



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

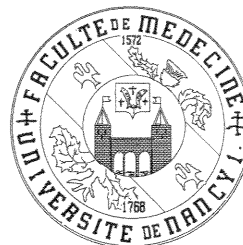
LIENS

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>



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

***RÉPONSE DES VOIES AÉRIENNES À LA MÉTHACHOLINE CHEZ
L'ENFANT D'ÂGE PRÉSCOLAIRE PAR LA MÉTHODE DES
OSCILLATIONS FORCÉES :
ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE***

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI
POINCARÉ DE NANCY I**

présenté par

Nathalie LOOS

née le 21 Mars 1971 à Thionville - FRANCE

Directeur de thèse :

Mr François MARCHAL

Examineurs :

Mr Jean François STOLTZ

Rapporteurs :

Mr Pierre MONIN

Mr Jacques RÉGNARD

Mme Claude GAULTIER

Mr Hubert LORINO

Mr Dominic MACLEOD

REMERCIEMENTS

Le travail présenté dans cette thèse a été effectué au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy ainsi qu'au Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de Nancy. Il a été rendu possible grâce à une bourse de fonds de thèse, alimentée en partie par : l'Association des Chefs de Service du CHU de Nancy, l'Association pour le Progrès de la Recherche Respiratoire, les Laboratoires GlaxoWellcome, le Laboratoire de Physiologie.

J'adresse mes remerciements à :

Monsieur le Docteur François MARCHAL, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour avoir dirigé ces années de Doctorat dans tous ses aspects. Nous tenons particulièrement à féliciter sa grande disponibilité. Nous lui exprimons ici notre profond respect.

Monsieur le Docteur Jacques REGNARD, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier ainsi qu'à Monsieur Hubert LORINO, Directeur de Recherche à l'INSERM, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de la thèse. Nous sommes honorés de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Monsieur le Docteur Jean-François STOLTZ, Professeur d'Hématologie, Praticien Hospitalier, pour m'avoir permis de suivre mon cursus universitaire en troisième cycle et pour avoir accepté de juger mes travaux de recherche. Nous lui portons le plus grand respect.

Monsieur le Docteur René PESLIN, Directeur de Recherche INSERM, pour ses conseils méthodologiques et rédactionnels, pour avoir élaborer les programmes informatiques. Nous lui exprimons notre profonde admiration.

Madame le Docteur Claude GAULTIER, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour avoir accepté mon invitation et la lecture de ce mémoire. Nous en sommes très honorés.

Monsieur le Docteur Jean-Pierre CRANCE, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour son accueil aux Laboratoires de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques. Nous lui exprimons notre respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Pierre MONIN, Professeur de Pédiatrie, Praticien Hospitalier, pour ses encouragements. Nous lui exprimons notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur Philippe HAOUZI, Professeur de Physiologie, Praticien Hospitalier, pour ses critiques toujours constructives et ses conseils rédactionnels. Nous lui exprimons notre gratitude.

Monsieur le Docteur Dominic MACLEOD, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Nous lui adressons nos remerciements les plus sincères.

Au personnel de l'INSERM U14 de Physio-Pathologie Respiratoire de Nancy :
Monsieur Claude DUVIVIER, Ingénieur, et Madame Claudia GALLINA, Ingénieur en Informatique, pour leurs multiples interventions dans le domaine électro-informatique. Nous saluons leur ingéniosité et leur simplicité. Nous leur témoignons notre reconnaissance.

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

Mesdames Françoise BEBON, Claude CHONÉ, Marie-Thérèse DIDIER, Francine FORTIN, Odile LACOMME et Sylvie MÉLINE. Nous les remercions pour leur aide technique et leur exprimons toute notre sympathie.

Au personnel du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy :
Madame Noëlle BERTIN, Mademoiselle Christelle CREUSAT et Madame Françoise LORRAIN pour leur aide administrative,
Monsieur Bernard CHALON pour son aide précieuse dans le traitement informatique des données,
Monsieur Gérard COLIN, pour sa dextérité manuelle, et en particulier pour avoir élaboré des pièces pour le protocole,
Monsieur Jérôme BEYREND pour s'être soigneusement occupé et avec beaucoup de gentillesse, des animaux de l'étude.
Nous exprimons à tous notre plus grande gratitude.

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

BD : bronchodual

BTPS : conditions de température du corps, de pression barométrique et de saturation en vapeur d'eau

C : compliance pulmonaire

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

,E : expiration

E : élastance apparente du poumon

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

f : fréquence respiratoire

fech : fréquence d'échantillonnage

fos : fréquence d'oscillation

ϕ : angle de phase

HRB : hyperréactivité bronchique

,I : inspiration

I : inertance

Im : partie imaginaire de l'impédance respiratoire

j : nombre imaginaire

K1 : résistance à débit nul et à volume constant

K2 : coefficient reflétant les variations de la résistance avec le débit

K3 : coefficient reflétant les variations de la résistance avec le volume

Mch : méthacholine

P : pression

PDmax : dose de Mch provoquant une réponse maximale des voies aériennes

R : résistance

Re : partie réelle de l'impédance respiratoire

RLM : régression linéaire multiple

rs : système respiratoire

rslo : voies aériennes inférieures

t : temps

uaw : voies aériennes supérieures

V : volume pulmonaire

VT : volume courant

V' : débit ventilatoire

V'' : accélération

VEMS : volume maximal expiré pendant la première seconde

ω : vitesse angulaire

X : réactance

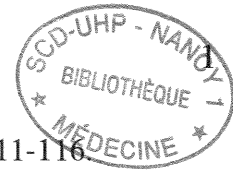
Z : impédance

SOMMAIRE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	1
BIBLIOGRAPHIE	12
INTRODUCTION	
• Epidémiologie de l'asthme infantile	18
• Morbidité-Facteurs	18
• Particularités de l'asthme et de l'H.R.B. chez l'enfant	19
• Mise en évidence de l'H.R.B. chez l'enfant	20
• Objectifs	22
PREMIÈRE PARTIE : ETAT DE LA QUESTION	
I. <u>Bronchoconstriction et contraction réflexe des voies aériennes supérieures</u>	24
IA. Données expérimentales chez l'animal	24
IB. Données expérimentales chez l'homme	25
IB1. Chez le sujet normal	25
IB2. Chez le sujet obstructif	26
IC. Rôle physiologique des voies aériennes supérieures	26
II. <u>Les oscillations forcées</u>	28
IIA. Principe	28
IIB. Signification	30
IIB1. La résistance	30
IIB2. Modélisation des variations de Rrs	30
IIB3. La réactance	34
DEUXIÈME PARTIE : ETUDES PERSONNELLES	
I. <u>Etude chez l'enfant d'âge préscolaire</u>	
IA. Matériel et méthodes	37
IA1. Population étudiée	37
IA2. Système des oscillations forcées	39
IA3. Mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle	44
IA4. Test de provocation bronchique	46
IA5. Protocole	47
IA6. Statistiques	47

IB. Résultats	48
IB1. Description de Rrs	48
IB2. Description de Xrs	52
IC. Discussion	55
 II. <u>Etude chez le chat</u>	
IIA. Matériel et méthodes	59
IIA1. Préparation de l'animal	59
IIA2. Système des oscillations forcées	59
IIA3. Test de provocation bronchique	61
IIA4. Protocole	62
IIA5. Traitement des signaux et analyse des données	63
IIA6. Exploitation des données et modélisation	63
IIB. Résultats	64
IIB1. Bilan des réponses à la Mch	64
IIB2. Description de la réponse des voies aériennes inférieures	65
IIB3. Description de la réponse des voies aériennes supérieures	72
IIB4. Contribution des voies aériennes supérieures dans la réponse du système respiratoire à la Mch	77
IIC. Discussion	81
 CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES	86
 ANNEXES	89

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



1. Dutau G. (1996). L'asthme de l'enfant. *Rev Pneumol Clin*; 52: 111-116.
2. Roybet D., Razafimahefa B., Chamouilli J.M., Pierron H. (1996). *Lyon Méditerranée Médical-Médecine du Sud-Est*; 22: 2119-2122.
3. Morgan W.J., Martinez F.D. (1992). Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am*; 39: 1185-1203.
4. Weiss S.T., Tosteson T.D., Segal M.R., Tager I.B., Redline S., Speizer F.E. (1992). Effects of asthma on pulmonary function in children. *Am Rev Respir Dis*; 145: 58-64.
5. Luyt D.K., Burton P.R., Simpson H. (1993). Natural history, wheeze and asthma in preschool children. *Proc Paediatr Respir Dis Oslo*; 48.
6. Momas I., Dartiguenave C., Fauroux B., Bourdais M., Poinsard R., Grimfeld A., Just J. (1998). Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol*; 26: 106-112.
7. Pattemore P.K., Asher M.I., Harrison A.C., Mitchell E.A., Rea H.H., Stewart A.W. (1989). Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness in New Zealand schoolchildren. *Thorax*; 44: 168-176.
8. Turner K.J., Dowse G.K., Stewart G.A., Alpers M.P. (1986). Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J Allergy Clin Immunol*; 77: 558-566.
9. Buhr W., Jörres R., Knapp M., Berdel D. (1990). Diagnostic value of body plethysmographic parameters in healthy and asthmatic young children is not influenced by breathing frequency. *Pediatr Pulmonol*; 8: 23-28.
10. Carlsen K.H. (1994). Epidemiology of childhood asthma. *Eur Respir Rev*; 4: 5-9.
11. Lenney W., Wells N.E.J., O'Neill B.A. (1994). The burden of paediatric asthma. *Eur Respir Rev*; 4: 49-62.
12. Bousquet J., Michel F.B. (1988). Food allergy and asthma. *Ann Allergy*; 61: 70-74.

13. Novembre E., de Martino M., Vierucci A. (1988). Foods and respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 81: 1059-1065.
14. Platts-Mills T.A.E., Vervloet D., Thomas W.R., Aalberse R.C., Chapman M.D. (1997). Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol*; 100: S1-S24.
15. Koenig J.Q., Covert D.S., Marshall S.G., Van Belle G., Pierson W.E. (1987). The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and in asthmatic adolescents. *Am Rev Respir Dis*; 136: 1152-1157.
16. Sandström T. (1995). Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. (1995). *Eur Respir J*; 8: 976-995.
17. Mohsenin V. (1987). Effect of vitamin C on NO₂-induced airway hyperresponsiveness in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*; 136: 1408-1411.
18. Lewis S., Richards D., Bynner J., Butler N., Britton J. (1995). Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*; 8: 349-356.
19. Murray A.B., Morrison B.J. (1993). The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol*; 91: 102-110.
20. Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D., Castile R.G., Bronwn R.W., Weiss S.T., Speizer F.E. (1993). Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis*; 147: 811-817.
21. Weitzman M., Gortmaker S., Walker D.K., Sobol A. (1990). Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*; 85: 505-511.
22. American Thoracic Society (1987). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis*; 136, 225-244.
23. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.L. (1993). Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J*; 6: 53-83.

24. Mochizuki H., Shigeta M., Kato M., Maeda S., Shimizu T., Mirokawa A. (1995). Age-related changes in bronchial hyperreactivity to methacholine in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*; 152: 906-910.
25. Montgomery G.L., Tepper R.S. (1990). Changes in airway reactivity with age in normal infants and young children. *Am Rev Respir Dis*; 142: 1372-1376.
26. Tepper R.S. (1987). Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol. *J Appl Physiol*; 62: 1155-1159.
27. Stick S.M., Turnbull S., Chua H.L., Landau L.I., Lesouëf P.N. (1990). Bronchial responsiveness to histamine in infants and older children. *Am Rev Respir Dis*; 142: 1143-1146.
28. Sparrow M.P., Mitchell H.W. (1990). Contraction of smooth muscle of pig airway tissues from before birth to maturity. *J Appl Physiol*; 68: 468-477.
29. Tepper R.S., Kisling J., Brearton L. (1993). Maturation affects the maximal pulmonary response to methacholine in rabbits. *Pediatr Pulmonol*; 16: 48-53.
30. Tepper R.S., Stevens J., Eigen H. (1994). Heightened airway responsiveness in normal female children compared with adults. *Am J Respir Crit Care Med*; 149: 678-681.
31. Lesouëf P.N., Geelhoed G.C., Turner D.J., Morgan S.E.G., Landau L.I. (1989). Response of normal infants to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis*; 139: 62-65.
32. Mead J., Turner J.M., Macklem P.T., Little J.B. (1967). Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol*; 22: 95-108.
33. Clément J., Stanescu D.C., Van de Woestijne K.P. (1973). Glottis opening and effort-dependent part of the isovolume pressure-flow curves. *J Appl Physiol*; 34: 18-22.
34. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*; 6: 5-40.
35. Kanengiser S., Dozor A.J. (1994). Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol*; 18: 144-149.

36. Desager K.N., Marchal F., van de Woestijne K.P. (1996). Forced oscillation technique. In: *Infant respiratory function testing*, Stocks J., Sly P.D., Tepper R.S., Wayne J., eds: 355-378.
37. Marchal F., Loos N. (1997). Respiratory oscillation mechanics in infants and preschool children. In: *The European Respiratory Monograph "New diagnostic techniques in paediatric respiratory medicine"*. M. Zach, K.H. Carlsen, J.O. Warner, F.H. Sennhauser, eds: 58-88.
38. Brown I.G., Zamel N., Hoffstein V. (1986). Pharyngeal and glottic changes following methacholine challenge in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Resp*; 22: 251-256.
39. England S.J., Ho V., Zamel N. (1985). Laryngeal constriction in normal humans during experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol*; 58: 352-356.
40. Higenbottam T. (1980). Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol*; 49: 403-407.
41. Brancatisano T., Collett P.W., Engel L.A. (1983). Respiratory movements of the vocal cords. *J Appl Physiol*; 54: 1269-1276.
42. Collett P.W., Brancatisano T., Engel L.A. (1983). Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis*; 128: 719-723.
43. Higenbottam T., Payne J. (1982). Glottis narrowing in lung disease. *Am Rev Respir Dis*; 125: 746-750.
44. Jammes Y., Davies A., Widdicombe J.G. (1985). Tracheobronchial and laryngeal responses to hypercapnia, histamine and capsaicin in dogs. *Bull Eur Physiopathol Resp*; 21: 515-520.
45. Stransky A., Szereda-Przestaszewska M., Widdicombe J.G. (1973). The effects of lung reflexes on laryngeal resistance and motoneurone discharge. *J Physiol*; 231: 417-438.
46. Szereda-Przestaszewska M., Stransky A. (1972). The effect of changes in bronchial calibre on upper airway calibre. *Bull Physiopathol Resp*; 8: 453-456.

47. Bouaziz N., Beyaert C., Gauthier R., Monin P., Peslin R., Marchal F. (1996). Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr Pulmonol*; 22: 7-13.
48. Balassy Z., Mishima M., Bates J.H.T. (1995). Changes in regional lung impedance after intravenous histamine bolus in dogs: effects of lung volume. *J Appl Physiol*; 78: 875-880.
49. Bates J.H.T., Lauzon A.M., Dechman G.S., Maksym G.N., Schuessler T.F. (1994). Temporal dynamics of pulmonary response to intravenous histamine in dogs: effects of dose and lung volume. *J Appl Physiol*; 76: 616-626.
50. Drazen J.M., Loring S.H., Jackson A.C., Snapper J.R., Ingram R.H. (1979). Effects of volume history on airway changes induced by histamine or vagal stimulation. *J Appl Physiol*; 47: 657-665.
51. Loring S.H., Ingram R.H., Drazen J.M. (1981). Effects of lung inflation on airway and tissue responses to aerosol histamine. *J Appl Physiol*; 51: 806-811.
52. Ludwig M.S., Dreshaj I., Solway J., Munoz A., Ingram R.H. (1987). Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol*; 62: 807-815.
53. Nagase T., Ito T., Yanai M., Martin J.G., Ludwig M.S. (1993). Responsiveness of and interactions between airways and tissue in guinea pigs during induced constriction. *J Appl Physiol*; 74: 2848-2854.
54. Nagase T., Fukuchi Y., Teramoto S., Matsuse T., Orimo H. (1994). Mechanical interdependence in relation to age: effects of lung volume on airway resistance in rats. *J Appl Physiol*; 77: 1172-1177.
55. Lisboa C., Jardim J., Angus E., Macklem P.T. (1980). Is extrathoracic airway obstruction important in asthma ? *Am Rev Respir Dis*; 122: 115-121.
56. Ferris B.G., Mead J., Opie L.H. (1964). Partitioning of respiratory flow resistance in man. *J Appl Physiol*; 19: 653-658.
57. Blide R.W., Kerr H.D., Spicer W.S. (1964). Measurement of upper and lower airway resistance and conductance in man. *J Appl Physiol*; 19: 1059-1069.

58. Shindoh C., Sekizawa K., Hida W., Sasaki H., Takishima T. (1985). Upper airway response during bronchoprovocation and asthma attack. *Am Rev Respir Dis*; 132: 671-678.
59. Dubois A.B., Brody A.W., Lewis D.H., Burgess F. (1956). Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*; 8: 587-594.
60. Rohrer F. (1915). Der strömungswiderstand in den menschlichen atemwegen und der unregelmässigen verzweigung des bronchialsystems auf den atmungsverlauf in verschiedenen lungenberizken. *Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*; 162: 225-299.
61. Dubois A.B. (1964). Resistance to breathing. In: Fenn W.O., Rahn H., eds. *Handbook of Physiology - Respiration I*, 16: 451-462.
62. Lutchen K.R., Suki B., Zhang Q., Petak F., Daroczy B., Hantos Z. (1994). Airway and tissue mechanics during physiological breathing and bronchoconstriction in dogs. *J Appl Physiol*; 77: 373-385.
63. Kappos A.D., Rodarte J.R., Lai-Fook S.J. (1981). Frequency dependence and partitioning of respiratory impedance in dogs. *J Appl Physiol*; 51: 621-629.
64. Belaguid A., Marchal F., Mazurek H., Hascoet J.M., Peslin R. (1993). Low-frequency vs. high-frequency respiratory mechanics after methacholine challenge in artificially ventilated rabbits. *Pediatr Pulmonol*; 16: 297-302.
65. Hubmayr R.D., Hill M.J., Wilson T.A. (1996). Nonuniform expansion of constricted dog lungs. *J Appl Physiol*; 80: 522-530.
66. Lutchen K.R., Jackson A.C. (1990). Effects of tidal volume and methacholine on low-frequency total respiratory impedance in dogs. *J Appl Physiol*; 68: 2128-2138.
67. Lutchen K.R., Hantos Z., Petak F., Adamicza A., Suki B. (1996). Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol*; 80: 1841-1849.
68. Mitzner W., Blosser S., Yager D., Wagner E. (1992). Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J Appl Physiol*; 72: 158-167.

69. Mazurek H., Willim G., Marchal F., Haluska J., Tomalak W. (2000). Input respiratory impedance measured by head generator in preschool children. *Eur Respir J*; sous presse
70. Van de Woestijne K.P., Desager K.N., Duiverman E.J., Marchal F. (1994). Recommendations for measurement of respiratory input impedance by means of the forced oscillation method. *Eur Respir J*; 4: 235-237.
71. Peslin R., Jardin P., Duvivier C., Begin P. (1984). In-phase rejection requirements for measuring respiratory input impedance. *J Appl Physiol*; 56: 804-809.
72. Iwatsubo Y., Lorino H., Hubert C., Duvivier C., Peslin R., Pham Q.T., Moreau T., Hosselet J.J., Brochard P. (1994). Measurement of respiratory impedance by forced oscillation: comparison of the standard and head generator methods. *Eur Respir J*; 7:901-906.
73. Peslin R., Duvivier C., Gallina C., Cervantes P. (1985). Upper airway artifact in respiratory impedance measurements. *Am Rev Respir Dis*; 132: 712-714.
74. Peslin R., Duvivier C. (1985). Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J Appl Physiol*; 59: 1790-1795.
75. Marchal F., Haouzi P., Peslin R., Duvivier C., Gallina C. (1992). Mechanical properties of the upper airway wall in children and their influence on respiratory impedance measurements. *Pediatr Pulmonol*; 13: 28-33.
76. Peslin R., Marchal F., Duvivier C., Ying Y., Gallina C. (1991). Evaluation of a modified head generator for respiratory impedance measurements. *Eur Respir Rev*; 1: 140-145.
77. Marchal F., Peslin R., Duvivier C., Gallina C., Crance J.P. (1989). Measurement of ventilatory mechanical impedance in infants using a head pressure generator. *Pediatr Pulmonol*; 7: 209-216.
78. Cauberghs M., Van de Woestijne K.P. (1989). Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements. *J Appl Physiol*; 66: 2274-2279.

79. Marchal F., Mazurek H., Habib M., Duvivier C., Derelle J., Peslin R. (1994). Input respiratory impedance to estimate airway hyperreactivity in children: standard method versus head generator. *Eur Respir J*; 7: 601-607.
80. Cauberghs M., Van de Woestijne K.P. (1992). Changes of respiratory input impedance during breathing in humans. *J Appl Physiol*; 73: 2355-2362.
81. Baier H., Wanner A., Zarzecki S., Sackner M.A. (1977). Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *J Appl Physiol*; 43: 603-611.
82. Barnas G.M., Mills P.J., Mackenzie C.F., Ashby M., Sexton W.L., Imle P.C., Wilson P.D. (1991). Dependencies of respiratory system resistance and elastance on amplitude and frequency in the normal range of breathing. *Am Rev Respir Dis*; 143: 240-244.
83. Peslin R., Ying Y., Gallina C., Duvivier C. (1992). Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *Eur Respir J*; 5: 86-92.
84. Tomalak W., Peslin R., Duvivier C. (1998). Variations in airways impedance during respiratory cycle derived from combined measurements of input and transfer impedances. *Eur Respir J*; 12: 1436-1441.
85. Peslin R., Duvivier C. (1998). Partitioning of airway and respiratory tissue mechanical impedances by body plethysmography. *J Appl Physiol*; 84: 553-561.
86. Tomalak W., Peslin R., Duvivier C. (1997). Respiratory tissue properties derived from flow transfer function in healthy humans. *J Appl Physiol*; 82: 1098-1106.
87. Oostveen E., Peslin R., Gallina C., Zwart A. (1989). Flow and volume dependence of respiratory mechanical properties studied by forced oscillation. *J Appl Physiol*; 67: 2212-2218.
88. Lorino A.M., Hamoudi K., Lofaso F., Dahan E., Mariette C., Harf A., Lorino H. (1999). Effects of continuous negative airway pressure on lung volume and respiratory resistance. *J Appl Physiol*; 87: 605-610.
89. Stocks J., Thomson A., Wong C., Silverman M. (1985). Pressure-flow curves in infancy. *Pediatr Pulmonol*; 1: 33-40.

90. Beardsmore C.S., Maayan C., Bar-Yishay E., Godfrey S. (1985). Flow-pressure looping during plethysmography in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol*; 1: 27-32.
91. Petak F., Hayden M.J., Hantos Z., Sly P.D. (1997). Volume dependence of respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*; 156: 1172-1177.
92. Davidson R.N., Hayward L., Pounsford J.C., Saunders K.B. (1986). Lung function and within-breath changes in resistance in patients who have had a laryngectomy. *Quart J Med*; 60: 753-762.
93. Mazurek H., Haouzi P., Belaguid A., Marchal F. (1995). Persistent increased lung response to methacholine after normobaric hyperoxia in rabbits. *Respir Physiol*; 99:199-204.
94. Romero P.V., Robatto F.M., Simard S., Ludwig M.S. (1992). Lung tissue behavior during methacholine challenge in rabbits in vivo. *J Appl Physiol*; 73: 207-212.
95. Sly P.D., Brown K.A., Bates J.H.T., Macklem P.T., Milic-Emili J., Martin J.G. (1988). Effect of lung volume on interrupter resistance in cats challenged with methacholine. *J Appl Physiol*; 64: 360-366.
96. Blaber L.C., Fryer A.D., MacLagan J. (1985). Neuronal muscarinic receptors attenuate vagally-induced contraction of feline bronchial smooth muscle. *Br J Pharmac*; 86: 723-728.
97. Engel S. The respiratory tissue of the cat. (1959). *Acta Anat*; 36: 234-239.
98. Bellofiore S., Di Maria G.U., Martin J.G. (1987). Changes in upper and lower airway resistance after inhalation of antigen in sensitized rats. *Am Rev Respir Dis*; 136: 363-368.
99. Hirshman C.A., Downes H. (1981). Basenji-Greyhound dog model of asthma: influence of atropine on antigen-induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol*; 50: 761-765.
100. Severinghaus J.W., Stupfel M. (1955). Respiratory dead space increase following atropine in man, and atropine, vagal or ganglionic blockade and hypothermia in dogs. *J Appl Physiol*; 8: 81-87.

101. Widdicombe J.G., Kent D.C., Nadel J.A. (1962). Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of dust. *J Appl Physiol*; 17: 613-616.
102. Di Maria G.U., Wang C.G., Bates J.H.T., Guttman R., Martin J.G. (1987). Partitioning of airway responses to inhaled methacholine in the rat. *J Appl Physiol*; 62: 1317-1323.
103. Suki B., Zhang Q., Lutchen K.R. (1995). Relationship between frequency and amplitude dependence in the lung: a nonlinear block-structured modeling approach. *J Appl Physiol*; 79: 660-671.
104. Romero P.V., Rodriguez B., Lopez-Aguilar J., Manresa F. (1998). Parallel airways inhomogeneity and lung tissue mechanics in transition to constricted state in rabbits. *J Appl Physiol*; 84: 1040-1047.
105. Hantos Z., Adamicza A., Govaerts E., Daroczy B. (1992). Mechanical impedances of lungs and chest wall in the cat. *J Appl Physiol*; 73: 427-433.
106. Petak F., Hantos Z., Adamicza A., Daroczy B. (1993). Partitioning of pulmonary impedance: modeling vs. alveolar capsule approach. *J Appl Physiol*; 75: 513-521.
107. Vassiliou M., Peslin R., Saunier C., Duvivier C. (1996). Expiratory flow limitation during mechanical ventilation detected by the forced oscillation method. *Eur Respir J*; 9: 779-786.
108. Bartlett D., Remmers J.E., Gautier H. (1973). Laryngeal regulation of respiratory airflow. *Respir Physiol*; 18: 194-204.
109. Martin S.E., Mathur R., Marshall I., Douglas N.J. (1997). The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J*; 10: 2087-2090.
110. Fouke J.M., Strohl K.P. (1987). Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol*; 63: 375-380.
111. Reed W.R., Roberts J.L., Thach B.T. (1985). Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. *J Appl Physiol*; 58: 635-644.
112. Spann R.W., Hyatt R.E. (1971). Factors affecting upper airway resistance in conscious man. *J Appl Physiol*; 31: 708-712.

113. Xu L.J., Sapienza S., Du T., Wasserman S., Martin J.G. (1992). Comparison of upper and lower airway responses of two sensitized rat strains to inhaled antigen. *J Appl Physiol*; 73: 1608-1613.
114. Stanescu D.C., Pattijn J., Clément J., Van de Woestijne K.P. (1972). Glottis opening and airway resistance. *J Appl Physiol*; 32: 460-466.
- American Thoracic Society (1995). Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*; 152: 1107-1136.

BIBLIOGRAPHIE

Avital A., Bar-Yishay E., Springer C., Godfrey S. (1988). Bronchial provocation tests in young children using tracheal auscultation. *J Pediatr*; 112: 591-594.

Baier H., Wanner A., Zarzecki S., Sackner M.A. (1977). Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *J Appl Physiol*; 43: 603-611.

Bates J.H.T., Sly P.D., Kochi T., Martin J.G. (1987). The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance. *Respir Physiol*; 70: 301-312.

Beck R., Dickson U., Montgomery M.D., Mitchell I. (1992). Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis. *Chest*; 102: 759-763.

Berengo A., Cutillo A. (1960). Single-breath analysis of carbon dioxide concentration records. *J Appl Physiol*; 16: 522-530.

Bisgaard H., Klug B. (1995). Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J*; 8: 2067-2075.

Brancatisano T.P., Dodd D.S., Collett P.W., Engel L.A. (1985). Effect of expiratory loading on glottic dimensions in humans. *J Appl Physiol*; 58: 605-611.

Brusasco V., Warner D.O., Beck K.C., Rodarte J.R., Rehder K. (1989). Partitioning of pulmonary resistance in dogs: effect of tidal volume and frequency. *J Appl Physiol*; 66: 1190-1196.

Carter E.R., Stecenko A.A., Pollock B.H., Jaeger M.J. (1994). Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol*; 17: 211-217.

Chowienczyk P.J., Lawson C.P., Lane S., Johnson R., Wilson N., Silverman M., Cochrane G.M. (1991). A flow interruption device for measurement of airway resistance. *Eur Respir J*; 4: 623-628.

Clough J.B., Williams J.D., Holgate S.T. (1991). 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*; 143: 755-760.

Dab I., Alexander K. (1976). A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res*; 10: 996-999.

Delacourt C. (1998). Mesure des résistances par oscillations forcées chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*; 38: 753-755.

Desager K.N., Buhr W., Willemen M., Van Bever H.P., De Backer W., Vermeire P.A., Landser F.J. (1991). Measurement of total respiratory impedance in infants by the forced oscillation technique. *J Appl Physiol*; 71: 770-776.

Dixon M., Szereda-Przestaszewska M., Widdicombe J.G., Wise J.C.M. (1974). Studies on laryngeal calibre during stimulation of peripheral and central chemoreceptors, pneumothorax and increased respiratory loads. *J Physiol*; 239: 347-363.

Duvivier C., Peslin R., Wendling F., Felicio Da Silva J., Gremillet F., Gallina C., Navajas D. (1990). Mesure de l'impédance thoraco-pulmonaire par oscillations forcées. Présentation d'un appareil. *Innov Tech Biol Med*; 11 : 381-399.

Fouke J.M., Teeter J.P., Strohl K.P. (1986). Pressure-volume behavior of the upper airway. *J Appl Physiol*; 61: 912-918.

Fuller S.D., Freed A.N. (1995). Partitioning of pulmonary function in rabbits during cholinergic stimulation. *J Appl Physiol*; 78: 1242-1249.

Hammer J., Newth C.J.L. (1996). Effort and volume dependence of forced-deflation flow-volume relationships in intubated infants. *J Appl Physiol*; 81: 345-350.

Hanrahan J.P., Brown R.W., Carey V.J., Castile R.G., Speizer F.E., Tager I.B. (1996). Passive respiratory mechanics in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med*; 154: 670-680.

Hantos Z., Daroczy B., Csendes T., Suki B., Nagy S. (1990). Modeling of low-frequency pulmonary impedance in dogs. *J Appl Physiol*; 68: 849-860.

Hantos Z., Daroczy B., Gyurkovits K. (1985). Total respiratory impedance in healthy children. *Pediatr Pulmonol*; 1: 91-98.

Hoffstein V., Fredberg J.J. (1991). The acoustic reflection technique for non-invasive assessment of upper airway area. *Eur Respir J*; 4: 602-611.

Holmgren D., Engström I., Bjure J., Sixt R., Aberg N. (1993). Respiratory resistance and transcutaneous PO₂ during histamine provocation in children with bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol*; 15: 168-174.

Hordvik N.L., König P., Morris D.A., Kreutz C., Pimmel R.L. (1985). Normal values for forced oscillatory respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol*; 1: 145-148.

James A.L., Paré P.D., Hogg J.C. (1989). The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis*; 139: 242-246.

Jiang T., Cauberghs M., Van de Woestijne K.P. (1987). Resistance and reactance of the excised human larynx, trachea, and main bronchi. *J Appl Physiol*; 63: 1788-1795.

Kuna S.T., Vanoye C.R. (1997). Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in decerebrate cats. *J Appl Physiol*; 83: 1588-1594.

Lesouëf P.N., Sears M.R., Sherrill D. (1995). The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med*; 152: 576-579.

Liistro G., Stanescu D., Rodenstein D., Veriter C. (1989). Reassessment of the interruption technique for measuring flow resistance in humans. *J Appl Physiol*; 67: 933-937.

Lorino A.M., Lofaso F., Duizabo D., Zerah F., Goldenberg F., Pia D'Ortho M., Harf A., Lorino H. (1998). Respiratory resistive impedance as an index of airway obstruction during nasal continuous positive airway pressure titration. *Am J Respir Crit Care Med*; 158: 1465-1470.

Malmberg L.P., Sorva R., Sovijärvi A.R.A. (1994). Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*; 18: 170-177.

Mazurek H., Haouzi P., Belaguid A., Marchal F. (1995). Persistent increased lung response to methacholine after normobaric hyperoxia in rabbits. *Respir Physiol*; 99: 199-204.

Mead J. (1969). Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs. *J Appl Physiol*; 26: 670-673.

Mead J., Whittenberger J.L. (1954). Evaluation of airway interruption technique as a method for measuring pulmonary air-flow resistance. *J Appl Physiol*; 6: 408-416.

Michel F.B. (1992). Composante immuno-allergique de l'asthme. Sandoz Editions, ch. 1: 75-98.

Mochizuki H., Ohki Y., Nako Y., Morikawa A. (1998). Transcutaneous oxygen tension measurements during methacholine challenge of prematurity in infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*; 25: 338-342.

Moreno R.H., Hogg J.C., Paré P.D. (1986). Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis*; 133: 1171-1180.

Olson L.G., Fouke J.M., Hoekje P., Strohl K.P. (1988) A biomechanical view of upper airway function. In: Mathew O.P., Sant'Ambrogio G., eds. *Lung Biology in Health and Disease*, Dekker Press, 35, 359-517.

Olson D.E., Iliff L.D., Sudlow M.F. (1972). Some aspects of the physics of flow in the central airways. *Bull Physiopathol Resp*; 8: 391-408.

Oswald-Mammoser M., Llerena C., Speich J.P., Donato L., Lonsdorfer J. (1997). Measurements of respiratory system resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*; 24: 78-85.

Pattemore P.K., Asher M.I., Harrison A.C., Mitchell E.A., Rea H.H., Stewart A.W. (1990). The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*; 142: 549-554.

Peslin R. (1986). Méthodes de mesure de l'impédance respiratoire totale par oscillations forcées. *Bull Eur Physiopathol Respir*; 22: 621-631.

Peslin R., Duvivier C., Vassiliou M., Gallina C. (1995). Thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol*; 79: 1958-1965.

Peslin R., Farré R., Rotger M., Navajas D. (1996). Effect of expiratory flow limitation on respiratory mechanical impedance: a model study. *J Appl Physiol*; 81: 2399-2406.

Peslin R., Gallina C., Teculescu D., Pham Q.T. (1987). Respiratory input and transfer impedances in children 9-13 years old. *Bull Eur Physiopathol Respir*; 23: 107-112.

Peslin R., Hixon T., Mead J. (1971). Variations des résistances thoraco-pulmonaires au cours du cycle ventilatoire étudiées par méthode d'oscillation. *Bull Physiopathol Resp*; 7: 173-186.

Phagoo S.B., Wilson N.M., Silverman M. (1992). Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension. *Thorax*; 47: 804-808.

Reinert P. (1994). L'asthme, le VRS et les autres virus. *Lyon Méditerranée Médical - Médecine du Sud-Est*; 30: 1554-1556.

Simon B.A., Tsuzaki K., Venegas J.G. (1995). Ventilation distribution and regional lung impedance during partial unilateral bronchial obstruction. *J Appl Physiol*; 78: 663-669.

Sly P.D., Hayden M.J., Petak F., Hantos Z. (1996). Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*; 154: 161-166.

Smith P.G., Falahat A., Carlo W.A. (1992). Measurement of interrupter resistance in rabbits exposed to methacholine aerosols. *J Appl Physiol*; 72: 2454-2457.

Solymar L., Landser F.J., Duiverman E. (1989). Measurement of resistance with the forced oscillation technique. *Eur Respir J*; 2: 150s-153s.

Sprickelman A.B., Grol M.H., Lourens M.S., Gerritsen J., Heymans H.S.A., van Aalderen W.M.C. (1996). Use of tracheal auscultation for the assessment of bronchial responsiveness in asthmatic children. *Thorax*; 51: 317-319.

Stanescu D., Moavero N.E., Veriter C., Brasseur L. (1979). Frequency dependence of respiratory resistance in healthy children. *J Appl Physiol*; 47: 268-272.

Stanescu D.C., Rodenstein D.O. (1986). La pléthysmographie corporelle. *Rev Mal Respir*; 3: 333-340.

Strohl K.P., Gottfried S.B., Van de Graaff W., Wood R.E., Fouke J.M. (1986). Effects of sodium cyanide and nicotine on upper airway resistance in anesthetized dogs. *Respir Physiol*; 63: 161-175.

Suki B., Petak F., Adamicza A., Hantos Z., Lutchen K.R. (1995). Partitioning of airway and lung tissue properties: comparison of in situ and open-chest conditions. *J Appl Physiol*; 79: 861-869.

Tepper R., Sato J., Suki B., Martin J.G., Bates J.H.T. (1992). Low-frequency pulmonary impedance in rabbits and its response to inhaled methacholine. *J Appl Physiol*; 73: 290-295.

Wilson N.M., Phagoo S.B., Silverman M. (1991). Use of transcutaneous oxygen tension, arterial oxygen saturation, and respiratory resistance to assess the response to inhaled methacholine in asthmatic children and normal adults. *Thorax*; 46: 433-437.

You B., Peslin R., Duvivier C., Dang Vu V., Grilliat J.P. (1994). Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J*; 7: 318-323.

Zach M., Carlsen K.H., Warner J.O., Sennhauser F.H. (1997). Monograph New diagnosis techniques in paediatric respiratory medicine. Zach M., Carlsen K.H., Warner J.O., Sennhauser F.H., eds. *European Respiratory Monograph*.

INTRODUCTION

Épidémiologie de l'asthme infantile.

L'asthme infantile est un véritable problème de santé publique. Actuellement, il s'agit de la plus fréquente des maladies respiratoires chroniques de l'enfant. Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'asthme peut apparaître dans les suites d'une bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS). Le risque qu'un asthme apparaisse dans les suites de bronchiolites sévères est de 75% au bout de 2 ans, 42% au bout de 5 ans, et 22% au bout de 8-10 ans d'évolution (1). De plus, l'augmentation de l'incidence d'une hyperreactivité bronchique (HRB) consécutive à ces infections tend à s'aggraver du fait de la mise en collectivité précoce des jeunes enfants au sein des crèches ou des maternelles (2).

Dans 80% des cas, l'asthme apparaît avant 5 ans. On a estimé au cours de l'année 1992 que 20% des enfants entre 0 et 1 an et 40% des enfants de moins de trois ans, présentaient au moins un épisode de dyspnée asthmatiforme (3, 4). A l'âge de 5 ans, l'incidence de l'asthme varie selon les études épidémiologiques. Le pourcentage le plus élevé d'asthmatiques à l'âge préscolaire, selon une étude anglo-saxonne, est de 17% (5). À Paris, le pourcentage d'enfants asthmatiques scolarisés en école primaire est de 6,1%, (6) contre 14,3% en Nouvelle-Zélande (7). La fréquence la plus faible est de 1%. Elle a été enregistrée en Papouasie/Nouvelle-Guinée dans la tranche d'âge 6-20 ans (8).

Morbidité-Facteurs.

Divers indicateurs attestent que l'asthme est en continuelle progression tant en fréquence qu'en gravité notamment en milieu urbain. Ainsi, au Royaume Uni, la fréquence d'hospitalisation pour asthme avant 5 ans est passée de 55 pour 100.000 en 1968 à 787 pour 100.000 en 1989 (9), et de 100 à plus de 200 pour 100.000 entre 1980 et 1989 à Oslo. Dans cette dernière ville, on a pu constater également une diminution de l'âge d'admission en hôpital, passant de 4 ans et demi à moins de 3 ans (10). Ceci engendre des dépenses importantes de prise en charge médicale compte rendu de l'augmentation de la fréquence de l'asthme et de la durée des traitements. Ainsi au Royaume-Uni, les dépenses médicales -en dehors des frais d'hospitalisation- ont dépassé les 100 millions de livre sterling en 1990 (11).

Les facteurs environnementaux, liés au mode de vie actuel, sont indiscutablement responsables soit du déclenchement d'une HRB, soit de l'exacerbation d'un asthme. Les facteurs spécifiques tels que les allergènes provenant des acariens, des phanères d'animaux domestiques, de la pollinisation des plantes ou de substances d'origine alimentaire jouent un rôle important (12, 13, 14). Les facteurs non spécifiques tels que les

polluants atmosphériques provenant des émanations industrielles, automobiles ou bien des chauffages individuels ou des bombes aérosols (ozone, NO₂, SO₂, CO), peuvent également provoquer une HRB chez des sujets sains ou aggraver un asthme existant (15, 16). Par exemple, Mohsenin et coll. ont observé une augmentation de la réactivité bronchique à la Mch et une baisse de la conductance spécifique des voies aériennes de 40%, chez des sujets sains qui avaient été exposés à 2000 ppb de NO₂ pendant une heure (17). Enfin, de nombreux travaux montrent que le tabac est responsable de l'exacerbation des symptômes respiratoires chroniques et de l'asthme. Le tabagisme maternel est susceptible d'altérer les poumons du fœtus. Chez l'enfant, il s'agit de l'exposition passive à la fumée de tabac (18, 19, 20, 21).

Particularités de l'asthme et de l'HRB chez l'enfant.

Si chez l'adulte la présentation clinique est généralement caractéristique, elle est beaucoup plus atypique chez l'enfant. En effet, la définition clinique habituelle est une dyspnée sifflante expiratoire qui survient volontiers la nuit. La réversibilité pouvant être spontanée ou engendrée par un traitement bronchodilatateur du type β_2 -mimétique (22). Chez l'enfant, l'élément dyspnéique peut manquer ou passer inaperçu. Toute la difficulté est donc de reconnaître les "équivalents asthmatiques" dont les manifestations peuvent parfois paraître banales. En effet, il s'agit principalement de la toux sèche survenant au cours de la nuit ou après un effort ou encore lors d'une grande émotion.

L'importance de confirmer le diagnostic d'asthme a suscité un intérêt croissant pour les techniques d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) chez le jeune enfant. Sur le plan fonctionnel, l'asthme se caractérise par une obstruction bronchique réversible et une HRB. Celle-ci étant cliniquement déterminée comme une bronchoconstriction exagérée à des stimuli spécifiques (acariens, allergènes...) ou non (méthacholine, carbachol) au cours de test de provocation bronchique (23).

Une particularité physiologique de l'HRB récemment mise en évidence chez l'enfant est une relation inverse avec l'âge : la 'réactivité' bronchique non spécifique est très développée à la naissance et diminue au cours de la croissance (24, 25, 26). Pour ces auteurs, le degré d'HRB est étroitement lié à la taille des bronches : plus le sujet est jeune, plus les voies aériennes sont étroites et plus l'HRB est importante. La concentration de l'agent bronchoconstricteur relative à la taille de l'individu est d'autant plus importante que le sujet est jeune ; ce qui est une autre explication possible (27). Des travaux expérimentaux réalisés chez l'animal montrent que le degré d'HRB dépend de la maturation de l'appareil pulmonaire (28, 29). Tepper et coll. ont comparé la réponse à la

Mch des voies aériennes intrathoraciques d'enfants et d'adultes ayant la même taille et le même volume pulmonaire. Ils ont trouvé que chez les enfants la diminution du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) était plus importante que chez les adultes ayant inhalé la même dose de Mch (30). Enfin, d'autres études ont montré que des jeunes enfants normaux pouvaient développer une HRB après avoir inhalé des doses relativement faibles d'agents bronchoconstricteurs; suggérant ainsi que ces enfants étaient prédisposés dès le plus jeune âge à développer ce type de réponse et donc qu'il s'agirait dans ce cas d'un facteur génétique (26, 31).

Mise en évidence de l'HRB chez l'enfant.

Chez le jeune enfant, on se doit de donner la priorité aux méthodes non invasives et ne nécessitant qu'une coopération limitée. L'expiration forcée est la méthode standard pour identifier et mesurer une obstruction bronchique chez l'adulte et le grand enfant. Elle repose sur l'analyse du VEMS, et des débits dits "maximaux" (DEM₇₅, DEM₅₀, DEM₂₅). L'allure de la courbe 'débit-volume', permet de visualiser une limitation de débit. Ceci résulte du fait qu'au cours d'un effort expiratoire, la pression pleurale devient positive. Il se crée une compression dynamique des bronches dont les parois sont élastiques, aboutissant à une limitation de débit. Le mécanisme repose sur le concept du point d'égal pression énoncé par Mead en 1967 (32). Cette méthode est donc particulièrement intéressante dans le diagnostic de l'HRB car elle permet de mettre en évidence une obstruction portant sur les voies aériennes intrathoraciques.

Cette méthode du VEMS supprime apparemment l'éventuelle contraction des voies aériennes supérieures. Clément et coll. ont démontré que plus l'effort expiratoire était important, plus le diamètre de la glotte s'élargissait, quelque soit le niveau de volume pulmonaire à partir duquel commence l'expiration forcée (70 ou 55 % de la CPT) (33). Cependant, l'expiration forcée nécessite un apprentissage et une coopération active difficile chez l'enfant de moins de 6-7 ans. De plus, d'après les recommandations établies chez l'adulte, l'expiration forcée doit durer au moins 6 secondes pour que la mesure du VEMS soit validée (34). Ce critère n'est guère applicable chez le jeune enfant qui ne peut souvent expirer plus de 2 secondes (35). D'autre part, la répétition des mesures provoque très souvent une lassitude voire un refus de l'enfant (35).

La méthode des oscillations forcées permet de mesurer les résistances du système respiratoire (Rrs) à partir de l'impédance respiratoire (Zrs). Non invasive et ne nécessitant aucune coopération active, elle peut être utilisée chez le jeune enfant au cours des tests de provocation bronchique (36, 37).

Il s'agit actuellement de la seule méthode qui permet de mesurer les variations cycle à cycle des résistances au cours de la ventilation spontanée. Mais son inconvénient principal, comme toutes les méthodes de mesure de résistances, est l'impossibilité de mesurer de façon spécifique l'obstruction bronchique. En effet, contrairement à la mesure du VEMS qui reflète spécifiquement la compression dynamique des voies aériennes intrathoraciques, Rrs correspond au degré d'obstruction de l'ensemble de l'arbre aérien, comprenant donc les voies aériennes intrathoraciques mais également les voies aériennes supérieures. Or certains auteurs ont montré que la glotte pouvait se contracter au cours d'une bronchoconstriction induite expérimentalement chez l'adulte normal (38, 39, 40) ou asthmatique (41, 42, 43). D'après certaines études réalisées chez l'animal, il semblerait que la contraction de la glotte soit de nature réflexe médiée par la bronchoconstriction (44, 45, 46). Bien qu'il n'a jamais été mis en évidence directement chez l'enfant, ce phénomène pourrait exister. La conséquence directe d'une contraction des voies aériennes supérieures au moment d'une bronchoconstriction est la surestimation de l'HRB.

Objectifs

L'objectif général de ce travail est de contribuer à l'amélioration du diagnostic de l'asthme par la mise en évidence de l'HRB chez l'enfant incapable de coopérer à une manœuvre d'expiration forcée. Ceci passe par la recherche d'index permettant de séparer la contraction des voies aériennes extrathoraciques de la contraction des voies aériennes intrathoraciques. Par exemple, dans une étude chez des enfants en âge de coopérer, il est mis en évidence que Xrs diminue au cours d'une bronchoconstriction, reflétant des modifications de l'élasticité apparente du système respiratoire (47). Il s'agit là d'un indice spécifique de l'obstruction bronchique que l'on peut continuer à exploiter notamment chez l'enfant d'âge préscolaire. D'autre part, une relation négative entre les résistances thoraco-pulmonaires et le volume pulmonaire au cours de la bronchoconstriction a été mise en évidence chez l'animal trachéotomisé (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54). Il n'existe à ce jour, aucune étude qui analyse les variations de Rrs en fonction du volume pulmonaire chez le jeune enfant. L'analyse de la partie réelle de Zrs au cours du cycle respiratoire est une piste possible puisqu'elle permet de décrire les variations de Rrs avec les variations de volume.

Le but de ce travail est donc l'identification d'index spécifiques de l'obstruction des voies aériennes intrathoraciques par la technique des oscillations forcées utilisée depuis de nombreuses années en EFR pédiatrique à Nancy.

Le premier objectif spécifique est de décrire les variations cycle à cycle de l'impédance du système respiratoire (Zrs) au cours de la ventilation spontanée chez l'enfant d'âge préscolaire soumis à un test de provocation bronchique de routine à la Mch. Une attention particulière sera accordée à la relation entre Rrs et le volume courant.

Le deuxième objectif spécifique consiste à identifier les changements d'impédance respiratoire après Mch, qui résultent spécifiquement, d'une part, des voies aériennes supérieures, et d'autre part, des voies aériennes intrathoraciques. On espère ainsi démontrer que la relation négative des résistances avec le volume et la diminution de la réactance n'existent qu'au niveau des voies aériennes intrathoraciques. Or, pour évaluer la contribution respective des voies aériennes supérieures et inférieures, il faut séparer leur résistance respective. Une étude expérimentale chez l'animal est donc envisagée.

Ce manuscrit se divise en trois parties :

- La première partie est un état de la question dans lequel est abordé la contribution des voies aériennes supérieures dans la bronchoconstriction ainsi qu'un rappel sur la technique des oscillations forcées.

- La deuxième partie expose les résultats de notre travail. Il s'agit d'une étude clinique chez des enfants d'âge préscolaire et d'une étude expérimentale réalisée chez l'animal (le chat).

- La troisième partie est une discussion générale des principaux résultats obtenus.

PREMIÈRE PARTIE :
ETAT DE LA QUESTION

I. BRONCHOCONSTRICTION ET CONTRACTION RÉFLEXE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES

Certains travaux expérimentaux et cliniques révèlent que la glotte peut se contracter au cours d'une bronchoconstriction.

I.A. DONNÉES EXPÉRIMENTALES CHEZ L'ANIMAL

Stransky et coll. ont montré chez le chat, au cours d'une première expérience, que l'injection dans la veine fémorale de phényldiguanide provoquait une apnée de 14 secondes associée à une fermeture complète du larynx pendant l'expiration. Les résistances laryngées passent alors de 2,4 hPa.s/L à 23,7 hPa.s/L après injection de la drogue. La dose utilisée était minime (150 µg) afin de ne stimuler que les récepteurs 'J', actuellement appelés les fibres 'C', qui sont situées au niveau de la paroi alvéolaire. Après une vagotomie bilatérale intrathoracique, la réponse laryngée à la phényldiguanide était complètement abolie. Au cours d'une deuxième expérience chez un autre groupe d'animaux, l'auteur a administré de l'histamine en aérosol afin de stimuler les récepteurs 'irritants' aussi appelés les 'Récepteurs à Adaptation Rapide', situés au niveau de l'épithélium pulmonaire. Il a alors constaté une tachypnée associée à une constriction du larynx qui était très marquée pendant l'expiration ; les résistances laryngées ayant augmenté de 2,4 à 20,6 hPa.s/L pendant l'expiration. La vagotomie bilatérale intrathoracique a alors réduit de plus de la moitié la réponse laryngée à l'histamine (les résistances laryngées étant de 8,8 hPa.s/L) (45). De son côté, Szereda est également parvenu aux mêmes résultats avec un protocole similaire au précédent et réalisé chez le chat ventilant spontanément (46).

Chez d'autres espèces animales telles que le chien, ce phénomène existe aussi. Précisément, Jammes et son équipe ont pu mettre en évidence que l'histamine en aérosol provoquait une variation des résistances pulmonaires totales de +4,6 kPa.s/L associée à une variation des résistances laryngées de +1,3 kPa.s/L. Après vagotomie basse bilatérale ou blocage au froid (0 ou 5°C) du nerf vague au même niveau, les variations des deux résistances deviennent nulles (44).

Ces résultats prouvent donc que la constriction du larynx peut être de nature réflexe médiée par des récepteurs d'origine pulmonaire, les informations empruntant la voie nerveuse vagale.

I.B. DONNÉES EXPÉRIMENTALES CHEZ L'HOMME

Plusieurs expériences, réalisées pour la plupart chez l'adulte, ont mis en évidence une constriction des voies aériennes supérieures au cours d'une bronchoconstriction.

I.B.1. CHEZ LE SUJET NORMAL

Higgenbottam a montré chez des volontaires sains que la glotte pouvait se rétrécir au cours d'une bronchoconstriction induite expérimentalement par inhalation ou injection intraveineuse d'histamine. Ainsi, en utilisant la technique de visualisation fibroscopique, une réduction significative de l'aire de la glotte après histamine a pu être mise en évidence aussi bien pendant l'inspiration que l'expiration (40). Sachant que le site d'action de l'histamine est au niveau des récepteurs irritants ou au niveau des muscles lisses bronchiques, il semblerait que la constriction de la glotte chez ces patients soit un réflexe étroitement lié à la réduction de calibre des voies aériennes intrathoraciques. Mais le site et le rôle des mécanismes impliqués dans ce réflexe glottique reste actuellement inconnu.

Brown et coll. ont également observé une diminution de l'aire du pharynx et du larynx après induction d'un bronchospasme par la méthacholine chez des sujets normaux. Cependant, la réduction du calibre n'était significative qu'à l'expiration ; de plus l'aire relative de chaque structure présentait une grande variabilité interindividuelle (38). Cette différence de mesure de la section glottique au cours du cycle respiratoire peut s'expliquer par une différence des techniques utilisées. En effet, la technique de réflexion acoustique utilisée par l'équipe de Brown, est une méthode indirecte de mesure de l'aire. Elle est beaucoup moins fiable que la technique vidéoscopique du fait d'ondes interférentes provenant des structures avoisinantes de la glotte.

Une étude d'England réalisée chez des sujets sains ayant une bronchoconstriction induite expérimentalement par la Mch et l'histamine, montre également que la constriction de la glotte se produit surtout pendant l'expiration. Ainsi, une diminution de 8% de la section glottique pendant l'expiration a été mesurée par laryngoscopie. Pendant l'inspiration, la réduction du calibre de la glotte était beaucoup moins systématique et moins importante que pendant l'expiration (39).

I.B.2. CHEZ LE SUJET OBSTRUCTIF

Collett et coll. ont visualisé par technique fibroscopique les variations de calibre du larynx et du pharynx au cours d'une bronchoconstriction induite par l'histamine chez 12 adultes asthmatiques. La majorité de ces patients présentaient une constriction des voies aériennes supérieures pendant l'expiration. L'application d'une pression positive ou l'utilisation d'un agent bronchodilatateur comme le salbutamol, a aboli la constriction de la glotte pendant l'expiration (42). Les auteurs ont alors supposé que la constriction de la glotte pouvait contribuer à l'hyperinflation pulmonaire en ralentissant le débit expiratoire.

Par ailleurs, chez les personnes atteintes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, la glotte peut rester constricte de façon permanente. Le degré d'obstruction est toujours plus marqué pendant l'expiration que pendant l'inspiration (43).

Le fait que la constriction de la glotte soit plus importante pendant l'expiration que pendant l'inspiration au cours d'une bronchoconstriction induite chez le sujet normal ou asthmatique, ne nous étonne guère dans la mesure où le diamètre de la glotte varie 'naturellement' au fil du volume courant. Les travaux de Brancatissano et coll. par exemple ont parfaitement décrit les variations de la section glottique au cours du volume courant. Malgré une grande variabilité interindividuelle, la glotte s'élargit au maximum au tout début de l'inspiration puis elle amorce son rétrécissement juste avant le début de l'expiration pour le poursuivre progressivement jusqu'à la fin de l'expiration (41).

I.C. RÔLE PHYSIOLOGIQUE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES
--

La finalité de la contraction de la glotte au cours de la bronchoconstriction n'est pas encore complètement élucidée. Certains proposent qu'elle joue un rôle physiologique important dans les conditions de limitation de débit chez les sujets ayant une bronchoconstriction (42, 55, 43). Ainsi, la fermeture partielle de la glotte, pendant l'expiration, permettrait d'augmenter le volume de fin d'expiration et minimiserait ainsi la limitation de débit liée au collapsus bronchique.

Si on raisonne en terme de résistance pour quantifier le degré d'obstruction des voies aériennes, les résistances des voies aériennes supérieures ont une part significative dans les résistances totales du système respiratoire. Chez l'adulte sain respirant calmement par la bouche, Ferris a estimé les résistances des voies aériennes supérieures

(R_{uaw}) à 19% des résistances totales pendant l'inspiration et à 27% pendant l'expiration. La contribution du larynx plus le pharynx est, à elle seule, 9% pendant l'inspiration et 18% pendant l'expiration (56). Blide et coll. relativisent ces chiffres puisqu'ils ont trouvé que R_{uaw} représentaient 20% de R_{rs} chez le sujet sain et 17% chez les sujets asthmatiques ou bronchiteux chroniques (57). Au contraire, Shindo et coll. ont trouvé que R_{uaw} représentait entre 30 et 40% de R_{rs} chez le sujet adulte sain ou asthmatique en condition normale ou après un test de provocation bronchique à la Mch ou l'histamine. Et chez les asthmatiques, la part relative de R_{uaw} était moins importante après le test de provocation par rapport à la condition contrôle (10% de R_{rs}) (58). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le site majeur de l'obstruction se situe au niveau des bronches ; les résistances des voies aériennes intrathoraciques augmentent alors beaucoup plus que celles des voies aériennes supérieures.

La variabilité de ces pourcentages provient vraisemblablement de la différence des techniques utilisées. Quoi qu'il en soit, ces travaux montrent qu'on ne peut pas négliger le rôle des voies aériennes supérieures, que l'on soit dans les conditions normales ou lorsqu'on réalise un test de provocation bronchique. Or, il n'existe encore aucune étude qui permette de dire quelle est la part exacte de la contribution du pharynx et du larynx dans la réponse des voies aériennes à un agent bronchoconstricteur chez le jeune enfant. C'est ce que nous allons tenter d'élucider en utilisant la technique des oscillations forcées.

II. LES OSCILLATIONS FORCÉES

Le but de ce chapitre est de voir comment la technique des oscillations forcées permet de définir les propriétés mécaniques du système respiratoire. Après avoir rappelé le principe de la méthode, les paramètres mécaniques importants pour les tests d'exploration fonctionnelle pédiatrique seront décrits.

II.A. PRINCIPE

La méthode des oscillations forcées a été proposée par DuBois et coll. en 1956 (59). Le principe consiste à appliquer au système respiratoire un signal d'excitation sous la forme de variations de pression sinusoïdales (P_{rs}). Ce signal est fourni par un générateur externe du type haut-parleur. Le débit ventilatoire (V'_{rs}) est mesuré à l'aide d'un débitmètre du 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 P_{rs}/V'_{rs} caractérise l'impédance du système respiratoire (Z_{rs}). 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.

Les variations périodiques de V'_{rs} et de P_{rs} peuvent être représentées par une sinusoïde de fréquence f et de vitesse angulaire $\omega = 2\pi f$. Si on prend le débit pour référence de phase, les variations de V'_{rs} et de P_{rs} au cours du temps (t) se définissent par :

$$V'_{rs} = V'_{rs} \cdot \cos \omega t \quad (1)$$

$$P_{rs} = P_{rs} \cdot \cos(\omega t + \phi_{rs}) \quad (2)$$

L'impédance peut donc aussi être caractérisée par :

- Son déphasage ou argument : ϕ_{rs}

et

- Son module ou rapport d'amplitude entre P_{rs} et V'_{rs} :

$$|Z_{rs}| = P_{rs}/V'_{rs} \quad (3)$$

En utilisant les relations trigonométriques, Z_{rs} peut être alors divisée en deux parties :

- une composante en phase ou partie réelle de l'impédance appelée **résistance** (R_{rs}) :

$$R_{rs} = P_{rs} \cdot \cos \phi_{rs} / V'_{rs} = |Z_{rs}| \cdot \cos \phi_{rs} \quad (4)$$

- une composante en quadrature ou partie imaginaire de l'impédance appelée **réactance** (X_{rs}) :

$$X_{rs} = P_{rs} \cdot \sin \phi_{rs} / V'_{rs} = |Z_{rs}| \cdot \sin \phi_{rs} \quad (5)$$

À partir des deux équations ci-dessus, Z_{rs} peut être écrite sous la forme suivante :

$$Z_{rs} = R_{rs} + j \cdot X_{rs} \quad (6)$$

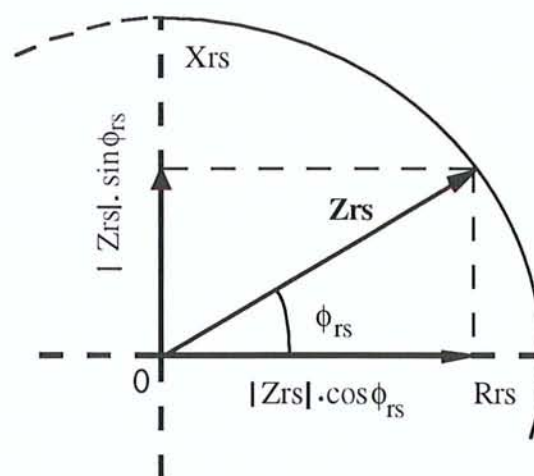
'j' est le nombre imaginaire des nombres complexes. Il est égal à : $(-1)^{1/2}$

À partir de R_{rs} et X_{rs} , il est ensuite facile de revenir à Z_{rs} et ϕ_{rs} :

$$|Z_{rs}| = (R_{rs}^2 + X_{rs}^2)^{1/2} \quad (7)$$

$$\phi_{rs} = \tan^{-1} (X_{rs}/R_{rs}) \quad (8)$$

Figure 1. Représentation trigonométrique de Z_{rs} .



II.B. SIGNIFICATION

Zrs exprime la difficulté de déplacer le système respiratoire. Elle résulte de la combinaison des éléments mécaniques fondamentaux décrits ci-dessous.

II.B.1. LA RÉSISTANCE (Rrs)

La résistance caractérise la difficulté à l'écoulement du gaz dans les voies aériennes et au déplacement des tissus.

La résistance est donnée par l'équation n°3 :

$$Rrs = |Zrs| = \Delta Prs / V'rs$$

II.B.2. MODÉLISATION DES VARIATIONS DE 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.

II.B.2.a. Influence du régime d'écoulement et du débit ventilatoire sur les résistances

• *Régime d'écoulement du gaz*

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

- Le régime d'écoulement laminaire où le déplacement du 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 de gaz se déplacent latéralement, s'entrechoquent et changent de vitesse.

Le type d'écoulement dépend du nombre de Reynolds ($\mathcal{R}$):

$$\mathcal{R} = \rho \cdot V \cdot 2r / \mu \quad (9)$$

'V' est la vitesse du gaz qui circule dans les voies aériennes ; ' ρ ' est la densité du gaz ; ' r ' est le rayon du 'tube' aérien et ' μ ' est la viscosité du gaz.

Le nombre de Reynolds peut s'exprimer également en fonction du débit :

Sachant que $V = V' / \text{Section}$ soit $V = V' / \pi \cdot r^2$

$$\mathcal{R} = 2V' \cdot \rho / \pi \cdot d \cdot \mu \quad (10)$$

Si $\mathcal{R} < 2000$: l'écoulement est laminaire.

Si $\mathcal{R} \geq 2000$: l'écoulement est turbulent.

En allant des voies aériennes centrales vers les voies périphériques, la section augmente considérablement (le diamètre bronchique diminue mais le nombre de générations bronchiques s'accroît énormément), aussi le nombre de Reynolds tend à diminuer. Par conséquent, l'écoulement est laminaire dans les voies aériennes 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 donc laminaire. Dans ce cas précis, ΔP est proportionnel à V' d'après la loi de Poiseuille :

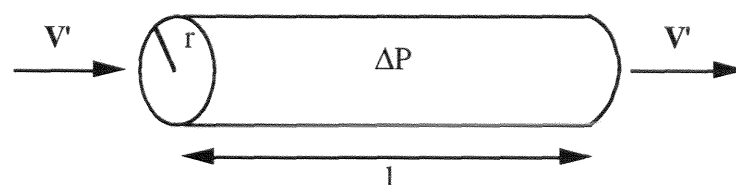
$$\Delta P = 8\mu l V' / \pi r^4 \quad (11)$$

où ' μ ' est la viscosité, ' l ' est la longueur du tube et ' r ' est le rayon du tube.

Étant donné que la résistance est le rapport $\Delta P / V'$,

$$R = \Delta P / V' = 8\mu l / \pi r^4 \quad (\text{Figure 2}) \quad (12)$$

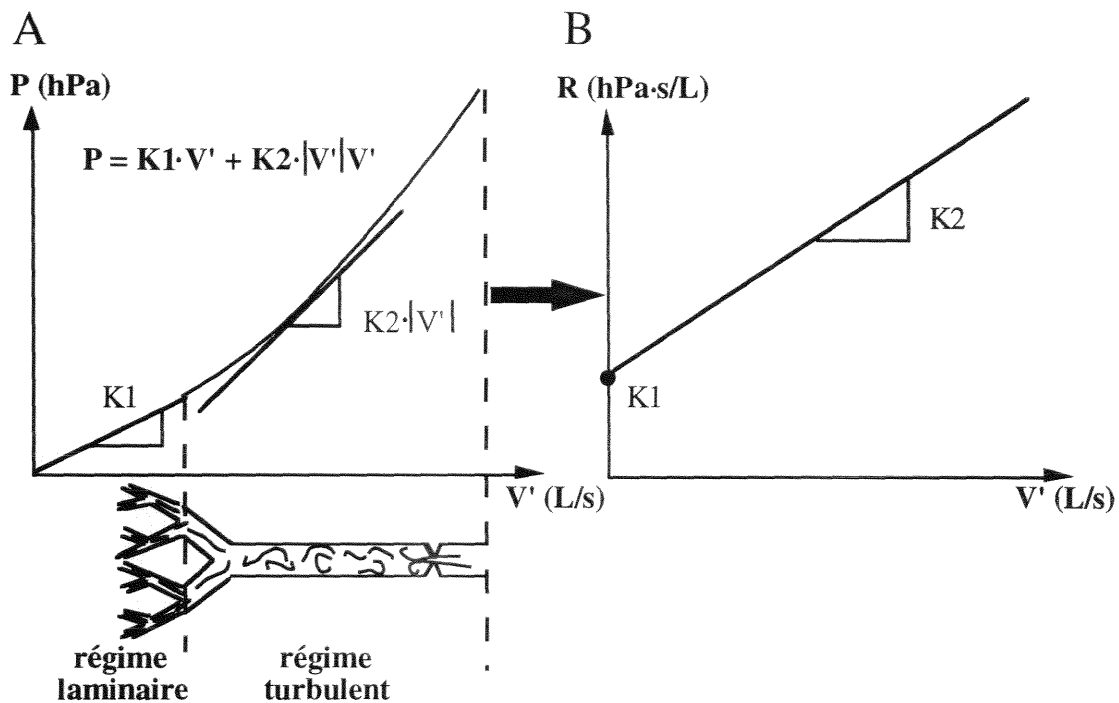
Figure 2. Modélisation d'une voie aérienne.



• *Dans les voies aériennes de gros calibre*

Dans les voies aériennes extrathoraciques (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 intraluminal y est aussi plus important. Le régime d'écoulement est turbulent. La relation entre ΔP et V' n'est pas linéaire (Figure 3).

Figure 3. Schéma de la relation Pression/Débit au niveau du tractus respiratoire.



Dans le système respiratoire, les deux régimes d'écoulement gazeux coexistent. En régime laminaire, P est proportionnelle à V' ; en régime turbulent, P est proportionnelle à V'^2 . Il faut donc prendre en compte l'ensemble de ces caractéristiques (Figure 3A). Ceci s'exprime dans l'équation de Rohrer (60) par :

$$P = K1 V' + K2 \cdot |V'|^2$$

résistances en régime laminaire
résistances en régime turbulent

(13)

En divisant les termes de l'équation (13) par V' , on peut faire apparaître la relation qui lie la résistance avec le débit. On obtient alors :

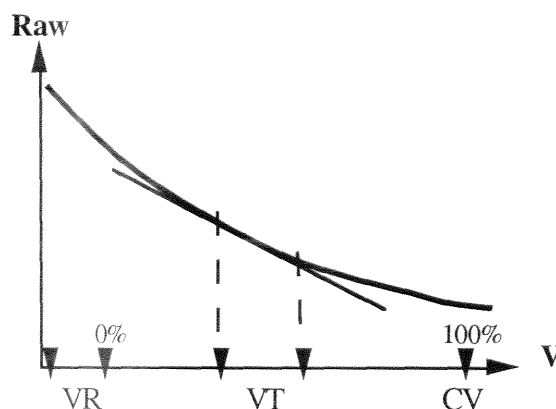
$$R = K1 + K2 \cdot |V'| \quad (14)$$

Il s'agit d'une relation linéaire entre R et V' , où $K1$ est l'ordonnée à l'origine et $K2$ la pente de cette relation. $K1$ représente donc la résistance à débit nul. $K2$ représente les variations de R en fonction de V' (Figure 3B).

II.B.2.b. Influence du volume sur les résistances

DuBois a montré chez l'homme normal, qu'il existait une relation inverse entre les résistances des voies aériennes (R_{aw}) et le volume pulmonaire (V) : quand le volume pulmonaire augmente, la résistance des voies aériennes diminue. L'interprétation donnée est que pendant une inspiration profonde par exemple, le calibre des voies aériennes augmente et les résistances diminuent du fait de la traction du parenchyme pulmonaire (61). La relation entre R_{aw} et V , du volume résiduel (VR) à la capacité vitale (CV), est hyperbolique (Figure 4).

Figure 4. Relation entre les résistances des voies aériennes et le volume pulmonaire dans la gamme de CV chez l'adulte normal.



Cependant dans la gamme du volume courant, on peut faire l'approximation d'une relation linéaire entre la résistance et le volume (Figure 4). On pourrait donc définir un modèle simple qui représente les variations de R_{rs} en fonction du volume pulmonaire :

$$R_{rs} = K3 \cdot V \quad (15)$$

Le coefficient $K3$ est la pente de la variation de R_{rs} avec le volume courant. Lorsqu'il est négatif, il signifie que R_{rs} diminue quand V augmente.

II.B.2.c. Modèle retenu dans les études

Nous avons vu comment les résistances du système respiratoire peuvent être influencées par les variations de débit ventilatoire et de volume pulmonaire.

Pour nos études, nous voulons quantifier simultanément et de façon indépendante, les variations des résistances en fonction du débit et du volume. Ainsi, en combinant les équations (14) et (15), on peut définir la relation suivante :

$$R_{rs} = K1 + K2 \cdot |V'| + K3 \cdot V \quad (16)$$

où K1 représente la résistance à débit nul et à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) ; K2 reflète les variations de la résistance en fonction de la valeur absolue du débit ; K3 reflète les variations de la résistance en fonction du volume courant.

II.B.3. LA RÉACTANCE (Xrs)

En fonction de la fréquence d'excitation choisie, Xrs exprime des propriétés mécaniques variables. À basse fréquence, Xrs reflète la compliance dynamique qui représente essentiellement la visco-élasticité des voies aériennes inférieures et du parenchyme pulmonaire. À haute fréquence, Xrs reflète l'inertance qui se manifeste lors de l'accélération du gaz dans les voies aériennes, ayant des conséquences mécaniques surtout au niveau des voies aériennes supérieures.

Au cours d'un test de provocation bronchique, les mesures d'impédance respiratoire sont réalisées au cours de la ventilation spontanée du sujet et donc pas en condition statique du poumon. Pour obtenir des mesures correctes, la fréquence d'excitation doit alors être supérieure au contenu harmonique du débit ventilatoire. Chez l'adulte, le domaine fréquentiel minimal est de 2-4 Hz. Mais chez l'enfant, le régime ventilatoire est généralement plus irrégulier ; il est donc difficile d'obtenir de bons résultats en dessous de 6 Hz. Le domaine fréquentiel le plus élevé étant 30-50 Hz. En EFR pédiatrique, les fréquences d'excitation utilisées en routine sont 12 ou 20 Hz, que nous avons donc reprises naturellement pour notre étude. Bien qu'elles soient proches de la fréquence de résonance, elles permettent toutefois d'apprécier les changements visco-élastiques des voies aériennes intrathoraciques.

II.B.3.a. La compliance (Crs)

Les forces élastiques et tensio-actives du système respiratoire déterminent la compliance c'est-à-dire la facilité avec laquelle il se déforme sous l'effet d'une contrainte. Si on considère l'appareil pulmonaire comme un système élastique idéal, la relation pression-volume est linéaire. La compliance est alors le rapport de la variation de volume sur la variation de pression de part et d'autre de l'élément élastique ; l'élastance (Ers) étant l'inverse de la compliance.

Ainsi :

$$C_{rs} = \Delta V_{rs} / P_{rs} \quad (17)$$

Pour passer au débit : $V_{rs} = V'_{rs} / \omega \cdot j \quad (18)$

d'où $C_{rs} = V'_{rs} / P_{rs} \cdot \omega \cdot j$ soit $P_{rs} / V'_{rs} = 1 / C_{rs} \cdot \omega \cdot j \quad (19)$

L'impédance est obtenue en divisant V'_{rs} par $j\omega$:

$$Z_{rs} = -j / \omega \cdot C_{rs} = -j E_{rs} / \omega \quad (20)$$

Dans un système élastique comme les poumons, le débit gazeux augmente le volume du système et produit une différence de pression qui est en retard par rapport au débit, créant de l'énergie potentielle. L'élasticité, ou plus exactement la distensibilité, est non seulement une caractéristique du parenchyme pulmonaire mais également de la paroi des voies aériennes et de la cage thoracique.

L'élastance ou la réactance pulmonaire ont beaucoup été étudiées chez l'animal trachéotomisé et ayant le thorax ouvert au cours d'une bronchoconstriction induite par la Mch ou l'histamine. La réactance est évaluée à partir de la technique des capsules alvéolaires. Ainsi, une injection intraveineuse d'histamine provoque chez le chien une augmentation de l'élastance des tissus pulmonaires (48, 62) ou encore diminue la compliance tissulaire (50, 63). La Mch injectée en intraveineux ou directement dans une artère pulmonaire induit également une augmentation de l'élastance apparente (54, 64, 65) ou une diminution de la compliance dynamique des poumons (66, 67, 68). Ces auteurs suggèrent que l'augmentation de l'élastance apparente ou la diminution de la compliance dynamique des poumons au cours d'une bronchoconstriction reflète une altération des propriétés visco-élastiques des poumons associée à une augmentation de l'inhomogénéité pulmonaire ou à l'augmentation du shunt des voies aériennes intrathoraciques.

II.B.3.b. L'inertance (Irs)

Elle caractérise la perte de charge consécutive à l'accélération des gaz dans le système respiratoire. La relation entre ΔP et l'accélération du gaz est donnée par :

$$\Delta P_{rs} = I_{rs} \cdot (d/dt) \cdot V'_{rs} \quad (21)$$

La dérivée première du débit par rapport au temps $((d/dt) \cdot V'_{rs})$ correspond à l'accélération (V''_{rs}) ; I_{rs} est égale à $n\pi l/A$; ' ρ ' représente la densité du gaz ; ' n ' dépend du profil de vitesse : $n = 1$ si le profil de vitesse est plat ou $n = 4/3$ si le profil de vitesse est parabolique ; ' r ', ' l ' et ' A ' sont les caractéristiques physiques du tube, représentant respectivement le rayon, la longueur et l'aire.

L'inertance dépend beaucoup des dimensions des voies aériennes. L'impédance déterminée par I_{rs} est :

$$Z_{rs} = I_{rs} \cdot \omega \cdot j \quad (22)$$

La pression nécessaire pour entraîner une accélération du volume dans un système inertiel, est en avance sur le débit et crée de l'énergie cinétique. À haute fréquence d'excitation, les forces inertielles deviennent prédominantes ; X_{rs} est déterminée par I_{rs} . Dans le système respiratoire, I_{rs} caractérise l'inertance des voies aériennes supérieures.

EN RÉSUMÉ :

- La résistance du système respiratoire reflète le diamètre des voies aériennes (cf. équation 12) et dépend du régime d'écoulement gazeux ainsi que du volume pulmonaire. Ces facteurs peuvent être décrits par la relation :

$$R_{rs} = K_1 + K_2 \cdot |V'| + K_3 \cdot V \quad (\text{cf équation 16})$$

- À basse fréquence d'excitation, la réactance du système respiratoire reflète les propriétés visco-élastiques des voies aériennes intrathoraciques.

DEUXIÈME PARTIE :

ETUDES

PERSONNELLES

CHAPITRE I :

ETUDE

CHEZ LES ENFANTS

I.A. MATÉRIEL ET MÉTHODES

I.A.1. POPULATION ÉTUDIÉE

Huit enfants (2 garçons et 6 filles) âgés de 4 à 5,5 ans ($4,3 \pm 0,2$ ans) ont été adressés pour effectuer un test de provocation bronchique. Sept d'entre eux ont une toux chronique qui apparaît généralement à la suite d'un effort physique ou pendant la nuit. Le septième sujet présente une infection chronique des voies aériennes supérieures.

I.A.1.a. Critère d'inclusion des sujets dans le protocole

Pour subir le test, les sujets ne doivent pas avoir présenté d'épisode infectieux dans les quatre dernières semaines et ne pas prendre de médicament anti-inflammatoire depuis au moins dix jours. La dernière prise d'un bronchodilatateur doit remonter à plus de 12 heures.

Les sujets sont soumis à une mesure de CRF avant le test de provocation bronchique afin d'évaluer la fonction pulmonaire de base. Les valeurs de CRF sont comparées aux normes établies plusieurs années auparavant dans le laboratoire. Les valeurs normales d'impédance mécanique respiratoire ont été déterminées par une équipe polonaise à Rabka sur 127 enfants sains âgés de 2,8 à 7,4 ans en milieu scolaire. Les résistances mesurées à 12 Hz sont ajustées à l'équation théorique : $\ln Rrs \text{ (hPa.s/L)} = 2,4914 - 2,4425 \cdot \ln(\text{taille, m})$; la déviation standard de $\ln(Rrs)$ étant 0,2052 (69).

I.A.1.b. Sélection des sujets répondeurs

Dans le but de sélectionner des réponses franchement positives, l'augmentation de Rrs après Mch doit être au moins égale à 50% par rapport à sa valeur de base. Il faut également que Xrs diminue de façon significative.

Les caractéristiques biométriques, la CRF et Rrs individuelles avant le test bronchomoteur sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques biométriques, volumétriques et mécaniques des enfants étudiés.

<i>Numéro du sujet</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age (année)</i>	<i>Taille (cm)</i>	<i>Poids (kg)</i>	<i>CRF (L)</i>	<i>CRF (% pred)</i>	<i>Rrs₁₂ (hPa.s/L)</i>	<i>Rrs₁₂ (% pred)</i>	<i>PD_{Rrs50} (mg)</i>
1	IVAS	F	4,0	108,0	20,0	0,87	126	12,3	122	50
2	toux	M	4,0	103,0	17,0	0,55	86	12,7	113	470
3	toux	F	4,7	108,0	20,0	-	-	12,2	122	280
4	toux	M	4,0	101,0	15,0	0,70	99	12,8	109	700
5	toux	F	4,0	108,0	18,0	0,54	79	8,3	83	68
6	toux	F	4,0	110,0	19,0	0,88	124	11,3	118	160
7	toux	F	5,5	122,0	22,0	0,85	89	8,3	112	500
8	toux	F	4,5	111,0	23,0	0,66	90	8,9	95	450
<i>Moyenne :</i>			4,3	108,9	19,3	0,7	99	10,9	109	335
<i>ES :</i>			0,2	2,2	0,9	0,05	7,1	0,7	5	83

IVAS : Infection des Voies Aériennes Supérieures

PD_{Rrs50} : dose de Méthacholine provoquant une augmentation de Rrs de 50 %

I.A.2. SYSTÈME DES OSCILLATIONS FORCÉES

I.A.2.a. Appareillage

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 Physio-Pathologie Respiratoire de Nancy. Il a ensuite été fabriqué en série limitée et commercialisé sous le nom de Pulmosfor® par la société nancéienne SEFAM à la fin des années 80. Il est actuellement utilisé en routine pour l'évaluation de la fonction pulmonaire dans le service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de Nancy-Brabois. Ce système est conforme aux recommandations de l'European Working Group on Forced Oscillations (70) et répond aux exigences des tests cliniques réalisés chez l'enfant.

Le dispositif de mesure d'impédance respiratoire est constitué de deux parties décrites plus loin et schématisées sur la figure 5.

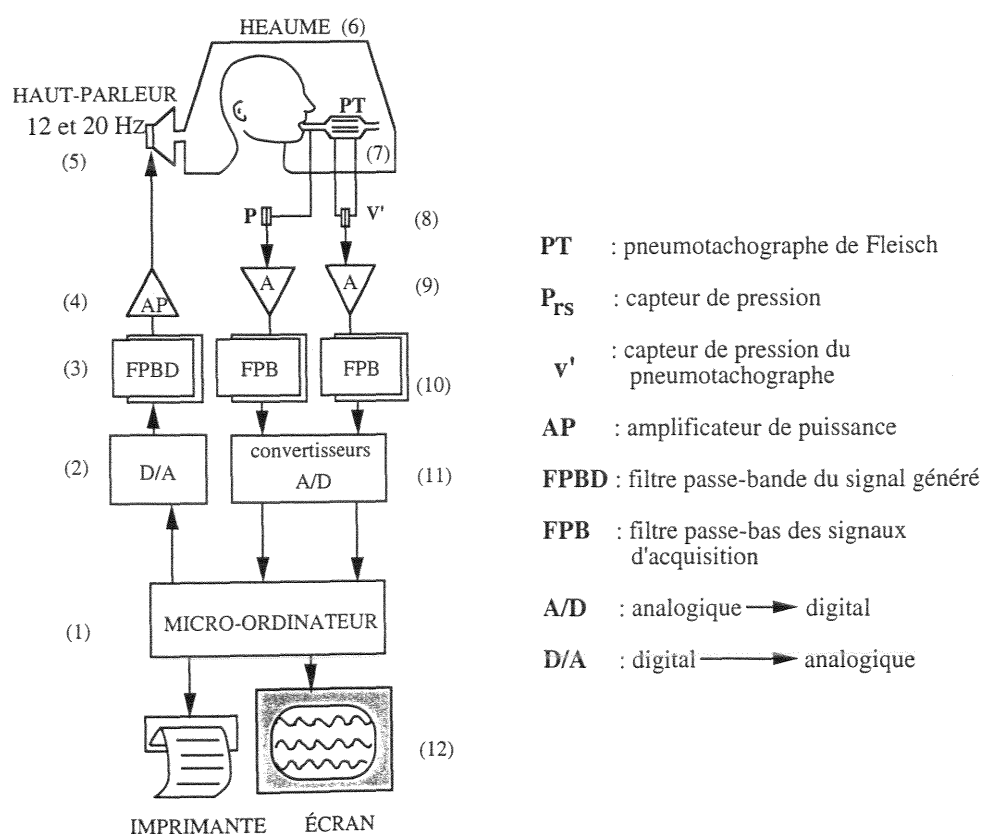
I.A.2.b. Partie physique

Un haut parleur de puissance 90 Watts (Audax® HD 30P45, diamètre 30 cm) permet de générer le signal d'excitation (n°5). Celui-ci est délivré par un heaume en Plexiglas transparent d'un volume de 35 litres (longueur 50 cm, largeur 25 cm, hauteur 35 cm). Ce heaume permet de faire varier la pression autour de la tête du sujet afin de minimiser la vibration des voies aériennes extrathoraciques (n°6). Le débit respiré par le sujet est mesuré par un pneumotachographe de Fleisch #1 (n°7). Un capteur de pression différentiel (Micro 176PC14HD2, Honeywell ± 35 hPa, Scarborough, Ontario, États-Unis) est relié au pneumotachographe (n°8). Son taux de réjection de mode commun est supérieur à 60 dB à 30 Hz (71). Un deuxième capteur de pression différentiel du même type permet de mesurer la pression dans les voies aériennes. Ces capteurs présentent l'un par rapport à l'autre une variation de gain inférieure à 1% et un déphasage inférieur à 3° à 30 Hz. Les capteurs sont solidarisés et fixés sur un bloc de plomb afin de minimiser les vibrations occasionnées par le haut-parleur.

I.A.2.c. Partie électronique et informatique

Un micro-ordinateur (AST Bravo[®] LC 4166d, ROC, Taiwan) (n°1) génère un signal d'excitation numérique qui est transformé en signal analogique avec un convertisseur Digital/Analogique (12 bits, 25 μ s, Digimétrie, PC-Lab) (n°2). Un amplificateur de puissance de 100 Watts (Apex PA51) (AP) amplifie le signal de pression délivré au sujet (n°4). Un filtre passe-bande (1 Hz à 40 Hz) (n°3) permet de lisser le signal d'excitation. Les signaux analogiques de pression et de débit sont filtrés avec des filtres passe-bas (coupure à 40 Hz) (n°10). La nécessité de ce filtre repose sur le théorème de Shannon : la représentation numérique d'un signal périodique nécessite qu'il soit numérisé à une fréquence au moins supérieure à deux fois l'harmonique du signal ayant la plus haute fréquence. Ce qui nécessite donc que la fréquence d'échantillonnage (f_{ech}) doit être supérieure à 80 Hz au minimum. En pratique l'acquisition des signaux analogiques se fait aux fréquences d'oscillation (f_{os}) 12 et 20 Hz, à raison de 16 points par cycle d'oscillation soit une f_{ech} de 192 Hz ($=12 \times 16$) et 320 Hz ($=20 \times 16$), respectivement. Les signaux analogiques sont ensuite numérisés avec des convertisseurs analogiques-numériques A/D (n°11) puis enregistrés dans le disque dur du PC. Ils peuvent être visualisés en temps réel sur moniteur et être imprimés (Proprinter II[®], IBM, Scotland, Royaume-Uni).

Figure 5. Diagramme du dispositif de mesure de l'impédance respiratoire d'entrée chez l'enfant. Les numéros indiquent le sens de la procédure de mesure de Z_{rs} depuis la génération du signal d'excitation jusqu'au recueil des signaux de pression et de débit.



I.A.2.d. Traitement des signaux

Traitement général des signaux

Le système de mesure peut fonctionner en mode monofréquentiel entre 2 et 30 Hz. On choisit les fréquences d'oscillation (fos) 12 et 20 Hz. Les signaux sont traités et analysés, cycle d'oscillation par cycle d'oscillation, par l'intermédiaire d'un programme informatique élaboré en langage TURBO PASCAL IV.

Le programme informatique permet de :

- Générer un signal sinusoïdal de pression d'oscillation ;
- Faire l'acquisition des signaux de pression et de débit à raison de 16 points par cycle d'oscillation ;
- Éliminer la composante basse fréquence du signal de débit lié à la ventilation spontanée du sujet ;
- Calculer le volume courant (VT) par intégration numérique du débit instantané (V'rs) ;
- Corriger la dérive de VT au cours du temps. Pour cela, on suppose que pendant la durée de l'acquisition, le volume inspiré est égal au volume expiré. Il est nécessaire de faire le calcul sur un nombre entier de cycles respiratoires qui doit être suffisant. La dérive correspond alors à la différence entre le volume inspiratoire et le volume expiratoire.
- Calculer cycle à cycle Rrs, Xrs à partir de V'rs et de Prs ;

Les signaux de pression et de débit sont définis par :

$$Prs(i) = Prs_0 \cdot (\cos(\phi_{rs0} + k) + j \cdot \sin(\phi_{rs0} + k)) \quad (23)$$

et

$$V'rs(i) = V'rs_0 \cdot (\cos(\phi_{rs1} + k) + j \cdot \sin(\phi_{rs1} + k)) \quad (24)$$

La variable 'i' est l'indice de mesure ; ' ϕ_{rs} ' est l'angle de phase ; $k = 2\pi(i)/n$; 'n' est le nombre de mesures par cycle d'oscillation : $n = f_{ech}/f_{os}$

Les parties réelle et imaginaire des signaux de pression et de débit sont calculées pour chaque signal à partir de la sinusoïde fondamentale de la Transformée de Fourier.

Ainsi pour la pression :

$$\text{la partie réelle de Prs} = \text{Pre} = \sum_{i=1}^{i=16} P(i) \cdot \cos(k) \quad (25)$$

$$\text{la partie imaginaire de Prs} = \text{Pim} = \sum_{i=1}^{i=16} P(i) \cdot \sin(k) \quad (26)$$

Et pour le débit :

$$\text{la partie réelle de V'rs} = \text{V're} = \sum_{i=1}^{i=16} V'(i) \cdot \cos(k) \quad (27)$$

$$\text{la partie imaginaire de V'rs} = \text{V'im} = \sum_{i=1}^{i=16} V'(i) \cdot \sin(k) \quad (28)$$

Pour chaque cycle, on dispose donc de la pression :

$$\text{Prs} = \text{Pre} + j \cdot \text{Pim} \quad (29)$$

et du débit :

$$\text{V'rs} = \text{V're} + j \cdot \text{V'im} \quad (30)$$

La partie réelle de l'impédance est donc :

$$\text{Rrs} = ((\text{Pre} \cdot \text{V're}) + (\text{Pim} \cdot \text{V'im})) / ((\text{V're})^2 + (\text{V'im})^2) \quad (31)$$

et la partie imaginaire est :

$$\text{Xrs} = ((\text{Pim} \cdot \text{V're}) - (\text{Pre} \cdot \text{V'im})) / ((\text{V're})^2 + (\text{V'im})^2) \quad (32)$$

- Filtrer les valeurs aberrantes de la résistance et de la réactance à ± 3 déviations standards (DS) de la moyenne (les points situés au delà de l'intervalle de confiance de 99 % sont rejetés). La procédure de filtrage est répétée 3 fois ;
- Stocker les mesures sur disque dur du micro-ordinateur ;
- Corriger le débit pour la constante de temps du pneumotachographe (2,1 ms) ;

- Visualiser sur écran informatique les variations cycle à cycle de V_{rs}, V_T, R_{rs} et X_{rs} au cours du temps pendant une acquisition de 15 à 30 secondes ;
- Imprimer sur papier de la fréquence d'oscillation, l'heure, la condition de mesure, R_{rs}, X_{rs}, la fréquence respiratoire et V_T moyens, au cours de chaque acquisition.

Utilisation du logiciel

Les programmes sont conçus de telle sorte qu'une personne non initiée à l'informatique puisse s'en servir. Plusieurs options sont proposées afin de modifier le protocole, visualiser les signaux ou traiter les informations. Les principales commandes mises à disposition pour l'opérateur sont décrites ci-dessous.

- Une commande 'SUJET' permet de mettre en mémoire toutes les caractéristiques physiques du sujet : nom, prénom, âge, taille, poids, symptômes. La condition du test de provocation bronchique est également enregistrée à ce niveau avec un code chiffré ;
- Une commande 'MESURE' permet de mesurer et de visualiser sur écran informatique en temps réel, les variations cycle à cycle de V_{rs}, V_T, R_{rs} et X_{rs} ;
- Une commande 'CALCUL DES MOYENNES' permet de calculer R_{rs} et X_{rs} moyens pour une fréquence d'oscillation donnée (12 ou 20 Hz) et pour une condition de test donnée (Contrôle, Mch...) ;
- Une commande 'RELECTURE' permet de visualiser les tracés ultérieurement ;
- Une commande 'CALIBRATION' permet de mesurer et de vérifier les gains de pression et de débit ;
- Une commande 'ZÉRO' permet de recentrer les tracés de pression et de débit.

Stockage des résultats

Les mesures de V_{rs}, V_T, R_{rs} et X_{rs} sont regroupées dans deux sortes de fichiers:
 + Un fichier élémentaire par acquisition comportant les valeurs élémentaires de V_{rs}, V_T, R_{rs} et X_{rs}. Les valeurs filtrées sont repérées par un code binaire (0 = pas de filtrage; 1 = filtrage).

+ un fichier par sujet réunissant les valeurs moyennes des paramètres au cours de chaque acquisition pour l'ensemble du test.

Ces fichiers sont ensuite enregistrés sous format 'TEXTE' pour être :

- + Importés sur logiciel STAT VIEW[®] d'un ordinateur Macintosh afin de faire des illustrations graphiques ;
- + Soumis à un deuxième traitement informatique de modélisation (voir ci-dessous) élaborée au laboratoire en langage QUICK BASIC sur PC.

I.A.2.e. Exploitation des données et modélisation

Le modèle mathématique permettant de caractériser les variations cycle à cycle de l'impédance respiratoire en fonction du débit et du volume courant est décrit ci-dessous.

L'analyse mathématique repose sur des calculs matriciels et permet de quantifier les paramètres K1, K2 et K3 d'après l'équation de régression linéaire multiple n°16 p.34 en faisant une analyse distincte au cours des deux phases du cycle respiratoire : l'indice 'x' indique l'inspiration (I) ou l'expiration (E).

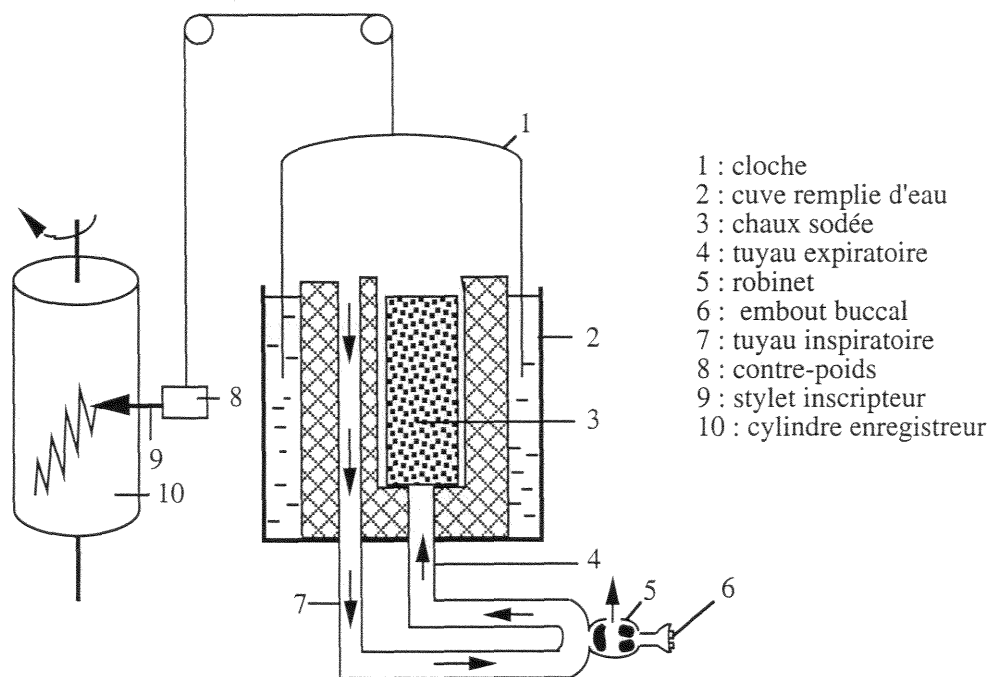
$$R_{rs,x} = K1,x + K2,x \cdot IV',xI + K3,x \cdot V,x \quad (33)$$

I.A.3. MESURE DE LA CAPACITÉ RÉSIDUELLE FONCTIONNELLE (CRF)

I.A.3.a. Appareillage

La mesure de la CRF est réalisée par la technique de dilution de l'hélium avec un spirographe (Expirograph Godard Statham BV, type 16000, Bilthoven, Hollande) ayant un volume interne de 4,5 litres. La concentration d'hélium est déterminée avec un analyseur (Gould Godard BV type 15422, Bilthoven, Hollande) connecté au spirographe. Celui-ci est constitué d'une cloche d'une capacité de 9 litres plongeant dans une cuve à eau. Le poids de la cloche est équilibré par un contrepoids. Le circuit interne est ventilé par une turbine. Le CO₂ est fixé par un absorbeur à chaux sodée. Un stylet inscrit sur un cylindre enregistreur les déplacements de la cloche dans le plan vertical traduisant les variations de volume au cours du temps (Figure 6).

Figure 6. Schéma du spiromètre utilisé pour les mesures de CRF chez l'enfant.



I.A.3.b. Réalisation de la mesure

Au départ, l'enfant respire à l'extérieur par un robinet à trois voies. Ensuite, on le connecte au spiromètre en fin d'expiration. Il faut attendre généralement 5 à 10 minutes pour que la concentration d'hélium atteigne un nouvel équilibre. L'oxygène consommé est compensé par un apport constant en contrôlant le débit par un rotamètre. Après la première mesure de CRF, l'enfant est déconnecté du spiromètre pendant environ 5 minutes. L'examen est répété deux à trois fois. Les mesures sont généralement reproductibles avec une variation n'excédant pas 10-20%. La valeur moyenne de la CRF est corrigée pour l'espace mort instrumental (embout buccal et connexions) et ramenée aux conditions BTPS.

I.A.4. TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE

L'agent pharmacologique choisi pour induire une bronchoconstriction est le Chlorure d'acetyl- β -methyl-choline commercialisé sous le nom de Chlorure de Méthacholine (Mch) (Laboratoires Allerbio, Varennes en Argonne, France). La Mch est administrée sous forme d'aérosol avec un nébuliseur du type De Vilbiss® (#5610D, Health Care Worldwide, Somerset, PA, États-Unis), qui selon les spécifications du fabricant, permet de réaliser un brouillard de particules de 3 μ m de diamètre. Le nébuliseur est connecté à un dosimètre (FDC 88, Mediprom, Paris, France) permettant de délivrer des doses connues de Mch.

Le dosimètre est constitué de :

- Un compresseur assurant une pression de 1500 hPa ;
- Une électrovanne contrôlant le débit d'air ;
- Un capteur de pression actionné par la dépression respiratoire réglée à -1 hPa pour déclencher les bouffées;
- Un ensemble électronique gérant l'armement, le déclenchement, le dosage et le comptage des bouffées.
- Un contacteur à trois positions permet de sélectionner le dosage du liquide nébulisé.

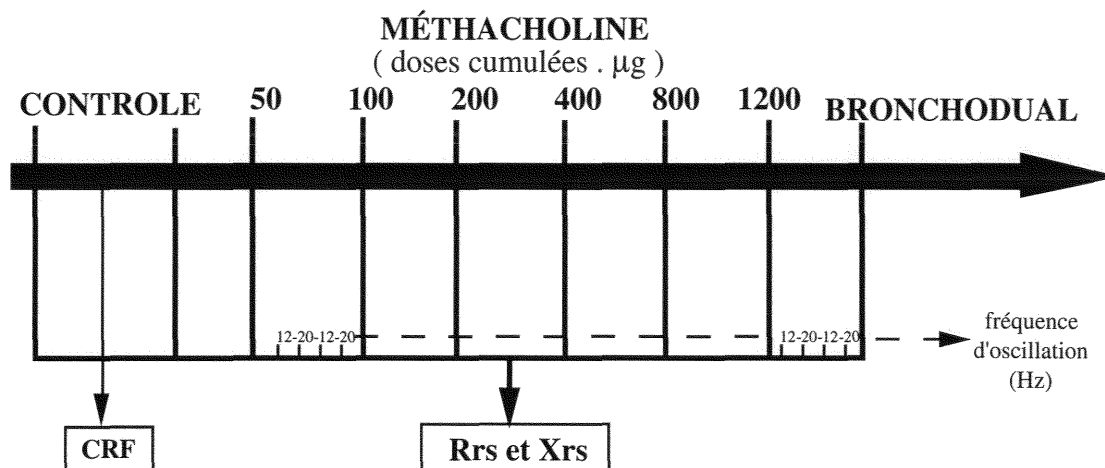
Le sujet est placé debout dans une 'hotte aspirante' entièrement transparente et porte un pince-nez ainsi qu'un embout buccal. On lui demande de faire une inspiration profonde. En début d'inspiration, l'appareil déclenche automatiquement une bouffée de produit. La quantité est déterminée par la position du contacteur et la concentration. La précision de la dose libérée est de 5% environ.

La réversibilité de la réponse est obtenue par inhalation de 2 bouffées de bronchodual® (BD) (Laboratoires Boehringer Ingelheim, Reims, France). Ce mélange de bromure d'ipratropium (20 μ g/bouffée) et de bromhydrate de fénotérol (50 μ g/bouffée) est délivré dans une chambre d'inhalation (Volumatic®, Laboratoires GlaxoWellcome, Paris, France).

I.A.5. PROTOCOLE

Rrs, puis CRF, est mesurée avant le test de provocation bronchique afin d'évaluer la fonction pulmonaire de base. Puis on procède à une série de mesures d'impédance respiratoire à chaque condition, alternativement aux fréquences 12 et 20 Hz. Une série de mesures correspond à au moins deux acquisitions de 15-20 secondes réalisées à chaque fréquence. Le protocole est illustré sur la figure ci-dessous :

Figure 7. Étapes du protocole de provocation bronchique.



Lorsque l'augmentation de Rrs atteint environ 50% par rapport à sa valeur de base à une dose de Mch donnée, on stoppe le test à la dose suivante.

I.A.6. STATISTIQUES

Les valeurs moyennes des différents paramètres pris en compte dans cette étude correspondent à la PDmax, c'est à dire à la dose de Mch provoquant une réponse maximale des voies aériennes.

Dans les tableaux de stockage des données expérimentales, les coefficients non significatifs sont remplacés par un point. Un coefficient est significatif lorsque la régression linéaire est significative dans son ensemble.

La signification des coefficients a été calculée à partir de la table de variance et du rapport F (variance due à la régression/variance résiduelle) au seuil de signification $\alpha = 0,05$.

Toutes les valeurs moyennes sont exprimées $\pm$ l'erreur standard (ES) et sont comparées avec un test t ($p \leq 0,05$).

I.B. RÉSULTATS

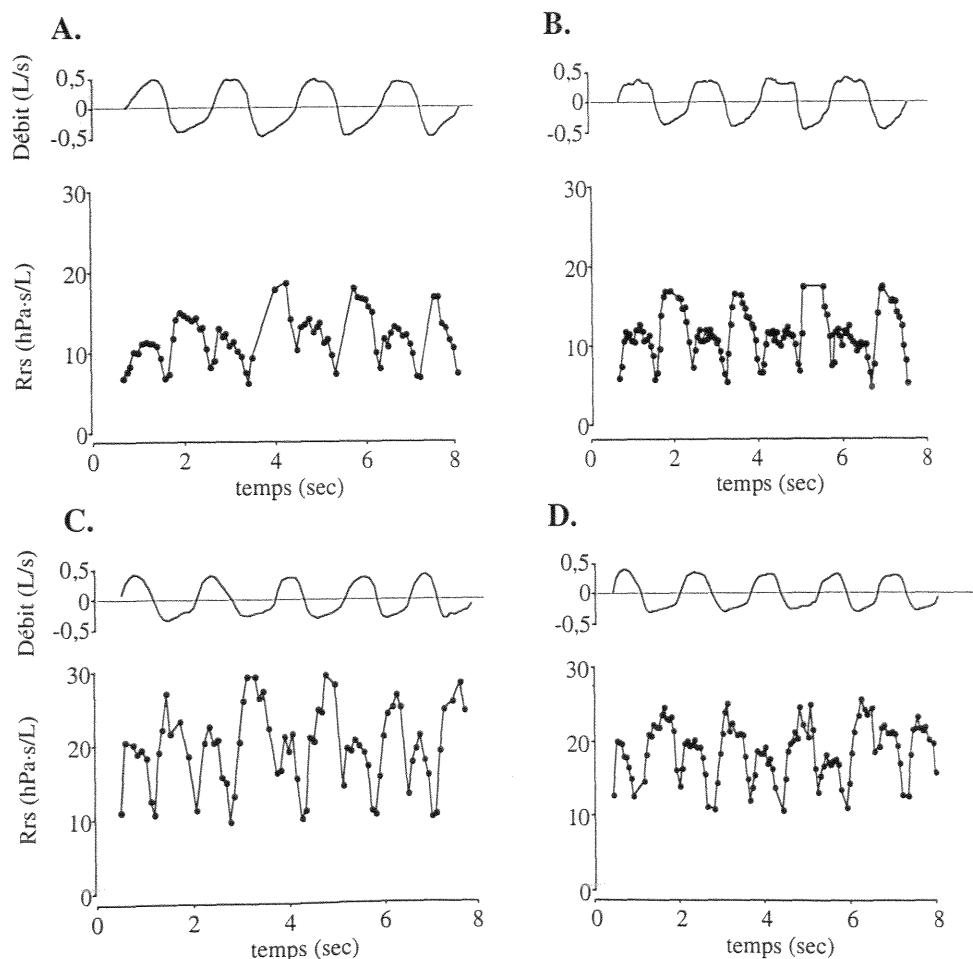
I.B.1. DESCRIPTION DE Rrs

I.B.1.a. Variations de Rrs au cours du cycle respiratoire

Avant Mch. Un exemple typique des variations de Rrs au cours du cycle respiratoire est illustré à la fréquence d'excitation de 12 Hz (Figure 8A) et de 20 Hz (Figure 8B). Quelle que soit la fréquence, les variations de Rrs paraissent rythmées par le débit.

Après Mch. Rrs augmente de façon significative pendant les deux phases du cycle respiratoire, à 12 Hz comme à 20 Hz ainsi que l'amplitude de ses variations (exemple sur les figures 8C et 8D).

Figure 8. Rrs et le débit ventilatoire au cours du temps avant (A, B) et après méthacholine (C, D) à 12 Hz (gauche) et à 20 Hz (droite).

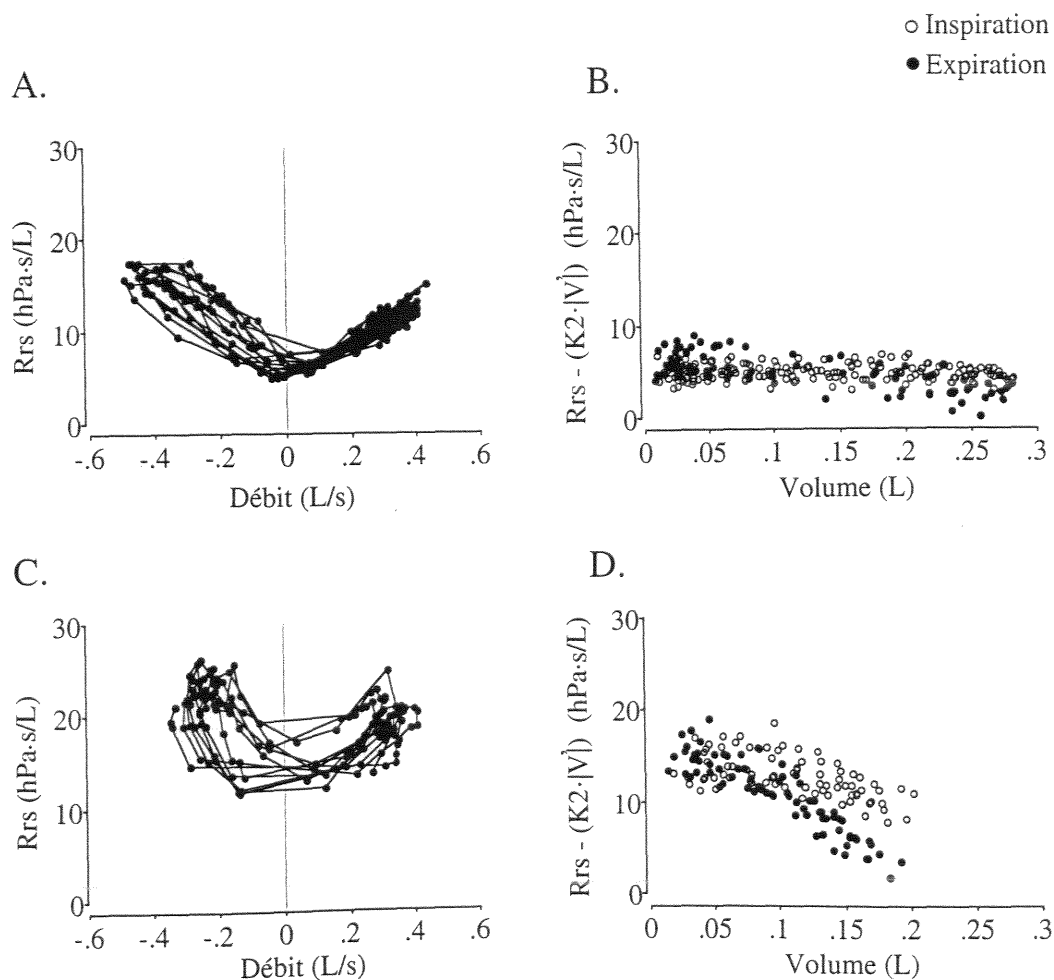


I.B.1.b. Relations avec le débit et le volume courant

Avant Mch. Chez l'ensemble des sujets, il existe une relation positive entre les variations de Rrs et le débit pendant l'inspiration comme pendant l'expiration. Un exemple typique de cette relation est illustré sur la figure 9A. Il apparaît également chez certains sujets, principalement pendant l'expiration, une relation discrètement négative entre Rrs et le volume courant, mieux identifiable lorsque la composante liée au débit a été soustraite (exemple sur la figure 9B).

Après Mch. La relation entre Rrs et le débit présente chez l'ensemble des enfants une hystérésis plus ou moins importante pendant les deux phases du cycle respiratoire (exemple sur la figure 9C), indiquant qu'il existe une relation négative entre Rrs et le volume courant qui est plus marquée pendant l'expiration que pendant l'inspiration (exemple sur la figure 9D).

Figure 9. Rrs en fonction du débit chez un enfant avant (A) et après Mch (C). Rrs dont la composante liée au débit est éliminée en fonction du volume courant avant (B) et après Mch (D). Mesures obtenues à 20 Hz.



I.B.1.c. Description des coefficients de la régression linéaire multiple

Les coefficients moyens ont été calculés à 12 Hz et à 20 Hz (tableaux 2A et 2B, respectivement). Ils varient dans le même sens aux deux fréquences mais ils sont plus fréquemment significatifs à 20 Hz qu'à 12 Hz.

K1. Le coefficient est positif chez l'ensemble des sujets et il n'existe aucune différence entre $K1,I$ et $K1,E$, quelle que soit la condition. Après Mch, $K1$ augmente de façon significative aussi bien pendant l'inspiration que l'expiration ($p < 0,001$).

K2. Le coefficient est positif chez l'ensemble des sujets. Il est plus élevé pendant l'expiration que pendant l'inspiration, quelle que soit la condition ($p < 0,001$). Après Mch, $K2$ augmente de façon significative pendant l'inspiration ($p = 0,02$) et pendant l'expiration ($p = 0,007$).

K3. Le coefficient est négatif, quelle que soit la condition. Avant Mch, il est parfois non significatif pendant l'expiration et plus fréquemment pendant l'inspiration. Après Mch, $K3$ devient plus négatif ($p = 0,006$ pendant l'inspiration et $p = 0,008$ pendant l'expiration). $K3,E$ est inférieur à $K3,I$ ($p = 0,03$).

En examinant les réponses individuelles (Annexes A1 et A2, p.89 et 90, respectivement), il semble que plus Rrs augmente avec la dose de Mch, plus $K3$ diminue. ces paramètres présentent une variabilité intra- et inter-individuelle qui a tendance à augmenter en fonction de la dose de Mch.

Tableau 2. Rrs₁₂ (A) et Rrs₂₀ (B) et leurs coefficients respectifs.

A		$R_{rs,I}$ (hPa·s/L)	$R_{rs,E}$ (hPa·s/L)	$K1,I$ (hPa·s/L)	$K1,E$ (hPa·s/L)	$K2,I$ (hPa·s ² /L ²)	$K2,E$ (hPa·s ² /L ²)	$K3,I$ (hPa·s/L ²)	$K3,E$ (hPa·s/L ²)
Contrôle	Moyenne	10,3	11,4 [#]	6,7	6,9	12,4	20,5 [#]	-6,8	-10,5
	ES	0,6	0,9	0,2	0,3	1,2	2,6	0,8	2,3
	n	8	8	8	8	8	8	6	7
Méthacholine	Moyenne	17,6*	18,7*	11,4*	11,6*	23,9*	34,4* [#]	-16,0*	-30,1* [#]
	ES	0,5	0,6	0,8	1,1	2,1	2,0	1,0	6,6
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
Bronchodual	Moyenne	9,5	10,7 [#]	5,6	6,2	13,6	22,5 [#]	-6,3	-10,8
	ES	0,9	1,3	0,5	0,8	2,4	3,4	2,0	2,2
	n	8	8	8	8	8	8	7	8

B		$R_{rs,I}$ (hPa·s/L)	$R_{rs,E}$ (hPa·s/L)	$K1,I$ (hPa·s/L)	$K1,E$ (hPa·s/L)	$K2,I$ (hPa·s ² /L ²)	$K2,E$ (hPa·s ² /L ²)	$K3,I$ (hPa·s/L ²)	$K3,E$ (hPa·s/L ²)
Contrôle	Moyenne	10,8	11,4	6,8	6,7	14,4	22,8 [#]	-4,1	-9,6
	ES	0,6	0,8	0,3	0,5	1,4	2,5	0,6	1,8
	n	8	8	8	8	8	8	6	8
Méthacholine	Moyenne	18,2*	19,1*	12,1*	12,0*	24,0*	38,5* [#]	-15,0*	-28,6* [#]
	ES	0,7	0,9	0,6	0,9	2,5	3,9	1,5	7,5
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
Bronchodual	Moyenne	9,8	10,8 [#]	5,6	5,9	15,6	26,0 [#]	-6,4	-8,8
	ES	1,1	1,4	0,9	0,9	2,9	4,1	2,3	2,6
	n	8	8	8	8	8	8	6	8

n : nombre de coefficients significatifs

* : p < 0.05 vs contrôle

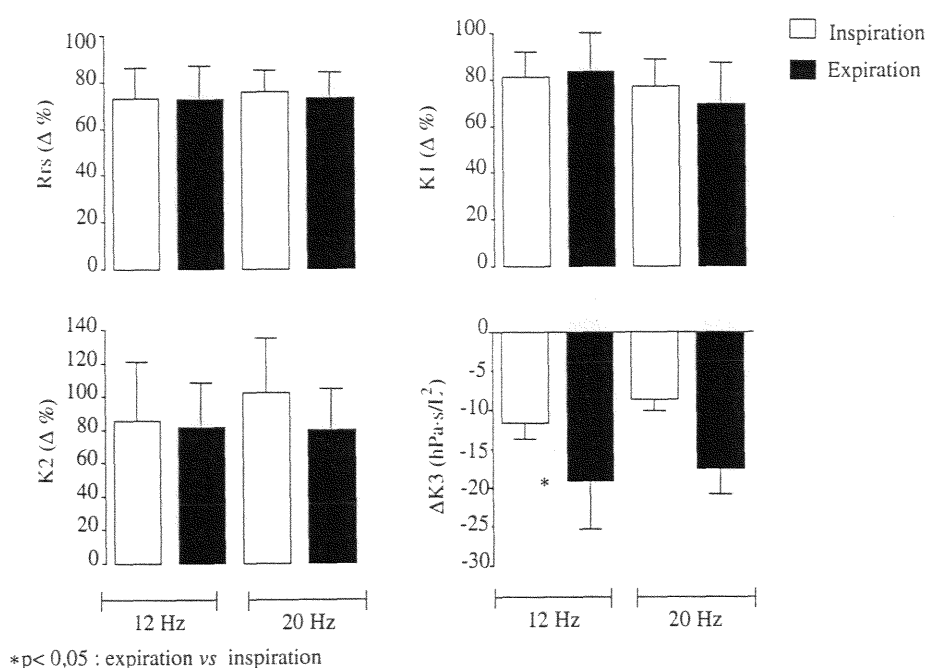
: p < 0.05 vs inspiration

I.B.1.d. Amplitude de la réponse maximale à la Mch

Les variations maximales de Rrs, K1, K2 et K3 après Mch sont présentées sur la figure 10. L'augmentation de Rrs et de K1 est supérieure à 70%. L'augmentation de K2 est aussi importante et avoisine les 80%. K3 diminue d'environ 10 hPa.s/L² pendant l'inspiration et d'environ 20 hPa.s/L² pendant l'expiration. Une différence significative entre $\Delta K3, I$ et $\Delta K3, E$ a été trouvée à 12 Hz.

Figure 10. Variation moyenne de Rrs, K1, K2 et K3 après méthacholine par rapport à l'état basal aux deux fréquences d'excitation.

$$\Delta\% = (\text{valeur}_{PD\max} - \text{valeur}_{\text{Basale}}) * 100 / \text{valeur}_{\text{Basale}}$$



I.B.2. DESCRIPTION DE Xrs

Avant Mch. Xrs est positive pendant l'inspiration et l'expiration. À 12 Hz, Xrs est significativement plus faible qu'à 20 Hz ($p < 0,001$) (tableau 3). Quelle que soit la fréquence d'excitation, Xrs fluctue très peu au cours du cycle respiratoire. La résolution temporelle semble meilleure à 20 Hz qu'à 12 Hz (Figures 11A et 11B).

Après Mch. Xrs diminue de façon significative, devenant négative à 12 Hz (tableau 3) : Xrs_{12} est significativement inférieure à Xrs_{20} ($p < 0,001$). Xrs fait apparaître des variations cycliques beaucoup plus amples qu'avant Mch (Figures 11C et 11D).

L'évolution de Xrs en fonction de la dose de Mch est représentée chez chaque individu en annexe A3, p. 91. La diminution de Xrs après Mch est générale. On peut également constater que Xrs devient négative à 12 Hz à la PDmax. Comme pour Rrs, les valeurs de Xrs présentent une grande variabilité intra-individuelle.

Tableau 3. Xrs₁₂ et Xrs₂₀ moyens à chaque condition.

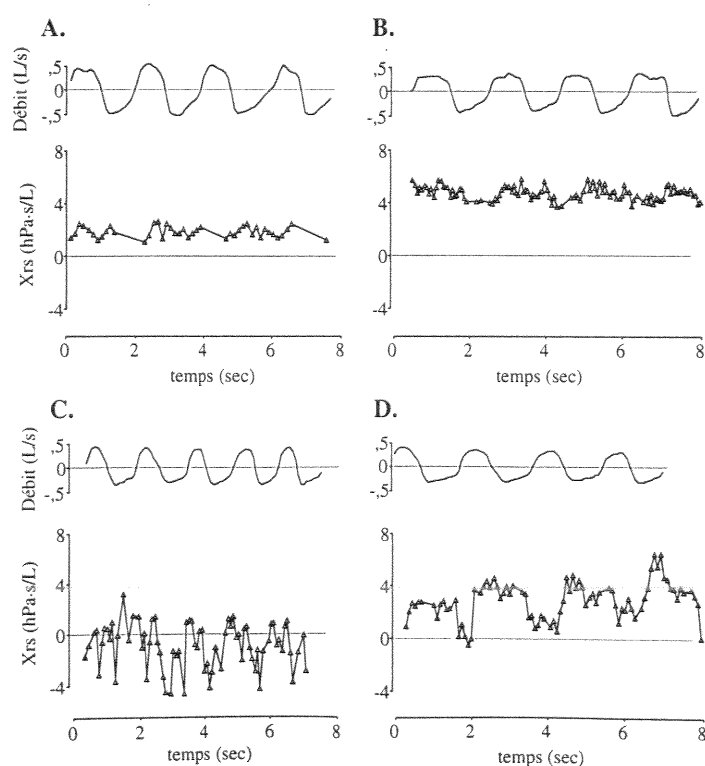
		$X_{rs12,I}$ (hPa·s/L)	$X_{rs12,E}$ (hPa·s/L)	$X_{rs20,I}$ (hPa·s/L)	$X_{rs20,E}$ (hPa·s/L)
Contrôle	Moyenne	1,3	1,4	4,7	4,4
	ES	0,2	0,1	0,3	0,3
	n	8	8	8	8
Méthacholine	Moyenne	-0,7*	-1,0*	2,5*	1,7*
	ES	0,3	0,4	0,7	0,7
	n	8	8	8	8
Bronchodual	Moyenne	1,4	1,5	4,5	4,2
	ES	0,2	0,1	0,3	0,3
	n	8	8	8	8

n : nombre de coefficients significatifs

* : p < 0,05 vs contrôle

: p < 0,05 vs inspiration

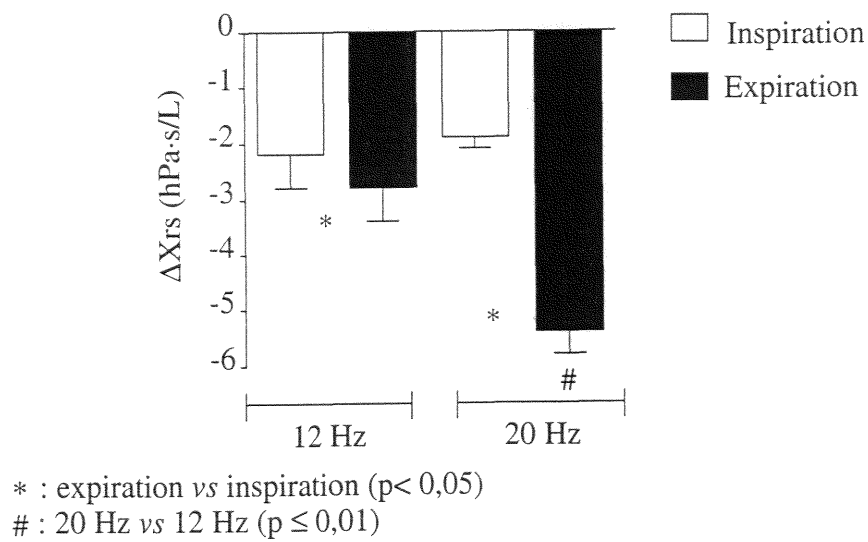
Figure 11. Variations cycle à cycle de Xrs et du débit ventilatoire au cours du temps avant (A, B) et après méthacholine (C, D) à 12 Hz (gauche) et à 20 Hz (droite).



L'importance de la diminution de Xrs après Mch par rapport à la condition de base, est illustrée sur la figure 12 : quelle que soit la fréquence, Xrs diminue beaucoup plus pendant l'expiration que pendant l'inspiration. Et à l'expiration, la plus forte variation de Xrs est obtenue à 20 Hz.

Figure 12. Variation moyenne de Xrs après méthacholine par rapport à l'état basal aux deux fréquences d'excitation.

$$\Delta Xrs = (Xrs_{PDmax} - Xrs_{Basal})$$



I.C. DISCUSSION

Cette étude a permis de montrer que chez l'enfant d'âge préscolaire la résistance du système respiratoire peut varier de façon significative avec le débit et le volume courant. Ces variations sont différentes au cours de l'inspiration et de l'expiration et sont profondément modifiées au cours d'une réponse positive à la Mch.

Les sujets répondeurs ont été sélectionnés sur la base d'une augmentation de Rrs d'au moins 50% associée à une diminution significative de Xrs. Le seuil de variation significative de Xrs a été déterminé préalablement dans une étude au laboratoire chez des enfants en âge de coopérer. La diminution de Xrs a été validée par rapport au VEMS (47).

Les variations de pression ont été appliquées autour de la tête du sujet afin de minimiser l'artefact des voies aériennes supérieures. En effet dans la méthode standard, le débit est mesuré -et la pression est appliquée- au niveau de la bouche. Les joues, qui sont des structures compliantes, peuvent shunter une partie du débit car elles forment un compartiment en parallèle avec le système respiratoire. La conséquence directe est en général une sous-estimation de Zrs (72, 73, 74). Cette erreur de mesure est d'autant plus importante chez le sujet jeune que Rrs est élevée (75, 76). L'application des variations de pression autour de la tête du sujet, comme dans notre étude, permet de disposer les parois des voies aériennes supérieures en parallèle avec la faible impédance du pneumotachographe (74, 76, 77). Il est prouvé que cette méthode améliore beaucoup l'estimation de Zrs chez le jeune enfant présentant une obstruction bronchique (78, 79), ainsi que la sensibilité de la technique des oscillations forcées pour la description des variations de Rrs au cours de la ventilation spontanée chez l'adulte (80).

Il est important de souligner que les paramètres issus de la régression linéaire multiple traduisent des liens temporels et pas obligatoirement de causalité entre Rrs et la ventilation. Zrs est l'impédance du système respiratoire *entier*, incluant donc les voies aériennes *intrathoraciques* et *extrathoraciques*. Ceci est particulièrement important quant à la compréhension de la contribution des voies aériennes supérieures aux variations de Zrs avant et après Mch.

Par ailleurs, il n'existe aucune différence notable entre les coefficients K obtenus à 12 et 20 Hz, mais la résolution temporelle est meilleure à 20 Hz.

Avant Mch, Rrs varie essentiellement avec le débit ventilatoire. Après Mch, l'augmentation de Rrs est associée à une augmentation significative de K1 et de K2 (tableaux 2A et 2B, figure 10) qui révèle à la fois une diminution du calibre des voies aériennes et un changement de régime d'écoulement gazeux. Ces coefficients peuvent être déterminés par le nombre de Reynolds (cf. équation n°10, p. 31). En effet, la

bronchoconstriction entraîne une réduction du calibre des voies aériennes et donc une augmentation du nombre de Reynolds. Aussi, le régime d'écoulement, initialement laminaire, devient turbulent, dans les voies aériennes constrictées (61). Au niveau des voies aériennes supérieures, la contraction laryngée entraîne une augmentation de l'écoulement turbulent (81). Les changements de K_1 et de K_2 après M_{ch} ne permettent donc pas de localiser le site de l'obstruction dans le tractus respiratoire puisque le nombre de Reynolds change et que les changements de la nature de l'écoulement se produisent à la fois au niveau des voies aériennes centrales et périphériques. Ceci est illustré par le fait que le rapport K_2/K_1 est similaire avant et après M_{ch} (tableau 2).

Le fait que K_2 soit systématiquement plus élevé pendant l'expiration que pendant l'inspiration aussi bien avant qu'après M_{ch} (tableaux 2A et 2B), laisse penser que les variations de K_2 reflètent des variations cycliques du calibre des voies aériennes. En effet, au niveau des voies aériennes supérieures pendant l'expiration, les cordes vocales se rapprochent progressivement de la ligne médiane, diminuant ainsi le calibre glottique. Alors qu'au tout début de l'inspiration, les cordes vocales s'écartent très rapidement l'une de l'autre, ce qui provoque un élargissement de la glotte (39, 41, 42). D'autre part, la réduction du calibre des voies aériennes intrathoraciques est observée en expiration du fait de la diminution du rappel élastique du poumon. Au total, le diamètre du larynx et des voies aériennes inférieures est donc en moyenne plus faible pendant l'expiration que pendant l'inspiration, à l'origine du nombre de Reynolds.

Le point le plus important de cette étude est la mise en évidence d'une relation négative entre R_{rs} et le volume courant. En condition normale, les variations inverses de R_{rs} avec V_T sont légères et surtout présentes pendant l'expiration (Figure 9). Mais au moment de la bronchoconstriction, la relation négative entre R_{rs} et V_T s'accroît significativement (Figure 9). K_3 devient alors très négatif aussi bien pendant l'inspiration que pendant l'expiration (tableaux 2A et 2B). De même, il est établi que R_{rs} varie en sens opposé avec le volume courant chez l'adulte normal (82). Récemment, ces variations ont pu être quantifiées avec la technique des oscillations forcées par l'intermédiaire du coefficient K_3 . Celui-ci est légèrement négatif mais significatif (32, 83). Les variations de K_3 peuvent être initiées par divers mécanismes au niveau du système thoraco-pulmonaire. La cage thoracique contribue à environ 50% de R_{rs} chez l'adulte normal (84) mais la résistance des tissus pulmonaires (R_{ti}) ne montre pas de variations significatives avec le volume (85, 86). Par contre, une relation négative hyperbolique entre la résistance des voies aériennes pulmonaires (R_{aw}) et le volume pulmonaire, dans la gamme de capacité pulmonaire totale, a été mise en évidence par pléthysmographie chez l'adulte normal (61). L'équipe d'Oostveen a également montré que la diminution du volume pulmonaire de 70 à 30% de la capacité vitale induisait une augmentation de R_{aw} de 80% (87) et que R_{ti} n'était

pas affectée. Enfin, en utilisant la technique de notre étude, l'équipe de Lorino a observé que Rrs augmentait après avoir diminué le volume pulmonaire en appliquant une pression négative continue dans les voies aériennes (88).

Chez l'enfant, des études montrent que Raw varie avec le cycle respiratoire et que la relation pression/débit n'est pas linéaire (89). De plus, cette relation laisse apparaître une hystérésis pendant l'expiration au moment de la bronchoconstriction (90). Par ailleurs, une étude récente montre une relation négative entre Raw et le V_T chez des nourrissons normaux endormis. L'augmentation du volume pulmonaire est réalisée au cours d'apnées induites par l'application d'une pression positive dans les voies aériennes. Ainsi, une pression de distension de 20 cm H₂O provoque une diminution de Raw de 42% par rapport à la valeur observée à la CRF (91). Enfin, chez l'adulte normal et obstructif, la relation négative entre Rrs et le volume pulmonaire (92) ou entre Rrs et le volume courant (80, 83) existe également.

K3 tend à être plus négatif pendant l'expiration que pendant l'inspiration avant Mch et de façon significative après Mch (Tableaux 2A et 2B). Tomalak et coll. ont fait la même observation chez des adultes en condition normale (84). Ceci signifie donc que Rrs,I et Rrs,E (ayant été corrigées pour les variations avec le débit), sont différentes au même niveau de volume. Cette différence peut faire penser à une contribution des voies aériennes supérieures. En effet, comme nous l'avons vu chez l'adulte normal, le diamètre de la glotte est plus petit pendant l'expiration que pendant l'inspiration (41). Par fibroscopie optique, on peut voir comment la glotte se contracte chez l'adulte normal après une bronchoconstriction induite par la Mch (39) ou l'histamine (40) ou encore chez un sujet asthmatique (42). Brown et coll sont arrivés à la même observation au niveau du larynx et du pharynx chez des sujets normaux soumis à un test de provocation bronchique à la Mch en étudiant les voies aériennes proximales par réflexion acoustique (38). Par conséquent, l'adduction de la glotte pendant l'expiration pourrait expliquer que K3,E soit plus négatif que K3,I après Mch. Ainsi les variations inverses de Rrs avec le volume courant semblent être affectées par les voies aériennes supérieures aussi bien avant qu'après Mch, mais principalement pendant l'expiration.

Xrs diminue de façon significative après Mch et devient même négative à 12 Hz (tableau 3 et figures 11 et 12). Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Bouaziz et coll. réalisée chez 38 enfants de plus de 5 ans. En effet, une relation significativement positive entre la variation de Xrs et le pourcentage de variation du VEMS a été mise en évidence au cours de tests de provocation bronchique à la Mch. Ce qui permet de dire que la diminution de Xrs après Mch est un bon indicateur de l'obstruction bronchique (47).

Pour interpréter les variations de Xrs, il faut rappeler que la réactance est déterminée par la compliance et l'inertance du système respiratoire (cf p. 35-36). La

diminution de X_{rs} après Mch est interprétée comme le reflet d'une altération des propriétés visco-élastiques du système respiratoire. Sous l'effet de la bronchoconstriction, la compliance pulmonaire apparente diminue. Il n'est toutefois pas possible de dire avec cette étude qu'elle est la contribution des voies aériennes supérieures dans les changements de X_{rs} . En effet, leur inertance est théoriquement susceptible de changer après Mch.

En conclusion, cette étude chez l'enfant d'âge préscolaire a permis d'identifier une variation de R_{rs} avec VT, se traduisant par une diminution du coefficient $K3$ après Mch.

Comme la glotte se contracte naturellement au cours de l'expiration, $K3,I$ pourrait être plus spécifique des voies aériennes intrathoraciques que $K3,E$.

Pour valider ces résultats, il est nécessaire de vérifier que ces variations sont indépendantes des voies aériennes supérieures en les séparant du reste du système respiratoire. Le modèle permet aussi de vérifier dans quelle mesure X_{rs} est affectée par celles-ci; d'où l'étude suivante réalisée chez le chat.

CHAPITRE II :
ETUDE
CHEZ LES CHATS

II.A. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.A.1. PRÉPARATION DE L'ANIMAL

L'étude expérimentale a été réalisée sur 7 chats adultes pesant entre 2,5 et 4 kg (moyenne $\pm$ ES = $3,2 \pm 0,2$ kg). L'anesthésie intraveineuse est induite avec une solution de chloralose (40 mg/kg) et d'uréthane (250 mg/kg) administrée dans une veine saphène. L'animal est tondu au niveau de la face ventrale du cou et de la face interne des cuisses puis il est placé en décubitus sur la table de contention. La température corporelle, mesurée à l'aide d'un thermomètre rectal (thermocouple Digi-Sense, New Jersey, Etats-Unis), est maintenue entre 37,5 et 38,5 °C par l'intermédiaire d'un coussin chauffant. Deux cathéters sont placés au niveau des vaisseaux fémoraux : le cathéter veineux permet de maintenir l'anesthésie par injection de 10 mg/kg de pentobarbital sodique ; l'autre cathéter permet de prélever des échantillons sanguins pour contrôler l'équilibre acido-basique et les gaz du sang artériel (Radiometer, ABL 330, Copenhague, Danemark). Une solution de sérum physiologique est perfusée à l'aide d'une seringue électrique à une vitesse de 2 - 5 mL/h (Perfusor Secura. B. Braun, Melsungen, Allemagne).

Une trachéotomie est réalisée pour mettre en place le système de mesure. La peau du cou est incisée dans sa partie médiane jusqu'au manubrium sternal. Les masses musculaires de cette région sont écartées. On veille à ce que le nerf Vague et le nerf récurrent ne soient endommagés. La trachée est ensuite sectionnée en dessous de la glotte entre le troisième et le quatrième anneau ainsi qu'à la partie basse du cou. Les capillaires et veinules qui se trouvent au contact de la trachée, sont coagulés au bistouri électrique. La langue est rétractée pour pouvoir introduire un tube plastique (de 7 cm de long et de 15 mm de diamètre interne) dans la cavité buccale jusqu'au carrefour pharyngé. Ce tube est ensuite connecté au haut-parleur.

II.A.2. SYSTÈME DES OSCILLATIONS FORCÉES

Le système de mesure de l'impédance mécanique respiratoire chez le chat est schématisé sur la figure 13. Il est constitué des parties suivantes :

Un haut-parleur (ZR 409A, Bouyer, Montauban, France), connecté à un tube, permet de générer le signal d'excitation directement au niveau du pharynx. Pour éviter l'accumulation de CO₂, un débit constant est établi par aspiration à travers le circuit par un tube de faible résistance (grand diamètre) mais d'inertance élevée (longueur importante).

Le tube permet à l'animal de respirer en filtrant les signaux de haute fréquence (du haut-parleur) et en laissant passer les basses fréquences de la ventilation.

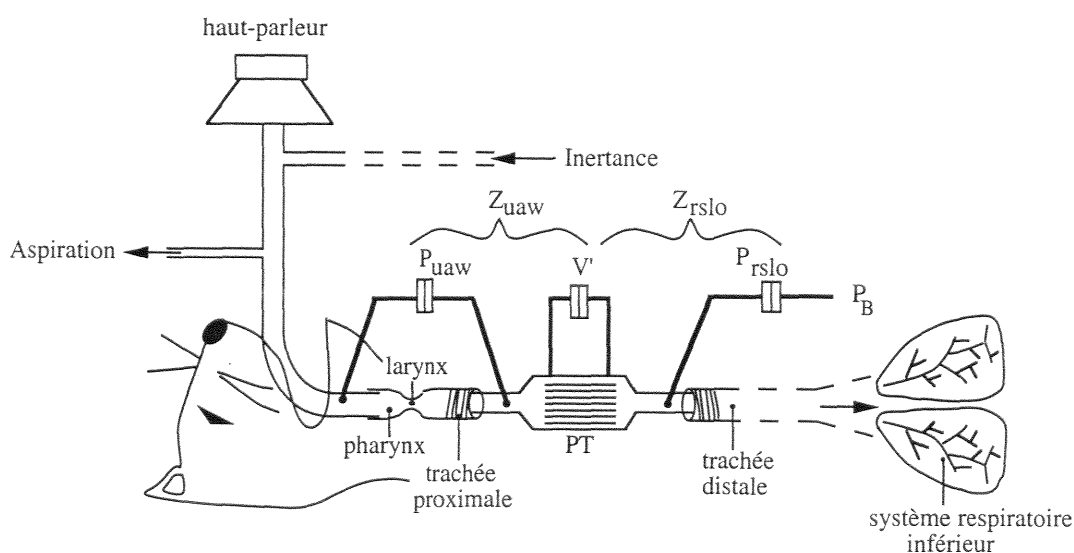
Deux canules en Plexiglas (en forme de "L", de diamètre interne de 5 mm) sont placées en regard des extrémités rostrale et caudale de la trachée. Chaque canule possède un orifice permettant la fixation d'un capteur de pression différentiel (Micro 176PC14HD2, Honeywell ± 35 hPa, Scarborough, Ontario, USA).

À la différence du dispositif utilisé chez l'enfant, deux capteurs de pression sont disposés sur l'arbre aérien :

- Le capteur de pression rostral permet de mesurer la pression dans les voies aériennes supérieures (P_{uaw}), laquelle est référencée à la pression buccale ;
- Le capteur caudal, référencé à la pression barométrique (P_B), permet de mesurer la pression transrespiratoire (P_{rslo}).

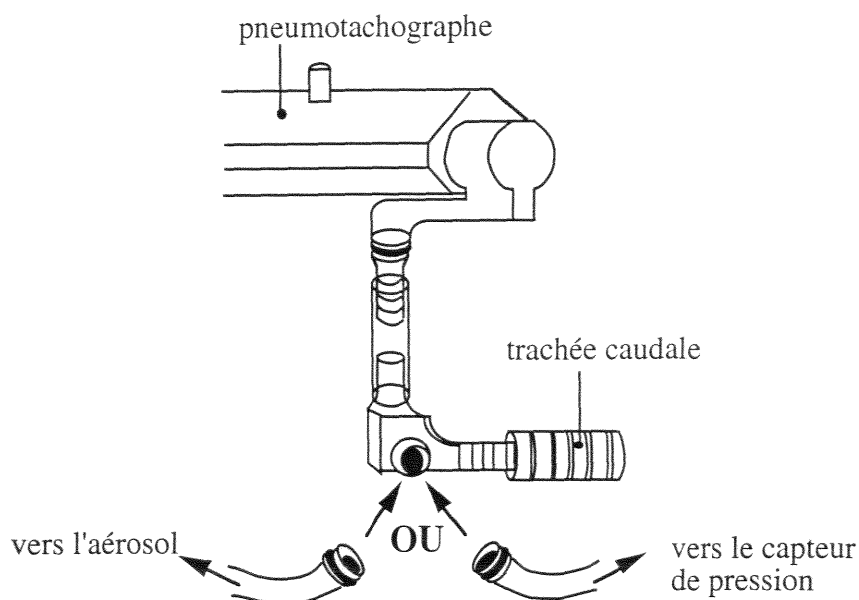
Un pneumotachographe de Fleisch # 0 (Metabo, Hepalinges, Suisse) (PT) est fixé à l'extrémité libre des deux canules. Celui-ci est chauffé à 37°C pour éviter la condensation du gaz respiré.

Figure 13. Dispositif de mesure de l'impédance respiratoire chez le chat en ventilation spontanée.



Les canules et connexions au niveau du pneumotachographe ont été fabriquées au laboratoire. Les pièces sont amovibles pour permettre le passage d'une sonde d'aspiration au niveau de la canule caudale ou la connexion du capteur de pression ou du nébuliseur (Figure 14).

Figure 14. Connexions au niveau du pneumotachographe.



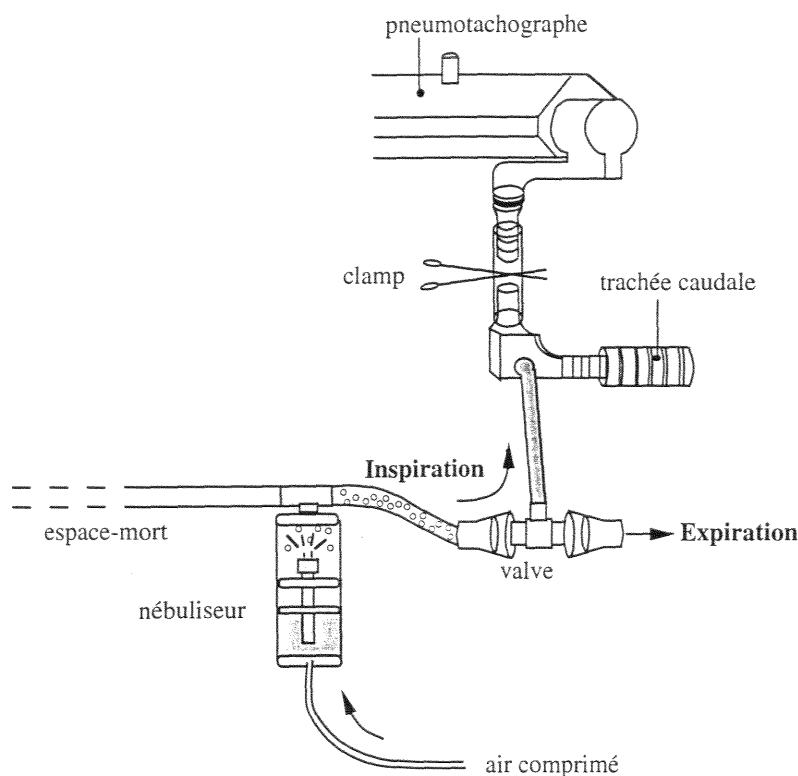
II.A.3. TEST DE PROVOCATION BRONCHIQUE

L'agent bronchoconstricteur est la méthacholine (cf caractéristiques p. 46). Une solution de chlorure de sodium (NaCl) isotonique à 0,9% (Laboratoires Braun Fandres, Ludres, France) est utilisée pour la mesure contrôle. La solution est maintenue à la température ambiante dans un bain-marie jusqu'au moment des premières mesures. Une solution de sulfate d'atropine (Laboratoires Aguettant, Lyon, France) à une concentration de 50 $\mu\text{g/mL}$, est utilisée pour le test de réversibilité. Le sulfate d'atropine agit sur la bronchoconstriction en bloquant les récepteurs muscariniques de la musculature lisse des bronches.

Les trois solutions sont délivrées sous forme d'aérosol par l'intermédiaire d'un nébuliseur DeVilbiss® (# 5610D, Heath Care Worldwide, Somerset, PA, États-Unis), qui est stabilisé par de l'air comprimé à un débit constant de 7 L/min. Le nébuliseur est connecté du côté inspiratoire d'une valve à deux voies. La valve est reliée au niveau de la

canule caudale de la trachée. Un clamp est posé sur la canule en amont de la connexion, pour empêcher le passage de l'aérosol dans le pneumotachographe (Figure 15).

Figure 15. Montage de l'administration des aérosols chez le chat.



II.A.4. PROTOCOLE

La calibration du dispositif de mesure est vérifiée avec un analogue d'impédance connue : résistance = 80 hPa.s/L, réactance = -15 hPa.s/L, à la fréquence d'oscillation de 20 Hz.

Les mesures de Z_{uaw} et Z_{rslo} sont effectuées simultanément à 20 Hz dans les conditions suivantes :

- Après NaCl (témoin) ;
- Après Mch à 2,5 - 5 et 10 mg/mL (bronchoconstriction) ;
- Après sulfate d'atropine (réversibilité).

Les aérosols sont administrés directement au niveau de la canule de la trachée. La durée de l'aérosol de NaCl et de Mch est de 2 minutes et 10 minutes pour le sulfate d'atropine. Les premières mesures de Z_{uaw} et Z_{rslo} sont réalisées immédiatement après l'arrêt de l'aérosol et sont répétées toutes les trente secondes. On procède de cette manière pendant 2 à 10 minutes à chaque condition.

À la fin du test, en cas de besoin, une sonde d'aspiration est introduite dans la canule caudale pour éliminer les sécrétions éventuelles. Lorsque R_{uaw} reste élevée, on procède à une aspiration des voies ariennes supérieures et les mesures d'impédance qui précèdent cette aspiration ne sont pas retenues.

II.A.5. TRAITEMENT DES SIGNAUX ET ANALYSE DES DONNÉES

Un micro-ordinateur du type PC (IBM 325T/S, Scotland, Royaume-Unis) équipé d'une carte de conversion A/D-D/A (A=analogique, D=digital) permet de générer, recueillir, traiter et stocker les signaux. Les différentes étapes du traitement des signaux ainsi que le stockage des fichiers sont identiques à l'étude chez l'enfant (p. 41-44).

Le programme informatique est semblable à celui qui sert chez l'enfant mais présente des variantes adaptées à la présence de deux capteurs de pression.

II.A.6. EXPLOITATION DES DONNÉES ET MODÉLISATION

Le modèle de régression linéaire multiple décrit dans l'étude chez l'enfant est utilisée indépendamment pour R_{uaw} , R_{rslo} (cf équation n°33 p. 44).

Les calculs statistiques sont réalisés dans les mêmes conditions que dans l'étude chez l'enfant (cf p. 47).

Etant donné que la réponse des voies aériennes à la Mch est éphémère chez le chat, il est impossible de faire une courbe dose cumulée-réponse. Par conséquent, les valeurs des paramètres mécaniques prises en compte correspondent au pic de réponse des voies aériennes à une concentration de Mch donnée.

Une réponse à la Mch sera considérée comme positive lorsque la variation de R_{uaw} ou R_{rs} sera égale ou supérieure à 50%.

II.B. RÉSULTATS

II.B.1. BILAN DES RÉPONSES À LA Mch

Le nombre total de réponses positives à la Mch pour les voies aériennes supérieures et inférieures est comptabilisé chez chaque chat dans le tableau 4.

Tableau 4. Bilan des réponses des voies aériennes supérieures et inférieures à la méthacholine.

<i>Méthacholine</i> (mg/mL)	voies aériennes supérieures			voies aériennes intrathoraciques		
	2,5	5	10	2,5	5	10
Chat n°1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Chat n°2	1/2	0/1	0/1	1/2	1/1	1/1
Chat n°3	1/3	0/1	0/2	2/3	1/1	2/2
Chat n°4	2/2	-	-	2/2	-	-
Chat n°5	-	1/1	3/3	-	1/1	3/3
Chat n°6	0/1	1/1	1/3	1/1	1/1	3/3
Chat n°7	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1	2/2
<i>Total</i>		15/28			26/28	

Légende : '1/3' signifie qu'il existe une réponse positive des voies aériennes pour trois essais de Méthacholine à la concentration considérée.

II.B.1.a. Au niveau des voies aériennes inférieures

26 réponses positives à la Mch ont pu être analysées pour un total de 28 administrations de Mch. Certaines concentrations ont été répétées chez un même chat. Pour des raisons purement techniques, un chat n'a reçu que les deux plus fortes concentrations de Mch. Un autre chat n'a reçu que la concentration de Mch la plus faible en raison d'une réponse très marquée des voies aériennes inférieures. Au total, les

concentrations 2,5 et 5 et 10 mg/mL de Mch ont été administrées respectivement à 10, 6 et 12 occasions.

II.B.1.b. Au niveau des voies supérieures

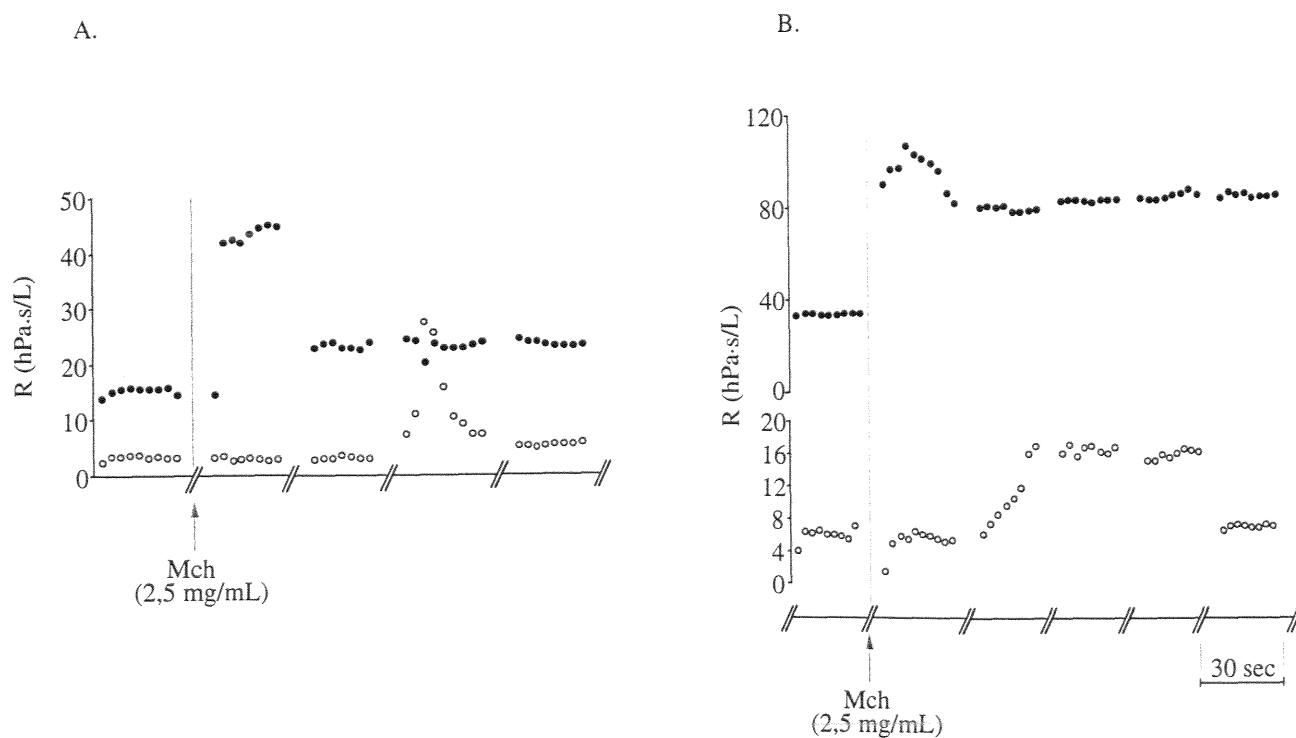
Les voies aériennes supérieures se sont contractées 15 fois après 28 administrations de Mch (tableau 4). Chaque chat a au moins une réponse positive des voies aériennes supérieures à la Mch, qui se caractérise par une augmentation significative de R_{uaw} .

II.B.2. DESCRIPTION DE LA RÉPONSE DES VOIES AÉRIENNES INFÉRIEURES

II.B.2.a. Cinétique de la réponse

Dans plus de 90% des cas, R_{rslo} augmente après Mch. La réponse est reproductible mais éphémère : R_{rslo} atteint un pic très rapidement (médiane = 30 secondes) et redevient normale au bout d'une dizaine de minutes (Figure 16).

Figure 16. Illustration chez deux chats de la cinétique de réponse à la méthacholine de R_{uaw} (ronds blancs) et de R_{rslo} (ronds noirs).

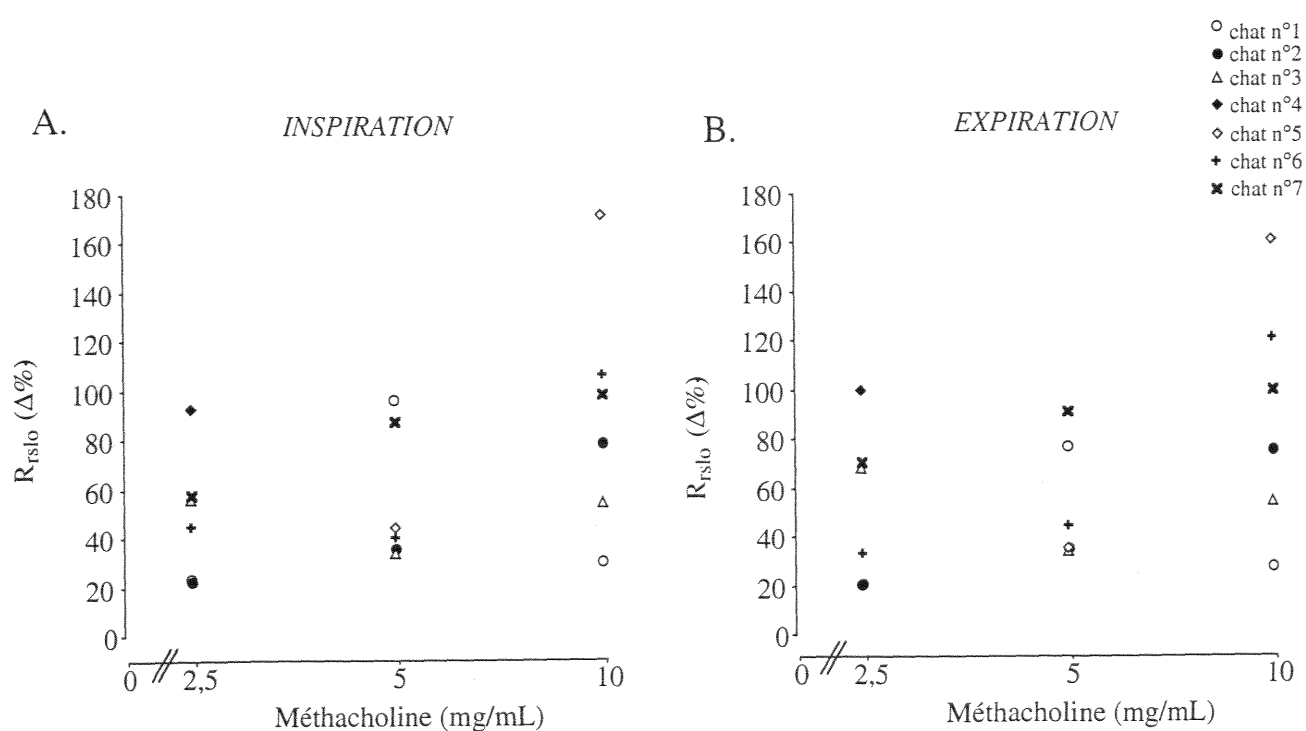


II.B.2.b. Variation de la résistance en fonction de la concentration de Mch

Comme le montre la figure 17, l'intensité de la bronchoconstriction n'est pas proportionnelle à la concentration de Mch : la réponse des voies aériennes inférieures peut être moins importante à la concentration de Mch pourtant plus élevée que la précédente.

Figure 17. Variation en pourcentage de R_{rslo} en fonction de la concentration de méthacholine chez chaque chat pendant l'inspiration (A) et l'expiration (B).

$$\Delta\%R_{rslo} = (R_{rslo}Mch - R_{rslo}NaCl) * 100 / R_{rslo}NaCl$$



II.B.2.c. Variations de Z_{rslo} au cours du cycle respiratoire

R_{rslo} .

- Après NaCl, R_{rslo} présente de faibles variations cycliques qui semblent synchrones du débit ventilatoire (Figure 18A).

- Après Mch, les variations deviennent plus amples et la synchronisation avec le cycle respiratoire est mieux visible (Figures 18B-D).

La représentation en X-Y (Figure 19) permet de mieux décrire la relation entre R_{rslo} et le débit :

- Après NaCl, il s'agit d'une relation linéaire au cours de chaque phase du cycle respiratoire. Les variations de R_{rslo} ne varient qu'en fonction du débit car il n'existe aucune relation significative entre R_{rslo} et le volume courant (Figure 19B).

- Après Mch, la relation R_{rslo}/V' montre une hystérésis qui est plus marquée pendant l'expiration que pendant l'inspiration. Ceci laisse supposer que R_{rslo} varie, non seulement avec le débit, mais également avec le volume courant (Figure 19A). La figure 19B permet de le confirmer puisque la relation qui lie $R_{rslo}-(K2.V')$ et le volume après Mch est significativement linéaire, de pente négative, aussi bien pendant l'inspiration que pendant l'expiration.

Figure 18. Variations cycle à cycle de R_{rslo} et de V' chez un chat avant (A) et après méthacholine à trois instants successifs : immédiatement après l'arrêt de l'aérosol (B), 1 minute après (C) et 3 minutes après (D).

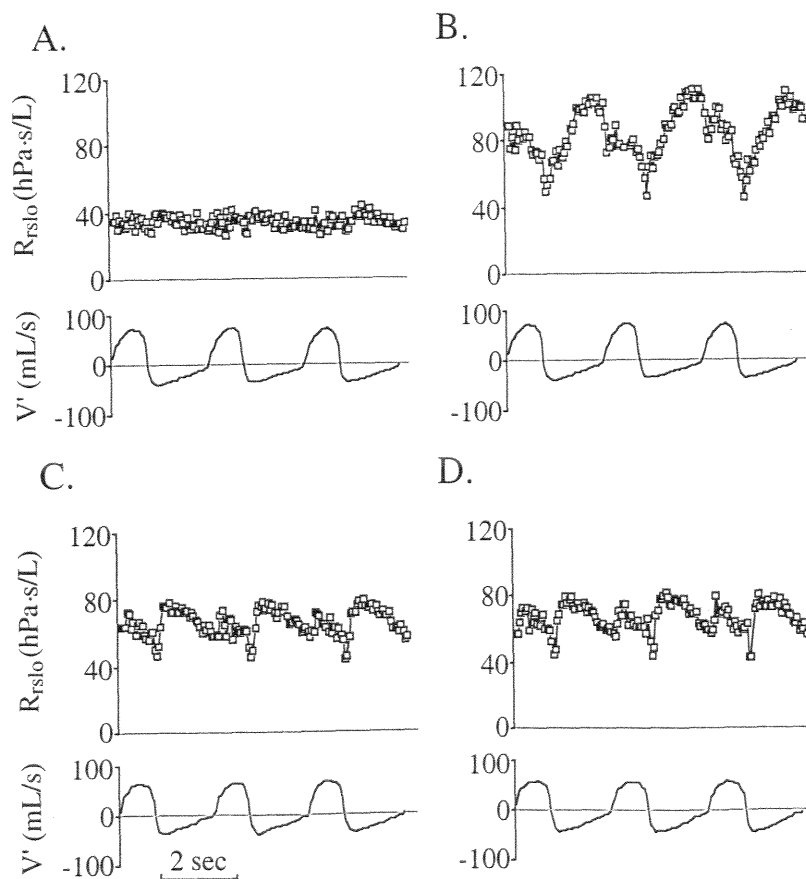
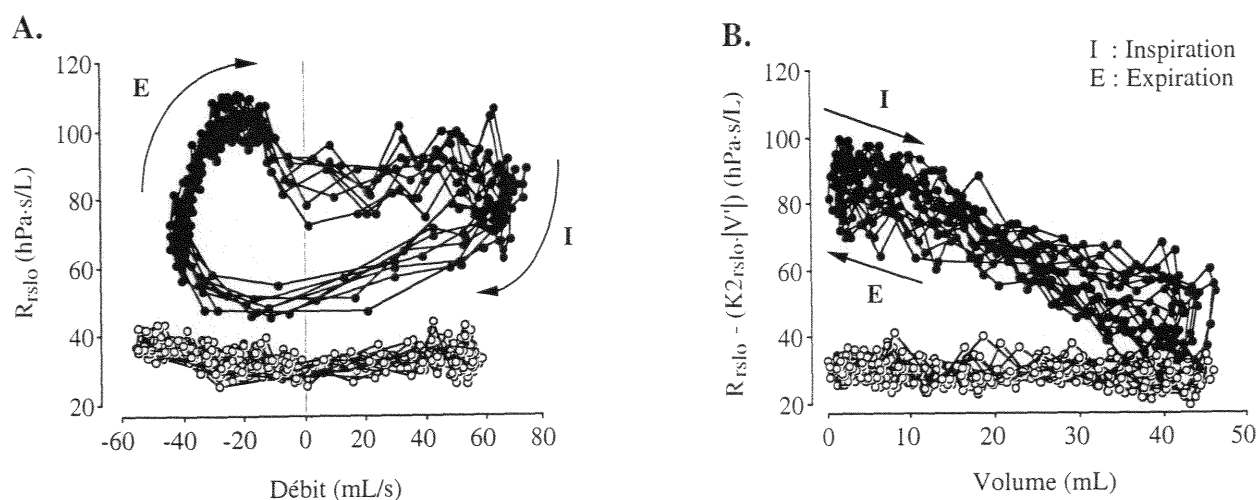


Figure 19. Variation de R_{rslo} en fonction du débit ventilatoire avant (ronds blancs) et après 2,5 mg/mL de méthacholine (ronds noirs) chez un chat (A) et R_{rslo} (dont la composante fonction du débit a été éliminée) en fonction du volume courant dans les mêmes conditions (B).



Le tableau 5 contient R_{rslo} chez l'ensemble des chats après NaCl et au pic de réponse des voies aériennes inférieures à chaque concentration de Mch. On peut observer une augmentation significative de R_{rslo} après Mch. Après sulfate d'atropine, R_{rslo} est significativement plus faible qu'après NaCl. Par ailleurs, il n'existe aucune différence entre l'inspiration et l'expiration, quelle que soit la condition.

Tableau 5. Résistances des voies aériennes inférieures chez l'ensemble des chats à chaque condition.

Condition	Contrôle	Méthacholine (mg/mL)			Réversibilité
	NaCl	2,5	5	10	Atropine
n	7	6	6	7	5
$R_{rslo,I}$	$19,2 \pm 2,8$	$46,9 \pm 10,7^*$	$56,1 \pm 11,4^*$	$89,4 \pm 20,0^*$	$10,3 \pm 0,9^*$
$R_{rslo,E}$	$20,2 \pm 2,7$	$48,4 \pm 18,8^*$	$53,0 \pm 10,1^*$	$90,0 \pm 19,5^*$	$10,9 \pm 1,1^*$

Les valeurs sont moyennées $\pm$ ES; R est exprimée en hPa.s/L; n : nombre de chats; I : inspiration;

E : expiration; * $p \leq 0,05$ vs contrôle

Paramètres de l'équation de régression linéaire multiple.

Les coefficients décrits dans cette partie correspondent à chaque réponse maximale de R_{rslo} à une concentration de Mch donnée : la figure 19 illustre les coefficients moyens après NaCl, après chaque concentration de Mch et après sulfate d'atropine chez l'ensemble des chats. Seuls les coefficients significatifs sont représentés.

$K1_{rslo}$.

- $K1_{rslo}$ est positif, quelle que soit la condition.
- Après Mch, $K1_{rslo}$ a tendance à augmenter (Figure 20A). Pourtant, mise à part pour la dose 10 mg/mL de Mch pendant l'expiration ($p = 0,01$), l'augmentation n'est pas significative ($p = 0,06$ pour 2,5 mg/mL de Mch et $p = 0,07$, pour 5 mg/mL de Mch).
- Après sulfate d'atropine, $K1_{rslo}$ est significativement plus bas qu'après NaCl pendant l'inspiration et l'expiration ($p = 0,03$ et $0,01$ respectivement) (Figure 20A).

$K2_{rslo}$.

- $K2_{rslo}$ est positif, quelle que soit la condition. Il est toujours significatif après NaCl et de façon plus variable après Mch et après la réversibilité. $K2_{rslo,E}$ est significativement supérieur à $K2_{rslo,I}$ après NaCl et sulfate d'atropine (Figure 20B).
- $K2_{rslo}$ a tendance à augmenter avec la concentration de Mch. Cette augmentation est significative par rapport à la condition contrôle :
 - * après 2,5 mg/mL de Mch pendant l'inspiration ($p = 0,04$) ;
 - * après 5 mg/mL de Mch pendant l'expiration ($p = 0,05$).
- Après sulfate d'atropine, $K2_{rslo}$ est significativement plus bas qu'après NaCl pendant l'expiration ($p = 0,05$).

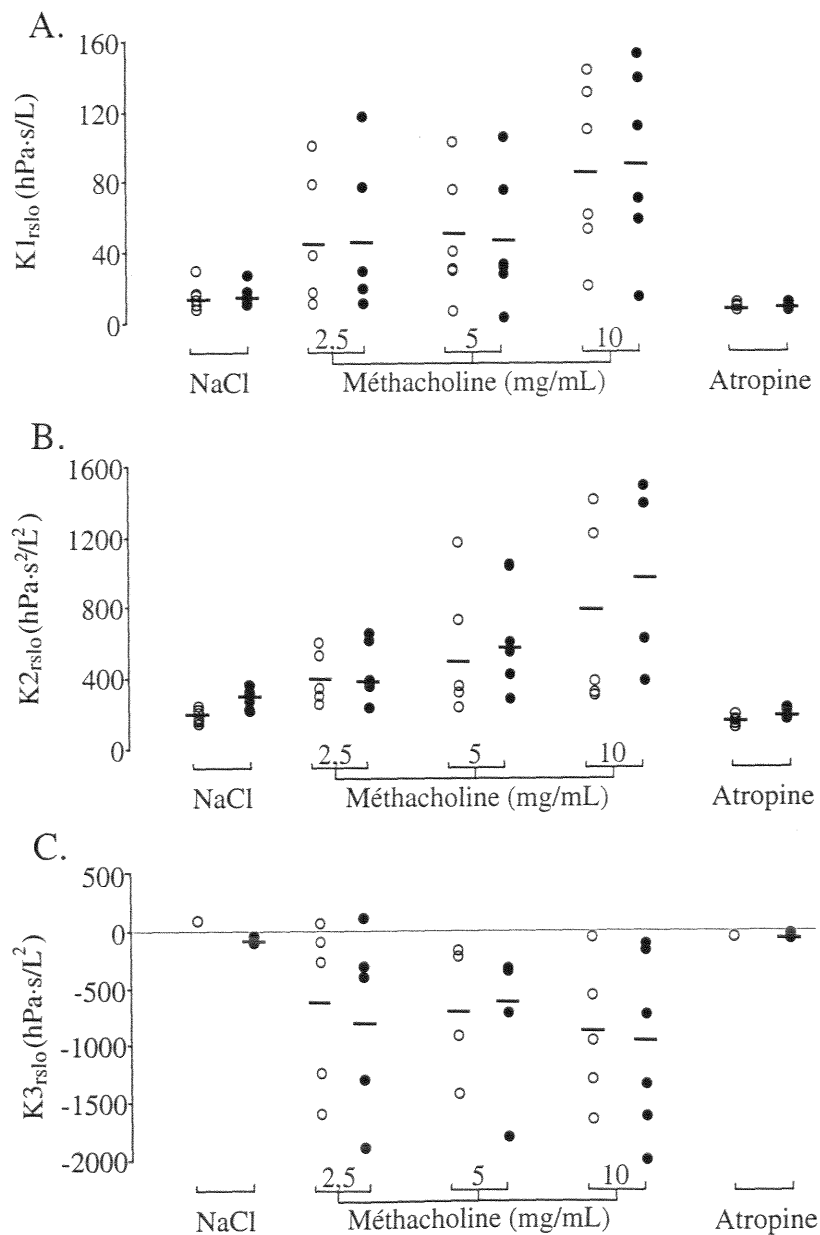
$K3_{rslo}$.

- Après NaCl, $K3_{rslo}$ est rarement significatif et est tantôt positif, tantôt négatif.
- Après Mch, $K3_{rslo}$ est plus fréquemment significatif. Le coefficient a tendance à diminuer et à devenir d'autant plus négatif que la concentration de Mch est importante.
- La réversibilité est retrouvée après sulfate d'atropine.

En raison d'un nombre insuffisant de valeurs significatives après NaCl, il est impossible de faire des comparaisons statistiques avec les valeurs après Mch. La

figure 20C montre cependant une diminution importante de $K3_{rslo}$ après Mch aussi bien pendant l'inspiration que pendant l'expiration.

Figure 20. Coefficients de R_{rslo} issus de la régression linéaire multiple à chaque condition chez chaque chat.

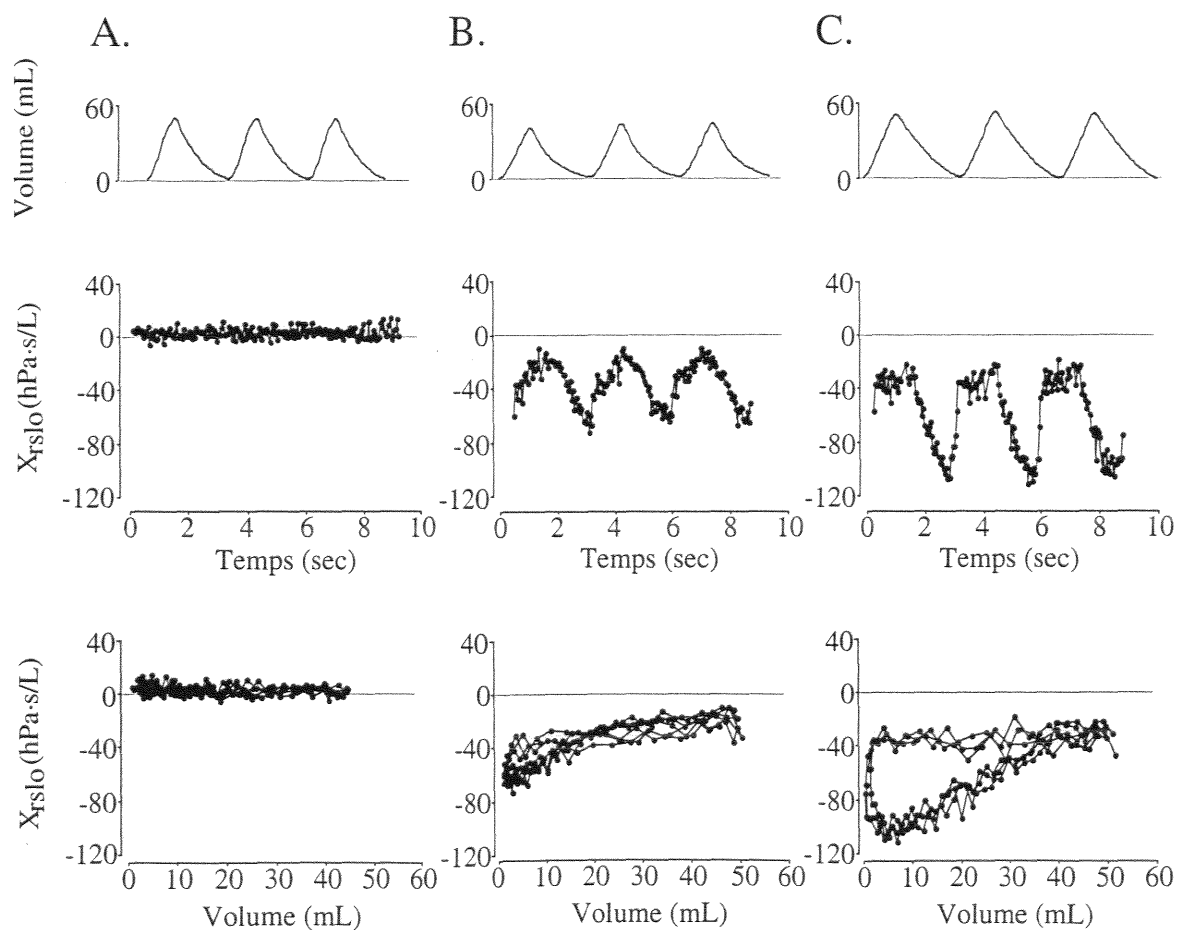


Légende : Rond blanc : valeur moyenne pendant l'inspiration ; rond noir : valeur moyenne pendant l'expiration ; trait horizontal : moyenne chez les 7 chats. Les valeurs après Mch correspondent au pic de la réponse des voies aériennes inférieures.

X_{rslo} .

- Après NaCl, X_{rslo} est positive (tableau 6) et ne varie pratiquement pas au cours du cycle respiratoire (Figure 21A).
- Après Mch, X_{rslo} a tendance à diminuer et à devenir fortement négative. X_{rslo} présente également des variations cycliques importantes qui semblent synchrones avec le volume courant. La relation entre X_{rslo} et le volume est positive
 - * soit pendant les phases inspiratoire et expiratoire (Figure 21B),
 - * soit pendant l'expiration seulement (Figure 21C).

Figure 21. Illustration chez un chat des variations cycle à cycle de X_{rslo} et du volume courant au cours du temps avant (A) et après méthacholine (B, C) et relations entre ces deux paramètres dans les mêmes conditions.



Le tableau 6 regroupe les valeurs moyennes de X_{rslo} chez l'ensemble des chats après NaCl et au cours de la réponse maximale des voies aériennes inférieures à chaque concentration de Mch. X_{rslo} ne diminue de façon significative par rapport à la condition de contrôle qu'après 10 mg/mL de Mch et sulfate d'atropine.

Tableau 6. X_{rslo} chez l'ensemble des chats à chaque condition.

<i>Condition</i>	Contrôle	Méthacholine (mg/mL)			Réversibilité
	<i>NaCl</i>	2,5	5	10	<i>Atropine</i>
n	7	6	6	7	5
$X_{rslo,I}$	$4,0 \pm 1,1$	$-12,5 \pm 11,5$	$-7,1 \pm 7,9$	$-37,3 \pm 12,7^*$	$2,8 \pm 0,3^*$
$X_{rslo,E}$	$5,4 \pm 1,0$	$-23,2 \pm 23,8$	$-8,3 \pm 8,3$	$-47,2 \pm 20,3^*$	$3,6 \pm 0,1^*$

Les valeurs sont moyennées $\pm$ ES

n : nombre de chats ; I : inspiration ; E : expiration

* $p \leq 0,05$ vs contrôle

II.B.3. DESCRIPTION DE LA RÉPONSE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES

II.B.3.a. Cinétique de la réponse

Dans la majorité des cas (13 cas sur 15 chez 6 chats), l'augmentation de R_{uaw} suit l'augmentation de R_{rslo} : un exemple typique de la cinétique de R_{uaw} après Mch est illustré sur la figure 16A.

Si on prend en compte la réponse maximale de chaque chat, R_{uaw} atteint un pic entre 30 secondes et 9 minutes (médiane = 4 minutes) et suit le pic de R_{rslo} après un délai compris entre 10 secondes et 7 minutes (médiane = 2 minutes). Parfois, R_{uaw} diminue légèrement juste avant d'atteindre son maximum ; cette diminution se produit généralement dans les 30 secondes qui suivent la fin de l'aérosol de Mch et coïncide avec l'augmentation maximale de R_{rslo} (Figure 16B).

Il existe deux cas particuliers où R_{uaw} augmente après Mch sans qu'il y ait augmentation de R_{rslo} : dans le premier cas, R_{uaw} passe de 14,1 hPa.s/L à 49,2 hPa.s/L, 30 secondes après 5 mg/mL de Mch. Puis R_{uaw} redescend au bout d'une minute pour se maintenir autour de 30 hPa.s/L pendant plusieurs minutes. L'aspiration des sécrétions des voies aériennes inférieures permet de ramener R_{uaw} à un état basal de 15 hPa.s/L. Dans le deuxième cas, R_{uaw} passe de 6,3 hPa.s/L à 15,3 hPa.s/L 4 minutes après 2,5 mg/mL de Mch et retourne à un état basal spontanément au bout de 3 minutes après avoir atteint son pic.

En annexe A4 p. 92, la cinétique de R_{uaw} et R_{rslo} et X_{rslo} après NaCl et après chaque concentration de Mch est représentée chez chaque chat. X_{uaw} ne varie pas et a donc été volontairement omis. Le point commun des voies aériennes supérieures et inférieures est le caractère fugace de la réponse à la Mch.

II.B.3.b. Variation de la résistance en fonction de la concentration de Mch

L'intensité de la réponse des voies aériennes supérieures n'est pas proportionnelle à la concentration de Mch et la réponse n'est pas reproductible : l'augmentation de R_{uaw} pour une concentration donnée de Mch, n'est pas obligatoirement la même voire présente lorsqu'on répète la même concentration.

II.B.3.c. Variation de Z_{uaw} au cours du cycle respiratoire

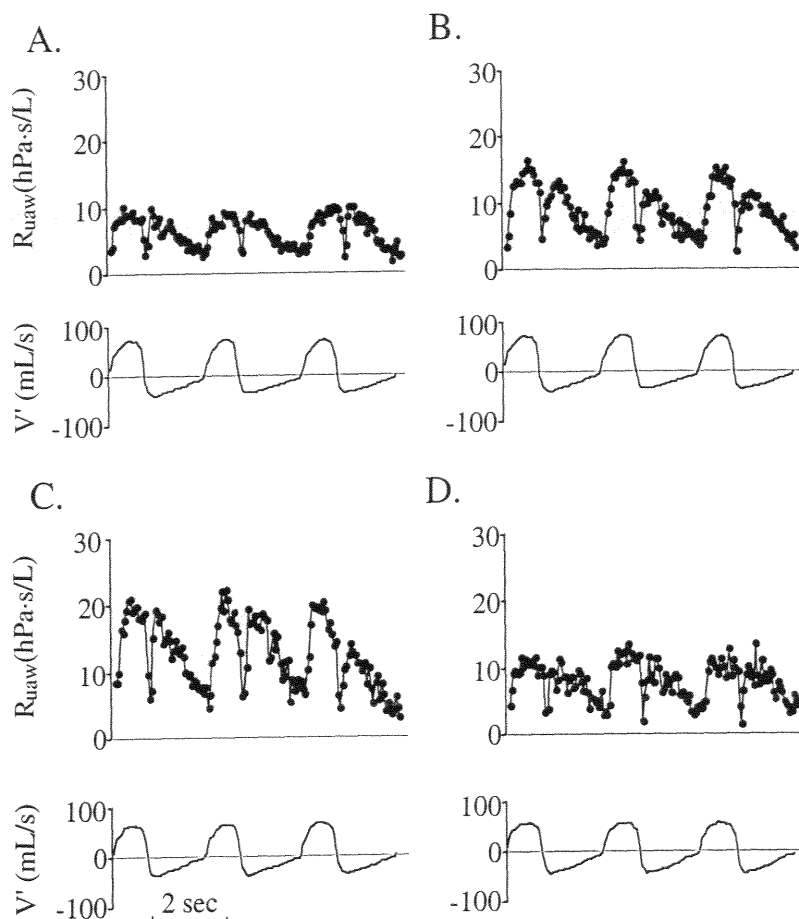
R_{uaw} .

Un exemple typique des variations de R_{uaw} au cours du cycle respiratoire avant et après Mch est illustré sur la figure 22 :

- Après NaCl, les variations de R_{uaw} sont synchrones avec le débit ventilatoire (Figure 22A).
- Après Mch, l'amplitude des variations de R_{uaw} est beaucoup plus importante qu'après NaCl (Figures 22B et 22D).

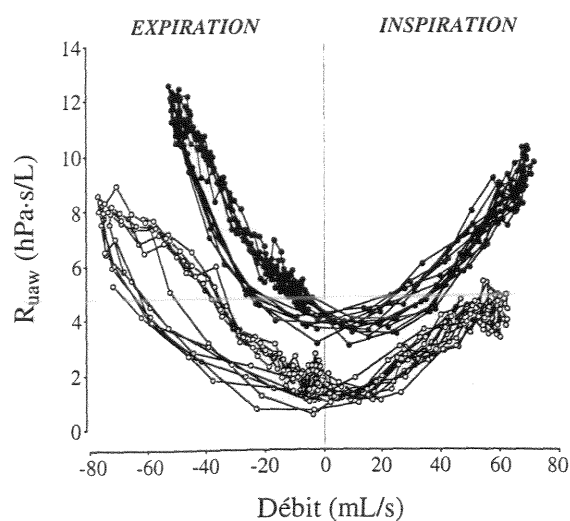
R_{uaw} figure pour chaque chat dans le tableau 7 après NaCl et après Mch au moment du pic de réponse des voies aériennes supérieures. Après Mch, R_{uaw} double de façon significative pendant l'inspiration et l'expiration ($p = 0,007$ et $0,02$, respectivement).

Figure 22. Variations cycle à cycle de R_{uaw} et de V' chez un chat avant (A) et après méthacholine à trois instants successifs : immédiatement après l'arrêt de l'aérosol (B), 1 minute après (C) et 3 minutes après (D).



La figure 23 illustre les variations de R_{uaw} en fonction du débit avant et après Mch chez un chat. Dans les deux conditions, la relation est linéaire et la pente est plus importante pendant l'expiration que pendant l'inspiration. Souvent, une légère hystérésis apparaît pendant l'expiration.

Figure 23. R_{uaw} en fonction du débit ventilatoire avant (ronds blancs) et après 2,5 mg/mL de méthacholine (ronds noirs) chez un chat.



Paramètres de l'équation de régression linéaire multiple

Dans ce paragraphe, les coefficients sont décrits après NaCl et au moment de la réponse maximale des voies aériennes supérieures à la Mch.

$K1_{uaw}$.

- $K1_{uaw}$ est positif, quelle que soit la condition.
- Après Mch, $K1_{uaw}$ augmente significativement pendant l'inspiration ($p = 0,003$) (tableau 7).

$K2_{uaw}$.

- $K2_{uaw}$ est toujours significatif après NaCl mais parfois non après Mch. Lorsqu'il est significatif, il est positif. Les valeurs pendant l'expiration sont systématiquement plus élevées que celles pendant l'inspiration ($p = 0,03$ après NaCl, $p = 0,05$ après Mch).
- Après Mch, $K2_{uaw}$ augmente pendant l'expiration ($p = 0,05$) (tableau 7).

$K3_{uaw}$.

Ce coefficient est plus rarement significatif que les deux coefficients précédents. lorsqu'il est significatif, $K3_{uaw}$ est positif pendant l'inspiration et négatif pendant l'expiration.

Compte tenu d'un nombre insuffisant de coefficients significatifs, il est impossible de réaliser des comparaisons. Cependant, on peut remarquer que $K3_{uaw,E}$ est plus souvent significatif que $K3_{uaw,I}$. Ces coefficients semblent ne pas varier après Mch (tableau 7).

Tableau 7. R_{uaw} et ses coefficients chez l'ensemble des chats après NaCl et après méthacholine au moment de la réponse maximale des voies aériennes supérieures pendant l'inspiration (A) et pendant l'expiration (B).

A	$R_{uaw,I}$ (hPa.s/L)	$K1_{uaw,I}$ (hPa.s/L)	$K2_{uaw,I}$ (hPa.s ² /L ²)	$K3_{uaw,I}$ (hPa.s/L ²)
<i>NaCl</i>	5,9 ± 1,9	1,7 ± 0,3	119,3 ± 60,5	21,2
<i>n</i>	6	6	6	1
<i>Mch</i>	12,2 ± 3,3 [*]	3,8 ± 0,8 [*]	174,8 ± 65,8	99,4 ± 57,4
<i>n</i>	6	6	6	3
B	$R_{uaw,E}$ (hPa.s/L)	$K1_{uaw,E}$ (hPa.s/L)	$K2_{uaw,E}$ (hPa.s ² /L ²)	$K3_{uaw,E}$ (hPa.s/L ²)
<i>NaCl</i>	5,9 ± 1,9	1,2 ± 0,7	175,6 ± 75,2 ⁺	-58,3 ± 30,6
<i>n</i>	6	6	6	5
<i>Mch</i>	12,3 ± 3,2 [*]	6,8 ± 2,7	372,9 ± 155,4 ^{*+}	-66,6 ± 121,0
<i>n</i>	6	6	4	5

Moyennes ± ES ; n : nombre de coefficients significatifs

I : inspiration ; E : expiration ; Mch : méthacholine

* $p \leq 0,05$ vs NaCl

+ $p \leq 0,05$ vs Inspiration

X_{uaw} .

- Après NaCl, X_{uaw} est positive.
- Après Mch, le coefficient ne varie pas. Il n'existe pas de différence entre l'inspiration et l'expiration, quelle que soit la condition (tableau 8). Les variations de X_{uaw} avec le cycle respiratoire sont quasi inexistantes.

Tableau 8. X_{uaw} chez l'ensemble des chats avant et après Méthacholine au moment de la réponse maximale des voies aériennes supérieures.

	$X_{uaw,I}$	$X_{uaw,E}$
	$hPa \cdot s/L$	$hPa \cdot s/L$
<i>NaCl</i>	$3,3 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,4$
<i>n</i>	6	6
<i>Mch</i>	$5,0 \pm 1,9$	$2,8 \pm 0,7$
<i>n</i>	6	6

Moyennes $\pm$ ES ; Mch : méthacholine

n : nombre de coefficients significatifs ; I : Inspiration ; E : Expiration.

II.B.4. CONTRIBUTION DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES DANS LA RÉPONSE DU SYSTÈME RESPIRATOIRE À LA Mch

II.B.4.a. Effet sur la résistance

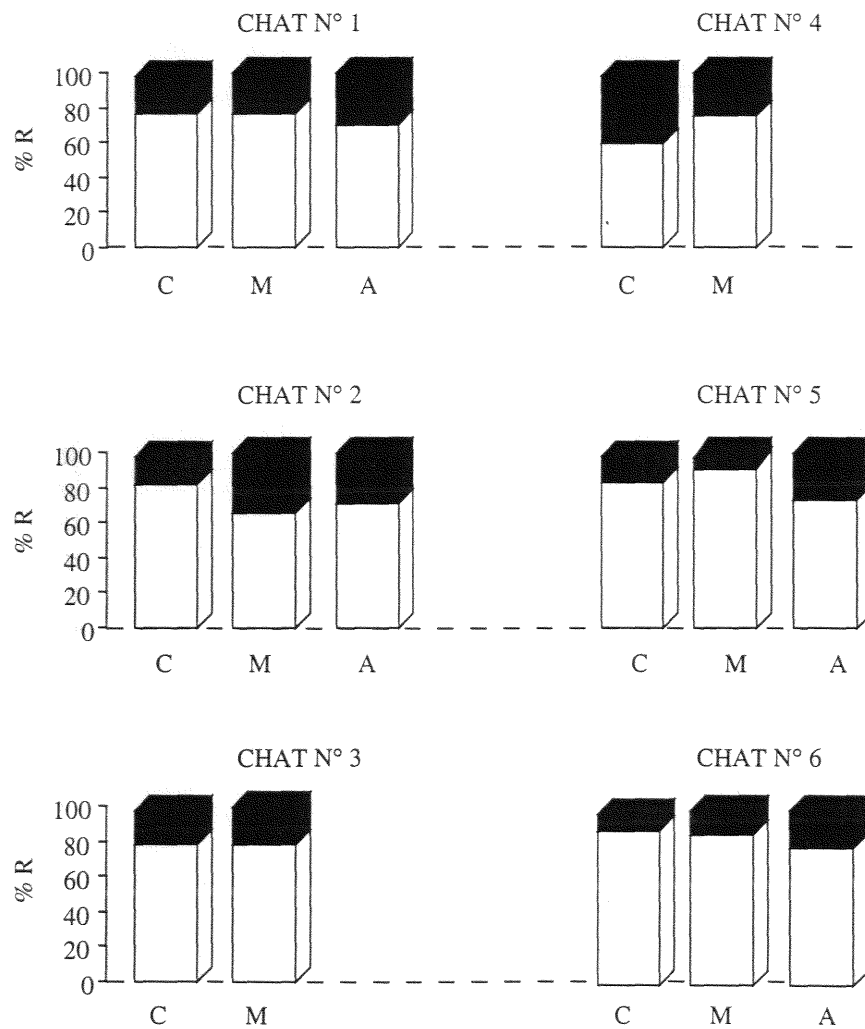
La constriction maximale des voies aériennes supérieures survient lorsque la bronchoconstriction est importante mais pas maximale. En effet, R_{rslo} correspondant au pic de R_{uaw} est égale à $70,3 \pm 18,8$ hPa.s/L après Mch ($n = 6$) ; ce qui correspond à une augmentation de R_{rslo} d'environ 3 fois par rapport à sa valeur basale ($21,0 \pm 2,9$ hPa.s/L). Cependant, le pic de R_{rslo} après Mch est égal à $91,0 \pm 20,3$ hPa.s/L. Par conséquent, le pic de R_{uaw} arrive au moment où R_{rslo} atteint 77% de son pic. Par ailleurs, il n'existe aucune corrélation significative entre le pourcentage de variation de R_{uaw} ($127 \pm 30\%$) et celui de R_{rslo} ($247 \pm 103\%$), ($r^2 = 0,04$, $p = 0,7$).

Si on additionne R_{rslo} et R_{uaw} , on obtient la résistance totale du système respiratoire, soit $R_{rs} (=R_{uaw}+R_{rslo})$. La contribution en pourcentage de R_{uaw} et R_{rslo} dans R_{rs} est représentée chez chaque chat sur la figure 24. Ce qui est remarquable est la variabilité interindividuelle de R_{rslo} et R_{uaw} , quelle que soit la condition. Mais en moyenne, R_{uaw} contribue à environ 20% de R_{rs} (contre 80% pour R_{rslo}).

Lorsque R_{uaw} est rajoutée à R_{rslo} , R_{rs} est, comme on peut s'attendre, plus élevée que R_{rslo} après NaCl et après Mch ($p < 0,05$) : R_{rs} passe de $26,8 \pm 4,0$ hPa.s/L après NaCl à $82,6 \pm 20,8$ hPa.s/L après Mch ($p = 0,03$).

Figure 24. R_{uaw} (colonne noire) et R_{rslo} (colonne blanche) en pourcentage de R_{rs} ($R_{uaw}+R_{rslo}$) chez chaque chat après NaCl (C), après méthacholine au moment du pic de réponse des voies aériennes supérieures (M) et après sulfate d'atropine (A).

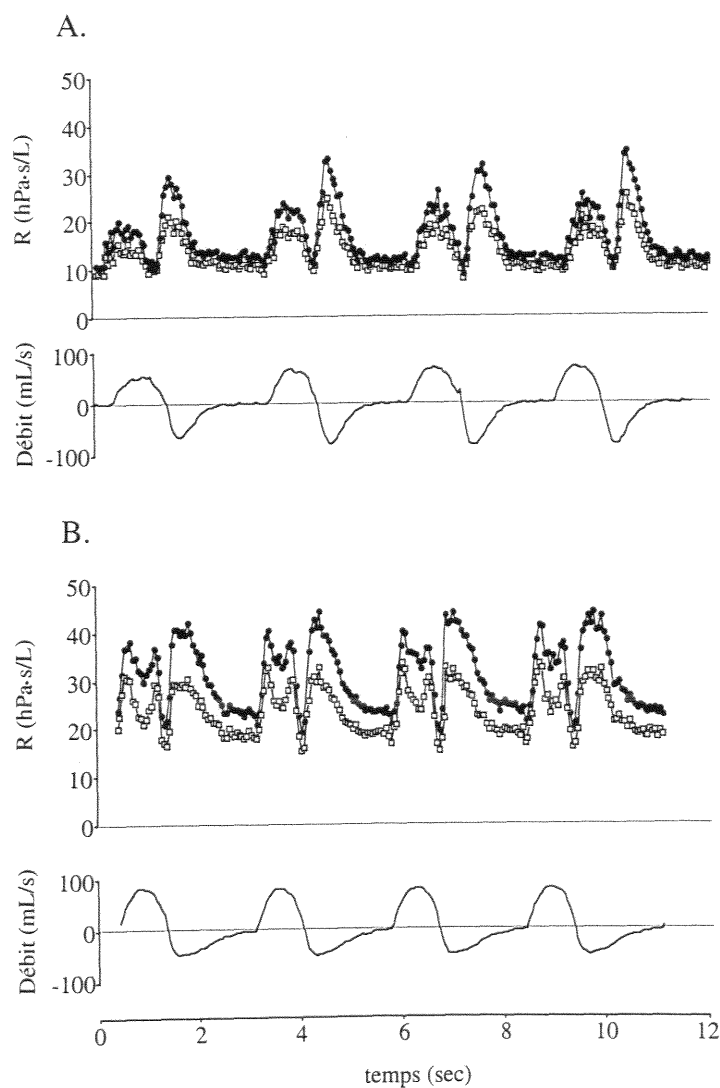
Remarque : deux chats n'ont pas pu recevoir de sulfate d'atropine.



II.B.4.b. Effet sur les coefficients de la régression linéaire multiple

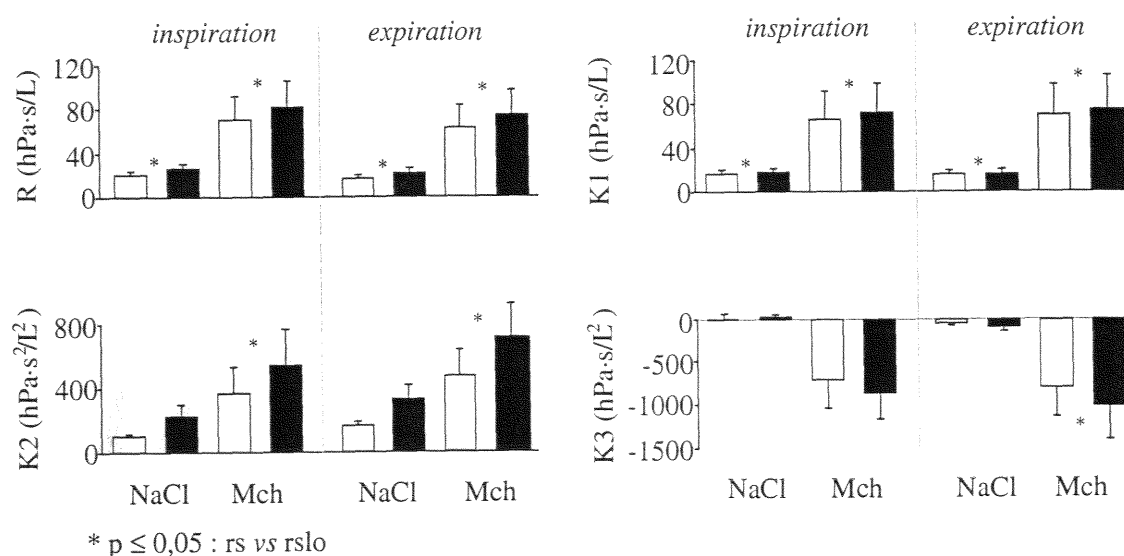
La figure 25 est un exemple des variations de R_{rslo} et de R_{rs} au cours du cycle respiratoire chez un chat. Il semble que l'ajout de R_{uaw} à R_{rslo} a pour effet d'amplifier les variations de la résistance avec le débit après NaCl et surtout après Mch (Figures 25A et 25B).

Figure 25. Variations cycle à cycle de R_{rslo} (carrés blancs) et de R_{rs} ($R_{rslo}+R_{uaw}$) (ronds noirs) après NaCl (A) et après 2,5 mg/mL de méthacholine (B) chez un chat.



Au niveau des coefficients (Figure 26), $K1_{rs}$ est significativement plus élevé que $K1_{rslo}$ avant et après Mch et pendant les deux phases du cycle respiratoire ($p \leq 0,05$). $K2_{rs}$ est significativement plus grand que $K2_{rslo}$ après Mch, pendant l'inspiration ($p = 0,01$), comme pendant l'expiration ($p = 0,01$). Enfin $K3_{rs}$ est significativement plus négatif que $K3_{rslo}$ après Mch uniquement pendant l'expiration ($p = 0,04$).

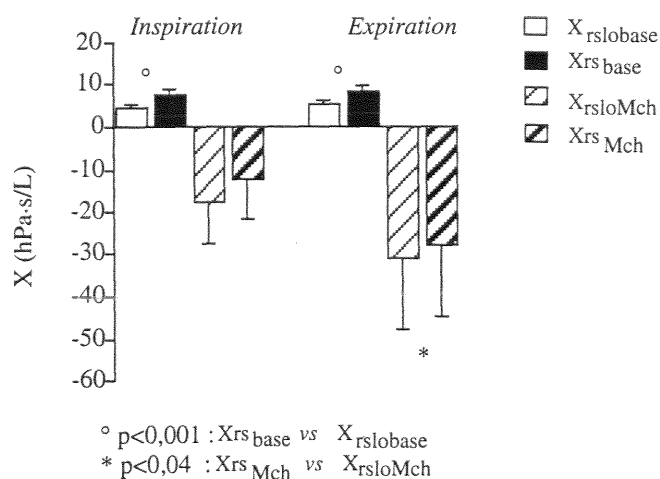
Figure 26. R_{rslo} (colonne blanche), R_{rs} (colonne noire) et leurs coefficients respectifs issus de la régression linéaire multiple chez l'ensemble des chats avant et après méthacholine au moment du pic de réponse des voies aériennes supérieures.



II.B.4.c. Effet sur X_{rs}

L'effet de la réponse des voies aériennes supérieures est d'augmenter X_{rs} comparé à X_{rslo} avant Mch et de rendre moins négative X_{rs} comparée à X_{rslo} après Mch (Figure 27).

Figure 27. Comparaison entre X_{rslo} et X_{rs} ($X_{rslo} + X_{uaw}$) après NaCl et après méthacholine au moment du pic de réponse des voies aériennes supérieures chez l'ensemble des chats.



II.C. DISCUSSION

Cette étude montre que chez le chat en ventilation spontanée la constriction des voies aériennes supérieures au cours d'une bronchoconstriction influence significativement les variations de Zrs en fonction du débit et du volume courant. Elle est responsable d'une augmentation des variations de Rrs avec le débit sur la totalité du cycle respiratoire ainsi que des variations de Rrs avec le volume courant pendant l'expiration. La réactance des voies aériennes supérieures, quant à elle, atténue la diminution de Xrs.

Initialement, le système des oscillations forcées a été validé sur le lapin parce que cet animal présente naturellement une hyperréactivité bronchique à la Mch qu'il est possible de caractériser par des courbes dose-réponse. Par exemple, des travaux ont montré que l'administration de la Mch en aérosol chez le lapin trachéotomisé et curarisé produisait une augmentation significative de Rrs et de Ers (64, 93, 94). Cependant, il a été impossible d'isoler les voies aériennes supérieures qui étaient particulièrement instables. En définitive, nous avons donc choisi le chat parce qu'il fallait un animal de taille raisonnable pour que l'on puisse placer le système des oscillations forcées au niveau de la trachéotomie. De plus, il est beaucoup utilisé dans les expériences du laboratoire. Comme nous l'avons vu, le chat est capable d'avoir une constriction des voies aériennes supérieures en même temps qu'une bronchoconstriction. Mais contrairement au lapin, la réponse des voies aériennes inférieures aux agents bronchoconstricteurs est très éphémère. Sly et coll. avaient d'ailleurs remarqué qu'après 2 minutes d'aérosol de Mch, l'augmentation de Rrs retournait rapidement à sa valeur basale avec une demi-vie de moins de 5 minutes, et quelle que soit la concentration de Mch (95). La limite principale de ce modèle était donc l'impossibilité de réaliser des courbes dose cumulée-réponse. Cette réponse éphémère peut être expliquée par l'existence d'une modulation importante de la bronchoconstriction du type feedback. En effet, Blaber et coll. ont montré qu'il existait chez le chat, de nombreux récepteurs muscariniques du type M2 du côté présynaptique du système parasympathique. Il s'agit d'autorécepteurs, caractérisés avec des antagonistes muscariniques tels que la pirenzépine ou la gallamine (96). Leur rôle étant d'inhiber la libération d'acétylcholine endogène et donc sa fixation sur le muscle lisse bronchique.

Par ailleurs, nous avons constaté que les chats sécrétaient souvent une quantité importante de mucus au niveau de la trachéotomie au moment de la réponse maximale des voies aériennes inférieures à la Mch. Ce phénomène est attendu dans la mesure où le chat possède une grande quantité de glandes à mucus sur la totalité du tractus respiratoire (97). Le risque immédiat d'une hypersécrétion de mucus est l'obstruction des voies aériennes.

Il a donc fallu aspirer les sécrétions régulièrement avant chaque nouvelle administration de Mch.

Une deuxième particularité a été observée chez ces animaux après sulfate d'atropine où R_{rslo} était systématiquement moins élevé qu'après NaCl. L'atropine est un antagoniste des récepteurs muscariniques. La diminution de R_{rslo} observée après atropine traduit donc l'inhibition du tonus parasympathique sur le muscle lisse bronchique qui existe à l'état basal (98, 99, 100, 101).

D'autre part, pour reproduire les conditions d'un test de provocation bronchique, seule la contraction des voies aériennes supérieures associée à la bronchoconstriction, a été étudiée. L'aérosol a été administré au niveau des voies aériennes inférieures et non des voies aériennes supérieures, comme cela se fait habituellement chez l'Homme. La raison principale est de prévenir le dépôt de l'aérosol dans le pneumotachographe, ce qui peut particulièrement poser des problèmes lorsque les fortes concentrations de Mch sont utilisées.

Le fait que le pic de réponse de R_{uaw} à la Mch suive celui de R_{rslo} chez la majorité des chats laisse à penser que la contraction des voies aériennes supérieures est secondaire à la bronchoconstriction (Figures 16A et 16B). Pourtant, nous n'avons trouvé aucune corrélation significative entre les variations de R_{uaw} et celles de R_{rslo} après Mch. Une étude chez le rat, montre que R_{uaw} augmente et qu'il existe une corrélation positive entre les variations de R_{uaw} et R_{rslo} quand un antigène du type ovalbulmine est administré par le museau et non par la trachéotomie (98). Les travaux de DiMaria et coll. sont similaires aux nôtres : les auteurs ont montré que chez le rat en ventilation spontanée, la Mch administrée au niveau des voies aériennes inférieures via une trachéotomie, pouvait augmenter R_{uaw} et R_{rslo} sans qu'il y ait corrélation entre ces deux paramètres (102).

Après Mch, l'augmentation de R_{rslo} s'accompagne d'une augmentation de $K1_{rslo}$ et de $K2_{rslo}$ (Figures 20A et 20B). Comme nous l'avons expliqué dans l'étude précédente, l'augmentation de ces deux coefficients reflète une diminution du calibre des voies aériennes intrathoraciques. Mais compte tenu que la bronchoconstriction induite par la Mch induit une augmentation du nombre de Reynolds, on ne peut pas utiliser les variations de $K1$ et $K2$ pour localiser la réponse le long des voies aériennes.

Après Mch, la diminution de $K3_{rslo}$, reflétant une relation plus négative entre les variations de R_{rslo} et le volume courant, a été trouvée pendant l'inspiration et l'expiration (Figure 20C). Lutchen et coll. ont montré chez le chien anesthésié qu'une augmentation du volume courant pouvait induire une diminution à la fois de R_{aw} et R_{ti} (66). Suki et coll. sont arrivés à la même conclusion en travaillant sur un modèle identique au cours d'une bronchoconstriction (103). Les études concernant par contre l'effet du volume

pulmonaire sur les résistances des voies aériennes inférieures et tissulaires sont beaucoup plus nombreuses. La méthode des capsules alvéolaires est généralement utilisée chez des animaux qui sont trachéotomisés, curarisés, avec le thorax ouvert. L'application d'une pression positive en fin d'expiration (PEEP) au niveau des voies aériennes ou une inflation pulmonaire sont les méthodes habituelles pour augmenter le volume pulmonaire. Les variations de R_{ti} et R_{aw} en fonction des variations de volume pulmonaire sont ensuite étudiées à basse fréquence (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 62, 94, 104). En effet, la contribution des résistances tissulaires devient négligeable à haute fréquence (au delà de 10 Hz) chez la plupart de ces espèces animales (67, 105, 106). Ces études montrent que les variations de R_{aw} varient de façon opposée au volume pulmonaire (V), alors que les variations de R_{ti} sont inconstantes (51) et/ou ont tendance à varier dans le même sens que le volume pulmonaire (49, 52, 53, 54, 93). Par ailleurs, l'effet de la bronchoconstriction sur ce type de relations a été étudiée par l'équipe de Nagase chez les petits rongeurs. Ainsi, la Mch a pour effet de renforcer la relation négative de R_{aw} avec V et la relation positive de R_{ti} avec V (53, 54). Enfin, l'équipe de Sly a montré chez le chat trachéotomisé en utilisant la technique d'interruption de débit, que la relation négative entre R_{rs} et V après Mch n'était pas altérée après vagotomie. L'auteur a alors suggéré que les changements mécaniques induits par la Mch étaient localisés directement au niveau du muscle lisse des voies aériennes intrathoraciques (95).

Par conséquent, la diminution de K_3 observée après Mch, peut être attribuée à une augmentation de l'interdépendance des voies aériennes intraparenchymateuses et des tissus pulmonaires associée à des phénomènes d'inhomogénéité dus à la fermeture partielle de certains territoires.

Par ailleurs, X_{rslo} diminue significativement après Mch pendant l'inspiration et l'expiration (Figures 21B et 21C et tableau 6). Nous avons vu que chez le chien trachéotomisé, paralysé et ayant thorax ouvert, la réactance diminue au cours d'une bronchoconstriction induite par la Mch ou l'histamine. Ceci reflétant une augmentation de l'élastance pulmonaire apparente traduisant une altération des propriétés visco-élastiques des poumons (48, 54, 64, 65, 62). Elle est également à l'origine d'une diminution de la compliance pulmonaire dynamique (50, 63, 66, 67, 68). Dans cette étude, nous ne pouvons pas préciser les mécanismes physiologiques associés aux variations de X_{rslo} avec le volume courant (Figures 21B et 21C), même si, une diminution sélective de X_{rslo} pendant l'expiration (Figure 21C) est très évocatrice d'une limitation de débit (107).

En disposant un capteur de pression à l'extrémité rostrale de la trachéotomie et en le référant à la cavité buccale, nous avons pu quantifier R_{uaw} . Les valeurs de base de R_{uaw} sont proches de celles de l'étude de Bartlett et coll. (108). Cet auteur a ainsi évalué

les résistances laryngées chez le chat en ventilation spontanée en délivrant un débit d'air constant au niveau du larynx et en mesurant la pression laryngée par l'intermédiaire d'un tube de Pitot : en début d'inspiration, les résistances laryngées représentaient 4 hPa.s/L et le double en milieu d'expiration. Dans notre étude, $R_{uaw,I}$ n'est pas significativement différent de $R_{uaw,E}$ (tableau 7), sans doute parce que les résistances ont été moyennées sur l'ensemble d'un cycle respiratoire.

R_{uaw} présente une grande variabilité interindividuelle. La géométrie du larynx peut en effet être influencée par de nombreux facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe, ou encore la taille du cou (108). De même, les changements de posture de la tête ou du corps, peuvent induire des variations de diamètre au niveau de la glotte et modifier par la même occasion les résistances de base (110, 111, 112). Pour minimiser ces sources de variations de R_{uaw} , nous avons étudié les animaux dans les mêmes conditions.

La contribution de R_{uaw} dans les résistances totales n'est pas négligeable puisqu'elle représente en moyenne 20% des résistances du système respiratoire chez l'ensemble des chats et quelle que soit la condition (Figure 24). Ce pourcentage est du même ordre de grandeur que chez l'homme adulte normal : Ferris et coll. ont estimé les résistances laryngées entre 12 et 24% des résistances du système respiratoire, quand le sujet respire par la bouche à un débit de 1 L/sec. Ce chiffre double lorsque le sujet respire par le nez (56). Et si on rajoute le pharynx et la trachée, les résistances des voies aériennes supérieures sont encore plus élevées. En fait, la contribution de R_{uaw} dans R_{rs} est très variable d'une espèce à l'autre. Chez le chat et le lapin, les résistances laryngées représentent environ un dixième des résistances pulmonaires totales (45). Mais chez le rat, les résistances des voies aériennes supérieures (surtout les résistances nasales) sont considérables et représentent plus de 80% des résistances totales (98, 113). Dans notre protocole chez le chat, il est important de rappeler que la partie des voies aériennes supérieures étudiée se limite au larynx et à une petite partie de la trachée (1 à 2 anneaux cartilagineux).

L'augmentation de R_{uaw} après Mch est associée à une augmentation de $K1_{uaw,I}$ et de $K2_{uaw,E}$ (Tableaux 7A et 7B). L'augmentation de R_{uaw} et de $K1_{uaw}$ reflète une réduction du diamètre laryngé (61). L'augmentation de $K2_{uaw}$ indique en plus que le régime d'écoulement gazeux devient plus turbulent suite à la diminution du calibre des voies aériennes supérieures. Par ailleurs, le fait que $K2_{uaw}$ soit plus élevé pendant l'expiration que pendant l'inspiration (Tableau 7) est une preuve de l'activité d'adduction des cordes vocales au cours de l'expiration (39, 40, 41, 114).

Par ailleurs, la relation R_{uaw}/V' montre souvent une hystérésis pendant l'expiration quelle que soit la condition (Figure 23). Bien que $K3_{uaw,E}$ soit négatif, son amplitude est faible comparée à $K3_{rslo}$. De plus, $K3_{uaw}$ ne diminue pas de façon

significative après Mch. Cependant, la prise en compte de $K3_{uaw,E}$ entraîne une plus grande diminution de $K3_{rs,E}$ (Figure 26). Par contre $K3_{uaw,I}$ est faiblement positif et ne varie pas après Mch ; l'effet des voies aériennes supérieures sur la diminution de $K3_{rslo}$ est donc négligeable pendant l'inspiration, d'autant plus que les variations de $K3_{rslo}$ sont très importantes.

X_{uaw} est positive et ne varie pas après Mch (tableau 8). Elle est vraisemblablement déterminée par l'inertance apparente des voies aériennes supérieures. En effet, on peut assimiler grossièrement la partie des voies aériennes supérieures à un tube de 5 cm de long et de 0,6 cm de diamètre interne. D'après l'équation n°21 p. 36, l'inertance est 0,023 hPa.s²/L. En utilisant la valeur moyenne de X_{uaw} (tableau 8) et l'équation n° 22 p. 36, l'inertance apparente ainsi obtenue est de 0,027 hPa.s²/L, valeur très voisine de la précédente. À cause de ces propriétés inertielles, l'addition de X_{uaw} à X_{rslo} contribue à rendre significativement plus positive X_{rs} . L'effet est moins important après Mch car la diminution de X_{rslo} est très importante (Figure 27).

En conclusion, cette étude chez l'animal en ventilation spontanée a permis de définir deux index spécifiques de la réponse des voies aériennes intrathoraciques à la Mch : la diminution de R_{rs} avec le volume courant pendant l'inspiration ($=K3,I$) et la diminution de X_{rs} .

DISCUSSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES

Dans la première partie de ce travail, une relation inverse entre R_{rs} et le volume courant associée à une diminution de X_{rs} ont été mises en évidence chez le jeune enfant présentant une réponse positive à la Mch. La deuxième partie a permis de caractériser séparément la réponse à la Mch des voies aériennes supérieures, essentiellement le larynx, et celle des voies aériennes inférieures chez le chat respirant spontanément. Au cours de la bronchoconstriction, K_3 et X_{rs} diminuent de façon très importante, devenant très négatifs au niveau des voies aériennes intrathoraciques. Les voies aériennes supérieures contribuent à augmenter les variations de R_{rs} avec le débit ventilatoire pendant la bronchoconstriction. De plus, X_{uaw} étant positive, elles atténuent la diminution de X_{rs} aussi bien pendant l'inspiration que pendant l'expiration. Enfin, la conséquence la plus importante est qu'elles exagèrent la diminution de K_{3rs} pendant l'expiration après Mch. K_{3uaw} est en effet négatif pendant l'expiration alors que pendant l'inspiration, il est positif ou non significatif.

Il est vraisemblable que la préparation animale utilisée sous-estime la réponse des voies aériennes supérieures. En effet, le pharynx est shunté alors qu'il représente une part importante de la résistance de celles-ci et surtout qu'il contribue à leur réponse à la Mch. Ces observations expérimentales s'appliqueraient donc à l'enfant de façon qualitative plutôt que quantitative, puisque sa résistance des voies aériennes supérieures est bien plus élevée.

L'augmentation de K_2 pendant l'inspiration et l'expiration chez l'enfant peut s'interpréter comme résultant des altérations des profils d'écoulement sur l'ensemble des voies aériennes puisque l'on observe chez le chat une augmentation des paramètres K_2 caractérisant les voies aériennes supérieures et inférieures. Par contre la différence de K_2 entre l'inspiration et l'expiration après Mch chez l'enfant n'est retrouvée chez le chat qu'au niveau des voies aériennes supérieures. Il est donc possible que cette différence entre $K_{2,I}$ et $K_{2,E}$ puisse être utilisée comme indice de la réponse de celles-ci. La diminution de K_3 après Mch chez l'enfant est plus importante pendant l'expiration que pendant l'inspiration. Ce résultat est tout à fait concordant avec le fait que, chez le chat, $K_{3rs,E}$ est significativement plus négatif que $K_{3rs,I}$ après Mch. Ceci résulte des voies aériennes supérieures, puisque la différence n'est pas observée pour K_{3rslo} .

Enfin, la diminution de X_{rs} pendant l'inspiration et l'expiration chez l'enfant, s'explique uniquement par l'effet de la Mch sur X_{rslo} , puisque X_{uaw} ne varie pas significativement. La diminution de X_{rs} au cours de la bronchoconstriction correspond à une diminution de la compliance dynamique et reflète une altération des propriétés élastiques du système respiratoire. La diminution de K_3 après Mch est surtout le résultat de mécanismes propres aux voies aériennes intrathoraciques plutôt qu'au parenchyme

pulmonaire, compte tenu des fréquences d'excitation relativement élevées. En effet, il est établi chez l'animal trachéotomisé et paralysé que les variations de R_{ti} avec le volume sont mises en évidence seulement à des fréquences très basses (< 5 Hz) (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 62, 94, 104) et qu'à partir de 10 Hz, R_{ti} est proche de zéro (105, 106, 67). A plus haute fréquence, seule R_{aw} montre une relation négative avec le volume (49, 51, 52, 53, 54, 94). Sur le plan physiologique, les variations de K_3 après Mch peuvent exprimer une augmentation de l'interdépendance entre voies aériennes intraparenchymateuses et les tissus pulmonaires. Mais il peut également être associé à une augmentation de l'inhomogénéité pulmonaire due à la fermeture de certains territoires constrictés pendant l'expiration.

D'après ces deux études clinique et expérimentale, il faut donc retenir que l'augmentation de R_{rs} d'au moins 50% associée à une diminution significative de $K_{3,I}$ et de X_{rs} traduit très vraisemblablement une bronchoconstriction. L'augmentation de R_{rs} sans variations de K_3 ou de X_{rs} doit faire suspecter une contribution des voies aériennes supérieures. Cette dernière est très variable d'un individu à l'autre. Elle perturbe néanmoins de façon significative l'ensemble des paramètres définis par la technique des oscillations forcées au cours d'un test de provocation bronchique. En particulier, la constriction de la glotte au moment d'une bronchoconstriction peut majorer les variations de K_2 et K_3 pendant l'expiration. Comme la glotte est plus ouverte pendant la phase inspiratoire, $K_{3,I}$ semble par conséquent refléter plus spécifiquement les altérations au niveau des voies aériennes intrathoraciques pendant une obstruction bronchique.

En conclusion, $K_{3,I}$ et X_{rs} peuvent être considérés comme deux index spécifiques de l'obstruction des voies aériennes intrathoraciques. À court terme, ces résultats peuvent servir de base à l'interprétation des mesures de Z_{rs} par la technique des oscillations forcées dans les tests de provocation bronchique de routine. Rappelons cependant que cela n'est valable que dans la méthode où le 'shunt des joues' est minimisé c'est-à-dire avec le port du heaume.

Après l'essor des applications de la technique des oscillations forcées à l'enfant d'âge préscolaire, les prochaines années devraient permettre une harmonisation des protocoles de mesure. On peut espérer que les études décrites ici y contribueront. Elles apportent en effet une meilleure connaissance des mécanismes de l'obstruction des voies aériennes au cours des tests de provocation bronchique et fournissent des éléments susceptibles de permettre la localisation de la réponse à la Mch le long des voies aériennes, lors de tests de routine. Ainsi, la suite de ces travaux devra vérifier la spécificité des index décrits par rapport au VEMS. Cette étude est en cours actuellement chez des enfants âgés de plus de 6 ans, capables de réaliser une expiration forcée. Par ailleurs, la technique des oscillations forcées pourrait être améliorée dans le futur par

l'utilisation complémentaire de paramètres étudiant les conséquences des agents bronchomoteurs sur l'hématose, tels que la pression partielle transcutanée en oxygène.

A long terme, l'amélioration de la spécificité du diagnostic de l'asthme infantile devra permettre de mieux déterminer l'indication de mise en route d'un traitement précoce à une population mieux ciblée d'enfants.

Nom : **Mademoiselle LOOS**
Prénom : **Nathalie**

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

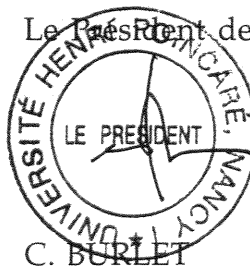
en **BIOLOGIE ET SANTÉ**

Spécialité : **GÉNIE BIOLOGIQUE ET MÉDICAL**

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le **25 AVR. 2000** n° 357

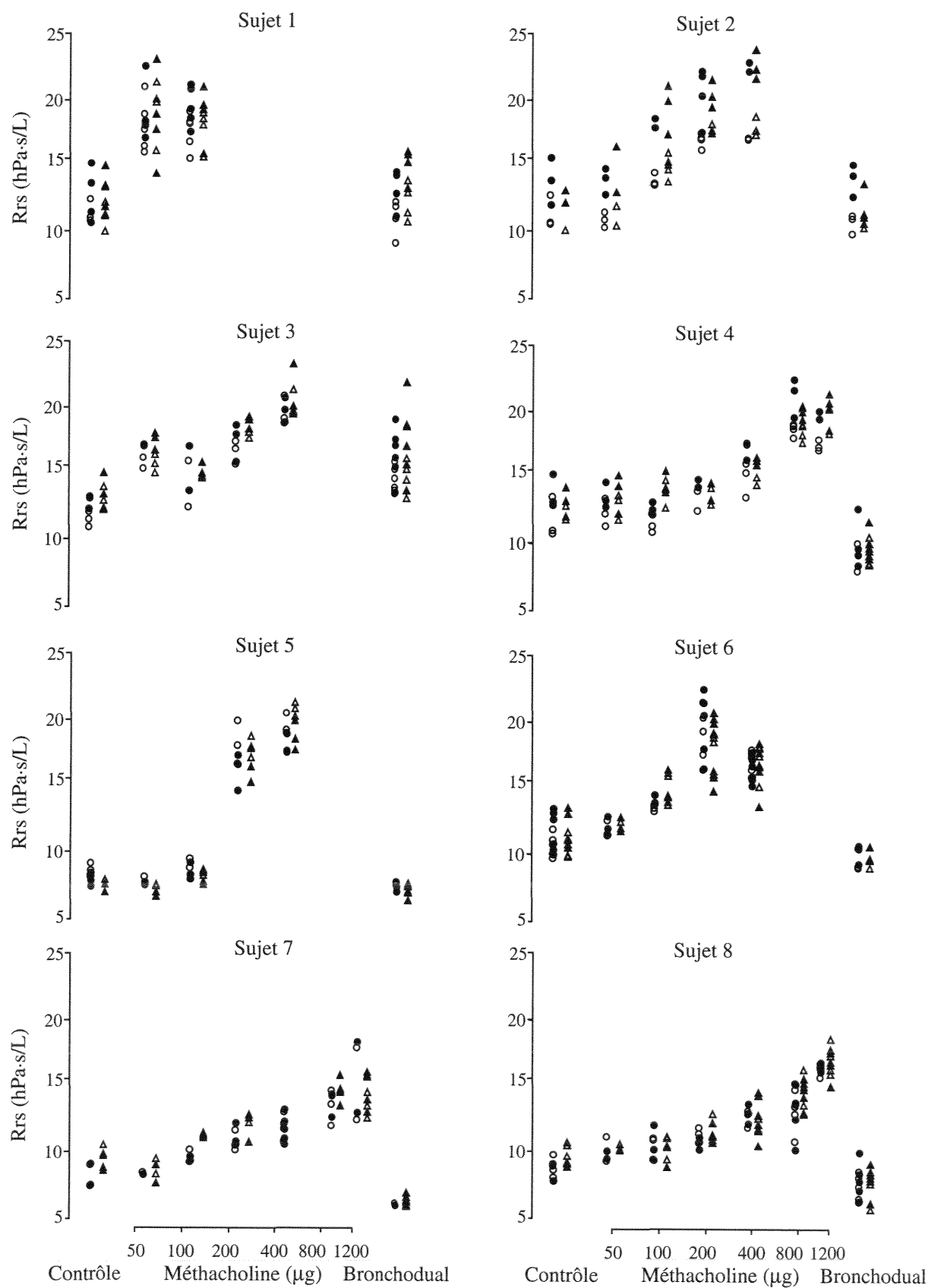
Le Président de l'Université



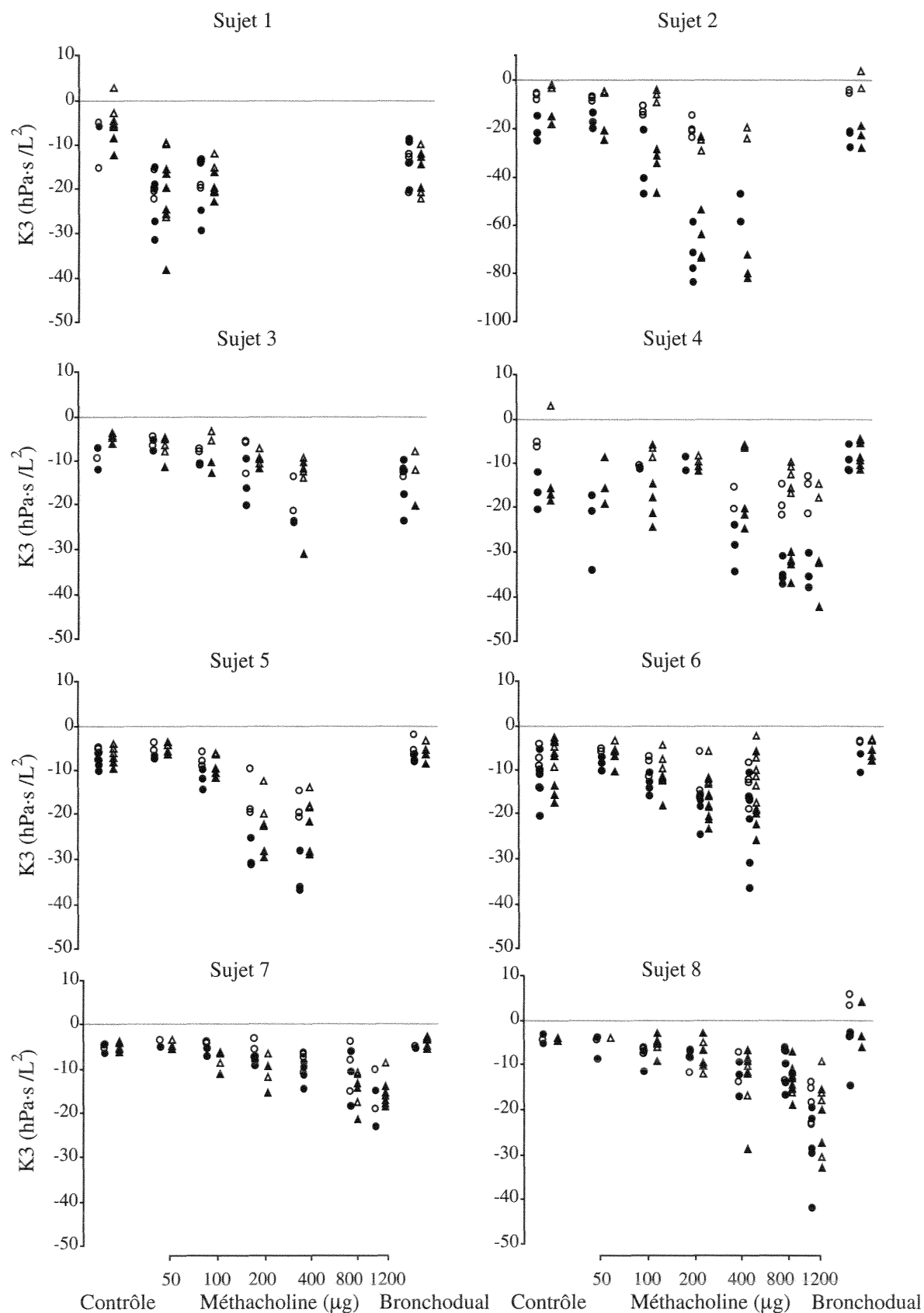
C. BURLET

ANNEXES

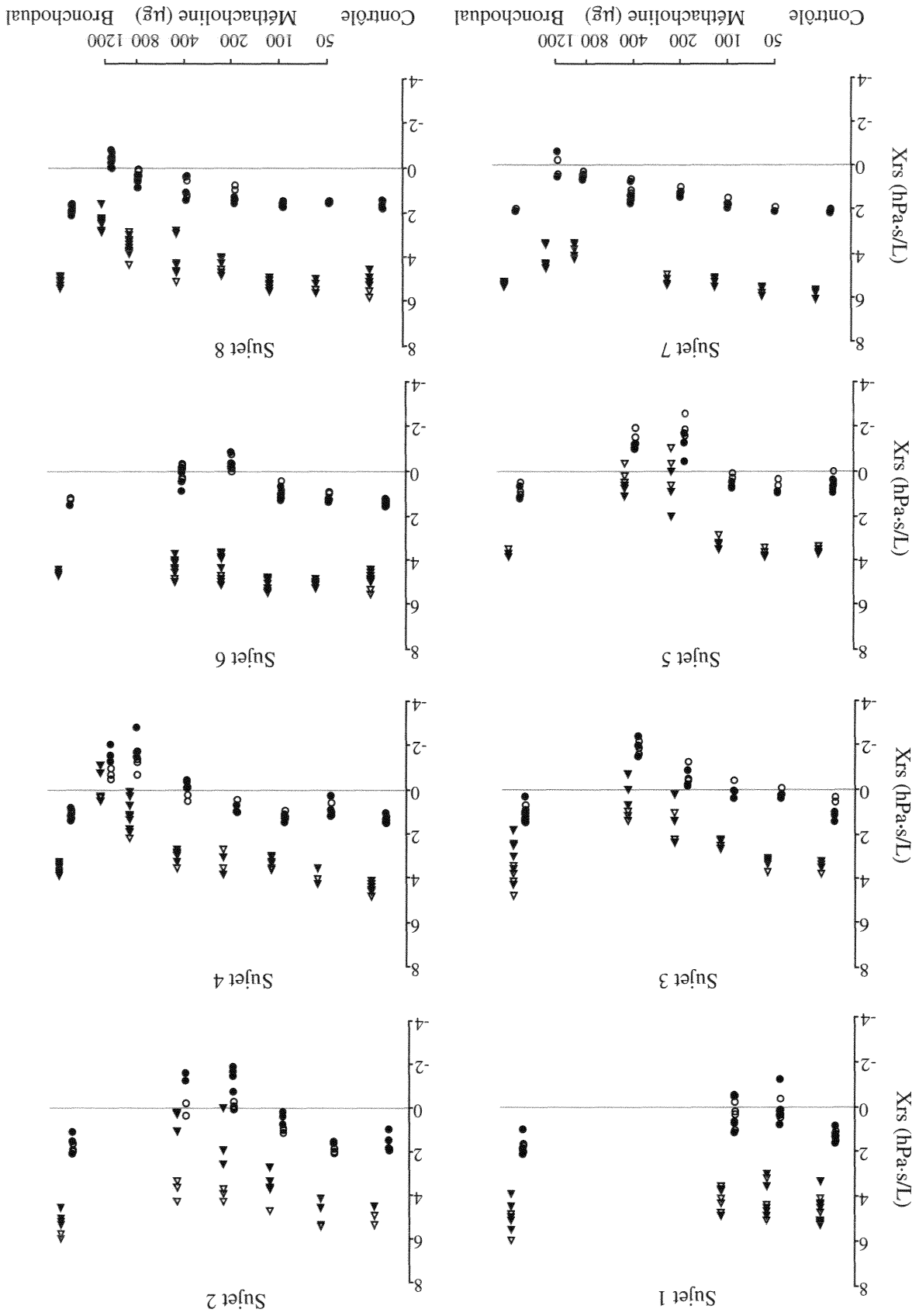
Annexe 1. Valeurs moyennes de Rrs au cours d'un enregistrement pendant l'inspiration (symboles ouverts) et pendant l'expiration (symboles pleins) à 12 Hz (ronds) et à 20 Hz (triangles) à chaque condition de test et chez chaque individu.



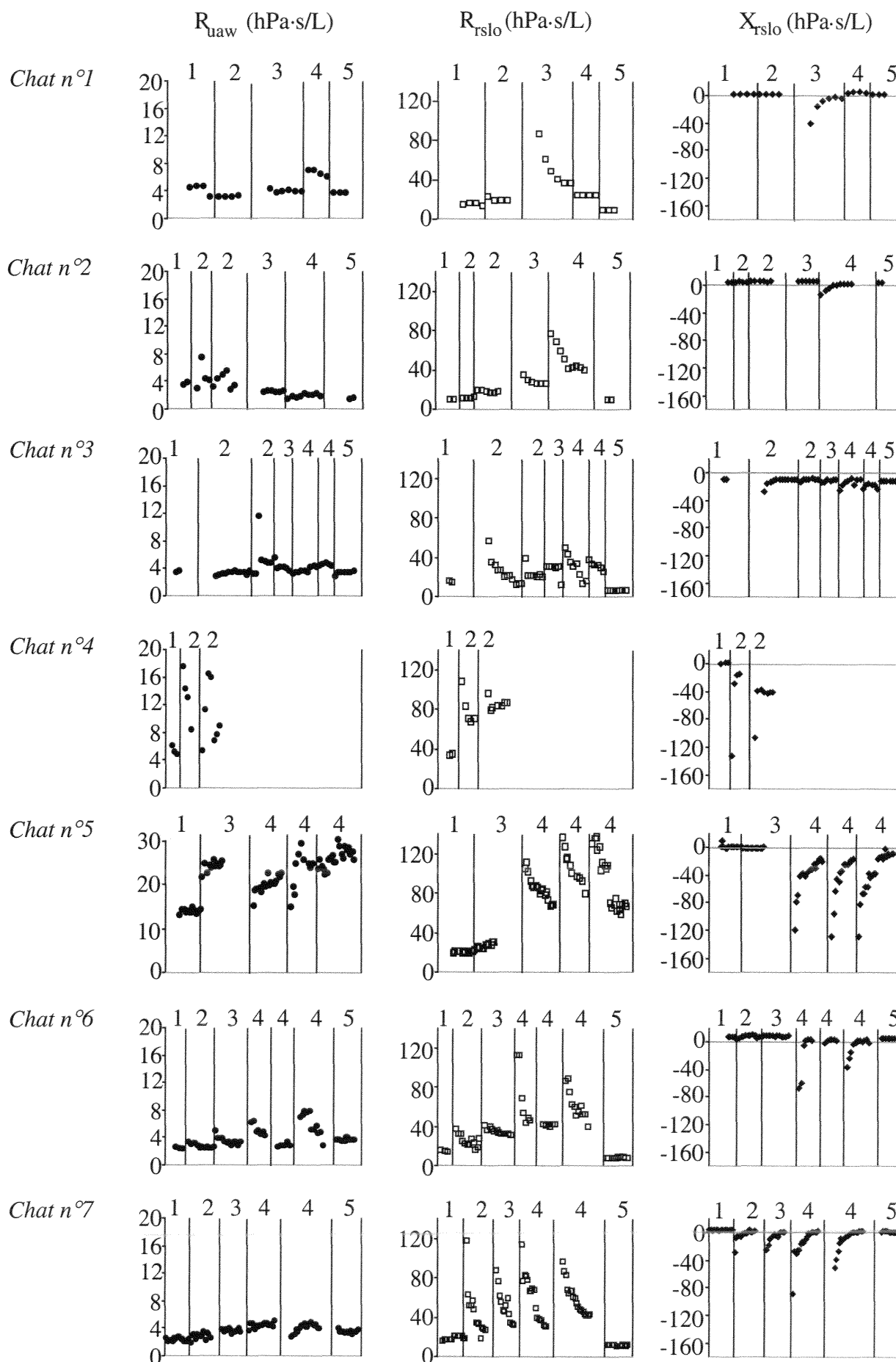
Annexe 2. Valeurs moyennes de K3 au cours d'un enregistrement pendant l'inspiration (symboles ouverts) et pendant l'expiration (symboles pleins) à 12 Hz (ronds) et à 20 Hz (triangles) à chaque condition de test et chez chaque individu.



Annexe 3. Valeurs moyennes de Xrs au cours d'un enregistrement pendant l'inspiration (symboles ouverts) et pendant l'expiration (symboles pleins) à 12 Hz (ronds) et à 20 Hz (triangles) à chaque condition de test et chez chaque individu.



Annexe 4. Bilan des cinétiques de R_{uaw} , R_{rslo} et X_{rslo} après NaCl (1), après méthacholine (2,5 mg/mL=2 ; 5 mg/mL=3 et 10 mg/mL=4) et sulfate d'atropine (5) chez chaque animal.



PUBLICATIONS

Methacholine-induced volume dependence of respiratory resistance in preschool children

F. Marchal, N. Loos, P. Monin, R. Peslin

Methacholine-induced volume dependence of respiratory resistance in preschool children.
F. Marchal, N. Loos, P. Monin, R. Peslin. ©ERS Journals Ltd 1999.

ABSTRACT: Enhanced negative volume dependence of airway resistance is associated with bronchoconstriction in tracheostomized paralysed open-chest animals. Significant upper airways responses may be associated with bronchoconstriction and could thereby alter the pattern of volume dependence in spontaneously breathing subjects. The aim of the study was to test whether volume dependence of respiratory resistance (R_{rs}) could be demonstrated in preschool children undergoing routine methacholine challenge.

The volume dependence of respiratory oscillation resistance at 12 and 20 Hz ($R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$) was examined in eight 4–5.5-yr-old children showing a positive response to methacholine. Multiple linear regression analysis was also used to account for flow dependence during tidal breathing ($R_{rs,12}$ or $R_{rs,20}=K_1+K_2|V'|+K_3V$).

$R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$ yielded similar results. Negative volume dependence was present at baseline and significantly enhanced by methacholine ($p<0.01$). For instance, the mean $\pm$ SD inspiratory K_3 at 20 Hz was -4.1 ± 1.3 hPa·s·L⁻² at baseline and -15.0 ± 4.3 hPa·s·L⁻² after methacholine, in which case it was also larger on expiration than on inspiration ($p<0.05$), possibly as a result of upper airway responses.

A significant increase in the negative volume dependence of respiratory resistance may thus be shown in preschool children in response to methacholine. The volume dependence (K_3) during inspiration may be particularly useful in detecting bronchoconstriction, because it is less likely to be affected by upper airway mechanisms than during expiration.

Eur Respir J 1999; 14: 1167–1174.

Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, Service de Médecine Infantile 1, Hôpital d'Enfants, Unité 14 INSERM de Physiopathologie Respiratoire, Vandoeuvre lès Nancy, France.

Correspondence: F. Marchal
Laboratoire de Physiologie
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye, BP 184
F 54505 Vandoeuvre lès Nancy
Cedex
France
Fax: 33 383592726

Keywords: Bronchial hyperresponsiveness
bronchoconstriction
childhood asthma
respiratory mechanics
respiratory reactance

Received: March 31 1999

Accepted after revision August 15 1999

Supported, in part, by Grant JE 2164-UHP Nancy I.

Bronchial hyperresponsiveness is frequently evaluated in preschool children with recurrent cough episodes in order to assess whether a diagnosis of asthma should be made. The usual lack of cooperation with forced expiratory manoeuvres at this age precludes measurement of forced expiratory volume in one second (FEV₁). Respiratory resistance (R_{rs}) is an alternative and may be measured non-invasively during tidal breathing. In routine lung function studies, significant variations in R_{rs} after pharmacological challenge are taken as evidence of bronchoconstriction. However, several reports indicate that contraction of the upper airways may be associated with the bronchoconstriction evoked by histamine or methacholine (Mch) stimulation in adult animals and humans [1–7] and may contribute to the measured increase in resistance.

Data on the respective contributions of upper and lower airways responses to Mch are scarce in the preschool child, although the information may be even more relevant to R_{rs} than to FEV₁ measurement. Indeed, upper airway constriction is likely to be more apparent during tidal breathing than during voluntary forced expiration, a co-ordinated motor activity that includes dilation of the glottis [8]. Furthermore, maximum expiratory flow is independent of the extrathoracic airways. Data obtained in tracheostomized and paralysed animals show that the bronchoconstriction resulting from airway challenge is associated with complex alterations in lung mechanics [9–12]. Some

of the changes are reflected in the negative volume dependence of airway resistance (R_{aw}), i.e. an increase in R_{aw} with decreasing volume of the lung [10, 13]. There is hardly any evidence that the volume dependence of R_{aw} induced under such experimental conditions may also be detected in spontaneously breathing young children undergoing Mch inhalation tests.

The forced oscillation technique, using a single sinusoidal pressure signal, provides a number of R_{rs} values, which may be used to describe within-breath variations in R_{rs} , provided the excitation frequency is high enough relative to the respiratory frequency to ensure adequate temporal resolution. Multiple linear regression analysis of R_{rs} against tidal flow and volume represents an elegant method of estimating the change in R_{rs} with lung volume while also taking into account its expected flow dependence. Algorithms based on this approach have been described and validated in normal adult subjects (e.g. [14, 15]). This type of analysis has already been applied to other fields of paediatric respiratory mechanics, for instance in studying the relationship between transrespiratory pressure, flow and volume in children undergoing artificial ventilation [16].

The aim of the present study was to describe the pattern of within-breath variations in R_{rs} in preschool children exhibiting a positive response to Mch aerosol challenge with special attention to volume dependence.

Materials and methods

Subjects

Eight children (two males and six females) aged 4–5.5 yrs referred for lung function measurements were included in this study. Seven had a history of chronic cough and one of recurrent upper respiratory tract infections. All had been free of respiratory infection for ≥ 4 weeks prior to the study. None received bronchodilators or inhaled steroids at the time of the study. All subjects had a normal baseline $R_{rs,12}$ at 12 Hz ($R_{rs,12}$). Normal values for input respiratory impedance had previously been determined during a collaborative study performed in 127 healthy children aged 2.8–7.4 yrs recruited from kindergartens and schools in Rabka, Poland, using equipment similar to that described here. The prediction equation for $R_{rs,12}$ (in hPa.s.L⁻¹) based on height (in m) is: in ($R_{rs,12}$) = $2.4914 - 2.4425 \ln \text{height}$ and the SD for $\ln R_{rs}$ is 0.2052.

The subjects included in this study were selected on the basis of a positive airway response to Mch challenge. The criteria were based on an increase in $R_{rs,12}$ of $\geq 50\%$ associated with a statistically significant decrease in reactance at that frequency. The characteristics of the children are presented in table 1. The study was approved by the regional committee for human subject experimentation.

Respiratory impedance measurement

The apparatus for measuring respiratory impedance (Pulmosfor; SEFAM, Vandoeuvre les Nancy, France) was in conformity with the recommendations of the European Working Group on Forced Oscillations [17]. This system has been described in detail previously except for slight modifications in the software for more convenient use and improved handling of data.

Briefly, input pressure was delivered by a loudspeaker around the subject's head enclosed in a canopy. Pressure difference and hence flow across the upper airway wall were thus significantly reduced. The child wore a noseclip and breathed through a mouthpiece connected to a Fleisch no 1 pneumotachograph (Metabo, Hepalinges, Switzerland) attached to a differential pressure transducer (Micro 176PC14HD2 Honeywell ± 35 hPa, Scarborough, Canada). The input pressure was measured with an identical transducer, matched to the first within 1% of amplitude and 2°

of phase up to 32 Hz. The common mode rejection ratio of the flow channel was 60 dB at that frequency. Sinusoidal pressure signals at 12 and 20 Hz were applied successively for 10–20 s.

Protocol

Two series of control measurements of respiratory impedance (Z_{rs}) were obtained ~ 30 min apart. Each series consisted of at least two periods of acquisition at each frequency. Repeated measurements were also obtained after Mch.

Mch chloride (Laboratoire Allergbio, Varennes-en-Argonne, France) was administered using a De Vilbiss nebulizer (model 5610D; Health Care Worldwide, Somerset, PA, USA) and a dosimeter (Mediprom FDC 88; Mediprom, Paris, France) at the following cumulative doses: 50, 100, 200, 400, 800 and 1200 μg . When $R_{rs,12}$ had increased by $\geq 50\%$, the next dose was given and the test stopped thereafter. The Mch dose with the largest $R_{rs,12}$ was analysed as the maximum response. Reversibility was obtained at the end of the test by inhalation of 2 puffs of Bronchodual® a mixture of fenoterol bromhydrate (50 $\mu\text{g}\cdot\text{dose}^{-1}$) and ipratropium bromide (20 $\mu\text{g}\cdot\text{dose}^{-1}$) delivered through an inhalation chamber.

Respiratory impedance processing and data analysis

Pressure and flow signals were low-pass filtered at 32 Hz using analogue filters and digitized at a sampling rate of 320 Hz. The signals were analysed oscillation cycle by oscillation cycle, providing 12 or 20 Z_{rs} measurements per second, depending on the excitation frequency. The breathing component of the signals was eliminated using a digital high-pass filter with a corner frequency of respectively 6 and 10 Hz. The Fourier coefficients of pressure and flow at the excitation frequency were computed and combined to obtain R_{rs} and respiratory reactance (X_{rs}) according to the usual equations [18]. The data were corrected for the 2.1 ms time constant of the pneumotachograph. Each dataset was then filtered to eliminate aberrant Z_{rs} values, usually associated with rapid-flow transients. The filtering procedure consisted of eliminating those points lying outside the 99% confidence interval, *i.e.* lower or higher than the mean $\pm 3\text{SD}$ and was repeated three times.

Table 1. – Anthropometric and lung function data of infants studied

Subject No.	Diagnosis	Sex	Age yrs	Height cm	Weight kg	$R_{rs,12}$ hPa.s.L ⁻¹	CV %	$R_{rs,12}$ % pred	PD50 μg
1	URTI	F	4.0	108.0	20.0	12.3	11.3	122	50
2	Cough	M	4.0	103.0	17.0	12.7	11.9	113	470
3	Cough	F	4.7	108.0	20.0	12.2	4.7	122	280
4	Cough	M	4.0	101.0	15.0	12.8	11.1	109	700
5	Cough	F	4.0	108.0	18.0	8.3	5.5	83	68
6	Cough	F	4.0	110.0	19.0	11.3	10.3	118	160
7	Cough	F	5.5	122.0	22.0	8.3	14.2	112	500
8	Cough	F	4.5	111.0	23.0	8.9	9.1	95	450
Mean			4.3	108.9	19.3	10.9	9.8	109	335
SD			0.5	6.3	2.6	1.9	3.2	14	233

$R_{rs,12}$: respiratory resistance at 12 Hz; CV: coefficient of variation (of $R_{rs,12}$); PD50: methacholine dose provoking a 50% increase in $R_{rs,12}$; URTI: upper respiratory tract infection; F: female; M: male.

The time courses of tidal flow and volume, R_{rs} and $\bar{V}_T$ were then displayed on the computer screen and the overall R_{rs} mean for the acquisition epoch obtained.

The data were stored on disk for off-line multiple linear regression analysis in order to describe the within-breath variations in R_{rs} separately for inspiration and expiration and assuming linear flow and volume dependence. The following equations were used:

$$R_{rs,I} = K_1 + K_2|V'| + K_3 V' \quad (1)$$

$$R_{rs,E} = K_1 + K_2|V'| + K_3 V' \quad (2)$$

where $R_{rs,I}$ and $R_{rs,E}$ are R_{rs} during inspiration and expiration respectively V' and V are the flow and volume means during the corresponding oscillation cycle. K_1 is the resistance at functional residual capacity (FRC) and zero flow, and K_2 and K_3 account for the flow and volume dependence of R_{rs} respectively. The statistical significance of the multiple linear regression coefficients was assessed from their corresponding F ratio. Only those coefficients with F ratios significant at $p < 0.05$ were retained. Data were compared using a paired t-test and expressed as mean $\pm$ SD unless otherwise indicated.

Results

Baseline

Representative trace of flow, $R_{rs,12}$ and R_{rs} at 20 Hz ($R_{rs,20}$) at baseline are displayed in figure 1. Large fluctuations in $R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$ may be seen and the resistance was minimal at zero flow. The flow dependence of $R_{rs,20}$ is depicted in figure 2a, in which there appears to be a slight hysteresis during expiration. In this example, the values of K_2 during inspiration and expiration (K_{2I} and K_{2E}), as determined from equations 1 and 2, are res-

pectively 18.1 and 27.3 hPa·s²·L⁻². Corresponding values at 12 Hz are respectively 13.8 and 26.7 hPa·s²·L⁻². The "zero flow" $R_{rs,20}$, i.e. $R_{rs,20} - K_2|V'|$ plotted against tidal volume in figure 2b, shows slight negative volume dependence on expiration but not on inspiration.

The mean baseline data at 12 and 20 Hz are summarized respectively in tables 2 and 3. R_{rs} at both frequencies showed flow dependence with significant K_2 in all children. $R_{rs,12}$ was significantly greater during expiration than during inspiration. The difference appeared to be related to the nonlinear component of the resistance since K_2 but not K_1 was larger during expiration than during inspiration. A similar difference in K_2 was observed at 20 Hz. K_3 was less systematically significant, particularly during inspiration, during which only six of eight subjects showed significant values, which were usually negative. K_3 during expiration (K_{3E}) tended to be more negative than K_3 during inspiration (K_{3I}) at both frequencies, but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.08$ at 12 Hz and 0.06 at 20 Hz).

Methacholine

At maximum response to Mch. $R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$ were markedly increased and the periodic variations were not strictly in phase with flow (fig. 3). This was more easily detected with $R_{rs,20}$ than $R_{rs,12}$, because of better time resolution. The $R_{rs,20}$ /flow diagram shows marked hysteresis (fig. 4a). This expresses striking volume dependence, occurring during both expiration and inspiration (fig. 4b). Similar findings were observed for $R_{rs,12}$.

A representative dose/response curve for R_{rs} and K_3 at 12 and 20 Hz is shown in figure 5. There was an increasingly negative K_3 with cumulative Mch dose, together with an increase in R_{rs} . The variability appears to increase after Mch, in relation to the mean amplitude of

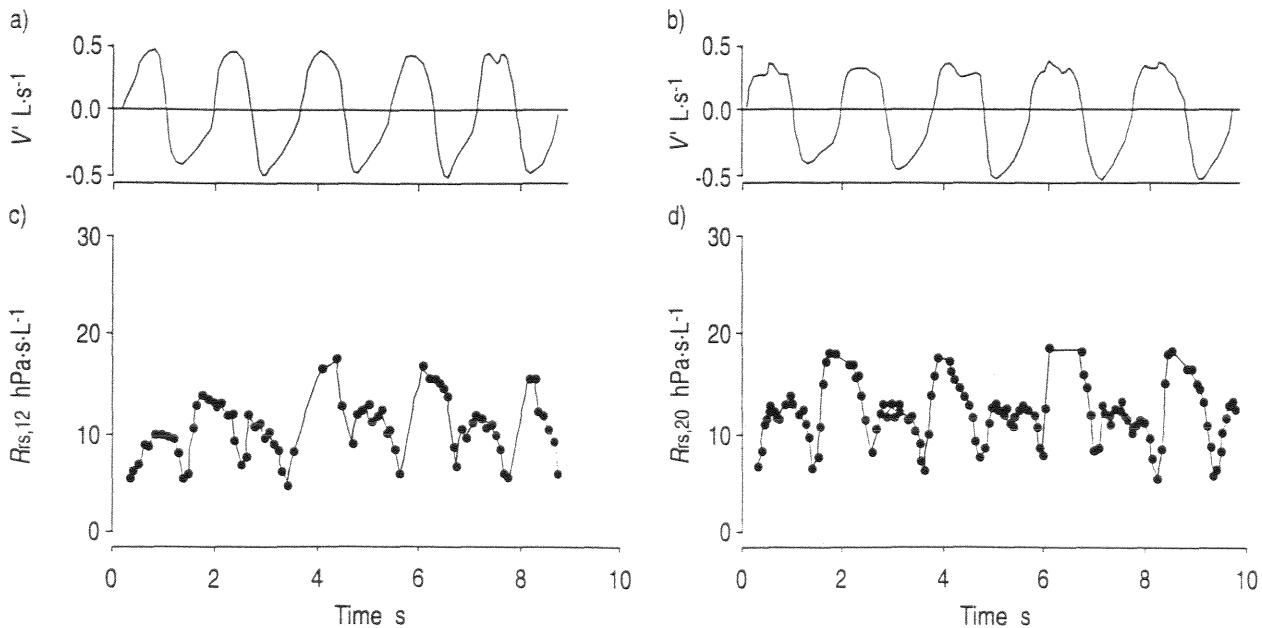


Fig. 1. - Representative time courses of: a, b) tidal flow (V') and c, d) respiratory resistance (R_{rs}) at 12 ($R_{rs,12}$) and 20 Hz ($R_{rs,20}$) at baseline. Flow values are negative during expiration. Both $R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$ show periodic within-breath fluctuations. Most of the R_{rs} variation is reflected in the absolute value of the tidal flow.

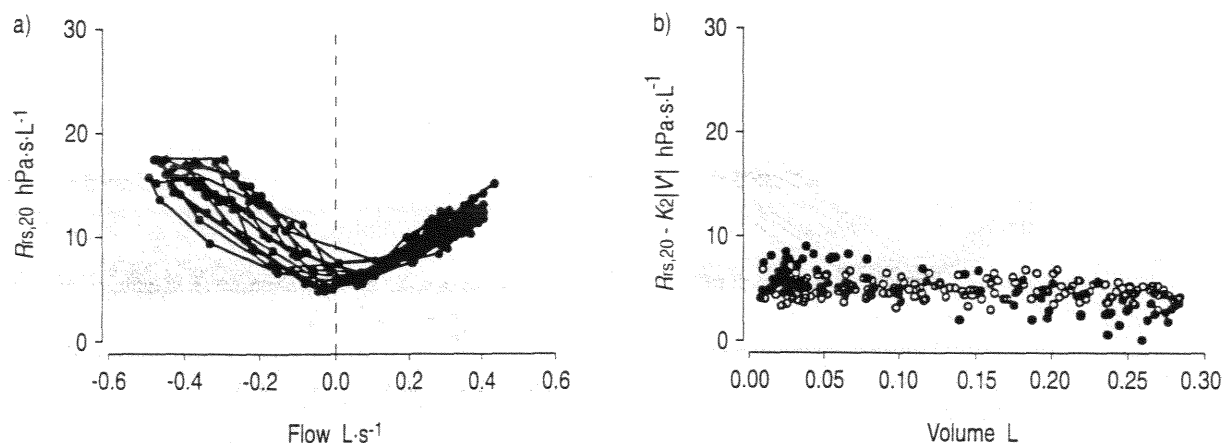


Fig. 2. — Plot of: a) respiratory resistance at 20 Hz ($R_{rs,20}$) against tidal flow; and b) flow-corrected $R_{rs,20}$ ($R_{rs,20} - K_2|V|$) against volume at baseline, during inspiration ($\circ$) and expiration ($\bullet$). Note the obvious flow dependence of $R_{rs,20}$ (a). Some degree of negative volume dependence during expiration is suggested by the slight hysteresis of the $R_{rs,20}$ /flow relationship (a) and indicated by the negative slope of the flow-corrected $R_{rs,20}$ volume relationship (b).

corresponding parameter. The population mean coefficients of variation for K_{3I} and K_{3E} after Mch were 26.9 and 23.5% at 12 Hz and 24.6 and 25.1% at 20 Hz respectively.

The mean Mch data at maximum response are given in tables 2 and 3 at each frequency. All coefficients of flow or volume dependence were significant. Furthermore, all values were significantly different from baseline, so that $R_{rs,12}$ and $R_{rs,20}$ not only were greater than control values but also more flow- and volume-dependent. There was also more flow-dependence during expiration than inspiration, as already found at baseline. K_3 was also larger during expiration than inspiration at both frequencies. There was no significant difference between 12 and 20 Hz for any parameter.

Finally, the percentage change in R_{rs} and change in K_3 were computed for the last five Mch doses, as shown in figure 6. A decrease in K_3 was consistently associated with the increase in R_{rs} . The decrease in K_3 appeared larger on expiration than on inspiration at the last two doses, the difference being statistically significant for the data at 12 Hz.

Discussion

This study demonstrates that preschool children exhibit significant tidal flow and volume related variations in R_{rs} that may differ during inspiration and expiration and be markedly altered by aerosol Mch.

The subjects were selected according to the magnitude of their $R_{rs,12}$ response and the significant decrease in X_{rs} at 12 Hz ($X_{rs,12}$) at the corresponding Mch dose. It has, indeed been, previously reported that the Mch-induced decrease in $X_{rs,12}$ calculated from Z_{rs} measurements using a head generator significantly correlated to the percentage change in FEV₁ [19]. A head generator was used because it minimizes upper airway wall motion [20, 21] and has been shown to improve the estimation of Z_{rs} in children with airway obstruction [22] as well as the sensitivity of the forced oscillation technique in describing within-breath variations in R_{rs} in adult subjects [23]. When discussing the physiological implications of the changes in R_{rs} , it is important to bear in mind that the coefficients defined in equations 1 and 2 describe a temporal association with flow or volume which does not necessarily imply causality. This may be of particular importance in understanding the contribution of the upper airways.

R_{rs} showed significant flow dependence and Mch was associated with an increase in K_1 and K_2 , which are both determined by Reynolds number [24]. The latter increases with induced airway obstruction, and turbulent flow extends to parts of the airways in which it was previously laminar [25]. Thus, although a coefficient accounting for flow dependence must be included to properly describe the within-breath variations in R_{rs} , changes in K_1 or K_2 do not help to locate the response within the airways. Accordingly, the $K_2:K_1$ ratios appeared similar at baseline and after Mch.

Table 2. — Respiratory resistance at 12 Hz ($R_{rs,12}$) and derived coefficients of flow and volume dependence

		$R_{rs,12,I}$ hPa·s·L ⁻¹	$R_{rs,12,E}$ hPa·s·L ⁻¹	K_{1I} hPa·s·L ⁻¹	K_{1E} hPa·s·L ⁻¹	K_{2I} hPa·s ² ·L ⁻²	K_{2E} hPa·s ² ·L ⁻²	K_{3I} hPa·s·L ⁻²	K_{3E} hPa·s·L ⁻²
Baseline	Mean	10.3	11.4 ⁺	6.7	6.9	12.4	20.5 ⁺	-6.8	-10.5
	SD	1.5	2.5	0.6	0.8	3.3	7.3	1.9	6.0
	n	8	8	8	8	8	8	6	7
Methacholine	Mean	17.6*	18.7*	11.4*	11.6*	23.9*	34.4* ⁺	-16.0*	-30.1* ⁺
	SD	1.4	1.7	2.4	3.2	6.0	5.7	2.7	18.6
	n	8	8	8	8	8	8	8	8

$R_{rs,12,I}$: $R_{rs,12}$ during inspiration; $R_{rs,12,E}$: $R_{rs,12}$ during expiration; K_{1I} and K_{1E} : $R_{rs,12}$ at zero flow and constant volume during inspiration and expiration; K_{2I} and K_{2E} : coefficient of flow dependence of $R_{rs,12}$ during inspiration and expiration; K_{3I} and K_{3E} : coefficient of volume dependence of $R_{rs,12}$ during inspiration and expiration; n: number of significant coefficients. *: $p < 0.05$ versus baseline; ⁺: $p < 0.05$ versus inspiration.

Table 3. — Respiratory resistance at 20 Hz ($R_{rs,20}$) and coefficients of flow and volume dependence

		$R_{rs,20,I}$ hPa·s·L ⁻¹	$R_{rs,20,E}$ hPa·s·L ⁻¹	K_{1I} hPa·s·L ⁻¹	K_{1E} hPa·s·L ⁻¹	K_{2I} hPa·s ² ·L ⁻²	K_{2E} hPa·s ² ·L ⁻²	K_{3I} hPa·s·L ⁻²	K_{3E} hPa·s·L ⁻²
Baseline	Mean	10.8	11.4	6.8	6.7	14.4	22.8 ⁻	-4.1	-9.6
	SD	1.6	2.3	1.0	1.3	3.9	6.9	1.3	5.0
	n	8	8	8	8	8	8	6	8
Methacholine	Mean	18.2*	19.1*	12.1*	12.0*	24.0*	38.5* ⁻	-15.0*	-28.6* ⁻
	SD	2.0	2.5	1.7	2.4	7.1	11.1	4.3	21.2
	n	8	8	8	8	8	8	8	8

$R_{rs,20,I}$: $R_{rs,20}$ during inspiration; $R_{rs,20,E}$: $R_{rs,20}$ during expiration; K_{1I} and K_{1E} : $R_{rs,20}$ at zero flow and constant volume during inspiration and expiration; K_{2I} and K_{2E} : coefficient of flow dependence of $R_{rs,20}$ during inspiration and expiration; K_{3I} and K_{3E} : coefficient of volume dependence of $R_{rs,20}$ during inspiration and expiration; n: number of significant coefficients. *: $p < 0.05$ versus baseline; ⁻: $p < 0.05$ versus inspiration.

The experimental evidence in animals is that R_{rs} measured at frequencies ≥ 12 Hz is little influenced by lung [9, 26] and chest wall tissues [26]. Conversely, the chest wall has been estimated to contribute nearly 50% of the R_{rs} in adult humans [27] in whom Z_{rs} also showed significant K_3 values within the tidal range [14, 15]. The partitioning of R_{rs} , however, indicated that chest wall tissues did not show consistent volume-related variations [28]. Plethysmographic measurements in normal adults have demonstrated the hyperbolic relationship between R_{aw} and lung volume in the range of the total lung capacity [25]. In infants, plethysmographic studies have shown variation in R_{aw} during the respiratory cycle, alinearities of the pressure/flow relationship [29] and hysteresis of this curve on expiration in the presence of airways obstruction [30]. Recently, volume dependence of R_{aw} estimated from model fitting of input Z_{rs} data was demonstrated in eight infants during an induced apnoea [31]. The significant K_3 s observed in the current study are thus likely to be attributed to the airways. This negative volume dependence of R_{aw} , as demonstrated in a variety of ani-

mal species ventilated through a tracheostomy (e.g. [9, 10, 13]) may, in a simplified manner, be explained by the increasing stretch on intraparenchymatous airways related to elastic lung recoil, which increases with lung volume [25].

The consistent and large increase in the negative volume dependence of R_{rs} after Mch is a major finding of the present study. There are a few reports of the volume dependence of R_{rs} in adult subjects with airways obstruction [3, 32], but the authors are unaware of such analysis in young children. Spontaneous breathing is a condition which does not allow control of variations in end-expiratory lung volume and represents a possible confounding factor. Nevertheless, the present observation is in keeping with studies in paralysed artificially ventilated animals, in which the experimental design allowed relative control of lung volume, the variations in which were imposed by application of graded levels of positive end-expiratory pressure [10, 13]. The mechanisms involved in explaining the increased negative volume dependence of R_{rs} after Mch include partial airway closure at

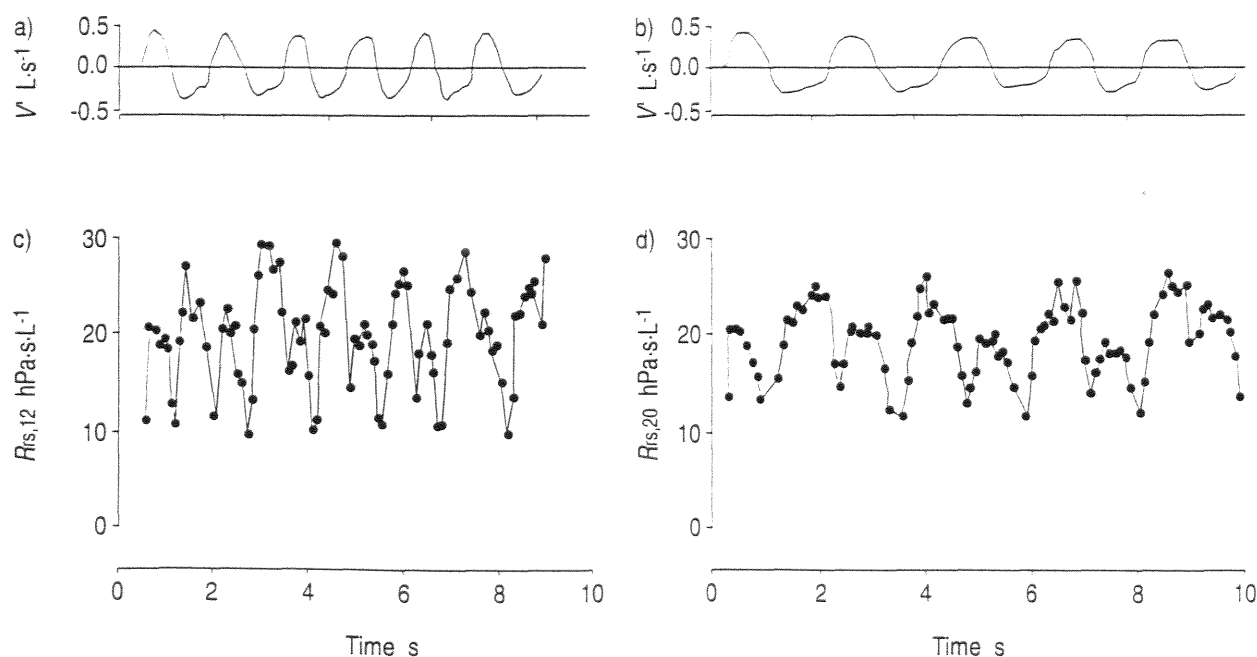


Fig. 3. — Representative time courses of: a, b) tidal flow (V) and c, d) respiratory resistance (R_{rs}) at 12 ($R_{rs,12}$) and 20 Hz ($R_{rs,20}$) at maximum response to methacholine. Note the altered pattern of within-breath variations in R_{rs} at both frequencies. R_{rs} variations are less strictly in phase with flow, compared with control. The amplitude of the periodic R_{rs} variation, particularly at 12 Hz in this example, was also increased, whereas there was little change in flow amplitude compared with baseline.

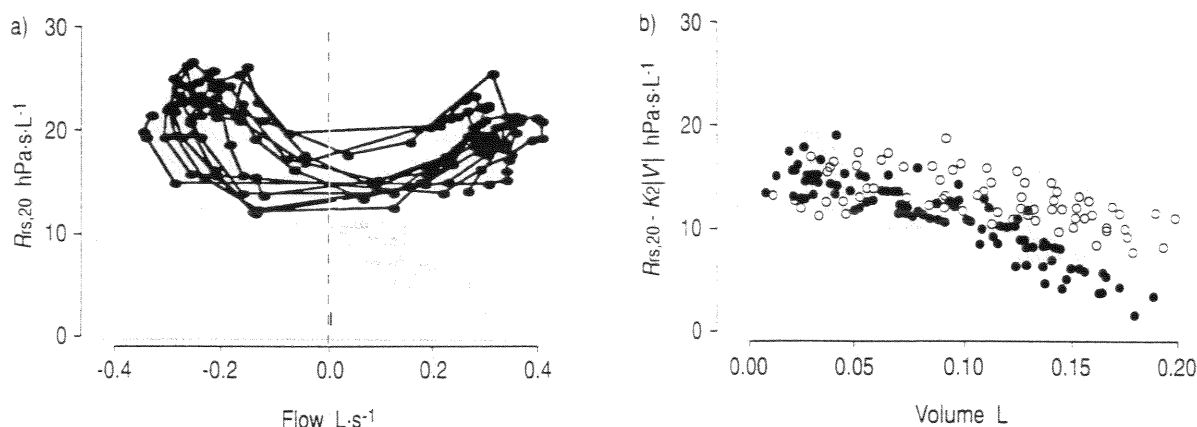


Fig. 4. — Plot of: a) respiratory resistance at 20 Hz ($R_{rs,20}$) against tidal flow; and b) flow-corrected $R_{rs,20}$ ($R_{rs,20} - K_2.V$) against volume at maximum response to methacholine, during inspiration (○) and expiration (●). A marked increase in the volume dependence of $R_{rs,20}$ occurs, during both inspiration and expiration and is shown by the hysteresis of the $R_{rs,20}$ /flow relationship (a) and the negative slope of the flow-corrected $R_{rs,20}$ /volume relationship (b). Note the difference from the corresponding relationships at baseline in figure 2.

low lung volume (in the present case near the FRC), increased coupling of airways and parenchyma related to the bronchoconstriction and/or to stiffening of lung tissue [10, 12, 33]. The current study cannot however provide evidence as to the mechanisms involved.

K_3 tended to be larger during expiration than inspiration at baseline, and the difference was significant after Mch (tables 2 and 3), indicating that flow-corrected $R_{rs,I}$ and $R_{rs,E}$ may differ at the same lung volume. This difference may point toward a contribution of the upper airways. Indeed, in normal adults, the glottic diameter has been shown to be smaller during expiration than during inspiration at a given volume and to frequently exhibit progressive narrowing throughout expiration, abrupt widening at the onset of inspiration and little change further throughout this part of the cycle [34]. Adding the effects of the upper airways and the lower respiratory system would then yield a larger apparent volume dependence of total R_{rs} during expiration than during inspiration. Fibre-optic studies have documented increased glottis narrowing after inhaled or intravenous histamine in normal adults [7] and after inhaled Mch in normal adults [6] and asthmatics [5]. This observation was extended to both the glottis and pharynx of normal subjects challenged with Mch by studying the pattern of acoustic reflections in the

proximal airways [4]. Altogether, the glottis adduction was reported to be more pronounced during expiration than inspiration (e.g. [5, 7]) which may explain why K_{3E} was more negative than K_{3I} after Mch (tables 2 and 3). Thus, during both control and Mch measurements, the volume dependence of R_{rs} is less likely to be affected by the upper airways during inspiration than during expiration.

To summarize these findings, in preschool children breathing spontaneously, significant fluctuations in R_{rs} reflect changes in the characteristics of the pressure/flow relationship and in airways calibre throughout the respiratory cycle. Of clinical relevance is the enhanced negative volume dependence of R_{rs} when the airway response to Mch is positive. The mechanisms may involve different levels of the respiratory system. Increased interdependence between intraparenchymatous airways and lung tissues and/or partial closure of the airways may relate the phenomenon to mechanical alterations of the lung and the intrathoracic airways. Conversely, the pattern of expiratory change in laryngeal dimensions and the reflex laryngeal response that may be associated with the bronchoconstriction may to some degree cause volume dependence of R_{rs} during expiration. Because the inspiratory phase is likely to be free of progressive laryngeal narrowing, K_{3I} is expected

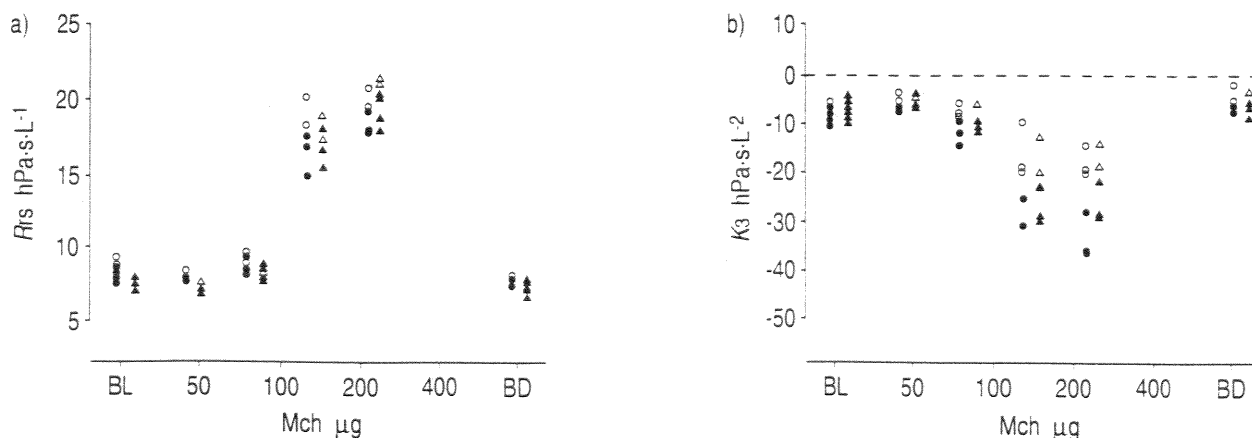


Fig. 5. — Representative methacholine (Mch) dose response curves for: a) respiratory resistance (R_{rs}) and b) the coefficient of volume dependence of R_{rs} (K_3) in one child. The raw data are shown for 12 (●, ○) and 20 Hz (▲, △) during inspiration (○, △) and expiration (●, ▲) at baseline (BL) and at different cumulative Mch doses; reversibility by bronchodual (BD) is also shown.

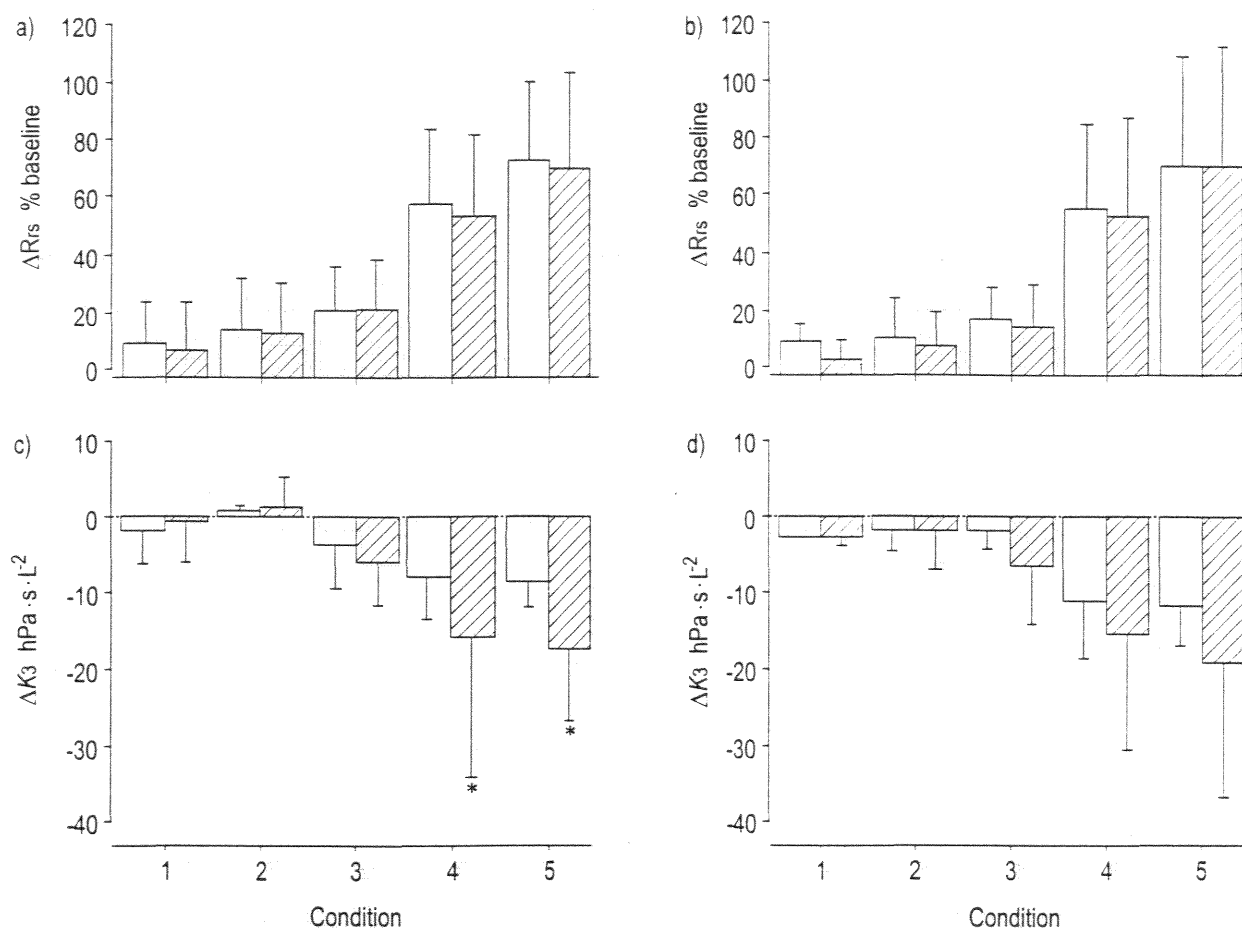


Fig. 6. – Change (Δ) in: a, b) respiratory resistance (R_{rs}); and b) the coefficient of volume dependence of R_{rs} (K_3) from baseline in response to methacholine in the study population at: a, c) 12 Hz; and b, d) 20 Hz during inspiration (□) and expiration (▨). Data are presented as mean $\pm$ SD and pooled for the maximum response (condition 5) and the four preceding doses (conditions 1–4). *: $p < 0.05$ versus inspiration.

to more specifically reflect alterations at the level of the intrathoracic airways.

From a practical point of view, it is speculated that the volume dependence of R_{rs} during inspiration can potentially be used to detect the response of intrathoracic airways during Mch challenge. Further studies are, therefore, needed to establish the correspondence of this parameter with more conventional indices, such as forced expiratory volume in one second, and to assess its practical usefulness in the routine interpretation of airway challenge test results.

Acknowledgements. The authors thank B. Chalon, G. Colin and C. Duvivier for engineering and technical assistance, C. Choné, M.T. Didier, F. Fortin, O. Lacomme and S. Méline for lung function measurements, and C. Creusat and N. Bertin for secretarial help.

References

1. Di Maria GU, Wang CG, Bates JHT, Guttman R, Martin JG. Partitioning of airway responses to inhaled methacholine in the rat. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1317–1323.
2. Jammes Y, Davies A, Widdicombe JG. Tracheobronchial and laryngeal responses to hypercapnia, histamine and capsaicin in dogs. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21: 515–520.
3. Shindoh C, Sekizawa K, Hida W, Sasaki H, Takishima T. Upper airway response during bronchoprovocation and asthma attack. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 671–678.
4. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal and glottic changes following methacholine challenge in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 251–256.
5. Collett PW, Brancatisano T, Engel LA. Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 719–723.
6. England SJ, Ho V, Zamel N. Laryngeal constriction in normal humans during experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1985; 58: 352–356.
7. Higenbottam T. Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 403–407.
8. Brancatisano T, Dodd D, Engel LA. Factors influencing glottic dimensions during forced expiration. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1825–1829.
9. Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, Munoz A, Ingram RH. Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987; 62: 807–815.
10. Bates JHT, Lauzon AM, Dechman GS, Maksym GN, Schuessler TF. Temporal dynamics of pulmonary response to intravenous histamine in dogs: effects of dose and lung volume. *J Appl Physiol* 1994; 75: 616–626.

11. Lutchen KR, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Suki B. Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1841-1849.
12. Nagase T, Moretto A, Ludwig MS. Airway and tissue behavior during induced constriction in rats: intravenous versus aerosol administration. *J Appl Physiol* 1994; 76: 830-838.
13. Nagase T, Martin JG, Ludwig MS. Comparative study of mechanical interdependence: effect of lung volume on R_{aw} during induced constriction. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2500-2505.
14. Peslin R, Ying Y, Gallina C, Duvivier C. Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *Eur Respir J* 1992; 5: 86-92.
15. Tomalak W, Peslin R, Duvivier C. Variations in airways impedance during respiratory cycle derived from combined measurements of input and transfer impedances. *Eur Respir J* 1998; 12: 1436-1441.
16. Rousselot JM, Peslin R, Duvivier C. Evaluation of the multiple linear regression method to monitor respiratory mechanics in ventilated neonates and young children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 161-168.
17. Van de Woestijne KP, Desager KN, Duiverman EJ, Marchal F. Recommendations for measurement of respiratory input impedance by means of the forced oscillation method. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 235-237.
18. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975; 56: 1210-1230.
19. Bouaziz N, Beyaert C, Gauthier R, Monin P, Peslin R, Marchal F. Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 7-13.
20. Cauberghe M, Van de Woestijne KP. Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2274-2279.
21. Peslin R, Duvivier C, Didelon J, Gallina C. Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1790-1795.
22. Marchal F, Mazurek H, Habib M, Duvivier C, Derelle J, Peslin R. Input respiratory impedance to estimate airway hyperreactivity in children: standard method versus head generator. *Eur Respir J* 1994; 7: 601-607.
23. Cauberghe M, Van de Woestijne KP. Changes of respiratory input impedance during breathing in humans. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2355-2362.
24. Baier H, Wanner A, Zarzecki S, Sackner MA. Relationships among glottis opening, respiratory flow, and upper airway resistance in humans. *J Appl Physiol* 1977; 43: 603-611.
25. Dubois AB. Resistance to breathing. In: Fenn WO, Rahn H, Eds. *Handbook of Physiology - Respiration* 1. Baltimore, William & Wilkins, 1964; pp. 451-462.
26. Hantos Z, Adamicza A, Govaerts E, Daroczy. Mechanical impedances of lungs and chest wall in the cat. *J Appl Physiol* 1992; 73: 427-433.
27. Peslin R, Duvivier C. Partitioning of airway and respiratory tissue mechanical impedances by body plethysmography. *J Appl Physiol* 1998; 84: 553-561.
28. Tomalak W, Peslin R, Duvivier C. Respiratory tissue properties derived from flow transfer function in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1098-1106.
29. Stocks J, Thomson A, Silverman M. The numerical analysis of pressure-flow curves in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 19-26.
30. Beardsmore CS, Maayan C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Flow-pressure looping during plethysmography in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 127-131.
31. Petak F, Hayden MJ, Hantos Z, Sly PD. Volume dependence of respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1172-1177.
32. Davidson RN, Greig CA, Hussain A, Saunders KB. Within-breath changes of airway calibre in patients with airflow obstruction by continuous measurement of impedance. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 335-352.
33. Mitzner W, Blosser S, Yager D, Wagner E. Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J Appl Physiol* 1992; 72: 158-167.
34. Brancatisano T, Collett PW, Engel LA. Respiratory movements of the vocal cords. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1269-1276.

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL

The European Respiratory Journal is Published jointly with Munksgaard, Copenhagen.

Reply to:

Josep Roca, MD
Servei de Pneumologia
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036-Barcelona Spain
Fax: 3493-2275455

Barcelona, 21 February 2000

Chief Editor

Professor U. Costabel
Ruhrlandklinik
Abt. Pneumologie/Allergologie
Tueschener Weg 40
D-45239 Essen
Germany
Tel: 49-201-433-4020
Fax: 49-201-433-4029
E-Mail: u.costabel@t-online.de
Secretary:
Mrs E. Heimer
Tel: 49-201-433-4023
Fax: 49-201-433-4029

Assistant Chief Editors:

Professor R. Naeye
Dept. des Soins Intensifs
Hôpital Universitaire Erasme
808 Route de Lennik
B-1070 Brussels
Belgium
Tel: 32-255-53322
Fax: 32-255-54698

Professor P.J. Sterk
Leiden University Hospital
Lung Function Laboratory, C2-P
PO Box 9600
NL-2300 RC Leiden
The Netherlands
Tel: 31-71-526-3578
Fax: 31-71-515-4631

Journals Production Manager

Mrs P.W. Thompson
Suite 2.4 Hutton's Building
146, West Street
Sheffield S1 4PS
UK
Tel: 44-114-276-0498
Fax: 44-114-276-0501
44-114-276-7895
E-mail: wendy.thompson@ersnet.org

Dr F Marchal
Faculté de Médecine
Laboratoire de Physiologie
9 avenue de la Forêt de Haye
F-54500 Vandœuvre

Re: Ms #990468 *Respiratory and upper airway impedance responses to metacholine inhalation in spontaneously breathing cats (Loos N. et al.)*

Dear Dr. Marchal,

I am pleased to communicate that your manuscript has been recommended for publication in the European Respiratory Journal. The new version of the manuscript and your point-by-point answers to the reviewers have been considered satisfactory. All the material related to this manuscript has been sent to the Editorial Office.

I would like to express my deepest apologies for the inexcusable delay.

Yours sincerely,

Josep Roca MD
Associate Editor

RESPIRATORY AND UPPER AIRWAYS IMPEDANCE RESPONSES TO METHACHOLINE INHALATION IN SPONTANEOUSLY BREATHING CATS

SUMMARY

The upper airways may contribute to the increase in respiratory resistance induced by methacholine (Mch). The aim of this study was to simultaneously assess the Mch response of upper airways and lower respiratory resistances (R_{ua} , R_{rs10}) and reactances (X_{ua} , X_{rs10}), and to test whether the change of total respiratory resistance (R_{rs}) and reactance (X_{rs}) after Mch were affected by upper airways mechanisms.

N. LOOS, R. PESLIN, F. MARCHAL

Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Nancy,

Unité 14 INSERM de Physio-pathologie Respiratoire,

F 54500 - Vandoeuvre lès Nancy, France

Running Head: respiratory and upper airways responses to methacholine

Correspondence: François Marchal, M.D., Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine,
9 avenue de la Forêt de Haye, F - 54500 Vandoeuvre lès Nancy, France

Tel: 330383592732

fax: 330383592726

email: f.marchal@chu-nancy.fr

Seven cats breathing spontaneously were studied under chloralose - urethane anesthesia. Forced oscillations were generated at 20 Hz by a loud-speaker connected to the pharyngeal cavity. A pneumotachograph was placed between rostral and caudal extremities of the severed cervical trachea. Pressure drops were measured across the upper airways and across the lower respiratory system. R_{ua} , X_{ua} , R_{rs10} and X_{rs10} were obtained after nebulized normal saline and Mch administered directly through the tracheostomy. The analysis focused on Mch tests showing clear positive upper airways response. Volume and flow dependence of R_{rs10} and R_{ua} were assessed during tidal inspiration using multiple linear regression analysis.

After Mch, R_{rs10} increased and became markedly negative volume dependent, while the increase in R_{ua} was associated with no significant change in volume dependence; X_{rs10} became negative while X_{ua} did not change.

The upper airways response to Mch may thus contribute to increase R_{rs} , but may not account for either its negative volume dependence or the decrease in X_{rs} . It is surmised that these features more specifically reflect alterations in respiratory mechanics occurring at the level of the intrathoracic airways.

KEYWORDS : laryngeal response to bronchoconstriction, volume dependence of respiratory resistance, respiratory reactance, forced oscillation technique

The demonstration of bronchial hyperreactivity is an important contribution to the diagnosis of asthma in young children where the clinical presentation may be atypical. Methacholine (Mch) challenge is widely used in routine lung function testing. To quantify the bronchomotor effect, the change in respiratory system resistance (Rrs) is assessed during tidal breathing in uncooperative young children as an alternative to forced expiratory volume in one second (FEV₁). Rrs reflects the resistance to air flow of the entire respiratory system, including extra-thoracic airways. Of practical importance to interpreting Rrs responses to challenge is the demonstration that upper airways contraction may be associated with Mch or histamine stimulation in animals (1, 2), normal humans (3-5) and asthmatics (6, 7). Identifying the component of the Rrs response that more specifically relates to the bronchoconstriction would thus be helpful in enhancing the diagnostic value of airway challenge tests.

In tracheostomized and paralyzed animals, changes in lung impedance after bronchoprovocation may be unequivocally ascribed to alterations of intrathoracic airways and/or lung parenchyma. The changes include a decrease in effective lung compliance (8-12) and a negative volume dependence of airways resistance (10, 13-16). The forced oscillation technique which does not require active cooperation is particularly suited for young children and allows to measure both Rrs and respiratory reactance (Xrs), the out-of-phase component of respiratory impedance (Zrs). In the lower frequency domain, Xrs reflects the apparent elasticity of the respiratory system. Alterations in Zrs after Mch inhalation in young children were shown to include both a decrease in Xrs (17) and an increased negative volume dependence of Rrs (18). These changes in Zrs thus resembled those described for lung impedance in experimental animals and appear as putative indices to the intrathoracic airway response to challenge. However, the measuring conditions are radically different in the clinical settings since the child breathes spontaneously through the mouth. Particularly, it is not known to what extent upper airways mechanisms or spontaneous breathing activity may alter the pattern of Mch induced changes in respiratory impedance reported in tracheostomized and paralyzed animals.

The objective of the present study was to test whether the volume dependence of Rrs and the change in Xrs after Mch are affected by upper airways mechanisms. Since direct measurements of

upper airways impedance (Zua) are invasive and not compatible with clinical studies, the issue was addressed in anesthetized, spontaneously breathing cats. Impedances of the upper airways (Zua) and lower respiratory system (Zrs_{lo}) were examined simultaneously before and during Mch challenge induced bronchoconstriction with associated contraction of upper airways.

MATERIAL AND METHODS

Anesthesia and Animal preparation. Experiments were performed on 7 adult cats weighing 2.5 to 4 kg (mean $\pm$ SEM = 3.2 ± 0.3 kg). Anesthesia was induced with a mixture of chloralose (40 mg/kg) and urethane (250 mg/kg) administered through a saphenous vein. The animals were placed supine on a heating pad and body temperature was measured with a rectal probe (thermocouple Digisense, New Jersey, USA) and maintained between 37.5 and 38.5 °C. Indwelling catheters were inserted into a femoral vein for drug injection to maintain anesthesia, and into a femoral artery for arterial blood gas monitoring (Radiometer, ABL 330, Copenhagen, Denmark).

Surgery. The cervical trachea was dissected along its entire length, sectioned 1 cm below the larynx and low in the neck. Care was taken to avoid the vagi during the procedure. The larynx was inspected visually through the upper section of the trachea and checked for normal motion during the respiratory cycle, *i.e.*, adduction on inspiration and abduction on expiration. A sketch of the experimental set up is presented in fig. 1. The extremities of the trachea were cannulated with plexiglas cannulae, 5 mm I.D. that were connected each to one end of a heated Fleisch pneumotachograph (model # 0, Metabo, Hepalinges, Switzerland). The pressure drop across the flowmeter was measured with a differential pressure transducer (Micro 176PC14HD2, Honeywell $\pm$ 35 hPa, Scarborough, Ontario, USA).

The mouth was propped widely open and the tongue retracted. One end of a 7 cm long, 15 mm I.D. soft plastic tube was advanced into the oral cavity, down to the level of the epiglottis. The outer dimensions of the tube were selected to provide a tight fit to the pharyngeal walls. The other end of the tube was connected to a horn driver type loud-speaker (ZR409A, Bouyer, Montauban, France). In order to prevent CO₂ accumulation, the connecting dead space to the loud-speaker was permanently flushed with constant bias flow circulating through high inertance tubing. One pressure transducer was connected to the trachea rostral to the pneumotachograph and referenced to the distal end of the pharyngeal tube to measure pressure across the upper airways (Pua). Another pressure transducer was connected to the trachea caudal to the pneumotachograph and referenced to atmosphere to measure transrespiratory pressure (Prs₁₀, Fig. 1). These transducers were identical to that connected to the pneumotachograph.

Protocol and administration of nebulized solutions. Nebulized solutions were administered directly into the trachea while blocking the way to the pneumotachograph to avoid deposition within the flowmeter. A two-way valve (Hans Rudolph model 720 Kansas City Mo, USA) was attached to the trachea. A DeVilbiss nebulizer (model # 5610D, Health Care Worldwide, Somerset, PA, USA) driven by a constant air flow at 7 L/min was connected to one arm of the T tube and a large volume tubing to the other, so as to saturate inspired tidal volume with the nebulized solution.

Isotonic saline was given as control. Metacholine chloride (Laboratoires ALLERBIO, Varennes en Argonne, France) was diluted in normal saline to concentrations of 2.5, 5 and 10 mg/mL. Each aerosol administration lasted for 2 min. Measurements were performed by epochs of 30 sec. The measurements were started 1 minute after cessation of the aerosol and repeated for 2 to 10 min, in order to detect peak responses. Five to 10 min were allowed to elapse between the end of a test and the onset of the next.

At the end of the experiment the cat was sacrificed by an intravenous lethal dose of pentobarbital.

Oscillation mechanics. The excitation signal was a 20 Hz sine wave pressure variation generated by a PC type computer (IBM 325 T/S, Greenock, Scotland, UK) equipped with a 12-bit A-D-D-A conversion board (PC-Lab, Digimétrie, Perpignan, France) connected to a power amplifier feeding the loud-speaker. All transducers were matched within 1% of amplitude and 2° of phase up to 30 Hz. The common mode rejection ratio of the flow channel was 60 dB at 30 Hz. Pressure and flow signals were low-pass filtered at 32 Hz using analog filters and digitized at a sampling rate of 320 Hz. Upper airways impedance (Zua) was defined as the complex ratio of Pua to flow, and Zrs₁₀ as the complex ratio of Prs₁₀ to flow, *i.e.*, the respiratory impedance caudal to the tracheostomy. Prior to each experiment the calibration of the apparatus was checked with a physical analog of known impedance (resistance 80 hPa.s/L and reactance - 15 hPa.s/L at 20 Hz).

Signal processing and data analysis. The signals were analyzed oscillation cycle per oscillation cycle providing 20 impedance measurements per second. The breathing component of the signals was eliminated by a high-pass filter with a corner frequency of 10 Hz. The Fourier coefficients of upper

airways and respiratory pressures and flow at 20 Hz were computed and combined to obtain upper airways resistance and reactance (R_{ua} and X_{ua}) and lower respiratory resistance and reactance (R_{rs} and X_{rs}) according to the usual equations (19). The data were corrected for the 2.1 ms time constant of the pneumotachograph. Each 30 second epoch was filtered to eliminate aberrant impedance data, usually associated with rapid flow transients. The filtering procedure consisted in eliminating those points lying outside the 99 % confidence interval - i.e., lower or higher than the mean ± 3 SD - and was repeated three times. Tidal flow and volume, corrected for the drift, R_{rs} , X_{rs} , R_{ua} and X_{ua} were displayed on the computer screen, and their mean value for the acquisition epoch printed out.

The data were also stored on disk for off-line analysis. The time course of tidal flow and volume, Z_{ua} and Z_{rs} were played back graphically for each acquisition period in order to select representative baseline data and peak upper airways and lower respiratory responses. A positive upper airways response was defined on the basis of a $> 50\%$ increase in R_{ua} mean value for the epoch. Multiple linear regression techniques were applied in order to describe within breath variation of R_{rs} and R_{ua} , assuming linear flow and volume dependence. The following equation was used accordingly

$$R_a = K1a + K2a \cdot |V'| + K3a \cdot V \quad (1)$$

where R is the resistance, $K1$ the resistance at zero flow and constant volume, and $K2$ and $K3$ respectively account for flow and volume dependence of resistance. The suffix a stands for either rs (lower respiratory system) or ua (upper airways). With this analysis, the variation of resistance during a respiratory cycle is simply accounted for by turbulent regimen expected at larger flow and effects of changing lung volume on airways dimensions. The model analysis was only performed on inspiratory data because expiratory flow limitation, very likely to occur in most animals after Mch, renders meaningless this type of computation (see discussion).

Post saline aerosol data served as baseline. As the upper airways response was transient, we focused on the epoch of the test corresponding to the peak R_{ua} . Also, these responses were not systematic and the statistical analysis was based on paired comparison of the data from the clearest response to baseline in each cat (t test). Finally, the effects of the upper airways on the *total* respiratory impedance (Z_{rs}) were assessed. The raw Z_{rs} and Z_{ua} data points were added respectively at baseline and peak R_{ua} response, according to:

$$Z_{rs} = Z_{rs_0} + Z_{ua} \quad (2)$$

hence:

$$R_{rs} = R_{rs_0} + R_{ua} \quad (3)$$

$$X_{rs} = X_{rs_0} + X_{ua} \quad (4)$$

Eq. 1 was finally applied to derive a set of coefficients describing flow and volume dependence of R_{rs} . The R_{rs_0} and R_{rs} parameters in each condition were compared using paired t test. Data were expressed as mean $\pm$ SEM, unless otherwise indicated.

RESULTS

In one animal, no upper airways response could be detected and the data are thus reported for 6 cats.

Baseline

Resistances. An example of the time course of $R_{rs_{10}}$ and R_{ua} is illustrated in fig. 2. The mean data for resistances and respective parameters derived from eq. 1 are reported in table 1. Periodic variations of $R_{rs_{10}}$ were small (fig 2A) and mainly related to flow (fig 3A), also reflected in the value of $K2rs_{10}$ (table 1A). The change related to tidal volume was negligible (fig. 3B), amounted to less than 3% of baseline $R_{rs_{10}}$ and $K3rs_{10}$ was small (table 1A). Although R_{ua} exhibited large within breath variations occurring mostly in phase with flow (fig. 2A), hysteresis was frequent in expiration on the R_{ua} - flow diagram, indicating some volume dependence (fig. 4). There was no significant difference in R_{ua} between inspiration and expiration, on the average, $K2ua$ was in the same order of magnitude than $K2rs$ and $K3ua$ was small (table 1B). The parameters for R_{rs} are shown in fig. 5. There appeared to be an increase in R_{rs_i} compared to R_{rs_o} in inspiration and expiration ($p < 0.05$). $K1rs_i$ was similarly larger than $K1rs_o$ ($p < 0.05$). There was no difference between $K2rs_i$ and $K2rs_o$ or between $K3rs_o$ and $K3rs_i$.

Reactances. Examples of $X_{rs_{10}}$ and X_{ua} at baseline are shown in fig. 6A, and the mean data presented in table 2. $X_{rs_{10}}$ was positive and significantly lower in inspiration than in expiration ($p < 0.04$, table 2). There was no obvious tidal variation in X_{rs_o} or X_{ua} (fig. 6A). The calculated effect of X_{ua} on the total respiratory impedance was to increase X_{rs} compared with $X_{rs_{10}}$ in inspiration and expiration ($p < 0.001$, fig. 7). As shown for the $X_{rs_{10}}$ data, baseline X_{rs_i} was lower in inspiration than in expiration ($p < 0.05$).

Methacholine.

Although breathing pattern was frequently altered after Mch inhalation, there was no statistically significant change in respiratory rate (23 ± 1 vs 22 ± 2 breath/min), tidal volume (50 ± 3 mL vs 50 ± 4 mL) or ventilation (1031 ± 103 mL/min vs 1018 ± 113 mL/min).

Resistances. The peak response to Mch inhalation consisted in a large increase in $R_{rs_{10}}$ associated with a marked alteration in its pattern of within breath variations (fig. 2B-D). In the

representative example, these changes were expressed by hysteresis of the $R_{rs_{10}}$ - flow diagram (fig. 3A) and negative slope of $R_{rs_{10}} - K2|V'|$ vs tidal volume relationship (fig. 3B), i.e., increased negative volume dependence of $R_{rs_{10}}$. The mean lower respiratory system data at peak upper airways response to Mch showed increased $R_{rs_{10}}$ in inspiration and expiration as well as increased $K1rs_{10}$ and more negative $K3rs_{10}$ compared to baseline ($p < 0.05$, table 1A). The increase in R_{ua} (fig. 2C) occurred both in inspiration and expiration ($p < 0.02$), in association with an increase in $K1ua$ ($p < 0.04$, table 1B) while patterns of flow and volume dependence of R_{ua} were not significantly altered (fig. 4 and table 1B). The % change in $R_{rs_{10}}$ and in R_{ua} in inspiration at time of the upper airways response were respectively $250 \pm 100\%$ and $136 \pm 11\%$. The effects of upper airways on R_{rs} and derived parameters after Mch are shown in fig. 5. Here again, there was an increase in R_{rs_i} compared to R_{rs_o} both in inspiration and expiration ($p < 0.02$). In addition, $K1rs_i$ and $K2rs_i$ were respectively larger than $K1rs_o$ and $K2rs_o$ ($p < 0.04$). On the other hand, $K3rs_i$ did not differ significantly from $K3rs_o$.

Reactances. After Mch, $X_{rs_{10}}$ was negative, as shown in fig. 6B-C. Periodic fluctuations with tidal volume became apparent either both in inspiration and expiration (fig. 6B) or only in expiration (fig. 6C). X_{ua} remained unchanged after Mch (fig. 6 and table 2) and there was no difference between inspiration and expiration. The effects of the upper airways response was to increase X_{rs} compared with $X_{rs_{10}}$. X_{rs_i} was significantly less negative than X_{rs_o} during inspiration ($p < 0.04$) and expiration ($p < 0.01$). The difference was however less marked than for the control data because the magnitude of $X_{rs_{10}}$ was greatly increased.

DISCUSSION

This study shows that in spontaneously breathing cats challenged with Mch a substantial volume dependence of $R_{rs_{10}}$ occurs and $X_{rs_{10}}$ becomes negative. The upper airways contribute to increase R_{rs} , but have little impact on its variations with tidal volume and X_{ua} remains unchanged.

Methodological issues. This preparation does not describe the entire upper airways as it includes only the larynx and a small length of cervical trachea. The average relative contribution of R_{ua} to R_{rs} at baseline is about 20 %, a figure similar to that reported by Gautier et al. (20). In rats during nasal breathing, R_{ua} amounted to about 80% of the total pulmonary resistance (1). During mouth breathing in humans, the upper airways contribution to respiratory impedance is likely to be less than during nasal breathing and intermediate between these two extremes. Moreover, the upper airways response to Mch is not limited to the larynx but includes the pharynx as well, as shown by acoustic reflection studies in humans (3). This contribution will increase the magnitude of the total upper airways response. In the following discussion, it should thus be kept in mind that since only a fraction of the upper airways is studied, the interpretation should be more qualitative than quantitative in nature. This may be specially important when inferring from experimental data to measurements in children. The administration route for Mch may also influence the magnitude of the upper airways response, as in our set up it directly reached the lower airways. However, experimental data in rats have indicated that administration of Mch through the upper airways or through a tracheostomy was able to induce similar upper airways response (1).

One should also stress that, when speaking of volume or flow dependence of $Z_{rs_{10}}$ or Z_{ua} , we do not mean that changes in lung volume or gas flow were actually responsible for the observed changes in impedance. We only refer to statistically significant relationships which do not necessarily imply causality. For instance, variations in the glottis aperture during the respiratory cycle could be responsible for systematic variations of Z_{ua} with time, which, depending of their timing, may appear as volume and/or flow dependence of R_{ua} . Moreover, while the impedance data analyzed by linear regression were obtained at constant time intervals, and were homogeneously distributed with respect to lung volume, such was not the case for airway flow. As may be seen in fig. 3A, data points were comparatively scarce at low flows. This may limit the accuracy of K2 coefficients and account for their variability. As stated in the method section, the expiratory data were finally excluded because of

the likely occurrence of flow limitation after Mch. In this circumstance, oscillation mechanics measurements reflect mainly the impedance of flow limiting segments and the concept of resistance is rendered meaningless (21).

Baseline. We are not aware of previous partitioning of respiratory impedance into $Z_{rs_{10}}$ and Z_{ua} in spontaneously breathing animals in a manner that could compare with the set up described here. Studies of respiratory or lung resistance in animals are usually performed during artificial ventilation and through a tracheostomy, so that the upper airways are actually excluded and these measurements correspond to the $R_{rs_{10}}$ described here. At oscillation frequencies > 10 Hz, tissue contribution to lung resistance is negligible in dogs (22). The difference between respiratory and lung impedances, which expresses the visco-elastic properties of the chest wall, has been shown to be very small in adult cats at 20 Hz (23). It may thus be inferred that $R_{rs_{10}}$, as measured here, is dominated by the properties of the airways. In demonstrating the negative lung volume dependence of airways resistance, the use of lung inflation (e.g. 10, 15, 16) or different levels of positive end-expiratory pressure (12, 24) are likely to result in volume changes larger than during spontaneous ventilation. This may explain why we did not demonstrate significant volume dependence of $R_{rs_{10}}$ at baseline.

The inspiratory laryngeal resistance of 4.4 hPa.s/L reported by Bartlett et al (25) compares well with baseline R_{ua} 's in table 1B. We found that most of the periodic change in R_{ua} was determined by flow. The hysteresis shown on the R_{ua} - flow diagram during expiration (fig. 4) could probably be accounted for by the change in glottic width described during quiet breathing (26). There also was a significant flow dependence of $R_{rs_{10}}$. Both observations suggest that in control condition, within breath change in $R_{rs_{10}}$ and R_{ua} reflect turbulent flow regimen in the larger airways. We found $X_{rs_{10}}$ and X_{ua} to be slightly positive at 20 Hz, reflecting the inertive properties of the proximal intrathoracic- and upper airways, respectively. Neither showed periodic variations. X_{ua} thus rendered X_{rs} more positive than $X_{rs_{10}}$, a result expected from adding an inertance in series with the lower respiratory system.

Methacholine. The $R_{rs_{10}}$ response included a significant increase in $K1rs_{10}$. Some cats definitely exhibited increased flow dependence, although the average change in $K2rs_{10}$ was found not to be statistically significant, owing to the large variability of this response. These increases provided some evidence to the expected decrease in bronchial caliber. During the peak upper airways response

also was there a significant increase in $K1_{Iua}$ in inspiration and a non significant trend for an increase in $K2_{Iua}$. Significant reduction in glottic aperture, as already demonstrated during bronchial challenge in animals (2) and normal humans (3-5) or asthmatics (6, 7) may contribute to the findings. The effect of the upper airways response was to increase both the linear and non linear component of R_{rs} , as both $K1_{rs}$ and $K2_{rs}$ were respectively larger than $K1_{rs_0}$ and $K2_{rs_0}$.

The most striking finding was the marked negative volume dependence of R_{rs_0} (negative $K3_{rs_0}$) after Mch. Lung inflation has been found to reverse histamine induced alterations in lung mechanics related to airway constriction (2). Mch was shown to enhance the negative volume dependence of airways resistance (15), although the magnitude of the effect appeared to vary with animal species (27). The observed negative volume dependence induced by Mch may thus reasonably be attributed to mechanisms dependent on bronchoconstricted airways. In contrast, no significant change in $K3_{Iua}$ was found after Mch. Similarly, in the study of Shindoh et al, the estimated R_{ua} showed little variation in the tidal volume range in either normal or asthmatic subjects (7). The pattern is thus clearly different from that of R_{rs} . $K3_{Iua}$ was small compared with $K3_{rs_0}$ after Mch, so that the upper airways did not increase the volume dependence of R_{rs} , compared with R_{rs_0} (fig. 5).

The lower respiratory system response to Mch also included change in X_{rs_0} that became negative, indicating an increase in apparent respiratory elastance. Alternatively, the bronchoconstriction may alter the apparent respiratory elastance because of the interdependence between airways and lung parenchyma (11). Any aspect of mechanical inhomogeneity, the reopening of the airways or the airway - parenchyma interdependence could be associated with variations of X_{rs_0} with tidal volume during both inspiration and expiration (fig. 6B). On the other hand, a selective decrease of X_{rs_0} during expiration (fig 6C) has consistently been reported to be specifically associated with experimentally induced flow limitation (21). X_{Iua} showed little change following Mch. Whatever the mechanisms involved to decrease X_{rs_0} , adding X_{Iua} to X_{rs_0} only contributed to render X_{rs} significantly more positive because of the inertial properties of the upper airways. The effect was of course much less than at baseline because of the large increase in the magnitude of X_{rs_0} (fig. 7).

In summary, spontaneously breathing cats show periodic variations of R_{ua} and R_{rs_0} at baseline may be shown to occur mainly in phase with flow. The response to Mch is associated with increased negative volume dependence of R_{rs_0} , but not of R_{ua} and with negative X_{rs_0} without change

in X_{Iua} . The upper airways response to Mch may thus contribute to the increase in R_{rs} , but neither to its volume dependence nor to the decrease in X_{rs} . As a consequence, the volume dependence of R_{rs} and the decrease in X_{rs} could be taken as indices of the intrathoracic airway response to Mch. The prior assumption that a decreased X_{rs} observed in young children in response to Mch relates to intrathoracic airways mechanisms is thus probably correct (17). Although the current experimental model may not express the response of the whole upper airways, this study may nonetheless serve as a basis to interpreting Z_{rs} and its pattern of within breath variations after Mch during spontaneous breathing. Further studies are needed to assess the specificity of the findings in children undergoing routine airway challenge tests.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to N. Bertin, B. Chalon, G. Colin and C. Duvivier for helpful technical support and C. Creusat for secretarial assistance. This work was supported in part by grant J.E. 2164

- UHP Nancy I.

REFERENCES

1. Di Maria GU, Wang CG, Bates JHT, Guttman R, Martin JG. Partitioning of airway responses to inhaled methacholine in the rat. *J Appl Physiol* 1987; 62: 1317-1323.
2. James Y, Davies A, Widdicombe JG. Tracheobronchial and laryngeal responses to hypercapnia, histamine and capsaicin in dogs. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21: 515-520.
3. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal and glottic changes following methacholine challenge in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 251-256.
4. England SJ, Ho V, Zamel N. Laryngeal constriction in normal humans during experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1985; 58: 352-356.
5. Higenbottam T. Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 403-407.
6. Collett PW, Brancatisano T, Engel LA. Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 719-723.
7. Shindoh C, Sekizawa K, Hida W, Sasaki H, Takishima T. Upper airways response during bronchoprovocation and asthma attack. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 671-678.
8. Bates JHT, Peslin R. Acute pulmonary response to intravenous histamine at fixed lung volume in dogs. *J Appl Physiol* 1993; 76: 405-411.
9. Drazen JM, Loring SH, Jackson AC, Snapper JR, Ingram RH. Effects of volume history on airway changes induced by histamine or vagal stimulation. *J Appl Physiol* 1979; 47: 657-665.

10. Loring SH, Ingram RH, Drazen JM. Effects of lung inflation on airway and tissue responses to aerosol histamine. *J Appl Physiol* 1981; 51: 806-811.
11. Mitzner W, Blosser S, Yager D, Wagner E. Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J Appl Physiol* 1992; 72: 158-167.
12. Nagase T, Ito T, Yanai M, Martin JG, Ludwig MS. Responsiveness of and interactions between airways and tissue in guinea pigs during induced constriction. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2848-2854.
13. Balassy Z, Mishima M, Bates JHT. Changes in regional lung impedance after intravenous histamine bolus in dogs: effects of lung volume. *J Appl Physiol* 1995; 78: 875-880.
14. Bates JHT, Lauzon AM, Dechman GS, Maksym GN, Schuessler TF. Temporal dynamics of pulmonary response to intravenous histamine in dogs: effects of dose and lung volume. *J Appl Physiol* 1994; 75: 616-626.
15. Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, Munoz A, Ingram RH. Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987; 62: 807-815.
16. Romero PV, Rodriguez B, Lopez-Aguilar J, Manresa F. Parallel airways inhomogeneity and lung tissue mechanics in transition to constricted state in rabbits. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1040-1047.
17. Bouaziz N, Beyaert C, Gauthier R, Monin P, Peslin R, Marchal F. Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 7-13.
18. Marchal F, Loos N, Haouzi P, Peslin R. Methacholine induced volume dependence of respiratory resistance in preschool children. *Eur Respir J*, in press.
19. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975; 56: 1210-1230.
20. Gautier H, Remmers JE, Bartlett D. Control of the duration of expiration. *Respir Physiol* 1973; 18: 205-221.
21. Vassiliou M, Peslin R, Saunier C, Duvivier C. Expiratory flow limitation during mechanical ventilation detected by the forced oscillation method. *Eur Respir J* 1996; 9: 779-786.
22. Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Nagy S, Fredberg JJ. Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol* 1992; 72: 168-178.
23. Hantos Z, Adamczak E, Govaerts E, Daroczy B. Mechanical impedances of lungs and chest wall in the cat. *J Appl Physiol* 1992; 73: 427-433.
24. Sly PD, Brown KA, Bates JHT, Macklem PT, Milic-Emili J, Martin JG. Effect of lung volume on interrupter resistance in cats challenged with methacholine. *J Appl Physiol* 1988; 64: 360-366.
25. Bartlett D, Remmers JE, Gautier H. Laryngeal regulation of respiratory airflow. *Respir Physiol* 1973; 18: 194-204.
26. Brancatisano T, Collett PW, Engel LA. Respiratory movements of the vocal cords. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1269-1276.
27. Nagase T, Martin JG, Ludwig MS. Comparative study of mechanical interdependence: effect of lung volume on Raw during induced constriction. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2500-2505.

LEGEND TO FIGURES

Figure 1. Experimental set-up to measure simultaneously upper airways and lower respiratory system impedances. The animal breathes through the upper airways. Both ends of the severed cervical trachea are connected to a heated pneumotachograph measuring flow (V'). Pressure is measured across the upper airways (P_{ua}) and across the lower respiratory system (P_{rs}). A loud-speaker delivers pressure oscillations to a tubing connected to the pharyngeal cavity. A constant bias flow is circulated through these connections to avoid CO_2 accumulation. Aerosols are administered directly to the lower trachea, through the inspiratory side of a two way valve. A large volume on the inspiratory side saturates the inspired gas with the nebulized solution.

Figure 2. Example of tracings of upper airways- (R_{ua}) and lower respiratory system resistance (R_{rs}) and flow (V') at baseline (A), 1 min (B), 2 min (C) and 4 min (D) after methacholine 2.5 mg/mL in one cat. R_{ua} shows marked flow dependence in all conditions. The periodic variations shown by R_{rs} after Mch (B-D) are less clearly related to flow. Note different scales for R_{rs} and R_{ua} and dissociation between peak responses of R_{rs} (B) and R_{ua} (C).

Figure 3. Lower respiratory system resistance (R_{rs}) before (open symbols) and after methacholine (Mch, 2.5 mg/mL) (filled symbols) are plotted against tidal flow (A) and $R_{rs} - (K2rs \cdot |V'|)$ against tidal volume (B). Control R_{rs} exhibits some flow and little volume dependence. Mch induces considerable volume dependence of R_{rs} (B), responsible for marked hysteresis in the R_{rs} - flow diagram (A).

Figure 4. Diagram of upper airways resistance (R_{ua}) vs flow. Note marked flow dependence with hysteresis during expiration before (open circles) and after methacholine, 10 mg/mL (filled circles).

Figure 5. Lower respiratory system (open and thin hatched bars) and total respiratory system (filled and thick hatched bars) resistance and parameters at baseline (open and filled bars) and peak response

of upper airways to methacholine (hatched bars). Note significantly larger R_{rs} than R_{rs} and $K1rs$, than $K1rs$ at baseline and after Mch. $K2rs$ is larger than $K2rs$ after Mch but not at baseline (* $p < 0.05$). $K3rs$ is not different from $K3rs$ before or after Mch.

Figure 6. Time course of tidal volume, upper (X_{ua}) and lower respiratory system reactance (X_{rs}). Little phasic changes of X_{ua} or X_{rs} occur after saline (A). Examples of within breath change of X_{rs} after methacholine 5 mg/mL occurring both in inspiration and expiration (B) or in expiration only (C). In both examples no change in X_{ua} occurs.

Figure 7. Comparison between lower respiratory system (open and thin bars) and total respiratory (filled and thick hatched bars) reactance at baseline (open and filled bars) and peak response of upper airways to methacholine (hatched bars). Compared to X_{rs} , X_{rs} is systematically larger at baseline ($p < 0.001$) and less negative after methacholine (* $p < 0.04$), both in inspiration than in expiration.

Table 1. Resistance and coefficients of within breath variations for the lower respiratory system (A) and upper airways (B) at baseline and peak upper airways response to methacholine.

A	Inspiration					Expiration
	Rrs _{lo} (hPa-s/L)	K1rs _{lo} (hPa-s/L)	K2rs _{lo} (hPa-s ² /L ²)	K3rs _{lo} (hPa-s/L ²)	Rrs _{lo} (hPa-s/L)	
Baseline	Mean	20.6	16.2	119.8	15.7	20.7
	SEM	2.8	3.2	16.6	20.0	3.2
Methacholine	Mean	61.3*	49.0*	376.6	-355.6*	59.9*
	SEM	16.6	13.0	141.2	130.9	16.9
B	Rua	K1ua	K2ua	K3ua	Rua	
	(hPa-s/L)	(hPa-s/L)	(hPa-s ² /L ²)	(hPa-s/L ²)	(hPa-s/L)	
Baseline	Mean	5.3	1.5	125.9	4.5	4.9
	SEM	1.6	0.3	58.0	4.0	1.5
Methacholine	Mean	12.4*	3.8*	172.8	59.5	12.4*
	SEM	3.4	0.8	60.8	46.3	3.3

R: resistance, K1: resistance at zero flow and constant volume, K2 and K3: respectively coefficients of flow and volume dependence as described in eq. 1.

ua: upper airways, rs_{lo}: lower respiratory system.

* p < 0.05 vs control.

Table 2. Reactances of lower respiratory system and upper airways at baseline and peak upper airways response to metacholine in 6 cats.

	Inspiration		Expiration	
	Xrs _{lo} (hPa-s/L)	Xua (hPa-s/L)	Xrs _{lo} (hPa-s/L)	Xua (hPa-s/L)
Baseline	Mean	4.3	3.1	5.1*
	SEM	1.3	0.4	1.0
Methacholine	Mean	-9.7	5.0	-21.3
	SEM	8.4	1.9	16.5

Xrs_{lo}: lower respiratory system reactance; Xua: upper airways reactance
+ p < 0.05 vs corresponding inspiration value

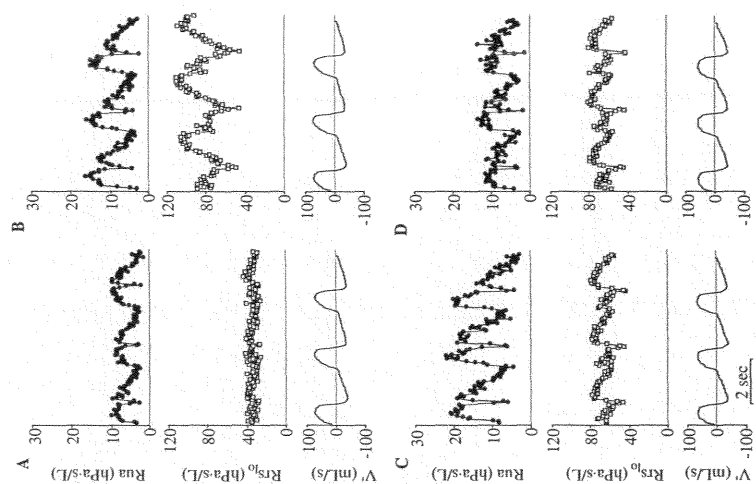
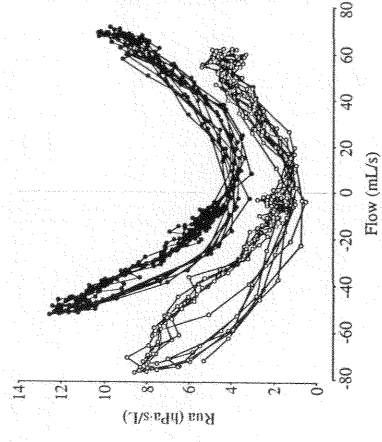
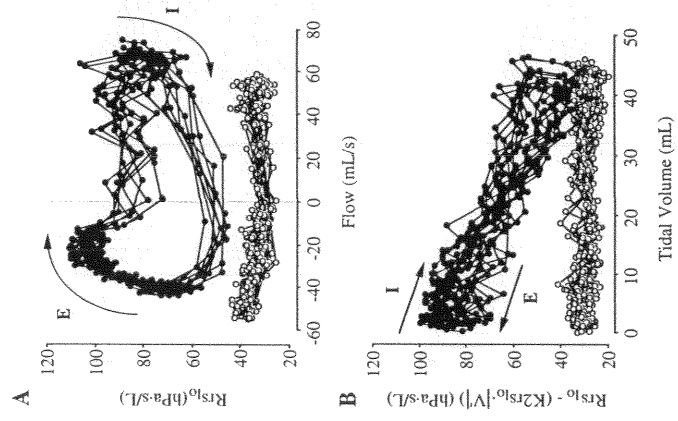


Fig 1



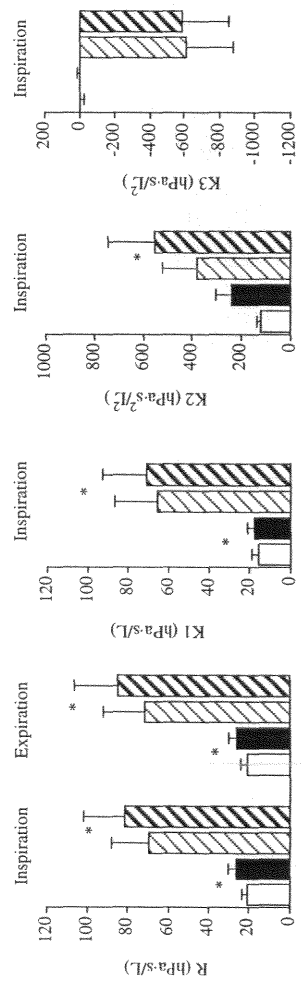
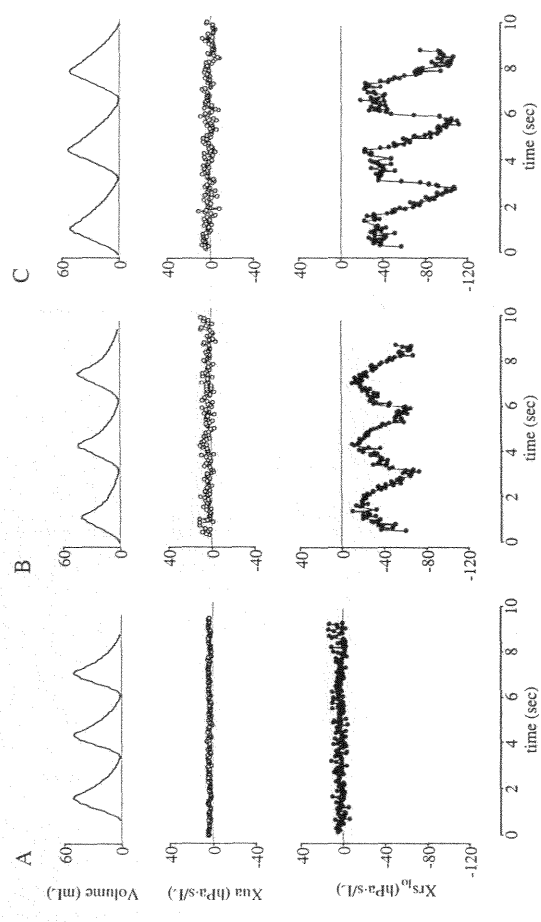
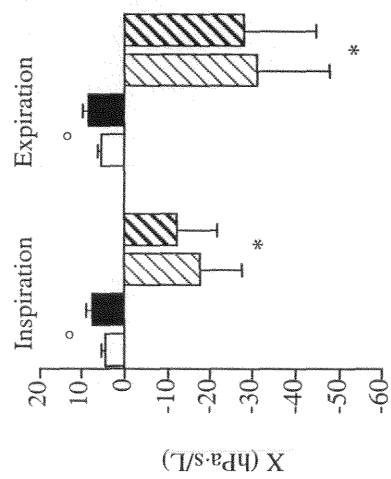
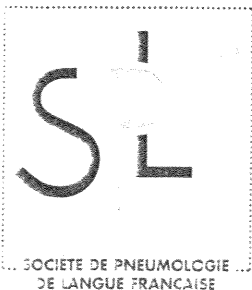


Fig. 7

Fig. 6





REVUE DES MALADIES RESPIRATOIRES

Organe Officiel de la Société de Pneumologie de Langue Française
(S.P.L.F.)

Rédacteur en Chef

J.-F. MUIR
(Rouen)

Rédacteurs-Adjoints

A. CLEMENT
(Paris)

D. ISRAEL-BIET
(Paris)

F. LAURENT
(Pessac)

A. MAGNAN
(Marseille)

C.-H. MARQUETTE
(Lille)

J.-Cl. MEURICE
(Poitiers)

M. MURRIS ESPIN
(Toulouse)

V. NINANE
(Bruxelles)

J.-L. PUJOL
(Montpellier)

F. SERIES
(Sainte-Foy)

T. SIMIOWSKI
(Paris)

J.-M. TUNON DE LARA
(Pessac)

P. WEYNANTS
(Yvoir)

Professeur MARCHAL
Laboratoire de Physiologie
FACULTE DE MEDECINE
9 Avenue de la Forêt de Haye
BP 184
54505 VANDOEUVRE LES NANCY

Paris le 26 Novembre 1999

Cher Ami,

J'ai le plaisir de t'informer que ton article intitulé « Les explorations fonctionnelles respiratoires chez l'enfant » a été accepté pour publication dans la Revue des maladies respiratoires.

Je te remercie pour la qualité du document que tu nous as adressé.

Bien amicalement.

Professeur Annick CLEMENT

RESPIRATORY FUNCTION TESTING IN CHILDREN

Summary

Some practical aspects of respiratory function testing (RFT) are reviewed with special interest on applications in preschool children. RFT may be used for diagnostic, management and follow up purposes. Children may benefit from RFT in a variety of pathological situations. Asthma and other obstructive airways diseases certainly represent the most frequent conditions. Vital Capacity and Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) may usually be obtained from age 7 on. In smaller children, the forced expiratory manoeuvre is much less successful. Non invasive measurements such as respiratory resistance (Rrs) or specific airway resistance (sRaw) may be used. Rrs is usually measured by the interrupter technique or the forced oscillation technique and sRaw by body plethysmography, not requiring the estimation of thoracic gas volume. Because much variability is introduced by the upper airways, these parameters are less suited than FEV1 to establish the degree of baseline airway obstruction. On the other hand, Rrs and sRaw may quantify reversibility of airway obstruction and/or bronchial hyperresponsiveness. Lung hyperinflation may be identified by the assessment of Functional Residual Capacity (FRC) with a dilution method. More generally lung growth may be followed up in longitudinal studies of FRC even in small children. More work is needed to standardize RFT techniques and indications in the preschool child.

Keywords :

Preschool child, obstructive airway diseases, forced expiratory volume in one second, respiratory resistance and reactance, specific airway resistance, functional residual capacity.

QUELQUES ASPECTS DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE
CHEZ L'ENFANT

F. Marchal, N. Loos, C. Schweitzer, R. Gauthier.

Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy
54511 Vandœuvre-lès-Nancy, cedex.

Correspondance : Professeur François Marchal
Laboratoire de Physiologie - Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye - BP 184
54505 Vandœuvre-lès-Nancy
FRANCE
Tél : 03 83 59 27 37
Fax : 03 83 59 27 26

Résumé

Quelques aspects pratiques des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont envisagés en insistant sur les applications à l'enfant d'âge préscolaire. Ces examens peuvent être utiles au diagnostic, à la prise en charge et au suivi longitudinal. L'asthme et les autres maladies respiratoires obstructives représentent les indications les plus fréquentes. 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 volume expiratoire maximum seconde (VEMS). Par contre, l'enfant plus jeune a beaucoup plus de difficultés à réaliser une expiration forcée. Une alternative consiste à mesurer la résistance du système respiratoire (Rrs) ou la résistance spécifique des voies aériennes (sRaw). Rrs peut être mesurée soit par la technique d'interruption de débit, soit par celle des oscillations forcées. sRaw est obtenue par une méthode pléthysmographique ne nécessitant pas la mesure du volume gazeux thoracique. Compte tenu de la grande variabilité liée aux voies aériennes supérieures, ces paramètres permettent une évaluation du degré d'obstruction moins spécifique que le VEMS. Par contre, Rrs et sRaw permettent de quantifier la réversibilité de l'obstruction et/ou le degré d'hyperréactivité bronchique. Une distension thoracique peut être identifiée en mesurant la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) à l'aide d'une méthode de dilution. Plus généralement, le suivi de la croissance pulmonaire est possible, même chez le jeune enfant, par l'étude longitudinale de la CRF. Le développement actuel des EFR à cet âge nécessite encore une standardisation des techniques et des indications.

Mots clés :

Jeune enfant, maladies respiratoires obstructives, volume expiratoire maximum seconde, résistance et réactance respiratoire, résistance spécifique des voies aériennes, capacité résiduelle fonctionnelle.

Le diagnostic et l'évaluation de syndromes obstructifs, au premier rang desquels l'asthme, représentent sans doute l'indication la plus fréquente des explorations fonctionnelles en pédiatrie. La réversibilité de l'obstruction ou une réponse exagérée à un agent bronchoconstricteur sont des caractéristiques recherchées pour confirmer le diagnostic d'asthme, en particulier chez le jeune enfant où les symptômes sont souvent atypiques, et pour orienter la prise en charge. Nombre de méthodes se développent actuellement pour répondre à ces besoins (1-6). Dans les maladies respiratoires chroniques, l'exploration fonctionnelle permet une surveillance longitudinale objective, qu'il s'agisse de l'asthme (7, 8) ou de la mucoviscidose (9), ainsi que la possibilité d'évaluer de nouvelles modalités de traitement. Les détresses respiratoires du nouveau-né et leur suivi méritent une mention particulière. La mise au point d'interventions thérapeutiques peut nécessiter une évaluation à court terme, dans les conditions difficiles où l'enfant est en assistance ventilatoire. Des prématurés très immatures survivent actuellement grâce à ces progrès de prise en charge et leur devenir à long terme est encore mal connu (10, 11). A divers égards, ce pronostic pourrait être différent de celui des nouveaux-nés qui ont maintenant atteint l'âge adulte, ayant présenté une maladie des membranes hyalines traitée sans surfactant ni ventilation à haute fréquence. L'incidence des syndromes obstructifs fixés ou réversibles et de l'hyperréactivité bronchique à l'âge de 20 ans est élevée chez les enfants dont la détresse respiratoire s'était compliquée d'une dysplasie broncho-pulmonaire (12). Ici, on cherchera à déterminer les particularités de ces nouveaux malades, à définir des facteurs de risque, connaissances utiles à la prise en charge au quotidien (13, 14). Diverses maladies inflammatoires ou cancéreuses, s'accompagnant de complications respiratoires ou retentissant sur la croissance pulmonaire directement ou par le biais du traitement peuvent nécessiter des évaluations fonctionnelles pulmonaires répétées (15). Enfin, dans les atteintes pariétales et musculaires, l'exploration fonctionnelle est un élément à considérer dans l'indication de la ventilation à domicile d'un enfant porteur d'une myopathie ; elle peut par ailleurs être utile au bilan pré-anesthésique du traitement chirurgical d'une scoliose.

L'exploration fonctionnelle respiratoire peut être utilisée dans certaines enquêtes épidémiologiques comme critère objectif d'évaluation. La recherche d'un lien entre pollution atmosphérique et histoire naturelle de l'asthme infantile devrait en bénéficier (16). Les exigences météorologiques sont différentes de celles des études cliniques : les sujets sont le plus souvent normaux et doivent être étudiés en grand nombre dans un temps relativement court. On peut enfin difficilement passer sous silence l'intérêt de l'exploration de la mécanique ventilatoire dans la formation de certains spécialistes, réanimateurs et anesthésistes en particulier. Par exemple, la compréhension de la forme des courbes de pression d'un respirateur et de ses relations au débit et au volume est un élément important dans la maîtrise de la ventilation assistée.

Des progrès considérables ont été réalisés dans la conception et la mise au point des matériels d'exploration fonctionnelle respiratoire. En une trentaine d'années, l'automatisation a permis d'améliorer la rapidité d'exécution et la facilité d'exploitation, parfois au détriment du contrôle de qualité que pouvait exercer le technicien lors de l'exploitation manuelle des mesures. De plus, la hantise des infections nosocomiales fait progressivement renoncer à des techniques qui jusque là représentaient un standard reconnu.

La réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires se pose dans des conditions bien différentes selon l'âge. Certains paramètres nécessitent que le sujet comprenne et exécute correctement une manœuvre ventilatoire. Cette méthodologie paraît assez bien codifiée à partir de l'âge scolaire. Il se pose cependant le problème de mettre à jour voire d'établir des valeurs de référence adaptées à l'évolution technologique. Ces manœuvres sont par contre difficilement réalisables par l'enfant d'âge préscolaire et impossibles chez le nourrisson. Les progrès réalisés dans le domaine du traitement du signal ont permis d'adapter le matériel aux exigences de la pédiatrie : dispositifs peu contraignant pour des mesures non invasives, ne nécessitant qu'une coopération passive. Le principe des différentes méthodes n'est pas nouveau, c'est simplement le prétexte d'une utilisation routinière qui les a remis au goût du

jour. On manque toutefois de recul sur les explorations fonctionnelles chez le jeune enfant dont les indications sont relativement neuves. Elles nécessitent encore standardisation et codification, activité de validation méthodologique importante qui relève des laboratoires d'explorations fonctionnelles. Différents groupes de travail, émanant de la Société de Physiologie (groupe respiration), de l'European Respiratory Society et de l'American Thoracic travaillent dans ce sens. Des publications récentes attestent l'évolution de ces travaux (17, 18). Les études multicentriques doivent permettre à la fois la jouvence de valeurs de référence souvent très anciennes et la formulation précise des procédures relatives à chaque type de mesure.

Quelques méthodes d'utilisation courante en pédiatrie seront présentées dans les prochains paragraphes. Les aspects propres au nourrisson ne seront pas abordés. Le matériel et les conditions de mesure, en particulier le recours à la sédation, sont particuliers. Ces mesures sont principalement utilisées dans des études de groupe en recherche clinique (19) ou en épidémiologie (20) et n'ont encore que peu d'indication dans la prise en charge individuelle de routine. On insistera par contre sur les particularités de l'enfant d'âge préscolaire que l'on est amené à étudier de plus en plus fréquemment. En pratique, le problème habituel est de rechercher une obstruction des voies aériennes, d'en identifier les mécanismes et/ou d'évaluer la croissance pulmonaire. La capacité vitale (CV) et le volume expiratoire maximum seconde (VEMS) et les débits au cours d'une expiration forcée permettent une évaluation simple et peu coûteuse de l'obstruction bronchique et du développement pulmonaire chez le grand enfant. Elles peuvent être complétées par l'étude des volumes non mobilisables et des résistances dans le système respiratoire. Certaines techniques, comme la capacité de diffusion du CO qui fait actuellement l'objet d'un programme français de recherche clinique, ne seront pas envisagées.

Volumes mobilisables et débits expiratoires forcés.

Les techniques de spiropgraphie conventionnelles permettaient une mesure directe de la capacité vitale. Le spiropgraphie a un volume variable et les variations de volume produites par le sujet sont enregistrées en fonction du temps et donc facilement mesurables. La CV se définit comme le volume mobilisé d'une inspiration maximale à une expiration maximale. On peut également mesurer avec ces systèmes le volume mobilisé au cours d'une expiration forcée pendant un temps donné, généralement une seconde (VEMS) que l'on rapporte à la CV réalisée précédemment. Il n'est pas possible de mesurer les débits instantanés, à moins de différencier par rapport au temps le signal d'un potentiomètre connecté à la cloche du spiropgraphie.

A cause de l'encombrement de ces spiropgraphes et des risques théoriques de contamination inhérents au circuit fermé, ces appareils tendent à être remplacés. Avec cette nouvelle génération de spiromètres le volume est calculé par intégration du débit mesuré à partir de la différence de pression de part et d'autre d'une résistance constituée par des tubes capillaires juxtaposés ou par une grille (pneumotachographe), ou à partir de la vitesse de rotation d'une turbine. Chaque capteur a ses propres avantages et inconvénients concernant les performances métrologiques (linéarité, précision, stabilité, réponse en fréquence...) et l'utilisation pratique (calibration, entretien, décontamination...). Comme la plupart de ces appareils sont informatisés, les faiblesses métrologiques peuvent souvent être corrigées numériquement. Comme il est facile d'obtenir simultanément volume et débit au cours de la même manœuvre ventilatoire, l'expression du VEMS se fait en fonction de la CV forcée mesurée simultanément plutôt que de la CV 'lente' exécutée au cours d'une manœuvre indépendante comme proposé initialement (21). Si la différence entre ces deux indices est faible chez le sujet normal, il en va différemment chez les enfants atteints d'une obstruction des voies aériennes.

Les recommandations relatives à l'expiration forcée publiées chez l'adulte (22, 23) sont généralement considérées comme applicables à l'enfant d'âge scolaire. Les valeurs de référence entre 7 et 18 ans ont fait l'objet de nombreuses études transversales compilées dans

différentes mises au point (voir par exemple référence 24). On peut regretter le petit nombre d'études longitudinales nécessaires au suivi des malades chroniques. Le problème de l'évolution au cours de l'adolescence a été souligné et il a été suggéré de tenir compte des stades pubertaires qui apparaissent comme facteurs déterminants, indépendamment de la croissance staturale (25). De plus d'autres facteurs comme l'ethnie (24) et l'état nutritionnel (26) devraient être pris en compte.

Entre 7 et 10 ans l'entraînement du sujet à la manœuvre d'expiration forcée améliore la reproductibilité à court terme. La "déviatiion standard" de deux séries de mesures réalisées à trois mois d'intervalle chez les mêmes sujets passe de 72 à 41 mL pour la CV forcée et de 110 à 73 mL pour le VEMS. Un facteur déterminant de cette variabilité est l'existence d'une pathologie respiratoire : dyspnée ou sifflements pendant l'année qui précède l'examen, asthme ou hyperréactivité bronchique (27). Ces différentes conditions sont à prendre en compte dans le contrôle de qualité.

Le critère d'une durée de l'expiration forcée d'au moins 6 secondes utilisé pour l'adulte (22) n'est guère applicable à l'âge préscolaire où une expiration complète peut souvent être obtenue en moins d'une seconde (28). L'âge limite à partir duquel la manœuvre d'expiration forcée peut être réalisée de manière fiable et reproductible selon les 'critères de l'ATS' a été étudié chez des enfants entre 3 et 5 ans. La CV forcée et le VEMS peuvent être mesurés de manière reproductible chez respectivement 77% et 56% des sujets lorsque le critère de différence entre les deux meilleures courbes est un écart de moins de 100 mL. L'incidence tombe à respectivement 41% et 34% lorsque le critère retenu est un écart inférieur à 5%. Bien évidemment, compte tenu de l'ordre de grandeur des volumes mesurés, le critère relatif est bien plus exigeant que l'absolu qui a été défini pour des volumes bien plus importants. D'autre part à cet âge, la répétition des mesures provoque souvent la lassitude de l'enfant. Ainsi le nombre des manœuvres de VEMS présentant une reproductibilité acceptable diminue nettement après bronchodilatateur : 39% après, comparés aux 56% avant, pour le critère 100 mL. Enfin dans cette étude, les différents coefficients de variabilité moyens sont

de l'ordre de 10% (28). A l'évidence les critères de l'adulte doivent être adaptés à cette population. En particulier, la durée minimale de l'expiration forcée devrait être diminuée. Un compromis concernant la reproductibilité pourrait être proposé entre un critère relatif trop sévère eu égard à la coopération des sujets et un critère absolu trop large et sans grande signification à cet âge. Il conviendrait par ailleurs d'établir des valeurs de référence et ne pas se contenter de l'extrapolation d'équations de régression obtenues chez l'enfant plus âgé.

En pratique, il paraît possible d'obtenir une expiration forcée dans une petite proportion d'enfants d'âge préscolaire non entraînés. Cette expiration forcée, lorsqu'elle est normale, peut être utile pour éliminer une obstruction franche. Cependant, on ne peut guère utiliser le VEMS pour suivre un test de bronchomotricité qui nécessitera la répétition d'un grand nombre de manœuvres. L'expiration forcée partielle avec la mesure du débit maximum à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) comme critère d'obstruction est théoriquement plus intéressante à cet âge (29, 30). Cependant, les débits instantanés ont une variabilité plus grande que le VEMS, en particulier chez l'enfant (27). De plus, la CRF est habituellement repérée par la position de fin d'expiration plutôt que mesurée. Ceci introduit une variabilité supplémentaire, car la répétition des manœuvres d'expiration forcée peut modifier transitoirement la CRF. Dans l'étude de Taussig, le coefficient de variabilité individuel du débit maximum à la CRF est d'environ 17% (30).

Volumes non mobilisables

Ces mesures se basent d'une part sur le principe de conservation de la masse d'un gaz traceur qui se dilue dans - ou qui est éliminé par - le volume pulmonaire et d'autre part sur la propriété de compressibilité de ce gaz pulmonaire. Celle-ci se définit par le rapport du volume gazeux thoracique (VGT) à la pression barométrique et peut être mesurée par un pléthysmographe, par application de la loi de Mariotte - Boyle. VGT a une signification physiologique différente du volume pulmonaire mesuré par dilution ou lavage puisqu'il s'agit

dans un cas du volume compressible et dans l'autre du volume effectivement ventilé. La mesure pléthysmographique nécessite que le sujet coopère en réalisant des manœuvres de compression / détente du gaz pulmonaire, ce qui est difficile avant l'âge de 8 à 10 ans, bien qu'au cours des premières années de vie, le nourrisson puisse être étudié au cours du sommeil. Nous ne décrivons ici que les méthodes par dilution, utilisables à presque tous les âges.

Dilution de l'Hélium en circuit fermé. C'est la méthode la plus classique. Un spirographe contient une quantité d'Hélium déterminée par le produit de sa concentration par le volume du spirographe. Le sujet est connecté au spiromètre en fin d'expiration calme. 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. La méthode est simple, ne nécessite pas d'équipement informatique particulier et peut être réalisée si l'on dispose d'un spirographe ventilé et d'un analyseur d'Hélium. Pour améliorer la précision chez l'enfant d'âge préscolaire, le volume interne peut être minimisé en réglant la position de la cloche. L'espace mort du robinet qui peut atteindre une centaine de mL sans compter un filtre bactérien éventuel, peut limiter l'utilisation chez un enfant dont le volume courant est de l'ordre de 200 à 300 mL.

Lavage de l'azote par l'oxygène. Les méthodes en circuit ouvert posent moins de problèmes d'entretien, d'encombrement et de décontamination. Le traitement des signaux est plus complexe et cette méthode a bénéficié du développement des analyseurs rapides de gaz ainsi que des possibilités d'exploitation numérique des mesures. Celles-ci reposent sur l'analyse cycle à cycle de la ventilation et des concentrations de gaz respiré. La diminution de la concentration d'azote en fonction du temps lors du rinçage par l'oxygène permet de déterminer le volume pulmonaire. Le critère de fin de test est une concentration d'azote seuil

rendent compte en grande partie de la variabilité intra- et interindividuelle chez les sujets normaux. D'autre part des réflexes déclenchés par la bronchoconstriction mettent en jeu le pharynx et le larynx (32-35) et peuvent majorer l'obstruction chez un sujet asthmatique par exemple. Raw ou Rrs permettent donc difficilement d'établir le diagnostic de syndrome obstructif, en tout cas avec une spécificité moins bonne que le VEMS.

Résistance des voies aériennes (Raw)

Lors de la ventilation spontanée, le gaz pulmonaire est successivement comprimé et détendu à cause de la charge constituée par Raw. Ces variations de volume peuvent être mesurées dans un pléthysmographe (Vplet) et sont égales au produit de la pression alvéolaire par la compressibilité du gaz pulmonaire, définie plus haut. Si VGT est connu, la pression alvéolaire peut être obtenue à partir de Vplet. Il suffit alors de mesurer le débit buccal pour calculer Raw. L'estimation nécessaire de VGT fait que la mesure de Raw se trouve limitée aux même tranches d'âge que ce dernier. Cependant, il est possible de mesurer la résistance *spécifique* des voies aériennes (sRaw, le produit Raw x VGT) qui est donnée directement par la relation entre Vplet et débit buccal. Cette méthode a été proposée chez l'enfant il y a une vingtaine d'années (36). Le débitmètre doit bien entendu être adapté aux débits respirés relativement faibles. Il a été plus récemment montré que la faisabilité de la mesure chez l'enfant peu coopérant peut être améliorée en le faisant accompagner par un adulte dans le pléthysmographe (37). Dans ce cas, l'accompagnant doit arrêter de respirer pendant la période d'acquisition. Dans l'étude de Dab et Alexander, le gaz respiré était conditionné à la température corporelle et saturé en vapeur d'eau pour éliminer l'effet thermohygrométrique (38). En effet, les variations de température et d'hygrométrie du gaz respiré sont responsables de variations de Vplet bien plus importantes que celles d'origine mécanique. Cet artefact, proportionnel au volume courant, se traduit par un déphasage entre Vplet et débit qui peut également être supprimé en demandant au sujet de respirer rapidement

traduisant le lavage du gaz pulmonaire. Le choix de ce critère a une grande importance : une concentration trop élevée peut correspondre à un lavage incomplet, en particulier en présence de territoires mal ventilés. Avec une concentration trop basse la mesure risque de prendre en compte l'azote diffusant à partir du sang capillaire pulmonaire. En pratique, on manque de recul dans l'utilisation de cette méthode chez l'enfant, bien que de premières études fassent état de résultats prometteurs (31). Outre la maintenance facilitée, la rapidité d'exécution peut être un avantage non négligeable, en particulier pour l'épidémiologie. D'autre part elle est certainement plus facile à mettre en œuvre en milieu de soins intensifs que les méthodes en circuit fermé.

Résistances dans le système respiratoire

La fréquence de la pathologie obstructive chez le jeune enfant a justifié l'intérêt et le développement des méthodes de mesure des résistances du ou dans le système respiratoire, méthodes qui ne nécessitent guère de coopération active. La pression alvéolaire ou transrespiratoire 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 thoracopulmonaire (ou respiratoire, Rrs).

La mesure de la résistance pulmonaire faisant appel à l'estimation de la pression pleurale par un ballonnet œsophagien est pratiquement abandonnée à cet âge, compte tenu de la mauvaise tolérance.

Il convient de rappeler que, bien qu'elles permettent d'apprécier l'obstruction des voies aériennes, Raw et Rrs ont une signification très différente des débits expirés maximaux. En effet ceux-ci sont déterminés par la compression dynamique des voies aériennes, phénomène se produisant exclusivement sur leurs segments intra thoraciques. Par contre Raw et Rrs 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

de petits volumes à travers un espace mort (39). Cette manœuvre peut être difficile à réaliser par un jeune enfant. Une autre solution consiste à effectuer sur Vplet une correction analogique ou numérique proportionnelle au volume courant. Compte tenu du risque potentiel de contamination bactérienne des systèmes de conditionnement « BTPS », cette dernière méthode connaît un regain de popularité mais ne résout qu'imparfaitement le problème. En effet, elle est basée sur l'hypothèse de changements instantanés des conditions physiques du gaz, alors que ceux-ci surviennent avec une constante de temps d'environ 100 ms chez l'adulte. Il en résulte une variation de la résistance avec la fréquence ventilatoire (40). Il paraît donc essentiel de la connaître et si possible de s'assurer qu'elle ne varie pas lors de mesures répétées chez un même sujet, par exemple pendant des tests bronchomoteurs.

Résistances thoraco-pulmonaires

Deux techniques de mesure de Rrs sont couramment utilisées : l'interruption de débit et les oscillations forcées. Toutes deux ont l'avantage de ne pas nécessiter de coopération active et d'être non invasives.

Interruption de débit. L'interruption de la ventilation spontanée entraîne une variation de la pression transrespiratoire liée à l'annulation du débit aérien (V'). Autrement dit, la différence entre les pressions prises immédiatement avant et après l'occlusion est égale au produit de Rrs par V' (41). La méthode s'est largement répandue car elle a l'avantage de la simplicité et d'un appareillage peu encombrant. Il est important que le matériel possède un système de fermeture suffisamment rapide pour que la variation de pression avant et après interruption, ne soit effectivement liée qu'à la seule variation de débit. La présence d'artefacts à la fermeture de la vanne fait que cette partie du signal ne peut être utilisée et que la pression doit être intrapolée jusqu'au point de débit nul. Divers algorithmes ont été utilisés pour cela (42, 43). La standardisation de la méthode et l'établissement de valeurs de référence chez le

jeune enfant font l'objet d'un projet de recherche clinique impliquant actuellement différents centres français.

Il a été récemment proposé de dériver par rapport au temps les artefacts du signal de pression au moment de la fermeture de la vanne pour obtenir des informations relatives aux propriétés mécaniques du système respiratoire pendant un test de bronchomotricité (44). Un développement ultérieur a consisté en la mise au point d'un système d'interruption à grande vitesse, mesurant pression et débit, ce qui se rapproche des mesures par oscillations forcées (45).

Oscillations forcées. L'impédance respiratoire (Zrs) 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 également mesuré le débit (impédance dite d'entrée). Zrs peut être décomposée en une composante où pression et débit sont en phase (Rrs) et une composante où ces signaux sont en quadrature (réactance respiratoire, Xrs). Cette dernière reflète les variations de pression en phase avec le volume liées aux propriétés d'élasticité et/ou avec l'accélération du volume liées à l'inertie. Elasticité et inertie prédominent respectivement à basse et haute fréquence où Xrs est respectivement négative et positive. 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 habituel utilisé chez l'adulte est de 4 à 50 Hz (46). Chez le jeune enfant, il est difficile d'obtenir des mesures bien reproductibles en dessous de 10 Hz, compte tenu du régime ventilatoire. Divers types de signaux peuvent être utilisés (47-48) dont le traitement repose sur l'analyse de Fourier à la (les) fréquence(s) utilisée(s) (47).

Une question longtemps et encore débattue est l'importance qu'il convient de donner à l'artefact des joues lors des mesures de routine. En effet, dans la méthode habituelle, les variations de pression sont délivrées directement à la bouche du sujet. La vibration des joues,

particulièrement importante quand Zrs est élevée, peut alors être responsable d'erreur non négligeable (49). Cela a été rapporté chez l'enfant normal (50, 51) et plus encore après obstruction (52). L'application des variations de pression autour de la tête améliore nettement les résultats (53). L'intérêt de minimiser ainsi le shunt des voies aériennes supérieures lors des mesures de routine mériterait d'être évaluée à une plus grande échelle.

Xrs et l'élasticité apparente du système sont des éléments intéressants à prendre en compte dans l'interprétation des tests de provocation bronchique par exemple. En effet, la bronchoconstriction peut s'accompagner de différentes modifications de la mécanique du poumon et des voies aériennes intra thoraciques s'associant généralement à une baisse de la compliance apparente (54 - 58).

La technique des oscillations forcées chez l'enfant se développe dans plusieurs directions. Zrs a été mesurée à basse fréquence chez des nourissons endormis, pendant une apnée réflexe résultant d'une inflation pulmonaire (59). Ceci permet d'étudier les propriétés des tissus pulmonaire et thoracique et l'artefact de la paroi des voies aériennes supérieures est moins marqué qu'à haute fréquence. A l'inverse, il a été proposé d'utiliser des fréquences plus élevées - jusqu'à 150 Hz - de façon à mieux caractériser les propriétés des voies aériennes (60). Ces nouvelles approches nécessitent des études supplémentaires de validation.

Aspects pratiques

Chez l'enfant après 7 ans, la spirométrie conventionnelle permet déjà une bonne estimation de la fonction respiratoire. Une obstruction peut être assez facilement mise en évidence, sous réserve de valeurs de référence adaptées. Un syndrome restrictif se traduisant par une baisse de la capacité vitale peut également être objectivé. A presque tous les âges, la mesure de la CRF permettra la surveillance de la croissance pulmonaire et la détection d'un syndrome restrictif. La mesure des volumes non mobilisables permet aussi de mettre en évidence une distension thoracique, fréquente en cas d'obstruction. Dans notre expérience, la

CRF par dilution de l'Hélium a une variabilité à court terme de l'ordre de 10 à 15%. Le suivi de malades chroniques témoigne également d'une bonne reproductibilité à long terme. Dans les obstructions très sévères, par exemple à un stade tardif de la mucoviscidose, le temps de mixique est considérablement allongé et la CRF très supérieure à la normale. L'élévation des indices de distension CRF / capacité totale et volume résiduel / capacité totale est d'ailleurs un signe de gravité de cette maladie.

La CRF peut également aider à l'interprétation d'une valeur de Rrs qui paraît élevée. On sait en effet la dispersion de ces valeurs normales et une CRF supérieure de 15 ou 20% à la valeur attendue peut indiquer une distension thoracique associée et, en définitive, une élévation de la résistance *spécifique*. Inversement, l'élévation de sRaw lors d'une mesure pléthysmographique peut signifier l'augmentation de la résistance des voies aériennes et/ou l'existence d'une distension thoracique. Les mesures de sRaw ou de Rrs sont donc assez peu performantes pour faire le diagnostic d'obstruction avec une spécificité suffisante, d'où l'intérêt de réaliser des tests de réversibilité en cas de valeur élevée. Pour interpréter la réponse il est important d'avoir une idée de la variabilité spontanée à court terme. Elle peut être estimée par le calcul d'un coefficient de variation ou par l'écart entre les moyennes de deux séries de mesures réalisées à 15 - 20 minutes d'intervalle. La signification de la variation observée après bronchodilatateurs est bien évidemment différente selon la variabilité spontanée. La mise en évidence d'une variabilité excessive pourrait en outre traduire l'existence d'une hyperréactivité bronchique (27). Pour confirmer le diagnostic d'asthme infantile devant des symptômes atypiques et avec une valeur apparemment normale de Rrs, un test de provocation bronchique à la méthacholine peut être réalisé. En cas de doute sur l'existence d'un syndrome obstructif, il est préférable de tester d'abord la réversibilité et, si le test est négatif, de réaliser à distance la provocation. Le suivi de la bronchoconstriction peut être amélioré par des mesures conjointes de la pression partielle transcutanée en oxygène (1, 4-6) ou de Xrs, lors de l'utilisation des oscillations forcées (48, 58). Si la saturation en oxygène mesurée par voie transcutanée ne peut en aucun cas permettre de suivre la réponse

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Madame N. Bertin pour son aide, Mademoiselle C. Creusat et Madame F. Lorrain pour son travail de secrétariat. Ce travail a bénéficié du soutien financier de l'Université Henri Poincaré, Nancy I (JE 2164 "Adaptation Néonatale et Développement").

bronchomotrice, elle peut s'avérer utile comme élément complémentaire de surveillance clinique. Les protocoles utilisés pour délivrer la méthacholine sont les mêmes que ceux de l'adulte et gagneraient sans doute à être mieux adaptés à l'enfant (61). Lorsque les agents provocateurs sont administrés à l'aide d'un dosimètre, la durée d'une bouffée doit être réduite chez le jeune enfant pour une meilleure synchronisation avec le temps inspiratoire. Les techniques permettant d'administrer l'aérosol au cours de la respiration spontanée tout en calculant précisément la quantité reçue par le sujet amélioreront la conduite de ces tests en pédiatrie. L'alternative aux tests pharmacologiques est l'utilisation de stimuli bronchiques physiques (hyperventilation de gaz froid et sec, aérosols de solution salée hypertonique) ou physiologiques (test de course libre). Outre la recherche d'une hyperréactivité bronchique, des tests se développent pour préciser les mécanismes de certaines toux chroniques, notamment par l'utilisation de capsaïcine (62).

Perspectives

Les méthodes d'exploration fonctionnelle respiratoire que l'on peut théoriquement proposer chez l'enfant sont donc variées. Certaines n'ont pas été mentionnées car elles n'ont pas encore une utilisation très répandue, c'est le cas par exemple de la mesure des bruits respiratoires qui paraît intéressante pour la surveillance des tests bronchomoteurs (63, 64). Il est vraisemblable que chacune de ces méthodes trouvera une indication tenant compte des avantages et des limites qui lui sont propres. Après cet essor du développement méthodologique et des applications propres à l'enfant, les prochaines années devraient permettre une harmonisation des protocoles de mesure et une codification des différentes indications des explorations fonctionnelles respiratoires en vue d'une utilisation optimisée.

REFERENCES

1. WILTS M., HOP W.C.J., VAN DER HEYDEN G.H.C., KERREIJN K.F., DE JONGSTE J.C : Measurement of bronchial responsiveness in young children: comparison of transcutaneous oxygen tension and functional residual capacity during induced bronchoconstriction and dilatation. *Pediatr Pulmonol* 1992;12:181-185.
2. PHAGOO S.B., WATSON R.A., PRIDE N.B., SILVERMAN M : Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects. *Eur Respir J* 1993;6:996-1003.
3. BUHR W.R., JÖRRES R., BERDEL D., LANDSER F.J : Correspondence between forced oscillation and body plethysmography during bronchoprovocation with carbachol in children. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:280-288.
4. HOLMGREN D., ENGSTRÖM I., BJURE J., SIXT R., ANBERG N : Respiratory resistance and transcutaneous PO₂ during histamine provocation in children with bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:168-174.
5. WILSON N.M., BRIDGE P., PHAGOO S.B., SILVERMAN M : The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995;8:364-370.
6. KLUG B., BISGAARD H : Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290-300.

7. WEISS S.T., TOSTESON T.D., SEGAL M.R., TAGER I.B., REDLINE S., SPEIZER F.E : Effects of asthma on pulmonary function in children. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:58-64.
8. NAIK S., GREENOUGH A., GIFFIN F., DIMITRIOU G., PRICE J.F : Prospective study of lung volumes in young asthmatic children. *Acta Paediatr* 1997;86:1298-1300.
9. BEARDSMORE C.S : Lung function from infancy to school age in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:519-523.
10. PELKONEN A.S., HAKULINEN A.L., TURPEINEN M., HALLMAN M : Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:182-190.
11. PELKONEN A.S., HAKULINEN A.L., TURPEINEN M : Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1178-1184.
12. NORTHWAY W.H., MOSS R.B., CARLISLE K.B., PARKER B.R., POPP R.L., PITLICK P.T., EIGHLER I., LAMM R.L., BROWN B.W : Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-1799.
13. JACOB S.V., COATES A.L., LANDS L.C., MACNEISH C.F., RILEY S.P., HORNBLY L., OUTERBRIDGE E.W., DAVIS M., WILLIAMS R.L : Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998;133:193-200.

14. GIFFIN F.J., GREENOUGH A., DIMITRIOU G., NAIK S : Risk factors for hyperinflation in young schoolchildren born prematurely. *Eur J Pediatr* 1997;156:148-151.
15. NYSOM K., HOLM K., HESSE B., ULRICK C.S., JACOBSEN N., BISGAARD H., HERTZ H : Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996;74:432-436.
16. VON MUTIUS E : Air pollution and Asthma - Fact or Artifact ? A Plea for Inclusion of Objective Measures in Environmental Epidemiology. *Pediatr Pulmonol* 1998: 25: 297-298.
17. STOCKS J., SLY P.D., TEPPER R.S., MORGAN W.J : *Infant respiratory function testing*. Wiley-Liss, New York, 1996.
18. ZACH M., CARLSEN K.H., WARNER J.O., SENNHAUSER F.H : *New diagnostic techniques in paediatric respiratory medicine*. European Respiratory Monograph 1997.
19. DEZATEUX C., STOCKS J., DUNDAS I., FLETCHER M.E : Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic disposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-410.
20. MARTINEZ F.D., WRIGHT A.L., TAUSSIG L.M., HOLBERG C.J., HALONEN M., MORGAN W.J : Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
21. TIFFENEAU R : *Examen pulmonaire de l'asthmatique. Déductions diagnostiques,*

pronostiques et thérapeutiques. Masson 1957.

22. QUANJER P.H., TAMMELING G.J., COTES J.E., PEDERSEN O.F., PESLIN R., YERNAULT J-C : Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6:5-40.
23. AMERICAN THORACIC SOCIETY : Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
24. QUANJER P.H., STOCKS J., POLGAR G., WISE M., KARLBERG J., BORSBOOM G : Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J* 1989;2:184s-261s.
25. ROSENTHAL M., BAIN S.H., CRAMER D., HELMS P., DENISON D., BUSH A., WARNER J.O : Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-Spirometry. *Thorax* 1993;48:794-802.
26. GAULTIER C., CRAPO R : Effects of nutrition, growth hormone disturbances, training, altitude and sleep on lung volume. *Eur Respir J* 1997;10:2913-2919.
27. STUDNICKA M., FRISCHER T., NEUMANN M : Determinants of reproducibility of lung function tests in children aged 7 to 10 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:238-243.
28. KANENGISER S., DOZOR A.J : Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:144-149.
29. MORGAN W.J., GELLER G.E., TEPPER R.S., TAUSSIG L.M : Partial expiratory flow-

1997;10:1599-1605.

38. JAEGER M.J., BOUHUYA A : Loop formation in pressure vs. flow diagrams obtained by body plethysmographic techniques. In: Dubois A.B., Van De Woestijne K.P. *Progress in Respiratory Research. Body Plethysmography* Basel, Karger, 1969;4:116-130.
39. DUBOIS A.B., BOTELHO S.Y., COMROE J.H. : A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956;35:327-335.
40. PESLIN R., DUVIVIER C., VASSILIOU M., GALLINA C. : Thermal artifacts in plethysmographic airway resistance measurements. *J Appl Physiol* 1995;79:1958-1965.
41. MEAD J., WHITTENBERGER J.L. : Evaluation of airway interruption technique as a method for measuring pulmonary airflow resistance. *J Appl Physiol* 1954;6:408-416.
42. PHAGOO S.B., WILSON N.M., SILVERMAN M. : Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996;9:1374-1380.
43. OSWALD-MAMMOSSER M., LLERENA C., SPEICH J.P., DONATO L., LONSDORFER J. : Measurements of respiratory system resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:78-85.
44. FREY U., KRAEMER R. : Oscillatory pressure transients after flow interruption during bronchial challenge test in children. *Eur Respir J* 1997;10:75-81.

volume curves in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:232-243.

30. TAUSSIG L.M. : Maximal expiratory flows at functional residual capacity: a test of lung function for young children. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:1031-1038.
31. GUSTAFSSON P.M., JOHANSSON H.J., DAHLBACK G.O. : Pneumotachograph nitrogen washout method for measurement of the volume of trapped gas in the lungs. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:258-268.
32. BROWN I.G., ZAMEL N., HOFFSTEIN V. : Pharyngeal and glottic changes following methacholine challenge in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:251-256.
33. COLLETT P.W., BRANCATISANO T., ENGEL L.A. : Changes in the glottic aperture during bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:719-723.
34. ENGLAND S.J., HO V., ZAMEL N. : Laryngeal constriction in normal humans during experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1985;58:352-356.
35. HIGENBOTTAM T. : Narrowing of glottis opening in humans associated with experimentally induced bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1980;49:403-407.
36. DAB L., ALEXANDER F. : A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976;10:996-999.
37. KLUG B., BISGAARD H. : Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J*

45. FREY U., SUKI B., KRAEMER R., JACKSON A.C. : Human respiratory input impedance between 32 and 800 Hz, measured by interrupter technique and forced oscillations. *J Appl Physiol* 1997;82:1018-1023.

46. PESLIN R., FREDBERG J.J. : Oscillation mechanics of the respiratory system. In : Fishman P.A., Macklem P.T., Mead J. *Handbook of Physiology*, Section 3: *The respiratory system*, 3, *Mechanics of Breathing*, Part 1. Baltimore: William & Wilkins, 1986:145-177.

47. MICHAELSON E.D., GRASSMAN E.D., PETERS W.R. : Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *J Clin Invest* 1975;56:1210-1230.

48. BISGAARD H., KLUG B. : Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995;8:2067-2075.

49. PESLIN R., DUVIVIER C., JARDIN P. : Upper airway walls impedance measured with head plethysmograph. *J Appl Physiol* 1984;54:596-600.

50. CAUBERGHS M., VAN DE WOESTIJNE K.P. : Mechanical properties of the upper airway. *J Appl Physiol* 1983;55:335-342.

51. MARCHAL F., HAOUZI P., PESLIN R., DUVIVIER C., GALLINA C. : Mechanical properties of the upper airway wall in children and their influence on respiratory impedance measurements. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:28-33.

52. MARCHAL F., MAZUREK H., HABIB M., DUVIVIER C., PESLIN R. : Input respiratory impedance to estimate airway hyperactivity in children: standard method

versus head generator. *Eur Respir J* 1994;7:601-607.

53. PESLIN R., DUVIVIER C., DIDELOIN J., GALLINA C. : Respiratory impedance measured with head generator to minimize upper airway shunt. *J Appl Physiol* 1985;59:1790-1795.

54. LUDWIG M.S., ROBATTO F.M., SLY P.D., BROWMAN M., BATES J.H.T., ROMERO P.V. : Histamine-induced constriction of canine peripheral lung: an airway or tissue response ? *J Appl Physiol* 1991;71:287-293.

55. MITZNER W., BLOSSER S., YAGER D., WAGNER E. : Effect of bronchial smooth muscle contraction on lung compliance. *J Appl Physiol* 1992;72:158-167.

56. MEAD J. : Contribution of compliance of airways to frequency dependent behavior of lungs. *J Appl Physiol* 1969;26:670-673.

57. OTIS A.B., MCKERROW C.B., BARTLETT R.A., MEAD J., MCILROY M.B., SELVERSTONE N.J., RADFORD E.P.J. : Mechanical factors in distribution of pulmonary distribution. *J Appl Physiol* 1956;8:427-443.

58. BOUAZIZ N., BEYAERT C., GAUTHIER R., MONIN P., PESLIN P., MARCHAL F. : Respiratory system reactance as an indicator of the intrathoracic airway response to methacholine in children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:7-13.

59. SLY P.D., HAYDEN M.J., PETAK F., HANTOS Z. : Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:161-166.

60. FREY U., JACKSON A.C., SILVERMAN M : Differences in airway wall compliance as a possible mechanism for wheezing disorders in infants. *Eur Respir J* 1988;12:136-142.
61. KLUG B., BISGAARD H : Repeatability of methacholine challenges in 2- to 4- year old children with asthma, using a new technique for quantitative delivery of aerosol. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:278-286.
62. CHANG A.B., PHELAN P.D., SAWYER S.M., ROBERTSON C.F : Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1935-1939.
63. MALMBERG L.P., SORVA R., SOVIJÄRVI A.R.A : Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:170-177.
64. PASTERKAMP H., KRAMAN S.S., WODICKA G.R : Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:974-987.



Nom et prénom : LOOS Nathalie

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I - ANNÉE 2000

Titre de la thèse : Réponse des voies aériennes à la méthacholine chez l'enfant d'âge préscolaire par la méthode des oscillations forcées : *étude clinique et expérimentale*

Mots clés : voies aériennes supérieures, voies aériennes intrathoraciques, impédance mécanique ventilatoire, résistance, réactance, hyperréactivité bronchique, bronchoconstriction, méthacholine, enfant d'âge préscolaire, chat.

Résumé : Les voies aériennes supérieures peuvent se contracter en réponse à une bronchoconstriction. Cette contraction peut entraîner une surestimation de la réponse bronchomotrice au cours d'un test à la méthacholine (Mch) lorsque celle-ci est mesurée par la résistance respiratoire (Rrs). Chez l'animal trachéotomisé et paralysé au cours d'une bronchoconstriction, la relation négative entre Rrs et le volume pulmonaire s'accroît et la compliance respiratoire diminue du fait de l'interdépendance entre voies aériennes intraparenchymateuses et tissus pulmonaires et de l'altération des propriétés élastiques du poumon. *Le premier objectif* de ce travail est de vérifier l'existence d'une relation négative entre Rrs et le volume courant chez des enfants d'âge préscolaire au cours d'un test de provocation bronchique par la Mch. Les parties réelle (Rrs) et imaginaire (Xrs) de l'impédance du système respiratoire sont mesurées en ventilation spontanée par la méthode des oscillations forcées. La pression est appliquée alternativement à 12 et 20 Hz autour de la tête du sujet pour minimiser la vibration des joues. Les variations de Rrs avec le débit (V') et le volume (V) sont analysées par une régression linéaire multiple de la forme : $Rrs = K1 + K2|V'| + K3V$. La relation négative entre Rrs et V s'accroît significativement après Mch. Une diminution de Xrs traduirait l'augmentation de l'élastance pulmonaire. *Le deuxième objectif* de ce travail était de voir si la relation entre Rrs et V et la baisse de Xrs après Mch sont affectées par les voies aériennes supérieures. La réponse à la Mch des voies aériennes supérieures et des voies aériennes inférieures sont étudiées chez le chat anesthésié, trachéotomisé, respirant spontanément. La pression est appliquée au niveau du pharynx à la fréquence de 20 Hz. La résistance et la réactance des voies aériennes supérieures (R_{uaw} et X_{uaw}) ainsi que la résistance et la réactance du reste du système respiratoire (R_{rslo} et X_{rslo}) sont mesurées avant et après Mch. Rrs et Xrs sont calculées à partir de ces données. Après Mch, $K3rs$ et Xrs diminuent respectivement aux dépens de $K3rslo$ et $Xrslo$. $K3uaw$ est négatif en expiration mais, tout comme $Xuaw$, ne varie pas après Mch. La contraction des voies aériennes supérieures après Mch peut contribuer à l'augmentation de Rrs. Par rapport à $K3rslo$, elle majore la baisse de $K3rs$ en expiration mais pas en inspiration. Par rapport à $Xrslo$ elle minimise la diminution de Xrs. Cette étude suggère que $K3rs$ pendant l'inspiration et Xrs peuvent être considérés comme des index spécifiques de l'obstruction des voies aériennes intrathoraciques et sont d'un intérêt potentiel pour caractériser la réponse bronchomotrice à la méthacholine au cours de la ventilation spontanée chez le jeune enfant.

Composition du jury : Directeur de thèse : F. Marchal, rapporteurs : J. Régnard, H. Lorino, examinateurs : JF Stoltz, P Monin, C. Gaultier, D. Macleod.