a significativement diminué après Mch par rapport à l'état de base à toutes les trois FR ($p = 0,0001$ à 30 et 60 cycles/min, $p = 0,001$ à 80 cycles/min). F''_{CO_2} a significativement augmenté après Mch par rapport à l'état de base à toutes les FR ($p = 0,0001$ à 30 et 80 cycles/min, $p = 0,01$ à 60 cycles/min).

Au total, suite à l'inhalation Mch, α et F'_{CO_2} ont diminué et F''_{CO_2} a augmenté de manière significative à tous les 3 FR ($p < 0,02$), tandis que β et Q ont augmenté de façon significative à 30 ($p < 0,001$) mais pas à 60 ou 80 cycles/min.

Tableau no. 27: Les indices de la forme du capnogramme à toutes les trois fréquences respiratoires, avant (état de base) et après méthacholine (Mch).

	30 cycles/min		60 cycles/min		80 cycles/min	
	Etat de base	Mch	Etat de base	Mch	Etat de base	Mch
α (%/s)	$23,2 \pm 6$	$16,8 \pm 6^*$	$21,0 \pm 5$	$17,4 \pm 6^*$	$19,1 \pm 5$	$16,7 \pm 5,5^*$
β (%/s)	$0,2 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1^*$	$1,09 \pm 0,7$	$1,07 \pm 0,4$	$2,1 \pm 1,7$	$1,8 \pm 1,1$
Q (°)	104 ± 6	$120 \pm 7^*$	135 ± 21	139 ± 11	143 ± 36	146 ± 25
F'_{CO_2} (%/s)	26 ± 6	$20 \pm 7^*$	23 ± 5	$19 \pm 6^*$	22 ± 5	$19 \pm 6^*$
F''_{CO_2} (%/s ²)	-227 ± 84	$-157 \pm 7^*$	-206 ± 76	$-172 \pm 94^*$	-207 ± 82	$-147 \pm 52^*$

* $p < 0,02$ vs valeur correspondante à l'état de base

L'ampleur de diminution de α ou F'_{CO_2} et de l'augmentation de β , Q or F''_{CO_2} a eu la tendance d'être moindre avec l'augmentation de la FR (*tableau no. 28*). Cependant, aucune de ces tendances n'a été statistiquement significative. L'exception a été représenté par la diminution de α qui a été significativement différente entre 30 et 60 ($p = 0,043$) ou 80 cycles/min ($p = 0,008$).

Tableau no. 28: La réponse des indices de la forme du capnogramme à la méthacholine, exprimée comme différence par rapport à la valeur correspondante à l'état de base, à toutes les trois fréquences respiratoires.

	30 cycles/min	60 cycles/min	80 cycles/min
α (%/s)	$-6,4 \pm 2,5$	$-3,6 \pm 2,5^*$	$-2,4 \pm 3^*$
β (%/s)	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,6$	$-0,4 \pm 2,1$
Q (°)	$15 \pm 4,7$	4 ± 16	3 ± 46
F'CO ₂ (%/s)	$-6,1 \pm 3,3$	$-4,1 \pm 3$	$-3,0 \pm 3$
F''CO ₂ (%/s ²)	70 ± 66	35 ± 69	60 ± 79

* p < 0,05 vs 30 cycles/min

4.2.3.3. Corrélations capnographie – impédance respiratoire

La corrélation entre chaque indice du capnogramme et Rrs ou Xrs à l'état de base et après l'induction de la bronchoconstriction a été testée à chaque FR.

À FR de 30, β ou Q ont été trouvés se corréler le mieux avec Xrs ($r = -0,78$ et, respectivement, $r = -0,79$, $p = 0,0001$) et moins avec Rrs ($r = 0,74$ et, respectivement, $r = 0,77$, $p = 0,001$) (*figures no. 14 et no. 15*).

α et F'CO₂ se sont significativement corrélés avec Rrs ($r = -0,54$ et, respectivement, $r = -0,51$, $p < 0,04$) également à FR de 30.

F'CO₂ et F''CO₂ se sont corrélées avec Xrs à FR de 80 ($r = 0,51$ et, respectivement, $r = -0,54$, $p < 0,045$).

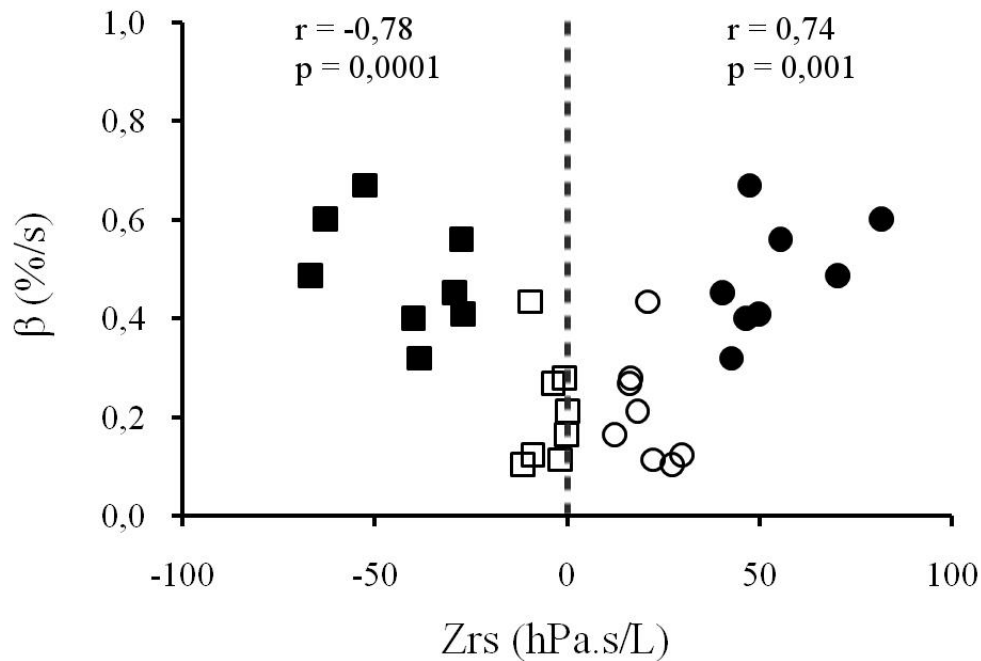


Figure no. 14: Nuages de points représentant la corrélation entre la pente de la phase III (β) et l'impédance respiratoire (Z_{rs}) à la fréquence respiratoire de 30 cycles/min. *Cercles*: résistance respiratoire; *carrés*: réactance respiratoire; *symboles transparents*: état de base; *symboles noirs*: méthacholine. Le coefficient de corrélation de Pearson (r) et la valeur correspondante de p pour la corrélation de la réactance avec β , représentée à gauche, et pour la résistance, représentée à droite. La corrélation est plus significative pour la réactance que pour la résistance.

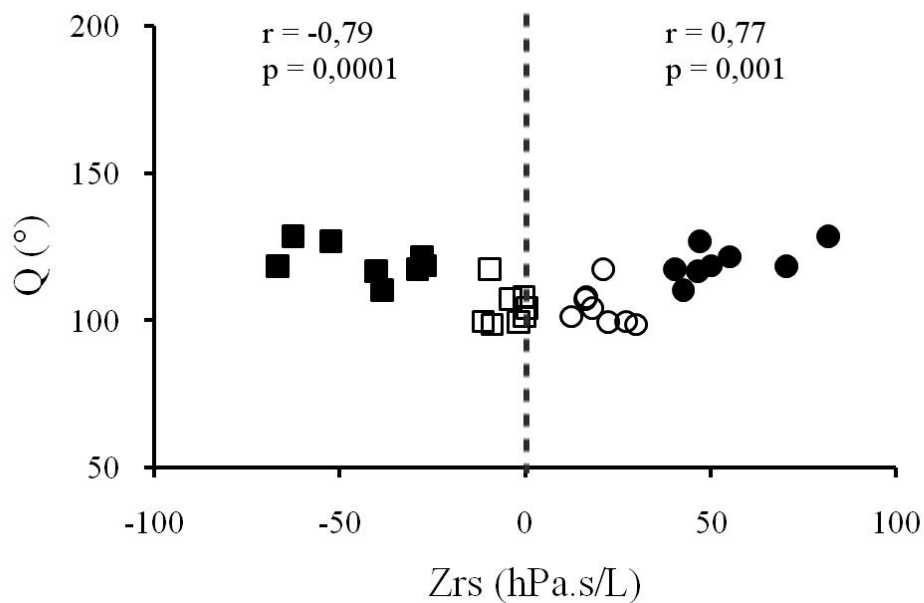


Figure no. 15: Nuages de points représentant la corrélation entre l'angle Q et l'impédance respiratoire (Z_{rs}) à la fréquence respiratoire de 30 cycles/min.

4.2.4. Discussion

Cette étude évalue les effets de la bronchoconstriction aiguë sur les indices de la forme du capnogramme aux plusieurs fréquences respiratoires, par rapport à l'impédance mécanique ventilatoire. A la fréquence respiratoire la plus basse, de 30 cycles/min, tous les paramètres capnographiques ont été considérablement modifiés après Mch: α plus aplatie, β plus raide, ouverture de l'angle Q et modification de F'_{CO_2} et de F''_{CO_2} (*tableau no. 27*). Ces changements reflètent l'aplatissement de la courbe F_{CO_2} vs temps comme résultat de la constriction des voies aériennes (*figure no. 13*).

Par rapport à la pente de la phase III ou de l'angle entre la phase II et III, les pics des dérivées temporelles ont été trouvés moins sensibles à la fréquence respiratoire (*tableaux no. 24 et no. 27*). Les corrélations significatives avec les paramètres de la mécanique ventilatoire – en particulier avec Xrs à 30 cycles/min (*figures no. 14 et no. 15*) – montrent que la nature inhomogène de la réponse des voies aériennes a probablement déterminé le changement du capnogramme.

Le potentiel clinique

L'augmentation de la fréquence respiratoire entraîne elle-même le changement de la forme du capnogramme (*figure no. 12*) et de ses indices (*tableau no. 24*).

Plusieurs études cliniques qui ont inclus des enfants et adultes asthmatiques ont montré qu'à une fréquence respiratoire comparativement plus basse, β et Q sont les indices les plus sensibles au rétrécissement des voies aériennes (35, 108, 109).

Nos résultats confirment ces études, les deux paramètres étant très sensible à l'obstruction induite des voies aériennes à 30 cycles/min (*figures no. 14 et 15*). Cependant, aux fréquences respiratoires plus élevées, β et Q après Mch ne diffèrent pas significativement par rapport à l'état de base (*tableau no. 27*), contrairement aux F'_{CO_2} , F''_{CO_2} ou α qui ont tous été significativement modifiés. Cette information est importante dans le contexte de l'asthme

infantile puisque la fréquence respiratoire relativement élevée peut devenir encore plus élevée lors d'une maladie respiratoire, la tachypnée étant le symptôme cardinal.

La technique de lavage d'un gaz inerte a été montrée d'être un marqueur utile de l'obstruction précoce des voies aériennes par l'identification de l'inhomogénéité de la ventilation chez nourrissons et jeunes enfants non coopératifs (110, 111). Cette technique tend à devenir un gold-standard, mais nécessite des conditions de laboratoire assez strictes – notamment un masque facial étanche – qui pourraient empêcher cette mesure au lit de malade ou chez un jeune enfant non sédaté non coopérant.

La capnographie a été utilisée chez adultes pendant l'anesthésie, soins intensifs (108) ou pour l'exploration fonctionnelle respiratoire dans le but d'évaluer l'emphysème (112) ou l'asthme (35, 104). Elle semble donc une technique faisable pour le monitoring respiratoire au lit de malade au cours des épisodes aigus dans l'asthme infantile précoce.

Interprétation physiologique

La forme du capnogramme reflète principalement la dynamique de l'élimination de gaz des différents compartiments alvéolaires (113). Le transfert continu de CO_2 de sang capillaire pulmonaire aux alvéoles contribue en plus à la pente de la phase III (114, 115). Il provoque ainsi l'augmentation de la concentration de CO_2 en fin de l'expiration. Dans la constriction des voies aériennes déterminée par la Mch, la maldistribution de la ventilation pourrait être associée à l'inégalité de rapport ventilation-perfusion (110).

Les zones périphériques mieux ventilées ont des constantes mécaniques de temps plus courtes et se vident plus rapidement que les zones moins ventilées, mais plus obstruées. Les inhomogénéités parallèles, mécanique et ventilatoire, détermineront finalement le pattern caractéristique d'ailerons de requin (35). Un facteur important est représenté aussi par la deposition des particules de Mch dans les voies aériennes. Cette deposition induira une contraction de muscle lisse des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus, hétérogènes (116, 117).

Si ce mécanisme est valid, alors les indices de la forme du capnogramme devraient se corrélérer avec l'impédance ventilatoire. En fait, la sévérité de l'inhomogénéité des voies aériennes devrait se corrélérer avec la magnitude de la bronchoconstriction per total, dont Rrs est un marqueur sensible. Dans notre étude, Rrs a été significativement corrélée avec α , β , Q et F'_{CO_2} à 30 cycles/min. Des autres études ont également trouvé une bonne corrélation entre β ou Q et Rrs pendant une bronchoconstriction induite (118) ou même dans le poumon sain (119).

De plus, dans notre étude, la corrélation significative entre les indices capnographiques β ou Q et Xrs (*figures no. 14 et 15*) reflète plus particulièrement la distribution inhomogène des constantes mécaniques de temps dans le poumon. Xrs est déterminée par les effets opposés de l'inertance et de l'élastance respiratoires. Le fait que la valeur de base de Xrs est proche de zéro indique un équilibre entre les deux composantes de l'impédance ventilatoire.

Cependant, Xrs devient nettement négative après l'inhalation de Mch (*tableau no. 26*), un indicateur que l'élastance apparente est augmentée, ce que pourrait refléter deux mécanismes. Durant la bronchoconstriction hétérogène, la pression transrespiratoire à la fréquence de 8 Hz serait susceptible à osciller plus efficacement les zones pulmonaires mieux ventilées plutôt que celles mal ventilées. L'élastance estimée à cette fréquence aurait alors exprimé davantage l'élastance de ces territoires bien aérés. En conséquence, elle diminuerait, en résultant une Xrs plus négative. Le tissu respiratoire et le comportement viscoélastique du poumon sont les autres facteurs déterminants de l'élastance. Par exemple, Dellaca et coll (120) ont montré que la compliance respiratoire estimée par Xrs était un paramètre utile pour détecter et monitorer le recrutement / de-recrutement du volume pulmonaire. Ce paramètre était un indice de la quantité des unités pulmonaires ventilées, sensibles aux changements dans la périphérie du poumon.

Babik et coll en 2010 ont observé que la compliance respiratoire estimée à basses fréquences (quasi-statique) représente une partie importante de la relation entre la résistance des voies aériennes et la pente de la phase III chez des sujets adultes (121). Toutefois, avec notre configuration, les paramètres des oscillations forcées obtenus à la fréquence de 8 Hz reflètent plutôt la distribution hétérogène de la ventilation que les propriétés viscoélastiques des tissus.

Il est à noter que l'augmentation de la fréquence respiratoire en soi a induit une augmentation significative de la Rrs (*tableau no.23*). Une explication pourrait être qu'aux fréquences respiratoires élevées, le débit d'air à la fin d'expiration n'est pas nulle et la composante turbulente augmente la Rrs.

Une augmentation de la Xrs, même si ce n'était pas statistiquement significatif, a également été observée avec l'augmentation de la fréquence respiratoire (*tableau no. 23*). Elle est probablement due au volume pulmonaire élevé résultant de l'auto-pression positive de fin d'expiration. Cependant, ceci n'a pas modifié la magnitude de la réponse de la Rrs ou de la Xrs à la Mch, mais pourrait avoir contribué au fait que, la corrélation entre les paramètres des oscillations forcées et ceux capnographiques a été plus forte à des fréquences respiratoires basses (*figures no. 14 et no. 15*). Ni l'ampleur de la réponse à la Mch des différents indices de la forme du capnogramme n'a pas été influencé par la fréquence respiratoire, excepté pour α (*tableau no. 28*).

Au total, une augmentation significative de la Rrs et de la F''_{CO_2} et une diminution de la Xrs, du α et de la F'_{CO_2} (*tableaux no. 25 et no. 27*) ont été constantes pendant toute une gamme des fréquences respiratoires caractéristiques pour l'asthme infantile.

Aspects techniques et limites

Dans la plupart des études, les capnogrammes normaux sont décrits à des fréquences proches de 30 cycles/min, une fréquence respiratoire physiologique pour les jeunes enfants. A cette FR, F_{CO_2} a une forme presque rectangulaire avec des pentes bien définies en fonction du temps (*figure no. 12*). L'expiration de gaz de l'espace mort anatomique – où F_{CO_2} est à zéro, la ligne de base – suivie de la phase de transition vers le gaz alvéolaire est indiquée par l'ascension rapide de F_{CO_2} (*phase II*). La fin de l'expiration est marquée par un plateau légèrement ascendant de la F_{CO_2} (*phase III*), interrompue par la prochaine inspiration de l'air frais (35, 104, 105).

La tachypnée modifie le capnogramme en résultant une forme de cloche (*figure no. 12*). Par conséquent, le calcul précis de la pente alvéolaire pourrait être compromis à cause de nombre limité de points disponibles pour la régression linéaire. De plus, l'effet de la Mch sur β pourrait aussi être annulé parce que la bronchoconstriction et la respiration rapide (115)

concourent à la fois à augmenter β . En revanche, α et F'_{CO_2} ont été équivalement sensibles à Mch, indépendamment de la FR (*tableau no. 27*).

En réponse à la Mch, la phase II et III se combinent pour ouvrir l'angle Q, ainsi que pour diminuer l'amplitude de la F''_{CO_2} . Cependant, l'angle Q a été peu sensible à la Mch à FR élevées (*tableau no. 27*), probablement parce qu'il dépend de la manière de calcul. En revanche, F''_{CO_2} a augmenté de façon significative à toutes les trois FR. Au total, le changement de α , F'_{CO_2} ou F''_{CO_2} a été significatif indépendamment de la FR, mais pas celui de β ou Q (*tableau no. 27*).

Le temps de réponse de l'analyseur de CO_2 a deux composantes: le temps de transit, un délai, et le temps de montée, le temps nécessaire pour que la concentration de CO_2 expiré arrive de 10% à 70% de maximum. Dans notre cas, le temps de transit et le temps de montée ont été dans l'intervalle indiqué pour les appareils capnographiques aspiratifs standards (122). Dans des études antérieures, le contrôle de la qualité du signal s'est basé sur la fréquence respiratoire ou la durée de l'expiration (35, 106). Par exemple, You et coll ont rejeté les expirations d'une durée de moins de 0,8 secondes excluant ainsi les capnogrammes à une fréquence supérieure à 50 cycles/min (35).

En outre, le pattern de respiration en soi peut modifier les indices capnographiques, indépendamment des conditions métrologiques. Par exemple, les mesures réalisées avec le spectromètre de masse ayant un temps de réponse très rapide ont montré un α et β plus raides pendant la respiration superficielle, rapide (115). Il serait dû au temps plus court de mélange de gaz de diffusion et au déplacement vers l'amont de front de convection – diffusion (110). L'utilisation de la capnographie main-stream et volumétrique plutôt que l'analyse de la F_{CO_2} vs temps semble des alternatives attractives de point de vue métrologique. Mais leur utilisation est biaisée par la nécessité d'un raccordement étanche à l'ouverture des voies aériennes. Par conséquent, elle ne conviendrait pas dans le cas de l'évaluation ou de la surveillance au lit de malade.

Malgré l'effet de l'augmentation de la fréquence respiratoire sur les indices capnographiques (*tableau no. 24*), dans notre étude, α , F'_{CO_2} ou F''_{CO_2} ont été sensibles à la bronchoconstriction sur toute la gamme des fréquences respiratoires, jusqu'à 80 cycles/min. Des tentatives ont été faites pour réduire au minimum la variation de la ventilation alvéolaire

pendant l'augmentation de la fréquence respiratoire. Mais elles n'ont pas complètement éliminé la diminution de la F_{CO_2} de fin d'expiration observée dans la plupart des cas.

En normalisant les indices capnographique en fonction de la F_{CO_2} de fin d'expiration, l'effet statistique de la Mch sur quelques paramètres a été annulé – notamment à 60 cycles / min – ainsi que les corrélations avec la mécanique ventilatoire. Cependant, les principaux messages n'ont pas été modifiés. La normalisation a été recommandée dans plusieurs études qui ont quantifiée le taux de l'excrétion de CO_2 (123, 124). Mais son avantage est difficile à déterminer dans l'évaluation des indices de la forme du capnogramme. Une étude préalable sur le capnogramme vs la mécanique ventilatoire n'a pas rapporté des différences significatives entre les indices bruts et normalisés (121). Ce problème nécessiterait une future évaluation afin de déterminer son bénéfice dans un contexte clinique chez enfants.

Il est conclu que certains indices de capnogramme sont capables d'identifier la présence d'une bronchoconstriction aiguë dans une gamme des fréquences respiratoires caractéristiques pour les maladies respiratoires infantiles. F'_{CO_2} et F''_{CO_2} semblent avoir un intérêt particulier car leur calcul n'est pas biaisé. Elles sont faciles à calculer, sensibles à la bronchoconstriction inhomogène dans une manière essentiellement indépendante de la fréquence respiratoire. Cette technique pourrait probablement être utile pour identifier la bronchoconstriction aiguë au lit des jeunes enfants malades non coopérants.

5. CONCLUSION

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

Concernant la technique des oscillations forcées, le calcul de la résistance respiratoire à l'expiration a amélioré la spécificité de cette technique en identifiant les enfants asthmatiques par rapport à son calcul à l'inspiration. Il a été valable en utilisant les mesures à l'état de base mais en évaluant aussi la réponse au bronchodilatateur. Le mécanisme semble être l'adduction de la glotte au cours de l'expiration qui est sensiblement proportionnelle au degré d'obstruction bronchique.

La capacité des paramètres des oscillations forcées à séparer les enfants asthmatiques des témoins a été médiocre par la méthode standard à une fréquence de 8 Hz par rapport aux variations de pression appliquées autour de la tête. L'artefact de la paroi des voies aériennes supérieures induit en effet une sousestimation de la résistance respiratoire particulièrement en présence d'une obstruction bronchique chez les jeunes enfants. L'utilisation de l'admittance respiratoire et de la réponse au bronchodilatateur a amélioré la capacité de la technique d'identifier les enfants asthmatiques par rapport à la résistance respiratoire parce que son calcul n'est influencé par l'artefact des voies aériennes supérieures. La spécificité plus élevée de la réponse au salbutamol du $VEM_{0.5}$ par rapport à la R_{rs} est probablement liée à l'effet bronchodilatateur de l'inspiration profonde pendant la spirométrie.

sRVA semble un outil intéressant pour le diagnostic de l'asthme chez le jeune enfant, mais elle nécessite une évaluation méthodologique critique et prudente surtout quand la mesure est réalisée en ventilation spontanée. Dans la mesure de sRVA, la compensation électronique de l'artefact lié aux variations thermo-hygrométriques du gaz respiré semble être un moyen pratique qui facilite la mesure. Mais notre étude a montré que la sRVA obtenue en ventilation spontanée, conformément aux recommandations actuelles, est nettement surestimée par rapport au halètement. Cette surestimation est due à la correction numérique de l'artefact thermique qui est inappropriée en ventilation spontanée. Donc, pour l'instant, la

compensation électronique n'est pas adaptée surtout dans la mesure chez les enfants. De plus, il n'y pas encore de consensus sur la gamme de débit qui doit être utilisé pour le calcul de sRVA chez l'enfant. L'interprétation des données reste pour l'instant difficile et nécessite une évaluation plus approfondie.

La capnographie est une technique intéressante très adaptée pour le petit enfant, ne nécessitant aucune coopération active de la part de sujet. Dans notre étude, certains indices qui caractérisent la forme du capnogramme ont été capables d'identifier la présence d'une bronchoconstriction aiguë dans une gamme de fréquences respiratoires caractéristiques des maladies respiratoires infantiles. F'_{CO_2} et F''_{CO_2} semblent avoir un intérêt particulier car leur calcul n'est pas biaisé. Elles sont faciles à obtenir et sensibles à la bronchoconstriction inhomogène dans une manière essentiellement indépendante de la fréquence respiratoire. Si cette technique pourrait être utile pour identifier la bronchoconstriction aiguë au lit des jeunes enfants malades non coopératifs reste à être établi.

Il serait intéressant d'associer ces techniques pour une meilleure identification des enfants asthmatiques et sains. Par exemple, les indices de la forme du capnogramme et la réactance respiratoire obtenue par la technique des oscillations forcées pourraient avoir un intérêt commun pendant une bronchoconstriction aiguë, les deux paramètres reflétant la distribution inhomogène des constantes mécaniques de temps dans le poumon. La réponse au salbutamol de la sRVA et de la Rrs pourrait renforcer la spécificité de ces technique dans le diagnostic des jeunes enfants asthmatiques.

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

6. BIBLIOGRAPHIE

1. National Asthma E, Prevention P. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
2. GINA - Global Initiative for Asthma. Global Strategy For The Diagnosis and Management of Asthma In Children 5 Years And Younger. Available from <http://www.ginasthma.org>. 2008.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
4. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
5. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*. 2001;56(8):589-95.
6. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest*. 1999;104(8):1001-6.
7. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):21S-8S.
8. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):2006-15.
9. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *The European respiratory journal*. 1998;11(5):1167-77.
10. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):521-35.
11. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf*. 2006;29(7):599-612.
12. Doull IJ. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):60-3.
13. Monson JP. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Thorax*. 1993;48(10):955-6.
14. Vidal 2011. *Le Dictionnaire*. . Vidal, editor2011.
15. Allen DB. Systemic effects of inhaled corticosteroids in children. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(4):440-4.
16. Shaw NJ, Fraser NC, Weller PH. Asthma treatment and growth. *Arch Dis Child*. 1997;77(4):284-6.
17. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatric pulmonology*. 1998;25(1):1-17.
18. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):554-9.
19. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(10):1388-94.

20. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309-29.
21. Naclerio RM, Baroody FM. In vivo human models for the study of anticholinergic drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1995;95(5 Pt 2):1069-79.
22. Taylor P. Cholinergic agonists. *The pharmacological basis of therapeutics.* 8th edition ed. Mac Millan, New York: Goodman and Gilman's; 1990. p. 100-5.
23. White MV. Muscarinic receptors in human airways. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1995;95(5 Pt 2):1065-8.
24. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *The European respiratory journal.* 2003;21(6):1050-68.
25. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(10):1152-9.
26. Pichon A, Roulaud M, Denjean A, de Bisschop C. Airway tone during exercise in healthy subjects: effects of salbutamol and ipratropium bromide. *Int J Sports Med.* 2005;26(5):321-6.
27. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest.* 1997;111(6):1519-25.
28. Vu LT, Demoulin B, Nguyen MT, Nguyen YT, Marchal F. Respiratory impedance and response to salbutamol in asthmatic Vietnamese children. *Pediatric pulmonology.* 2010;45(4):380-6.
29. Marchal F, Haouzi P, Peslin R, Duvivier C, Gallina C. Mechanical properties of the upper airway wall in children and their influence on respiratory impedance measurements. *Pediatric pulmonology.* 1992;13(1):28-33.
30. Marchal F, Mazurek H, Habib M, Duvivier C, Derelle J, Peslin R. Input respiratory impedance to estimate airway hyperreactivity in children: standard method versus head generator. *The European respiratory journal.* 1994;7(3):601-7.
31. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest.* 2005;128(1):355-62.
32. Courriel JM, Child F. Applied physiology: lung function testing in children. *Current Paediatrics.* 2004;14:444-51.
33. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with cold versus dry air in 2- to 5-year-old children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(3):238-41.
34. Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *The European respiratory journal.* 1998;12(2):438-43.
35. You B, Peslin R, Duvivier C, Vu VD, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *The European respiratory journal.* 1994;7(2):318-23.
36. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF, Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol.* 1956;8(6):587-94.
37. Marchal F, Bouaziz N, Baeyert C, Gallina C, Duvivier C, Peslin R. Separation of airway and tissue properties by transfer respiratory impedance and thoracic gas volume in reversible airway obstruction. *The European respiratory journal.* 1996;9(2):253-61.
38. Marchal F, Schweitzer C, Khallouf S. Respiratory conductance response to a deep inhalation in children with exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med.* 2003;97(8):921-7.

39. Marchal F, Schweitzer C, Demoulin B, Chone C, Peslin R. Filtering artefacts in measurements of forced oscillation respiratory impedance in young children. *Physiol Meas*. 2004;25(5):1153-66.
40. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *The European respiratory journal*. 2003;22(6):1026-41.
41. Simera M, Poliacsek I, Dobrolubov B, Veternik M, Jakus J. Interactions of mechanically induced coughing and sneezing. *FASEB J* 27: 1b880; 2013.
42. Navajas D, Farre R. Forced oscillation technique: from theory to clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(6):555-62.
43. Dubois AB. Resistance to breathing. *Handbook of physiology Section*. 1964;3:451-62.
44. Marchal F, Loos N, Schweitzer C, Gauthier R. [Several aspects of respiratory function testing in children]. *Rev Mal Respir*. 2000;17(1):67-75.
45. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest*. 1975;56(5):1210-30.
46. Peslin R, Duvivier C, Gallina C, Cervantes P. Upper airway artifact in respiratory impedance measurements. *The American review of respiratory disease*. 1985;132(3):712-4.
47. Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of the upper airway. *J Appl Physiol*. 1983;55(2):335-42.
48. Peslin R, Duvivier C, Didelon J, Gallina C. Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J Appl Physiol*. 1985;59(6):1790-5.
49. Farre R, Rotger M, Marchal F, Peslin R, Navajas D. Assessment of bronchial reactivity by forced oscillation admittance avoids the upper airway artefact. *The European respiratory journal*. 1999;13(4):761-6.
50. Nguyen YT, Demoulin B, Schweitzer C, Bonabel-Chone C, Marchal F. Identification of bronchodilator responsiveness by forced oscillation admittance in children. *Pediatric research*. 2007;62(3):348-52.
51. Peslin R, Ying Y, Gallina C, Duvivier C. Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *The European respiratory journal*. 1992;5(1):86-92.
52. Brancatisano T, Collett PW, Engel LA. Respiratory movements of the vocal cords. *J Appl Physiol*. 1983;54(5):1269-76.
53. Schweitzer C, Chone C, Marchal F. Influence of data filtering on reliability of respiratory impedance and derived parameters in children. *Pediatric pulmonology*. 2003;36(6):502-8.
54. Baier H, Wanner A, Zarzecki S, Sackner MA. Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *J Appl Physiol*. 1977;43(4):603-11.
55. Collett PW, Brancatisano T, Engel LA. Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *The American review of respiratory disease*. 1983;128(4):719-23.
56. Higenbottam T. Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol*. 1980;49(3):403-7.
57. Higenbottam T, Payne J. Glottis narrowing in lung disease. *The American review of respiratory disease*. 1982;125(6):746-50.
58. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MM, Patterson H, Fukushima T, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax*. 2007;62(9):814-9.
59. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift*. 2008;50(3):419-30.

60. Baier H, Wanner A, Zarzecki S, Sackner MA. Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1977;43(4):603-11.
61. Gauthier R, Beyaert C, Feillet F, Peslin R, Monin P, Marchal F. Respiratory oscillation mechanics in infants with bronchiolitis during mechanical ventilation. *Pediatric pulmonology*. 1998;25(1):18-31.
62. Peslin R, Felicio da Silva J, Duvivier C, Chabot F. Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation. *The European respiratory journal*. 1993;6(6):772-84.
63. Brancatisano T, Collett PW, Engel LA. Respiratory movements of the vocal cords. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1983;54(5):1269-76.
64. Higenbottam T. Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1980;49(3):403-7.
65. Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years. *Pediatric pulmonology*. 2013;48(7):707-15.
66. Gobbi A, Pellegrino R, Gulotta C, Antonelli A, Pompilio P, Crimi C, et al. Short-term variability in respiratory impedance and effect of deep breath in asthmatic and healthy subjects with airway smooth muscle activation and unloading. *Journal of applied physiology*. 2013;115(5):708-15.
67. Peslin R, Farre R, Rotger M, Navajas D. Effect of expiratory flow limitation on respiratory mechanical impedance: a model study. *J Appl Physiol*. 1996;81(6):2399-406.
68. Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements. *J Appl Physiol*. 1989;66(5):2274-9.
69. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, 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*. 2007;175(12):1304-45.
70. Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation. *Chest*. 1998;113(5):1322-8.
71. Mazurek HK, Marchal F, Derelle J, Hatahet R, Moneret-Vautrin D, Monin P. Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children. *Chest*. 1995;107(4):996-1002.
72. Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, Weyler J. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *The European respiratory journal*. 2010;35(4):865-72.
73. Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, Pachucki P. Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatric pulmonology*. 2002;34(4):312-9.
74. Simpson SJ, Straszek SP, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Clinical investigation of respiratory system admittance in preschool children. *Pediatric pulmonology*. 2012;47(1):53-8.
75. Hantos Z, Rimensberger PC. Measurement of respiratory system admittance: a straightforward method, but a difficult interpretation. *Pediatr Res*. 2007;62(3):246-7.
76. Salome CM, Thorpe CW, Diba C, Brown NJ, Berend N, King GG. Airway re-narrowing following deep inspiration in asthmatic and nonasthmatic subjects. *The European respiratory journal*. 2003;22(1):62-8.
77. Lim TK, Pride NB, Ingram RH, Jr. Effects of volume history during spontaneous and acutely induced air-flow obstruction in asthma. *The American review of respiratory disease*. 1987;135(3):591-6.

78. Wheatley JR, Pare PD, Engel LA. Reversibility of induced bronchoconstriction by deep inspiration in asthmatic and normal subjects. *The European respiratory journal*. 1989;2(4):331-9.
79. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1981;50(5):1079-86.
80. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH, Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*. 1956;35(3):327-35.
81. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *The European respiratory journal*. 1995;8(12):2067-75.
82. Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *The European respiratory journal*. 1997;10(7):1599-605.
83. Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatric research*. 1976;10(12):998-9.
84. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359(9321):1904-8.
85. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatric respiratory reviews*. 2006;7 Suppl 1:S17-9.
86. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):231-7.
87. Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, et al. Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):415-21.
88. Jaeger MJ, Otis AB. MEASUREMENT OF AIRWAY RESISTANCE WITH A VOLUME DISPLACEMENT BODY PLETHYSMOGRAPH. *J Appl Physiol*. 1964;19:813-20.
89. Peslin R, Duvivier C, Malvestio P, Benis AR, Polu JM. Frequency dependence of specific airway resistance in a commercialized plethysmograph. *The European respiratory journal*. 1996;9(8):1747-50.
90. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *The European respiratory journal*. 2010;36(3):622-9.
91. Poorisrisak P, Vrang C, Henriksen JM, Klug B, Hanel B, Bisgaard H. Accuracy of whole-body plethysmography requires biological calibration. *Chest*. 2009;135(6):1476-80.
92. Smidt U, Muysers, K, Buchheim, W. electronic compensation of differences in temperature and water vapor between in- and expired air and other signal handling in body plethysmography. *Body plethysmography Progr Respirat Res*. 1969;4:39-49.
93. Peslin R, Jardin P, Hannhart B. Modeling of the relationship between volume variations at the mouth and chest. *J Appl Physiol*. 1976;41(5 Pt. 1):659-67.
94. Peslin R, Duvivier C, Vassiliou M, Gallina C. Thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol*. 1995;79(6):1958-65.
95. Subbarao P, Hulskamp G, Stocks J. Limitations of electronic compensation for measuring plethysmographic airway resistance in infants. *Pediatric pulmonology*. 2005;40(1):45-52.

96. Broughton S, Rafferty GF, Milner AD, Greenough A. Effect of electronic compensation on plethysmographic airway resistance measurements. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(9):764-72.
97. Peslin R, Gallina C, Rotger M. Methodological factors in the variability of lung volume and specific airway resistance measured by body plethysmography. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987;23(4):323-7.
98. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
99. Peslin R, Duvivier C. Removal of thermal artifact in alveolar pressure measurement during forced oscillation. *Respir Physiol*. 1999;117(2-3):141-50.
100. Peslin R, Duvivier C, Malvestio P, Benis AR. Correction of thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol*. 1996;80(6):2198-203.
101. Stanescu DC, Clement J, Pattijn J, van de Woestijne KP. Glottis opening and airway resistance. *J Appl Physiol*. 1972;32(4):460-6.
102. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology*. 2011;16(4):666-71.
103. Mahut B, Trinquart L, Bokov P, Peiffer C, Delclaux C. Lung function impairment evidenced by sequential specific airway resistance in childhood persistent asthma: a longitudinal study. *J Asthma*. 2010;47(6):655-9.
104. Howe TA, Jaalam K, Ahmad R, Sheng CK, Nik Ab Rahman NH. The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department. *J Emerg Med*. 2011;41(6):581-9.
105. Kodali BS. <http://www.capnography.com>: an animated website. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1364.
106. Almeida CC, Almeida-Junior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):163-8.
107. Schweitzer C, Demoulin B, Bello G, Bertin N, Leblanc AL, Marchal F. Deep inhalation prevents the respiratory elastance response to methacholine in rats. *Pediatric research*. 2006;59(5):646-9.
108. Anderson CT, Breen PH. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit Care*. 2000;4(4):207-15.
109. Evered L, Ducharme F, Davis GM, Pusic M. Can we assess asthma severity using expiratory capnography in a pediatric emergency department? *CJEM*. 2003;5(3):169-70.
110. Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatric pulmonology*. 2000;29(2):94-102.
111. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *The European respiratory journal*. 2013;41(3):507-22.
112. Kars AH, Goorden G, Stijnen T, Bogaard JM, Verbraak AF, Hilvering C. Does phase 2 of the expiratory PCO₂ versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *The European respiratory journal*. 1995;8(1):86-92.
113. van Meerten RJ. Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfusion in the lung. First communication: theory. *Respiration*. 1970;27(6):552-64.
114. Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO₂ and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respir Physiol*. 1993;91(2-3):137-54.

115. Neufeld GR, Gobran S, Baumgardner JE, Aukburg SJ, Schreiner M, Scherer PW. Diffusivity, respiratory rate and tidal volume influence inert gas expirograms. *Respir Physiol.* 1991;84(1):31-47.
116. Laube BL, Norman PS, Adams GK, 3rd. The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 1992;89(2):510-8.
117. Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Asztalos T, Sly PD. Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J Appl Physiol.* 1997;82(5):1479-87.
118. Mosing M, Iff I, Hirt R, Moens Y, Tusman G. Evaluation of variables to describe the shape of volumetric capnography curves during bronchoconstriction in dogs. *Res Vet Sci.* 2012;93(1):386-92.
119. Blanch L, Fernandez R, Saura P, Baigorri F, Artigas A. Relationship between expired capnogram and respiratory system resistance in critically ill patients during total ventilatory support. *Chest.* 1994;105(1):219-23.
120. Dellaca RL, Pompilio PP, Walker PP, Duffy N, Pedotti A, Calverley PM. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *The European respiratory journal.* 2009;33(6):1329-37.
121. Babik B, Csorba Z, Czovek D, Mayr PN, Bogats G, Petak F. Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system. *Crit Care.* 2012;16(5):R177.
122. Shakya K, Deegan C, Hegarty F, Markham C. Design and implementation of an end tidal CO₂ simulator for the evaluation of clinical gas analysers. *Biomed Sci Instrum.* 2005;41:364-9.
123. Tusman G, Areta M, Climente C, Plit R, Suarez-Sipmann F, Rodriguez-Nieto MJ, et al. Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single-breath test of CO₂. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):650-5.
124. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, McRae KM, Jawad AF, Scherer PW, et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology.* 1995;82(1):64-73.

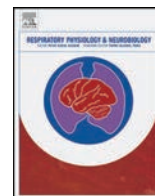
7. PUBLICATIONS

Ioan I, Demoulin B, Duvivier C, Leblanc AL, Bonabel C, Marchal F, Schweitzer C, Varechova S. *Frequency dependence of capnography in anesthetized rabbits*. Respir Physiol Neurobiol. 2014 Jan 1;190:14-9. doi: 10.1016/j.resp.2013.09.002. Epub 2013 Sep 12.

Coutier L, Varechova S, Demoulin B, Bonabel C, Roman-Amat C, Tuan TL, **Ioan I**, Schweitzer C, Marchal F. *Specific airway resistance in children: Panting or tidal breathing?* Pediatr Pulmonol. 2014 Mar;49(3):245-51. doi: 10.1002/ppul.22829. Epub 2013 Jun 18.

Ioan I, Coutier L, Bonabel C, Demoulin B, Marchal F, Schweitzer C, Varechova S. *Bronchial obstruction and reversibility in children: inspiratory or expiratory resistance?* Eur Respir J. 2014 Jul;44(1):244-7. doi: 10.1183/09031936.00219313. Epub 2014 Mar 13.

Ioan I, Coutier L, Bonabel C, Albrecht J, Demoulin B, Marchal F, Schweitzer C, Varechova S. *Airway obstruction, upper airway artifact and response to bronchodilator in asthmatic and healthy children*. – Pediatr Pulmonol. in press.



Frequency dependence of capnography in anesthetized rabbits



I. Ioan^a, B. Demoulin^b, C. Duvivier^b, A.L. Leblanc^b, C. Bonabel^a, F. Marchal^{a,b,*},
C. Schweitzer^{a,b}, S. Varechova^{a,b}

^a Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy, France

^b EA 3450, Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 April 2013

Received in revised form 4 September 2013

Accepted 4 September 2013

Keywords:

Forced oscillations

Asthma

Methacholine

Bronchoconstriction

Artificial ventilation

Expired CO₂

ABSTRACT

Aspirative capnography may be of help to diagnose early childhood asthma, but clinical usefulness in young children is limited by the relatively high respiratory rate. This study aimed to characterize the F_{CO₂} time course during airway constriction in 8 anesthetized rabbits, artificially ventilated at 30, 60 and 80 breaths/min. Methacholine was inhaled to double the respiratory resistance measured at 8 Hz by the forced oscillation technique. The capnogram shape changed in response to both methacholine and ventilatory frequency. Slope of phase II, the peak of first-order time derivative and trough of the second-order time derivative of the F_{CO₂} signal, were significantly attenuated after methacholine compared with baseline at all breathing rates ($p < 0.02$). Moreover, significant correlations between respiratory reactance and resistance were observed with the phase III slope and the angle described by phase II and phase III ($p < 0.01$). It is concluded that capnography may be useful to identify acute airway changes related to bronchoconstriction, even at high breathing frequencies.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The accurate diagnostic of early childhood asthma is critical because delayed recognition of the disease may result in repeated exacerbations and chronic airway obstruction that may eventually lead to airway remodeling (Elias et al., 1999; Canonica, 2006; Grainge et al., 2011). Lung function testing is an important adjunct to medical history and physical examination as an objective assessment of airway obstruction and/or hyperresponsiveness. A number of techniques have been developed during the recent years that involve only minimal cooperation from the subject and are therefore ideally suited to early childhood. The multiple-breath washout of inert gases or of nitrogen by oxygen identifies the contribution of inhomogeneous ventilation to the obstructive lung disease (Gustafsson, 2005). The lung clearance index has thus been shown to be an early detector of lung function abnormalities in cystic fibrosis (Gustafsson, 2005; Robinson et al., 2010). With either method however, an airtight mask-to-face seal is mandatory for valid interpretation, and sedation may be required beyond a few months of age.

When toddlers or young children are hospitalized during an acute asthma episode, non invasive – non disturbing estimation of the airway obstruction may be of significant help for both

diagnostic and management, if possible at the bedside. Indeed, even washout techniques are challenging as they require a laboratory environment and the subject may poorly tolerate contact with the face mask and instrumental dead space. Analysis of how the shape of the expired CO₂ time course is altered by the non homogeneous distribution of ventilation resulting from the bronchoconstriction may be a valuable alternative. It is achievable during spontaneous breathing, without sedation or additional deadspace, but at the expense of a small sample-line inserted a few millimeters deep into a nostril. The capnogram may be characterized from a number of indices that reflect the relevant parts of the S shaped expired CO₂ profile (You et al., 1994). During heterogeneous airway obstruction, the asynchronous emptying of alveolar territories leads to more gradual CO₂ front at the transition from dead space to alveolar volume as well as a steeper tele-expiratory plateau.

Young children and toddlers have a relatively elevated rate of breathing that may increase further during an acute respiratory exacerbation. This may impact on the measurement of expired CO₂ indices mainly as a result of the measuring apparatus response time. In this condition, the advantage of the aspirative capnography may be offset by a fast rate of breathing. To the best of our knowledge, little data are available on the validity of capnographic indices as a detector of airway obstruction in a range of breathing frequencies relevant to acute pediatric asthma.

The primary objective of the study was therefore to characterize the change in capnogram indices induced by acute airway obstruction at different rates of breathing, with reference to established markers of respiratory mechanics, such as respiratory resistance

* Corresponding author at: Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy, France. Tel.: +33 383154795; fax: +33 383154798.
E-mail address: f.marchal@chu-nancy.fr (F. Marchal).

(Rrs) and reactance (Xrs) assessed by the forced oscillations technique (FOT). Because the study may be difficult to achieve in a standardized way in clinical conditions, measurements were performed in artificially ventilated rabbits. While it may be argued that extrapolation of physiologic findings in artificially ventilated adult rabbits to spontaneously breathing young children may not be straightforward, it is believed that the consequences of acute airway obstruction constriction – such as the impact of a change in smooth muscle tone and its distribution throughout the lung – may be studied using this animal model in a range of breathing rates and ventilations relevant to young children.

2. Materials and methods

2.1. Animals

Eight New Zealand adult rabbits (weight mean $\pm$ SD: 3.1 ± 0.4 kg) were studied. Animal housing and experiments were performed according to the recommendations 86-609 CEE issued by the Council of the European communities and under licenses from the “Ministère de l’Agriculture et de la Pêche” and the “Ministère de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche” (A54518-03409) and supervision by the “Services Vétérinaires Départementaux de Meurthe et Moselle”.

2.2. General and respiratory mechanics

The spontaneously breathing animal was placed on a heating pad, anaesthetized with a loading dose of sodium Pentobarbital (25 mg/kg) injected through an ear vein. Supplemental doses (2.5 mg/kg) were given every 30 min. The trachea was incised, intubated and connected to a Fleisch No. 0 pneumotachograph to measure airflow. The rabbits were mechanically ventilated, and paralyzed with pancuronium bromide (0.2 mg/kg), which was repeated when spontaneous respiratory efforts were detected. The artificial ventilation was set at 3 different rates of breathing: 30, 60 and 80 cycles/min, and the tidal volume was varied in order to maintain a quasi-constant ventilation, so as to minimize the change in alveolar P_{CO_2} .

Transrespiratory pressure was generated by a loudspeaker as a sine wave forcing signal at 8 Hz, and measured at a side port of the tracheal cannula. Respiratory resistance (Rrs) and reactance (Xrs) were computed oscillation, per oscillation, respectively as the real and imaginary part of the complex ratio of transrespiratory pressure to flow. The expiration of each breathing cycle was examined to select the respiratory impedance value closest to zero flow, so as to minimize the flow dependence of Rrs that is expected to become more apparent when breathing rate increases (Schweitzer et al., 2006).

2.3. Capnography

The respired gas was sampled through a 1 mm ID 100 cm length catheter with an aspiration flow of 200 mL/min, and fed to an Infrared Carbon Dioxide Analyzer (Vacumed # 17630 CO_2 Analyzer, Silver Edition Ventura, CA, USA). Transit and rise times – checked *in vitro* using a bolus gas mixture containing 5% CO_2 – had been determined to be respectively 431 ms and 150 ms. The sampling line was connected to the tracheal cannula through one arm of a Y tube, the other arm of which was attached to the ventilator. Following analysis, the sampled gas was reinjected into the ventilator circuit.

The expired CO_2 time course illustrated in Fig. 1 displays the typical S shape pattern: expiration of gas from dead space (phase I), transition from dead space to alveolar gas (phase II) and slightly ascending end expiratory plateau of alveolar gas (phase III). The

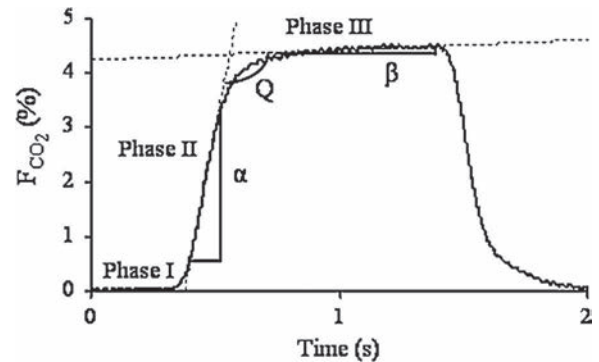


Fig. 1. Typical capnogram showing expiration of gas from dead space (Phase I); transition from dead space to alveolar volume (Phase II) and end expiratory (alveolar) plateau (Phase III). F_{CO_2} : CO_2 fraction in the respired gas; α and β : estimated slope of phase II and phase III; Q : angle between α and β .

S is then followed by the prompt F_{CO_2} decrease with inspiration. Five indices were computed to describe the flattening of the capnogram, expected from the bronchoconstriction. The slope of the F_{CO_2} vs time regression line (α) was computed between 10% and 70% of the end tidal F_{CO_2} . This interval was retained because the analyzer rise time is computed within this F_{CO_2} range that excludes transitions from phase I to phase II and from phase II to phase III. The corresponding time interval is thus expected to allow the most accurate computation of α . For the computation of phase III slope (β), the peak time derivatives of the capnogram ascending and descending limbs were projected orthogonally to determine a time interval from which the early 30% and late 20% were excluded. The algorithm had been empirically determined so as to include – at each frequency of interest – the optimal number of points most significantly contributing to the alveolar slope, i.e., including the most linear part and excluding transitions from phase II to phase III and from phase III to the descending limb. The transition from phase II to III was characterized by its angle of curvature (Q) computed using α , β and trigonometric relationships. The instantaneous first- and second-order time derivatives were calculated and low-pass filtered at 20 Hz. The first peak of the first-order derivative (F'_{CO_2} , Fig. 2) and the first trough of the second-order derivative (F''_{CO_2} , Fig. 3) were retained for analysis. F'_{CO_2} is another way to characterize phase II and F'_{CO_2} expresses mostly the curvature at the transition from α to β , with the potential advantage that these computations are unbiased, in contrast with slope or angle analysis that require selecting an interval within a series to be analyzed. Slopes and time derivatives were expressed as raw values and also normalized to the end-tidal CO_2 that was observed to decrease usually with increased breathing frequency.

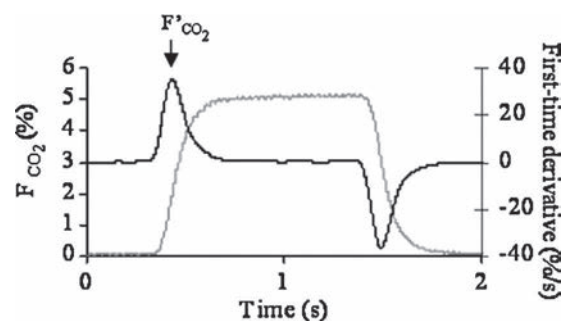


Fig. 2. Time course of the F_{CO_2} first-order time derivative (dark line) is superimposed on the capnogram (gray line). At arrow, F'_{CO_2} indicates peak of the first-order time derivative value. Abbreviations as in Fig. 1.

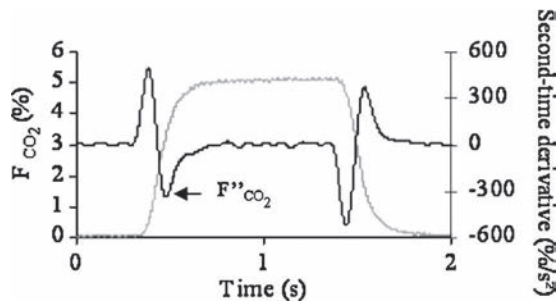


Fig. 3. Time course of the F_{CO_2} second-order time derivative (dark line) is superimposed on the capnogram (gray line). At arrow, F''_{CO_2} is the first trough of the second-order time derivative. Abbreviations as in Fig. 1.

2.4. Induction of airway

A jet nebulizer (DeVilbiss, Somerset, PA, USA 646) driven by a constant air flow of 7 L/min was used to aerosolize Methacholine (Mch) into a leaky plastic bag connected to the inlet port of the ventilator. During the nebulization, the flowmeter was replaced with a straight connector, while the airway response was monitored through the change in transrespiratory pressure that was continuously measured. The duration of Mch exposure necessary to induce a steady increase in transrespiratory pressure ranged 5–10 min. The challenge was started at an initial concentration of 1 mg/mL and additional doses were given as necessary to at least double the baseline Rrs. Respiratory impedance measurements were taken at baseline and following each Mch inhalation.

2.5. Protocol

The sequence of imposed ventilatory rates was 30, 60 and 80 breaths/min. Each acquisition was preceded by a 3 min period during which the animal was allowed to stabilize at the new breathing frequency. A data acquisition consisted in 1 min FOT measurement, followed by 1 min F_{CO_2} recording. The 3 rates of breathing were imposed in sequence at baseline and repeated similarly after Mch inhalation. Ventilatory and expired CO_2 signals were digitized at a frequency of 1000 Hz by a Labchart recorder (ADInstruments Pty Ltd., Bella Vista, Australia).

2.6. Data analysis

The capnogram shape indices were calculated breath-by-breath from the last 10 breaths of the acquisition, and averaged at each frequency. Rrs and Xrs were computed as the mean of the corresponding acquisition period. Statistical analysis was performed using the software Systat 12 package (Systat Software, Richmond, CA, USA). An analysis of variance was used to test the effect of

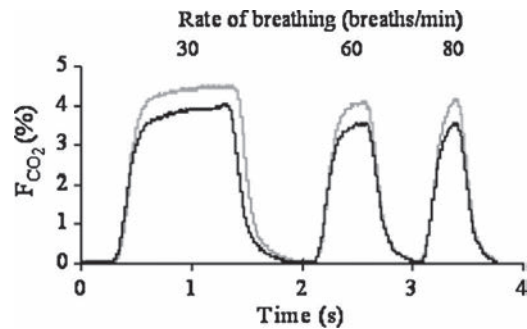


Fig. 4. Examples of capnogram at baseline (gray line) and after methacholine (black line) at 30 breaths/min, 60 breaths/min and 80 breaths/min. Abbreviations as in Fig. 1.

breathing rate and to compare baseline and Mch. The relationship between capnogram shape indices and FOT parameters was evaluated using Pearson's correlation coefficient. Data are expressed as mean $\pm$ SD, unless otherwise indicated. A p value < 0.05 was retained as statistically significant.

3. Results

3.1. Baseline

The baseline Rrs and Xrs at 30, 60 and 80 breaths/min are reported in Table 1. Both Rrs and Xrs tended to increase from 30 to 80 breaths/min. Rrs was found to be significantly larger at 80 breaths/min compared with 60 or 30 breaths/min ($p < 0.04$). At 30 breaths/min, the capnogram showed the typical almost rectangular shape with a well-defined alveolar (phase II) slope, up to the end-tidal peak. With increasing breathing frequency, the sharp outline changed to shark-fin and bell-shape patterns, with loss of the clear transition from α to β at 80 breaths/min (Fig. 4). As a result there was a significant decrease in α and F'_{CO_2} , significant increase in β , Q and less negative F''_{CO_2} with increasing frequency (Table 1).

3.2. Bronchoconstriction

As expected, Mch significantly increased Rrs and decreased Xrs (Table 1) at all rates of breathing ($p = 0.001$). The capnogram shape was altered (Fig. 4) and the amplitude of time derivatives was decreased in a way resembling that induced by an increased respiratory rate. Altogether, following Mch inhalation, α and F'_{CO_2} decreased significantly and F''_{CO_2} increased significantly at all 3 rates of breathing ($p < 0.02$), β and Q increased significantly ($p < 0.001$) at 30 but not at 60 or 80 breaths/min (Table 1). Similar qualitative changes of normalized indices were induced by Mch, although the statistical significance was sometimes different. For instance at

Table 1
Capnogram shape – indexes and forced oscillations technique parameters at three rates of breathing, before (baseline) and after methacholine (Mch).

	30 breaths/min		60 breaths/min		80 breaths/min	
	Baseline	Mch	Baseline	Mch	Baseline	Mch
α (°/s)	23.2 $\pm$ 6	16.8 $\pm$ 6 ^a	21.0 $\pm$ 5 ^b	17.4 $\pm$ 6 ^a	19.1 $\pm$ 4.9 ^b	16.7 $\pm$ 5.5 ^a
β (°/s)	0.2 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1 ^a	1.09 $\pm$ 0.7 ^b	1.07 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 1.7 ^b	1.8 $\pm$ 1.1
Q (°)	104 $\pm$ 6	120 $\pm$ 7 ^a	135 $\pm$ 21 ^b	139 $\pm$ 11	143 $\pm$ 36 ^b	146 $\pm$ 25
F'_{CO_2} (°/s)	26 $\pm$ 6	20 $\pm$ 7 ^a	23 $\pm$ 5 ^b	19 $\pm$ 6 ^a	22 $\pm$ 5 ^b	19 $\pm$ 6 ^a
F''_{CO_2} (°/s ²)	-227 $\pm$ 84	-157 $\pm$ 7 ^a	-206 $\pm$ 76	-172 $\pm$ 94 ^a	-207 $\pm$ 82	-147 $\pm$ 52 ^a
Rrs (hPa s/L)	21 $\pm$ 6	54 $\pm$ 14 ^a	26 $\pm$ 7	64 $\pm$ 19 ^a	36 $\pm$ 11 ^b	81 $\pm$ 25 ^a
Xrs (hPa s/L)	-4 $\pm$ 5	-43 $\pm$ 16 ^a	-1 $\pm$ 4	-34 $\pm$ 22 ^a	0 $\pm$ 10	-29 $\pm$ 15 ^a

Data are mean $\pm$ SD. α , slope of phase II; β , slope of phase III; Q , angle between α and β ; F'_{CO_2} , first peak of the first-order time derivative; F''_{CO_2} , first trough of the second-order time derivative; Rrs, respiratory resistance; Xrs, respiratory reactance.

^a $p < 0.02$ vs baseline.

^b $p < 0.05$ vs 30 breaths/min.

Table 2

Capnogram and forced oscillations technique parameters response to methacholine, expressed as difference from baseline, at three rates of breathing.

	30 breaths/min	60 breaths/min	80 breaths/min
α (%/s)	-6.4 ± 2.5^a	-3.6 ± 2.5^b	-2.4 ± 3^b
β (%/s)	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.6	-0.4 ± 2.1
Q (°)	15 ± 4.7	4 ± 16	3 ± 46
F'_{CO_2} (%/s)	-6.1 ± 3.3	-4.1 ± 3	-3.0 ± 3
F''_{CO_2} (%/s ²)	70 ± 66	35 ± 69	60 ± 79
Rrs (hPa.s/L)	34 ± 13	38 ± 18	45 ± 19
Xrs (hPa.s/L)	-39 ± 14	-33 ± 24	-29 ± 16

Same abbreviations as in Table 1.

^a Mean $\pm$ SD.

^b $p < 0.05$ vs 30 breaths/min.

60 breaths/min, normalized α , F'_{CO_2} or F''_{CO_2} were not significantly altered by Mch, in contrast with β ($p < 0.05$; data not shown for clarity).

The response to Mch – expressed as difference relative to baseline – is reported in Table 2. The magnitude of the decrease in α or F'_{CO_2} , and of the increase in β , Q or F''_{CO_2} tended to be less with increasing breathing rate. Also, the magnitude of change in Rrs increased and that in Xrs decreased when the rate of breathing increased. However, none of these trends were found statistically significant, except for the decrease in α that was significantly different between 30 and 60 or 80 breaths/min ($p < 0.05$).

3.3. Capnogram vs respiratory impedance

The relationship between each capnogram index and Rrs or Xrs at baseline and during bronchoconstriction was tested at each respiratory rate. At 30 breaths/min β or Q were found to correlate best with Xrs (respectively $r = -0.78$ and $r = -0.79$, $p = 0.0001$) and to a lesser extent with Rrs (respectively $r = 0.74$ and $r = 0.77$, $p = 0.001$) (Figs. 5 and 6). α and F'_{CO_2} correlated significantly with Rrs ($r = -0.54$ and -0.51 , respectively, $p < 0.04$) also at 30 breaths/min. F'_{CO_2} and F''_{CO_2} correlated with Xrs at 80 breaths/min (respectively $r = 0.51$ and -0.54 , $p < 0.045$).

At 30 breaths/min, normalized β or Q were found to correlate best with Rrs (respectively $r = 0.84$ and $r = 0.73$, $p = 0.001$) and Xrs (respectively $r = -0.80$ and $r = -0.68$, $p < 0.005$). Normalized α correlated significantly with Rrs ($r = -0.52$, $p < 0.05$) also at 30 breaths/min. Normalized F'_{CO_2} and F''_{CO_2} correlated with Xrs at all rates of breathing (respectively $r = 0.78$ and -0.72 , $p < 0.003$ at 30 breaths/min, $r = 0.64$ and -0.63 , $p < 0.01$ at 60 breaths/min, $r = 0.68$ and -0.56 , $p < 0.03$ at 80 breaths/min).

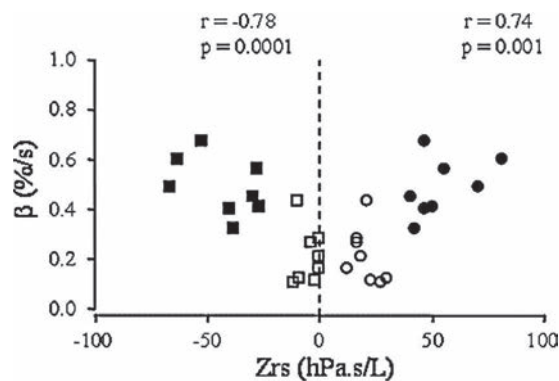


Fig. 5. Scatter plot of slope of phase III (β) vs respiratory impedance (Zrs) at 30 breaths/min. Circles: respiratory resistance; squares: respiratory reactance; open symbols: baseline; closed symbols: methacholine. Pearson's correlation coefficient, r , and corresponding p values indicated for reactance on left hand panel and resistance on right hand panel. Note: more consistent correlation for reactance than resistance.

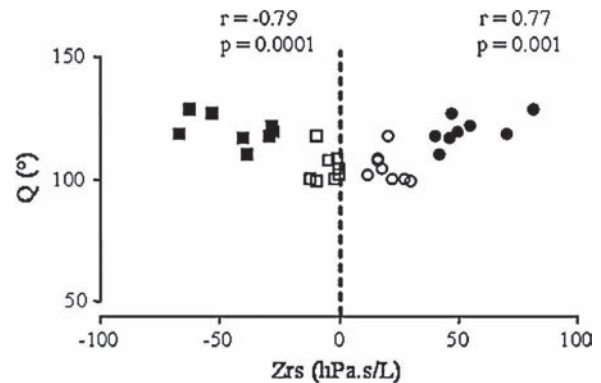


Fig. 6. Scatter plot of Phase II to phase III angle (Q) vs respiratory impedance (Zrs) at 30 breaths/min. Circles: respiratory resistance; squares: respiratory reactance; open symbols: baseline; closed symbols: methacholine. Pearson's correlation coefficient, r , and corresponding p values indicated for reactance on left hand panel and resistance on right hand panel. Note: more consistent correlation for reactance than resistance.

4. Discussion

4.1. Summary of findings

To the best of our knowledge, this is the first study that assesses the effects of acute bronchoconstriction on capnogram indexes over a range of rates of breathing, with reference to respiratory mechanical impedance. After Mch, all capnographic parameters were found significantly altered at the lowest rate of breathing – i.e., flatter α , steeper β , opening of Q and damping of F'_{CO_2} and F''_{CO_2} – reflecting the flattening of the F_{CO_2} time course during airway constriction. When compared with the phase III slope or the phase II to phase III angle, the instantaneous peak time derivatives were found somewhat less sensitive to breathing frequency. Significant correlations with respiratory mechanics – particularly at 30 breaths/min with Xrs – indicated that some consequences of the bronchoconstriction – such as the inhomogeneous nature of the airway response – were determinant of the capnogram change.

4.2. Clinical potential

Increasing breathing rate *per se* may alter the expired CO_2 pattern and computed indices (Table 1). A number of clinical studies in asthmatic children and adults performed at comparatively lower rate of breathing have indicated β and Q to be most sensitive to airway narrowing (You et al., 1994; Anderson and Breen, 2000; Evered et al., 2003). Our results confirm these reports in that the 2 parameters were found quite sensitive to the induced airway obstruction at 30 breaths/min. At the higher respiratory rates however, β and Q after Mch did not differ significantly from baseline, in contrast to F'_{CO_2} , F''_{CO_2} or α that were all significantly altered. This information is important in the context of early childhood asthma since the relatively high rate of breathing may become even higher during respiratory disease, where tachypnoea is the cardinal symptom. The multiple-breath inert gas washout technique has been shown to be a useful marker of incipient airway obstruction through the identification of ventilation inhomogeneity in infants and uncooperative young children (Stromberg and Gustafsson, 2000; Robinson et al., 2013). The technique tends to become a gold standard but requires rather strict laboratory conditions – including an airtight mask-to-face seal – that may preclude measurement at the bedside or in an uncooperative non sedated young subject. Capnography, which has been used in adults during anesthesia, intensive care (Anderson and Breen, 2000) or lung function testing with the purpose of assessing emphysema (Kars et al., 1995) or asthma (You

et al., 1994; Howe et al., 2011), thus appears feasible for bedside airway monitoring during acute bouts of early childhood asthma.

4.3. Physiological interpretation

The shape of the capnogram primarily reflects dynamics of gas emptying from different alveolar compartments (van Meerten, 1970) and the phase III slope is further contributed to by the continuous CO_2 output from pulmonary capillary blood into alveoli (Neufeld et al., 1991; Schreiner et al., 1993) thereby causing the rise in end-expiratory CO_2 . In Mch-induced airway constriction, maldistribution of ventilation may be associated with ventilation–perfusion mismatch (Stromberg and Gustafsson, 2000). The more ventilated terminal units with shorter mechanical time constant empty faster than the poorer ventilated, more obstructed ones. The parallel mechanical and ventilatory inhomogeneities eventually cause the characteristic shark-fin pattern (You et al., 1994). A significant factor in the current preparation relates to the pattern of deposition of Mch particles in the airways consequently inducing heterogeneous airway smooth muscle contraction and mucus hypersecretion (Laube et al., 1992; Petak et al., 1997). If the mechanism is valid, then the capnogram parameters would be expected to correlate with the respiratory impedance. Indeed the severity of airway inhomogeneity is likely to correlate to the overall magnitude of bronchoconstriction, of which Rrs is a sensitive marker. The latter was found to correlate significantly with α , β , Q and F'_{CO_2} at 30 breaths/min. Other studies have also found a good correlation between β or Q and Rrs during induced bronchoconstriction (Mosing et al., 2012) or even in normal lungs (Blanch et al., 1994). Moreover we believe the significant correlation found between capnogram indices β or Q and Xrs (Figs. 5 and 6) more specifically points to the inhomogeneous distribution of mechanical time constants within the lung. Xrs is determined by the opposing effects of respiratory inertance and elastance. The fact that the baseline value is close to zero indicates an equilibrium between the 2 components of respiratory impedance. After challenge however, Xrs becomes markedly negative, an indication that the apparent elastance is increased, and may reflect two mechanisms. In the state of heterogeneous bronchoconstriction, the 8 Hz transrespiratory pressure would more efficiently oscillate the well rather than the poorly ventilated lung units. The elastance estimated at that frequency would then more closely express that of these ventilated territories and therefore decrease, leading to a more negative Xrs. Respiratory tissues and the viscoelastic behavior of the lung are the other determinants of elastance. For instance, Dellaca et al. (2009) have shown that the Xrs-estimated respiratory compliance was useful to detect and monitor lung volume recruitment/de-recruitment, an index of the amount of ventilated lung unit, sensitive to changes in the lung periphery. Interestingly, the respiratory compliance estimated in the low frequency (quasi static) domain was observed to be important to the relationship between airway resistance and the slope of phase III in adult subjects (Babik et al., 2012). In the current set-up however, the 8 Hz measurement was more likely to express the heterogeneous distribution of ventilation than the true tissue viscoelastic properties.

It is worth noting that increasing the rate of breathing *per se* induced some significant increase in Rrs. This is because at higher frequencies, the end-expiratory flow is not nil and the turbulent component increases Rrs. Some increase in Xrs – albeit not statistically significant – was also observed with respiratory rate, probably as a result of an increased end-expiratory lung volume resulting from the auto-positive end expiratory pressure. This however, did not alter the magnitude of the Rrs or Xrs response to Mch, but may have contributed to the finding that, generally, the correlation between FOT and capnography was stronger at lower rates of

breathing. The magnitude of various capnographic indice responses to Mch was similarly unaffected by the rate of breathing, except for α (Table 2). Altogether, a significant increase in Rrs and F'_{CO_2} and decrease in Xrs, α and F'_{CO_2} (Table 1) was maintained throughout a range of breathing frequencies relevant to pediatric asthma.

4.4. Technical aspects and limitations

In the normal capnogram, most typically described at frequencies neighboring 30 breaths/min – a physiological rate for young children – F_{CO_2} has the rectangular shape with well-defined slopes vs time (Fig. 1). Expiration of gas from anatomical dead space – where F_{CO_2} is nil – followed by transition to alveolar gas is indicated by the prompt ascent of F_{CO_2} (phase II). The end expiration is eventually characterized by a slightly ascending F_{CO_2} plateau (phase III), interrupted by the next inspiration of fresh air (You et al., 1994; Kodali, 2001; Howe et al., 2011). When tachypnoea alters the capnogram to a bell-shape pattern, the proper computation of alveolar slope may be compromised by the number of data points available to the regression. Moreover, the effect of Mch on β may be offset, as both bronchoconstriction and rapid breathing (Neufeld et al., 1991) concur to increase β . In contrast, α and F'_{CO_2} were equivalently sensitive to Mch, independent of frequency. In response to Mch, phase II and III combine to open the Q angle, as well as to decrease the magnitude of F'_{CO_2} . However the former was found rather insensitive to Mch at higher frequency, presumably also because it depends on the computation of a regression line. In contrast, F'_{CO_2} significantly increased at all rates of breathing. Altogether, it was found that the change in α , F'_{CO_2} or F''_{CO_2} was significant irrespective of breathing rate in contrast with β and Q .

The CO_2 analyzer response time has 2 components: the transit time – mostly a delay – and the rise time, the time required to surge from 10% to 70% of a rectangular step change in F_{CO_2} . In our case, transit and rise times were within the range reported for standard aspirative capnographic equipments (Shakya et al., 2005). In prior studies, quality control of the signal was based on the rate of breathing or duration of expiration (You et al., 1994; Almeida et al., 2011). For instance, You et al. rejected expirations lasting less than 0.8 s, thereby excluding those breaths at a frequency higher than 50 breaths/min (You et al., 1994). In addition, the breathing pattern *per se* may alter capnograph indices, independent of metrological conditions. For instance, fast response time mass spectrometer measurements have demonstrated steeper α and β with rapid shallow breathing (Neufeld et al., 1991), that were related to shorter diffusive gas mixing time and upstream displacement of the convection–diffusion front (Stromberg and Gustafsson, 2000). The alternative to main-stream capnography and volumetric rather than time domain analysis appears attractive from a metrological point of view but is hampered by the need for an airtight connection to the airway opening, not suitable in the case of non invasive bedside monitoring. Despite the proper effect of breathing frequency on capnographic indexes (Table 1), we were able to demonstrate that such indexes as α , F'_{CO_2} or F''_{CO_2} were readily sensitive to bronchoconstriction, up to 80 breaths/min. Attempts made to minimize the change in alveolar ventilation while increasing the rate of breathing did not fully eliminate the decrease in end-tidal F_{CO_2} in most experiments. Normalizing capnogram indexes to the end tidal F_{CO_2} was found to alter the statistical significance of Mch effects on some parameters – particularly at 60 breaths/min – as well as correlations to respiratory mechanics. Basically however, the main messages were not changed. Normalization had been recommended in quantitative studies of CO_2 excretion (Ream et al., 1995; Tusman et al., 2005), but its benefit is difficult to ascertain in assessing shape indices, and a prior study of capnogram vs respiratory mechanics did not report any significant difference between

raw and normalized indexes (Babik et al., 2012). The issue would require further evaluation in the context of a clinical validation in children.

5. Conclusions

It is concluded that some capnogram indices are able to identify an acute bronchoconstriction in a range of breathing rates encountered in pediatric respiratory diseases. $\dot{V}_{CO_2}$ and $\dot{V}_{CO_2}'$ appear of particular interest, as they are unbiased, easy to compute, sensitive to inhomogeneous bronchoconstriction in an essentially frequency independent manner. Whether the technique may be helpful in identifying acute bronchoconstriction at the bedside in uncooperative young children remains to be established.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Prof. Sam Bayat for careful editorial work, Virgiliu Ioan for help with numerical analysis of the CO_2 signal and Noelle Bertin for technical assistance. Supported by grant EA3450 from the Ministry of Research, Paris, 397 France.

References

- Almeida, C.C., Almeida-Junior, A.A., et al., 2011. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J. Pediatr. (Rio J.)* 87 (2), 163–168.
- Anderson, C.T., Breen, P.H., 2000. Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Crit. Care* 4 (4), 207–215.
- Babik, B., Csorba, Z., et al., 2012. Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system. *Crit. Care* 16 (5), R177.
- Blanch, L., Fernandez, R., et al., 1994. Relationship between expired capnogram and respiratory system resistance in critically ill patients during total ventilatory support. *Chest* 105 (1), 219–223.
- Canonica, G.W., 2006. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 130 (Suppl. 1), 21S–28S.
- Dellaca, R.L., Pompilio, P.P., et al., 2009. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur. Respir. J.* 33 (6), 1329–1337.
- Elias, J.A., Zhu, Z., et al., 1999. Airway remodeling in asthma. *J. Clin. Invest.* 104 (8), 1001–1006.
- Evered, L., Ducharme, F., et al., 2003. Can we assess asthma severity using expiratory capnography in a pediatric emergency department? *Can. J. Emerg. Med.* 5 (3), 169–170.
- Grainge, C.L., Lau, L.C., et al., 2011. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 364 (21), 2006–2015.
- Gustafsson, P.M., 2005. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr. Respir. Rev.* 6 (4), 239–245.
- Howe, T.A., Jaalam, K., et al., 2011. The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 41 (6), 581–589.
- Kars, A.H., Goorden, G., et al., 1995. Does phase 2 of the expiratory P_{CO_2} versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *Eur. Respir. J.* 8 (1), 86–92.
- Kodali, B.S., 2001. www.capnography.com: an animated website. *Anesth. Analg.* 93 (5), 1364.
- Laube, B.L., Norman, P.S., et al., 1992. The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 89 (2), 510–518.
- Mosing, M., Iff, I., et al., 2012. Evaluation of variables to describe the shape of volumetric capnography curves during bronchoconstriction in dogs. *Res. Vet. Sci.* 93 (1), 386–392.
- Neufeld, G.R., Gobran, S., et al., 1991. Diffusivity, respiratory rate and tidal volume influence inert gas expirograms. *Respir. Physiol.* 84 (1), 31–47.
- Petak, F., Hantos, Z., et al., 1997. Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J. Appl. Physiol.* 82 (5), 1479–1487.
- Ream, R.S., Schreiner, M.S., et al., 1995. Volumetric capnography in children: influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology* 82 (1), 64–73.
- Robinson, P.D., Latzin, P., et al., 2010. Multiple-breath washout. *Eur. Respir. Monogr.* 47, 87–104 (chapter 6).
- Robinson, P.D., Latzin, P., et al., 2013. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur. Respir. J.* 41 (3), 507–522.
- Schreiner, M.S., Leksell, L.G., et al., 1993. Microemboli reduce phase III slopes of CO_2 and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respir. Physiol.* 91 (2–3), 137–154.
- Schweitzer, C., Demoulin, B., et al., 2006. Deep inhalation prevents the respiratory elastance response to methacholine in rats. *Pediatr. Res.* 59 (5), 646–649.
- Shakya, K., Deegan, C., et al., 2005. Design and implementation of an end tidal CO_2 simulator for the evaluation of clinical gas analysers. *Biomed. Sci. Instrum.* 41, 364–369.
- Stromberg, N.O., Gustafsson, P.M., 2000. Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation–perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatr. Pulmonol.* 29 (2), 94–102.
- Tusman, G., Areta, M., et al., 2005. Effect of pulmonary perfusion on the slopes of single-breath test of CO_2 . *J. Appl. Physiol.* 99 (2), 650–655.
- van Meerten, R.J., 1970. Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfusion in the lung. First communication: theory. *Respiration* 27 (6), 552–564.
- You, B., Peslin, R., et al., 1994. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur. Respir. J.* 7 (2), 318–323.

Specific Airway Resistance in Children: Panting or Tidal Breathing?

Laurianne Coutier,¹ Silvia Varechova, MD, PhD,^{1,2} Bruno Demoulin, RT,¹ Claude Bonabel, RT,² Clotilde Roman-Amat,¹ Thanh Le Tuan, MD,¹ Iulia Ioan, MD,² Cyril Schweitzer, MD,^{1,2} and François Marchal, MD^{1,2*}

Summary. Background: The measurement of specific airway resistance during tidal breathing ($sRaw_{tb}$) has gained popularity in children, but methodological concerns have been raised regarding the electronic compensation for the thermal artifact. The panting method ($sRaw_p$) is efficient in minimizing the latter, but may be associated with a change in end expiratory lung volume if the effort is not properly balanced. The aim of the study was to compare $sRaw_{tb}$ with $sRaw_p$ in children. Methods: Fifty-five children aged 6.5–11.5 years were studied. $sRaw_{tb}$ was measured in a commercial plethysmograph. $sRaw_p$ was measured with a home made equipment that allowed breath by breath analysis ($sRaw_{p1}$) as well as with the commercial body box ($sRaw_{p2}$). Results: $sRaw_{tb}$ was significantly larger than either $sRaw_{p1}$ or $sRaw_{p2}$ ($P < 0.0001$). The mean (95% CI) difference $sRaw_{p1} - sRaw_{tb}$ was -0.374 (-0.835 to 0.088) kPa s. The difference between $sRaw_{p1}$ and $sRaw_{p2}$ was significant ($P < 0.005$) but not clinically relevant, and mean (95% CI) difference $sRaw_{p1} - sRaw_{p2}$ was 0.115 (-0.094 to 0.324) kPa s. The breath by breath analysis showed small but significant increase in $sRaw_{p1}$ throughout the maneuver ($P < 0.001$), whatever the pattern of end expiratory level. Conclusion: Tidal breathing is associated with an overestimation of $sRaw$ compared with panting in children. Although the latter results in small increase throughout the panting maneuver, $sRaw_p$ is probably more trustful than $sRaw_{tb}$. **Pediatr Pulmonol.** 2014; 49:245–251. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: body plethysmography; thermal artifact; asthma; healthy; child.

Funding source: Ministère de la Santé et de la Recherche Médicale, Number: EA 3450

INTRODUCTION

The specific airway resistance ($sRaw$) measured during tidal breathing ($sRaw_{tb}$) has become a popular outcome variable for identifying airway obstruction and reversibility in pediatrics because little cooperation is required.^{1–9} The volume change measured by the plethysmograph (ΔV_{plet}) related to $sRaw$ may be rather small compared to that resulting from the change in gas temperature and humidity along the airways. Gas cooling and condensation in expiration, warming and humidifying in inspiration is proportional to tidal volume and the

so-called “thermal artifact” results in significant looping of the ΔV_{plet} –airflow (V') relationship.

The artifact is optimally corrected if the respired gas is at body temperature and pressure, saturated with water vapor (BTPS conditions).¹⁰ The required apparatus however is cumbersome, has the theoretical drawback of favoring bacterial growth and has thus been eliminated from modern plethysmographs. Instead, an “electronic” BTPS compensation has been proposed to flatten the ΔV_{plet} – V' loop based on the assumption that the thermal component of ΔV_{plet} is entirely in phase with tidal volume.¹¹ Softwares that now equip most commercially

¹EA 3450—Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Université Lorraine, Vandoeuvre, France.

²Service d’explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d’enfants, France.

Conflict of interest: None.

Presented at European Respiratory Society meetings: Amsterdam, September 2011; Vienna, September 2012.

*Correspondence to: François Marchal, MD, Service d’explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d’enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre, France. E-mail: f.marchal@chu-nancy.fr

Received 26 September 2012; Accepted 28 April 2013.

DOI 10.1002/ppul.22829

Published online 18 June 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

available plethysmographs have been implemented with the procedure.^{2,12–14} Changes in gas temperature and humidity in the airways are not instantaneous but slightly out of phase with volume, hence the thermal artifact has a component in phase with V' .^{15,16} In other words, the thermal component of ΔV_{plet} contributes to the apparent sRaw which—if not taken into account by the electronic correction—may result in significant error. Difficulties with this method of correction have been reported in routine clinical measurements in infants and children.^{13,14,17,18} Measuring sRaw during panting (sRaw_p) is a valuable alternative, because the $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ relationship is analyzed in such a time domain that dynamics of thermal exchanges should have minimal impact.¹⁶ In addition, the mechanical component of ΔV_{plet} is magnified by the comparatively larger amplitude of V' . Therefore, under routine clinical conditions, sRaw_p appears a sound and easy reference method, provided the subject is able to breathe at sufficiently high and regular frequency. Ideally, a stable end expiratory level (EEL) should be ensured throughout the maneuver. It is our experience however that this may not be the case in children where, frequently, EEL tends to increase during panting. It is not known to what extent this may affect the computation of sRaw_p. Altogether we are aware of little data comparing sRaw_{tb} and sRaw_p in children.

The aim of this study was to compare sRaw_p and sRaw_{tb} in children in a clinical setting and to test the potential effect of EEL instability, with the null hypothesis that sRaw_p should vary little within an acquisition and provide estimates that compare well with sRaw_{tb} after proper electronic compensation.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

School children with stable asthma were recruited from the local pediatric pulmonology clinic (Hôpital d'enfants, CHU de Nancy, Vandoeuvre, France) and included on the basis of lack of recent acute exacerbation and the current finding of a normal FEV1.¹⁹ Healthy children were recruited from a neighboring primary school. All subjects were free of respiratory symptoms at time of the study. Written informed consent was obtained from the child and his/her parents. The study was approved by the Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes de Lorraine) and registered with the ClinicalTrials.gov registry (NCT-002822-31).

Measurement

Forced spirometry was performed as previously described.²⁰ A commercial plethysmograph (Vmax 29C, Sensormedics, Viasys Healthcare) was used to measure sRaw_{tb} with the electronic BTPS compensation

using the appropriate protocol. The acquisition of ΔV_{plet} and V' was made while the subject was breathing quietly and consisted in a series of 6–8 breaths. From these, an automated procedure selected and displayed 4.

An estimate of sRaw_p (sRaw_{p1}) was measured in a Jaeger MedGraphics 1085 body box which had been reequipped with transducers, electronics, filtering, acquisition procedures and mathematical handling that have been previously described and validated.^{21,22} The barometric plethysmograph has an 8–10 sec mechanical time constant. The daily quality control procedure includes adjusting the gain of the pressure transducer against a water manometer, calibrating the pneumotachograph by the integral method and the plethysmograph signal using the built-in 50 ml reciprocating pump. In addition the equipment is regularly checked by measurements obtained in a few staff members. The pediatric measurement was performed as follows. The child was first coached to pant at a frequency >2 Hz for 2 sec. The V' signal was electrically zeroed prior to each 2 sec acquisition (sRaw_{p1}). The $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ relationship was examined visually X–Y immediately after the acquisition. Those maneuvers showing obvious signal distortion—mostly ΔV_{plet} swing without corresponding change in V' suggestive of glottis closure or swallowing—were excluded. The selected digitized ΔV_{plet} and V' were subjected to linear regression while a validated correction procedure was applied to eliminate the time drift from ΔV_{plet} .²¹ The slope of the line is sRaw and the corresponding correlation coefficient may be used as an index of measurement quality control. Pilot trials indicated that setting the correlation coefficient to a minimal value of 0.80 to accept, would best attest of the quality of the $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ curve while accounting for the expected residual looping—that was apparent during most maneuvers. Thus the $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ curve selection was based on both visual detection of gross artifacts and mathematical criterion. In a given subject, 2–4 technically acceptable acquisitions were obtained, from which a mean was computed. In addition, the software offered easy access to raw signals for off line breath by breath analysis. Each acquisition was thus tracked for a definite pattern of change in EEL: ascending, descending, or stable.

With the commercial equipment sRaw was also measured while the child was asked to pant at similar frequency (sRaw_{p2}), an acquisition consisting in a series of 6–8 breaths. Of these, an automated procedure selected and displayed 4.

Ambient temperature throughout the study averaged 25°C and relative humidity 60%.

Protocol

The child was first familiarized with the more patient friendly commercial equipment and measurements of

TABLE 1—Characteristics of the Children

	Control	Asthma
n (M/F)	15 (8/7)	40 (22/18)
Age (year)	8.5 (6.5–10.5)	8.6 (6.3–11.0)
Height (cm)	134 (115–152)	132 (116–148)
Weight (kg)	29 (17–41)	28 (17–39)
FEV1 (%pred)*	106 (82–130)	101 (77–125)

Data are mean (95% CI).

*From Knudson et al.¹⁹

sRaw_{tb} were obtained. This was followed by the measurement of sRaw_{p2}. Finally, measurement of sRaw_{p1} was obtained from the custom made equipment. Each acquisition of sRaw was completed with measurement of thoracic gas volume and total lung capacity, not reported here for the sake of clarity.

Data Analysis

Data were expressed as mean and 95% confidence interval limits. Comparisons were performed using an analysis of variance for repeated measurements. A methodological difficulty arose when examining the effect of EEL because several trends could be observed on repeated measurements in a given subject. Therefore the statistics were performed on the number of acquisitions—rather than subjects—within each pattern of EEL. To make sure that any possible bias due to some pattern of distribution among subjects was avoided, the effect was analyzed further by using only the first acquisition from each subject, so that the degree of freedom now depended on the number of subjects rather than measurements. The effect of breathing frequency was assessed by comparing sRaw_{tb} to sRaw_{p1} and sRaw_{p2}. The body boxes were tested by comparing sRaw_{p1} and sRaw_{p2}. Agreements between estimates of sRaw (sRaw_{tb} vs. sRaw_{p1} or sRaw_{p2}, sRaw_{p1} vs. sRaw_{p2}) were examined using Bland and Altman scatter plot.²³ A statistically significant difference was retained at a *P* value less than 0.05.

RESULTS

Forty asthmatic and 15 healthy children aged 6.5–11.5 years were recruited. The characteristics of the study population are reported in Table 1. There was no significant difference in growth characteristics or FEV1 between groups.

Panting Versus Tidal Breathing

There was a highly significantly larger sRaw_{tb} compared with sRaw_{p1} in both children with asthma and controls (*P* < 0.0001), while both groups showed similar breathing or panting frequencies (Table 2). Taking the panting condition as reference, there was a significant overestimation of sRaw by the tidal breathing method (*P* < 0.0001) and the difference sRaw_{p1} – sRaw_{tb} was –0.374 (–0.835 to 0.088) kPa s. The findings are illustrated by the Bland and Altman plot in Figure 1A that also shows larger scatter at higher values. The trend is similar for sRaw_{p2} – sRaw_{tb}: –0.479 (–0.884 to 0.075) kPa s, *P* < 0.0001 (Fig. 1B).

sRaw_{p1} and EEL During Panting

Twenty-six series of 4 breaths were collected from controls and 71 from children with asthma, altogether 97 that could classify from their EEL pattern in 55 subjects. The pattern of change in EEL was found ascending in 43, descending in 28 and stable in 26. Altogether, the ascending pattern represented about 44% of the series. There was a small but significant increase in sRaw_{p1} from breath 1 to 4 (*P* < 0.001), occurring regardless of the observed pattern of EEL and not different between children with asthma and controls. The data—pooled from both groups for clarity—are presented in Table 3A. It may be seen that sRaw from breath 3 to 4 was significantly larger than breath 1 with all 3 patterns. Findings were similar when reanalyzing the data using only the first acquisition from each subject (Table 3B).

Equipment

sRaw during panting was duplicated in the two plethysmographs in six healthy controls and 38 asthmatics (sRaw_{p1}, sRaw_{p2}). The panting frequency was

TABLE 2—sRaw During Panting and Tidal Breathing

	Control (n = 15)		Asthma (n = 40)	
	Tidal breathing	Panting	Tidal breathing	Panting
Frequency (Hz)	0.4 (0.2–0.7)	3.3 (1.9–4.7)	0.5 (0.3–0.8)	3.3 (2.0–4.6)
sRaw (kPa s)	1.08 (0.60–1.56)*	0.67 (0.25–1.10)	1.07 (0.66–1.47)*	0.70 (0.37–1.04)

Data are mean (95% CI).

**P* ≤ 0.0001 versus panting.

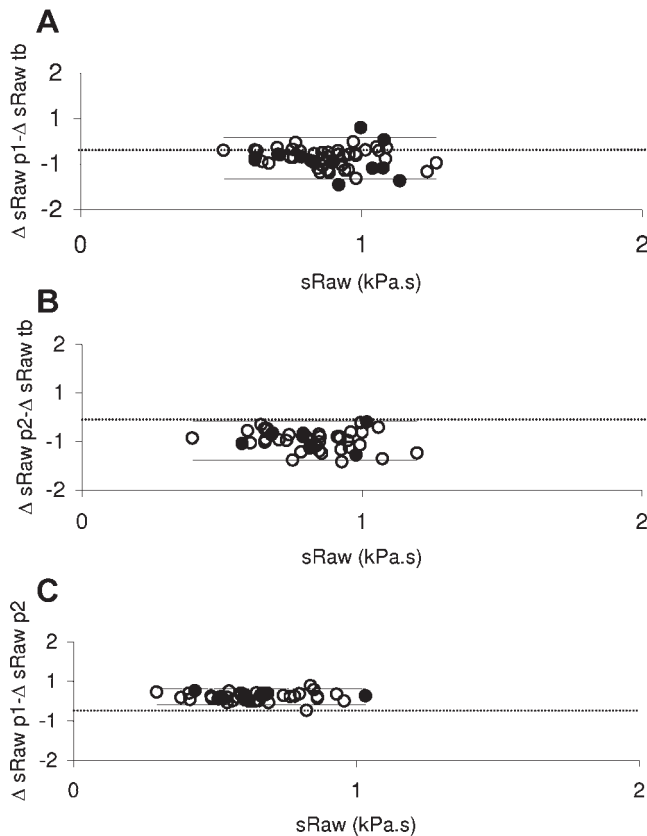


Fig. 1. Bland and Altman diagrams plot the difference between two estimates of specific airway resistance (sRaw) against their corresponding mean. (A) sRaw measured during panting in a custom made plethysmograph (sRawp1) and during tidal breathing in a commercial equipment (sRawtb). (B) sRaw measured during panting in a commercial equipment (sRawp2) and sRawtb. (C) sRawp1 and sRawp2. (A and B) Note large scatter between sRawtb and either estimate of sRawp, with sRawtb being generally larger than sRawp. (C) In contrast, note comparatively smaller difference between sRawp1 and sRawp2. Closed circles: controls; open circles: patients.

similar for both measurements and sRaw_{p2} observed to be significantly lower than sRaw_{p1} ($P < 0.005$, Table 4). The Bland and Altman diagram for sRaw_{p1} and sRaw_{p2} (Fig. 1C) indicated the average magnitude of the difference was rather small compared with that observed between either sRaw_{p1} or sRaw_{p2} and sRaw_{tb} (Fig. 1A and B).

DISCUSSION

Body plethysmography is the only non-invasive method to obtain airway resistance, a valuable tool to studying airway physiology and pathophysiology during growth and development. Airway resistance is computed from sRaw, identified as the slope of the $\Delta V_{\text{plet}} - V'$ relationship. ΔV_{plet} —the product of alveolar pressure by thoracic gas volume divided by barometric pressure—may be very small in children. For instance, with a thoracic gas volume of 1 L and a change in alveolar pressure of 0.6 kPa, the amplitude of ΔV_{plet} related to sRaw would be only 6 ml. Furthermore, when measured during tidal breathing, this component of ΔV_{plet} must be extracted from a signal that is contaminated by the thermal artifact. It is therefore not surprising that metrological difficulties have repeatedly been reported with sRaw_{tb} in infants^{17,18} and children.^{13,14}

Thermal and water exchanges between respired gas and airways—instrumental dead space may not be instantaneous and this very fact determines a frequency dependence of sRaw.¹⁶ While measured in adults breathing unconditioned air, sRaw has been shown to increase markedly from a value that may be negative at 0.5 Hz to a positive plateau at 2–3 Hz.¹⁶ Findings were similar in a commercial plethysmograph equipped with an electronic BTPS compensation.¹² On the other hand, sRaw measured in children during tidal breathing was found significantly *larger* with electronic compensation compared with “physical” BTPS conditioning.² Both studies used the same type of plethysmograph but different versions of the software^{2,12} with presumably

TABLE 3—sRaw (kPa s) Breath by Breath During Panting

		Breath #			
EEL	n	1	2	3	4
A ^a					
Ascending	43	0.74 (0.32–1.17)	0.77 (0.33–1.21)	0.82 (0.37–1.26)*	0.85 (0.41–1.31)*
Stable	26	0.78 (0.24–1.32)	0.81 (0.39–1.23)	0.83 (0.35–1.31) ⁺	0.86 (0.42–1.30)*
Descending	28	0.77 (0.21–1.33)	0.82 (0.30–1.34)	0.86 (0.38–1.34)*	0.87 (0.35–1.39)*
B ^b					
Ascending	28	0.73 (0.31–1.15)	0.74 (0.35–1.13)	0.80 (0.36–1.24)*	0.85 (0.37–1.32)*
Stable	11	0.82 (0.28–1.37)	0.81 (0.28–1.34)	0.83 (0.34–1.33) ⁺	0.88 (0.41–1.36)*
Descending	14	0.76 (0.31–1.20)	0.80 (0.30–1.30)	0.81 (0.39–1.23)*	0.82 (0.32–1.33)*

^aData are mean and 95% CI; EEL, end expiratory level; n, number of measurements; ⁺ $P \leq 0.05$, * $P \leq 0.001$, breath 3–4 versus 1.

^bn: Number of subjects; ⁺ $P \leq 0.05$, * $P \leq 0.002$, breath 3–4 versus 1.

TABLE 4—sRaw During Panting in Two Plethysmographs

	Control 6	6	Asthma 38	38
n	Plet ₁	Plet ₂	Plet ₁	Plet ₂
Frequency (Hz)	3.2 (2.1–4.3)	3.1 (2.2–4.1)	3.3 (2.1–4.6)	3.2 (1.9–4.6)
sRaw (kPa s)	0.72 (0.31–1.13)	0.58 (0.14–1.02)*	0.70 (0.36–1.03)	0.58 (0.25–0.92)*

Data are mean (95% CI).

Plet₁, custom equipped body box; Plet₂, commercial plethysmograph.

* $P \leq 0.005$ versus Plet₁.

different BTPS compensation algorithms. In fact, a study comparing plethysmographs of the same brand equipping six centers in a given group of children, disclosed large discrepancies, partly explained by different internal settings.¹⁴ Significant inter-center variability of sRaw_{tb} obtained with electronic BTPS compensation in the same type of plethysmograph was reported by a different group.¹³

A better understanding of the airway thermal and hygrometric dynamics has been provided by the frequency response of the $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ relationship in healthy adult subjects.^{16,24} A thermal time constant was estimated assuming a 1st order system where the thermal properties of airways and instrumental dead space were combined and linearity assumed. Mechanical and thermal events were supposed to be independent of each other and fluctuations of the respiratory exchange ratio during breathing as well as asymmetry of the thermal dynamics between inspiration and expiration neglected.¹⁶ Various correction algorithms have further been proposed.²⁵ To the best of our knowledge, there has been no such approach in children because the required procedure appears hardly feasible due to age, at least on a routine basis. It is doubtful that a single algorithm could be successfully applied to subjects with different airway size, let alone different measuring conditions and equipments. Whatever the algorithm used to achieve the electronic compensation with our commercial equipment, sRaw_{tb} was much larger than either sRaw_{p1} or sRaw_{p2}. Since in our protocol the child was first familiarized with the easier tidal breathing method and more friendly commercial equipment, a bias could have resulted from this systematic order of measurements. In fact, we have verified that the order of Raw_{tb} – sRaw_p measurements did not significantly alter the difference illustrated in Figure 1A and B (data not shown for clarity). The observation is not at variance with the overestimation of sRaw by the electronic compensation compared with the “physical” BTPS conditioning reported in children by Klug and Bisgaard.²

Tidal breathing and panting impose different conditions of rheology and upper airway opening. Panting has been shown to be associated with an increased diameter of

the glottis²⁶ that—compared with tidal breathing—would minimize the contribution of the extrathoracic airways to sRaw. On the other hand, the higher flows being generated during panting should magnify the flow dependent component of the resistance, thus increasing sRaw_p. This was indeed thought to explain the slight positive frequency dependence of (physically) BTPS conditioned sRaw.¹⁶ The effect was small however compared with that of breathing unconditioned air.¹⁶ Furthermore, the difference between electronic- and “physical” BTPS conditioning of sRaw has been shown to occur independent of breathing frequency in children.² In addition, the difference in amplitude of instantaneous flow would not account for the observation here that sRaw_{tb} was larger than sRaw_p.

The panting method has long been recommended as an easy and accurate procedure to minimize the thermal artifact in sRaw measurement as it was thought to maintain the thermal front within the airways—instrumental dead space.²⁷ Also, it allows studying the $\Delta V_{\text{plet}}-V'$ relationship in a time domain where the thermal time constant should have minimal impact.¹⁶ In the current context, the issue is whether children may be able to achieve the proper maneuver. In a number of instances, the child was found to have difficulties in maintaining a stable EEL. This was presumably attributable to an imbalance between expiratory and inspiratory efforts. A comparatively less powerful expiration could be suspected in about 40% maneuvers, accounting for the progressive increase in EEL. A possible drawback would be anticipated with significant departure from linearity of the specific airway conductance–lung volume relationship. The explanation does not hold however because the increase in sRaw was similarly observed with all EEL patterns and notably in the case of stability (Table 4). Therefore the changing EEL per se has little impact on the breath by breath sRaw. Altogether, significantly larger sRaw was found for the last 2 breaths of panting compared with the first one (Table 3). Given the importance of thermal dynamics, the progressive increase in sRaw could be suspected to relate to an increase in temperature and humidity in the instrumental dead space while panting was initiated. Altogether, the variation of sRaw

throughout the measurement averaged about 12%, that is, much less than the ca 40% difference between $sRaw_{tb}$ and $sRaw_{p1}$. The panting technique has in fact been successfully applied to large populations of children aged 5 or 6 and older.^{28,29} To the best of our knowledge, it is not known whether $sRaw_p$ may be measured in even younger children. The issue is important because $sRaw$ has been developed primarily for preschool children, and, in a longitudinal study, the different steps require identical techniques and protocols. Extending the measurement of $sRaw_p$ into younger age would thus have significant advantages to the interpretation of longitudinal measurements, given the large difference reported here between panting and tidal breathing. Of interest is the report of longitudinal studies in $sRaw_p$ from age 5 on.²⁹

The body box related difference ($sRaw_{p1} - sRaw_{p2}$) was also statistically significant, in keeping with previous multi center studies that reported between center differences due to methods of analysis¹³ or internal settings.¹⁴ The overall difference observed here however was only about 18%, therefore much less than that observed between $sRaw_{tb}$ and either estimate of $sRaw_p$. This is best shown on the Bland–Altman diagram in Figure 1 where ($sRaw_{p1} - sRaw_{tb}$) is negative and exhibits larger scatter toward larger $sRaw$, while ($sRaw_{p1} - sRaw_{p2}$) is positive, of smaller amplitude and homogeneous over the range of values.

Altogether, the current study indicates significantly larger estimates by $sRaw_{tb}$ with electronic compensation, compared with $sRaw_p$. The findings extend the reported $sRaw$ difference between electronic compensation—and “physical” BTPS conditioning in children.² The frequency dependence of $sRaw_{tb}$ when breathing unconditioned air could thus be a confounding factor whenever the child’s clinical condition is associated with an altered rate of breathing. To our knowledge, the putative error has not been estimated. Little difference was detectable between asthmatic subjects with normal lung function and controls, in keeping with previous reports,³⁰ but in both groups, $sRaw$ was similarly dependent on breathing frequency. A drawback with the panting method is the maneuver understanding and feasibility by a young child. The current study suggests however that even improperly balanced panting efforts may provide more trustful results than tidal breathing. Because the main advantage of $sRaw$ is for measuring preschool children, an important further step is to test the feasibility of the panting method at younger age. A substantial advantage of such achievement would be to unify measurement protocols from early childhood into adulthood.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the children that contributed to the study and their families, and gratefully acknowledge the

technical assistance of Sylvie Méline, Françoise Bebon, Marie Jeanne Arnoux, Marianne Mougouin and Francine Cael.

REFERENCES

1. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995;8:2067–2075.
2. Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* 1997;10:1599–1605.
3. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:554–559.
4. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005;128:355–362.
5. Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976;10:998–999.
6. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1904–1908.
7. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:S17–S19.
8. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:231–237.
9. Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, Woodcock A. Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:415–421.
10. Jaeger MJ, Otis AB. Measurement of airway resistance with a volume displacement body plethysmograph. *J Appl Physiol* 1964;19:813–820.
11. Smidt U, Muysers K, Buchheim W. Electronic compensation of differences in temperature and water vapor between in- and expired air and other signal handling in body plethysmography. *Prog Respir Res* 1969;4:39–49.
12. Peslin R, Duvivier C, Malvestio P, Benis AR, Polu JM. Frequency dependence of specific airway resistance in a commercialized plethysmograph. *Eur Respir J* 1996;9:1747–1750.
13. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, Custovic A, Nielsen K, Paton J, Tomalak W, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J* 2010;36:622–629.
14. Poorisrisak P, Vrang C, Henriksen JM, Klug B, Hanel B, Bisgaard H. Accuracy of whole-body plethysmography requires biological calibration. *Chest* 2009;135:1476–1480.
15. Peslin R, Jardin P, Hannhart B. Modeling of the relationship between volume variations at the mouth and chest. *J Appl Physiol* 1976;41:659–667.
16. Peslin R, Duvivier C, Vassiliou M, Gallina C. Thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol* 1995;79:1958–1965.
17. Subbarao P, Hulskamp G, Stocks J. Limitations of electronic compensation for measuring plethysmographic airway resistance in infants. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:45–52.
18. Broughton S, Rafferty GF, Milner AD, Greenough A. Effect of electronic compensation on plethysmographic airway resistance measurements. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:764–772.
19. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:725–734.

20. Schweitzer C, Vu LT, Nguyen YT, Chone C, Demoulin B, Marchal F. Estimation of the bronchodilatory effect of deep inhalation after a free run in children. *Eur Respir J* 2006;28:89–95.
21. Peslin R, Gallina C, Rotger M. Methodological factors in the variability of lung volume and specific airway resistance measured by body plethysmography. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:323–327.
22. Marchal F, Bouaziz N, Baeyert C, Gallina C, Duvivier C, Peslin R. Separation of airway and tissue properties by transfer respiratory impedance and thoracic gas volume in reversible airway obstruction. *Eur Respir J* 1996;9:253–261.
23. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–310.
24. Peslin R, Duvivier C. Removal of thermal artifact in alveolar pressure measurement during forced oscillation. *Respir Physiol* 1999;117:141–150.
25. Peslin R, Duvivier C, Malvestio P, Benis AR. Correction of thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol* 1996;80:2198–2203.
26. Stanescu DC, Clement J, Pattijn J, van de Woestijne KP. Glottis opening and airway resistance. *J Appl Physiol* 1972;32: 460–466.
27. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH, Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956;35:327–335.
28. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology* 2011;16:666–671.
29. Mahut B, Trinquart L, Bokov P, Peiffer C, Delclaux C. Lung function impairment evidenced by sequential specific airway resistance in childhood persistent asthma: a longitudinal study. *J Asthma* 2010;47:655–659.
30. Harrison J, Gibson AM, Johnson K, Singh G, Skoric B, Ranganathan S. Lung function in preschool children with a history of wheezing measured by forced oscillation and plethysmographic specific airway resistance. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1049–1056.



Bronchial obstruction and reversibility in children: inspiratory or expiratory resistance?

To the Editor:

Assessing bronchial obstruction and reversibility is of help in diagnosing asthma. The forced oscillation technique (FOT) has gained popularity in children since minimal cooperation is required. Owing to the fact that measurements are performed during tidal breathing, the upper airway may significantly impact on the respiratory resistance (R_{rs}) [1, 2]. The glottic aperture narrows during tidal expiration [3], contributing to R_{rs} being larger than in inspiration [2, 4, 5]. Acute bronchial obstruction promotes further laryngeal narrowing [6–8], which is expected to impact the R_{rs} measured during expiration. It is not known to what extent the mechanism is present in children with stable asthma, or whether the ability of R_{rs} to diagnose bronchial obstruction and reversibility is impeded in expiration. With a single excitation frequency, R_{rs} may be described along the respiratory cycle and computed in expiration ($R_{rs,e}$) and inspiration ($R_{rs,i}$). The aim of this study was to compare $R_{rs,i}$ and $R_{rs,e}$, their response to salbutamol and respective ability to separate asthmatics from controls. The hypothesis was that the diagnostic value of $R_{rs,e}$ and its response to bronchodilator inhalation is impeded compared with $R_{rs,i}$.

Patients with asthma were diagnosed in the local paediatric pulmonology clinic (Hôpital d'enfants, CHU de Nancy, Nancy, France). All had discontinued their bronchodilator therapy ≥ 12 h prior to the study. Age-matched healthy children served as controls. Written informed consent was obtained and the study was approved by the Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes EST III, CHU de Nancy, Nancy, France). Pressure was oscillated at 8 Hz around the child's head to minimise upper airway wall motion (Pulmosfor; SEFAM, Villers-lès-Nancy, France). The measured signals were displayed and quality-controlled at the end of the acquisition, and $R_{rs,i}$ and $R_{rs,e}$ were averaged separately. Subsequently, forced spirometry was performed (Masterscope; Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany). Measurements were repeated 10 min after inhalation of 200 μ g salbutamol (Ventoline; GlaxoSmithKline, Marly Le Roi, France). Data were compared using ANOVA and Fisher's t-test as needed. The ability of $R_{rs,i}$, $R_{rs,e}$ and the percentage change in these values induced by salbutamol ($\Delta R_{rs,i}$ and $\Delta R_{rs,e}$) to separate asthmatics and controls was tested by calculating, at relevant thresholds, the Youden index, which is the simple sum of sensitivity and specificity minus one. It ranges from -1 for a nondiagnostic test to +1 for the ideal test. Maximal values (Y_{max}), corresponding sensitivity, specificity and threshold are reported.

55 asthmatics (36 males) and 23 controls (10 males) entered the study. 27 were taking inhaled steroids. Age, height and forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) z-score [9] were similar between groups (table 1). Asthmatics showed significantly larger $R_{rs,i}$ and $R_{rs,e}$ ($p \leq 0.001$) compared with controls. $R_{rs,e}$ was larger than $R_{rs,i}$ in both groups ($p < 0.001$), but the difference between expiration and inspiration tended to be larger in asthmatics than controls ($p = 0.07$) (table 1) and was negatively correlated with FEV₁ z-score ($r = -0.35$, $p < 0.01$). Y_{max} was larger for $R_{rs,e}$ than $R_{rs,i}$ (0.49 versus 0.46 at respective thresholds of 8.6 hPa·s·L⁻¹ and 7.0 hPa·s·L⁻¹). The corresponding specificity was larger for $R_{rs,e}$ (0.87) than $R_{rs,i}$ (0.70), but sensitivity was lower (0.62 versus 0.76). Asthmatic children presented a larger response to salbutamol than controls by both $R_{rs,i}$ and $R_{rs,e}$ ($p < 0.007$) (table 1). While the response was larger in inspiration than expiration ($p < 0.0001$), $\Delta R_{rs,e}$ showed a larger Y_{max} than $\Delta R_{rs,i}$ (0.49 versus 0.37) at respective thresholds of -15% and -19%, with a corresponding better specificity (0.75 versus 0.65) and sensitivity (0.74 versus 0.72).

Altogether, the hypothesis that the ability of R_{rs} to identify asthma would be less in expiration than inspiration was not verified. Larger $R_{rs,e}$ than $R_{rs,i}$ at baseline are in keeping with prior reports from the literature [2, 4, 5]. Lung volume, a major determinant of airway resistance, would be unlikely to play a significant role, provided the time-triggered signal sampling did not bias the computation of tidal volume, due to asymmetry of breathing flow between inspiration and expiration. The fact that the difference between $R_{rs,e}$ and $R_{rs,i}$, obtained with similar digitisation protocols, is not regularly found during artificial ventilation through an endotracheal tube in adults [10] or infants [11] gives indirect support to a role for the upper airways.

TABLE 1 Subject characteristics, baseline lung function and response to salbutamol

	Control	Asthma	p-value [#]
Subjects n	23	55	
Age years	7.8 ± 1.8	8.1 ± 1.5	NS
Height cm	130 ± 14	129 ± 9	NS
FEV1 z-score	0.6 ± 1.1	0.3 ± 1.0	NS
$R_{rs,i}$ hPa·s·L⁻¹	6.3 ± 1.7	8.8 ± 3.1	<0.001
$R_{rs,e}$ hPa·s·L⁻¹	6.8 ± 2.0 [†]	10.0 ± 3.9 [†]	<0.001
$R_{rs,e-i}$ hPa·s·L⁻¹	0.6 ± 0.8	1.2 ± 1.5	0.07
Subjects n	20	53	
$\Delta R_{rs,i}$ %	-18 ± 11	-28 ± 15	0.006
$\Delta R_{rs,e}$ %	-10 ± 15 ⁺	-23 ± 16 ⁺	0.003

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. FEV1: forced expiratory volume in 1 s; $R_{rs,i}$: respiratory resistance during inspiration; $R_{rs,e}$: respiratory resistance during expiration; $R_{rs,e-i}$: difference between $R_{rs,e}$ and $R_{rs,i}$; $\Delta R_{rs,i}$: change in respiratory resistance during inspiration after salbutamol; $\Delta R_{rs,e}$: change in respiratory resistance during expiration after salbutamol; NS: nonsignificant. [#]: control versus asthma; [†]: $p < 0.0001$ versus inspiration; ⁺: $p \leq 0.002$ versus inspiration.

Glottis narrowing during expiration [3, 5] increases the upper airway resistance, particularly the nonlinear component [2]. Similar glottis responses in patients and controls would tend to blunt the difference related to the bronchoconstriction. In fact, a trend for a larger difference between expiration and inspiration was observed in asthma *versus* controls, a difference that related to the degree of airway obstruction. An interpretation of these findings could be that glottis adduction occurred in such a manner that the R_{rs} difference relative to control was reinforced during expiration. In other words, the laryngeal constriction would relate to the airway obstruction in children with stable asthma, as previously reported in adults during acute spontaneous or induced asthma [6–8].

Y_{max} was larger for $R_{rs,e}$ than $R_{rs,i}$, suggesting the ability of FOT to separate controls from stable asthmatics was enhanced during expiration. Furthermore, the higher specificity of $R_{rs,e}$ suggests a better identification of patients, *i.e.* fewer false positive responses, than that of $R_{rs,i}$. Threshold values disclosed for $R_{rs,e}$ and $R_{rs,i}$ with the current set-up may not be extrapolated to other FOT variants, since varying pressure around the head has been shown to provide larger R_{rs} than for standard input impedance. In addition, minimising the upper airway artefact was probably helpful in sharpening the R_{rs} difference between expiration and inspiration.

Compared with $\Delta R_{rs,i}$, $\Delta R_{rs,e}$ provided better discrimination between patients and controls, improving specificity and sensitivity, suggesting the reflex relaxation of laryngeal adductors associated with the bronchodilation potentiated the magnitude of the overall response in asthma. Different decision levels have been previously reported for ΔR_{rs} [12]. The current 15% decrease with $R_{rs,e}$ is somewhat lower than the -30% R_{rs} cut-off reported by CALOGERO *et al.* [13], who used a standard input impedance device and estimated the threshold from the 95% confidence interval of healthy subjects in a large two-centre study, rather than from sensitivity–specificity analysis.

Finally, the potential of measuring $R_{rs,e}$ by varying pressure around the head and its response to 200 µg inhaled salbutamol in this cohort of children with stable asthma may not generalise to other conditions. In about half of the patients, inhaled steroids possibly had an indirect effect as a result of improving baseline obstruction, and a different picture might, thus, be observed in children with more severe bronchoconstriction or in response to a larger salbutamol dosage. In a completely different context, $R_{rs,i}$, rather than $R_{rs,e}$, was recommended in patients with chronic obstructive pulmonary disease, because expiratory flow limitation during tidal breathing is responsible for large R_{rs} swings [14] that result from the increase in airway impedance at the choke point [15].

We conclude that the ability of R_{rs} to separate asthmatic from healthy children is enhanced during expiration compared with inspiration, based on both measurement at baseline and assessment of response to bronchodilator. A likely mechanism relates to more pronounced expiratory glottis adduction in children with stable asthma compared with controls, reinforcing the group difference in $R_{rs,e}$ at baseline and in response to salbutamol. The expiration-related measurement improves specificity and appears to ease the identification of patients while decreasing the rate of false negative responses.



@ERSpublications

Respiratory resistance assessment of bronchial obstruction: better asthma diagnosis in expiration than in inspiration <http://ow.ly/uaMxS>

Iulia Ioan¹, Laurianne Coutier², Claude Bonabel^{1,2}, Bruno Demoulin², François Marchal^{1,2}, Cyril Schweitzer^{1,2} and Silvia Varechova^{1,2}

¹Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy, Nancy, and ²EA 3450 DevAH – Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Université Lorraine, Vandoeuvre, France.

Correspondence: F. Marchal, Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, Hôpital d'Enfants, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre, France. E-mail: f.marchal@chu-nancy.fr

Received: Oct 17 2013 | Accepted after revision: Feb 25 2014

Support statement: This work was supported by grant EA 3450 from Ministère de la Santé et de la Recherche Médicale.

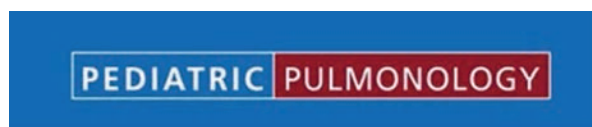
Conflict of interest: None declared.

Acknowledgements: The authors thank the children who participated and their families, and the primary school “Ecole de Brabois”, Vandoeuvre, France.

References

- 1 Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of the upper airway. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55: 335–342.
- 2 Peslin R, Ying Y, Gallina C, et al. Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 86–92.
- 3 Brancatisano T, Collett PW, Engel LA. Respiratory movements of the vocal cords. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 54: 1269–1276.
- 4 Schweitzer C, Chone C, Marchal F. Influence of data filtering on reliability of respiratory impedance and derived parameters in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 502–508.
- 5 Baier H, Wanner A, Zarzecki S, et al. Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977; 43: 603–611.
- 6 Collett PW, Brancatisano T, Engel LA. Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 719–723.
- 7 Higenbottam T. Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980; 49: 403–407.
- 8 Higenbottam T, Payne J. Glottis narrowing in lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 746–750.
- 9 Stanojevic S, Wade A, Stocks J, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 253–260.
- 10 Peslin R, Felicio da Silva J, Duvivier C, et al. Respiratory mechanics studied by forced oscillations during artificial ventilation. *Eur Respir J* 1993; 6: 772–784.
- 11 Gauthier R, Beyaert C, Feillet F, et al. Respiratory oscillation mechanics in infants with bronchiolitis during mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 18–31.
- 12 Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026–1041.
- 13 Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2–13 years. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 707–715.
- 14 Gobbi A, Pellegrino R, Gulotta C, et al. Short-term variability in respiratory impedance and effect of deep breath in asthmatic and healthy subjects with airway smooth muscle activation and unloading. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 115: 708–715.
- 15 Peslin R, Farré R, Rotger M, et al. Effect of expiratory flow limitation on respiratory mechanical impedance: a model study. *J Appl Physiol (1985)* 1996; 81: 2399–2406.

Eur Respir J 2014; In Press | DOI: 10.1183/09031936.00219313 | Copyright ©ERS 2014



Airway obstruction, upper airway artifact and response to bronchodilator in asthmatic and healthy children

Journal:	<i>Pediatric Pulmonology</i>
Manuscript ID:	PPUL-14-0120.R1
Wiley - Manuscript type:	Original Article: Asthma
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ioan, Iulia; Hôpital d'Enfants, Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques Coutier, Laurianne; Hôpital d'Enfants, Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques Bonabel, Claude; Hôpital d'Enfants, Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques Albrecht, Joris; Hôpital d'Enfants, Service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques Demoulin, Bruno; Université Lorraine, Laboratoire de Physiologie Marchal, François; Université Lorraine, Laboratoire de Physiologie Schweitzer, Cyril; Université Lorraine, Laboratoire de Physiologie Varechova, Silvia; Université Lorraine, Laboratoire de Physiologie
Keywords:	Pulmonary Physiology, Asthma & Early Wheeze, Pulmonology (general)
Other Keywords:	respiratory resistance, respiratory admittance, upper airway wall, spirometry, forced oscillation technique
Abstract:	Background. The forced oscillation technique (FOT) may be affected by the upper airway artifact in children with airway obstruction. The aim was to test the impact of the artifact on FOT ability to diagnose asthma in children as recommended by current guidelines. Methods. The FOT was performed in 58 asthmatics and 27 controls before and after salbutamol. Respiratory resistance (Rrs) was measured at 8 Hz with a standard generator (SG), and a head generator (HG) that minimizes the upper airway artifact. The response to salbutamol was computed as change in respiratory resistance (ΔRrs) and admittance (ΔArs) that almost cancels the effect of the upper airway artifact. Results. Rrs and ΔRrs were significantly larger in patients than controls by HG (respectively $p < 0.001$ and $p = 0.002$) but not SG, while ΔArs was larger in asthma than control by both ($p < 0.04$). Best discriminators between patients and controls were Rrs or ΔRrs by HG and ΔArs by SG. Conclusion. In asthmatic children, the upper airway artifact significantly impacts FOT measurements. The diagnostic value may be improved by minimization of the shunt, such as the computation of ΔArs.

Airway obstruction, upper airway artifact and response to bronchodilator in asthmatic and healthy children

Iulia Ioan*, Laurianne Coutier[°], Claude Bonabel*[°], Joris Albrecht[°], Bruno Demoulin[°], François Marchal*[°], Cyril Schweitzer*[°], Silvia Varechova*[°]

* Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d'enfants, CHU de Nancy

[°] EA 3450 DevAH – Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Université Lorraine, Vandoeuvre, France

Correspondence: François Marchal, service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, hôpital d'enfants, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre, France
f.marchal@chu-nancy.fr

The authors declare no conflict of interest

Funding : Grant EA 3450 from Ministère de la Santé et de la Recherche Médicale

Forced oscillations detect bronchomotor tone in children.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background. The forced oscillation technique (FOT) may be affected by the upper airway artifact in children with airway obstruction. The aim was to test the impact of the artifact on FOT ability to diagnose asthma in children as recommended by current guidelines.

Methods. The FOT was performed in 58 asthmatics and 27 controls before and after salbutamol. Respiratory resistance (Rrs) was measured at 8 Hz with a standard generator (SG), and a head generator (HG) that minimizes the upper airway artifact. The response to salbutamol was computed as change in respiratory resistance ($\Delta\%Rrs$) and admittance ($\Delta\%Ars$) that almost cancels the effect of the upper airway artifact.

Results. Rrs and $\Delta\%Rrs$ were significantly larger in patients than controls by HG (respectively $p < 0.001$ and $p = 0.002$) but not SG, while $\Delta\%Ars$ was larger in asthma than control by both ($p < 0.04$). Best discriminators between patients and controls were Rrs or $\Delta\%Rrs$ by HG and $\Delta\%Ars$ by SG.

Conclusion. In asthmatic children, the upper airway artifact significantly impacts FOT measurements. The diagnostic value may be improved by minimization of the shunt, such as the computation of $\Delta\%Ars$.

Introduction

The forced oscillation technique (FOT) has gained popularity in children to test airway obstruction and reversibility¹. The conventional FOT – referred to below as standard generator (SG) – varies the input pressure directly at the mouth, with the excitation signal usually a pseudo-random noise. A draw back however is that some degree of underestimation of airway obstruction and response to bronchodilator may result from the upper airway shunt, particularly at higher frequencies²⁻⁴. On the other hand, the harmonic content of tidal flow limits the use of excitation frequency in the lower spectrum^{2,5-6}. Thus, even though with commercial equipments the frequency content of the excitation signal may range 4 – 40 Hz, guidelines in FOT pediatric practice so far have converged on such frequencies as 6 or 8 Hz^{1,7}. It is not known however whether these are strictly devoid of upper airway artifact.

The impact of upper airway shunting may be assessed in 2 ways. The transrespiratory pressure oscillated around the head using a head generator (HG) almost cancels the transmural pressure across the upper airway wall, so that the measured impedance is nearly free of artifact^{6,8-9}. When looking at the response to bronchodilator, the change in respiratory admittance (Ars) – the reciprocal of respiratory impedance – may be useful because the upper airway wall impedance cancels when subtracting post-bronchodilator from baseline¹⁰. The aim of the study was to test the role of the upper airway artifact on FOT ability to detect airway obstruction and reversibility at 8 Hz, a frequency recommended by current guidelines^{1,7}. A secondary aim was to compare the FOT diagnostic power with spirometry, especially FEV₁ and FEV_{0.5}. Null hypotheses were that FOT by SG or HG similarly distinguishes between health and asthma and that computation of change in Ars does not improve the FOT ability to diagnose asthma from the bronchomotor response.

Materials and methods

Subjects

Asthmatics were recruited among children attending the pediatric pulmonology clinics and referred to the lab for lung function testing (Hôpital d'Enfants, Vandoeuvre-lès-Nancy, France). Asthma diagnosis was established in the specialized clinic and based on past year medical history positive for one or more of the followings: wheeze at rest; cough, dyspnoea, or wheeze on exertion; beneficial use of anti-asthma medications. Atopy was defined by allergic dermatitis, rhinitis or conjunctivitis or positive skin prick test. A positive skin prick test was determined by the presence of a wheal greater than 3 mm after 15 minutes. Inhaled steroids and antileukotriene medications were documented and bronchodilators discontinued > 12 h prior to the study. Age-matched healthy children, free of respiratory tract infection, recruited from local primary schools served as control.

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) and registered with the ClinicalTrials.gov registry (2007-002822-31).

Measurements

FOT. HG measurements were obtained with the Pulmosfor (SEFAM, France) which is in conformity with recommendations issued by a task force from the European Respiratory Society ⁷. The SG was an adaptation of that machine equipped with similar transducers, electronics and software. Calibration checks using a physical analogue ($R = 11.5 \text{ hPa.s/L}$ and $X = 11.0 \text{ hPa.s/L}$) provided similar numbers. The excitation signal was a sinusoidal pressure wave at 8 Hz with peak-to-peak amplitude 1 – 1.5 hPa. The Fourier analysis of

transrespiratory pressure and flow allowed computing respiratory resistance (Rrs) and reactance (Xrs). Measurements were taken while the child was seated, wearing a nose clip and instructed to breathe calmly through a mouthpiece. With SG, cheeks and mouth floor were supported by the technician. Ventilation was monitored for a few seconds to ensure regular breathing prior to starting with the acquisition for 30 – 45 sec. Tidal volume, Rrs and Xrs were displayed on the computer screen at the end of each acquisition. Recordings showing marked irregular breathing or hyperventilation, or indicative of swallowing, glottis closure or leak around mouthpiece were discarded ⁷.

Spirometry. Forced spirometry was performed by an experienced technician using an electronic flowmeter with computer animation programs (Masterscope Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany). The child was first familiarized with the manoeuvre. Usually five trials were performed, with at least two curves presenting sudden rise to peak flow and regular decrease throughout expiration. The best curve was selected as that with highest sum of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 s (FEV₁). FEV₁, forced expiratory volume in 0.5 s (FEV_{0.5}), maximal mid expiratory flow (MMEF) were retained for analysis.

Protocol

The child's weight and height were measured on the day of study. Clinical examination included cardiopulmonary auscultation, blood pressure check and measurement of transcutaneous oxygen saturation. Two FOT measurements were obtained for each variant (SG and HG, in a pseudorandom order) and these were followed by spirometry. Baselines were expressed as respective means of the 2 estimates. Two puffs of salbutamol (Ventoline, 100 µg / puff, Glaxo-SmithKline, Marly Le Roi, France) were administered using a non

electrostatic inhalation chamber (Nespacor, Astra France, Monts, France). Each inhalation terminated with a 5 s breath hold at full inspiration. FOT and spirometry were repeated 10 min thereafter.

Data analysis

Rrs and Ars responses to salbutamol were expressed as percentage of change relative to baseline (respectively $\Delta\%Rrs$ and $\Delta\%Ars$). $\Delta\%Ars$ is computed from the modulus of a complex quantity (the Ars difference between salbutamol and baseline) and is therefore an unsigned quantity ¹¹. Therefore the direction of the change was taken from that of Rrs and $\Delta\%Ars$ retained only when associated with negative $\Delta\%Rrs$ ¹¹. Xrs response to salbutamol was expressed as percentage of change from baseline respiratory impedance modulus, since the baseline Xrs was usually close to zero ($\Delta\%Xrs$). Statistical analysis was performed using the Systat 12 software package (Systat Software, Richmond, CA, USA). Data are expressed as mean and standard deviation. The comparison between patients and controls was performed using analysis of variance and Fisher t test as needed. A p value less than 0.05 was retained as statistically significant. The ability of a parameter response to salbutamol to separate asthmatics and controls was tested by calculating, at relevant thresholds, the Youden index which is the simple sum of sensitivity and specificity minus 1. It ranges from -1 for the non diagnostic test to +1 for the ideal test ¹². Maximal values (Ymax) and corresponding sensitivity, specificity and threshold are reported.

Results

Fifty eight asthmatics (36 boys) entered the study. Forty patients had positive skin prick tests, 23 atopic dermatitis, 20 allergic rhino-conjunctivitis. A first-degree relative with asthma or atopy was present in respectively 19 and 24. Twenty eight were on inhaled steroids alone ($n = 7$), associated with inhaled long acting β -agonists ($n = 6$), leukotriene antagonist ($n = 6$) or both ($n = 9$). Seven patients were on leukotriene antagonist alone. There were 27 controls (12 boys). Age, weight and height were similar in the 2 groups. FEV_1 z-score was significantly smaller in asthmatics than controls ($p < 0.05$, table 1).

Baseline

Baseline lung function is reported in Table 2. Technically satisfactory measurements were obtained by spirometry in all children and by FOT in 57 asthmatics and 22 controls by SG and in 55 asthmatics and 23 controls by HG. Some FOT were indeed discarded because unstable breathing was associated with signal irregularity – as displayed in the time domain – that did not allow meaningful computation. Asthmatics showed significantly lower $FEV_{0.5}$ ($p < 0.03$) and MMEF ($p = 0.0001$) than controls (table 2). Rrs was found significantly larger in asthmatics than controls by HG ($p < 0.0001$), but not SG (tables 2). Xrs was not different between patients and controls by either method.

Response to salbutamol

Group comparison

Spirometry. The effect of salbutamol was tested in 57 asthmatics and 26 controls. Asthmatic children presented larger $FEV_{0.5}$ ($p = 0.002$) and MMEF ($p < 0.04$, table 3) responses to

salbutamol than controls. FEV₁ response to salbutamol was larger in asthmatic than healthy children but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.07$).

FOT. The effect of salbutamol was tested in 53 asthmatics and 21 controls. $\Delta\%Rrs$ was significantly larger in asthma than control by HG ($p = 0.002$, table 3) but not SG. Of note in healthy subjects, Rrs measured with HG decreased significantly from 6.6 ± 1.8 hPa.s/L at baseline to 5.4 ± 1.3 hPa.s/L after salbutamol ($p < 0.03$), while no significant change was observed with spirometry. $\Delta\%Xrs$ was not significantly different between patients and controls, while $\Delta\%Ars$ was significantly larger in asthmatics by both SG and HG ($p < 0.02$, table 3).

Diagnostic value

Y_{max} values for baseline lung function were all close to zero for spirometry and Xrs using HG (table 4). The best diagnostic value was observed with Rrs by HG that showed large specificity. Compared with HG, Y_{max} with SG was lower for Rrs but larger for Xrs , the latter showing large sensitivity (table 4).

The analysis of the response to bronchodilator inhalation indicated that changes in FEV_{0.5}, Ars and Rrs were most discriminative respectively for spirometry, SG and HG (table 5). Y_{max} of 0.46 for a 12% increase in FEV_{0.5} after salbutamol has high specificity but rather poor sensitivity. SG yields Y_{max} of 0.47 by Ars at 25% increase, with good specificity and mild sensitivity. Rrs by HG is associated with Y_{max} of 0.44 with 13% decrease, with good sensitivity and mild specificity. The ranking of these parameters by Y_{max} – i.e. their overall diagnostic value – in descending order would be $\Delta\%Ars$ by SG, $\Delta\%FEV_{0.5}$ and $\Delta\%Rrs$ by HG. All Y_{max} values lie rather close to each other, but each one yields some different pattern of sensitivity / specificity: excellent specificity but lowest sensitivity by $\Delta\%FEV_{0.5}$, good

sensitivity and mild specificity by $\Delta\%Rrs$, good specificity but mild sensitivity by $\Delta\%Ars$.

Note that Xrs by either technique was of little diagnostic value.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

With the conventional FOT – even though cheeks and mouth floor are being supported – the upper airway wall motion may still underestimate Rrs with some clinical relevance in children with airway obstruction, particularly at higher frequencies ^{3,6,9}. Asthmatic and healthy preschool children were previously reported to have comparable Rrs using a FOT set up similar to our SG ¹³. HG, which has been reported to minimize the artifact ^{6,8-9}, was here associated with significantly larger Rrs in asthmatics than controls. The most discriminative parameter at baseline was indeed provided by Rrs using HG. Xrs showed little difference between patients and controls by either method, but the diagnostic value was much better with SG compared to HG (table 4). Similarly, although the Xrs response to bronchodilator was not most successful in separating healthy children from asthmatics, it was notably larger for SG than HG (table 5). The upper airway wall reactance has a large elastic component, the contribution of which is nearly eliminated with HG where the reactance, mostly inertive, is less sensitive to airway obstruction ¹⁴. With SG, the upper airway shunt appears to transform impedance modulus to phase shift, hence a more negative reactance in presence of airway obstruction. The area under the reactance curve below resonance has been shown to improve the diagnostic value of Xrs¹⁵⁻¹⁶ but could obviously not be computed here with the use of a single excitation frequency.

$\Delta\%Rrs$ by HG was significantly larger in asthmatics than controls and associated with better diagnostic value than SG. A lack of difference in $\Delta\%Rrs$ between young asthmatic and healthy children using a variant of the standard generator was previously reported ¹³. Thus HG appears of some metrological value, but because the rather cumbersome apparatus had been thought for a time to impede feasibility in children, the technique did not spread but

remained available to a few laboratories. A simpler way to deal with the upper airway artifact when studying change in bronchomotor tone is provided by the computation of $\Delta\%Ars$. The potential was first described during methacholine challenge, and indeed shown to minimize the difference between SG and HG¹⁰. A larger sensitivity to adenosine monophosphate challenge was later on reported in young children by $\Delta\%Ars$ compared to $\Delta\%Rrs$ ¹⁷. Thus, there are convergent reports from the literature that assessment of induced bronchomotor tone benefits the computation of $\Delta\%Ars$. In the current study, $\Delta\%Ars$ was significantly different between asthmatics and controls, which was not the case for $\Delta\%Rrs$ using SG. The finding supports a prior report on response to salbutamol in asthmatic children where $\Delta\%Rrs$ – but not $\Delta\%Ars$ – was smaller by SG compared to HG¹¹. In preschool children, no apparent improvement in airway response to salbutamol was reported with $\Delta\%Ars$ compared with $\Delta\%Rrs$ ¹⁷, yet the significantly *lower response* that was reported in asthmatics vs controls with $\Delta\%Rrs$ was not seen with $\Delta\%Ars$ ¹⁷. Altogether the current study provides strong evidence that $\Delta\%Ars$ benefits the assessment of reversibility of airway obstruction, in addition to that of induction of airway smooth muscle tone in children.

The best FOT discriminators between patients and controls were provided by $\Delta\%Ars$ using SG, closely followed by $\Delta\%Rrs$ with HG. The latter decision level (table 5) appears different from a previous study with a standard generator and the threshold calculated from a healthy children population 95% confidence interval¹⁸. In the current state of commercial equipments available for routine FOT, $\Delta\%Ars$ appears a good compromise, as only some additional computation is required, without the burden of extra apparatus necessary to oscillate pressure around the head. Nevertheless, a possible confounding factor relates to the fact that $\Delta\%Ars$ is computed from the modulus of a complex quantity – i.e., the admittance difference between salbutamol and baseline – and is therefore a positive number. As indicated in the method

section, the direction of the change had to be guided, in this case by the direction of change in Rrs, so that only $\Delta\%Ars$ data from subjects showing a decrease in Rrs after salbutamol were included ¹¹. The procedure eliminated a few subjects from either group, while in fact, $\Delta\%Ars$ without a decrease in Rrs would be likely considered negative response. It might be wondered whether Zrs could not be used instead of Ars because it is more readily understandable and physiologically meaningful ¹⁹. The parallel arrangement of respiratory and upper airway wall impedances does not allow eliminating the latter when computing the bronchodilator response. In fact in this study, the diagnostic value of Zrs (not reported for clarity) was found equivalent to Rrs. The theory has it that $\Delta\%Ars$ should be independent of upper airway wall motion, because respiratory and upper airway wall admittances are in series. Therefore, the latter cancels when computing the difference between salbutamol and control ¹¹, provided the provocation does not alter the upper airway wall mechanical properties, a reasonable assumption when muscarinic or beta-adrenergic receptors are challenged.

Spirometry at baseline showed considerable overlapping between groups and was generally poorly informative, based on the very low Ymax. The corresponding sensitivity / specificity analysis and apparent discrepancies between FEV₁ and MMEF are thus probably meaningless. The response to salbutamol assessed from spirometry on the other hand showed Ymax in the same order of magnitude as the FOT. For instance, Ymax for $\Delta\%FEV_{0.5}$ was equivalent to $\Delta\%Rrs$ by HG or $\Delta\%Ars$ by SG. $\Delta\%FEV_{0.5}$ was found to separate asthmatics and controls better than $\Delta\%FEV_1$, as previously reported in some studies in younger children ²⁰. The corresponding specificity was largest than for any FOT parameter indicating a very low rate of false positive responses. The spirometry starts with a full inspiration, a maneuver that has been shown to relax the precontracted airway smooth muscle of healthy adults ²¹⁻²⁴. In our healthy children, the significant effect of salbutamol by Rrs – but not spirometry – was

thus indicative of basal bronchomotor tone, apparent during tidal breathing, but transiently reset by the deep inspiration. Because deep breath has been shown to promote less airway smooth muscle relaxation in asthmatics than in controls^{21,24}, spirometry – by bronchodilating controls but not patients – would be expected of more specific value than FOT.

It is concluded that during FOT measurements at 8 Hz, the upper airway artifact damps the difference between asthmatic and healthy children at baseline. $\Delta\%A_{rs}$ improves the separation between asthma and health, in a way similar to $\Delta\%R_{rs}$ using HG. The larger specificity of the $FEV_{0.5}$ vs R_{rs} response to bronchodilator is likely related to the transient reset of bronchomotor tone by the deep inspiration of spirometry.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgments: The authors thank the children that contributed to the study and their families, and gratefully acknowledge the technical assistance of Sylvie Méline, Françoise Bebon, Marie Jeanne Arnoux, Marianne Mougin, Francine Cael and Dominique Binot Saintot.

For Peer Review

References

[]

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, Bisgaard H, Davis GM, Ducharme FM, Eigen H, Gappa M, Gaultier C, Gustafsson PM, Hall GL, Hantos Z, Healy MJ, Jones MH, Klug B, Lodrup Carlsen KC, McKenzie SA, Marchal F, Mayer OH, Merkus PJ, Morris MG, Oostveen E, Pillow JJ, Seddon PC, Silverman M, Sly PD, Stocks J, Tepper RS, Vilozeni D, Wilson NM. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1304-1345.
2. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975;56(5):1210-1230.
3. Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of the upper airway. *J Appl Physiol* 1983;55(2):335-342.
4. Peslin R, Ying Y, Gallina C, Duvivier C. Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *Eur Respir J* 1992;5(1):86-92.
5. Peslin R, Duvivier C, Jardin P. Upper airway walls impedance measured with head plethysmograph. *J Appl Physiol* 1984;57(2):596-600.
6. Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements. *J Appl Physiol* 1989;66(5):2274-2279.
7. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, Marchal F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22(6):1026-1041.

8. Peslin R, Duvivier C, Didelon J, Gallina C. Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1985;59(6):1790-1795.

9. Marchal F, Mazurek H, Habib M, Duvivier C, Derelle J, Peslin R. Input respiratory impedance to estimate airway hyperreactivity in children: standard method versus head generator. *Eur Respir J* 1994;7(3):601-607.

10. Farre R, Rotger M, Marchal F, Peslin R, Navajas D. Assessment of bronchial reactivity by forced oscillation admittance avoids the upper airway artefact. *Eur Respir J* 1999;13(4):761-766.

11. Nguyen YT, Demoulin B, Schweitzer C, Bonabel-Chone C, Marchal F. Identification of bronchodilator responsiveness by forced oscillation admittance in children. *Pediatr Res* 2007;62(3):348-352.

12. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biom J* 2008;50(3):419-430.

13. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MM, Patterson H, Fukushima T, Schultz A, Hall GL, Stick SM, Sly PD. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62(9):814-819.

14. Mazurek HK, Marchal F, Derelle J, Hatahet R, Moneret-Vautrin D, Monin P. Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children. *Chest* 1995;107(4):996-1002.

15. Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, Weyler J. Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2010;35(4):865-872.

16. Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, Pachucki P. Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(4):312-319.
17. Simpson SJ, Straszek SP, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Clinical investigation of respiratory system admittance in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(1):53-58.
18. Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M, de Martino M, Shackleton C, Verheggen M, Gavidia T, Franklin PJ, Kusel MM, Park J, Sly PD, Hall GL. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(7):707-715.
19. Hantos Z, Rimensberger PC. Measurement of respiratory system admittance: a straightforward method, but a difficult interpretation. *Pediatr Res* 2007;62(3):246-247.
20. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, Bush A. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(10):1152-1159.
21. Salome CM, Thorpe CW, Diba C, Brown NJ, Berend N, King GG. Airway re-narrowing following deep inspiration in asthmatic and nonasthmatic subjects. *Eur Respir J* 2003;22(1):62-68.
22. Lim TK, Pride NB, Ingram RH, Jr. Effects of volume history during spontaneous and acutely induced air-flow obstruction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(3):591-596.
23. Wheatley JR, Pare PD, Engel LA. Reversibility of induced bronchoconstriction by deep inspiration in asthmatic and normal subjects. *Eur Respir J* 1989;2(4):331-339.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

24. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. J Appl Physiol 1981;50(5):1079-1086.

For Peer Review

Table 1. Characteristics of the subjects

	Control	Asthma	p
n	27	58	
Age (year)	7.9 ± 1.7	8.1 ± 1.5	0.70
Weight (kg)	28 ± 8	27 ± 5	0.51
Height (cm)	131 ± 13	129 ± 10	0.47
FEV ₁ (z-score)	0.7 ± 1.0	0.2 ± 1.0	0.046

Data are mean ± SD

FEV₁: forced expiratory volume in 1 s

Table 2. Baseline lung function

	Control	Asthma	p
n (spirometry)	27	58	
FVC (L)	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.97
FEV ₁ (L)	1.8 ± 0.5	1.7 ± 0.4	0.14
FEV _{0.5} (L)	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.3	0.02
MMEF (L/s)	2.1 ± 0.7	1.5 ± 0.5	0.0001
n (FOT-SG)	22	57	
Rrs (hPa.s/L)	5.4 ± 1.3	5.9 ± 1.4	0.20
Xrs (hPa.s/L)	-1.3 ± 0.6	-1.0 ± 0.6	0.07
n (FOT-HG)	23	55	
Rrs (hPa.s/L)	6.6 ± 1.8	9.4 ± 3.4	< 0.0001
Xrs (hPa.s/L)	0.1 ± 0.4	-0.02 ± 0.5	0.36

Data are mean ± SD

FVC: forced vital capacity;

FEV₁: forced expiratory volume in 1 s;

FEV_{0.5}: forced expiratory volume in 0.5 s;

MMEF: maximal mid expiratory flow;

FOT-SG or *-HG*: forced oscillations technique by standard generator or head generator method;

Rrs: respiratory resistance;

Xrs: respiratory reactance

Table 3. Responses to salbutamol

		n	Control	n	Asthma	p
Spirometry	FEV ₁ (%)	26	2.8 ± 5.3	57	6.1 ± 8.5	0.07
	FEV _{0.5} (%)	26	4.6 ± 6.0	57	11.8 ± 10	0.002
	MMEF (%)	26	14 ± 15	57	26 ± 26	0.035
FOT-SG	Rrs (%)	21	-11 ± 12	53	-13 ± 19	0.62
	Xrs (%)	21	5 ± 5	53	7 ± 10	0.40
	Ars (%)	19	19 ± 17	43	31 ± 16	0.014
FOT-HG	Rrs (%)	21	-14 ± 12	53	-25 ± 14	0.002
	Xrs (%)	21	1 ± 5	53	2 ± 4	0.43
	Ars (%)	17	24 ± 18	50	42 ± 30	0.017

Data are mean ± SD

Ars: respiratory admittance

Abbreviations as in Table 2.

Table 4. Maximal Youden indexes at baseline

		Ymax	Se	Sp	Threshold
spirometry	FEV ₁	0.01	0.93	0.07	1.1 L
	FEV _{0.5}	0.0	0.0	1.0	2.7 L
	MMEF	-0.07	0.0	0.93	3.0 L/s
FOT-SG	Rrs	0.31	0.72	0.59	5.2 hPa.s/L
	Xrs	0.28	0.91	0.36	-1.5 hPa.s/L
FOT-HG	Rrs	0.45	0.49	0.96	9.0 hPa.s/L
	Xrs	0.03	0.07	0.96	0.7 hPa.s/L

Ymax: maximal Youden index;

Se: sensitivity;

Sp: specificity;

Threshold is expressed in L for FEV₁ and FEV_{0.5}, in L/s for MMEF and in hPa.s/L for Rrs and Xrs

Other abbreviations as in Table 2.

Table 5. Maximal Youden indexes for response to salbutamol

		Ymax	Se	Sp	Threshold Δ (%)
spirometry	FEV ₁	0.28	0.44	0.85	6
	FEV _{0.5}	0.46	0.50	0.96	12
	MMEF	0.29	0.56	0.73	20
FOT-SG	Rrs	0.35	0.49	0.86	-20
	Xrs	0.28	0.57	0.71	6
	Ars	0.47	0.63	0.84	25
FOT-HG	Rrs	0.44	0.79	0.65	-13
	Xrs	0.13	0.62	0.50	1
	Ars	0.41	0.70	0.71	25

Abbreviations as in Tables 2, 3 and 4.

RESUME: Des techniques d'exploration de la fonction respiratoire faciles à mettre en oeuvre, nécessitant une coopération minimale, de courte durée, réalisables en ventilation spontanée, sans anesthésie, sont nécessaires chez les jeunes enfants asthmatiques. De telles méthodes sont la mesure de l'impédance respiratoire par la technique des oscillations forcées, la mesure de la résistance spécifique des voies aériennes par pléthysmographie ou la capnographie qui mesure la concentration de CO₂ dans le gaz expiré. L'objectif principal de travail a été l'amélioration du diagnostic de l'asthme infantile en utilisant des études cliniques et fondamentales. **L'évaluation de l'obstruction bronchique peut être gênée par les voies aériennes extrathoraciques:** On a testé l'hypothèse que la résistance respiratoire mesurée en expiration manque de spécificité, en raison de l'adduction réflexe de la glotte, par rapport à l'inspiration. Une étude incluant des enfants asthmatiques et témoins a en fait montré que, contrairement à l'hypothèse initiale, la spécificité de la résistance est améliorée en expiration par rapport à l'inspiration. Cela est probablement dû au fait que la fermeture de la glotte au cours de l'expiration est proportionnelle au degré de l'obstruction bronchique. Un inconvénient majeur des mesures d'impédance respiratoire à des fréquences élevées résulte de la vibration des joues qui peut entraîner une sous estimation importante de l'obstruction bronchique. L'effet peut en être minimisé par diverses méthodes. Une autre étude clinique a permis de tester l'hypothèse que le diagnostic de la réactivité bronchique est amélioré par le calcul des variations d'admittance respiratoire à un bronchodilatateur. On a pu montrer que l'identification des enfants asthmatiques est améliorée par la réponse de l'admittance respiratoire par rapport à la résistance respiratoire. Ce calcul n'est en effet influencé par l'artefact des voies aériennes supérieures. **Comment mesurer la résistance spécifique des voies aériennes ?** Les recommandations actuelles font état d'une mesure de la résistance spécifique des voies aériennes au cours de la ventilation spontanée. Le but était de tester l'hypothèse que cette technique est équivalente à celle du halètement recommandée chez l'adulte. En fait il a été montré que la mesure en ventilation spontanée surestime ce paramètre. Ce fait est dû aux variations de température et d'humidité du gaz respiré qui sont supprimées par l'halètement mais pas par la ventilation spontanée. **Comment mieux apprécier les mécanismes de l'obstruction des voies aériennes intrathoraciques?** La capnographie est une méthode non invasive qui donne des renseignements sur l'inhomogénéité de la ventilation pendant une obstruction bronchique aiguë. Toutefois, elle peut être limitée chez le jeune enfant par une fréquence ventilatoire élevée. Une étude expérimentale a été menée chez le lapin pour valider les indices capnographiques à différentes fréquences ventilatoires après induction d'une bronchoconstriction aiguë par la méthacholine. Ces indices qui caractérisent la forme du capnogramme ont identifié la présence d'une obstruction aiguë même aux fréquences respiratoires élevées, fréquences présentées habituellement par les nourrissons pendant une bronchoconstriction aiguë.

Title : Diagnosis of asthma in children by reversibility of bronchial obstruction

Keywords: Asthma, Child, Reversibility, Forced oscillations, Capnography, Specific airway resistance

ABSTRACT: Shorter, easier lung function testing methods are needed in young asthmatic children, requiring minimal cooperation, performed in spontaneous breathing, without anaesthesia. Such methods are measurement of respiratory impedance by forced oscillations technique, measurement of specific airway resistance by plethysmography or capnography, measurement of CO₂ concentration in expired air. The main objective of this work was to improve pediatric asthma diagnosis by using clinical and experimental studies. **Evaluation of airway obstruction may be impeded by the extrathoracic airways:** We've tested the hypothesis that the specificity of resistance measured in expiration is impeded due to reflex glottis adduction compared with inspiration. A study including asthmatic and control children showed that, in contrast to the initial assumption, the specificity of resistance was improved in expiration compared to inspiration. This is probably due to the fact that the glottis closure during expiration was proportional to the degree of airway obstruction.

A major drawback in respiratory impedance measurements at high frequencies results from the cheeks vibration that may significantly underestimate the bronchial obstruction. This artifact can be minimized by various methods. Another clinical study was tested the hypothesis that bronchial hyperresponsiveness diagnosis was improved by computation of respiratory admittance response to a bronchodilator. The diagnosis value was higher by using respiratory admittance than respiratory resistance response to salbutamol. This computation is in fact not affected by upper airways artifact. **How to measure specific airway resistance?** Current recommendations state that specific airway resistance has to be measure during spontaneous breathing. The aim was to test the hypothesis that this technique is equivalent to panting, recommended in adults. In fact, the measurement during spontaneous breathing has been shown to overestimate this parameter. This fact is due to changes in respired gases temperature and humidity, changes minimised by panting but not by spontaneous breathing. **How to better assess intrathoracic airways obstruction mechanisms?** Capnography is a non invasive technique. The shape of the expired CO₂ time course is altered by the non homogenous distribution of ventilation resulting from bronchoconstriction. But its clinical usefulness in young children may be limited by the relatively high respiratory rate. An experimental study was conducted in rabbits. The primary objective was to validate capnogram shape indices at different rates of breathing during airway constriction by methacholine. The indices have detected the acute airway obstruction even at high frequencies, frequencies usually presented by infants during an acute bronchoconstriction.