

# Test à la métacholine chez le jeune enfant : Mesure de la résistance par interruption

N. Beydon<sup>1</sup>, R. Matran<sup>2</sup>, B. Wuyam<sup>3</sup>, F. Amsallem<sup>4</sup>, M. Boule<sup>5</sup>, C. Alberti<sup>6</sup>, A. Denjean<sup>7</sup>, C. Gaultier<sup>1</sup>,  
et le Groupe Pédiatrique Français du PHRC.

## Résumé

Les objectifs de cette étude étaient 1) d'évaluer la capacité de la mesure de la résistance par interruption (Rint) à détecter une bronchoconstriction induite par l'inhalation de métacholine 2) de déterminer un seuil d'augmentation de Rint pour distinguer les jeunes enfants répondeurs et non-répondeurs.

Quarante six enfants (5,0 (4,3-6,1) ans) adressés pour test à la métacholine ont été explorés par les mesures de Rint et de pression partielle transcutanée en oxygène dont la chute d'au moins 20 % par rapport à la base définissait les enfants répondeurs.

Les enfants étudiés avaient une Rint de base significativement plus élevée que des enfants sains (0,84 (0,68-1,01) vs. 0,76 (0,60-0,90) KPa·L<sup>-1</sup>·s ;  $p < 0,03$ ). Quarante et un enfants étaient répondeurs et avaient une augmentation de la Rint significativement différente des enfants non-répondeurs ( $P < 0,04$ ). Une augmentation de la Rint de 35 % permettait de distinguer les répondeurs des non-répondeurs (spécificité 100 %, sensibilité 63 %) chez ces jeunes enfants touseurs chroniques.

La Rint augmente significativement au cours du test de provocation bronchique chez les jeunes enfants répondeurs et peut être utilisée pour évaluer le degré de bronchoconstriction.

**Mots-clés :** Réactivité bronchique • Résistance inspiratoire • Pression partielle transcutanée en oxygène • Toux chronique.

<sup>1</sup> Service de Physiologie, Hôpital, Robert Debré, Paris, France.

<sup>2</sup> Service de Physiologie, Hôpital Calmette, Lille, France.

<sup>3</sup> Service de Physiologie, CHU, Grenoble, France.

<sup>4</sup> Service de Physiologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France.

<sup>5</sup> Service de Physiologie, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France.

<sup>6</sup> Unité d'épidémiologie clinique, Hôpital Robert Debré, Paris, France.

<sup>7</sup> Service de Physiologie, Hôpital de Poitiers, Poitiers, France.

**Financement :** PHRC AOM96

**Correspondance :** N. Beydon  
Service de Physiologie, Hôpital Robert Debré,  
48 Boulevard Sérurier, 75019, Paris, France.  
nicole.beydon@rdb.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 03.06.2005.

Retour aux auteurs pour révision : 09.07.2005.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 12.07.2005.

Acceptation définitive : 03.08.2005.

Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 959-66

### **Methacholine challenge in young children: measurement of resistance by interruption.**

N. Beydon, R. Matran, B. Wuyam, F. Amsallem, M. Boule, C. Alberti, A. Denjean, C. Gaultier, et le Groupe Pédiatrique Français du PHRC.

#### **Summary**

The aims of this study were 1. To evaluate the measurement of resistance by interruption (Rint) of bronchoconstriction induced by inhalation of methacholine and 2. To determine a threshold of increase of resistance in young children to differentiate responders from non-responders.

Forty-six children (mean age 5 [4.3-6.1] years) referred for methacholine challenge were tested by measurement of Rint and transcutaneous oxygen tension. A fall of 20% or more in oxygen tension from the baseline was used to define the responders.

The children studied had a baseline Rint significantly higher than normal (0.84 [0.68-1.01] vs. 0.76 [0.60-0.90] kPa L<sup>-1</sup>s;  $p < 0.03$ ). Forty-one children were responders and had an increase in Rint significantly different from the non-responders ( $p < 0.04$ ). An increase in Rint of 35% distinguished responders from non-responders in young children with chronic cough.

Interrupter resistance increases significantly during bronchial provocation in responding young children and may be used to measure the degree of bronchoconstriction.

**Key-words:** Bronchial reactivity • Inspiratory resistance • Transcutaneous oxygen tension • Chronic cough.

Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 959-66  
nicole.beydon@rdb.aphp.fr

## **Introduction**

L'évaluation de la réactivité bronchique à la métacholine est un test réalisable chez l'enfant dès l'âge scolaire. Ce test peut aider au diagnostic d'asthme et s'intégrer dans le bilan fonctionnel nécessaire au suivi longitudinal de la fonction respiratoire ainsi que de la croissance pulmonaire [1, 2]. Les manœuvres d'expiration forcée sont utilisées pour déterminer la dose provocatrice (DP) chez les enfants d'âge scolaire. Une chute du VEMS de 20 % par rapport à la base est le seuil recommandé pour définir la DP chez les enfants et les adultes capables d'effectuer des expirations forcées de façon répétée et reproductible [3]. Les jeunes enfants (< 6 ans) peuvent être incapables d'effectuer des expirations forcées reproductibles tout au long d'un test de provocation bronchique. Depuis quelques années, des techniques de mesure de la résistance du système respiratoire ne nécessitant pas de coopération active de la part de l'enfant ont été étudiées chez le jeune enfant. Il s'agit essentiellement de la mesure des résistances du système respiratoire par les techniques de l'interruption du flux aérien et des oscillations forcées. Des valeurs normales pour la résistance par interruption (Rint) ont été publiées pour les jeunes enfants [4-7]. L'application en pratique clinique de la mesure de la Rint a été évaluée chez des jeunes enfants ayant des symptômes respiratoires [8-11]. Nous avons récemment utilisé la mesure de la Rint pour comparer l'effet du bronchodilatateur chez de jeunes enfants asthmatiques et sains [10]. Peu d'études ont été consacrées à la mesure de la Rint au cours du test de provocation bronchique chez le jeune enfant [12-16]. Dans ces études, la Rint augmentait de façon significative au cours du test de provocation bronchique. Cependant, l'augmentation de la Rint qui permet de déterminer la DP au cours du test de provocation à la métacholine n'est pas exactement connue chez le jeune enfant. L'objectif de cette étude multicentrique était d'évaluer la capacité de la mesure de la Rint à évaluer l'obstruction bronchique au cours du test de provocation bronchique. De plus, nous avons déterminé le seuil d'augmentation de la Rint qui permettait de distinguer au mieux les enfants répondeurs des enfants non-répondeurs.

## **Méthodes**

### **Sujets**

Cette étude faisait partie d'une étude multicentrique française portant sur la mesure de la résistance par interruption chez le jeune enfant [6]. Les 47 patients caucasiens étaient des consultants adressés au laboratoire de physiologie en raison d'une toux chronique, non productive, sans diagnostic d'une pathologie respiratoire précise. Du fait de l'objectif de l'étude qui était d'évaluer la capacité de la mesure de la Rint à détecter une bronchoconstriction, le seul critère d'inclusion était la présence de cette toux chronique, non productive, en l'absence d'épisode de sifflements respiratoires

depuis au moins un an. Les patients n'avaient pas eu d'épisode infectieux respiratoire depuis au moins 4 semaines le jour du test. Un arrêt circonstancié des médicaments connus pour influencer la réactivité bronchique était programmé [3]. L'exposition au tabagisme passif était notée pour tous les patients. Un examen physique comprenant les mesures de la taille et du poids était pratiqué le jour du test. L'étude avait reçu l'approbation du comité d'éthique local et le consentement écrit des deux parents était recueilli pour chaque enfant.

## Procédures

Tous les centres de l'étude utilisaient le même matériel pour mesurer la pression partielle transcutanée en oxygène (PtcO<sub>2</sub>) (électrode Radiometer TCM3, Radiometer, Copenhague, Danemark) et la Rint (Spiroteq, Dyn'R Ltd, Toulouse, France) ainsi que le même dosimètre pour la délivrance de l'aérosol de métacholine (AD Atomisor, DTF Ltd, Saint-Etienne, France). La PtcO<sub>2</sub> était enregistrée en continu (affichée et imprimée) tout au long du test. L'électrode était chauffée (44 °C) et calibrée (gaz de calibration : 20,9 % O<sub>2</sub>) puis placée sur la face antérieure de l'avant-bras gauche comme précédemment décrit [12, 16]. Le test n'était réalisé que si la mesure de la PtcO<sub>2</sub> pré-test était supérieure à 75 mm Hg.

L'appareil de mesure de la Rint Spiroteq (Dyn'R Ltd, Toulouse, France) utilisait le programme PHRC 2.55. Une calibration du débit était effectuée une fois par jour avec une précision de 1 %. La Rint était mesurée à l'inspiration (Rint<sub>insp</sub>) et en utilisant la régression linéaire arrière de la courbe de pression mesurée à la bouche (Pb) comme méthode d'estimation de la pression alvéolaire pour le calcul de la Rint<sub>insp</sub> [12]. Les conditions de mesure et de validation de Rint<sub>insp</sub> étaient celles décrites antérieurement [6]. La valeur de la Rint<sub>insp</sub> était la moyenne d'au moins sept mesures de Rint<sub>insp</sub> validées avec un coefficient de variation de la mesure (CV) ≤ 20 % [6].

## Test à la métacholine

Le sérum physiologique et la solution de métacholine étaient délivrés par un dosimètre qui exposait le nébuliseur à 80 kPa d'air comprimé. Le dosimètre était ajusté pour délivrer 2 µl d'aérosol en 0,6 seconde dès le début de l'inspiration [1]. L'enfant inspirait du niveau de fin d'expiration à la capacité pulmonaire totale puis faisait une apnée d'au moins 3 secondes. Le test commençait avec une inhalation de sérum physiologique. Puis des doses croissantes de métacholine étaient délivrées, en commençant par 50 µg et jusqu'à 800 µg de dose cumulée. L'intervalle entre deux doses n'excédait pas 5 minutes. La valeur de la PtcO<sub>2</sub> était celle mesurée en ventilation stable 2-3 minutes après l'inhalation de sérum physiologique (valeur de base) puis de métacholine [13, 16]. Le test était arrêté dès lors que la PtcO<sub>2</sub> avait chuté d'au moins 20 % ou que la dose cumulative de 800 µg de méta-

choline était atteinte. Après la dose finale de métacholine, et quelle que soit la variation de la PtcO<sub>2</sub>, un aérosol de Salbutamol était administré (400 µg) par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation (Volumatic, Glaxo, Bad Oldesloe, Allemagne). La PtcO<sub>2</sub> n'était ôtée qu'une fois obtenu le retour à une valeur d'au moins 90 % de la valeur de base.

## Protocole de mesure

La PtcO<sub>2</sub> et la Rint<sub>insp</sub> étaient mesurées en début de test (valeur pré-test), après l'inhalation de sérum physiologique (valeur de base), après la dernière dose de métacholine (valeur de provocation), et 20 minutes après l'administration du bronchodilatateur. La PtcO<sub>2</sub> était aussi mesurée après chaque dose de métacholine et avant l'auscultation pulmonaire. La PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub> était définie par la dose cumulative de métacholine à laquelle survenait une chute d'au moins 20 % de la PtcO<sub>2</sub> [17]. La variation de la Rint<sub>insp</sub> à la PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub> était exprimée en valeur absolue, en pourcentage de la base, en pourcentage du prédit, et en index de sensibilité (SI) [18,19].

## Recueil des données

Les données suivantes étaient recueillies : codes d'identification du patient, données anthropométriques, exposition au tabagisme passif et résultat de l'examen clinique. Les données suivantes étaient imprimées et sauvegardées sur disquettes : pour chaque mesure de Rint<sub>insp</sub>, volume courant, volume à l'interruption, débit, et valeur de la Pb ; pour l'ensemble des mesures un graphique x/y de Pb *vs.* débit. Toutes ces données étaient acheminées au centre coordinateur (service de Physiologie, hôpital Robert Debré, Paris), où les critères d'inclusion étaient revus en détail. De plus, la validité de la mesure de la Rint dans chaque centre était vérifiée sur les critères suivants : absence de valeur de pression aberrante sur le graphique x/y Pb *vs.* débit, présence d'au moins sept mesures par série, et CV ≤ 20 % sur la mesure de base.

## Analyse statistique

Les données qualitatives étaient exprimées sous forme de fréquences (pourcentages) et les données quantitatives sous forme de médiane (1<sup>er</sup>-3<sup>e</sup> quartiles). Les comparaisons ont utilisé le test du chi-2 ou le test exact de Fisher si nécessaire pour les variables qualitatives, et le test de Wilcoxon ou le test de Wilcoxon apparié si nécessaire pour les variables quantitatives. Les tests statistiques étaient bilatéraux et une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les intervalles de confiance à 95 % pour la sensibilité et la spécificité ont été estimés à partir de la loi binomiale exacte. L'index de sensibilité (SI) était de la variation de la Rint<sub>insp</sub> au cours du test (valeur du test – valeur de base, en valeur absolue) exprimée en multiples de la déviation standard de base [18,19]. L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide des logiciels SAS 8.2 (SAS Inc, Cary, NC) et S-Plus 2000 (MathSoft, Seattle, Washington).

## Résultats

### Sujets

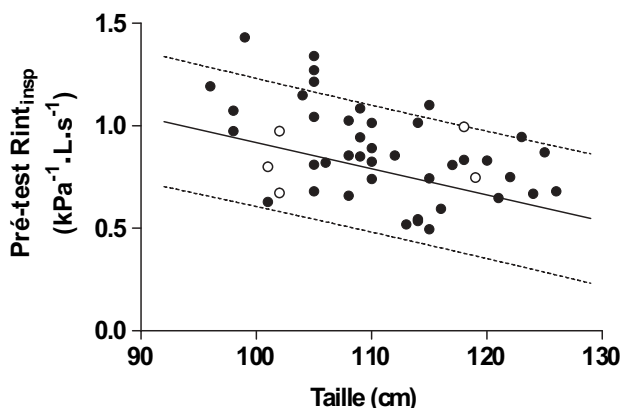
Aucun des enfants de l'étude n'avait bénéficié d'exploration de la fonction respiratoire auparavant. Quarante-six enfants (28 garçons et 18 filles) ont réalisé correctement le test et un enfant a été incapable d'inhaler correctement les doses de métacholine. Les valeurs médianes pour l'âge, la taille, et le poids avec (1er-3e quartiles) et (l'écart) étaient 5,0 (4,3-6,1) (3,2 à 7,2) ans ; 110,0 (105-115,8) (96 à 126) cm, et 19,7 (17-21) (13 à 35) kg, respectivement. L'exposition au tabagisme passif était notée chez 15 enfants (32,6 %). Les bronchodilatateurs de courte durée d'action avaient été suspendus depuis au moins 8 heures (11 enfants) et les corticoïdes inhalés depuis 8 jours (21 enfants). L'auscultation pulmonaire était normale chez tous les enfants avant le test.

### Mesure de la PtcO<sub>2</sub>

Les mesures de PtcO<sub>2</sub> des 46 enfants de l'étude sont indiquées dans le *tableau I*. La PtcO<sub>2</sub> a baissé d'au moins 20 % de la valeur de base en réponse à l'inhalation de métacholine chez 41 enfants. La médiane de la PtcO<sub>2</sub> à la PD<sub>20</sub> chez ces 41 répondeurs était de 67 (58-70) mmHg. Chez les 46 enfants de l'étude, la médiane de la PtcO<sub>2</sub> après bronchodilatateur restait légèrement mais significativement inférieure à la valeur de base (97 (93-100) %) (*tableau I*).

### Mesure de Rint<sub>insp</sub>

La Rint<sub>insp</sub> pré-test était dans les limites de la normale chez 39 (85 %) enfants (*fig. 1*). La médiane de la valeur pré-test de Rint<sub>insp</sub> était significativement plus élevée chez les enfants de l'étude que chez les enfants sains étudiés précédemment [6] (0,84 (0,68-1,02) vs. 0,76 (0,60-0,90) kPa·L<sup>-1</sup>·s ;



**Fig. 1.**

Mesures individuelles de la résistance par interruption (Rint<sub>insp</sub>) chez les enfants touseurs chronique répondeurs (●) et non-répondeurs (○) au test de provocation à la métacholine, en relation avec la droite de régression (trait plein) et l'intervalle de confiance à 95 % (traits pointillés) des enfants sains précédemment étudiés [6].

**Tableau I.**

Valeurs de PtcO<sub>2</sub> et de Rint<sub>insp</sub> : Pré-test, base, provocation, et post-bronchodilatateur, chez 46 jeunes enfants.

	Pré-test	Base	Provocation	Post-bronchodilatateur
PtcO <sub>2</sub> (mmHg)	87,5 [84-92]	86,5 [82-91]	67,5* <sub>p</sub> [59-71]	83† <sub>p</sub> #P[78-89,5]
Rint <sub>insp</sub> (kPa·L <sup>-1</sup> ·s)	0,84 [0,68-1,02]	0,84 [0,69-0,99]	1,136* [0,92-1,33]	0,69*‡ [0,60-0,86]
CV de Rint <sub>insp</sub> (%)	10,1 [8-13]	10,1 [8,3-13]	10,1 [7,4-13,2]	11,0 [9,1-13,4]

Résultats en médianes [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles]. Rint<sub>insp</sub> : résistance à l'interruption mesurée à l'inspiration, CV : coefficient de variation intra-sujet. Provocation : mesures à la PD<sub>20</sub> ou à la dose maximale de métacholine. Différence par rapport à la base ; \**p* < 0,0001 ; †*p* < 0,001. Différence par rapport à la provocation ; ‡*P* < 0,0001.

*p* < 0,03) ; la différence correspondait à une augmentation de la médiane à 113 % (95-129) de la valeur prédite. La mesure de Rint<sub>insp</sub> pour l'ensemble des enfants pendant le test est donnée dans le *tableau I*. Il n'y avait pas de différence dans la mesure pré-test selon l'existence ou non d'un tabagisme passif. Les valeurs de Rint<sub>insp</sub> de base ainsi que leurs CV intra-sujet n'étaient pas significativement différentes des valeurs pré-test (*tableau I*). L'existence d'une Rint<sub>insp</sub> pré-test en dehors des limites de la normale n'influait pas la variation de Rint<sub>insp</sub> à PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub>.

Exprimée en valeur absolue, la variation, par rapport à la base, de la Rint<sub>insp</sub> à la dernière dose de métacholine (*tableau II*) était statistiquement significative chez les répondeurs (*p* < 0,0001) et non significative chez les non-répondeurs. La variation de la Rint<sub>insp</sub> exprimée en pourcentage de la base ou en pourcentage du prédit, était plus importante

**Tableau II.**

Comparaison entre répondeurs et non-répondeurs à la métacholine.

	Répondeurs <i>n</i> = 41	Non-répondeurs <i>n</i> = 5	Valeur de <i>p</i>
Rint <sub>insp</sub> provocation – Rint <sub>insp</sub> B (kPa·L <sup>-1</sup> ·s)	0,32 [0,22-0,40]	0,16 [0,09-0,20]	< 0,02
Rint <sub>insp</sub> provocation – Rint <sub>insp</sub> B (% of B)	38 [25,2-44,3]	25,9 [8,8-26,4]	< 0,04
Rint <sub>insp</sub> provocation – Rint <sub>insp</sub> P (% of P)	40 [30,1-49,5]	18,1 [10,2-29,8]	< 0,04
SI	2,7 [1,9-4,7]	1,1 [0,7-1,9]	= 0,07

Résultats en médianes [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles]. Provocation : mesures à la PD<sub>20</sub> ou la dose maximale de métacholine. B : mesure de base, P : valeur prédite, SI : Index de Sensibilité (voir le paragraphe « analyses statistiques » pour plus amples détails)

chez les répondeurs que chez les non-répondeurs ( $p < 0,04$ ), cependant exprimée en SI la variation de la  $Rint_{insp}$  n'était pas significativement différente entre ces deux groupes (tableau II). Les variations de la  $Rint_{insp}$  en pourcentage de la base et en pourcentage du prédit étaient extrêmement corrélées ( $rhô = 0,90$  ;  $p < 0,0001$ ).

A  $PD_{20}PtcO_2$ , la variation de la  $PtcO_2$  était fortement corrélée à la variation de la  $Rint_{insp}$  exprimée en pourcentage du prédit ( $rhô = -0,59$  ;  $p < 0,0001$ ) ou en pourcentage de la base ( $rhô = -0,57$  ;  $p < 0,0001$ ) (fig. 2). Si on considère le seuil de 35 % d'augmentation par rapport à la base de la  $Rint_{insp}$ , les variations de  $PtcO_2$  et  $Rint_{insp}$  étaient concordantes chez 31 enfants (fig. 2, quadrants a et c). Aucun des non-répondeurs n'avait une augmentation par rapport à la base, de la  $Rint_{insp}$  de plus de 35 % (spécificité 100 % ; fig. 2, quadrant b), alors que 15 enfants répondeurs avaient des variations discordantes de la  $Rint_{insp}$  (sensibilité 63 % ; fig. 2, quadrant d). Parmi ces 15 enfants répondeurs, 9 (60 %) chutaient leur  $PtcO_2$  près du seuil de 20 % (entre 20 et 21 %) (fig. 2), illustrant la sensibilité moindre de la mesure de  $Rint_{insp}$  comparée à la mesure de la  $PtcO_2$  pour détecter la bronchoconstriction. Le même seuil d'augmentation de la  $Rint_{insp}$  exprimé en pourcentage du prédit avait une spécificité de 80 % et une sensibilité de 63 % pour différencier les répondeurs des non-répondeurs. Après bronchodilatation la valeur de  $Rint_{insp}$  était significativement inférieure à la valeur pré-test ( $p < 0,0001$ ) (tableau I).

### Symptômes respiratoires

Deux enfants non-répondeurs ont toussé pendant le test de provocation à la métacholine. Pour 17 répondeurs, des symptômes respiratoires sont survenus à la  $PD_{20}PtcO_2$ . Il s'agissait d'une toux isolée dans trois cas, d'un sifflement

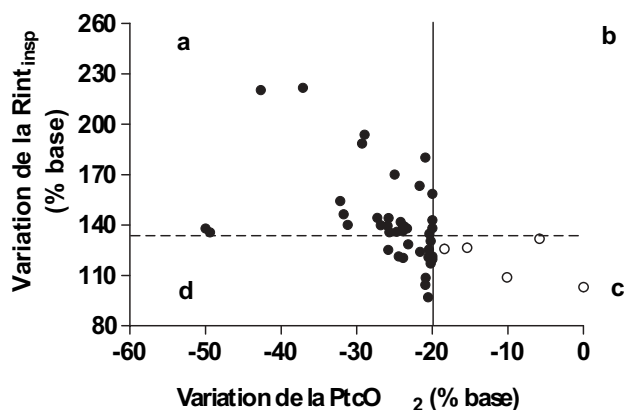
respiratoire avec toux dans trois cas et d'un sifflement respiratoire accompagné d'une dyspnée dans trois cas. Une dyspnée isolée est survenue dans deux cas et dans six autres cas elle était accompagnée d'une toux. Les symptômes respiratoires ont totalement disparu après la prise du bronchodilatateur.

### Discussion

L'objectif de cette étude multicentrique était d'évaluer la capacité de la mesure de la résistance par interruption du débit à évaluer l'obstruction bronchique au cours du test de provocation bronchique à la métacholine chez le jeune enfant. Une chute de 20 % de la  $PtcO_2$  a été observée pour une dose cumulative de métacholine  $\leq 800 \mu g$  ( $PD_{20}PtcO_2$ ) chez 41 des 46 enfants étudiés. La variation de la  $Rint_{insp}$  constatée après la dernière inhalation de métacholine était plus importante chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. Une augmentation de 35 % par rapport à la valeur de base, de la  $Rint_{insp}$  permettait de distinguer les 41 répondeurs des 5 non-répondeurs avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 63 %.

### Conditions de mesure

Tous les centres de l'étude ont utilisé une procédure standardisée pour la réalisation du test de provocation à la métacholine. Le recueil des données a été effectué comme précédemment décrit [6]. Les valeurs de  $PtcO_2$  et de  $Rint_{insp}$  (pré-test) n'étaient pas significativement différentes avant et après inhalation de sérum physiologique (valeur de base), indiquant l'absence d'effet significatif de l'inhalation de sérum physiologique (le diluant de la métacholine) sur la mesure de la  $Rint$ . La durée de nébulisation de la métacholine par le dosimètre a été adaptée à la durée de l'inspiration des jeunes enfants [1, 20]. La durée du test était compatible avec un effet cumulatif des doses de métacholine [21]. Tous les enfants inclus, sauf un, ont réussi à participer correctement au test à la métacholine. La  $PtcO_2$  a été mesurée comme précédemment recommandé [12, 16]. La mesure de la  $PtcO_2$  a été trouvée fiable pour évaluer la réactivité bronchique d'enfants asthmatiques d'âge scolaire [17, 22-24] et de jeunes enfants souffrant de symptômes respiratoires non spécifiques [12, 15, 16, 25, 26]. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation paradoxale de la  $PtcO_2$  durant le test, contrairement à certaines observations concernant l'enfant plus jeune [27]. Le seuil de 20 % de chute de la  $PtcO_2$  a été trouvé fiable pour définir la  $PD_{20}$  au cours de test de provocation bronchique chez l'enfant d'âge scolaire, aussi bien que chez l'adulte [17, 22, 24]. La  $PD_{20}PtcO_2$  était significativement corrélée à une chute de 20 % du VEMS et à l'augmentation de 40 % de la résistance respiratoire mesurée par la technique des oscillations forcées chez l'enfant asthmatique et chez l'adulte sain [17, 22]. Enfin, à la fin du test et après administration de bronchodilatateur, tous les symptômes res-



**Fig. 2.** Relation entre les variations individuelles de la  $PtcO_2$  et de la  $Rint_{insp}$ , toutes deux en % de la base, à la  $PD_{20}$  ou à la dernière dose de métacholine. Il y avait 41 répondeurs (●) et 5 non-répondeurs (○); chute de 20 % de la  $PtcO_2$  : trait plein (—); augmentation de 35 % de la  $Rint_{insp}$  : trait pointillé (- - -).

piratoires disparaissaient et la PtcO<sub>2</sub> remontait à une valeur supérieure à 90 % de la valeur de base, démontrant l'innocuité du protocole de test.

La Rint a été mesurée à l'inspiration de façon à éviter au maximum l'influence potentielle du rétrécissement laryngé expiratoire [28] sur les mesures. Les normes publiées par notre groupe de travail multicentrique [6] ont été utilisées pour exprimer les mesures de Rint<sub>insp</sub> au cours du test à la méta-choline chez les jeunes enfants toussseurs chroniques étudiés.

## Sujets

Dans la présente étude, les enfants adressés pour test de provocation bronchique avaient une toux chronique mais pas de sifflement respiratoire persistant. Tous les enfants avaient une auscultation normale et une mesure pré-test de PtcO<sub>2</sub> supérieure à 75 mmHg. La valeur pré-test de la Rint<sub>insp</sub> était légèrement mais significativement supérieure aux valeurs retrouvées chez de jeunes enfants sains de même taille [6], sans influence de l'exposition environnementale au tabac. De plus, l'existence d'une valeur pré-test de Rint<sub>insp</sub> en dehors de la normale n'influçait pas la variation de la Rint<sub>insp</sub> à la PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub>.

## Réactivité bronchique mesurée par la PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub>

Une chute d'au moins 20 % de la PtcO<sub>2</sub> est survenue chez 41 des 46 enfants pour une dose cumulative de méta-choline ≤ 800 µg. Nous avons classé ces enfants comme répondeurs à la méta-choline. Nous ne pouvons pas commenter le niveau de réactivité bronchique des répondeurs par rapport à des enfants sains car notre étude n'incluait pas de sujet contrôle. À notre connaissance, un seul travail a étudié la réactivité bronchique à la méta-choline par la mesure de la PtcO<sub>2</sub> chez le jeune enfant non symptomatique [29]. Le calcul de l'équivalent des doses de méta-choline délivrées par nébulisation [30] nous indique que les enfants répondeurs de notre étude avaient un niveau de réactivité bronchique supérieur à celui des enfants asymptomatiques de cette étude [29].

À la PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub>, des symptômes respiratoires comme le sifflement respiratoire et/ou la dyspnée étaient présents chez 34 % des répondeurs. Une fréquence plus élevée de sifflements respiratoires a été rapportée au cours du test de provocation bronchique chez l'enfant asthmatique [31] et chez le jeune enfant siffleur [27]. Les différences constatées entre les fréquences de survenue de symptômes respiratoires au cours des tests de provocation bronchique peuvent probablement être mises sur le compte des différents symptômes respiratoires habituels des enfants testés mais aussi de la nature et/ou la dose de l'agent bronchoconstricteur utilisé au cours de ces tests [31, 32].

## Rint<sub>insp</sub> au cours du test de provocation

Nous avons évalué la capacité de la mesure de la Rint<sub>insp</sub> à rendre compte de la bronchoconstriction à PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub> en exprimant la variation de la Rint<sub>insp</sub> de qua-

tre manières différentes : en valeur absolue, en pourcentage de la base, en pourcentage du prédit et en SI ce dernier tient compte de la variabilité intra-sujet de la mesure de la Rint<sub>insp</sub> [16, 18, 19]. La variation par rapport à la valeur de base de la Rint<sub>insp</sub> exprimée en valeur absolue, en pourcentage de la base, et en pourcentage du prédit augmentait significativement à la PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub> chez les répondeurs ; à l'inverse, il n'y avait pas de différence significative entre la valeur de base et la valeur en fin de test de provocation de la Rint<sub>insp</sub> chez les non-répondeurs. À l'opposé, la variation de la Rint<sub>insp</sub> exprimée en SI n'était pas significativement différente entre répondeurs et non-répondeurs. La variabilité intra-sujet relativement importante de la mesure de la Rint<sub>insp</sub> pourrait expliquer ce manque de significativité des résultats du SI à PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub> (tableau I).

Nous avons trouvé qu'une augmentation par rapport à la valeur de base, de 35 % de la Rint<sub>insp</sub> ne détectait pas de répondeurs faux positif à PD<sub>20</sub>PtcO<sub>2</sub>, cependant qu'il n'y avait que cinq non-répondeurs dans notre étude. Par ailleurs, ce seuil ne détectait que 26 des 41 enfants répondeurs par la chute de 20 % de la PtcO<sub>2</sub>. Ce seuil statistiquement optimal (35 % d'augmentation de la Rint<sub>insp</sub>) doit maintenant être testé dans un échantillon plus grand de jeunes enfants, en particulier chez des jeunes enfants sains. Nous avons aussi étudié l'augmentation de la Rint<sub>insp</sub> en pourcentage du prédit, cela paraissait justifié du fait de l'importance de l'intervalle de confiance des valeurs normales de Rint<sub>insp</sub> chez le jeune enfant [4, 6]. La sensibilité du test n'a pas été améliorée par ce mode d'expression du résultat. De prochaines études devraient apporter plus de détails sur les avantages potentiels d'exprimer la variation de la Rint<sub>insp</sub> au cours du test de provocation bronchique en pourcentage du prédit, particulièrement pour les enfants dont les valeurs de base sont dans les limites supérieures ou inférieures de la normale.

Notre étude menée chez le jeune enfant a montré qu'au cours du test de provocation bronchique la mesure de la résistance par interruption augmentait de façon significativement plus importante chez les enfants répondeurs que chez les non-répondeurs. Cette technique fiable permet d'évaluer la survenue d'une bronchoconstriction en dehors de la réalisation de toute manœuvre d'expiration forcée.

## Remerciements

Nous tenons à remercier les médecins qui ont participé à cette étude : H. Trang, A. Bernard, (Robert Debré, Paris), M. Voisin, F. Counil (Arnaud de Villeneuve, Montpellier), Mireille Bellet, Y. Grossi, D. Sarni (hôpital Morvan, Brest), Michèle Chaussain et J.-L. Iniguez (Saint-Vincent-de-Paul, Paris), V. Diaz (hôpital Poitiers, Poitiers), E. Cixous (hôpital Calmette, Lille), I. Pin, C. Pilenko-Mc Guigan, H. Bensaïdane (hôpital Grenoble, Grenoble). Pour leur participation technique nous remercions S Benjamaa, M. Pisica, F. Dubois, J.-C. Sismeiro (Robert Debré, Paris), V. Alibert (Arnaud de Villeneuve, Montpellier), MN. Guiffaut (hôpital



Morvan, Brest), C. Lebeau, A. Roche (Saint-Vincent-de-Paul, Paris), MC. Mathlin (hôpital Calmette, Lille), M. Guyard, B. Julien, M. Trochu (hôpital Grenoble), B. Bernard, M. Lagrange, M. Métais (CHU de Poitiers). Nous sommes reconnaissants à P. Le Corre (Dyn'R Ltd, Toulouse) pour l'aide fournie concernant l'établissement du logiciel utilisé. Nous remercions F. Zerah et A. Harf † (Henri Mondor, Créteil) pour leur avis durant la préparation de ce projet. Nous sommes particulièrement reconnaissants aux parents et aux enfants qui ont participé à l'étude.

## Références

- 1 Ownby DR, Peterson EL, Johnson CC : Factors related to methacholine airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1578-83.
- 2 Xuan W, Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Berry G, Woolcock AJ : Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1820-4.
- 3 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ : Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 309-29.
- 4 Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, Bernardini R, Vierucci A : Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001 ; 56 : 691-5.
- 5 Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC : Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1350-5.
- 6 Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, Matran R, Wuyam B, Alberti C, Gaultier C, and the French Paediatric PHRC group : Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1388-94.
- 7 Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJR, McKenzie SA : Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax* 2003 ; 58 : 344-7.
- 8 McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJ : Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 833-8.
- 9 Nielsen KG, Bisgaard H : Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 554-9.
- 10 Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Bellet M, Amsallem F, Denjean A, Alberti C, Gaultier C : Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 640-4.
- 11 Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, Matran R, Pin I, Alberti C, Gaultier C : Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1099-104.
- 12 Phagoo SB, Wilson NM, 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 : 1374-80.
- 13 Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M : Evaluation of the interrupter technique for measuring change in airway resistance in 5-year-old asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995 ; 20 : 387-95.
- 14 Bisgaard H, Klug B : Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 2067-75.
- 15 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.
- 16 Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, Gaultier C : Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 238-46.
- 17 Van Broekhoven P, Hop WC, Rasser E, de Jongste JC, Kerrebijn KF : Comparison of FEV1 and transcutaneous oxygen tension in the measurement of airway responsiveness to methacholine. *Pediatr Pulmonol* 1991 ; 11 : 254-8.
- 18 Sommer CW, Frey U, Schonli MH, Kraemer R : Specific approach on dose-response curves to inhaled carbachol assessed by the interrupter technique in children. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 478-84.
- 19 Phagoo SB, Watson RA, Pride NB, 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.
- 20 Gaultier C, Perret L, Boule M, Buvry A, Girard F : Occlusion pressure and breathing pattern in healthy children. *Respir Physiol* 1981 ; 46 : 71-80.
- 21 Cartier A, Malo JL, Begin P, Sestier M, Martin RR : Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine. *J Appl Physiol* 1983 ; 54 : 821-6.
- 22 Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M : 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* 1991 ; 46 : 433-7.
- 23 Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M : Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension. *Thorax* 1992 ; 47 : 804-8.
- 24 Holmgren D, Redfors S, Wennergren G, Sten G : Histamine provocation in young, awake children with bronchial asthma, using a fall in oxygenation as the only indicator of a bronchial reaction. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 545-9.
- 25 Wilts M, Hop WC, Van der Heyden GH, Kerrebijn KF, de Jongste JC : Measurement of bronchial responsiveness in young children: comparison of transcutaneous oxygen tension and functional residual capacity during induced bronchoconstriction and -dilatation. *Pediatr Pulmonol* 1992 ; 12 : 181-5.
- 26 Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M : The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 364-70.
- 27 Yong SC, Smith CM, Wach R, Kurian M, Primhak RA : Methacholine challenge in preschool children: methacholine-induced wheeze versus transcutaneous oximetry. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 1175-8.
- 28 Shindoh C, Sekizawa K, Hida W, Sasaki H, Takishima T : Upper airway response during bronchoprovocation and asthma attack. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 132 : 671-8.

- 29 Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H : The natural history of respiratory symptoms in pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1872-8.
- 30 Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE : 2000. Tidal breathing method. Histamine and methacholine inhalation tests: laboratory procedure and standardization, 2<sup>e</sup> Ed. Astra Draco AB. Lund Sweden.
- 31 Noviski N, Cohen L, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A, Godfrey S : Bronchial provocation determined by breath sounds compared with lung function. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 952-5.
- 32 Godfrey S, Uwyyed K, Springer C, Avital A : Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children? *Pediatr Pulmonol* 2004 ; 37 : 193-200.
-