



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>

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2005

N° : 147

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Mélody STEFFEN

Née le 22 avril 1977 à Metz – France

Le 08 novembre 2005

FACTEURS DETERMINANT LA REPONSE BRONCHO-MOTRICE A LA METHACHOLINE CHEZ L'ENFANT

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Pierre MONIN

Président

Mr le Professeur François MARCHAL

}

Mr le Professeur Jean- Michel HASCOET

}

Juges

Mr le Docteur Cyril SCHWEITZER

}

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 251370 6



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2005

N° :

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Mélody STEFFEN

Née le 22 avril 1977 à Metz – France

Le 08 novembre 2005

FACTEURS DETERMINANT LA REPONSE BRONCHO-MOTRICE A LA METHACHOLINE CHEZ L'ENFANT

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Pierre MONIN

Président

Mr le Professeur François MARCHAL

}

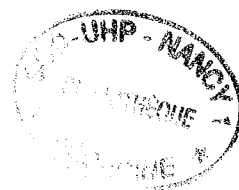
Mr le Professeur Jean- Michel HASCOET

}

Juges

Mr le Docteur Cyril SCHWEITZER

}



FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

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

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

Professeur Hubert GERARD

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

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

Docteur François ALLA

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

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

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

Docteur Jean PAYSANT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -
 Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
 Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
 Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
 Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND –
 Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
 Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
 Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
 Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
 Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
 Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
 Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
 Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
 Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
 Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
 Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
 Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
 Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

**SERMENT
D'HIPPOCRATE**

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entreprendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre MONIN, Professeur de Pédiatrie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury de thèse.

Vous avez grandement participé à notre formation de Pédiatrie par votre expérience clinique et la qualité de votre enseignement.

Que ce travail soit le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur François MARCHAL, Professeur de .
Physiologie (option clinique),

Vous nous avez fait confiance en nous confiant ce travail.

Nous avons été touchée par vos précieux conseils et votre grande disponibilité.

Nous avons pu bénéficier, durant notre passage dans votre service, de votre expérience et de vos connaissances.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère gratitude et de notre admiration.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOET, Professeur de
Pédiatrie,

Nous sommes très honorée par votre présence dans notre Jury de Thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Cyril SCHWEITZER, Praticien Hospitalier
Universitaire de Pédiatrie,

Nous avons été touchée par vos précieux conseils et votre grande disponibilité.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous nous faites en acceptant de le juger.

Qu'il nous soit permis de vous en remercier.

**Au personnel du Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles
Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de NANCY :**

**Mesdames Françoise BEBON, Claude CHONE, Francine FORTIN
et Sylvie MELINE.**

*Nous les remercions pour leur disponibilité, leur aide technique et leur
exprimons toute notre sympathie.*

A Jean-François,

Pour son amour et son soutien,

A mes parents,

Pour leur soutien précieux et leur confiance tout au long de mes études,

A ma sœur Morgane,

Pour son aide,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Qui m'ont entourée durant ces longues études,

**A toutes les personnes que j'ai croisées et qui m'ont aidé tout au long de
ces années,**

SOMMAIRE



INTRODUCTION :

- 1. Epidémiologie de l'asthme infantile.**
- 2. Définition de l'asthme infantile.**
- 3. Physiopathologie de l'asthme infantile.**
- 4. Atopie.**
- 5. Caractéristiques cliniques.**
 - 5.1. L'asthme précoce transitoire.
 - 5.2. L'asthme non atopique.
 - 5.3. L'asthme atopique.
- 6. Examens complémentaires.**
 - 6.1. Chez le nourrisson.
 - 6.1.1. Bilan étiologique.
 - 6.1.2. Bilan fonctionnel.
 - 6.2. Chez l'enfant.
 - 6.2.1. Enquête allergologique.
 - 6.2.2. Facteurs non allergiques.
 - 6.2.3. Bilan fonctionnel.
- 7. But de l'étude.**

ETAT DE LA QUESTION :

- 1. Données cliniques.**
 - 1.1. L'atopie.
 - 1.2. La taille – L'âge.
- 2. Données spirométriques : la fonction respiratoire.**
- 3. Autres éléments fonctionnels : la résistance (Rrs).**
- 4. Discussion des interactions.**

DEUXIEME PARTIE :

1. Méthode.

1.1. La population étudiée.

1.1.1. Caractéristiques démographiques.

1.1.2. Indications du test à la méthacholine.

1.1.3. Contre-indications.

1.1.3.1. Problèmes respiratoires et infectieux.

1.1.3.2. Corticoïdes et β 2-mimétiques.

1.1.3.3. Une obstruction bronchique et un VEMS de base bas.

1.1.4. Préparation des patients.

1.1.4.1. Le pré-test.

1.1.4.1.1. Traitements en cours.

1.1.4.1.2. Antécédents.

1.1.4.1.2.1. Pré maturité.

1.1.4.1.2.2. Détresse respiratoire à la naissance.

1.1.4.1.2.3. Atopie.

1.1.4.2. La préparation au test.

1.1.4.3. Le test.

1.2. Les mesures réalisées.

1.2.1. L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire / Définitions.

1.2.2. Mesure des volumes mobilisables / La courbe débit-volume.

1.2.3. Mesure des volumes non mobilisables / Méthode de dilution à l'hélium.

1.2.4. Mesure des résistances pulmonaires / Méthode des oscillations.

1.3. Le protocole du test à la méthacholine.

1.3.1. But.

1.3.2. Principe.

1.3.3. Matériel utilisé.

1.3.4. Procédure.

1.3.5. Résultats et interprétations.

1.3.6. Limites de la technique.

1.4. L'analyse des données / Les courbes dose-réponse.

2. Résultats.

- 2.1. Caractéristiques de la population / Comparaison des différents groupes diagnostiques.
- 2.2. Effets de l'atopie, de l'âge, de la taille et du sexe sur la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50.
- 2.3. Relations entre la PD VEMS 20, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.
- 2.4. Relations entre la PD Rrs 50, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.
- 2.5. Conclusion.

3. Discussion.

4. Conclusion.



BIBLIOGRAPHIE.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES.

INTRODUCTION



- 1. Epidémiologie de l'asthme infantile.*
- 2. Définition de l'asthme infantile.*
- 3. Physiopathologie de l'asthme infantile.*
- 4. Atopie.*
- 5. Caractéristiques cliniques.*
- 6. Examens complémentaires.*
- 7. But de l'étude.*

1. Epidémiologie de l'asthme infantile : (28 ; 24).

L'asthme est la maladie chronique respiratoire la plus fréquente chez l'enfant. Il touche entre 11 et 15 % des enfants d'âge scolaire. 50 % des asthmes débutent avant l'âge de 5 ans. Chez l'enfant, l'asthme est deux fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille mais à l'adolescence, le sexe ratio est identique. Depuis des années, il semble que la morbidité voire la mortalité augmente, alors que des traitements efficaces sont disponibles suggérant un sous-diagnostic et un sous-traitement de l'asthme maladie. Les hospitalisations pour asthme ont augmenté de façon considérable au cours des dernières années (7 fois plus depuis 1970 pour les enfants de moins de 4 ans et 3 fois plus chez les enfants de 1 à 14 ans). Chez la plupart des enfants, les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés. Mais il reste une cause fréquente d'absentéisme scolaire, de restriction d'activité et une source d'anxiété chez l'enfant et la famille.

On peut considérer la maladie asthmatique comme un état aux multiples composantes étiologiques intriquées : allergiques, inflammatoires, infectieuses, neurovégétatives ou psychiques. Chez le nourrisson, l'asthme apparaît dans les suites d'une bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS). Le risque qu'un asthme apparaisse dans les suites d'une infection à VRS est de 75 % au bout de 2 ans, 42 % au bout de 5 ans et 22 % au bout de 10 ans. De plus, l'incidence d'hyperréactivité bronchique due à ces infections est d'autant plus importante que l'enfant est en crèche ou en maternelle. Dans 80 % des cas, l'asthme apparaît avant 5 ans. Plusieurs auteurs ont mis en évidence la continuelle progression de la fréquence de la gravité de l'asthme dans les milieux urbains. Ceci engendre des dépenses importantes de prise en charge médicale. Les facteurs environnementaux, liés au mode de vie sont indiscutablement responsables du déclenchement d'une hyperréactivité bronchique ou d'une exacerbation de l'asthme. Les facteurs spécifiques tels que les allergènes (acariens, animaux domestiques, plantes, substances alimentaires) jouent un rôle important. Les substances non spécifiques comme les polluants atmosphériques provenant des émanations industrielles, automobiles, chauffages individuels ou aérosols (ozone, NO₂, SO₂, CO) peuvent également provoquer une hyperréactivité bronchique chez les sujets sains ou exacerber l'asthme de sujets malades. De nombreux travaux ont montré que le tabac provoque une hyperréactivité bronchique chez l'enfant. L'asthme est une affection évolutive dans la compréhension de sa physiopathologie, l'approche de son diagnostic et de son traitement.

2. Définition de l'asthme infantile : (28 ; 24).

La définition de l'asthme est clinique et fonctionnelle : dyspnée paroxystique sifflante, à prédominance expiratoire, récidivante, due à une obstruction bronchique variable dans le temps, régressant spontanément ou sous l'effet des broncho-dilatateurs. C'est donc un syndrome obstructif défini par trois critères : une dyspnée à prédominance expiratoire, une expiration bruyante sifflante (« wheezing »), une toux sèche ou productive. On insiste beaucoup actuellement sur la composante inflammatoire de l'asthme avec cette dernière définition : « Inflammation chronique et persistante des voies respiratoires avec quintes de toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique et difficultés respiratoires ; ces symptômes, en règle réversibles peuvent être très sévères et exceptionnellement fatals ».

Chez l'enfant, tous ces signes sont bien moins systématisés. L'enfant peut avoir un ou plusieurs de ces signes mais pas obligatoirement les trois critères. En fait les symptômes le plus souvent présents sont le wheezing, la toux, l'existence de facteurs déclenchants, comme l'exercice. TAUSSING, (47), définit l'asthme par trois épisodes de wheezing depuis un an.

3. Physiopathologie de l'asthme infantile : (28 ; 24)

La physiopathologie de l'asthme est complexe et, pour une part, encore inconnue. Elle fait intervenir l'hyperréactivité bronchique, définie comme une réponse anormale du muscle bronchique à des stimuli physiologiques (comme le froid, l'exercice ou l'hyperventilation) ou des stimuli pharmacologiques (comme la méthacholine et l'histamine). L'hyperréactivité bronchique est multifactorielle résultant probablement d'un déséquilibre neurogène et d'une inflammation aboutissant à des phénomènes de broncho-constriction, d'œdème muqueux et d'hypersécrétion bronchique. L'inflammation est souvent d'origine allergique médiée par les Ig E. L'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux (poussière, tabac) entraîne une inflammation chronique de la muqueuse bronchique et une hyperréactivité des voies aériennes. L'exposition des voies aériennes sensibilisées à des facteurs déclenchants, entraîne une broncho constriction, un œdème et une hypersécrétion de la muqueuse qui conduisent à un rétrécissement des voies aériennes et aux manifestations cliniques de l'asthme.

La **part neurogène** peut faire intervenir :

- le système nerveux cholinergique (broncho constricteur prédominant sur les petites bronches, rôle dans l'asthme à l'exercice).
- le système nerveux adrénergique (β_2 à action broncho-dilatatrice.)
L'hypothèse d'un dysfonctionnement de ce système dans l'asthme a été évoquée.
- le système non adrénergique non cholinergique positif (inflammation neurogénique), avec libération de peptides pro-inflammatoires tels que :
 - la substance P (augmentation de la perméabilité vasculaire et de la sécrétion muqueuse).
 - la neurokinine A (broncho constricteur).
 - la calcitonine GRP (vasodilatateur artériel et bronchique).
- le système non adrénergique non cholinergique négatif :
 - le VIP (broncho-dilatateur puissant ; hypothèse d'un déficit en récepteur du VIP dans les voies aériennes).
 - Le NO (médiateur de l'inflammation fabriqué par les cellules épithéliales des capillaires).

La **part inflammatoire** est secondaire à l'accumulation locale des cellules (mastocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, macrophages, lymphocytes) sécrétrices de médiateurs préformés (histamine), néoformés (leucotriènes, prostaglandines). On insiste sur l'existence de récepteurs nerveux à l'irritation situés dans la muqueuse ou près des capillaires à action proprioceptive et bronchoconstrictrice et sur le rôle des lésions épithéliales entraînant la mise à nu des récepteurs des terminaisons nerveuses susceptibles d'être stimulés par les médiateurs de l'inflammation (rôle du NO).

L'hyperréactivité bronchique a probablement deux origines : **congénitale** (dans ce cas souvent associée à l'atopie) ou **acquise** après une infection virale, notamment par le VRS, responsable de la majorité des bronchiolites du jeune enfant. On explique ainsi le rôle du VRS dans l'apparition de l'asthme :

- exacerbation ou induction de l'hyperréactivité bronchique par stimulation vagale (mise à nu de récepteurs par lésions épithéliales).
- libération de médiateurs de l'inflammation (substance P, histamine, leucotriènes).
- stimulation de la production d'IgE totales, spécifiques du virus avec augmentation de la perméabilité muqueuse favorisant la pénétration des allergènes.

4. Atopie : (28 ; 24)

Le terme d'**atopie** traduit un groupe de manifestations qui tendent à coexister chez les individus d'une même famille. L'atopie est une prédisposition individuelle ou familiale à sécréter les Ig E (SEARS (41)). Un tiers des enfants ayant de l'asthme ont eu un eczéma. La moitié a une symptomatologie de rhinite allergique, obstruction nasale permanente ou récidivante avec reniflement, éternuement et rhinorrhée, rougeur oculaire et larmoiement (conjonctivite allergique). Cela peut survenir lorsque le nombre de grains de pollen est élevé (rhume des foins) ou toute l'année (rhinite annuelle). Les patients atopiques ont habituellement des tests cutanés positifs à certains allergènes communs et peuvent avoir une éosinophilie.

1. Caractéristiques cliniques :

TAUSSING (47), (données issues de la cohorte de TUCSON, grande base de données sur l'épidémiologie de l'asthme), a décrit trois formes d'asthme :

5.1. L'asthme transitoire précoce

5.2. L'asthme non atopique

5.3. L'asthme atopique

Elles sont différentes dans l'expression et la prise en charge selon l'âge.

5.1. L'asthme transitoire précoce : (< 3 ans).

Cette forme d'asthme est souvent présente au début de la vie. Les enfants ont souvent des symptômes tels que de la toux, des sifflements, un stridor... Ces particularités cliniques sont liées aux particularités cliniques et fonctionnelles des voies aériennes : petitesse de l'arbre trachéo-bronchique, richesse des glandes à mucus, seuil de fatigue respiratoire abaissé. La prévalence de cette forme est 32 % la première année de vie, 17 % la seconde année et 12 % la troisième année. C'est souvent à l'occasion d'une infection virale en période endémique automno - hivernale que le nourrisson débute sa maladie.

L'impact des facteurs environnementaux (tabagisme passif, mise en collectivité précoce, allergènes) est maximal sur un appareil respiratoire immature avec :

- seuil de réactivité bronchique diminué (hyperréactivité bronchique quasi-physiologique à cet âge).
- déficit en IgA sécrétoires (predispositions aux infections).
- vulnérabilité du poumon en phase de croissance alvéolaire rapide.

Les crises sont souvent sévères avec une fréquence accrue d'état de mal parfois inaugural aggravant le diagnostic.

Evolution : - à moyen terme : ce groupe d'enfants ne semble pas avoir plus de symptômes à l'adolescence comparé aux autres enfants.

- à long terme : à l'état adulte, ce groupe semble avoir une prédisposition aux maladies pulmonaires obstructives surtout si le tabac est associé.

5.2. L'asthme non atopique (de 3 à 10 ans).

Le second groupe d'enfants continue à avoir des sifflements après l'âge de trois ans. Souvent ces enfants ont eu des symptômes dans la petite enfance, continuent à avoir des symptômes jusqu'à l'âge de 10 ans, et puis ces symptômes disparaissent. A peu près 60 % des enfants qui sifflent à l'âge de 6 ans sont atopiques.

Ces enfants ont une prédisposition à développer des obstructions bronchiques après une infection virale.

5.3. L'asthme atopique.

Dans ce groupe, les enfants ont leurs premiers symptômes avant l'âge de 6 ans (de type allergie). La sévérité de la maladie dépend de la précocité des premières réactions allergiques. Ces individus ont alors des épisodes d'obstruction bronchique récurrents et une fonction pulmonaire déficiente. Dans ce groupe, les symptômes persistent même à l'âge adulte. Le diagnostic de l'asthme est porté par la notion de facteurs déclenchants caractéristiques et une histoire personnelle et familiale d'allergie, cependant l'absence d'histoire familiale d'atopie ne doit pas éliminer le diagnostic.

La sévérité de l'asthme peut être évaluée en demandant :

- quelle est la fréquence des symptômes ?
- comment est affectée la qualité de vie de l'enfant ?
- quel est le degré d'absentéisme scolaire ?
- est-ce que l'enfant peut pratiquer un sport normalement ?
- avec quelle fréquence, le sommeil est-il perturbé ?
- quel est le plus long intervalle libre sans symptôme ?

6. Examens complémentaires :

6.1. Chez le nourrisson.

6.2. Chez l'enfant.

Ils servent à affirmer le diagnostic, préciser l'étiologie, étudier les modalités évolutives car l'asthme est une maladie chronique dont la crise ne représente que l'aspect bruyant. Le pronostic fonctionnel pulmonaire est surtout lié au syndrome obstructif, prolongé et souvent infra clinique.

6.1. Chez le nourrisson.

6.1.1. Bilan étiologique.

- Viroses : le VRS est souvent le mode d'entrée de la maladie. Il existe un lien de causalité soit en révélant une allergie préexistante soit par la mise en place ou l'exacerbation d'une hyperréactivité bronchique.
- Allergie : diagnostic difficile à établir à cet âge mais à ne pas négliger. Il repose sur un certain nombre d'éléments : antécédents familiaux (asthme ou rhinite), personnels (eczéma), IgE totales élevées (à interpréter en fonction des tests cutanés et de l'environnement). Mais la sensibilisation est évolutive et l'enquête devra être répétée au cours de l'évolution.
- Facteurs aggravants ou déclenchants:
 - RGO (vomissements, toux de décubitus).
 - Foyer infectieux ORL (hypertrophie adénoïde).
 - Déficit en IgA, IgG (sous classe IgG2 et G4).
 - Environnement : crèche, tabagisme parental, animaux.
 - Déficit en α antitrypsine.

6.1.2. Bilan fonctionnel.

- Radiographie pulmonaire.
- Gaz du sang.
- Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR).

6.2. Chez l'enfant.

6.2.1. Enquête allergologique.

- Fréquemment positive : 40 - 60 %.
- Interrogatoire :
 - Antécédents familiaux et personnels : eczéma, urticaire, rhinite allergique, conjonctivite allergique.
 - Circonstances de survenue des crises : caractère saisonnier, contact avec animal, ménage, poussière.
 - Examen clinique :
 - ORL : pâleur ou coloration lilas de la muqueuse pituitaire.
 - Eczéma, yeux cernés.
 - Examens complémentaires :
 - PNE .
 - IgE totales / RAST / tests cutanés allergiques.

6.2.2. Facteurs non allergiques.

- Infectieux.
 - Déficit en anticorps (IgA sous classes IgG).
 - Infection ORL (sinusite chronique, adénoïde, otite séreuse, amygdalite, rhinite.)
- RGO.
- Environnement : tabagisme, animaux.

6.2.3. Bilan fonctionnel.

- Radiographie pulmonaire : normale le plus souvent en dehors des crises. En crise, elle montre de façon inhabituelle une distension pulmonaire (caractérisée par un médiastin étroit, des côtes horizontalisées, un élargissement de espaces inter costaux, des coupes diaphragmatiques abaissées.)

On recherche de principe une opacité témoignant d'une pneumopathie, un trouble de ventilation, un épanchement gazeux pleural ou médiastinal, un corps étranger.

- Exploration fonctionnelle respiratoire :

Technique :

- De base : méthode des oscillations forcées, courbes débit-volume.
- Epreuves pharmacodynamiques avec inhalation de méthacholine ou d'air froid pour mettre en évidence l'hyperréactivité bronchique ou l'inhalation d'un broncho-dilatateur.

Résultats :

- Asthme peu sévère : EFR normale. L'hyperréactivité bronchique est recherchée par les tests à la méthacholine ou un stimulus physiologique comme le froid, ou l'hyperventilation.
- Asthme sévère : EFR de base perturbée, plus ou moins réversible après broncho-dilatateur. Si l'obstruction est irréversible, on ne doit pas exclure le diagnostic de principe car la part spastique de l'asthme peut être masquée par l'inflammation. Un traitement corticoïde est tenté pendant 8 jours.

7. But de l'étude.

Dans les services d'EFR, les tests d'hypersensibilité bronchique à la méthacholine pour le diagnostic de l'asthme représentent une grande partie de l'activité. Les résultats de ces tests doivent aboutir au diagnostic d' hyperréactivité bronchique.

On a remarqué que les plus jeunes enfants avaient une sensibilité bronchique plus importante que les grands. De nombreux travaux ont montré que l'hyperréactivité bronchique est étroitement liée à la taille des bronches. En effet, plus le sujet est jeune, plus la taille de ses bronches est petite et plus il est sensible (27). Il a été montré que proportionnellement, lors d'un test à la méthacholine, on donne trop de produit à un enfant par rapport à sa taille ce qui entraîne une surestimation de l'hyperréactivité bronchique. Il est donc nécessaire de tenir compte de la taille de l'arbre bronchique de l'enfant lors des tests à la méthacholine. On sait que de nombreux paramètres mesurables sont liés à la taille de l'arbre broncho pulmonaire mais quel est celui qui est le plus lié à l'hyperréactivité bronchique ?

Il existe différents paramètres que l'on peut mesurer lors d'un test de provocation. Dans cette étude, les enfants ont réalisé les deux méthodes: l'expiration forcée et la méthode des oscillations. Pour les petits enfants, l'interprétation est plus difficile car ils offrent souvent une coopération limitée lors des manœuvres d'expiration forcée. En effet, celle-ci nécessite un apprentissage et une coopération active difficile chez l'enfant de moins de 6 ans. En plus, d'après certaines études, il a été montré que pour que la mesure soit valide, il faut que l'expiration dure au moins 6 secondes alors que le jeune enfant ne peut souvent expirer plus de 2 secondes (4). D'où l'intérêt d' utiliser aussi la méthode des oscillations forcées qui permet de mesurer les résistances respiratoires à partir de l'impédance respiratoire. Cette méthode est non invasive, ne nécessite aucune coopération active et peut être utilisée chez les jeunes enfants au cours des tests de provocation bronchique. Ainsi, les enfants plus jeunes qui n'ont pas pu réaliser l'expiration forcée ont pu au moins réaliser celle-ci. Chez les enfants plus grands, les deux tests ont pu être réalisés permettant de comparer les deux méthodes.

Le but de cette étude est de mettre en évidence les paramètres de la fonction respiratoire les plus liés à l'hypersensibilité bronchique à la méthacholine.

ETAT DE LA QUESTION

- 1. Données cliniques.*
- 2. Données spirométriques*
- 3. Autres éléments fonctionnels.*
- 4. Discussion des interactions*

Le diagnostic et l'évaluation des syndromes obstructifs (dont l'asthme est au premier rang) représentent l'indication la plus fréquente des explorations fonctionnelles en pédiatrie. De nombreuses études (SPARROW (42), COCKROFT (13) et MOCHIZUKI (33)) ont montré que l'asthme peut être clairement diagnostiqué lorsqu'une hyperréactivité bronchique est découverte par un test à certains broncho-constricteurs tels que l'histamine pour COCKROFT ou la méthacholine pour SPARROW et MOCHIZUKI. L'augmentation de la sensibilité bronchique fait partie de la définition de l'asthme (définition du US National Institute of Health sur le diagnostic et le traitement de la maladie) et de TOELLE (51). L'hyperréactivité bronchique est considérée comme l'expression de nombreuses relations complexes, entre autres les caractères génétiques et l'exposition à différents facteurs environnementaux tels que la pollution, les infections... Quand l'enfant grandit, de nombreux facteurs peuvent influencer la sensibilité bronchique comme les chimiothérapies anti-asthmatiques, les facteurs immunologiques, les changements hormonaux et structuraux dus à la croissance... Les contributions relatives de ces différentes composantes n'ont jamais été clarifiées. Le degré d'hyperréactivité bronchique est déterminé par la réponse bronchique à type de **broncho-constriction lors de l'inhalation de méthacholine ou d'autres broncho-constricteurs comme l'histamine** comme l'ont montré PEAT (37) et HOPP (15). Actuellement, pour mesurer la sensibilité bronchique chez l'enfant, on utilise ces tests mais on administre le même dosage à tous les enfants quelque soit leur taille ou leur âge. Les quantités de broncho-constricteurs utilisées sont trop importantes et non adaptées aux enfants : on a remarqué qu'ils avaient une hyperréactivité bronchique plus importante que les adultes pour une même quantité de broncho-constricteurs. Ceci a été, à plusieurs reprises, montré par COCKROFT (13), PEAT (36), HOPP (19), CLIFFORD (11). Ceci est problématique car on diagnostique une hyperréactivité bronchique alors qu'elle n'existe peut-être pas (faux positif) et l'enfant a un traitement lourd parfois pour rien. **Chez l'enfant, pour une même concentration d'agonistes, on a remarqué que les petits enfants recevaient une dose proportionnellement plus importante que les plus grands (20).** De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur le développement respiratoire des enfants ou sur les maladies respiratoires des enfants pour valider l'hypothèse que certains paramètres comme le poids, la taille, l'âge, l'atopie... mais aussi les volumes respiratoires de base sont à prendre en compte pour le calcul du dosage du broncho-constricteur car ils influent sur la réponse à la méthacholine. Quelles sont leurs intrications ?

1. Données cliniques.

1.1. L'atopie

1.2. La taille - L'âge.

1.1. L'atopie.

Il a été montré que l'atopie est le facteur prédictif de l'hyperréactivité bronchique le plus important. Cela apparaît normal puisque les patients atopiques ont souvent une augmentation de l'inflammation y compris bronchique. PEAT (38) a montré que les garçons ont une atopie plus importante dans l'enfance que les filles et donc une sensibilité bronchique plus importante. Pour elle, il ne semble pas y avoir de différences significatives entre les hommes et les femmes à l'état adulte. Cependant, BRITTON (8), trouve que la sensibilité bronchique est plus importante chez les femmes après avoir ajusté l'atopie, l'âge, la taille du poumon. PAOLETTI (36) a montré également que les femmes ont une sensibilité bronchique supérieure aux hommes après ajustement de la fonction pulmonaire de base. DOCKERY (15) a montré que les femmes sont plus sensibles à la méthacholine à l'âge adulte que les hommes ceci car, à cet âge, les filles adultes ont une atopie plus importante que les garçons.

Il a été démontré par une étude utilisant un test à la méthacholine avec la méthode des oscillations, que le degré de réponse par hyperréactivité bronchique aux agonistes est fortement corrélé aux symptômes de l'asthme, plus qu'à l'âge des enfants. En fait, la sensibilité bronchique est associée au diagnostic de l'asthme ou au wheezing ; beaucoup d'individus qui avaient une rhinite avaient également une hyperréactivité bronchique plus importante. SEARS (41) a montré dans une étude très exhaustive sur l'atopie, que plus les réactions à des prick tests sont positives pour des enfants, plus la réaction au test à la méthacholine est importante. L'atopie est un facteur déterminant de l'hyperréactivité bronchique chez l'enfant, non seulement ceux qui ont rapporté des antécédents d'asthme ou de wheezing mais aussi ceux qui sont non asthmatiques mais qui présentent d'autres réactions atopiques.

1.2. La taille – L'âge.

Les différents paramètres mesurés lors de l'exploration respiratoire seront définis plus précisément dans le chapitre « Méthode ».

L'étude de LE SOUEF en 1995 (27), cherchait à valider l'hypothèse que la réponse des voies aériennes était dépendante de la taille. Pour lui (26), les doses de méthacholine doivent être corrigées par rapport à la taille de l'enfant ; en effet pour une même concentration d'agonistes les petits enfants reçoivent une dose plus grande proportionnellement que les plus grands enfants. Il a été constaté dans cette étude, que les enfants, qu'ils soient garçon ou fille, du premier quartile pour la taille avait une réactivité bronchique plus basse que les enfants du dernier quartile, indépendamment de l'âge. La réactivité bronchique semble donc baisser proportionnellement à la taille. Les études de HOPP (18 ; 19), de PEAT (37), de CLIFORD (11), de MONTGOMERY (34) vont dans le même sens. En fait LE SOUEF ainsi que COLLIS (14), ont montré que cette hyperréactivité bronchique plus importante chez les petits enfants est due à un problème d'artéfacts méthodologique : la taille des nébuliseurs n'est pas adaptée à la taille des enfants.

Avec ce type de nébuliseur, la dose d'agonistes administrée est la même pour les différentes tailles d'enfant et les plus petits reçoivent une dose proportionnellement plus importante que les plus grands. La variation de taille au cours de la croissance impose des corrections de doses administrées pour standardiser les réponses bronchiques lors des tests. LE SOUEF (27) a estimé ce type d'erreur par rapport à l'adulte : un enfant de 10 ans devrait recevoir 50% de moins et un enfant de 5 ans, 75 % de moins, un enfant de 1 an, 90 % de moins.

TEPPER (48), comme COLLIS (14), ont comparé la réponse bronchique chez des filles, enfants et adultes de même taille afin de vérifier si la taille est un facteur significativement lié à la sensibilité bronchique ou si la maturation pulmonaire le facteur le plus important. Il voulait savoir si, comme l'a montré LE SOUEF et d'autres, l'hyperréactivité bronchique plus importante chez l'enfant à cause d'une erreur méthodologique (il reçoit de trop grandes doses de méthacholine par rapport à sa taille) ou un problème physiologique (caractéristiques des muscles lisses bronchiques de l'enfant). Il a remarqué qu'à l'état de base, les volumes pulmonaires (volume courant (VT), capacité vitale (CV)) et les paramètres de la courbe débit-volume (volume expiratoire moyen en une seconde (VEMS), débit expiratoire maximal (DEM 25-75) et capacité vitale fonctionnelle (CVF)) n'étaient pas significativement différentes chez les filles enfants et adultes à condition qu'elles aient la même taille. Les enfants et les adultes de même taille ont donc la même taille pulmonaire. Or dans l'étude de TEPPER, ces sujets ont réalisé un test à la méthacholine et on a remarqué une baisse significative du VEMS par rapport à l'état de base chez les enfants alors qu'elle n'existe pas chez l'adultes. Donc cela a permis de conclure que, contrairement à ce que pense LE SOUEF, ce n'est pas une erreur méthodologique (une dose trop importante par rapport à la taille). Cette différence est certainement due au fait que les enfants doivent avoir des poumons ou un arbre bronchique physiologiquement différent de l'adulte, en tout cas plus réactif à la méthacholine. STERK (43) a remarqué que, chez les adultes, beaucoup arrivent à la dose maximale de méthacholine sans baisse significative du VEMS alors que chez les enfants, au contraire beaucoup n'arrivent jamais à ce plateau et ont une baisse significative du VEMS avant. Cela signifierait que les sujets normaux petits ont une réaction à la méthacholine plus rapide que les plus grand.; sans doute s'agiraient-il de facteurs mécaniques tels que la contraction plus importante des muscles lisses bronchiques ou la structure des voies respiratoires.

2. Données spirométriques : la fonction respiratoire.

STICK (44) ainsi que PEAT (38) ont montré que le meilleur facteur pour estimer la taille du poumon est la Capacité Pulmonaire Totale (CPT). Néanmoins, comme cette valeur est moins souvent calculée dans les méthodes courantes ; on mesure préférentiellement la CVF. PEAT (38) a utilisé la Capacité Vitale Fonctionnelle (CVF) comme paramètre de mesure de la taille pulmonaire. Le système de régression linéaire qu'il a utilisé permet d'éliminer les paramètres les moins liés à l'hyperréactivité bronchique car ces mêmes paramètres ont une liaison forte à une autre variable indépendante qui a elle-même une corrélation plus forte à l'hyperréactivité bronchique. Ici, c'est la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) qui est fonction de la taille pulmonaire qui est la plus reliée à l'hyperréactivité (la taille est éliminée). EID (16), EIGEN (17) et STOCK (45) ainsi que l'article sur la place de l'EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez les enfants de moins de 3 ans (4), mettent en avant le VEMS et le DEM 25 – 75 pour représenter l'hyperréactivité bronchique. Différentes études comme celle de BRITTON (8) mettent en évidence la liaison importante des paramètres de spirométrie tels que la CVF, le VEMS, le VEMS / CVF avec l'hyperréactivité bronchique. OWNBY (38) ajoute le DEM 25-75 : c'est ce dernier avec qui la CVF est la plus liée à l'hyperréactivité bronchique après contrôle de la taille, de l'âge ou des autres paramètres de spirométrie ; mais si le DEM 25-75 est éliminé du modèle, le VEMS / CVF redevient significatif (en concordance avec JOSEPH-BOWEN (20) et EIGEN (17)).

3. Autres éléments fonctionnels : la résistance (Rrs).

La spirométrie ou la méthode d'expiration forcée nécessitent que les sujets comprennent et exécutent correctement une manœuvre ventilatoire.

Cette méthodologie est assez bien codifiée pour les enfants d'âge scolaire. Ces manœuvres sont par contre difficilement réalisables par l'enfant d'âge préscolaire et impossible chez les nourrissons. De nombreux progrès ont été réalisés pour permettre néanmoins d'effectuer des mesures (dispositifs peu contraignants pour des mesures non invasives qui ne nécessitent qu'une coopération passive). Ces méthodes nécessitent une standardisation et une codification validées par les laboratoires d'EFR (4 ; 52 ; 53). A partir de l'âge de 7 ans, l'enfant est capable de réaliser une manœuvre ventilatoire permettant la mesure de la capacité vitale et du VEMS (31). Par contre, l'enfant plus jeune a de grosses difficultés à réaliser l'expiration forcée, c'est pourquoi il existe une autre stratégie qui consiste à mesurer la résistance du système respiratoire Rrs. La Rrs permet une évaluation du degré d'obstruction moins spécifique que le VEMS et ceci est dû à une grande variabilité liées aux voies aériennes supérieures.

MOCHIZUKI (33), a pu évaluer les effets de l'âge, du poids et les résistances du système respiratoire en utilisant la technique des oscillations chez des enfants asthmatiques à qui on fait inhaler de la méthacholine pour étudier la réponse bronchique. MOCHIZUKI a évalué la fiabilité des techniques des oscillations pour les mesures de réponse bronchique chez les enfants asthmatiques. Il a montré que la technique des oscillations est une technique facile à accomplir et reproductible également chez les très jeunes enfants. La méthode des oscillations paraît plus souhaitable chez les jeunes enfants à cause de la facilité à reproduire le test et à une sécurité plus importante concernant les doses cumulées. Il a trouvé que l'âge est plus corrélé à la sensibilité bronchique que la résistance de base.

4. Discussion des interactions.

Il faut tenir compte des interactions logiques qui existent entre les différents paramètres. Le système de régression pas à pas permet l'élimination des paramètres les moins liés à l'hyperréactivité bronchique car ces mêmes paramètres ont une liaison forte à une autre variable indépendante qui a elle-même une corrélation plus forte à l'hyperréactivité bronchique. Ainsi il y a interaction entre tous les paramètres représentant la taille pulmonaire (taille, âge, VT, CRF), tous les paramètres représentant le volume pulmonaire (VEMS, VEMS /CVF, DEMM). Grâce à cette méthode statistique, il y a exclusion de tous les paramètres les moins liés à l'hyperréactivité bronchique qui sont reliés entre eux.

DEUXIEME PARTIE

1. Méthode.

2. Résultats.

3. Discussion.

4. Conclusion

1. Méthodes.

1.1. La population étudiée.

1.2. Les mesures réalisées.

1.3. Le protocole du test à la méthacholine.

1.4. Analyse des données / Les courbes dose- réponse.

1.1. La population étudiée.

1.1.1. Caractéristiques démographiques.

La population prise en compte dans notre étude comportait **186** sujets entre **2.5 et 17 ans** avec une moyenne de 8 ans pour lesquels différents paramètres d'exploration fonctionnelle respiratoire ont été mesurés lors de test de provocation à la méthacholine en 2000 et 2001 dans le service d'exploration fonctionnelle pédiatrique de l'hôpital d'enfants de NANCY-BRABOIS. Ils mesuraient entre 94 et 174 cm avec une moyenne de 130 cm. Toute la population avait une fonction pulmonaire de base normale. Il y avait 98 garçons soit 52.7 % et 88 filles soit 47.3 %.

1.1.2. Indications du test à la méthacholine. (4)

Le **test de provocation à la méthacholine** est une méthode pour accéder à la mesure de l'**hyperréactivité bronchique**. On utilise ce test le plus souvent quand on a de sérieux doutes quant au diagnostic, et quand les autres méthodes de diagnostic (spirométrie avec test de réversibilité avec broncho-dilatateur) n'ont pas établi le diagnostic d'asthme. Ce test sert plus souvent pour **exclure le diagnostic** que pour l'établir parce qu'il a une valeur prédictive négative plus importante que sa valeur prédictive positive. Le test à la méthacholine a une bonne sensibilité mais une très mauvaise valeur prédictive positive. De nombreux sujets avec des symptômes courants d'asthme auront une hyperréactivité bronchique. Cependant, l'hyperréactivité bronchique est aussi présente dans de nombreuses maladies telles que les problèmes cardiaques, la mucoviscidose, les bronchites, les rhinites allergiques ainsi que le tabagisme. Parce que la gravité clinique de l'asthme est associée au degré d'hyperréactivité bronchique, les études cliniques des thérapies sur l'asthme utilisent souvent les modifications de la sensibilité bronchique comme une mesure objective de résultats.

Pour cette étude, les sujets venus réaliser le test ont été classés suivant leurs motifs d'examen:

- **Classe 1 : asthme avéré : 50 enfants soit 27 %.**
- **Classe 2 : toux ou bronchite : 89 enfants soit 40 %.**
- **Classe 3 : dyspnée : 29 enfants soit 15.6 %.**
- **Classe 4 : divers (rhinite, allergie ou dermatite atopique) : 18 enfants soit 9.7 %.**

1.1.3. Contre-indications (4).

Les contre-indications au test de provocation à la méthacholine sont toutes les conditions qui peuvent **compromettre la qualité du test** ou qui peuvent **augmenter le risque pour le patient**. Ces risques sont bien sûr identifiés dans **l'entretien pré-test ou un questionnaire**. Si les contre-indications sont identifiées, le test devra être discuté avec les médecins prescripteurs avant la mise en route.

1.1.3.1. Problèmes respiratoires ou infectieux.

Le test doit être effectué à distance (supérieure à 3 semaines) d'une crise d'asthme ou d'une infection des voies aériennes supérieures et en absence d'obstruction bronchique basale.

1.1.3.2. Corticoïdes et β 2 mimétiques.

Les corticoïdes et les β 2-mimétiques ont été arrêtés 48 heures avant l'examen.

1.1.3.3. Une obstruction bronchique et un VEMS de base bas :

Des cas dramatiques de baisse de VEMS ont été occasionnés lors du test à la méthacholine et le risque de ces événements peut être augmenté chez les individus à fonction pulmonaire de base diminuée. **Une fonction pulmonaire réduite** est une contre-indication relative car il n'y a pas de risque majeur même chez les patients asthmatiques qui ont une obstruction bronchique sévère. Le niveau de fonction pulmonaire de base est controversé. On donne souvent la valeur de **60 % de VEMS**.

Il est difficile d'interpréter un résultat de test de provocation positif quand la spirométrie de base montre une obstruction bronchique (**VEMS/CVF et VEMS diminués**) parce que la réactivité bronchique est fortement corrélée avec le niveau de base d'obstruction bronchique. En présence d'un **tableau clinique évocateur**, si la spirométrie de base montre une **obstruction** qu'il y a **une réponse significative au broncho-dilatateur**, le diagnostic d'asthme est souvent confirmé et le **test à la méthacholine n'est pas nécessaire**.

1.1.4. Préparation des patients (4).

1.1.4.1. Information pré-test.

1.1.4.1.1. Traitement habituel.

Avant le test, les patients reçoivent une liste de médicaments qu'ils doivent éviter avant le test. Ces médicaments sont susceptibles de baisser la réactivité bronchique. Ce pré-test permet de déceler des erreurs dans l'examen : la prise de médicaments tels que des anti-cholinergiques ou des bêta-agonistes en inhalation peuvent diminuer la réactivité bronchique ce qui est cause de faux négatifs ainsi que une infection virale qui peut augmenter la réactivité bronchique et donc de faux positifs.

1.1.4.1.2. Antécédents.

Sur ce même formulaire, une recherche des antécédents tels que la prématurité, la détresse respiratoire à la naissance et l'atopie est réalisée.

1.1.4.1.2.1. Prématurité.

Tous les enfants étaient nés à terme sauf un enfant né à 31.5 semaines d'aménorrhée, deux enfants à 33 semaines d'aménorrhée, un enfant à 36 semaines d'aménorrhée, un enfant à 36.5 semaines d'aménorrhée.

1.1.4.1.2.2. Détresse respiratoire à la naissance.

Quatre enfants avaient une détresse respiratoire à la naissance.

1.1.4.1.2.3. Atopie.

104 enfants présentaient une atopie personnelle (55.9 %).

99 enfants présentaient une atopie familiale (53.2 %).

60 enfants présentaient les deux formes d'atopie (32 %).

1.1.4.2. Préparation au test.

Expliquer au patient le test : quelques symptômes peuvent apparaître tels que la toux ou quelques grattements de gorge mais la plupart des patients n'ont aucun symptôme. Ils doivent être avertis que des symptômes plus graves peuvent avoir lieu mais attention à ne pas leur faire peur ce qui pourrait biaiser le résultat. Donc il vaut mieux éviter de leur dire que ce test peut provoquer une crise d'asthme.

Un consentement écrit est nécessaire d'un point de vue médico-légal.

1.1.4.3. Le test.

Les sujets doivent être capables de comprendre la procédure des manœuvres spirométriques. Les sujets doivent être confortablement assis pendant le test. Un examen cardio-pulmonaire doit être réalisé.

1.2. Les mesures réalisées.

1.2.1. L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire / Définitions

(52).

L'organisation anatomique des poumons chez l'homme repose sur l'arborescence bronchique depuis un conduit unique, la **trachée**. Elle impose une ventilation alternative par allers et retours c'est-à-dire l'inspiration et l'expiration pour renouveler les gaz contenus dans les territoires pulmonaires.

L'appareil thoracopulmonaire est un soufflet qui contient un certain volume gazeux (**la Capacité Résiduelle Fonctionnelle ou CRF**), dans lequel vient s'ajouter à chaque inspiration, un volume gazeux supplémentaire.

L'étude des volumes gazeux pulmonaires, des capacités pulmonaires et des débits ventilés permet d'analyser les caractéristiques de la dynamique ventilatoire et ainsi, grâce à ces mesures chez le malade, on peut évaluer le retentissement fonctionnel des processus pathologiques.

1.2.2. Mesure des volumes mobilisables - La boucle débit – volume (31 ; 52).

Les méthodes EFR peuvent être réalisées chez l'enfant mais elles dépendent de l'âge et de la coopération de l'enfant. A partir de 6-7 ans, les méthodes utilisées chez l'adulte sont le plus souvent transposables chez l'enfant. Entre 3 et 6 ans, l'enfant peut ne pas être capable d'effectuer les efforts d'inspiration et d'expiration forcées. Chez l'enfant de plus de 7 ans, la spirométrie permet déjà une bonne estimation de la fonction respiratoire. Si un système référentiel est mis en place, l'obstruction bronchique peut correctement être mise en évidence. La mesure de la CRF permet à tout âge de surveiller la croissance pulmonaire, la mesure des volumes non mobilisables permet aussi de mettre en évidence une distension thoracique, fréquente en cas d'obstruction. Dans notre étude, il y a eu 147 enfants qui ont réalisé l'expiration forcée et 39 ne l'ont pas réalisé. Les mesures de spirométrie sont réalisées par le *Masterscope Jaeger*. Il est relié à un IBM-PC utilisant un programme médical et scientifique permettant l'acquisition rapide des données.

Les techniques de spirométrie permettent une mesure directe de la capacité vitale. En effet, le spirographe a un volume variable et les variations de volume produites par le sujet sont enregistrées en fonction du temps et facilement mesurables.

- Capacité vitale forcée (CVF).

On peut la mesurer:

- en inspirant au maximum depuis la position d'expiration maximale.

- en expirant au maximum depuis la position d'inspiration maximale, technique la plus habituelle. La CVF est le plus grand volume gazeux qui puisse être mobilisé en un seul mouvement respiratoire. Elle se définit comme le volume mobilisé d'une inspiration maximale à une expiration maximale. C'est la partie de la **CPT** (Capacité Pulmonaire Totale) qui peut être mobilisée. C'est donc la CPT diminuée du Volume Résiduel, non mobilisable :

$$CV = CPT - VR = VRE + VT + VRI$$

VRE = Volume de Réserve Expiratoire

VRI = Volume de Réserve Inspiratoire

Ces paramètres seront définis plus loin.

- Le Volume Courant : VT

A chaque inspiration, le volume d'air qui rentre dans l'appareil broncho-pulmonaire est le **Volume courant**.

Il est souvent désigné par **VT** avec T pour Tidal (marée en anglais) = qui va et vient. Il est bien évident que le même volume est bien-entendu rejeté par l'expiration qui fait suite soit le **Volume expiré VE**. La valeur du **volume courant** est variable, en particulier en fonction de la demande ventilatoire liée au métabolisme ; exemple : exercice musculaire.

- Le Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS.)

Le sujet étant amené à la position d'inspiration maximale, on lui demande d'expirer avec le maximum d'énergie dont il est capable : on mesure le volume expiré dans la première seconde de cette manœuvre. C'est le VEMS.

On peut aussi mesurer avec ce système, la Capacité Vitale Forcée (CVF). L'expression du VEMS se fera en fonction de la CVF mesurée simultanément plutôt que la Capacité Vitale Lente CVL qui aurait dû être réalisée lors d'une autre manœuvre.

Les critères de validation de la courbe débit-volume sont définis par les recommandations de l'American Thoracic Society (2) et l'European Respiratory Society. Ces critères publiés chez l'adulte sont considérés comme applicables chez l'enfant de plus de 7 ans.

Chez l'enfant de plus de 7ans, la réalisation de la boucle débit-volume dépend essentiellement de la bonne coopération de l'enfant et du savoir faire de l'équipe technique. Quand de bonnes conditions sont obtenues, une information valide et reproductible peut être obtenue dans 55-84% des cas.

Le **VEMS** est donc la portion de la capacité vitale lente qu'un sujet peut expirer en une seconde. Il doit être exprimé en pourcentage de la CVL. C'est le coefficient de **TIFFENEAU**

$$= \text{VEMS} * 100 / \text{CVL}.$$

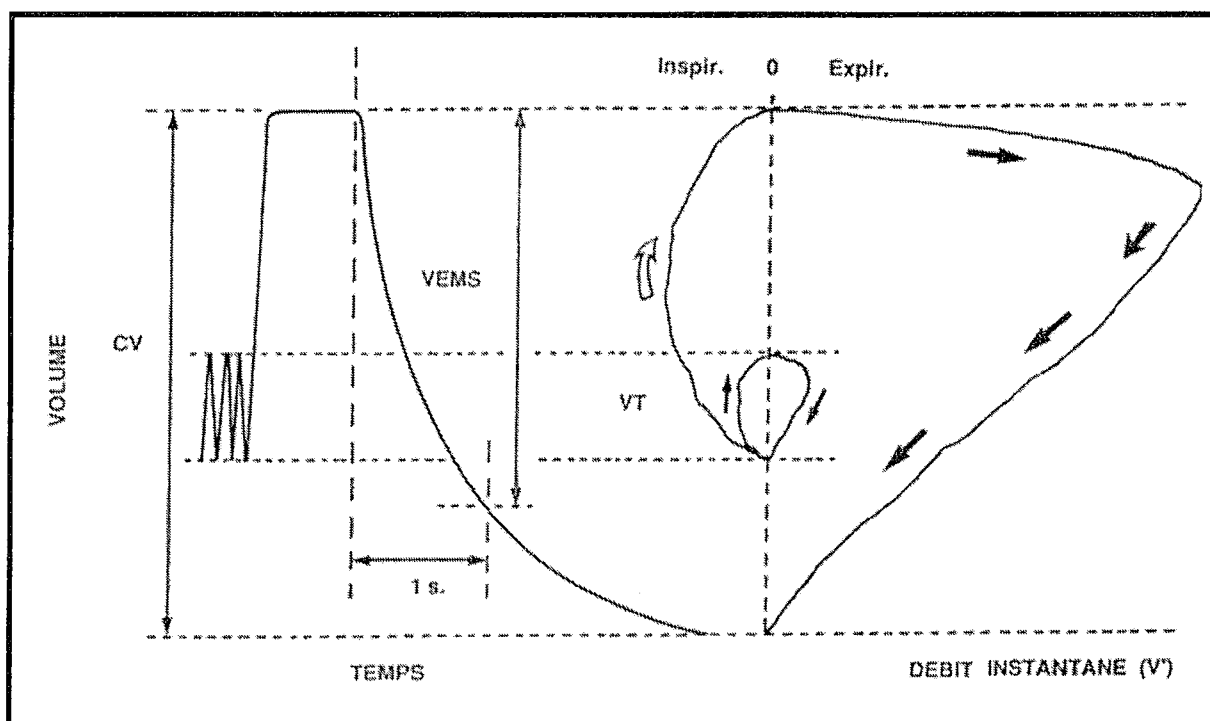


Figure 1 : Représentation de la respiration calme puis d'une inspiration maximale suivie d'une expiration forcée.

- à gauche: tracé spirographique en fonction du temps avec détermination du VEMS
- à droite: boucle débit/volume

- La boucle débit-volume :

On peut mesurer le débit gazeux instantané à la bouche. Cette grandeur exprime la vitesse du gaz. C'est surtout l'étude des débits maximaux expiratoires qui permet d'évaluer, mieux que par le VEMS, les résistances des voies aériennes.

Le débit instantané est la dérivée première du volume par rapport au temps. L'intégration de cette grandeur fournit la variation de volume.

Au début de l'inspiration, le débit part de 0, atteint un maximum et revient à 0. A ce moment précis, qui correspond au sommet du volume courant inspiré, le courant s'inverse et l'expiration commence. Le débit expiratoire passe précocement par une valeur maximale puis diminue progressivement pour s'annuler en fin d'expiration.

Si au lieu de suivre séparément leur déroulement en fonction du temps, on porte le débit V' et le volume V en coordonnées x-y et on obtient une **boucle débit - volume** dans laquelle la base de temps disparaît.

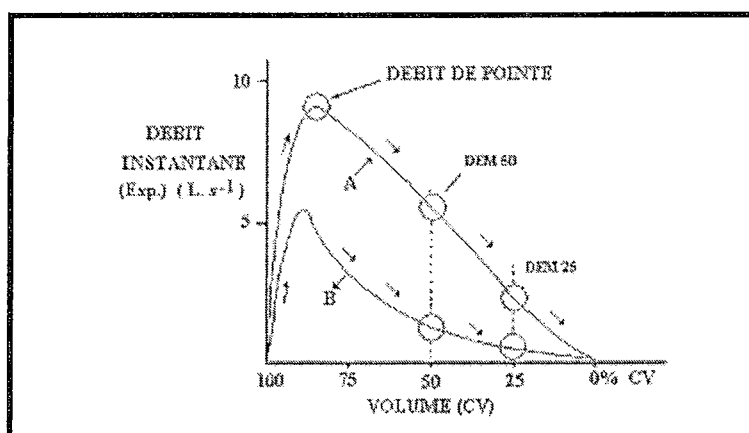


Figure 2 : Tracés d'expiration forcée en coordonnées débit-volume.

A : sujet normal, B : sujet ayant un syndrome obstructif.

Points remarquables : - débit de pointe.

- débit maximal moyen à 25, 50 et 75 % de la capacité vitale.

La courbe débit-volume est d'abord une observation de l'état de base. Elle apporte des informations par sa forme, ses proportions. Elle est la résultante de nombreux facteurs, tels que la force des muscles expiratoires, des pressions intra thoraciques et des différentes composantes de résistances qui s'opposent à l'écoulement gazeux. On s'intéresse habituellement à la demi boucle de l'expiration forcée.

Lors d'une expiration forcée, après un pic précoce (DE pointe = **débit expiratoire de pointe**) largement dépendant de l'effort musculaire, le débit maximal diminue de façon pratiquement linéaire à mesure que le volume pulmonaire se réduit : il y a donc une limitation, quel que soit l'effort développé, du débit expiratoire maximal à bas volume pulmonaire, lié au phénomène de compression dynamique des bronches. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que, quel que soit le volume pulmonaire d'où part une expiration forcée, la relation débit-volume dessine toujours la même trajectoire, à bas volume pulmonaire.

La relation débit-volume donne plus d'informations que le seul VEMS, puisqu'elle explore la totalité de l'expiration et en particulier sa phase terminale.

Les mesures proprement dites à partir de la boucle consistent à noter les débits observés quand la boucle croise des subdivisions arbitraires du volume expiré maximum c'est à dire de la CV. Les indices retenus sont des débits instantanés mesurés au premier quart, à la moitié et au dernier quart de la CV : DEMM 75 %, DEMM 50% et DEMM 25%. Le DEMM (débit expiratoire maximal moyen) est la moyenne des points de la courbe situés entre le DEMM 75 et le DEMM 25.

1.2.3. Mesure des volumes non mobilisables (31 ; 52).

Les mesures des volumes non mobilisables se basent soit sur le principe de conservation de la masse d'un gaz traceur qui se dilue dans le volume pulmonaire soit sur la propriété de compressibilité du gaz pulmonaire (c'est la méthode de la pléthysmographie). La méthode la plus utilisée est la méthode de dilution à l'Hélium en circuit fermé : un spirographe contient une quantité déterminée d'Hélium, sa concentration dépend du volume du spirographe. Le sujet est connecté au spirographe en fin d'expiration calme et le volume du système est maintenu constant en compensant la consommation d'oxygène et en absorbant le CO₂ expiré par de la chaux sodée. Le sujet respire jusqu'à ce que la concentration d'hélium se stabilise, le nouvel état stable étant généralement atteint en moins de 5 minutes chez le jeune enfant. Il est alors facile de déterminer la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) qui est le volume pulmonaire de fin d'expiration calme.

Chez les enfants de moins de 6-7ans, la mesure des volumes se résume souvent à la CRF par pléthysmographie ou par dilution d'hélium.

Cette méthode permet de calculer d'autres volumes pulmonaires :

- Les volumes de réserve.

- **Le volume de réserve inspiratoire (VRI)** = volume d'air qui peut être mobilisé, en complément d'une inspiration normale, par contraction maximale des muscles inspiratoires.
- **Le volume de réserve expiratoire (VRE)** = volume de gaz qui peut être mobilisé, en complément d'une expiration normale, par une contraction des muscles expiratoires.

- Capacité pulmonaire totale (CPT)

C'est le volume de gaz que contiennent les poumons au terme d'un effort inspiratoire maximal, c'est à dire quand a été inspiré le volume de réserve inspiratoire :

$$\boxed{CPT = VR + VRE + VT + VRI}$$

C'est le volume de gaz maximal que peut contenir l'appareil thoracopulmonaire.

- Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

C'est le volume gazeux qui subsiste dans les poumons au terme d'une expiration spontanée. C'est donc la somme du volume de réserve expiratoire et du volume résiduel.

$$\boxed{CRF = VRE + VR}$$

et

$$\boxed{CI + CRF = CPT}$$

Les capacités pulmonaires et leurs composantes dépendent de divers facteurs :

- La taille :

Les capacités pulmonaires, de même que le volume résiduel, dépendent **des dimensions de l'appareil thoracopulmonaire**. C'est avec la **taille debout** qu'a été trouvée la meilleure corrélation entre ces grandeurs volumétriques et la morphologie du sujet.

- Le sexe :

A taille égale, la morphologie thoracopulmonaire n'est pas la même chez l'homme et la femme. Les volumes sont plus importants chez l'homme pour une taille donnée.

- L'âge :

Au cours de la période de croissance de l'enfant et l'adolescent, les grandeurs ventilatoires augmentent avec le développement staturo-pondéral. Mais une fois atteint l'âge adulte, on observe une évolution liée aux remaniements de la déformabilité et de la structure thoracopulmonaire sénescences. La capacité vitale diminue progressivement.

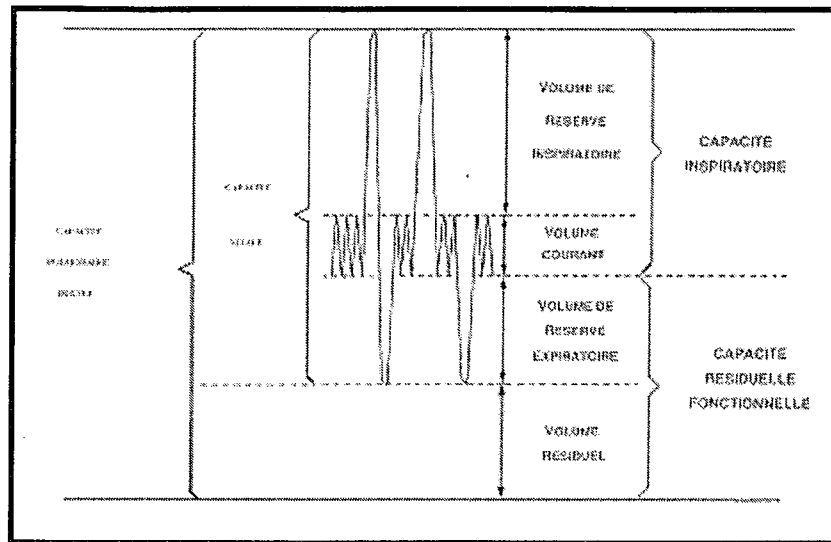


Figure 3 : *volumes et capacités pulmonaires.*

1.2.4. Mesure des résistances pulmonaires / méthode des oscillations : (29 ; 31 ; 52).

Les méthodes de spirométrie sont intéressantes pour la mesure de l'obstruction bronchique mais nécessitent une excellente coopération de la part du patient ce qui n'est pas toujours possible chez le jeune enfant. La mesure des résistances ne nécessite qu'une coopération minimale de l'enfant et elle est réalisable à tout âge. Plusieurs techniques sont validées, pléthysmographie, oscillations forcées et interruptions de débits. La pression alvéolaire ou la pression trans-respiratoire est rapportée au débit, lui-même étant généralement mesuré à la bouche. On obtient ainsi respectivement la Résistance des Voies Aériennes (Raw) et la Résistance Thoraco-Pulmonaire (Rrs). Ces deux résistances permettent d'apprécier l'obstruction des voies aériennes mais ont une signification très différente des débits expirés maximaux.

Ceux-ci sont déterminés par la compression dynamique des voies aériennes, phénomène se produisant exclusivement sur leurs segments intra-thoraciques. Par contre, les résistances prennent en compte l'ensemble des propriétés conductrices de l'arbre aérien. Les voies aériennes extra-thoraciques contribuent de façon non négligeable à la résistance mesurée et rendent compte de la variabilité inter-individuelle chez les sujets normaux. D'autres parts, des réflexes déclenchés par la broncho-constriction mettent en jeu le pharynx et le larynx et peuvent majorer l'obstruction chez un sujet asthmatique. Donc, ces deux résistances permettent difficilement d'établir le diagnostic de syndrome obstructif, en tout cas avec une moins bonne spécificité que le VEMS. Les résistances thoraco-pulmonaires peuvent être mesurées par deux techniques : la méthode des interruptions de débit et la méthode des oscillations forcées. Ces deux méthodes ont l'avantage de ne pas nécessiter de coopération active et d'être non invasives. Nous utilisons la méthode des oscillations forcées.

La méthode des oscillations forcées a été proposée par Dubois en 1956. Le principe consiste à appliquer au système respiratoire un signal d'excitation sous la forme de **variation de Pressions Sinusoïdales (Prs)**. Ce signal est fourni par un générateur externe de type haut-parleur. Le **Débit Ventilatoire (V'rs)** est mesuré à l'aide d'un débitmètre de type pneumotachographe. La relation entre la pression appliquée et le débit qui en résulte est alors étudiée. La méthode suppose un comportement linéaire du système respiratoire pour les déformations considérées. Le rapport **Prs/V'rs** caractérise **l'Impédance du Système**

Respiratoire (Zrs). Généralement les oscillations de pression sont appliquées à la bouche et les variations de débit sont mesurées au même endroit : on parle d'impédance d'entrée.

L'appareil permettant de réaliser des mesures d'impédance respiratoire chez l'enfant est à l'origine une invention brevetée par l'équipe de Recherche de l'INSERM U14 de physiopathologie respiratoire de NANCY. Il a ensuite été fabriqué en série limitée et commercialisé sous le nom de *Pulmosfor* par la société nancéenne SEFAM à la fin des années 80. Il est actuellement utilisé en routine pour l'évaluation de la fonction pulmonaire au service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de Brabois.

- L'Impédance Respiratoire (Zrs) exprime la difficulté de déplacer le système respiratoire. Elle résulte de la combinaison des éléments mécaniques fondamentaux décrits ci-dessous. Elle peut être mesurée à partir de variations périodiques de pression imposées au système respiratoire et rapportées aux variations de débit qui en résultent. Habituellement, la pression est appliquée à la bouche où est mesurée le débit (impédance dite d'entrée). Zrs peut être décomposée en une composante en phase (**Résistance Respiratoire Rrs**) et une composante en quadrature (**Réactance Respiratoire Xrs**). Cette dernière reflète les variations de pression en phase avec le volume lié aux propriétés d'élasticité et avec l'accélération du volume liées à l'inertie. Elasticité et inertie prédominent respectivement à basse et haute fréquence où Xrs est respectivement positive et négative. A une fréquence intermédiaire, dite de résonance, Xrs est nulle. Comme le sujet respire, ces fréquences doivent être différentes de la ventilation spontanée et de ses harmoniques. Le spectre utilisé chez l'adulte est de 4 à 50 Hz alors que chez l'enfant, il est difficile d'obtenir des mesures en dessous de 10 Hz. Divers types de signaux peuvent être utilisés dont le traitement repose sur l'analyse de Fourier à la fréquence utilisée. Les variations de pression sont délivrées au niveau de la bouche de façon à diminuer l'artéfact des joues de l'enfant. En effet lors de l'examen, les joues de l'enfant vibrent ce qui entraîne une erreur non négligeable dans les mesures. Ceci est rapporté chez l'enfant normal et encore plus chez l'enfant asthmatique. D'où l'intérêt de minimiser le shunt des voies aériennes supérieures avec le système du heaume utilisé sur le *Pulmosfor* utilisé à NANCY. Cet heaume permet d'appliquer la même pression des deux côtés ce qui diminue l'artéfact. La réactance et l'élasticité du système sont des éléments à prendre en compte pour l'interprétation des tests de provocation à la méthacholine. On remarque que la broncho-constriction peut s'accompagner de différentes modifications de la mécanique du poumon et des voies aériennes intra thoraciques s'associant surtout à une baisse de compliance apparente.

- Résistance Rrs :

Elle caractérise la difficulté à l'écoulement du gaz dans les voies aériennes et au déplacement des tissus. La résistance du système respiratoire reflète le diamètre des voies aériennes et dépend du régime d'écoulement gazeux ainsi que du volume pulmonaire. Pour les résistances par oscillations forcées, de nombreux paramètres sont mesurés. Cette technique est capable de détecter une obstruction bronchique, corrélée au VEMS.

Origines de la Rrs :

La résistance peut être influencée par plusieurs facteurs dépendant des caractéristiques physiques des poumons et de l'écoulement du gaz dans les voies aériennes. Il s'agit du calibre des voies aériennes, du type de régime d'écoulement gazeux et du volume pulmonaire.

La Résistance des Voies Aériennes (Raw) est différente de la Résistance Thoraco-Pulmonaire. La Raw est la Résistance des Voies Aériennes seule et la Rrs (qui représente 90 % de la résistance totale) est composée de la Raw et de la résistance due aux tissus et à la paroi (qui ne change pas pendant le test).

a. Influence du régime d'écoulement et du débit ventilatoire sur les résistances.

Dans le système respiratoire, on peut distinguer deux régimes d'écoulement :

Le régime d'écoulement laminaire où le déplacement de gaz est régulier et ordonné ; les courants gazeux sont parallèles aux parois du tube aérien avec un profil de vitesse parabolique.

Le régime d'écoulement turbulent où le déplacement du gaz est désordonné ; les courants sont complètement désorganisés et forment des remous. Les molécules des gaz se déplacent latéralement, s'entrechoquent et changent de vitesse.

Le type d'écoulement dépend du **Nombre de Reynolds** :

$$R = \rho * V * 2r / \mu$$

V' = vitesse du gaz qui circule dans les voies aériennes

ρ = densité du gaz

r = rayon du tube

μ = viscosité du gaz

Si $R < 2000$: écoulement laminaire

Si $R > 2000$: écoulement turbulent

En allant des voies aériennes centrales vers les voies périphériques, la section augmente considérablement (le diamètre bronchique diminue mais le nombre de petites bronches augmente). Par conséquent l'écoulement est laminaire dans les voies périphériques et turbulent dans les voies centrales.

Dans les voies aériennes de petit calibre :

Dans les bronches et bronchioles terminales, le débit gazeux est faible. Le régime d'écoulement est laminaire. Dans ce cas précis, $\Delta P = 8\mu l V' / \pi r^4$ d'après la loi de Poiseuille μ = viscosité, l = longueur du tube et r = rayon du tube

Dans les voies aériennes de gros calibre :

Dans les voies aériennes extra thoraciques (larynx, pharynx, trachée) et pour les premières générations de bronches, le calibre est beaucoup plus grand que dans les voies aériennes précédentes. Le débit gazeux intra-luminal y est aussi plus important. Le régime d'écoulement est turbulent. La relation entre ΔP et V' n'est pas linéaire. Dans le système respiratoire, les deux régimes d'écoulement gazeux coexistent. En régime laminaire, P est proportionnelle à V' et en régime turbulent P est proportionnelle à V'^2 . C'est l'équation de Roher.

b. Influence du volume sur les résistances.

Dubois a montré qu'il existe une relation inverse entre les résistances des voies aériennes et le volume pulmonaire : **quand le volume pulmonaire augmente, la résistance des voies aériennes diminue**. On pense que pendant une inspiration profonde, le calibre des voies aériennes augmente et les résistances diminuent du fait de la traction du parenchyme pulmonaire.

Cependant, on a fait une approximation linéaire entre la résistance et le volume. Il s'agit d'un modèle représentant les variations de R_{rs} en fonction du volume pulmonaire : $R_{rs} = K_3 \cdot V$ où K_3 = pente de variation de R_{rs} avec le volume courant. Quand il est négatif, R_{rs} diminue quand V augmente.

1.3. Protocole du test de provocation à la méthacholine (4).

1.3.1. But.

Il s'agit de mettre en évidence une hyperréactivité bronchique.

1.3.2. Principe.

Il s'agit de faire inhaler à l'enfant des doses croissantes de méthacholine afin de reproduire une éventuelle gêne respiratoire.

1.3.3. Matériel utilisé.

- Un flacon de 5 ml de chlorure de méthacholine à 10 mg/ml délivrée par la pharmacie du CHU, conservé au réfrigérateur.

La méthacholine **ou acetyl- β -methylcholine** est une poudre cristalline dissoluble. C'est l'agent de choix pour les tests de provocation non spécifiques.

La poudre est très soluble dans du chlorure de sodium stérile. Le pH de cette solution de méthacholine est modérément acide et dépend de la concentration de la méthacholine. Bien sûr la date d'expiration doit toujours être vérifiée et la solution placée à 4°C. La méthacholine restant doit être jetée.

La méthacholine comme l'histamine, produit une broncho-constriction . La méthacholine est préféremment utilisée à l'histamine car cette dernière crée plus d'effets secondaires comme des céphalées ou des flushs. De plus, les mesures sont plus reproductibles.

La méthacholine est un dérivé de l'acétylcholine qui est un neurotransmetteur et qui est naturellement produite par le corps humain. La méthacholine est métabolisée plus lentement par la cholinestérase. Ses effets peuvent être bloqués par **l'atropine ou des anticholinergiques similaires**.

Les solutions de méthacholine à des concentrations supérieures à 0.3 mg/ml ($\text{pH} < 6$) restent stables au moins 3 mois à 4°C. La méthacholine est dégradée si le pH augmente jusqu'à 6 et donc les solutions à concentration plus basse perdent leur efficacité plus vite surtout si la solution est placée dans la pièce d'examen à température ambiante. Ainsi une fois que la solution a été en contact avec l'air de la pièce dans les nébuliseurs, elle n'est plus valable. Pour préparer la solution, c'est la pharmacie du CHU qui s'occupe du mélange et de la concentration des solutions pour que le test soit valide et que le patient soit en sécurité.

- *APS pro Jaeger*, appareil calibré pour délivrer les doses programmées de méthacholine. Il sera demandé à l'enfant de respirer lentement à la sortie du nébuliseur afin d'inhaler correctement la quantité délivrée par l'appareil. Grâce à un dosimètre, on peut contrôler la prise de méthacholine par l'enfant.

- *Pulmosfor* (voir paragraphe 1.2.4).

- *Masterscope Jaeger* (voir paragraphe 1.2.2)

- *Oxymètre* pour la surveillance de la saturation en oxygène (StcO_2).

1.3.4. Procédure.

- Effectuer d'abord toutes les mesures de l'examen de base : CRF, résistances, boucle débit-volume, StcO_2 , vérifier l'absence d'obstruction bronchique basale.

- Protocole d'administration de la méthacholine :

On fait inhaler à l'enfant une dose de méthacholine de 50 μg 1 à 3 minutes après et on mesure de nouveau la StcO_2 , résistances, VEMS.

On fait inhaler des doses croissantes de méthacholine selon le protocole suivant :

Dose délivrée	Dose cumulée
50 μg	50 μg
50 μg	100 μg
100 μg	200 μg
200 μg	400 μg
400 μg	800 μg
400 μg	1200 μg

Figure 4 : doses de méthacholine délivrées et cumulées

Entre chaque dose, il convient de mesurer la StcO_2 , les résistances et le VEMS et d'examiner l'enfant afin de noter tous les symptômes éventuels.

A la fin, on administre systématiquement 2 bouffées de bronchodual. En cas de réponse importante, administrer en plus une bouffée de ventoline selon prescription.

Attendre 1 à 3 minutes, mesurer de nouveau la StcO_2 , les résistances, le VEMS.

1.3.5. Résultats et interprétations.

L'examen sera arrêté s'il est constaté une baisse d'au moins 20 % du VEMS ou d'une augmentation de 50 % des résistances. Le test sera alors considéré comme positif. Il sera négatif si, après une dose de 1200 μg , il n'y a pas eu de baisse significative du VEMS ou une augmentation significative des résistances.

1.3.6. Limites de la technique.

Une bonne coopération de l'enfant est nécessaire tout au long de l'examen pour l'interprétation des variations du VEMS.

C'est pourquoi, il est préférable d'associer la surveillance des résistances des voies aériennes, qui demande seulement au sujet de respirer normalement dans l'appareil.

147 enfants ont réalisés une expiration forcée (79 %).

14 enfants de classe 1 ont réalisé l'expiration forcée (26.9 %).

61 enfants de classe 2 ont réalisé l'expiration forcée soit (98 %).

100 % des enfants de classe 3 et 4 ont réalisé l'expiration forcée.

1.4. Analyse des données / Les courbes doses-réponses.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel *Statview*.

Pour l'étude, nous avons utilisé des variables indépendantes telles que le sexe, l'atopie, l'âge et la taille et les paramètres de la fonction respiratoire.

Les différents paramètres de la fonction respiratoire qui ont été mesurés peuvent être exprimés soit en valeur absolue soit en pourcentage de la valeur relative.

Les paramètres que l'on a utilisé sont : CRF = capacité résiduelle fonctionnelle ; VEMS = volume expiratoire moyen en une seconde = V_{Ec} ; DEMM = DEM 25-75 = débit expiratoire moyen maximal = D_{Ec} ; Rrs = résistance thoraco-pulmonaire = R_{rsc} ; sRrs = résistance spécifique = Rrs * CRF ; CVF = capacité vitale forcée ; CPT = capacité pulmonaire totale.

Pour tous les paramètres, la valeur théorique est dérivée à partir de la valeur de l'équation de référence établie dans une population d'enfants normaux en fonction de l'âge et de la taille :

Ainsi le paramètre exprimé en pourcentage de la valeur théorique est :

$P \% = P \text{ mesuré} / P \text{ théorique} * 100.$

Les paramètres que l'on a utilisé sont : CRF % = CRF % pred = pourcentage de la valeur théorique de la CRF = pourcentage prédit de la valeur théorique de la CRF ; VEMS % = VEMS %pred = pourcentage de la valeur théorique du VEMS = pourcentage prédit de la valeur théorique du VEMS ; DEMM % = DEM % pred = DEM 25-75 % = pourcentage de la valeur théorique du DEMM = pourcentage prédit de la valeur théorique du DEMM ; Rrs % = Rrs %pred = pourcentage de la valeur théorique de la Rrs = pourcentage prédit de la valeur théorique de la Rrs, CVF % = pourcentage de la valeur théorique de la CVF ; CPT % = pourcentage théorique de la CPT.

L'analyse des données a permis la construction des courbes dose-réponse très utiles pour notre étude. Elle permet de calculer les PD VEMS 20 et PD Rrs 50.

Elles se calculent de la façon suivante :

Pour la PD VEMS 20 : il s'agit de la dose de méthacholine qui a causé une baisse de 20% du VEMS. La PD VEMS 20 est la dose pour laquelle on peut considérer par extrapolation linéaire que le VEMS baisse de 20%. Le VEMS est un paramètre très reproductible. Une baisse de 20 % du VEMS suffit à mettre en évidence un effet de la méthacholine au niveau des voies aériennes inférieures.

En ce qui concerne la PD VEMS 20 : on la calcule en fonction de la courbe représentant en abscisse la dose de méthacholine cumulée et en ordonnée le VEMS en % prédit de la valeur théorique. On prend la valeur du VEMS à 80 %, on regarde la valeur qui est sur la courbe juste au dessus et celle juste en dessous ; ces valeurs sont VEMS1 et VEMS2 et on regarde quelles sont les doses en abscisse soit D1 et D2. La valeur située entre les deux doses est la PD VEMS20. La distribution de PD VEMS 20 est analysée après transformation logarithmique à cause d'une distribution trop étalée des données.

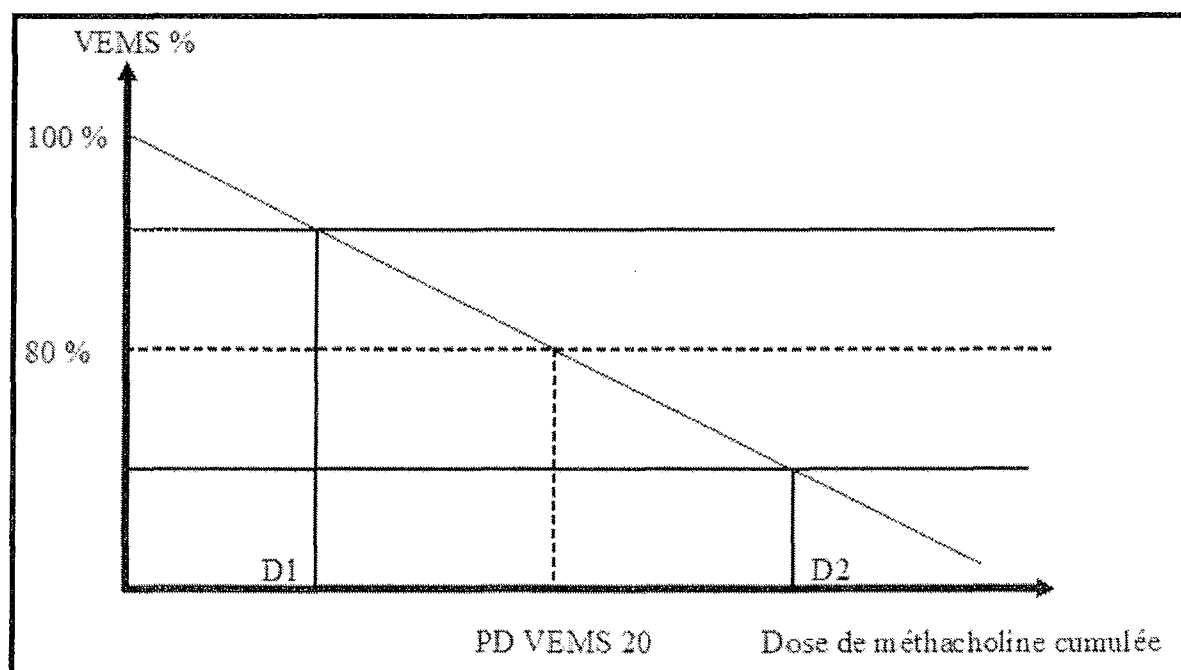


Figure 5 : courbe dose-réponse représentant le VEMS % de la valeur théorique en fonction de la dose cumulée de méthacholine

La spirométrie ne peut être réalisée correctement chez les petits car cela nécessite une grande coopération c'est pourquoi, le test des oscillations forcées (beaucoup plus facile à réaliser chez les petits) avec le calcul des résistances sera également utilisé avec cette fois-ci, le calcul de la PD Rrs50.

Pour la PD Rrs50 : il s'agit de la dose pour laquelle on peut considérer par extrapolation, que la résistance augmente de 50%. Nous avons choisi une augmentation de 50 % car ceci reflète bien la variabilité spontanée. En effet, si on mesure la résistance chez le même sujet deux fois de suite, la variation de la résistance sera beaucoup plus importante que pour la mesure du VEMS d'où une plus grande marge (50 % au lieu de 20 %). On la calcule en fonction de la courbe représentant en abscisse la dose de méthacholine cumulée et en ordonnée la résistance en %. En fait, on prend la valeur de la résistance à 50 % on regarde la valeur qui est sur la courbe juste au-dessus et celle juste en-dessous ; ces valeurs sont R1 et R2 et on regarde quelles sont les doses en abscisse soit D1 et D2. La valeur située entre les deux doses est considérée comme la PD Rrs 50. La distribution de PD Rrs 50 est analysée après transformation logarithmique à cause d'une distribution trop étalée des données.

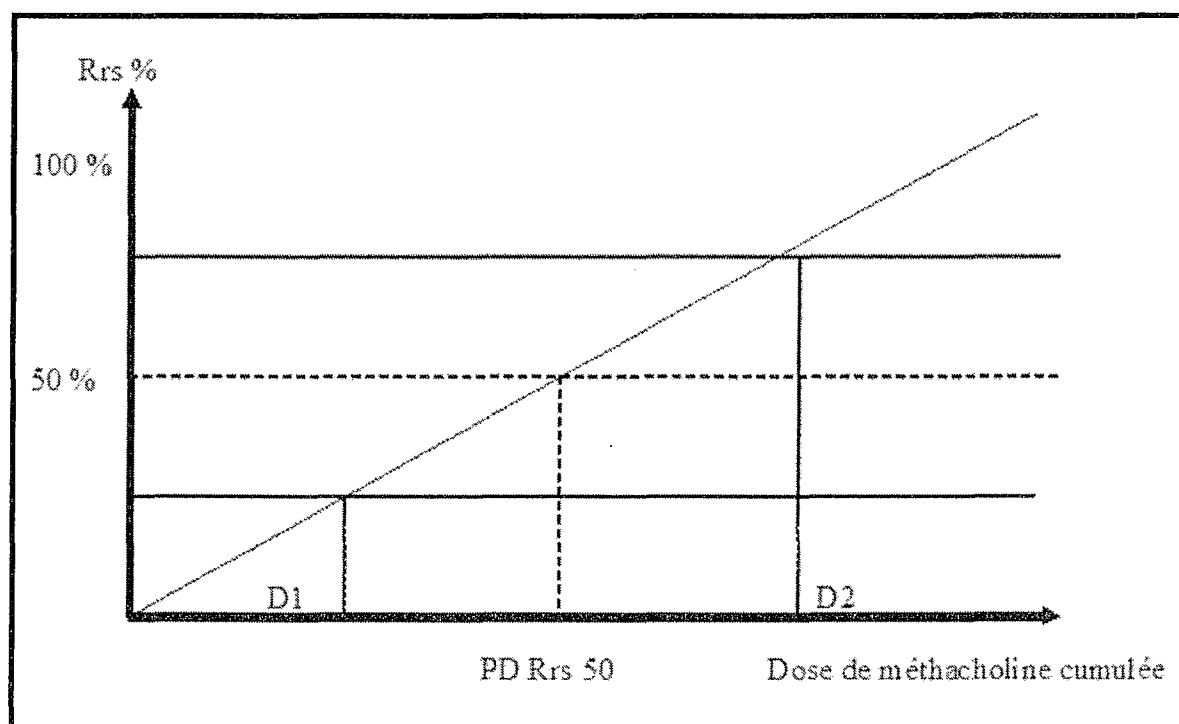


Figure 6 : courbe dose-réponse représentant la Rrs en % de la valeur théorique en fonction de la dose cumulée de méthacholine

Certains enfants ont eu une dose maximale de méthacholine et n'ont jamais réagi à la méthacholine. Ces enfants ont une PD VEMS 20 ou une PD Rrs 50 arbitrairement fixée à 2500. Sur différentes courbes représentant la PD VEMS 20 ou la PD Rrs 50 en fonction de différents paramètres, ce phénomène est représenté par les points en dehors de la courbe.

Nous avons utilisé une **analyse de variance de type ANOVA** pour l'étude des variables indépendantes.

Pour accéder à des modèles multi-variables, nous avons utilisé une analyse **par régression pas à pas**. Cette méthode permet d'examiner la relation entre la réponse bronchique (exprimée par la PD VEMS 20 ou la PD Rrs 50 qui sont des variables dépendantes, variables de sortie) et de multiples facteurs (les valeurs indépendantes telles que le sexe, l'âge, la taille, l'atopie, et les différents volumes (CRF, CVF, CPT, VEMS, VT, DEMM, Rrs) qui sont les variables d'entrée). Le système de régression linéaire pas à pas permet l'élimination des paramètres les moins liés à l'hyperréactivité bronchique car ces mêmes paramètres ont une liaison forte à une autre variable indépendante qui a elle-même une corrélation plus forte à la réactivité bronchique.

Les données sont exprimées par la moyenne plus ou moins la déviation standard. Les différences sont considérées significatives pour $p < 0.05$.

2. Résultats.

2.1. Caractéristiques de la population / comparaison des différents groupes diagnostics.

2.2. Effets de l'atopie, de l'âge, de la taille et du sexe sur la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50.

2.3. Relations entre la PD VEMS 20, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.

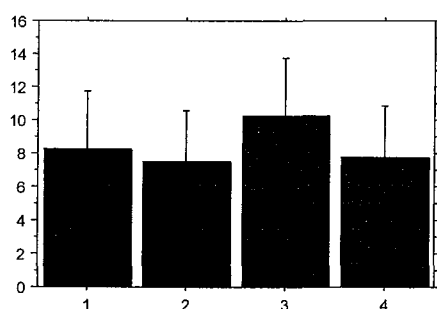
2.4. Relations entre la PD Rrs 50, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.

2.5. Conclusion

2.1. Caractéristiques de la population / comparaison des différents groupes diagnostics.

Les enfants venant consulter pour une toux ou une bronchite sont significativement plus jeunes que les enfants venant consulter pour dyspnée. Les enfants venant consulter pour asthme sont également plus jeunes que ceux venant consulter pour dyspnée. En ce qui concerne la taille, la distribution est très proche de celle pour l'âge. Les enfants venant consulter pour dyspnée sont plus vieux donc souvent plus grand que ceux venant consulter pour asthme ou pour toux ou bronchite. Dans les histogrammes ci-dessous, on peut voir la distribution des moyennes d'âge et de taille en fonction du diagnostic :

Age: groupe 3 > groupe 1 et 2 ($p < 0.0094$)



Légende:

- 1: asthme avéré
- 2: toux ou bronchite
- 3: dyspnée
- 4: divers (rhinite, dermatite atopique, allergie)

Taille : groupe 3 > groupe 1 et 2 ($p < 0.0009$)

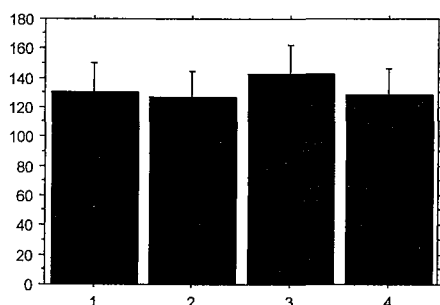
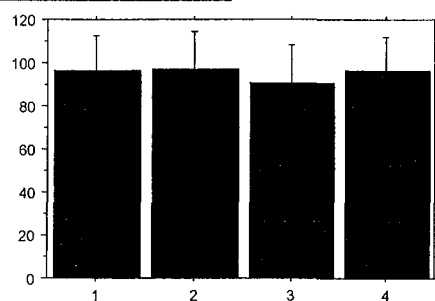


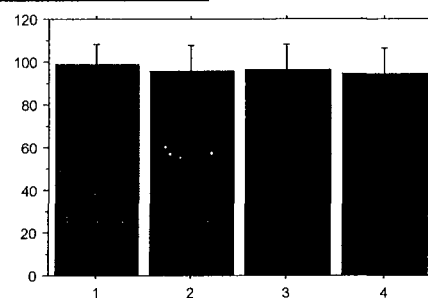
Figure 7 : Age et taille des sujets en fonction du diagnostic.

En ce qui concerne la CRF, la CPT, la CVF, le motif de consultation des enfants ne semble rien changer.

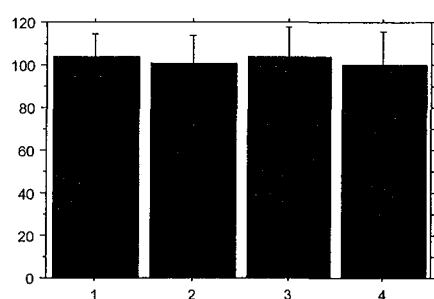
CRF %: $p = 0.4170$



CPT%: $p = 0.5286$



CVF%: $p = 0.8864$



Légende:

- 1: asthme avéré
- 2: toux ou bronchite
- 3: dyspnée
- 4: divers (rhinite, dermatite atopique, allergie)

Figure 8 : CRF %, CPT % et CVF % en fonction du diagnostic.

Les différents groupes « diagnostic » ont les même VEMS, DEMM, indice de Tiffeneau et Résistances.

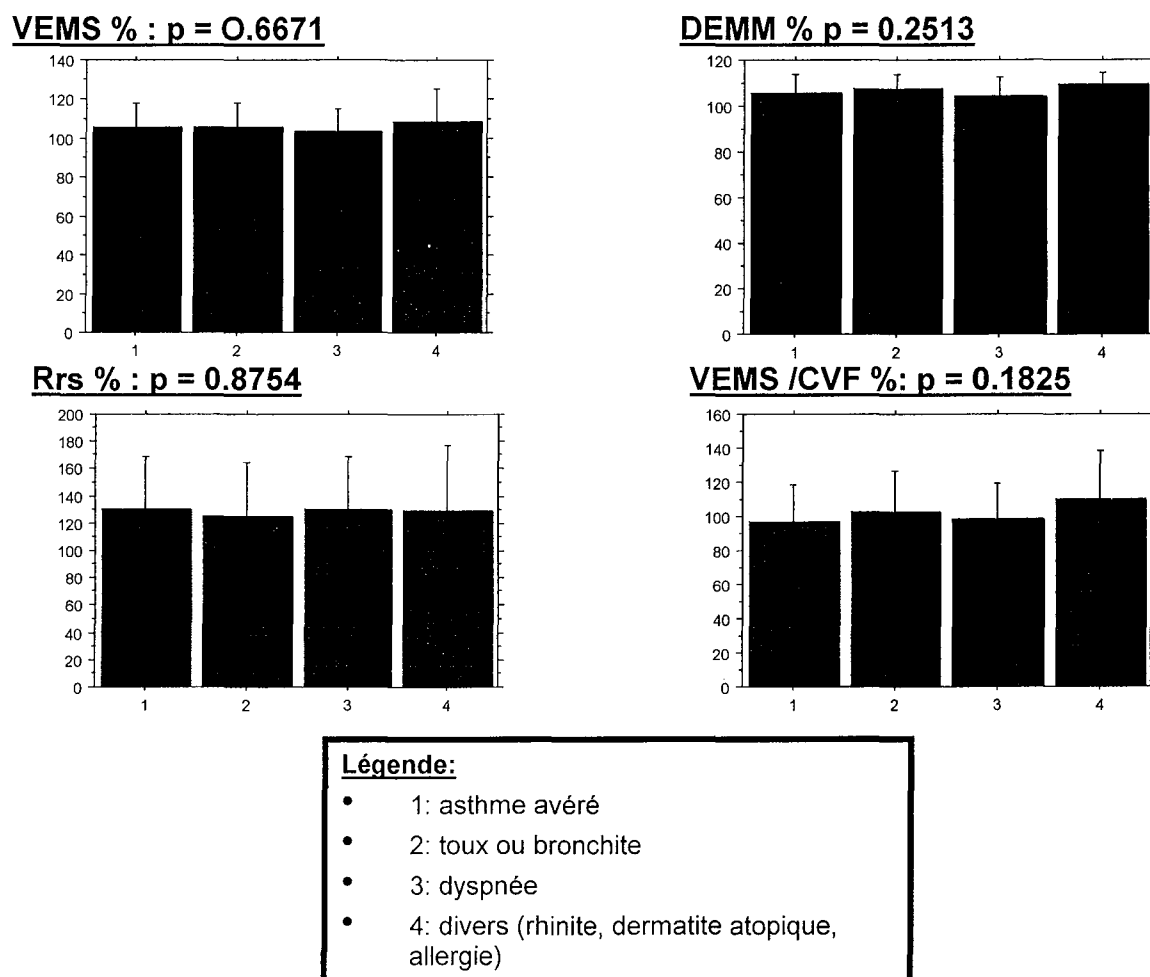
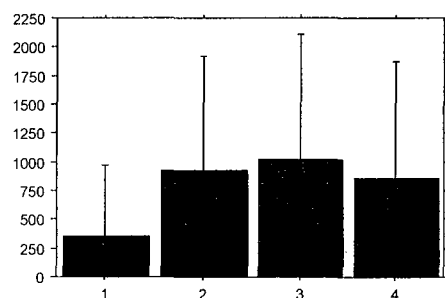


Figure 9 : VEMS %, DEMM %, Rrs % et VEMS / CVF % en fonction du diagnostic.

En ce qui concerne la PD VEMS 20 et la PD Rrs50, on note une différence significative entre les sujets asthmatiques et les trois autres groupes. Cette différence est très importante pour la PD VEMS 20.

PD VEMS 20: $p = 0.0088$:



Légende:

- 1: asthme avéré
- 2: toux ou bronchite
- 3: dyspnée
- 4: divers (rhinite, dermatite atopique, allergie)

PD Rrs 50: $p = 0.0203$

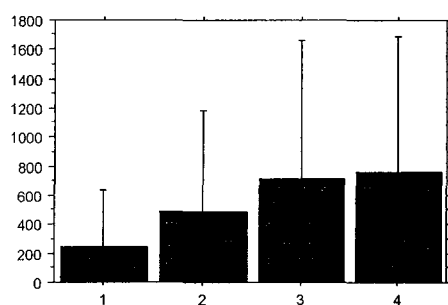


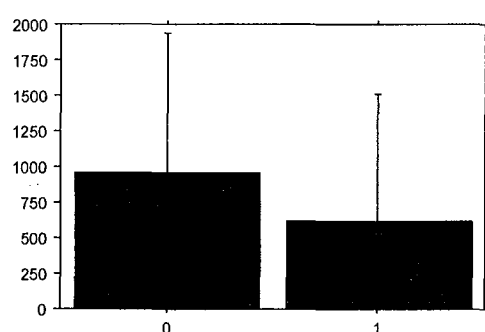
Figure 10 : PD VEMS 20 et PD Rrs 50 en fonction du diagnostic.

En conclusion, on peut dire que la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50 sont différentes en fonction du « diagnostic » : les enfants ayant un asthme avéré ont une PD VEMS 20 et une PD Rrs 50 plus basses.

2.2. Effets de l'atopie, de l'âge, de la taille et du sexe sur la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50.

Nous avons vu dans le paragraphe ci-dessus que les paramètres qui distinguent le plus le groupe « asthme » des autres groupes « diagnostic » sont les PD VEMS 20 et PD Rrs 50. Ces deux paramètres dépendent largement de l'atopie personnelle.

Etat de la PD VEMS 20 en fonction de l'atopie personnelle: $p = 0.0374$



Etat de la PD Rrs 50 en fonction de l'atopie personnelle: $p = 0.0517$

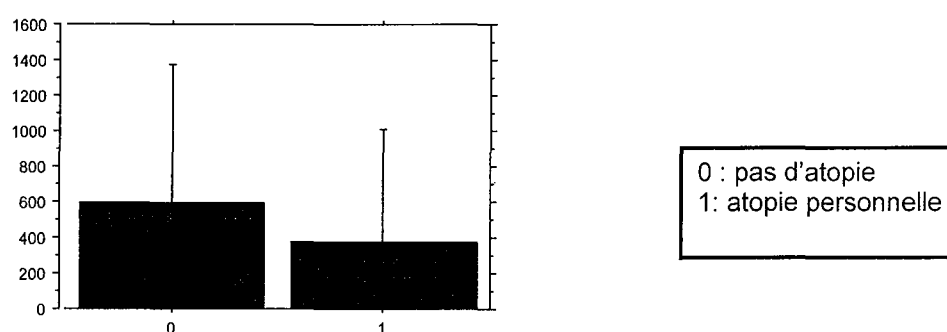
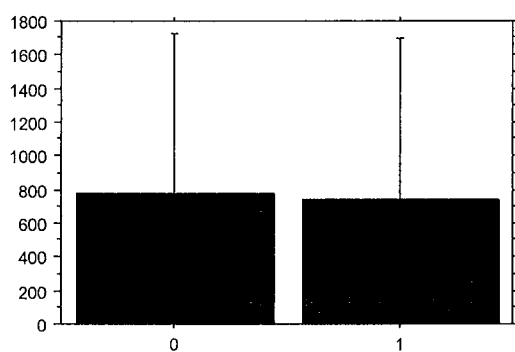


Figure 11 : PD VEMS 20 et PD Rrs 50 en fonction de l'atopie personnelle.

Si le sujet est atopique, la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50 sont plus petites ce qui signifie que le sujet atopique est plus réactif à la méthacholine. Par contre, il n'y a aucune corrélation avec l'atopie familiale.

Etat de la PD VEMS 20 en fonction de l'atopie familiale: $p < 0.8224$



Etat de la PD Rrs 50 en fonction de l'atopie familiale: $p < 0.4445$

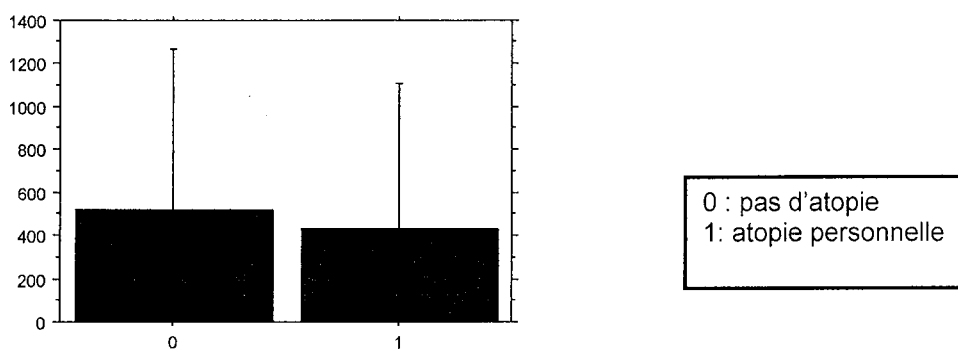


Figure 12 : PD VEMS 20 et PD Rrs 50 en fonction de l'atopie familiale.

Si on essaie de corrélérer la PD VEMS 20 à quatre grandeurs (âge, taille, sexe, atopie), par une étude de type régression pas à pas, on remarque la participation significative de la **taille et l'atopie**. La méthode de régression pas à pas permet l'élimination des paramètres les moins liés à la PD VEMS 20. L'âge n'apparaît pas comme facteur déterminant de la régression car il est fortement lié à la taille. Cette dernière est apparemment plus corrélée à la taille pulmonaire et ainsi l'âge est éliminé.

L'atopie, par contre n'est pas liée à la taille du poumon mais est corrélée fortement à la PD VEMS 20 pour d'autres raisons physiologiques (inflammation bronchique provoquant une augmentation de l'hyperréactivité bronchique).

Variables du Modèle
PDfev20 vs 4 Indépend.
Pas : 2

	Coefficient	Erreur Std	Coeff. Std	F pour sortir
Terme cst.	-1539,460	579,713	-1539,460	7,052
ATOPIE PERSONNELLE	-418,999	152,873	-,220	7,512
TAILLE	18,531	4,224	,352	19,246

Variables hors Modèle
PDfev20 vs 4 Indépend.
Pas : 2

	Cor. partielle	F pour entrer
AGE	,047	,298
SEXE	-,017	,037

Figure 13 : *Facteurs de la PD VEMS 20 par régression pas à pas.*

En fait cela signifie que plus la taille de l'enfant est petite, plus la PD VEMS 20 est petite.

Si on regarde de la même façon, ces quatre paramètres en fonction de la PD Rrs 50, on trouve la même chose que pour la PD VEMS 20 c'est-à-dire que la PD Rrs 50 est très fortement liée à **la taille et à l'atopie**.

Cela signifie donc que plus l'enfant est petit, plus la PD Rrs 50 est petite.

Variables du Modèle
PDR50 vs 4 Indépend.
Pas : 2

	Coefficient	Erreur Std	Coeff. Std	F pour sortir
Terme cst.	-956,942	347,390	-956,942	7,588
ATOPIE PERSONNELLE	-276,188	105,518	-,194	6,851
TAILLE	12,303	2,687	,340	20,956

Variables hors Modèle
PDR50 vs 4 Indépend.
Pas : 2

	Cor. partielle	F pour entrer
AGE	-,104	1,727
SEXE	-,039	,241

Figure 14 : Facteurs de la PD Rrs 50 par régression pas à pas.

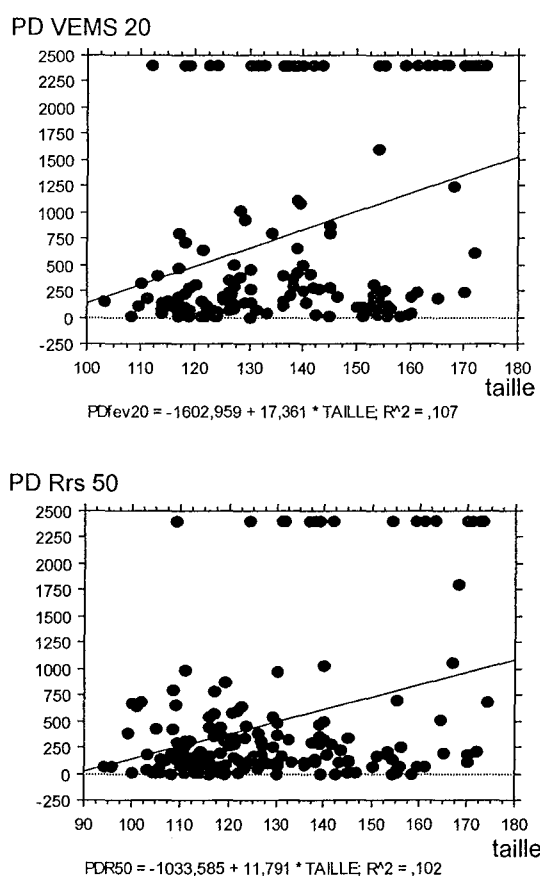


Figure 15 : Effets de la taille sur la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50.

2.3. Relations entre la PD VEMS 20, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.

Grâce la même méthode de régression pas à pas, nous avons ajouté aux deux paramètres que l'on a trouvé significatifs pour la PD VEMS 20 c'est-à-dire l'atopie et la taille, des paramètres de spirométrie : d'abord en % de la valeur théorique : CVF %, CPT %, CVF%, VEMS %, DEMM %, VEMS / CVF %.

Puis en valeur absolue ou valeur de base : CPT, CVF, VEMS, DEMM, VT, VEMS / CVF.

Puis tous les paramètres ensembles.

Les paramètres qui ressortent alors sont **l'atopie et le DEMM**.

Les différents paramètres de spirométrie sont liés au volume pulmonaire. Ici, tous les paramètres de spirométrie ont une corrélation forte avec le DEMM et sont exclus de la régression car le DEMM est le plus fortement lié à la PD VEMS 20. Plus le DEMM est bas plus la PD VEMS 20 est petite donc le sujet réactif à la méthacholine.

Variables du Modèle
PDfev20 vs 15 Indépend.
Pas : 2

	Coefficient	Erreur Std	Coeff. Std	F pour sortir
Terme cst.	-129,569	236,427	-129,569	,300
ATOPIE PERSONNELLE	-356,145	155,425	-,187	5,251
DEMc	417,908	77,983	,437	28,719

Variables hors Modèle
PDfev20 vs 15 Indépend.
Pas : 2

	Cor. partielle	F pour entrer
TAILLE	-,060	,421
CVF	-,002	4,409E-4
VEc	-,028	,089
VEMS/CVF	-,068	,533
CVF%	,045	,238
TIF%PRED	-,056	,361
VEM%pred	,004	,002
dem%pred	,037	,157
CRF	,009	,009
CRF%	,025	,071
VT	-,065	,485
CT	-,015	,026
CT%	,001	5,536E-5

Figure 16 : Facteurs de la PD VEMS 20 par régression pas à pas.

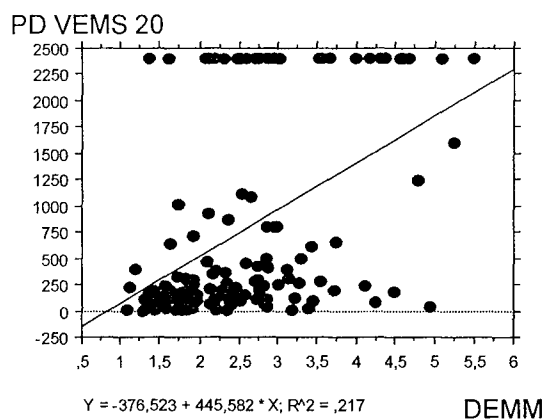


Figure 17 : Effets du DEMM sur la PD VEMS 20.

2.4. Relations entre la PD Rrs 50, la taille, l'atopie et les différents paramètres de spirométrie.

Pour les patients qui n'ont pas réalisé de spirométrie, nous avons ajouté aux deux paramètres que l'on a trouvé significatifs pour la PD Rrs 50 c'est-à-dire l'atopie et la taille, des paramètres qui ne sont pas mesurés dans l'expiration forcée : CRF, CRF %, VT, Rrs, sRrs, Rrs % prédit.

Les paramètres qui ressortent sont la **CRF et toujours l'atopie.**

Les paramètres mesurés ici sont liés à la taille du poumon. Ici, tous les paramètres qui ont une corrélation forte avec la CRF sont exclus car elle est la plus fortement liée à la PD Rrs 50.

Plus la CRF est petite, plus la PD Rrs 50 est petite et le sujet réactif à la méthacholine.

Variables du Modèle
PDR50 vs 8 Indépend.
Pas : 2

	Coefficient	Erreur Std	Coeff. Std	F pour sortir
Terme cst.	87,987	131,928	87,987	,445
ATOPIE PERSONNELLE	-245,167	106,806	-,175	5,269
CRF	461,361	98,227	,358	22,061

Variables hors Modèle
PDR50 vs 8 Indépend.
Pas : 2

	Cor. partielle	F pour entrer
TAILLE	,039	,221
CRF%	-,076	,865
Rrsc	,044	,286
Rrs%pred	,082	1,007
sRrs	,030	,128
VT	,018	,045

Figure 18 : *Facteurs de la PD Rrs 50 par régression pas à pas.*

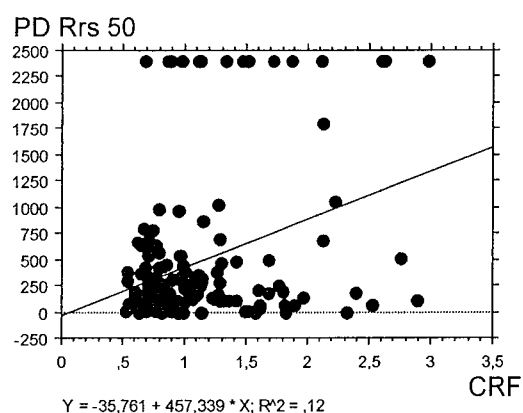


Figure 19 : *Effets de la CRF sur la PD Rrs 50.*

2.5. Conclusion.

Le paramètre qui est le plus fortement lié à l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine est l'atopie.

Quand l'enfant a réalisé les épreuves d'expiration forcée, le paramètre qui est le plus fortement corrélé à l'hyperréactivité bronchique est le Débit Expiratoire Moyen Maximal de base. Plus il est bas, plus la PD VEMS 20 est basse et le sujet est réactif à la méthacholine.

Quand l'enfant n'a pas réalisé l'expiration forcée, le paramètre le plus lié à l'hyperréactivité bronchique est la Capacité Résiduelle Fonctionnelle. Plus elle est basse, plus la PD Rrs 50 est basse et le sujet est réactif à la méthacholine.

3. Discussion.

Plusieurs auteurs ont montré que les enfants sont plus réactifs que les adultes à la méthacholine. Néanmoins dans les laboratoires d'exploration fonctionnelle, le même protocole est utilisé chez les enfants et les adultes. Le but de notre étude était de trouver le paramètre le plus relié à l'hyperréactivité bronchique afin de normaliser les doses de méthacholine. Nous avons trouvé une relation significative de la **taille du sujet** à l'hyperréactivité bronchique mais l'analyse en fonction des paramètres spirographiques montre que ce sont les facteurs proches des **volumes pulmonaires** qui sont les plus représentatifs de l'hyperréactivité bronchique chez l'enfant.

Le fait que les enfants soient plus réactifs que les adultes à la méthacholine peut être expliqué par deux phénomènes différents : LE SOUEF pense que cette variation est due à une erreur technique et par contre, TEPPER pense que cette variation est due à une différence physiologique chez les enfants au niveau anatomique et cellulaire.

LE SOUEF a démontré (27) que, lors des tests de provocation bronchique à la méthacholine, la **taille** est très reliée à l'hyperréactivité bronchique chez les enfants : en effet, l'hyperréactivité bronchique est plus importante chez des enfants du même âge mais plus petits. Ces modifications de l'hyperréactivité bronchique en fonction de la taille sont partiellement dues au fait qu'il y a une mauvaise standardisation de la dose de méthacholine par rapport à la taille du corps. L'hypothèse de l'auteur (26) était plutôt celle d'une erreur technique que d'une réelle variation physiologique. Dans son étude, des enfants d'âge différent ont reçu de la méthacholine à des concentrations croissantes. Les inhalateurs n'étaient pas adaptés pour délivrer la dose adéquate de méthacholine. Après l'âge d'un an, le débit inspiratoire dépasse le débit de l'aérosol utilisé lors de l'étude, c'est pourquoi tout l'aérosol est inhalé durant l'inspiration. Les enfants plus jeunes inspirent à un débit inférieur au débit dégagé par l'aérosol, c'est pourquoi ils reçoivent une dose de méthacholine proportionnelle à leur débit inspiratoire. Il s'agit du concept d'"air entraînement". Tant que le débit ventilatoire des enfants reste inférieur ou similaire au débit des inhalateurs utilisés, le sujet inhale une quantité de méthacholine adaptés à son débit ventilatoire et donc à son volume pulmonaire. Lorsque le débit du sujet est supérieur au débit de l'inhalateur l'aérosol se "dilue", sous l'effet de l'entraînement de l'air. Comme il se dilue sous l'effet de

l'entraînement de l'air, la quantité de méthacholine reste identique quelque soit la taille du sujet. Dès que le débit de l'inhalateur est supérieur au débit du sujet, la quantité de méthacholine ne s'adapte pas au sujet et est donc toujours maximale. Les enfants les plus jeunes reçoivent donc une dose proportionnellement plus grande que les enfants plus âgés. C'est pourquoi ils présentent une hyperréactivité bronchique à la méthacholine plus importante que les plus âgés. PEAT (39) pense qu'un petit poumon concentre une plus grosse dose de méthacholine simplement par le fait que la surface de contact est plus petite. L'étude de STICK (44) va dans ce sens ; il a comparé la réponse bronchique chez des enfants en bonne santé jeunes et d'autres plus vieux et plus grands. Les plus jeunes avaient une réactivité bronchique à l'histamine plus importante. Avec dilution de l'histamine dans l'aérosol, les différences n'étaient plus significatives.

TEPPER (48), contrairement à LE SOUEF, pense que les enfants ont une hyperréactivité bronchique supérieure aux adultes, non pas à cause d'une erreur méthodologique, mais à cause d'éléments physiologiques. Il a d'abord montré chez des sujets normaux, que pour une même taille quelque soit l'âge du sujet (enfants et adultes), la fonction pulmonaire est la même et donc la taille du poumon est la même. Ensuite, les patients ont réalisé un test de provocation et des épreuves de spirométrie et il y a eu une baisse significative du VEMS et du DEM 25-75 (DEMM) des enfants. Comme les sujets avaient « la même taille pulmonaire », il a pu conclure que l'hyperréactivité bronchique plus importante chez les enfants est liée à l'âge. Il pense que cette réponse bronchique plus importante chez l'enfant est due à la force générée par la contraction du muscle lisse bronchique, ainsi qu'à la géométrie et à l'histologie particulière de l'arbre bronchique et du parenchyme pulmonaire. AVITAL (3) a montré que chez les enfants asthmatiques de 1 à 17 ans, la sensibilité bronchique dépendait plus de la sévérité des symptômes quotidiens que de l'âge. HOPP (18) a montré que l'hyperréactivité bronchique était également augmentée chez les personnes très âgées. Ceci revient à dire que l'hyperréactivité bronchique n'est pas liée à la taille de l'arbre bronchique et du poumon mais à ses caractères physio-pathologiques. En effet les enfants normaux sont plus réactifs que les adultes normaux de même taille, les personnes âgées réagissent plus que les adultes de même taille, les adultes ayant une maladie bronchique avec des symptômes sévères réagissent plus que les adultes normaux alors qu'ils ont la même taille.

Dans la première partie de l'étude, nous avons mis en évidence les critères cliniques qui sont les plus fortement liés à l'hyperréactivité bronchique à l'aide d'une méthode d'analyse de variance de type ANOVA. On a remarqué que les enfants venus consulter pour asthme étaient plus petits et plus jeunes que ceux venus consulter pour dyspnée. **Les enfants venus pour asthme ont une PD VEMS 20 et une PD Rrs 50 plus petite que ceux venus pour tous les autres motifs.**

La deuxième partie de l'étude a consisté à regarder quels paramètres sont les plus reliés à la PD VEMS 20 et la PD Rrs 50 c'est-à-dire quels sont les paramètres qui font le plus augmenter la réactivité bronchique. Par une étude de type régression pas à pas, nous avons trouvé une relation significative de **l'atopie** et de la **taille** du sujet à l'hyperréactivité bronchique. Mais plus que la taille, quand on analyse les paramètres spirographiques, ce sont les paramètres les plus proches du volume pulmonaire qui sont les plus reliés à l'hyperréactivité bronchique (le **DEMM** quand le sujet a réalisé l'expiration forcée et la **CRF** quand il ne l'a pas réalisé.)

Dans toutes les analyses par régression pas à pas et quelques soient les paramètres indépendants, **l'atopie** apparaît toujours comme le facteur ayant la corrélation la plus forte avec l'hyperréactivité bronchique. Il s'agit de l'atopie personnelle et non pas de l'atopie familiale qui ne provoque pas d'augmentation de la réponse bronchique.

PEAT (39) et COLLIS (14), ont également montré que **l'atopie** est le facteur le plus significatif de la sensibilité bronchique. PEAT a trouvé que les jeunes garçons (de 8 à 11 ans) sont plus atopiques que les jeunes filles et que leur réactivité bronchique est plus importante. BRITTON (8) a trouvé une hyperréactivité relative des filles par rapport aux garçons après ajustement pour l'atopie, l'âge, le tabagisme et les antécédents d'asthme. SEARS (41) a également prouvé la forte corrélation entre l'atopie et l'hyperréactivité bronchique et ceci que ce soient des symptômes d'asthme, des réactions cutanées, ou des rhinites. L'atopie n'est pas du tout corrélée à la capacité vitale ou au volume pulmonaire. C'est l'inflammation qu'elle génère au niveau des fibres bronchiques qui provoque l'hyperréactivité bronchique. En effet, SEARS (41) a montré que, quand il y a atopie, on note une augmentation des facteurs de l'inflammation dans tout le corps y compris au niveau bronchique. Ceci provoque un syndrome obstructif bronchique donc une hyperréactivité bronchique.

Après l'**atopie**, le facteur le plus lié à l'hyperréactivité bronchique est la **taille**. La méthode de régression pas à pas permet de mettre en évidence le paramètre le plus relié à la PD VEMS 20 ou à la PD Rrs 50 et éliminer les facteurs qui ont une corrélation forte avec ce paramètre (l'âge et la taille sont très liés). Ceci est concordant avec les études de LE SOUEF (27), HOPP (19 : 18), PEAT (39), CLIFFORD (11) et CLOUGH (12) sur le fait que l'hyperréactivité bronchique à la méthacholine augmente quand l'enfant est plus petit et plus jeune.

Quand on analyse les paramètres spirographiques, ce sont les paramètres les plus liés au volume pulmonaire qui sont les plus représentatifs. En effet, quand le sujet a réalisé l'expiration forcée, le paramètre le plus corrélé à la PD VEMS 20 est le **DEMM**. Plus le volume pulmonaire est petit, plus le DEMM est petit et la méthacholine plus concentrée sur une petite surface. La réaction sera plus forte. On peut penser que le DEMM est plus lié à l'hyperréactivité bronchique car il est plus représentatif de la réponse des voies aériennes périphériques alors que le VEMS, autre volume pulmonaire est plus représentatif de la réponse des gros troncs respiratoires uniquement.

Ensuite, nous avons regardé la liaison d'autres paramètres mesurés à la PD Rrs 50 quand il n'y a pas eu d'expiration forcée. Le paramètre le plus corrélé à la PD Rrs 50 est la **CRF**. En effet dans l'asthme débutant, il y a une augmentation des résistances thoraco-pulmonaires. Afin de maintenir la résistance spécifique ($sRrs = CRF * Rrs$), il y a augmentation du volume pulmonaire donc augmentation de la CRF. Etant donné que nous n'avons pas mesuré d'autres volumes pulmonaires dans cette régression, la CRF apparaît donc comme le paramètre le plus lié à l'hyperréactivité bronchique.

OWNBY (35), après élimination de nombreuses variables, a trouvé que c'est le **DEM 25-75 (ou DEMM)**, la **CVF** et l'**atopie** qui sont les plus reliés à l'hyperréactivité bronchique. Il remarque également que si on élimine le DEM 25-75 du modèle, c'est le rapport VEMS / CVF qui est significatif. TEPPER (48), a trouvé que la sensibilité bronchique est également affirmée par le DEM 25-75. Mais il considère cela comme une erreur. Dans notre étude, le DEMM apparaît comme un paramètre significativement relié à la PD VEMS 20 et ceci de très loin. Ce n'est donc certainement pas une erreur statistique. PEAT (39) a montré que la **taille**, la **CVF** et le **VEMS / CVF** sont liés à l'hyperréactivité bronchique mais s'ils sont inclus tous dans le modèle, la taille est exclue et la CVF apparaît comme meilleur facteur pour estimer la taille du poumon ainsi que le VEMS / CVF. Par contre, si on exclut la CVF, le VEMS et le VEMS / CVF sont significatifs. Par contre, si elle est présente, ni le VEMS ni l'indice de

Tiffeneau sont significatifs. PEAT n'a néanmoins pas évalué le DEM 25 – 75. BRITTON (8) a trouvé que tous les paramètres (CVF, VEMS / CVF et VEMS) sont significatifs.

Notre étude montre que la taille est liée à l'hyperréactivité bronchique mais que si on réalise une exploration fonctionnelle de base, le DEMM ainsi que la CRF quand il n'y a pas eu de spirométrie, sont des facteurs encore plus significatifs. MOCHIZUKI (33) a montré, avec la méthode des oscillations forcées que la résistance bronchique à l'inhalation de méthacholine est affectée par l'âge, la taille et la résistance pulmonaire de base chez des enfants asthmatiques. Quand tous les paramètres sont inclus dans le modèle celui qui paraît le plus lié à la PD Rrs50 est l'**âge**. Il semblerait d'après notre étude, que c'est la CRF qui paraît le plus influencer sur la sensibilité bronchique et non pas la taille, l'âge ou même la résistance de base. Or MOCHIZUKI utilise des concentrations de méthacholine croissantes et non pas la méthode des doses comme dans notre étude. Dans l'étude de MOCHIZUKI, on donne des concentrations croissantes de méthacholine, mais l'enfant n'absorbe qu'une partie de la méthacholine en fonction de l'âge comme nous l'avons expliqué plus haut. Le dosimètre permet le contrôle des doses de méthacholine inhalées. Les plus jeunes enfants ne reçoivent pas plus de méthacholine que les plus âgés car le dosimètre veille à ce que tout soit inhalé. Comme LE SOUEF l'a également montré en utilisant la méthode des concentrations, la quantité de méthacholine absorbée dépend de l'âge (les plus jeunes absorbent plus donc réagissent plus proportionnellement aux plus âgés). Cela va dans le sens de l'étude de MOCHIZUKI: l'âge apparaît donc comme un paramètre très significatif. En fait, LE SOUEF et MOCHIZUKI ont utilisé la méthode des concentrations et donc la quantité de méthacholine donnée aux enfants est différente si l'enfant est petit ou grand alors qu'avec la méthode des doses, toute la méthacholine sera inhalée. Donc ici on peut dire que ce n'est pas un problème physiologique mais une erreur technique: les petits enfants reçoivent une dose trop grande et il faut normaliser cette dose.



4. Conclusion.

Le diagnostic et l'évaluation des syndromes obstructifs (dont l'asthme est au premier rang) représentent l'indication la plus fréquente des explorations fonctionnelles en pédiatrie. Différents examens d'EFR permettent le diagnostic d'asthme grâce à la mise en évidence d'une hyperréactivité bronchique à un test à un broncho-constricteur (en particulier : la méthacholine). Dans les études épidémiologiques, une erreur dans la correction des mesures par ces facteurs peut augmenter largement la prévalence de la réactivité bronchique et diagnostiquer un asthme alors qu'il n'y en a pas et ainsi un enfant aura un traitement parfois lourd sans raisons. Parce qu'il existe une large variation au niveau de la taille des sujets d'âge pédiatrique, de grandes corrections doivent être faites au niveau des doses de broncho-constricteurs.

Le premier problème est que certains paramètres mesurés lors des examens d'EFR nécessitent que les sujets aient compris et exécutent correctement une manœuvre ventilatoire. Les enfants d'âge scolaire peuvent réaliser assez facilement ces manœuvres mais les plus petits en sont incapables et il est plus judicieux d'utiliser pour eux, des méthodes qui ne nécessitent qu'une coopération passive telle la méthode des oscillations réalisée dans notre étude. Toutes les méthodes doivent être sans efforts, sécurisées, sans douleur surtout chez les jeunes enfants.

Le second problème est de tester la sensibilité bronchique chez des enfants alors que les techniques sont utilisées normalement pour des adultes. Il est clair que les plus petits enfants reçoivent une dose plus grande proportionnellement. Donc, il faut calculer et choisir la dose correcte de méthacholine chez des enfants de taille et de volumes pulmonaires différents.

Dans notre étude, les paramètres qui sont les plus liés à l'hyperréactivité bronchique sont **l'atopie, le DEMM, et la CRF**. L'atopie est un paramètre dont la corrélation à la réactivité bronchique a été largement mise en évidence et il est évident qu'elle ne permet pas un ajustement de la dose de méthacholine. Le DEMM est un facteur très lié à la CVF ainsi qu'au volume pulmonaire et la CRF est très liée à la taille du poumon et ils sont les facteurs les plus corrélés à la réactivité bronchique. Donc, afin de diminuer les doses de méthacholine, il convient de standardiser les tests à partir du **DEMM (Débit Expiratoire Maximal Moyen)** quand l'enfant a réalisé l'expiration forcée ou à partir de la **CRF (Capacité Résiduelle Fonctionnelle)** quand l'enfant n'a pas réalisé l'expiration forcée.

BIBLIOGRAPHIE



1. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161: 309 – 329

2. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Standardization of Spirometry

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995 ; 152: 1107 – 1136

3. AVITAL A., NOVISKI N., BAR-YISHAY E., PRINGER C., LEVY M., GODFREY S.:

Non specific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age

Am. Rev. Respir. Dis. – 1991 ; 144: 36-38.

4. BEYDON N., BLIC J., BOUCOT I., BREMONT F., CRENESSE D., DAVID V., DELACOURT C., DENJEAN A., DESCHILDRE A., DONNOU MD., DUBUS JC., FAYON M., LABBE A., LE BOURGEOIS M., MARGUET C., MATRAN R., PIN I., RANCE F., LE ROUX P., OHIER B., SCHEIMANN P. :

Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de trois ans

Rev. Mal. Respir. – 2003 ; 20 : 638 – 643

5. BERRY RB., PAI UP., FAIRSHTER RD.:

Effect of age on changes in flow rates and airway conductance after a deep breath

J. Appl. Physiol. – 1990 ; 68: 635-43

6. BIRNIE D., SCHWARTZENBERG T., HOP J., VAN ESSEN-ZANDVLIET, KERREBIJN K.:

Does the Outcome of the Tidal Breathing and Dosimeter methods of Assessing Bronchial Responsiveness In Children With Asthma Depend on Age?

Thorax – 1990 ; 45: 199 – 202

7. BOULE M.:

Explorations fonctionnelles respiratoires pédiatriques: techniques et résultats selon l'âge
Archives de pédiatrie ; 10 : 932 – 937.

8. BRITTON WJ., PAVORD I., RICHARDS K., KNOX A., WISNIEWSKI A.,
WAHEDNA I., KINNEAR W., TATTERSFIEL D., WEISS S.:

Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre
Eur. Respir. J. – 1994 ; 7: 887-887.

9. BURROWS B., SEARS M., FLANNERZ M., HERBOSON P., HOLDAWAY D.:

Relations of Bronchial Responsiveness to Allergy Skin Test Reactivity, and Diagnoses in Thirteen year old NewZealand Children
J. Allergy Clin. Immunol. – 1995 ; 95: 548 – 556

10. CLEMENT J., DUMOULIN B., GUBBELMANS R., HENDRIKS S., VAN DE
WOESTIJNE KP.:

Reference values of total respiratory resistance and reactance between 4 and 26 Hz in children and adolescents aged 4-20 years
Bul. Eur. Physiopathol. Respir. – 1987 ; 23: 441-448.

11. CLIFFORD RD., HOWELL JB., RADFORD M., HOLGATE ST.:

Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacholine and atopy in two age groups of school children
Arch. Dis. Child. – 1989 ; 64: 1133-9.

12. CLOUGH JB., WILLIAMS JD., HOLGATE ST.:

Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze
Am. Rev. Respir. Dis. – 1991 ; 143: 755-60.

13. COCKROFT DW., KILLIAN DN., MELLON JJA., HARGREAVE FE.:

Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey

Clin. Allergy – 1977 ; 7: 235-43.

14. COLLIS GG., COLE CH., LE SOUEF PN.:

Dilution of nebulized aerosols by air entrainment in children

Lancet – 1990 ; 336: 341-343.

15. DOCKERY DW., BERKEY CS., WARE JH., SPEIZER FE., FERRIS BG. Jr:

Distribution of forced vital capacity and forced expiratory volume in one second in children 6 to 11 years of age

Am. Rev. Respir. Dis. – 1983 ; 128: 405 – 412.

16. EID N., YANDELL B., EDDY M., SHEICK S.:

Can peak flow expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma

Pediatrics – 2000 ; 105: 334 - 338

17. EIGEN H., BIELER H., GRANT D.; CHRISTOPH K., TERRIL D., HEILMAN DK.,
AMBROSIUS WT., TEPPER RS.:

Spirometric pulmonary function in healthy preschool children

Am. J. Respir. Crit.Care Med. – 2001 ; 163: 619 – 623.

18. HOPP RJ., BEROTRA A., NAIR NM., WATT GD., TOWLEY RG.:

Methacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population

Am. Rev. Respir. Dis. – 1986 ; 134: 994-998.

19. HOPP RJ., BEWTRA AK., NAIR NM., TOWLEY RG.:

The effect of age on methacholine response

J. Allergy Clin. Immunol. – 1985 ; 76: 609-613.

20. JOSEPH-BOWEN J., KLERK N., FIRTH M., KENDALL G., HOLT P., SLY P.:
Lung Function, Bronchial Responsiveness and Asthma in a community Cohort of 6 Year
Old children
Am. Rev. Respir. Dis. - 2004 ; 169: 850 – 854
21. KRESPINE D.:
Utilisation de la technique des oscillations forcées pour évaluer l'obstruction et la
réversibilité des bronches chez l'enfant
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161 : 730 – 736
22. KRESPIDE D. :
Comparaison entre le VEMS et la conductance de VA pour mesurer la réactivité
bronchique à la méthacholine
Clin. Physiol. – 2001 ; 21 : 673 – 681
23. KRESPIDE D. :
Fonction pulmonaire évaluée par spirométrie chez les enfants en bonne santé d'âge pré-
scolaire
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 ; 163 : 619 – 623
24. KUEHNI CE., SENNHAUSER FH. :
Epidémiologie de l'asthme, prévalence, tendance au cours du temps, évolution naturelle
Forum Med. Suisse – 2002 ; 18
25. LE SOUEF PN., GEELHOUD GC., TURNER DJ., MORGAN S., LANDAU LI.:
Response of normal infants to inhaled histamine
Am. Rev. Respir. Dis. – 1989 ; 139: 62-66.
26. LE SOUEF PN.:
Validity of airway responsiveness testing in children
Lancet – 1992 ; 339: 1282-1284.

27. LE SOUEF P., SEARS M., SHERILL S. :

The Effect of Size and Age of Subject on Airway Responsiveness in Children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995 ; 152: 576 – 579

28. LISSAUER T., CLAYDEN G.:

Asthme

Pédiatrie manuel illustré (première édition)

BRUXELLES : De BOECK et LARCIER, 1997 ; 163 -170Asthme

29. LOOS N.:

Réponse des voies aériennes à la méthacholine chez l'enfant d'âge pré-scolaire par la méthode des oscillations forcées : Etude clinique et expérimental – 92 p

Th : Biologie et santé : NANCY : 2000

30. MALO J., PINEAU L., CARTIER A., MARTIN R.:

Reference values of provocative concentration of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population

Am. Rev. Respir. Dis. – 1983; 128: 8-11.

31. MARCHAL F., LOOS N. , SCHWEITZER C., GAUTHIER R.:

Function Testing in Children

32. MARCHAL F., LOOS N., MONIN P., PESLIN R.:

Methacholine-Induced volume dependence of Respiratory Resistance in Preschool Children

Eur. Respir. J. – 1999 ; 17: 1167 – 1174

33. MOCHIZUKI H., SHIMIZU T., SHIGETA M., ARAKAWA H., TOKUYAMA K., MORIKAWA A.:

Effect of Age, Height, and Prechallenge Respiratory Resistance on Bronchial Hyperresponsiveness, in Childhood Asthma Using the Forces Oscillation Technique

Ped. Pulm. – 1996 ; 22: 1-6

34. MONTGOMERY GL, TEPPER RS:

Changes in airway reactivity with age in normal infants and young children

Am. Rev. Respir. Dis. – 1990 ; 142: 1372 – 1376.

35. OWNY D., PERSON E., JOHNSON C.:

Factors related to Metacholine Airway Responsiveness in Children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161: 1578 – 1583

36. PAOLETTI P., CARROZZI L., VIEGI G., MODENA G., BALLERIN L., DI PEDE F., GRADO L., BALDACCI S., PEDRESCHI M., VELLUTINI M., PAGGIARO P., AMMINI U., FABBRI L., GIUNTINI C.:

Distribution of Bronchial Responsiveness in a General Population: Effect of Sex, Age, Smoking, and Level of Pulmonary Function

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995 ; 151: 1770 – 1777

37. PEAT JK., SALOME CM., SEDGWICK CS., KERREBIJN J., WOOLCOCK AJ.:

A prospective study of bronchial hyper responsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren

Clin. Exp. Allergy – 1989 ; 19: 299-306.

38. PEAT JK., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Factors associated with bronchial hyper responsiveness in Australian adults and children

Eur. Resp. J. – 1992 ; 5: 921-929

39. PEAT JK., ALOME CM., XUAN W.:

On Adjusting Measurement of Airway Responsiveness for Lung Size and Airway Calibre

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996 ; 154: 870 – 875

40. QUANJER PH., STOCKS J., POLGAR G., WISE M., KARLBERG J., BORSBOOM G.:

Compilation of Reference Values for Lung Function Measurements in Children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1989 ; 2: 184 – 261

41. SEARS MR., BURROWS B., HERBISON GP., HOLDAWAY D., FLANNERY EM.:

Atopy in Childhood. Relationship to Airway Responsiveness, hay fever and asthma

Clin. Exp. Allergy – 1993 ; 23: 949 - 956

42. SPARROW D., O'CONNOR GT., COLTON T., BARRY CL., WEISS ST.:

The relationship of non specific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The normative aging study

Am. Rev. Respir. Dis. – 1987 ; 135: 1255-1260.

43. STERK PJ., DANIEL JG., ZAMEL N., HARGREAVE FE.:

Limited broncho constriction to methacholine using partial flow-volume curves in non asthmatic subjects

Am. Rev. Resp. Dis. – 1985 ; 132: 272-7.

44. STICK SM., TURNBULL S., CHUA HL., LANDAU LI., LE SOUEF PN.:

Bronchial responsiveness to histamine in infants and older children

Am. Rev. Respir. Dis. – 1990 ; 142: 1143-1146

45. STOCK J., SLY PD., TEPPER RS., MORGAN WJ.:

Infant Respiratory Function Testing

1996 ; Wiley-Liss, New York..

46. STOCKS J., QUANJER PH.:

Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity

ATS Workshop on Lung Volume Measurements, Official Statement of The European Respiratory Society – *Eur. Respir. J.* – 1995 ; 8: 492 – 506.

47. TAUSSING LM., WRIGHT AL., HOLDBERG CJ.:

Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present

J. Allergy Clin. Immunol. – 2003 ; 111: 661 - 675

48. TEPPER R., STEVENS J., EIGEN H.:
Heightened Airway Responsiveness in Normal Female Children Compared with Adults
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994 ; 149: 678 – 681
49. TEPPER RS., STEVENS J., EIGEN H., ROBERT S.:
Heightened Airway Responsiveness in Normal Female Children Compared with Adults
Am. Rev. Respir. Dis. – 1994 ; 149: 678-681.
50. TEPPER RS.:
Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol
J. Appl. Physiol. – 1987 ; 62: 1155-1159.
51. TOELLE BG., PEAT JK, SALOME CM., MELLIS CM., WOOLCOCK AJ.:
Toward a definition of asthma for epidemiology
Am. Rev. Respir. Dis. – 1992 ; 146: 633 – 637
52. Université de Nancy / Laboratoire de physiologie:
Exploration Fonctionnelle des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires - 1987.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Chronic bronchitis asthma and pulmonary emphysema

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 136: 224-225.



2. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Standardization of spirometry

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 136: 1285-1298.

3. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 136: 1299-1307.

4. AMERICAN THORACIC SOCIETY:

Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing

Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2000 ; 161: 309 – 329

5. AROSSA W., QUAGLIOTTI F., SALA M., SPINACI S., DE CANDUSSO G. :

Different performance of two commercial nebulizers

Respiration – 1984 ; 46: 128-132.

6. AVITAL A., NOVISKI N., BAR-YISHAY E., PRINGER C., LEVY M., GODFREY S.:

Non specific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 144: 36-38.

7. BAHOUS J., CARTIER A., OUMET G., PINEAU L., MALO J.:

No allergic bronchial hyper excitability in chronic bronchitis

Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 129: 216-220.

8. BAKKE PS., BASTE V., SVENDSEN L., GULSVIK A.:

Bronchial reactivity by sex, age, smoking habits, and respiratory symptoms in a Norwegian community

Eur. Respir. J. – 1989 ; 2: 370S

9. BAKKE PS., BASTE V., GULSVIK A.:

Bronchial responsiveness in Norwegian Community

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 143: 317-322.

10. BARNES PJ.:

Poorly perceived asthma

Thorax – 1992 ; 47: 408-9.

11. BARTER CE., CAMPBELL AH.:

Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume

Am. Rev. Resp. Dis. – 1976 ; 113: 305-314.

12. BENNET JB., DAVIES RJ.:

A comparison of histamine and methacholine bronchial challenges using the Vilbiss 646 nebulizer and the Rosenthal-French dosimeter

J. Dis. Chest – 1987 ; 81: 252-9.

13. BERRY RB., PAI UP., FAIRSHTER RD.:

Effect of age on changes in flow rates and airway conductance after a deep breath

J. Appl. Physiol. – 1990 ; 68: 635-43.

14. BEYDON N., AMSALLEM F., BELLET B., BOULE M., CHAUSSIN M., MATTAN R., WUYAN B., ALBERTI C., GAUTIER C. :

Pré / post / bronchodilatator interrupter resistance values in healthy children aged 2 – 18

Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002 ; 165: 1388 – 1394

15. BEYDON N., BLIC J., BOUCOT I., BREMONT F., CRENESSE D., DAVID V., DELACOURT C., DENJEAN A., DESCHILDRE A., DONNOU MD., DUBUS JC., FAYON M., LABBE A., LE BOURGEOIS M., MARGUET C., MATRAN R., PIN I., RANCE F., LE ROUX P., OHIER B., SCHEIMANN P. :

Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de trois ans

Rev. Mal. Respir. – 2003 ; 20 : 638 – 643

16. BIRNIE D., SCHWARTZENBERG T., HOP J., VAN ESSEN-ZANDVLIET, KERREBIJN K.:

Does the Outcome of the Tidal Breathing and Dosimeter methods of Assessing Bronchial Responsiveness In Children with Asthma Depend on Age?

Thorax – 1990 ; 45: 199 – 202

17. BISGAARD H., KLIG B.:

Lung function measurement in awake young children

Eur. Respir .J. – 1995 ; 8: 2067 – 2065.

18. BLANC FX., POSTEL-VINEY N., BOUCOT I., BLIC J., SCHEIMANN P. : Etude AIRE :

Analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe

Rev. Mal. Resp. – 2002 ; 19 : 585 – 592.

19. BLUMENTHAL M., MENDELL N., YUNIS E.:

Immunogenetics of atopic diseases

Allergy Clin. Immunol. – 1980 ; 65: 403-405.

20. BOULE M.:

Explorations fonctionnelles respiratoires pédiatriques: techniques et résultats selon l'âge

Archives de pédiatrie ; 10 : 932 – 937.

21. BRAIN JD., VALBERG PA.:

Deposition of aerosol in the respiratory tract, State of the Art

Am. Rev. Resp. Dis. – 1979 ; 120: 1325-73.

22. BRITTON WJ., WOOLCOCK AJ., PEAT JK., SEDGWICK CJ., LLOYD DM.,
LEEDER SR.:

Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities

Int. J. Epidemiology. – 1980 ; 15: 202-209.

23. BRITTON WJ., PAVORD I., RICHARDS K., KNOX A., WISNIEWSKI A.,
WAHEDNA I., KINNEAR W., TATTERSFIELD D., WEISS S.:

Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre

Eur. Respir. J. – 1994 ; 7: 887-887.

24. BRYANT DH., BURNS MW.:

The relationship between bronchial histamine reactivity and atopic status

Clin. Allergy – 1976 ; 6: 373-81.

25. BUHLER FR., KOWSKI W., VAN BRUMMELEN P., AMANN FW., BERTEL O.,
LANDERMANN R., LUTOLD BE., BOLLI P.:

Plasma catecholamines and cardiac, renal and peripheral vascular adrenoreceptor mediated responses in different age groups in normal and hypertensive subjects

Clin. Exp. Hypertens. – 1980 ; 2: 409-426.

26. BUHR WR., JORRES R., BERDEL D., LANDSER FJ.:

Correspondence between forced oscillation and body plethysmography during bronchoprovocation with carbachol in children

Pediatr. Pulmonol. – 1990 ; 8: 280 – 288.

27. BURNEY PG., BRITTON JR., CHINN S., TATTERSFIELD AE., PAPACOSTA AO.,
KELSON MC., ANDERSON F., CORFIELD DR.:

Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study

Thorax – 1987 ; 42: 38-44.

28. BURNEY PG., LAITINIEN LA., PERDRIZET S., HUCKAUG H., TATTERSFIELD
AE., CHINN S., POISSON N., HEEREN A., BRITTON JR.:

Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison

Eur. Resp. J. – 1989 ; 2: 940-945.

29. BURNEY PGJ., LUCZYNSKA C., CHINN S., JARVIS D.:

The European Community Respiratory Health Survey

Eur. Resp. J. – 1994 ; 7: 954-960.

30. BURROWS B., BLOOM JW., TRAVER GA., CLINE MG.:

The course and prognosis of different forms of chronic airway obstruction in a sample from the general population

N. Engl. J. Med. – 1987 ; 317: 1309-1314.

31. BURROWS B., SEARS MR., FLANNERY EM., HERBISON GP., HOLDAWAY MD.:

Relationships of bronchial responsiveness to methacholine to serum IgE, lung function, symptoms and diagnoses in 11-year-old New Zealand children

J. Allergy Clin. Immunol. – 1992 ; 90: 376-85.

32. BURROWS B., MARTINEZ FD., HALONEN M., BARBEE RA., CLINE MG.:

Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens

N. Engl. J. Med. – 1989 ; 320: 271-7.

33. BURROWS B., SEARS M., FLANNERZ M., HERBOSON P., HOLDAWAY D.:

Relations of Bronchial Responsiveness to Allergy Skin Test Reactivity, and Diagnoses in Thirteen year old New Zealand Children

J. Allergy Clin. Immunol. – 1995 ; 95: 548 – 556

34. BYE MR., KERSTEIN D., BARSH E.:

The importance of spirometry in the assessment of childhood asthma

Am. J. Dis. Child. – 1992 ; 146: 977 - 978

35. CARROZZI L., GIULIANO G., VIEGI G., PAOLETTI P., DI PEDE L., MAMMINI U., SARRACCI R., GIUNTINI C., LEBOWITZ MD.:

The Po river delta epidemiological study of obstructive lung disease: sampling methods, environmental and population characteristics

Eur. J. Epidemiol. – 1990 ; 6: 191-200.

36. CERVERI I., BRUSCHI C., ZOIA MC., ZANON P., MACCARINI M., GRASSI M., RAMPULLA C., GRASSI C.:

Distribution of non-specific bronchial reactivity in the general population

Chest – 1988 ; 93: 26-30.

37. CERVERI I., BRUSCHI C., ZOIA MC., MACCARINI L., GRASSI M., LEBOWITZ D., RAMPULLA C., GRASSI C.:

Smoking habit and bronchial reactivity in normal subjects: a population base study

Am. Rev. Resp. Dis. – 1989 ; 140: 191-196.

38. CHAI H., FARR RS., FROEHLICH LA., MATHISON DA., McLEAN JA., ROSENTHAL RR., SHEFFER AL., SPECTOR SL., TOWNLEY RG.:

Standardization of bronchial inhalation challenge procedures

J. Allergy Clin. Immunol. – 1975 ; 56: 323-330.

39. CHAI H.:

Antigen and methacholine challenge in children with asthma

J. Allergy Clin. Immunol. – 1979 ; 64: 575-9.

40. CHAI H., FARR RS., FROEHLICH LA.:

Standardization of bronchial inhalation challenge procedures

J. Allergy Clin. Immunol. – 1981 ; 56: 523-7.

41. CHARPIN D., LUCENA G., BADIER M.:

Relationship between skin reactions to common allergens and non-specific bronchial reactivity in young healthy subjects

Clin. Allergy – 1987 ; 17: 425-9.

42. CLEMENT J., DUMOULIN B., GUBBELMANS R., HENDRIKS S., VAN DE WOESTIJNE KP.:

Reference values of total respiratory resistance and reactance between 4 and 26 Hz in children and adolescents aged 4-20 years

Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire – 1987 ; 23: 441-448.

43. CLIFFORD RD., HOWELL JB., RADFORD M., HOLGATE ST.:

Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 year old schoolchildren

Arch. Dis. Child. – 1989 ; 64: 1126-32.

44. CLIFFORD RD., HOWELL JB., RADFORD M., HOLGATE ST.:

Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacholine and atopy in two age groups of school children

Arch. Dis. Child. – 1989 ; 64: 1133-9.

45. CLOUGH JB., WILLIAMS JD., HOLGATE ST.:

Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 143: 755-60.

46. COCKROFT DW., KILLIAN DN., MELLON JJA., HARGREAVE FE.:

Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey

Clin. Allergy – 1977 ; 7: 235-43.

47. COCKROFT DW., MURDOCK KY., BERSHEID BA.:

Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population

Chest – 1983 ; 83: 751-4.

48. COCKROFT DW., MURDOCK KY., BERSHEID BA.:

Relationship between atopy and responsiveness to histamine in a random population

Ann. Allergy – 1984 ; 53: 26-9.

49. COCKROFT DW., MURDOCK KY., BERSHEID BA.:

Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students

J. Allergy Clin. Immunol. – 1992 ; 89: 23-30.

50. COCKROFT DW.:

How best to measure airway responsiveness

Am. J. Respir. Care Crit. Med. – 2001 ; 163 : 1514 – 1515.

51. COLLIS GG., COLE CH., LE SOUEF PN.:

Dilution of nebulized aerosols by air entrainment in children

Lancet – 1990 ; 336: 341-343.

52. DAVIS PB.:

Pupillary responses and airway reactivity in asthma

J. Allergy Clin. Immunol. – 1986 ; 77: 667-672.

53. DAVIS PB., SILSKI C.:

The alpha-adrenergic system in the platelet; changes with aging

Clin. Sci. Lond. – 1987 ; 78: 507-513.

54. DAVIS PB.:

Autonomic abnormalities in airway disease

Airways: Neural Regulation in Health and Disease – 1988 ; p. 87-118.

55. DE JONGSTE JC., MONS H., BLOCK R., BONTA IL., FREDERIKSZ AP., KERREBIJN KF.:

Increased in vitro histamine responses in human small airway smooth muscles from patients with chronic obstructive pulmonary disease

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 135: 549-53.

56. DELACOURT C., LORINO H., HERVE-GUILLOT H., REINERT P., HARF A., HOUSSET B.:

Use the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161: 730 – 736.

57. DELACOURT C., LORINO H., FUHRMAN C., HERVE-GUILLOT H., REINERT P., HARF A., HOUSSET B.:

Comparison of the forced oscillation technique and interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 ; 161: 965 – 972..

58. DE MEER G., HEEDRICK D., POSTMA DS.:

Bronchial responsiveness to AMPc and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002 ; 165: 327 – 331.

59. DING DJ., MARTIN JG., MACKLEM PT.:

Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal human

J. Appl. Physiol. – 1987 ; 62: 1324-30.

60. DI PEDE F., PREDILETTO R., CARROZZI L., PISTELLI G., GIUNTINI C.:

Single breath nitrogen test in an epidemiologic survey in North Italy: reliability, reference values and relationships with symptoms

Chest – 1988 ; 93: 1213-1220

61. DOCHERTY JR., O'MALLEY K.:

Ageing and alpha-adrenoceptors

Clin. Sci. Lond. – 1985 ; 68, Suppl. 10: 133S-136S.

62. DOCKERY DW., BERKEY CS., WARE JH., SPEIZER FE., FERRIS BG. Jr:

Distribution of forced vital capacity and forced expiratory volume in one second in children 6 to 11 years of age

Am. Rev. Resp. Dis. – 1983 ; 128: 405 – 412.

63. DOLOVICH M., SHANCHIS BJ., ROSSMAN C., NEWHOUSE T.:

Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airway obstruction

J. Appl. Physiol.; 40: 468-471.

64. DUIVERMAN EJ., CLEMENT J., VAN DE WOESTIJNE KP., NEIJENS HJ., VAN DER BERG ACM., KERREBIJN KF.:

Forced oscillation technique; reference values for resistance and reactance over a spectrum of 2-26 Hz in Healthy Children

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1985 ; 21: 171-8.

65. DUIVERMAN EJ., NEIJENS HJ., VAN STRICK R., KERREBIJN KF.:

Bronchial responsiveness in asthmatic children aged 3 to 8 years measured by forced oscillation pseudo-random noise oscillometry

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1986 ; 22: 27-34.

66. DUIVERMAN EJ., NEIJENS HJ., VAN DER SNEE-VAN SMAALEN M., KERREBIJN KF.:

Comparison of forced oscillometry and forced expirations for measuring dose related responses to inhaled methacholine in asthmatic children

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1986 ; 21: 433-6.

67. DUIVERMAN EJ., NEIJENS HJ., VAN STRICK R., AFFOURTIT MJ., KERREBIJN KF.:

Lung function and bronchial responsiveness in children who had infantile bronchiolitis

Pediatr. Pulmonol. – 1987 ; 3: 38-44.

68. DUNCAN PG, DOUGLAS JS:

Influences of gender and maturation on responses of guinea-pig airway tissues to LTD

Eur. J. Pharmacol. – 1985 ; 112: 423-7.

69. EID N., YANDELL B., EDDY M., SHEICK S.:

Can peak flow expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma

Pediatrics – 2000 ; 105: 334 - 338

70. EIGEN H., BIELER H., GRANT D.; CHRISTOPH K., TERRIL D., HEILMAN DK.,
AMBROSIUS WT., TEPPER RS.:

Spirometric pulmonary function in healthy preschool children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 ; 163: 619 – 623.

71. EISER NM., KERREBIJN KF., QUANJER PH.:

Guidelines for standardization of bronchial challenges with (non-specific)
bronchoconstricting agents

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1982 ; 22: 27-34.

72. ELLIOTT HL., SUMNER DJ., REID JL.:

Effect on age on the responsiveness of vascular alpha-adrenoceptors in man

J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1976 ; 94: 1905-1976.

73. FANTA CH., INGRAM RH. Jr:

Airways responsiveness and chronic airway obstruction

Med. Clin. N. Am. – 1981 ; 65: 473-487.

74. FISH JE., ROSENTHAL RR., BATRA G.:

Airway responses to methacholine in allergic and no allergic subjects

Am. Rev. Resp. Dis. – 1976 ; 113: 579-86.

75. FISH JE., MENKES HA.:

Airway reactivity: role in acute and chronic disease

Curr. Pulmonol. – 1984 ; 5: 169-199.

76. GATTO C., JOHNSON MG., SEYBOLD V., KULIK TJ., LOCK JE., JOHNSON DE.:

Distribution and quantitative developmental changes in guinea pig pulmonary β -receptors

J. Appl. Physiol. – 1984 ; 57: 1901-7.

77. GERRITSEN J., KOETER GH., AKKERBOOM HJ., KNOL K.:

Recovery of FEV after histamine challenge in children

Clin. Allergy – 1987 ; 17: 119-26.

78. GERRITSEN J., KOETER GH., POSTMA DS., SCHOUTEN JP., KNOL K.:

Prognosis of asthma from childhood to adulthood

Am. Rev. Resp. Dis. – 1989 ; 140: 1325-1330.

79. GRAINGER DN., STENTON SC., AVERY AJ.:

The relationship between atopy and non-specific bronchial responsiveness

Clin. Exp. Allergy – 1990 ; 20: 191-7.

80. GRAY EJ., PEAT JK., MELLIS CM., HARRINGTON J., WOOLCOCK AJ.:

Asthma severity and morbidity in a population sample of Sydney schoolchildren: Part I.

Prevalence and effect of air pollutants in coastal regions

Aust. N.Z. J. Med. – 1994 ; 24: 168-175.

81. HANRAHAN JP., BROWN RW., CAREY VJ., CASTILE RG., SPEIZER FE., TAGER

IB.:

Passive respiratory mechanics in healthy infants: effects of growth, gender, and smoking

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996 ; 154: 670 – 680.

82. HARVILLE DA.:

Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems
J. Am. Stat. Assoc. – 1977 ; 72: 320-340.

83. HENDERSON WR., SHELHAMER JH., REINGOLD DB. SMITH LJ., EVANS R.,
KALINER M.:

Alpha-adrenergic hyperresponsiveness in asthma
N. Engl. J. Med. – 1979 ; 300: 642-646.

84. HENDRICKS DJ., FABBRI LM., HUGUES JM., BANKS DE., BARKMAN HW.,
CONNOLLY MJ., JONES RN., WEILL H.:

Modification of the methacholine inhalation test and its epidemiologic use in polyurethane workers
Am. Rev. Resp. Dis. – 1986 ; 133: 600-604.

85. HIDA W., ARAI M., SHINDOH C., LIU YN., SASAKI H., TAKISHIMA T.:

Effect of inspiratory flow rate on bronchomotor tone in normal and asthmatic subjects
Thorax – 1984 ; 39: 86-92.

86. HILLS M., ARMITAGE P.:

The two-period cross over clinical trial
Br. J. Clin. Pharmacol. – 1979 ; 8: 7-20.

87. HOO AF., DEZATEUX C., HANRAHAN JP., COLE TJ., TEPPER RS., STOCKS J.:

Sex specific prediction equations for Vmax in infancy , a multicenter collaborative study
American Journal Respiratory Care Critere Medecine – 2002 ; 165: 1084 – 1092.

88. HOPP RJ., BEWTRA AK., NAIR NM., TOWLEY RG.:

The effect of age on methacholine response
J. Allergy Clin. Immunol. – 1985 ; 76: 609-613.

89. HOPP RJ., BEWTRA AK., NAIR NM., WATT GD., TOWLEY RG.:
Methacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population
Am. Rev. Resp. Dis. – 1986 ; 134: 994-998.

90. HORDVIK NL., KONIG P., MORRI DA., KREUTZ C., PIMMEL RL.:
Normal values for forced oscillatory resistance in children
Pediatr. Pulmol. – 1985 ; 1: 145 – 148.

91. HURRY VM., LE SOUEF PN.:
Validity of airway responsiveness testing in children
Lancet – 1992 ; 339: 1282-1284.

92. HYATT RE., ZIMMERMAN IR., PETERS GM., SULLIVAN WJ.:
Direct write out of total respiratory resistance
J. Appl. Physiol. – 1970 ; 28: 675-678.

93. ISAAC C.:
Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivis and atopic eczema
Lancet ; 351: 1225 – 1232.

94. JAMES A., RYAN G.:
Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine
Respirol. – 1997 ; 2: 97 – 105.

95. JONES DT., SEARS MR., HOLDAWAY MD.:
Childhood asthma in New Zealand
Br. J. Dis. Chest – 1987 ; 81: 332-40.

96. JONES M., CASTILE R., DAVIS S., KISLING J., FILBRUN D., FLUCKE R.,
GOLDSTEIN A., EMSLEY C., AMBROSIUS W., TEPPER RS.:
Forced expiratory flows and volumes in infants: normative data and lung growth
Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000 ; 161: 353 – 359

97. JONES HJ.:

Longitudinal Data with Serial Correlation: A State-space Approach

Chapman & Hall, London.

98. JOSEPH-BOWEN J., KLERK N., FIRTH M., KENDALL G., HOLT P., SLY P.:

Lung Function, Bronchial Responsiveness and Asthma in a community Cohort of 6 Year Old children

Lancet – 2004 ; 169: 850 - 854

99. JUNIPER EF., FRITH PA., DUNNETT C., LOCKROFT DW., HARGREAVE FE.:

Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine

Thorax – 1978 ; 33: 705-10.

100. JUNIPER EF., FRITH PA., HARGREAVE FE.:

Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma

Thorax – 1981 ; 36: 575-9.

101. JUNIPER EF., KLINE RS., ROBERTS FE., HARGREAVE FE., DANIEL EE.:

Airway responsiveness to methacholine during the natural menstruation cycle and the effect of oral contraceptions

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 135: 1039 – 1042.

102. JUNIPER EF., KLINE RS., ROBERTS FE., HARGREAVE FE., NEWHOUSE T.:

Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy

Am. Rev. Resp. Dis. – 1989 ; 140: 924 – 931.

103. KALINER M., SHELHAMER J., SMITH L., DAVIS PB., VENTER JC.:

Autonomic nervous system abnormalities and allergy

Ann. Intern. Med. – 1982 ; 96: 349-357.

104. KANNENGISER S., FRISHER T., NEUMANN M.:

Determinants of reproducibility of lung function tests in children aged 3 to 5 years

Pediatr. Pulmolol. – 1994 ; 18: 144 – 149.

105. KANNER RE., SCHENKER B., MUOZ A., SPIZER FE.:

Spirometry in children : Methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiologic studies

Eur. Respir. J. Suppl. – 1983 ; 127: 720 – 724.

106. KIRBY JG., JUNIPER EF., HARGREAVE FE., ZAMEL N.:

Total lung capacity does not change during methacholine-stimulated airway narrowing

J. Appl. Physiol. – 1986 ; 61: 2144-7.

107. KLEIN RB., FRITZ GK., YEUNG A., McQUAID EL., MANSELL A.:

Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices

Pediatr. Pulmonol. – 1995 ; 20: 372 – 379.

108. 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.

109. KLUG B., BISGAARD H.:

Repeatability of methacholine challenges in 2 to 4 years old children with asthma, using a new technique to quantitative delivery of aerosol

Pediatr. Pulmolol. – 1997 ; 23: 278 – 286.

110. KRESPINE D.:

Utilisation de la technique des oscillations forcées pour évaluer l'obstruction et la réversibilité des bronches chez l'enfant

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161 : 730 – 736

111. KRESPIDE D. :

Comparaison entre le VEMS et la conductance de VA pour mesurer la réactivité bronchique à la méthacholine

Clin. Physiol. – 2001 ; 21 : 673 – 681

112. KRESPIDE D. :

Fonction pulmonaire évaluée par spirométrie chez les enfants en bonne santé d'âge préscolaire

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 ; 163 : 619 - 623

113. KNUDSON RJ., LEBOWITZ MD., HOLBERG CJ., BURROWS B.:

Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging

Am. Rev. Resp. Dis. – 1983 ; 127: 725-734.

114. KORCZYN AD., LAOR N., NEMET P.:

Sympathetic pupillary tone in old age

Arch. Ophthalmol. – 1976 ; 94: 1905-1906.

115. KUN HY., OATES RK., MELLIS CM.:

Hospital admissions and attendances for asthma: a true increase?

Med. J. Aust. – 1993 ; 159: 312-313.

116. LAN JL., LEE DT., WU CH., CHANG CP., YEH CL.:

Cockroach hypersensitivity: preliminary study of allergic cockroach asthma in Taiwan

J. Allergy Clin. Immunol. – 1988 ; 82: 736-40.

117. LANDSER FJ., DEMETDTS M., BILLIET L., VAN DE WOESTIJNE KP.:

A new method to determine frequency characteristics of the respiratory tract

J. Appl. Physiol. – 1976 ; 41: 101-6.

118. LAUBE BL., NORMAN PS., WAGNER HN., ADAMS GK.:

The effect of aerosol distribution homogeneity on airway responsiveness to methacholine
(abstract)

Am. Rev. Resp. Dis. – 1988 ; 137: S284.

119. LEE DA., WINSLOW NR., SPEIGHT ANP., HEY EN.:

Prevalence and spectrum of asthma in childhood

Br. Med. J. – 1983 ; 286: 1256-8.

120. LEMIRE I., CARTIER A., MALO J., PINEAU L., GHEZZO H., MARTIN RR.:

Effect of sodium cromoglycate on histamine inhalation tests

J. Allergy Clin. Immunol. – 1984 ; 73: 234-9.

121. LE SOUEF PN., GEELHOUD GC., TURNER DJ., MORGAN S., LANDAU LI.:

Response of normal infants to inhaled histamine

Am. Rev. Resp. Dis. – 1989 ; 139: 62-66.

122. LE SOUEF PN.:

Validity of airway responsiveness testing in children

Lancet – 1992 ; 339: 1282-1284.

123. LE SOUEF P., SEARS M., SHERILL S. :

The Effect of Size and Age of Subject on Airway Responsiveness in Children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995 ; 152: 576 – 579

124. LISSAUER T., CLAYDEN G.:

Asthme

Pédiatrie manuel illustré (première édition)

BRUXELLES : De BOECK et LARCIER, 1997 ; 163 -170.

125. LOOS N.:

Réponse des voies aériennes à la méthacholine chez l'enfant d'âge pré-scolaire par la méthode des oscillations forcées : Etude clinique et expérimental – 92 p

Th : Biologie et santé : NANCY : 2000

126. MADSEN F., FRLUND L., NIELSEN NH., WEEKE B.:

Bronchial challenge: ventilation during "tidal volume breathing" inhalation is not constant

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1986 ; 22: 517-22.

127. MALO J., PINEAU L., CARTIER A., MARTIN R.:

Reference values of provocative concentration of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population

Am. Rev. Resp. Dis. – 1983; 128: 8-11.

128. MANNING PJ., JONES GL., O'BYRNE PM.:

Tachyphylaxis to inhaled histamine in asthmatic subjects

J. Appl. Physiol. – 1987 ; 63: 1572-7.

129. MARCHAL F., LOOS N. , SCHWEITZER C., GAUTHIER R.:

Respiratory Function Testing in children

130. MARCHAL F., HAOUZI P., PESLIN R., GALLINA C.:

Mechanical properties of the upper airway wall in children and their influences on respiratory impedance measurements

Pediatr. Pulmolol. – 1992 ; 13: 28 – 33.

131. MITCHELL I., COREY M., WOENNE R., KRASINS IRB., LEVISON H.:

Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma

J. Pediatr. – 1978 ; 93: 744-748.

132. MITCHELL RW., MURPHY TM., KELLY E., LEFF AR.:

Maturation of acetyl cholinesterase expression in tracheal smooth muscle concentration

Am. J. Physiol. – 1990 ; 259: L130-5.

133. MOCHIZUKI H., SHIMIZU T., SHIGETA M., ARAKAWA H., TOKUYAMA K.,
MORIKAWA A.:

Effect of Age, Height, and Prechallenge Respiratory Resistance on Bronchial
Hyperresponsiveness, in Childhood Asthma Using the Forces Oscillation Technique
Ped. Pulm. – 1996 ; 22: 1-6

134. MOK JYQ., SIMPSON H.:

Symptoms, atopy and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy
Arch. Dis. Child. – 1984 ; 59: 299-305.

135. MONTGOMERY GL., TEPPER RS.:

Changes in airway reactivity with age in normal infants and young children
Am. Rev. Resp. Dis. – 1990 ; 142: 1372 – 1376.

136. MORENO RH., HOGG JC., PARE PD.:

Mechanics of airway narrowing
Am. Rev. Resp. Dis. – 1986 ; 133: 1171-80.

137. MORROU PE.:

Task group on Lung Dynamics: Deposition and retention models for internal dosimetry of
the human respiratory tract
Health Phys. – 1966 ; 12: 173-207.

138. MORTAGY AG., HOWELL JB., WATERS WE.:

Respiratory symptoms and bronchial reactivity: identification of a syndrome and its relation
to asthma
Br. Med. J. – 1986 ; 293: 525-9.

139. NADEL JA., TIERNEY DF.:

Effect of a previous deep inspiration on airway resistance in man
J. Appl. Physiol. – 1961 ; 16: 717-9.

140. NEUBAUER B., CHRISTENSEN NJ.:

The decrease in noradrenalin concentration in the posterior tibial artery with age
Gerontology – 1978 ; 24: 299-303.

141. NIEMINEN MM., HOLLI H., LAHDENSUO A., MUITTARI A., KARVONEN J.:

Aerosol deposition in automatic dosimeter nebulization
Eur. J. Respir. Dis. – 1987 ; 71: 145-52.

142. NIEWOEHNER DE., KLEINERMAN J., RICE B.:

Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers
N. Engl. J. Med. – 1974 ; 291: 755-758.

143. NYSTAD W., STIGUM H., CARLSEN KH.:

Increased level of bronchial responsiveness in asthmatic children with asthma
Respir. Med. – 2001 ; 95: 806 – 810.

144. O'CONNOR G., SPARROW D., TAYLOR D., SEGAL M., WEISS ST.:

Analysis of dose response curves to methacholine: an approach suitable for population studies
Am. Rev. Respir. Dis. – 1987 ; 136: 1412 – 1417.

145. O'CONNOR G., SPARROW TD., WEISS ST.:

The role of allergy and non specific airway hyperresponsiveness in pathogenesis of chronic obstructive disease
American Respiratory disease – 1989 ; 140: 225 – 232.

146. OWNY D., PERSON E., JOHNSON C.:

Factors related to Methacholine Airway Responsiveness in Children
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000 ; 161: 1578 - 1583

147. PANITCH HB., DEORAS KS., WOLFSON MR., SHAFFER TH.:

Maturational changes in airway smooth muscle structure-function relationships
Ped. Research – 1992 ; 31: 151-6.

148. PAOLETTI P., CARROZZI L., VIEGI G., MODENA G., BALLERIN L., DI PEDE F., GRADO L., BALDACCI S., PEDRESCHI M., VELLUTINI M., PAGGIARO P., AMMINI U., FABBRI L., GIUNTINI C.:

Distribution of Bronchial Responsiveness in a General Population: Effect of Sex, Age, Smoking, and Level of Pulmonary Function

CNR Institute of Clinical Physiology and 2 Division of Internal Medicine, University of Pisa, Division of Pulmonary Disease, University of Ferrara, CNUCE, Computer Center of the University of Pisa, Italy.

149. PAOLETTI P., CARROZZI L., VIEGI G.:

Bronchial hyper responsiveness, genetic predisposition and environmental factors : the importance of epidemiological research

Eur. Respir. J. – 1992 ; 5 : 910 – 912.

150. PAOLETTI P., FAZZI P., VIEGI G., PISTELLI G.:

Reference equation for the single breath diffusing capacity: a cross sectional analysis and effect of body size and age

Am. Rev. Resp. Dis. – 1985 ; 132: 806-813.

151. PAOLETTI P., PISTELLI G., FAZZI G.:

Reference values for vital capacity and flow volume curves from a general population study

Bull. Eur. Physiopath. - 1986 ; 22: 451-459.

152. PAOLETTI P., PREDILETTO R. , CARROZZI L.:

Effects of children hood and adolescence adulthood respiratory infections in a general population

Eur. Respir. J. – 1989 ; 2: 428 – 436.

153. PAOLETTI P., VIEGI G., PREDILETTO R.:

Respiratory Effects of occupational exposure in a general population sample of North Italy

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 143: 510 – 515.

154. PAOLETTI P., PISTELLI G., CARMIGNANI G.:

A comparison of algorithms for determination the end-point of the forced vital capacity maneuver

Chest – 1987 ; 91: 100-105.

155. PAOLETTI P., PISTELLI G., DI PEDE L.:

A computer based method for on-line acquisition and analysis of bronchial challenge test

Internal clinic Monitoring Computer – 1988 ; 5: 217-220.

156. PARKER DR., O'CONNOR GT., SPARROW D.:

The relationship of non-specific bronchial responsiveness and atopy to the rate of decline of lung function: the normative aging study

Am. Rev. Resp. Dis. – 1990 ; 141: 589-596.

157. PEAT JK., BRITTON WJ., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren – Relative importance of associated factors

Clin. Allergy – 1987 ; 17: 283-290.

158. PEAT JK., BRITTON WJ., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren – III. Effect of exposure to environmental allergens

Clin. Allergy – 1987 ; 17: 291-300.

159. PEAT JK., SALOME CM., SEDGWICK CS., KERREBIJN J., WOOLCOCK AJ.:

A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren

Clin. Exp. Allergy – 1989 ; 19: 299-306.

160. PEAT JK., SALOME CM., SEDGWICK CS., KERREBIJN J., WOOLCOCK AJ.:

A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren

Clin. Exp. Allergy – 1989 ; 19: 299-306.

161. PEAT JK., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian children

J. Allergy Clin. Immunol. – 1990 ; 85: 65-74.

162. PEAT JK., WOOLCOCK AJ.:

Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia

Clin. Exp. Allergy – 1991 ; 21: 572-81.

163. PEAT JK., BERRY G., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 144: 663-667.

164. PEAT JK., BERRY G., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Relation of dose-response slope to respiratory symptoms and lung function in a population of adults living in Busselton, Western Australia

Am. Rev. Resp. Dis. – 1992 ; 146: 860-865.

165. PEAT JK., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children

Eur. Resp. J. – 1992 ; 5: 921-929.

166. PEAT JK., TOELLE BG., SALOME CM., WOOLCOCK AJ.:

Predictive nature of Bronchial responsiveness and respiratory symptoms in a one year cohort study of Sydney school children

Eur. Respir. J. – 1993 ; 6: 662 – 669.

167. PEAT JK., GRAY EJ., MELLIS CM., LEEDER SR., WOOLCOCK AJ.:

Differences in airway responsiveness between children and adults living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales

Eur. Resp. J. – 1994 ; 7: 1805-1813.

168. PEAT JK., VAN DEN BERG RH., GREEN WF., MELLIS CM., LEEDER SR., WOOLCOCK AJ.:

Changing prevalence of asthma in Australian children

B.M.G. – 1994 ; 308: 1591-1596.

169. PEAT JK., ALOME CM., XUAN W.:

On Adjusting Measurement of Airway Responsiveness for Lung Size and Airway Calibre

American Journal of Respiratory Care Medicine – 1996 ; 154: 870 - 875

170. PEPYS J.:

Skin testing

Br. J. Hosp. Med. – 1975 ; 14: 412-417.

171. PFEIFER MA., WEINBERG CA., COOK D.:

Differential changes of autonomic nervous system function with age in man

Am. J. Med. – 1983 ; 75: 249-258.

172. PIN I., GIBSON PG., KOLENDOWICZ R.:

Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma

Thorax – 1992 ; 47: 25-9.

173. POLGAR G., PROMADHAT V.:

Pulmonary function testing in children.

Techniques and standards – 1971 : 87 - 212

174. QUANJER PH., STOCKS J., POLGAR G., WISE M., KARLBERG J., BORSBOOM G.:

Compilation of Reference Values for Lung Function

Measurements in Children – 1989 ; 2: 184 - 261

175. RAMSDALE EH., MORRIS MM., ROBERTS RS., HARGREAVE FE.:

Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis

J. Allergy Clin. Immunol. – 1985 ; 75: 573-7.

176. REMES ST., PEKKANEN J., REMES K., SALONEN RO., KORPPI M.:

In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyper responsiveness, and clinical evaluation

Thorax – 2002 ; 57: 120 – 126.

177. RIJCKEN B., SHOUTEN JP., WEISS ST., SPEIZER FE., VAN DER LEND R.:

The relationship of non-specific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample

Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 136: 62-68.

178. RIJCKEN B., SHOUTEN JP., WEISS ST., VAN DER LEND R.:

The association of airways responsiveness to respiratory symptom prevalence and to pulmonary function in a random population sample

Bull. Eur. Physiopathol. Respir. – 1987 ; 23: 391-4.

179. RIJCKEN B., SHOUTEN JP., WEISS ST., SPEIZER FE., VAN DER LEND R.:

The relationship between airway responsiveness to histamine and pulmonary function level in a random population sample

Am. Rev. Resp. Dis. – 1988 ; 137: 826-832.

180. RIJCKEN B., SHOUTEN JP., WEISS ST., MEINESZ AF., VRIES K., VAN DER LEND R.:

The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and asymptomatic subjects: a population – based analysis of various indices of responsiveness

Am. Rev. Resp. Dis. – 1989 ; 140: 615-623.

181. ROBERTSON CF., HEYCOCK E., BISHOP J., NOLAN T., OLINSKY A., PHELAN P.:

Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years

B.M.J. – 1991 ; 302: 1116-1118.

182. ROSENBERG SM., BERRY GT., YANDRASITZ YR., GRUNSTEIN MM.:

Maturation of inositol 1, 4, 5 trisphosphate metabolism in rabbit airway smooth muscle

J. Clin. Invest. – 1991 ; 88: 2032-8.

183. ROSENTHAL M., BAIN SH., CRAMER D., HELMS P., DENISON D., BUSH A., WARNER JO.:

Lung function in white children aged 4 to 19 years: Spirometry

Thorax – 1993 ; 48: 794 - 802

184. RUFFIN RE., ALPERS JH., CROCKETT AJ., HAMILTON R.:

Repeats histamine inhalation tests in asthmatic patients

J. Allergy Clin. Immunol. – 1981 ; 67: 286-9.

185. RYAN G., DOLOVICH MB., ROBERTS RS.:

Standardization of inhaled provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared

Am. Rev. Resp. Dis. – 1981 ; 123: 195-9.

186. RYAN G., DOLOVICH MB., OBMINSKY G.:

Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, p size and method of inhalation

J. Allergy Clin. Immunol. – 1981 ; 67: 156-61.

187. RYAN G., LATIMER KM., DOLOVICH J., HARGREAVE FE.:

Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre

Thorax – 1982 ; 37: 423-9.

188. SALOME CM., PEAT JK., BRITTON WJ., WOOLCOCK AJ.:

Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma

Clinic of Allergy – 1987 ; 17: 271-81.

189. SEARS MR., JONES DT., HOLDAWAY MD., HEWITT CJ., FLANNERY EM.,
HERBISON GP., DA SILVA PA.:

Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand Children

Thorax – 1986 ; 41: 283-289.

190. SEARS MR., HERBISON GP., HOLDAWAY MD., HEWITT CJ., FLANNERY
EM., DA SILVA PA.:

Relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma

Clin. Exp. Allergy – 1989 ; 19: 419-24.

191. SEARS M., BURROWS B., HOLDAWAY MD., HEWITT CJ., FLANNERY EM.,
HERBISON GP.:

Relation between airway responsiveness serum IgE in children with asthma and apparently normal children

New England J. Med. – 1991 ; 325: 1067 – 1071.

192. SEARS MR., BURROWS B., FLANNERY EM., HERBISON GP., HOLDAWAY
MD.:

Atopy in Childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma

Clin. Exp. Allergy – 1993 ; 23: 941-8.

193. SEARS MR., BURROWS B., FLANNERY EM., HERBISON GP., HOLDAWAY MD.:

Atopy in Childhood. II. Relationship to airways responsiveness, hay fever and asthma
Clin. Exp. Allergy – 1993 ; 23: 949-56.

194. SEARS MR., BURROWS B., FLANNERY EM., HERBISON GP., HOLDAWAY MD.:

Atopy in Childhood. III. Relationship with pulmonary function and airway responsiveness
Clin. Exp. Allergy – 1993 ; 23: 957-63.

195. SCOTT SJW., REID JL.:

The effect of age on the responses of human isolated arteries to noradrenaline
Br. J. Clin. Pharmacol. – 1982 ; 13: 237-239.

196. SHERRILL DL., MARTINEZ FD., LEBOWITZ MD.:

Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children
Am. Rev. Resp. Dis. – 1992 ; 145: 1136-1141.

197. SILVA PA.:

The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study: a 15 year longitudinal study
Pediatr. Perinatal Epidemiol. – 1990 ; 4: 96-127.

198. SKOBELOFF E., SPIVEY WH., CLAIR SS., SCHOFFSTALL JM.:

The influence of age and sex on asthma admissions
JAMA – 1992 ; 268: 3437 – 3440.

199. SMITH SA., FASLER JJ.:

Age-related changes in autonomic function: relations with postural hypotension
Age Ageing – 1983 ; 12: 205-210.

200. SPARROW D., O'CONNOR GT., COLTON T., BARRY CL., WEISS ST.:

The relationship of non-specific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function in adults
Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 130: 198-203.

201. SPARROW D., O'CONNOR GT., COLTON T., BARRY CL., WEISS ST.:
The relationship of non-specific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The normative aging study
Am. Rev. Resp. Dis. – 1987 ; 135: 1255-1260.
202. SPARROW D., WEISS ST.:
Airway Responsiveness and atopy in the Development of chronic Lung disease
Raven Press, New York – 1989 ; 1-19.
203. SPARROW MP., MITCHELL HW.:
Contraction of smooth muscle of pig airway tissues from before birth to maturity
J. Appl. Physiol. – 1990 ; 68: 468-77.
204. SPIROPOULOS K., STEVENS J., EIGEN H., SPIROPOULOS A.:
Specificity and sensitivity of methacholine challenge test in children with normal and hyperreactive airways
Acta. Paediatr. Scan. – 1986 ; 75: 737-43.
205. SPORIK R., HOLGATE ST., PLATTS-MILLS TAE., COGSWELL JJ.:
Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood
N. Engl. J. Med. – 1990 ; 323: 502-7.
206. STERK PJ., DANIEL JG., ZAMEL N., HARGREAVE FE.:
Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in no asthmatic subjects
Am. Rev. Resp. Dis. – 1985 ; 132: 272-7.
207. STERK PJ., DANIEL JG., ZAMEL N., HARGREAVE FE.:
Limited maximal airway narrowing in no asthmatic subjects
Am. Rev. Resp. Dis. – 1985 ; 132: 865-70.

208. STICK SM., TURNBULL S., CHUA HL., LANDAU LI., LE SOUEF PN.:

Bronchial responsiveness to histamine in infants and older children

Am. Rev. Resp. Dis. – 1990 ; 142: 1143-1146.

209. STICK SM., ARNOTT J., TURNER DJ., YOUNG S., LANDAU LI., LE SOUEF PN.:

Bronchial responsiveness and lung function in wheezy infants

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 144: 1012-1015.

210. STOCKS J., QUANJER PH.:

Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity

Eur. Respir. J. – 1995 ; 8: 492 – 506.

211. STOCKS J., SLY PD., TEPPER RS., MORGAN WJ.:

Infant respiratory function testing

Wiley-Liss, New york – 1996.

212. STUDNICKA M., FRISHER T., NEUMAN M.:

Determinants of reproducibility of lung function tests in children aged 7 to 10 years

Pediatr. Pulmolol. – 1998 ; 25: 238 – 243.

213. TANAKA DT., GRUNSTEIN MM.:

Maturation of neuromodulatory effect of substance P in rabbit airways

J. Clin. Invest. – 1990 ; 85: 345-50.

214. TASHKIN DP., ALTOSE MD., BLEEKER ER., CONNET JE., KANNER ER., LEE WW., WISE R.:

The lung Health Study Research Group: The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation

Am. Rev. Resp. Dis. – 1992 ; 145: 301- 310.

216. TAUSSING LM., WRIGHT AL., HOLDBERG CJ.:

Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present

J. Allergy Clin. Immunol. – 2003 ; 111: 661 – 675

217.TAYLOR SM., PARE PD., ARMOUR CL., HOGG JC., SCHELLENBERG RR.:

Airway reactivity in chronic obstructive pulmonary disease: failure of in vivo methacholine responsiveness to correlate with cholinergic, adrenergic or nonadrenergic responses in vitro

Am. Rev. Resp. Dis. – 1985 ; 132: 30-35.

218.TEPPER RS.:

Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol

J. Appl. Physiol. – 1987 ; 62: 1155-1159.

219.TEPPER RS., SIMARD S., LUDWIG M., MARTIN JG.:

Comparison of methacholine airway responsiveness and airway smooth muscle in immature and mature rabbits (abstract)

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 143: A131.

220.TEPPER RS.:

Maturation affects the maximal pulmonary response to methacholine in rabbits

Pediatr. Pulmonol. – 1993 ; 16: 48-53.

221.TEPPER RS., STEVENS J., EIGEN H., ROBERT S.:

Heightened Airway Responsiveness in Normal Female Children Compared with Adults

Am. Rev. Resp. Dis. – 1994 ; 149: 678-681.

222.TOELLE BG., PEAT JK, SALOME CM., MELLIS CM., WOOLCOCK AJ.:

Toward a definition of asthma for epidemiology

Am. Rev. Resp. Dis. – 1992 ; 146: 633 - 637

223.TOLLERUD DJ., O'CONNOR GT., SPARROW D., WEISS ST.:

Asthma, hayfever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels

Am. Rev. Resp. Dis. – 1991 ; 144: 776-81.

224.TRIGG CJ., ENNETT B., TOOLEY M., SIBBALD B., D'SOUZA MF., DAVIES RJ.:

A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, age, atopy, and smoking

Thorax – 1990 ; 45: 866-872.

225.TURNER DJ., LANDAU LI., LE SOUEF PN.:

The effect on age on bronchodilator responsiveness

Pediatr. Pulmonol. – 1993 ; 15: 98-104.

226.Université de Nancy – Laboratoire de physiologie :

Exploration fonctionnelle des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires _ 1987

227.US. DEPARTEMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES:

Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma

National Institute of Health Washington. DC. – Publication N° 91 – 3042.

228.VALBERG PA., BRAIN JD., SNEDDON SL., LEMOTT SR.:

Breathing patterns influence aerosol deposition sites in excised dogs lungs

J. Appl. Physiol. – 1982 ; 53: 824-37.

229.VAN DER LENDER R., DE KROON JPM., VEN DER MUELEN GG.:

Possible indicators of endogenous factors in the development of CNSLD

Bronchitis III. Proceedings of the Third International Symposium on Bronchitis – 1970 ; p. 52-70.

230.VERINI M., ROSSI N, DALFINO T., VERROTTI A., DI GIOACCHINO M.,
CHIARELLI F. :

Lack of correlation between clinical patterns of asthma and airway obstruction

Allergy Asthma Proc. – 2001 ;22: 297 - 302

231.VIEGI G., PAOLETTI P., DI PEDE F., PREDILETTO R., FAZZI P., DI PEDE F.:

Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of North Italy

Eur. Respir. J. – 1988 ; 1: 311-318.

232.VILOZNI D., BARKER M., JELLOUSCHEK H., HEIMANN G., BLAU H.:

An interactive computer animated system facilitates spirometry in preschool children

Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002 ; 164: 2200 – 2205.

233.WALDEN SM., BLEECKER ER., CHAHAL K., BRITT EJ., BRITT EJ., MASON P.,
PERMUTT S.:

Effect of alpha-adrenergic blockade on exercise-induced asthma and conditioned cold air

Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 130: 357-362.

234.WANG X., DOCKERY DW., ERCKEY CS., WYPIJ D., FAY ME., FERRIS BG.:

Pulmonary function between 6 and 18 years of age

Ped. Pulm. – 1993 ; 15: 75 – 78.

235.WEISS EB., SEGAL MS.:

Bronchial asthma

Boston MA, Little Brown ; 1976.

236.WEISS ST., TAGER IB., WEISS JW., MUNOZ A., SPEIZER FE., INGRAM RH.:

Airway responsiveness in a population sample of adults and children

Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 129: 898-902.

237.WEISS ST., SPEIZER FE.:

Increased levels of airways responsiveness as a risk factor for development of chronic obstructive lung disease

Chest – 1984 ; 86: 3-4.

238.WEISS T., TOSTESON TD., SEGAL MR., TAGER IB., REDLINE S., SPEIZER FE.:

Effects of asthma on pulmonary function in children

Am. Rev. Respir. Dis. – 1992 ; 145: 58 – 64.

239.WELTY C., WEISS ST., TAGER IB.:

The relationship of airways responsiveness to cold air, cigarette smoking, and atopy to respiratory symptoms and pulmonary function in adults

Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 130: 198-203.

240.WIGGS BR., MORENO R., HOGG JC., HILLIAM C., PARE PD.:

A model of the mechanics of airway narrowing

J. Appl. Physiol. – 1990 ; 69: 849-60.

241.WILSON NM., PHAGOO SB., SILVERMAN M.:

Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds

Arch. Dis. Child. – 1992 ; 67: 491-5.

242.WILSON NM., BRIDGE P., PHAGOO SB., SILVERMANN M.:

The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared

Eur. Respir. J. – 1995: 8: 364 – 370.

243.WILTS M., HOP WC., VAN DE HEYDEN GHC., KERREBUN KF., DE JONGSTE JC.:

Measurement of bronchial responsiveness in young children: comparison of transcutaneous oxygen tension and functional residual capacity during induced bronchoconstriction and dilatation

Pediatr. Pulmol. – 1992 ; 12: 181 – 185.



244.WOOLCOCK AJ., COLMAN MH., JONES MW.:

Atopy and bronchial reactivity in Australian and Melanesian populations

Clin. Allergy – 1978 ; 8: 155-64.

245.WOOLCOCK W.:

Prevalence of respiratory symptoms, bronchial responsiveness and atopy in schoolchildren living in the Villawood area of Sydney

Aust. N.Z. Med. J. – 1988 ; 18: 745-752.

246.WOOLCOCK AJ., SALOME CM., YAN K.:

The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects

Am. Rev. Resp. Dis. – 1984 ; 130: 71-5.

247.WOOLCOCK AJ., PEAT JK., SALOME CM., YAN K., ANDERSON SD.,
SCHOEFFEL RE.:

Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population

Thorax – 1987 ; 42: 361-368.

248.YAN K., SALOME C., WOOLCOCK AJ.:

Rapid method for measurement of bronchial responsiveness

Thorax – 1983 ; 38: 760-765.

249.YOUNG S., LE SOUEF PN., GEELHOED GC., STICK SM., TURNER KJ.,
LANDAU LI.:

The influence of family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy

N. Engl. J. Med. – 1991 ; 324: 1168-1173.

250.ZAMEL N.:

Threshold of Airway response to inhaled methacholine in healthy men and women

J. Appl. Physiol. – 1984 ; 56: 129-132.

VU

NANCY, le **5 juillet 2005**

Le Président de Thèse

Professeur P. MONIN

NANCY, le **10 octobre 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **14 octobre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE:

Les tests d'hyperréactivité bronchique sont habituellement réalisés avec les mêmes doses de méthacholine quelle que soit la taille du sujet, adulte ou enfant. Ces derniers reçoivent une dose trop importante. Le but de cette étude est d'évaluer l'effet de différents paramètres de la fonction respiratoire sur la réactivité bronchique chez 186 enfants de 2.5 à 17 ans. Tous réalisent un test à la méthacholine avec des doses cumulées de 50 jusqu'à 1200 µg ou apparition d'une réponse positive. L'exploration de la fonction respiratoire a été réalisée par la mesure des paramètres de l'expiration forcée (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS)) et la mesure de l'Impédance Thoraco-Pulmonaire par oscillation forcée (Résistance Thoraco-Pulmonaire (Rrs)). A partir des courbes dose-réponse à la méthacholine, la dose provoquant la baisse de 20 % du VEMS (PD VEMS 20) et celle provoquant l'augmentation de 50 % de la Rrs (PD Rrs 50) ont été calculées. Les analyses par régression linéaire pas à pas ont montré que la PD VEMS 20 est corrélée à l'atopie et au DEMM (Débit Expiratoire Maximum Moyen) et la PD Rrs 50 à l'atopie et à la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF).

TITRE EN ANGLAIS: Estimation of the Bronchomotor Response to Methacholine in Children

THESE: MEDECINE GENERALE – ANNEE 2005

MOTS CLES: hyperréactivité bronchique - asthme infantile – spirométrie - oscillations forcées - résistances du système respiratoire – test à la méthacholine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de NANCY

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY cedex
