

# Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires

R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, et J. Wanger

## Table des matières

<b>Généralités</b> .....	17S80	<b>Commentaires sur l'interprétation des anomalies fonctionnelles respiratoires</b> .....	17S89
<b>Équations de référence</b> .....	17S80	<b>Classification des degrés de gravité</b> .....	17S91
Généralités .....	17S80	<b>Réponse à un bronchodilatateur</b> .....	17S92
Spirométrie .....	17S81	<b>Obstruction des voies aériennes centrales et supérieures</b> .....	17S95
Volumes pulmonaires .....	17S83	<b>Interprétation des variations de la fonction respiratoire au cours du temps</b> .....	17S96
Capacité de diffusion du monoxyde de carbone .....	17S85	<b>Interprétation de la DL<sub>CO</sub></b> .....	17S98
<b>Les différents types d'anomalies respiratoires</b> .....	17S86	<b>Abréviations</b> .....	17S99
Généralités .....	17S86		
Syndromes obstructifs .....	17S86		
Syndromes restrictifs .....	17S88		
Syndromes mixtes .....	17S88		

**Ce document est la traduction de :** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 948-968.

**Correspondance :** V. Brusasco  
Médecine Interne, Université de Gênes,  
V.le Benedetto XV, 6, I-16132 Gênes, Italie.  
vito.brusasco@unige.it

Réception version princeps à la Revue : 23.03.2005.  
Acceptation définitive : 05.04.2005.

## Généralités

Cette section présente un ensemble de recommandations qui concernent l'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et qui sont destinées aux responsables médicaux des laboratoires d'EFR et aux médecins chargés d'interpréter les résultats des explorations les plus couramment prescrites. Sont spécifiquement abordées, les interprétations de la spirométrie, de la réponse à un bronchodilatateur, de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone ( $DL_{CO}$ ) et de la mesure des volumes pulmonaires statiques.

L'analyse des sources de variation des résultats des explorations fonctionnelles respiratoires et l'exposé des aspects techniques sont développés dans les autres textes de cette série [1-4] ainsi que dans le document consacré aux stratégies d'interprétation publié par l'*American Thoracic Society* (ATS) [5].

Toute interprétation d'EFR doit débiter par des commentaires quant à la qualité d'exécution des tests. En effet, la première hypothèse à évoquer en présence d'anomalies fonctionnelles respiratoires doit systématiquement être celle d'un problème méthodologique, qu'il s'agisse d'un défaut technique ou, le plus souvent, d'une coopération insuffisante du patient, quel qu'en soit le mécanisme. Il faut néanmoins garder à l'esprit que des tests réalisés dans des conditions sub-optimales peuvent livrer des informations pertinentes, à condition que soient clairement identifiées et décrites les lacunes et difficultés de l'examen. Faire confiance aveuglément aux résultats chiffrés d'une exploration fonctionnelle respiratoire telle qu'ils sont fournis par un ordinateur, sans tenir compte d'éventuelles difficultés de réalisation, est une source fréquente d'utilisation erronée des résultats dans la prise de décision clinique.

Une fois évaluée la qualité des tests, l'interprétation d'explorations fonctionnelles respiratoires consiste en une série de comparaisons [6] :

- avec des valeurs de référence provenant d'une population adaptée de sujets sains [5] ;
- avec les valeurs caractéristiques des principales anomalies répertoriées au cours des affections respiratoires (par ex, syndromes obstructifs et restrictifs) ;
- enfin, avec les valeurs précédemment relevées chez le patient lui-même.

L'étape finale consiste à établir le compte-rendu de l'examen et à formuler la réponse à la question ayant motivé les explorations.

Toute erreur d'appréciation au cours de ces étapes augmente le risque de conclure de façon faussement négative ou positive quant à l'existence ou à l'évolutivité d'une anomalie fonctionnelle respiratoire. Les risques d'erreur sont d'autant plus grands que les résultats sont proches des seuils d'anomalie.

## Équations de référence

### Généralités

De manière générale, les résultats des EFR d'un patient donné s'interprètent sur la base d'une comparaison avec des

valeurs de référence relevées chez des sujets « normaux » ou « sains » qui doivent avoir les mêmes caractéristiques anthropométriques que le patient testé (par ex., sexe, âge et taille) et, le cas échéant, appartenir au même groupe ethnique. Idéalement, les valeurs de référence doivent être calculées au moyen d'équations dérivées de mesures effectuées au sein d'un échantillon représentatif de la population générale. Des équations dérivées d'études conduites sur de grands groupes de volontaires peuvent également être utilisées, à condition que les critères de sélection des participants et de répartition de leurs caractéristiques anthropométriques soient adéquats. Les critères de définition des sujets « normaux » ou sains ont fait l'objet de recommandations qui ont été publiées par l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS) [5, 7, 8].

La taille et le poids doivent être relevés au moment des explorations fonctionnelles respiratoires, sans se fier aux valeurs déclarées par le patient lui-même. La taille doit être mesurée à l'aide d'une toise chez un patient déchaussé, se tenant droit, avec la tête positionnée dans le plan horizontal de Frankfort [9]. Si la taille ne peut être mesurée, on peut utiliser la taille déclarée ou bien estimer la taille à partir de l'envergure des membres supérieurs [1, 10, 11].

Des recommandations spécifiques ont également été formulées au sujet de la sélection des valeurs de référence qui doivent être utilisées par les laboratoires d'explorations fonctionnelles respiratoires. [3]. Elles insistent sur les éléments suivants :

- les populations de référence doivent appartenir aux mêmes tranches d'âge que les patients adressés au laboratoire, et posséder les mêmes caractéristiques anthropométriques, ethniques, socio-économiques et environnementales ;
- les appareils et protocoles utilisés au laboratoire doivent correspondre à ceux qui ont été utilisés dans la population de référence ;
- les valeurs de référence utilisées doivent être issues de modèles statistiques biologiquement valides prenant en compte les variations de la fonction respiratoire en fonction de l'âge. Dans la mesure du possible, toutes les grandeurs mesurées doivent être évaluées par rapport au même jeu d'équations de référence ; cela est impératif pour la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et le rapport VEMS/CVF.

Dans la mesure du possible, il faut utiliser les équations de référence correspondant au groupe ethnique auquel le patient dit appartenir. Si ces équations ne sont pas disponibles ou sont inapplicables dans le contexte particulier, il est possible d'utiliser un coefficient d'ajustement s'il en existe un pour le groupe ethnique correspondant. Toutefois, le recours à un coefficient d'ajustement n'est pas aussi performant que l'utilisation d'équations spécifiques [12]. Un exemple de biais qui peut être introduit par ces coefficients d'ajustement est celui des populations où l'on utilise la taille debout comme mesure de la taille. Dans les populations noires, ceci conduit à une surévaluation de la capacité pulmonaire totale (CPT), du VEMS et de la CVF d'environ 12 % et à une surévaluation de

la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR) d'environ 7 % [5]. Deux publications récentes recommandent également un coefficient d'ajustement de 0,94 pour les populations asiatiques vivant aux États-Unis [13, 14]. Il importe de souligner qu'on ne doit pas appliquer de tels coefficients d'ajustement au rapport VEMS/CVF ni au rapport VEMS/capacité vitale (CV). Enfin, l'utilisation de la taille en position assise ne rend pas pleinement compte des variations dues aux différences ethniques dans les grandeurs fonctionnelles respiratoires [15]. En tout état de cause, si un coefficient d'ajustement en fonction du groupe ethnique est utilisé, sa valeur doit être mentionnée dans le rapport.

Le choix du jeu d'équations de référence peut influencer les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires [16, 17]. À cet égard, il existe des recommandations, quant à la manière, pour un laboratoire, de choisir les équations de référence appropriées en les appliquant à des mesures effectuées « localement » au sein d'un échantillon représentatif de sujets sains.

La formule de référence qui convient le mieux pour un laboratoire donné est celle qui donne la somme des valeurs résiduelles la plus proche de zéro (c'est-à-dire, valeur observée – valeur prédite calculée pour chaque adulte, ou bien, valeur logarithmique observée – valeur logarithmique prédite pour chaque sujet dans la tranche d'âge pédiatrique) [7]. Toutefois, en ce qui concerne la spirométrie, un nombre de sujets relativement important ( $n = 100$ ) est nécessaire pour éliminer toute différence significative entre les formules de références publiées et les valeurs observées dans la population locale [18]. Ceci peut rendre cette recommandation difficilement applicable dans de nombreux laboratoires.

Il faut éviter d'extrapoler l'utilisation d'une équation de référence au-delà des limites de taille et d'âge de la population à partir de laquelle elle a été établie [7]. Si on y est obligé parce que l'âge ou la taille d'un patient est effectivement en dehors des limites relevées dans la population de référence, le compte rendu doit mentionner qu'une extrapolation a été faite.

Les publications concernant les équations de référence doivent définir explicitement les limites inférieures et supérieures de la gamme normale ou permettre à l'utilisateur de calculer une limite inférieure [5]. Pour chaque grandeur fonctionnelle respiratoire, les valeurs inférieures au 5<sup>e</sup> percentile de la distribution observée dans la population de référence sont considérées comme inférieures à la limite inférieure de la gamme normale [5]. Si les valeurs de référence obéissent à une distribution normale, le 5<sup>e</sup> percentile inférieur peut être considéré comme égal à l'intervalle de confiance à 95 %. Si la distribution est asymétrique, la limite inférieure doit être estimée à l'aide d'une technique non paramétrique. La pratique qui consiste à utiliser 80 % de la valeur prédite comme valeur fixe pour déterminer la limite inférieure de la normale peut être acceptable chez les enfants mais peut conduire, chez l'adulte, à d'importantes erreurs d'interprétation [5]. La pratique qui consiste à utiliser 0,70 comme limite inférieure de la gamme

normale du rapport VEMS/CVF conduit à un nombre significatif de faux-positifs chez les hommes > 40 ans et chez les femmes > 50 ans [12] ainsi qu'au risque de diagnostic par excès de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez des personnes âgées asymptomatiques n'ayant jamais fumé [19]. Par ailleurs, il convient également d'envisager, dans les mêmes termes, la question de la limite supérieure de la gamme lorsque la grandeur considérée peut être pathologique si elle est trop élevée (et pas seulement trop basse). Parmi ces variables, on peut citer la CPT, le rapport VR/CPT et la  $DL_{CO}$ .

Les progrès technologiques des appareils d'exploration fonctionnelle respiratoire et de leurs corollaires électroniques et informatiques permettent de recourir à des modèles mathématiques de plus en plus sophistiqués pour décrire la fonction respiratoire. Par ailleurs, les caractéristiques des populations de sujets dits « normaux » évoluent en fonction des modifications de l'alimentation, de l'état de santé général, de l'environnement, et d'autres facteurs encore (« effet cohorte »). Pour ces raisons d'ordre très différent, il faut envisager d'actualiser régulièrement les équations de référence (tous les 10 ans par exemple).

Les fabricants d'appareils d'exploration fonctionnelle respiratoire doivent mettre à la disposition des utilisateurs des logiciels leur permettant de choisir parmi un ensemble de jeux d'équations de référence, conçus pour intégrer facilement d'éventuelles nouvelles équations. Chaque compte-rendu d'exploration fonctionnelle respiratoire doit mentionner les valeurs de référence utilisées, et préciser le nom du premier auteur (ou de l'organisation) ayant recueilli ces valeurs et la date de publication.

## Spirométrie

La Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA) [8, 20] et l'ATS [5, 21] ont publié une liste très complète d'équations de référence disponibles pour la spirométrie. Au cours des dix dernières années, des études complémentaires ont établi des valeurs de référence pour divers groupes ethniques et différentes tranches d'âge [12, 14, 17, 22, 23].

Les équations de référence pour la spirométrie sont généralement issues d'enquêtes transversales et sont donc l'objet d'un « effet cohorte ». Rares sont les publications portant sur des études longitudinales, couvrant des tranches d'âges allant de l'enfance à la vieillesse [24-26]. De plus, il existe un nombre limité d'équations prédictives des volumes et débits sur des tranches d'âges étendues [27, 28]. Le *tableau I* donne une liste d'équations de référence publiées de 1995 à août 2004. Il a été constitué à partir des connaissances des participants au groupe de travail et d'une interrogation « Medline » utilisant les mots clés « formules de référence » et « spirométrie » (*tableau I*). L'objectif de son intégration à ce document est de valoriser les efforts consacrés, de par le monde, à l'établissement d'équations de référence pour les grandeurs fonctionnelles respiratoires.

**Tableau I.**

Résultats d'une recherche sur Medline en utilisant les mots clés « reference equations » et « spirometry ».

Premier auteur	Année	Pays/région/objet de l'étude	Revue
Kotaniemi	2004	Finlande : adultes	<i>Int J Circumpolar Health</i> 2004 ; 63 : 129-139.
Subbarao	2004	Canada : comparaison de références	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2004 ; 37 : 515-22.
Falaschetti	2004	Angleterre : formules de prévision issues d'une enquête sanitaire	<i>Eur Respir J</i> 2004 ; 23 : 456-63.
Botsis	2003	Grèce : réseaux neuronaux pour la prévision de valeurs de référence spirométriques chez les personnes âgées.	<i>Med Inform Internet Med</i> 2003 ; 28 : 299-309.
Ben saad	2003	Tunisie : capacité vitale et débits expiratoires de pointe chez les personnes âgées.	<i>Rev Mal Respir</i> 2003 ; 20 : 521-30 (en français).
Mustajbegovic	2003	Croatie : comparaison avec les valeurs de référence européennes	<i>Croat Med J</i> 2003 ; 44 : 614-7.
Perez-padilla	2003	Mexique : comparaison avec les enfants américains d'origine mexicaine	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003 ; 35 : 177-83.
Torres	2003	Brésil : taille et envergure des bras chez les enfants	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003 ; 36 : 202-8.
Golshan	2003	Iran	<i>Eur Respir J</i> 2003 ; 22 : 529-34.
Mohamed	2002	Italie	<i>Lung</i> 2002 ; 180 : 149-59.
Boskabady	2002	Iran	<i>Respiration</i> 2002 ; 69 : 320-6.
Havryk	2002	Sherpas de l'Himalaya	<i>Respir Physiol Neurobiol</i> 2002 ; 132 : 223.
Dejsomritrutai	2002	Thaïlande	<i>Respirology</i> 2002 ; 7 : 123-7.
Langhammer	2001	Norvège	<i>Eur Respir J</i> 2001 ; 18 : 770-9.
Milivojevic-poleksic	2001	Iles Pacifiques	<i>Respirology</i> 2001 ; 6 : 247-53.
Marion	2001	États-Unis : amérindiens	<i>Chest</i> 2001 ; 120 : 489-95.
Kivastik	2001	Estonie : enfants d'âge scolaire	<i>Clin Physiol</i> 2001 ; 21 : 490-7.
Manzke	2001	Allemagne : enfants âgés entre 6 et 16 ans. Valeurs issues de « normes hospitalières »	<i>Eur J Pediatr</i> 2001 ; 160 : 300-6.
Perez-padilla	2001	Mexique : Travailleurs mexicains	<i>Salud Publica Mex</i> 2001 ; 43 : 113-21 (en espagnol).
Pistelli	2000	Italie	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000 ; 161 : 899-905.
Vijayan	2000	Inde : enfants d'Inde du Sud	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 2000 ; 42 : 147-56.
Baltopoulos	2000	Grèce : personnes âgées en Grèce	<i>Lung</i> 2000 ; 178 : 201-12.
Ip	2000	Enfants et adolescents chinois à Hong Kong	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000 ; 162 : 424-9.
Dejsomritrutai	2000	Thaïlande	<i>J Med Assoc Thai</i> 2000 ; 83 : 457-66.
Quadrelli	1999	Italie	<i>Respir Med</i> 1999 ; 93 : 523-35.
Morato rodriguez	1999	Espagne : enfants de la Communauté autonome basque	<i>An Esp Pediatr</i> 1999 ; 51 : 17-21 (en espagnol).
Crapo	1999	Comparaison entre les populations mongoles et caucasiennes	<i>Eur Respir J</i> 1999 ; 13 : 606-9.
Hankinson	1999	États-Unis : échantillon de population âgée de 8 à 80 ans (NHANES III)	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1999 ; 159 : 179-87.
Baur	1999	Allemagne : comparaison des valeurs de référence de la fonction respiratoire	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999 ; 72 : 69-83.
Mcdonnell	1998	États-Unis : personnes âgées	<i>Respir Med</i> 1998 ; 92 : 914-21.
Martin	1998	Canada : Québec	<i>Rev Mal Respir</i> 1998 ; 15 : 781-8 (en français).
Castellsague	1998	ECRHS : Populations européennes	<i>Respir Med</i> 1998 ; 92 : 401-7.
Roca	1998	ECRHS : validation	<i>Eur Respir J</i> 1998 ; 11 : 1354-62.
Pan	1997	Chine : Taiwan	<i>Chin J Physiol</i> 1997 ; 40 : 165-74.
Rajkappor	1997	Inde ; enfants d'âge scolaire	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997 ; 39 : 97-105.
Luttmann	1997	Allemagne : proposants âgés entre 7 et 18 ans	<i>Pneumologie</i> 1997 ; 51 : 47-54 (en allemand).
Chin	1997	Singapour : adultes non fumeurs	<i>Respirology</i> 1997 ; 2 : 143-9
Oyarzun	1996	Chili	<i>Rev Med Chil</i> 1996 ; 124 : 1365-7 (en espagnol).
Gutierrez	1996	Populations chiliennes : enfants de > 5 ans	<i>Rev Med Chil</i> 1996 ; 124 : 1295-306 (en espagnol).
Enright	1996	États-Unis : personnes âgées de race noire	<i>Chest</i> 1996 ; 110 : 1416-24.

Premier auteur	Année	Pays/région/objet de l'étude	Revue
Diez-herranz	1996	Comparaison entre les valeurs de référence recommandées par les sociétés de pneumologie espagnoles et européennes	<i>Arch Bronconeumol</i> 1996 ; 32 : 459-62 (en espagnol).
Louw	1996	Sud-africains de sexe masculin (valeurs normatives)	<i>S Afr Med J</i> 1996 ; 86 : 814-9.
Parma	1996	Italiens de sexe masculin âgés entre 7 et 18 ans	<i>Eur J Epidemiol</i> 1996 ; 12 : 263-77.
Giri	1996	Bhoutan	<i>J Assoc Physicians India</i> 1996 ; 44 : 320-2.
Brandli	1996	Population adulte suisse	<i>Thorax</i> 1996 ; 51 : 277-83.
Sharp	1996	Américains d'origine japonaise de sexe masculin âgés entre 71 et 90 ans	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1996 ; 153 : 805-11.
Quintero	1996	Travailleurs nicaraguayens de sexe masculin en bonne santé	<i>Am J Ind Med</i> 1996 ; 29 : 41-8.
Enright	1995	États-Unis : hommes et femmes du Minnesota âgés entre 65 et 85 ans , en bonne santé	<i>Chest</i> 1995 ; 108 : 663-9.
Sirotkovic	1995	Croatie : enfants dalmates d'âge scolaire	<i>Monaldi Arch Chest Dis</i> 1995 ; 50 : 258-63.
Gore	1995	Australie : adultes sains n'ayant jamais fumé	<i>Eur Respir J</i> 1995 ; 8 : 773-82.
Quanjer	1995	Enfants et adolescents européens de race blanche	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995 ; 19 : 135-42.
Dufetel	1995	Togo : enfants et adolescents sénégalais de race noire	<i>Rev Mal Respir</i> 1995 ; 12 : 135-43 (en français).
Fulton	1995	États-Unis : VMM chez les adolescentes afro-américaines	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995 ; 20 : 225-33.

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; ECRHS : European Community Respiratory Health Survey ; VMM : ventilation maximale minute.

Aux États-Unis, pour les patients âgés de 8 ans à 80 ans , il est recommandé d'utiliser les équations de référence développées par le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III pour chaque groupe ethnique [12]. Pour les enfants de moins de 8 ans , il est recommandé d'utiliser les formules de Wang *et al.* [29]. D'autres formules de référence peuvent être utilisées s'il existe des raisons valables de le faire. En Europe, les équations de référence combinées publiées par la CECA en 1983 et actualisées dans les recommandations de l'ERS de 1993 [8] sont souvent utilisées pour les personnes âgées de 18 à 70 ans dont la taille est comprise entre 155 et 195 cm pour les hommes et 145 et 180 cm pour les femmes, et celles de Quanjer *et al.* [30] pour les enfants. À l'heure actuelle, le groupe de travail ne recommande pas un jeu particulier d'équations pour l'Europe mais encourage vivement la mise en place d'une nouvelle étude à l'échelon européen dans le but d'actualiser les équations de référence en vigueur.

### Volumes pulmonaires

Le volume pulmonaire dépend de la taille corporelle, qui, mesurée en position debout, contribue le plus fortement à sa variance.

La fonction respiratoire augmente linéairement avec l'âge jusqu'à environ 10 ans pour les filles et 12 ans pour les garçons. Au moment de la poussée de croissance, le développement du poumon accuse un retard par rapport à l'augmentation de la taille, et il existe un décalage dans la relation entre le volume pulmonaire et la taille pendant l'adolescence [31, 32]. Chez les garçons, entre l'âge de 12,5 et 18 ans , le pic

de croissance en taille est atteint environ un an avant le pic de croissance en poids et précède d'environ un an et demi le pic de croissance de la CVF et celui du DEM<sub>50% CV</sub>. Pour les filles, le rythme de croissance de tous les indices spirométriques diminue dans la même tranche d'âge. L'utilisation de simples relations allométriques entre la taille et le volume pulmonaire ne permet donc pas de décrire de façon fiable la croissance pendant une période aussi complexe que celle de l'adolescence. En effet, elle fait surestimer les volumes chez les sujets les plus jeunes de la tranche d'âge, et les fait sous-estimer chez les adolescents les plus âgés. De plus, pour une taille donnée, les garçons ont des valeurs spirométriques plus élevées que les filles et les personnes de race blanche ont des valeurs plus élevées que celles de race noire. Malgré ces restrictions, l'utilisation de courbes permettant de suivre le développement de la fonction respiratoire en fonction de l'évolution de la taille et tenant compte du groupe ethnique et du sexe facilite le suivi et l'évaluation de mesures répétées de la fonction respiratoire chez un enfant donné [29]. Les caractéristiques des populations de référence et des équations de régression utilisées pour les enfants et les adolescents ont été résumées par Quanjer *et al.* [30]. Les équations de référence pour les volumes pulmonaires sont, le plus souvent, dérivées d'échantillons de population relativement restreints (< 200 enfants) et concernent la tranche d'âge allant de 6 à 12 ans , à un moment où la croissance et les modifications dues au développement sont extrêmement rapides. Relativement peu d'études prennent en compte les modifications décrites ci-dessus lors de la puberté. La plupart des équations de références proposées pour les enfants ont été établies à partir de populations de race blanche.

Un atelier organisé par l'ATS sur la mesure des volumes pulmonaires [7] a examiné les valeurs de référence publiées pour les nourrissons, les enfants en âge pré-scolaire, scolaire, les adolescents et les adultes en formulant des recommandations pour la sélection de ces valeurs, le mode d'expression des résultats, la mesure des variables auxiliaires et l'organisation des études futures à envisager.

Les raisons des différences spirométriques liées à l'appartenance ethnique sont mal établies [33-36]. Elles peuvent tenir, au moins en partie, à une différence de longueur du tronc par rapport à la stature mais on peut aussi envisager le rôle de différences de masse maigre, de dimensions du thorax et de force des muscles respiratoires. Dans les populations noires, les valeurs de référence pour le VR, la CV et la CPT sont en moyenne 12 % inférieures à celles des populations blanches [35] ; cette différence pourrait être moins marquée chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes [6]. Les valeurs de référence des volumes pulmonaires absolus chez les adultes de race asiatique sont généralement inférieures à celles des adultes de race blanche, mais l'ampleur de ces différences est encore mal définie et cette différence peut se trouver atténuée chez les asiatiques ayant reçu une alimentation « occidentale » pendant l'enfance [37]. En l'absence de données plus précises, on peut envisager

d'utiliser les mêmes coefficients de correction pour les enfants de race noire et asiatique que ceux recommandés pour les adultes [7].

D'après le document publié par l'ATS en 1991 [5], aucun coefficient de correction en fonction du groupe ethnique n'est utilisé pour la CPT ou le VR pour les personnes d'origine hispanique vivant en Amérique du Nord ou pour les Amérindiens. En ce qui concerne les Afro-Américains, les Américains d'origine asiatique et du continent Indien, on utilise un coefficient de correction de 0,88 pour la CPT et la CRF, et de 0,93 pour le VR afin de tenir compte de l'origine ethnique. Aucun facteur de correction en fonction de l'origine ethnique ne doit être utilisé pour le rapport VR/CPT.

Le *tableau II* récapitule les études portant sur des équations de référence publiées de 1993 à août 2004. Il a été constitué à partir des connaissances des participants au groupe de travail et d'une interrogation « Medline » utilisant les mots clés « équations de référence » et « volumes pulmonaires ». L'objectif de son intégration à ce document est de valoriser les efforts consacrés, de par le monde, à l'établissement d'équations de référence pour les grandeurs fonctionnelles respiratoires.

Aux États-Unis et en Europe, un grand nombre de laboratoires utilisent les équations de référence qui ont été recomman-

**Tableau II.**

Résultats d'une recherche sur Medline en utilisant les mots clés « référence équations » et « longs volumes ».

Premier auteur	Année	Pays/région/objet de l'étude	Revue
Torres	2003	Brésil : taille et envergure des bras dans une population d'enfants	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003 ; 36 : 202-8.
Verma	2003	Inde : statistiques dimensionnelles pour l'estimation des volumes pulmonaires chez les enfants et les adolescents.	<i>Anthropol Anz</i> 2003 ; 61 : 79-84.
Neve	2002	France : puberté et indices de volume thoracique.	<i>Eur Respir J</i> 2002 ; 20 : 1292-8.
Zheng	2002	Chine : enquête sur l'application clinique	<i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 2002 ; 25 : 69-73 (en chinois).
Manzke	2001	Allemagne : enfants âgés entre 6 et 16 ans. Valeurs issues de « normes hospitalières »	<i>Eur J Pediatr</i> 2001 ; 160 : 300-6.
Cotes	2001	Travailleurs au Royaume Uni : IMC	<i>Thorax</i> 2001 ; 56 : 839-44.
Ip	2000	Enfants et adolescents chinois à Hong Kong	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000 ; 162 : 424-9.
Neder	1999	Brésil	<i>Braz J Med Biol Res</i> 1999 ; 32 : 729-37.
Baur	1999	Allemagne : comparaison des valeurs de référence de la fonction respiratoire	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999 ; 72 : 69-83.
Cordero	1999	Population latine de descendance espagnole	<i>Respiration</i> 1999 ; 66 : 242-50.
Roca	1998	Espagne	<i>Respir Med</i> 1998 ; 92 : 454-60.
Corzo-alvarez	1998	Hommes non fumeurs sains à Maracaibo, Venezuela	<i>Invest Clin</i> 1998 ; 39 : 3-17 (en espagnol).
Mahajan	1997	Femmes en bonne santé de l'état d'Haryana	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997 ; 39 : 163-71.
Chin	1997	Singapour ; adultes non fumeurs	<i>Respirology</i> 1997 ; 2 : 143-9.
Mccoy	1995	États-Unis : nourrissons normaux	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995 ; 19 : 282-90.
Rosenthal	1993	Royaume Uni : volumes gazeux mesurés par pléthysmographie corporelle chez des enfants scolarisés pré-pubères et pubères à Londres	<i>Thorax</i> 1993 ; 48 : 803-8.

dées en 1995 par le groupe de travail conjoint de l'ATS/ERS [7] ou celles qui ont été recommandées par la CECA pour mesurer la CPT, la CRF et le VR [8, 20].

### Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

Le choix des valeurs de référence pour la  $DL_{CO}$  pose davantage de problèmes que celui des valeurs de référence spirométriques parce que les différences entre les laboratoires sont beaucoup plus importantes [38, 39]. Certaines de ces différences peuvent être attribuées à la méthode de calcul de la  $DL_{CO}$  et à la méthode d'ajustement en fonction de la concentration d'hémoglobine, de la carboxyhémoglobémie et de l'altitude. Les responsables de laboratoires d'exploration fonctionnelle respiratoire doivent s'attacher à choisir des valeurs de référence qui correspondent aux valeurs relevées localement chez des sujets normaux. Idéalement, chaque laboratoire devrait mesurer la  $DL_{CO}$  au sein d'un échantillon de sujets sains et comparer ces résultats avec ceux fournis par différentes formules de référence. Au minimum, un responsable de laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire doit se poser des questions en présence d'un nombre important de discordances entre les interprétations de la  $DL_{CO}$  rendues par son laboratoire et la réalité clinique. Ceci peut indiquer que les valeurs de référence utilisées sont inappropriées ou que les mesures de la  $DL_{CO}$  sont erronées.

Les valeurs de référence du volume alvéolaire (VA), du volume inspiré (VI), de la  $DL_{CO}$  et du coefficient de transfert

du monoxyde de carbone ( $K_{CO}$ ) doivent provenir de la même source. Étant donné que la  $DL_{CO}$  et le  $K_{CO}$  peuvent être diversement affectés par des facteurs décrits dans de précédents articles de cette série [4], il convient de mentionner les paramètres qui ont été éventuellement utilisés pour ajuster les valeurs de référence (par exemple : le VA, la concentration d'hémoglobine et de carboxyhémoglobine et l'altitude).

Le *tableau III* récapitule les études portant sur des équations de référence publiées de 1995 à août 2004. Il a été constitué à partir des connaissances des participants au groupe de travail et d'une interrogation « Medline » utilisant les mots clés « équations de référence » et « capacité de diffusion » ou « diffusion ». L'objectif de son intégration à ce document est de valoriser les efforts consacrés, de par le monde, à l'établissement d'équations de référence pour les grandeurs fonctionnelles respiratoires.

Une équation de référence « récapitulative » unique a été proposée par l'ERS [38] et l'ATS [39].

Pour le moment, il est toutefois impossible de recommander un jeu d'équations unique pour la détermination de la  $DL_{CO}$  à cause de la variabilité relativement importante observée entre les laboratoires. Les équations les plus fréquemment utilisées semblent être celles proposées dans le document publié par l'ERS en 1993 [38] ainsi que celles de Crapo et Morris [40]. En Europe, on utilise également les équations de Cotes et coll. [41], Paoletti et coll. [42] et de Roca et coll. [43].

**Tableau III.**

Résultat d'une recherche sur Medline en utilisant les mots clés « formules de référence » et « capacité de diffusion » ou « diffusion ».

Premier auteur	Année	Pays/région/objet de l'étude	Revue
Neve	2002	France : puberté et indice de volume thoracique	<i>Eur Respir J</i> 2002 ; 20 : 1292-8.
Zheng	2002	Chine : étude d'application clinique	<i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 2002 ; 25 : 69-73.
Zanen	2001	Pays Bas : capacité de diffusion de la membrane alvéolaire et volume de sang capillaire pulmonaire	<i>Eur Respir J</i> 2001 ; 18 : 764-9.
Cotes	2001	Travailleurs du Royaume Uni : IMC	<i>Thorax</i> 2001 ; 56 : 839-44.
Hughes	2001	Royaume Uni : $K_{CO}$ (TL/VA)	<i>Eur Respir J</i> 2001 ; 17 : 168-74.
Johnson	2000	États-Unis : correction du VA pour la $DL_{CO}$ et le $K_{CO}$	<i>Respir Med</i> 2000 ; 94 : 28-37.
Neder	1999	Brésil	<i>Braz J Med Biol Res</i> 1999 ; 32 : 729-37.
Baur	1999	Allemagne : comparaison de valeurs de référence de la fonction respiratoire	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999 ; 72 : 69-83.
Martin	1998	Canada/Québec	<i>Rev Mal Respir</i> 1998 ; 15 : 781-8 (French).
Mahajan	1997	Inde : femmes en bonne santé dans l'état d'Haryana	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997 ; 39 : 163-71.
Chin	1997	Singapour : adultes non fumeurs	<i>Respirology</i> 1997 ; 2 : 143-9.
Guenard	1996	France : sujets âgés	<i>Eur Respir J</i> 1996 ; 9 : 2573-7.
Collard	1996	Belgique : apnée obstructive du sommeil et obésité	<i>Chest</i> 1996 ; 110 : 1189-93.
Chinn	1996	Royaume-Uni : travailleurs normalisés en fonction du volume alvéolaire	<i>Eur Respir J</i> 1996 ; 9 : 1269-77.
Stam	1996	Pays-Bas : réduction du volume alvéolaire chez des enfants	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1996 ; 21 : 84-9.

$K_{CO}$  : coefficient de transfert du monoxyde de carbone ; TL : facteur de transfert du poumon ; VA : volume alvéolaire ;  $DL_{CO}$  : capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

Le *tableau IV* présente un résumé des valeurs de référence utilisées de façon générale pour évaluer la spirométrie, les volumes pulmonaires et la capacité de diffusion.

## Les différents types d'anomalies respiratoires

### Généralités

L'interprétation des EFR doit être claire, concise et livrer des informations utiles. On ne peut se contenter d'une énumération des valeurs qui sont dans la gamme normale et de celles qui en sortent. Idéalement, il convient d'appliquer à l'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires les principes généraux de la prise de décision clinique [44], selon lesquels la probabilité post-test d'une maladie est estimée après avoir pris en considération sa probabilité pré-test, la qualité des résultats, l'impact délétère d'éventuels faux positifs ou faux négatifs et, enfin, les résultats eux-mêmes après les avoir comparés avec les valeurs de référence. Il est, cependant, souvent impossible d'appliquer ce principe car bon nombre de tests, sinon la plupart, sont interprétés sans tenir compte du contexte clinique. Afin de remédier à cette situation, il serait utile, à

chaque fois que cela est possible, de demander au médecin prescrivant les tests de formuler avec précision la question à laquelle il attend que les explorations fonctionnelles l'aident à répondre. En l'absence d'information médicale, il convient de demander au patient s'il connaît le motif des explorations, avant de procéder à celles-ci. Dans le même esprit, il est utile de noter la présence d'éventuels symptômes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée, respiration sifflante...), le tabagisme, la nature du traitement en cours et, si celui-ci comporte des bronchodilatateurs, le moment précis de la dernière prise.

L'interprétation sera d'autant plus fiable que le médecin qui l'effectue pourra prendre en compte un diagnostic clinique, des documents d'imagerie thoracique, les dernières valeurs en date de l'hémoglobinémie, et toute indication d'une éventuelle pathologie sous-jacente, en particulier neuromusculaire ou des voies aériennes supérieures.

### Syndromes obstructifs

Un syndrome obstructif est une réduction disproportionnée du débit expiratoire maximal par rapport au volume maximum (soit la CV) qui peut être mobilisé [45-47]. Ce phénomène procède d'une réduction anormale du calibre de la lumière des voies aériennes lors d'une expiration forcée, et

**Tableau IV.**

Résumé des méthodes d'utilisation des valeurs de référence.

<b>Valeurs de référence</b>	
<b>Généralités</b>	Les valeurs de référence doivent être issues de sujets « sains » ou « normaux » ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques (sexe, âge et taille) et ethniques que le patient testé. La taille et le poids doivent être mesurés pour chaque patient au moment des tests. Dans la mesure du possible, tous les paramètres doivent provenir de la même source de référence. Lors de la comparaison des formules de référence choisies avec les mesures effectuées sur un échantillon de sujets sains dans un laboratoire, il est conseillé de choisir l'équation de référence qui donne la somme des valeurs résiduelles la plus proche de zéro (c'est-à-dire, valeur observée – valeur prédite calculée pour chaque adulte ou valeur logarithmique observée – valeur logarithmique prédite pour chaque sujet dans la tranche d'âge pédiatrique). Lorsqu'on utilise un jeu d'équations de référence, on doit éviter toute extrapolation de la taille et de l'âge des sujets étudiés. Pour chaque grandeur fonctionnelle respiratoire, les valeurs inférieures au 5 <sup>e</sup> percentile de la distribution de fréquence des valeurs mesurées dans la population de référence sont considérées comme étant situées au-dessous de la limite inférieure de la gamme normale attendue.
<b>Spirométrie</b>	Aux États-Unis, pour les patients âgés entre 8 ans et 80 ans, il est recommandé d'utiliser les formules de référence NHANES III de 1999 développées pour chaque groupe ethnique et les formules de WANG <i>et al</i> [29] pour les enfants de moins de 8 ans. En Europe, les formules de référence combinées de la CECA publiées en 1993 [8] sont souvent utilisées pour les personnes âgées de 18 à 70 ans et celles de Quanjer <i>et al.</i> [30] pour les enfants. À l'heure actuelle, aucune recommandation n'est formulée quant à un jeu particulier d'équations en Europe. La mise en place d'une nouvelle étude ayant pour but d'actualiser les formules de référence de la fonction respiratoire devrait être envisagée à l'échelon Européen. Le <i>tableau I</i> récapitule les études concernant des équations de référence publiées entre 1995 et août 2004.
<b>Volumes pulmonaires</b>	Aucune recommandation n'est formulée quant au choix d'un jeu particulier d'équations. Dans la pratique aux États-Unis et en Europe, un grand nombre de laboratoires utilisent pour la CPT, la CRF et le VR les équations recommandées par l'atelier ATS/ERS de 1995 [7] ou celles recommandées par la CECA et actualisées en 1993 [8]. Le <i>tableau II</i> récapitule les études concernant des équations de référence publiées entre 1993 et août 2004.
<b>Capacité de diffusion</b>	Aucune recommandation n'est formulée quant au choix d'un jeu particulier d'équations. Les équations les plus fréquemment utilisées semblent être celles établies par la CECA en 1993 [38] ainsi que celles de Crapo et Morris [40]. En Europe, les équations de Cotes <i>et al.</i> [41], Paoletti <i>et al.</i> [42] et de Roca <i>et al.</i> sont également utilisées. Le <i>tableau III</i> récapitule les études concernant des équations de référence publiées entre 1995 et août 2004.

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; CECA : Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier ; CPT : Capacité pulmonaire totale ; CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle ; VR : Volume résiduel ; ATS : American Thoracic Society ; ERS : European Respiratory Society.



sa présence est attestée par une valeur du VEMS/CV inférieure au 5<sup>e</sup> percentile de la valeur de référence. La *figure 1a* en montre un exemple typique.

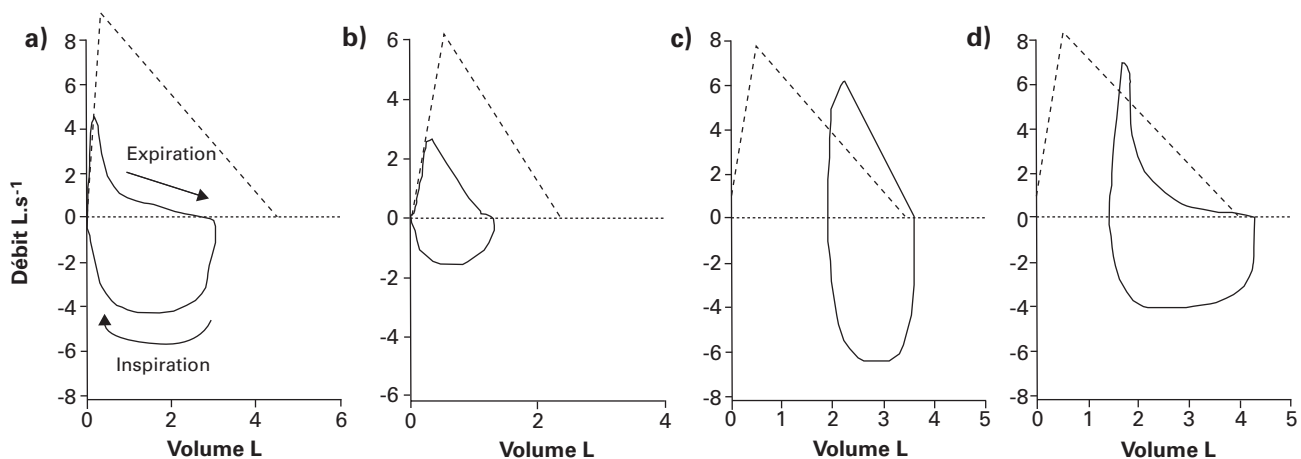
On considère que le signe le plus précoce d'une obstruction de l'écoulement de l'air dans les voies aériennes de petit calibre est une diminution du débit expiratoire au niveau de la partie terminale du spirogramme, alors même que sa partie initiale est non ou très peu modifiée [45-47]. Ceci est particulièrement visible sur la courbe débit-volume qui devient concave vers le haut. Quantitativement, cette obstruction distale se traduit par une réduction disproportionnée (par rapport à la réduction du VEMS) du débit instantané mesuré après 75 % de la CVF a été expiré ( $DEM_{75\%CV}$ ) ou du débit expiratoire moyen entre 25 et 75 % de la CV. Toutefois, chez un patient donné, la réduction des débits moyens n'est pas en soi pathognomonique d'une maladie des voies aériennes de petit calibre [48].

Au fur et à mesure de l'aggravation de la maladie obstructive (et/ou de l'atteinte progressive des voies aériennes centrales) la réduction des débits expiratoires porte sur les segments de plus en plus proximaux du spirogramme, jusqu'à amputer le VEMS.

En présence d'un rapport VEMS/CVF normal ou quasi normal, on doit être particulièrement vigilant si l'on constate une diminution concomitante du VEMS et de la CVF. Cette situation témoigne fréquemment de l'impossibilité du patient à effectuer une inspiration ou une expiration complète. Ce phénomène peut aussi s'observer lorsque le débit est

si faible que le sujet ne peut expirer pendant suffisamment longtemps pour vider son poumon jusqu'au VR. Dans ce cas, la courbe débit-volume adopte en général une forme concave vers la fin de la manœuvre. La CPT sera normale et le  $DEM_{75}$  sera bas. Une estimation plus correcte du rapport VEMS/CV pourra alors être obtenue par une mesure de la CV lente (inspiratoire et expiratoire). Une autre raison pouvant expliquer ce phénomène est le collapsus des voies aériennes de petit calibre de façon hétérogène dans certains territoires, dès la phase précoce de l'expiration [8, 49-52]. Dans ces conditions, la CPT peut être normale, mais le VR est habituellement augmenté. Un exemple de ce phénomène est donné par la *figure 1b*. Lorsque ces caractéristiques sont observées chez un patient effectuant un effort maximal soutenu, il peut être utile de répéter la spirométrie après inhalation d'un bronchodilatateur. Une amélioration significative du VEMS, de la CVF ou des deux, suggère alors la présence d'une obstruction réversible.

Sauf dans ces circonstances inhabituelles, il n'est pas obligatoire de mesurer le volume pulmonaire pour identifier un syndrome obstructif. Cependant, cette mesure peut s'avérer utile pour déceler une maladie sous-jacente et en évaluer les conséquences sur le plan fonctionnel. Une augmentation de la CPT ou du rapport VR/CPT jusqu'à des valeurs dépassant les limites supérieures de la variabilité naturelle, par exemple, peut évoquer un emphysème, un asthme bronchique ou d'autres types de syndromes obstructifs [47] et donner aussi une indication du degré de distension pulmonaire.



**Fig. 1.**

a, b) Exemples d'anomalies obstructives respiratoires avec a) un rapport VEMS/CV faible où VEMS (volume expiré maximal pendant la première seconde) = 38 % ; VEMS/CV (capacité vitale) = 46 % ; DEP (débit expiratoire de pointe) = 48 % ; CPT (capacité pulmonaire totale) = 101 % ou b) un rapport VEMS/CV normal (VEMS = 57 % ; VEMS/CV = 73 % ; DEP = 43 % ; CPT = 96 %). Dans les deux cas, la CPT est normale et les débits sont au-dessous des valeurs attendues sur toute la gamme du volume. c) Exemple d'une anomalie restrictive typique (VEMS = 66 % ; VEMS/CV = 80 % ; DEP = 79 % ; CPT = 62 %). La CPT est faible et le débit est supérieur à la valeur attendue à un volume donné. d) Exemple d'une anomalie mixte typique caractérisée par une CPT faible et un rapport VEMS/CV faible (VEMS = 64 % ; VEMS /CV = 64 % ; DEP = 82 % ; CPT = 72 %).

----- : courbes débit-volume de référence ; \_\_\_\_\_ : courbes de débit-volume inspiratoires et expiratoires observées (comme indiqué dans la figure a)).

En pratique clinique, la mesure de la résistance au débit d'air est rarement utilisée pour identifier un syndrome obstructif. Elle est plus sensible dans la détection d'un rétrécissement des voies aériennes extrathoraciques ou des voies aériennes de gros calibre que dans celle d'un rétrécissement des voies aériennes intrathoraciques plus périphériques [47]. Elle peut cependant être utile chez les patients qui sont incapables d'exécuter une manœuvre expiratoire maximale forcée.

### Syndromes restrictifs

Un syndrome restrictif est caractérisé par une réduction de la CPT au dessous du 5<sup>e</sup> percentile de la valeur de référence, d'une part, avec un rapport VEMS/CV normal, d'autre part. La *figure 1c* en donne un exemple. On peut suspecter un syndrome restrictif si la CV est diminuée, le rapport VEMS/CV augmenté (> 85-90 %) et si la courbe débit-volume est de forme convexe. Là encore, la présence d'une CV réduite et d'un rapport VEMS/CV normal ou même légèrement augmenté est souvent due à des efforts inspiratoires ou expiratoires sous-maximaux et/ou à une obstruction parcellaire des voies aériennes périphériques et la seule présence d'une CV diminuée ne prouve pas l'existence d'un syndrome restrictif. Celui-ci ne s'accompagne d'une diminution de la CPT que dans la moitié des cas environ [53, 54].

Le pneumothorax et l'emphysème bulleux non communicant sont des cas particuliers caractérisés par un rapport VEMS/CV et une CPT mesurés par pléthysmographie corporelle normaux mais de faibles valeurs de VEMS et de CV. Dans ces conditions, la CPT évaluée par des techniques de dilution gazeuse sera faible.

Un test en apnée (comme celui réalisé pour la mesure du volume alvéolaire lors d'une de la DL<sub>CO</sub>) ne permet pas d'affirmer un syndrome restrictif car ces mesures sous-esti-

ment systématiquement la CPT [55]. La sous-estimation est d'autant plus importante en présence d'une obstruction des voies aériennes supérieures et lorsque celle-ci s'aggrave. En présence d'une obstruction sévère, la CPT peut être sous-estimée d'une valeur pouvant atteindre 3 L [55, 56]. Une méthode qui permet d'ajuster le VA mesuré par la technique en apnée en fonction de l'obstruction des voies aériennes a fait l'objet d'une publication mais n'a pas encore été complètement validée [57].

### Syndromes mixtes

Un syndrome mixte est caractérisé par l'existence concomitante d'un syndrome obstructif et d'un syndrome restrictif et se définit physiologiquement par un VEMS/CV et une CPT situés au-dessous du 5<sup>e</sup> percentile de leurs valeurs de référence respectives. Étant donné que la CV peut être réduite dans des proportions comparables au cours du syndrome obstructif et du syndrome restrictif, il n'est pas possible de conclure à la présence d'une composante restrictive chez un patient atteint d'un syndrome obstructif sur la seule foi des mesures du VEMS et de la CV. Un exemple typique de cette situation est illustré par la *figure 1d*. Si le rapport VEMS/CV est faible et si la CV mesurée la plus élevée (CV mesurée avant ou après l'administration de broncho-dilatateurs ou VA mesuré au cours d'un test de DL<sub>CO</sub>) est au-dessous de la limite inférieure de la normale et qu'on ne dispose pas de mesure de la CPT par pléthysmographie corporelle, on pourra conclure que la CV est également réduite, probablement à cause de la distension, mais on ne pourra pas exclure la présence d'une restriction associée [58]. Par contre, si le rapport VEMS/CV est bas et que la CV est normale, on peut alors exclure la présence concomitante d'une restriction [53, 54].

Le *tableau V* résume les différents types de syndromes respiratoires et leur diagnostic.

**Tableau V.**  
Diagnostic des différents types d'anomalies fonctionnelles respiratoires.

Anomalie	Diagnostic
<b>Syndrome obstructif</b>	Rapport VEMS/CV < 5 <sup>e</sup> percentile de la valeur prédite. Si le volume pulmonaire est faible, une diminution du débit n'est pas pathognomonique d'une pathologie des voies aériennes de petit calibre chez un patient donné. Une diminution concomitante du VEMS et de la CV provient la plupart du temps d'un effort sub-optimal et n'est que rarement la résultante d'une obstruction des voies aériennes. La confirmation d'une obstruction peut être apportée par la mesure du volume pulmonaire. La mesure des volumes pulmonaires absolus peut aider à diagnostiquer un emphysème, un asthme bronchique ou une bronchite chronique. Elle peut aussi être utile pour évaluer la distension pulmonaire. Les mesures de la résistance à l'écoulement de l'air peuvent s'avérer utiles chez les patients qui ne peuvent réaliser les manœuvres de spirométrie.
<b>Syndrome restrictif</b>	CPT < 5 <sup>e</sup> percentile de la valeur prédite. Une CV réduite n'apporte pas la preuve de l'existence d'un syndrome restrictif. Elle peut cependant suggérer une atteinte restrictive si le rapport VEMS/CV est normal ou augmenté. Une CPT basse mesurée par un test en apnée ne doit pas être considérée comme la preuve d'un syndrome restrictif.
<b>Syndrome mixte</b>	VEMS/CV et CPT < 5 <sup>e</sup> percentile de la valeur prédite.

VEMS = volume expiré maximum pendant la première seconde ; CV = capacité vitale ; CPT = capacité pulmonaire totale.

## Commentaires sur l'interprétation des anomalies fonctionnelles respiratoires

La définition du syndrome obstructif donnée dans ce document est en accord avec la définition proposée en 1991 par l'ATS dans ses recommandations concernant l'interprétation des EFR [5] mais n'est pas conforme aux définitions suggérées par la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [59] ni aux recommandations conjointes de l'ATS et de l'ERS concernant la BPCO [60]. En effet le VEMS est considéré, ici, en fonction de la CV et non pas seulement en fonction de la CVF et la valeur limite pour parler d'anomalie du rapport VEMS/CV est considérée comme étant la valeur qui correspond au 5<sup>e</sup> percentile de la distribution normale et non pas une valeur fixe de 0,7. Le groupe de travail auteur du présent document est d'avis qu'il est préférable d'utiliser la CV plutôt que la CVF car le rapport VEMS/CV permet d'identifier avec précision un plus grand nombre de variantes du syndrome obstructif que ne permet le rapport VEMS/CVF. Ceci est dû au fait que la CVF est susceptible d'être influencée par les historiques du débit et du volume pulmonaire<sup>1</sup> [61]. Contrairement à ce qui se produit, si on utilise une valeur fixe de 0,7, l'utilisation du 5<sup>e</sup> percentile de la distribution normale comme limite inférieure de la normale du rapport VEMS/CV n'induit pas de surestimation de la fréquence de l'obstruction chez les personnes âgées n'ayant pas d'antécédents d'exposition à des particules ou des gaz nocifs [62].

En pratique clinique, une méthode simple et efficace consiste à considérer qu'une diminution des principales grandeurs spirométriques (VEMS, CV, VEMS/CV, CPT) au-dessous du 5<sup>e</sup> percentile est le signe d'une anomalie respiratoire. Toutefois, l'interprétation devient difficile lorsque tout ou partie des valeurs sont proches des limites supérieures ou inférieures de la normale. Dans ces cas, une interprétation trop littérale des résultats fonctionnels peut conduire à des conclusions erronées. Dans de telles circonstances, les auteurs du présent document recommandent de pratiquer des examens complémentaires si la situation clinique le justifie. Ces examens peuvent inclure un test de réponse à l'administration d'un bronchodilatateur, une mesure de la DL<sub>CO</sub>, une évaluation de l'échange gazeux, une mesure de la force des muscles respiratoires ou une épreuve d'effort.

La prudence est aussi de mise lorsqu'en présence d'une pathologie susceptible de conduire à un syndrome restrictif, la CPT est à la limite inférieure de la normale. Un exemple d'une telle situation est la résection chirurgicale pulmonaire.

Dans ce contexte, la présence du syndrome restrictif reste difficile à prouver uniquement sur la base d'une CPT exprimée en pourcentage de la valeur prédite si celle-ci reste au-dessus du 5<sup>e</sup> percentile de la valeur prédite, soit à cause d'une expansion pulmonaire postérieure à la chirurgie soit en raison d'une CPT élevée antérieurement à celle-ci. La même prudence s'impose lorsque des pathologies exerçant des effets opposés sur la CPT sont associées comme, par exemple, une atteinte pulmonaire interstitielle et un emphysème.

Bien que de nombreuses affections respiratoires soient associées à des profils fonctionnels particuliers, et que, réciproquement, certains profils fonctionnels puissent être évocateurs d'entités pathologiques, les explorations fonctionnelles respiratoires ne permettent pas, généralement, de porter un diagnostic de façon ferme et définitive. Quelle que soit l'exhaustivité des tests fonctionnels respiratoires réalisés chez un patient donné, l'interprétation doit rester prudente et factuelle, en évitant de formuler un diagnostic morbide.

La CV, le VEMS, le rapport VEMS/CV et la CPT sont les grandeurs qui doivent fonder toute interprétation correcte de la fonction respiratoire (fig. 2). Malgré un usage répandu, il est préférable d'utiliser, plutôt que la CVF, la valeur de CV disponible la plus élevée, quel qu'ait été son mode d'obtention (au cours d'une inspiration – CVI –, d'une expiration lente – CVL – ou d'une manœuvre d'expiration forcée – soit la CVF-). En effet, il est courant, en cas d'obstruction bronchique, que la CVF diminue davantage que la CVI ou la CVL [61]. Le VEM6 peut remplacer la CV à condition d'utiliser lors de l'interprétation une valeur adéquate pour la limite inférieure de la normale (cf. : équations de NHANES III) [12, 63]. Limiter l'interprétation initiale des spiogrammes à l'étude de la CV, du VEMS et du rapport VEMS/CV permet d'éviter de devoir analyser une multitude de mesures simultanément pour détecter d'éventuelles anomalies – une approche qui a pour effet de conduire à un nombre démesuré de résultats « anormaux », mêmes parmi les sujets les plus sains d'une population [64, 65]. À cet égard, une étude a démontré que lorsqu'un test donné est anormal dans 5 % des cas au sein d'une population réputée normale, le risque de rencontrer au moins un test anormal chez 251 sujets en bonne santé est de 10 % lorsque seuls le VEMS, la CVF et le rapport VEMS/CVF sont examinés et que ce risque passe à 24 % dès lors qu'on analyse 14 mesures spirométriques différentes [23]. Malgré cette réserve, il convient de noter que des grandeurs supplémentaires, comme le débit expiratoire de pointe (DEP) et les débits inspiratoires maximaux, peuvent aider au diagnostic d'obstructions des voies aériennes extrathoraciques.

La variable la plus importante pour identifier un syndrome obstructif est le rapport VEMS/CV. Chez des patients souffrant d'affections respiratoires, un rapport VEMS/CV abaissé est prédictif de la morbidité et de la mortalité, même en l'absence de diminution du VEMS en deçà de la limite

<sup>1</sup> NDLR : La CVF peut être inférieure à la CVL en cas de maladie obstructive sévère du fait de phénomènes de compression dynamique lors de l'expiration forcée ; dans ce cas, l'utilisation de la CVF dans le rapport dit « de Tiffeneau » entraîne une sous-estimation de l'obstruction bronchique par ce dernier.

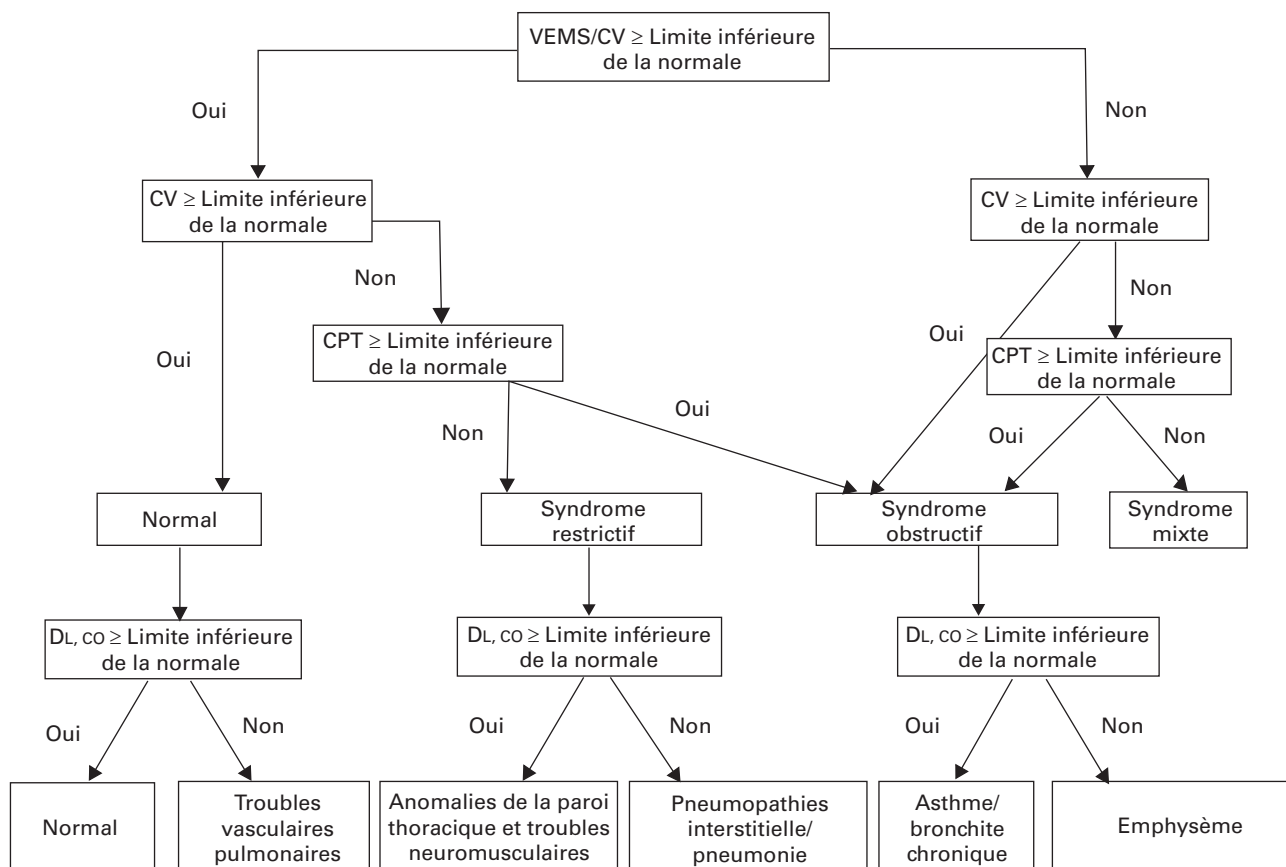


Fig. 2.

Algorithme simplifié permettant d'évaluer la fonction respiratoire en pratique clinique. Cet algorithme reprend les profils fonctionnels classiques décrits au cours de différentes pathologies respiratoires. Comme pour tout diagramme de ce type, les patients peuvent ne pas présenter la totalité des éléments correspondant à la pathologie dont ils souffrent. Ceci dépend de la pathologie, de sa gravité et de la fonction respiratoire avant le début de la maladie (par exemple : la capacité vitale (CV) de départ était-elle proche de la limite supérieure ou inférieure de la normale ?). Le degré d'adhésion à cet algorithme dépend de l'intégration clinique d'informations diverses et des questions posées. Le rapport entre le volume expiré maximal pendant la première seconde et la CV (VEMS/CV) sont les deux premières informations à traiter. Si la CV est en dessous de la limite inférieure de la normale, la mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT) est nécessaire pour confirmer ou exclure l'existence d'un syndrome restrictif. Cet algorithme prévoit également la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone ( $DL_{CO}$ ) dont la valeur de référence est ajustée en fonction de la concentration d'hémoglobine. En cas de syndrome mixte, les profils de modification de la  $DL_{CO}$  sont les mêmes qu'en cas de syndrome restrictif ou obstructif. Cet algorithme ne permet pas, toutefois, d'évaluer la gravité de l'obstruction des voies aériennes.

inférieure de la normale [66]. Certains individus sains peuvent présenter une diminution du rapport VEMS/CVF alors même que leur VEMS s'inscrit dans la gamme normale. Ce profil n'a pas de signification claire et résulte probablement d'une croissance dysapnatique des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire [67], les premières étant proportionnellement plus développées que le second (ceci correspond à la notion de « variante physiologique possible » apparaissant dans un texte de l'ATS pour décrire les situations où le VEMS est  $\geq 100\%$  de la valeur prédite [5]). Retenir le diagnostic de syndrome obstructif dans ce type de situation passe par une évaluation de la probabilité *a priori* d'un syndrome obstructif et, le cas échéant, par l'analyse des résultats d'examen complémentaires comme la réponse à l'administration d'un bron-

chodilatateur, la mesure de la  $DL_{CO}$ , l'évaluation de l'échange gazeux, la mesure de la force des muscles respiratoires ou une épreuve d'effort.

Ce n'est qu'après avoir établi la présence d'un syndrome obstructif et déterminé sa gravité clinique en utilisant les valeurs de base déjà mentionnées que l'on doit envisager de mesurer des débits expiratoires autres que le VEMS et le rapport VEMS/CV. Si ces derniers s'inscrivent dans la gamme normale, d'éventuelles anomalies tardives sur la courbe débit-volume expiratoire maximale ont une signification clinique limitée<sup>2</sup>. Toutefois, si le rapport VEMS/CV est « limite », la mesure des débits expiratoires « distaux » peut renforcer la suspicion de maladie obstructive. C'est le cas également pour les débits « moyens » comme, par exemple, le débit expiratoire

maximal moyen (DEM<sub>25-75</sub>), en particulier chez les enfants atteints de mucoviscidose [68, 69]. Il faut toujours garder à l'esprit la grande variabilité des résultats obtenus quant aux débits expiratoires distaux chez les sujets sains.

La ventilation maximale minute (VMM), bien prédite par le VEMS [70], ne fait généralement pas partie des variables respiratoires nécessaires au diagnostic ou au suivi des affections respiratoires. Toutefois, cette valeur peut s'avérer utile en pratique clinique. Par exemple, une diminution disproportionnée de la VMM par rapport au VEMS a été décrite dans le contexte de pathologies neuromusculaires [71, 72] et des pathologies obstructives des voies aériennes supérieures [73]. De plus, la VMM, bien qu'elle soit d'un intérêt limité dans les BPCO légères à modérées [75, 76], peut-être utilisée pour estimer la réserve respiratoire pendant un effort maximum [74]. C'est pour cette raison que les auteurs du présent document suggèrent de mesurer la VMM plutôt que de l'estimer en multipliant le VEMS par une valeur constante, comme cela se pratique couramment.

## Classification des degrés de gravité

Le *tableau VI* propose une méthode de stratification de la sévérité des anomalies spirométriques en fonction du degré de réduction du VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur de référence. Ce classement ne s'écarte pas de celui qui a été proposé par de précédentes publications, notamment celles de l'initiative GOLD [59], celle de l'ATS en 1986 [77] puis en 1991 [5] et celle de l'*American Medical Association* (AMA) [78]. Le nombre de catégories et les valeurs seuil sont arbitraires.

Les échelles de gravité les plus pertinentes sont celles qui ont été développées à partir d'études cherchant à établir une relation entre les grandeurs fonctionnelles respiratoires et certains indices de performance comme la capacité à travailler et à exercer les activités de la vie quotidienne ou la morbidité et le pronostic [79-82]. En général, la capacité à travailler et à effectuer les activités de la vie courante dépendent de la fonction respiratoire, et la fonction respiratoire est prise en

**Tableau VI.**

Gravité des anomalies de la spirométrie en fonction du volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS).

Degré de gravité	VEMS % v. réf
Léger	> 70
Modéré	60-69
Assez grave	50-59
Grave	35-49
Très grave	< 35

% v. réf. = en % de la valeur de référence.

compte dans certaines modalités d'évaluation de l'incapacité fonctionnelle [77-79, 83]. Le degré d'altération de la fonction respiratoire est également associé à la morbidité, les patients présentant les plus faibles valeurs fonctionnelles respiratoires étant généralement ceux qui souffrent le plus de symptômes respiratoires [82].

Le degré d'altération de la fonction respiratoire a également une valeur pronostique, y compris au regard du risque de décès par maladie cardiovasculaire ou respiratoire [84, 85], et ce y compris chez les patients qui n'ont jamais fumé [86]. Dans l'étude de Framingham, la CV est un facteur prédictif indépendant majeur de morbidité et de mortalité par maladie cardiovasculaire [84, 85]. Dans certaines cohortes de patients atteints de maladies professionnelles, le VEMS et le rapport VEMS/CVF sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité toutes causes confondues ou par maladie respiratoire [87-89]. De plus, une méta-analyse des causes de mortalité effectuée à partir de six études menées dans différentes populations ouvrières au Royaume-Uni a montré que le risque de mourir de BPCO était corrélé au VEMS. Ainsi, par comparaison aux malades dont le VEMS à l'examen initial était dans les limites de 1 écart-type de la moyenne, les patients dont le VEMS était situé à plus de 2 écarts-type au-dessous de la moyenne avaient 12 fois plus de risque de mourir de BPCO, 10 fois plus de risque de mourir d'une maladie respiratoire non néoplasique et plus de deux fois plus de risque de mourir d'une maladie vasculaire au cours d'un suivi de 20 ans [90]. Bien qu'il existe des indices convergents suggérant que le VEMS est, le plus souvent, corrélé à la gravité des symptômes et au pronostic [79, 82, 90], la valeur du VEMS n'a pas de valeur prédictive individuelle des symptômes ou du pronostic.

La DL<sub>CO</sub> est aussi un facteur prédictif important de mortalité, à la fois dans la population générale [91] et chez les patients ayant subi une résection chirurgicale du poumon [92].

Bien que le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur de référence soit habituellement utilisé pour caractériser le degré de gravité d'un trouble obstructif, restrictif ou mixte, il a peu d'utilité pronostique chez les patients atteints d'une pathologie obstructive des voies aériennes supérieures, comme par exemple une sténose trachéale (qui peut engager le pronostic vital bien que déterminant une obstruction

<sup>2</sup> NDLR : Par certains aspects, les recommandations énoncées par ce chapitre de la série peuvent être considérées comme réductrices. La stratégie d'analyse des explorations fonctionnelles respiratoires qui est décrite ici, si elle est parfaitement pertinente, n'est pas la seule possible. Il peut en particulier s'avérer extrêmement productif d'examiner l'allure générale de la courbe débit-volume avant de se pencher en détail sur les chiffres. Souvent, cela peut orienter « d'un coup d'œil » le diagnostic fonctionnel, et y compris fournir certaines informations quant à la qualité des manœuvres expiratoires forcées exécutées par le patient. Concernant la réduction des débits expiratoires aux bas volumes pulmonaires chez les sujets ayant un VEMS et un VEMS/CV dans la gamme normale, on peut remettre en question la notion de « une signification clinique limitée » qui apparaît ici. Ce type de constatation peut, par exemple, s'avérer particulièrement utile pour mettre en évidence, auprès d'un patient fumeur, le début du retentissement de son tabagisme sur sa fonction respiratoire et ainsi illustrer « visuellement » la pertinence des incitations au sevrage.

modérée) La valeur d'autres indices fonctionnels, tels que la CRF au cours des syndromes obstructifs, ou la CPT au cours des syndromes restrictifs, n'est pas encore bien documentée.

Dans un grand nombre de maladies respiratoires non obstructives, la diminution de la CV est proportionnelle à la perte de parenchyme pulmonaire fonctionnel. La CV est également utile pour évaluer l'atteinte des muscles respiratoires dans certaines pathologies neuromusculaires. La CV peut n'être que légèrement diminuée dans des pathologies interstitielles diffuses qui sont cependant suffisamment sévères pour entraîner une diminution significative de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone ainsi que de graves anomalies des gaz du sang [63]. Une diminution de la CV, même limitée, peut être le signe annonciateur du début de problèmes respiratoires graves chez des patients atteints d'une maladie neuromusculaire à évolution rapide [47, 93].

Parfois, pour des raisons multiples, le VEMS et la CVF ne permettent pas d'évaluer correctement la gravité des affections respiratoires, particulièrement aux stades très sévères. Parmi ces raisons, on peut citer les effets de l'historique des volumes de l'inspiration profonde qui précède la manœuvre d'expiration forcée sur le tonus des bronches, et donc sur leur calibre [94-98], et l'incapacité de ces grandeurs à détecter l'existence d'une limitation du débit lors de la ventilation de repos [99-102]. En l'état actuel des connaissances, le rapport VEMS/CV ne doit pas être utilisé pour déterminer la gravité d'une maladie obstructive. En effet, le VEMS et la CV peuvent diminuer à des rythmes identiques ou différents au fur et à mesure de la progression d'une maladie. À l'évidence, un rapport VEMS/CV de 50 % ne correspond pas à la même gravité si le VEMS est de 500 ml et la CV de 1 L ou si le VEMS est de 1 L et la CV de 2 L. Même si l'on recommande de ne pas utiliser le rapport VEMS/CV de manière systématique pour déterminer la gravité d'une maladie obstructive, ce rapport peut s'avérer intéressant lorsque des patients qui génétiquement ont de gros poumons développent une maladie obstructive. Dans ce cas, le rapport VEMS/CV pourra être très bas (60 %) alors que le VEMS, considéré isolément, place l'affection dans la catégorie des obstructions légères.

Des études récentes ont souligné l'importance d'effectuer des mesures complémentaires pour évaluer la gravité de certaines pathologies. Par exemple, lorsque l'obstruction bronchique devient sévère, la CRF, le VR, la CPT et le rapport VR/CPT ont tendance à augmenter en raison de la diminution de l'élasticité pulmonaire et/ou de la présence de mécanismes dynamiques [47, 103, 104]. La distension est proportionnelle à la gravité de l'obstruction des voies aériennes [58]. Elle peut être vue comme adaptative car elle compense partiellement l'obstruction bronchique via un rappel élastique pulmonaire augmenté (haut volume pulmonaire), mais elle est également mal adaptative, car elle induit une charge élastique « à seuil » pour les muscles inspiratoires [47]. Dans une étude récente, la distension pulmonaire au repos mesurée par le rapport capacité inspiratoire (CI)/capacité pulmonaire totale (CPT) s'est révélé être un facteur prédictif

indépendant de mortalité par maladie respiratoire ou par toutes autres causes chez les patients souffrant de BPCO [105]. Par ailleurs, dans les formes avancées des pathologies obstructives ou restrictives, le débit expiratoire normal au repos est souvent égal au débit expiratoire forcé, voire supérieur [98, 99, 102]. Ce phénomène, appelé « limitation de débit » ou « limitation expiratoire de débit », est relativement facile à mesurer dans la pratique en comparant les courbes débit-volume obtenues au repos et en expiration forcée. La limitation expiratoire de débit promeut la dyspnée au travers de la distension qui en est le corollaire obligatoire, ce qui en fait la pertinence clinique [100]. Elle place les muscles inspiratoires dans une situation défavorable sur le plan mécanique [43], et a des répercussions négatives sur le plan cardiovasculaire [106]. À l'heure actuelle, il n'y a pas de raison suffisante pour recommander la mesure systématique de la distension ou la mise en évidence de la limitation expiratoire de débit dans le but d'évaluer la gravité d'une atteinte respiratoire. Ces mesures peuvent par contre être particulièrement utiles en présence de discordances entre dyspnée et altérations spirométriques.

Enfin, l'augmentation du VR observée au cours des syndromes obstructifs est considérée comme un marqueur de la fermeture des voies aériennes [47, 103]. Bien que sa signification clinique soit incertaine, en particulier, au regard de l'évaluation de la gravité, sa mesure peut être utile, notamment pour prévoir les chances d'amélioration de la fonction respiratoire après une chirurgie de réduction de volume pulmonaire [104].

Le *tableau VII* récapitule les éléments à prendre en compte dans l'évaluation de la gravité d'une atteinte respiratoire.

## Réponse à un bronchodilatateur

La réponse des bronches à l'administration d'un bronchodilatateur est une réponse physiologique intégrée qui fait intervenir l'épithélium des voies aériennes, les nerfs, des médiateurs et les muscles lisses bronchiques. Étant donné que la réponse à un bronchodilatateur chez un même individu est variable, supposer qu'un seul test de réponse à un bronchodilatateur suffit pour évaluer à la fois la réponse des voies aériennes et les bénéfices potentiels qu'ont peut attendre du traitement bronchodilatateur est trop simpliste [107]. Pour cette raison, les auteurs de ce rapport sont d'avis que la réponse à un bronchodilatateur peut être testée, soit après l'administration d'une dose unique de bronchodilatateur dans un laboratoire d'EFR, soit à l'issue d'une administration prolongée sur 2 à 8 semaines<sup>3</sup>. La corrélation entre bronchoconstriction et réponse à un bronchodilatateur est imparfaite et il n'est pas possible de déduire avec certitude l'existence de l'une en présence de l'autre.

<sup>3</sup> NDLR : Ce passage reprend fidèlement la structure du document original.

**Tableau VII.**

Récapitulatif des éléments permettant d'évaluer le degré de gravité d'une atteinte respiratoire.

- La gravité des anomalies de la fonction respiratoire s'apprécie, principalement, au travers du VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur de référence. Cependant, cette variable n'a pas de valeur pronostique en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures. De plus, elle peut s'avérer inadaptée pour comparer différentes anomalies ou pathologies respiratoires.
- Le VEMS, dans certains cas, ne permet pas d'identifier correctement la gravité d'une anomalie, en particulier, aux stades très sévères de la pathologie.
- Le VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur prédite est mal corrélé avec les symptômes et peut, s'il est considéré isolément, évaluer incorrectement la gravité clinique de l'atteinte chez un patient donné.
- La distension pulmonaire et la présence d'une limitation expiratoire de débit peuvent être utiles pour évaluer la sévérité de la dégradation de la fonction respiratoire.

VEMS = volume expiré maximal pendant la première seconde.

Il n'existe de consensus ni sur la nature du bronchodilatateur à utiliser pour évaluer la réversibilité d'une obstruction bronchique, ni sur la dose à administrer, ni sur le mode d'administration. Toutefois, lorsque l'on utilise un inhalateur-doseur, il est suggéré d'adopter le schéma suivant afin de réduire les différences dans un même laboratoire et entre différents laboratoires. On recommande d'utiliser des bêta2-agonistes de courte durée d'action comme le salbutamol. Si l'on utilise un inhalateur-doseur avec chambre d'inhalation, il est recommandé d'administrer séparément quatre doses de 100 µg. Les tests sont répétés à intervalles de 15 minutes. Si le test de réponse à un bronchodilatateur est réalisé afin d'évaluer le bénéfice thérapeutique potentiel d'un médicament spécifique, ce dernier doit être administré aux mêmes doses et par la même voie d'administration que ce qui est utilisé en pratique clinique et le délai entre l'administration et la reprise des mesures spirométriques doit prendre en considération le délai d'action du médicament utilisé.

La première étape dans l'interprétation d'un test de réponse à un bronchodilatateur consiste à évaluer si une modification supérieure à la variabilité intrinsèque de la mesure a été obtenue. Le *tableau VIII* présente les variations relevées après inhalation d'un bronchodilatateur obtenues au cours d'études dans la population générale [108-110] et dans des populations de malades [101, 111-113] ; ces variations sont exprimées en pourcentage de la CVF et du VEMS. Ces études font ressortir une tendance selon laquelle la réponse calculée à un bronchodilatateur est d'autant plus élevée que les valeurs de départ de la CV ou du VEMS sont faibles, et ce indépendamment du mode d'expression de la réponse (en variation absolue ou en pourcentage de la valeur de départ). Par conséquent, les réponses à un bronchodilatateur sont généralement légèrement plus importantes dans les études portant sur des populations de patients que dans les études effectuées au sein de la population générale.

Il n'existe pas non plus de consensus quant à la définition de la réversibilité de l'obstruction bronchique [111, 114]. Outre l'absence de standardisation mentionnée plus haut, ceci provient partiellement de l'absence de consensus quant à la façon dont la réponse à un bronchodilatateur doit être exprimée, et aux variables à utiliser. Les trois modes d'expression les plus fréquemment utilisés pour décrire la réponse à un bron-

chodilatateur consistent à exprimer la différence observée entre après et avant l'administration du bronchodilatateur en pourcentage de la valeur spirométrique initiale, en pourcentage de la valeur de référence et en valeur absolue.

Certains considèrent préférable d'exprimer la variation du VEMS et/ou de la CVF en pourcentage des valeurs de référence plutôt qu'en pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale [115]. Si l'on utilise le pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale comme critère d'évaluation, la plupart des experts considèrent qu'une augmentation du VEMS et/ou de la CVF de 12 à 15 % est nécessaire pour définir une réponse significative. Des augmentations < 8 % (soit < 150 mL) ont une forte probabilité de n'être pas différentes de la variabilité intrinsèque de la mesure [107, 115]. Pour identifier une réponse positive à un bronchodilatateur chez un patient particulier, les auteurs de ce rapport recommandent d'utiliser le pourcentage de variation du VEMS et/ou de la CVF par rapport à la valeur initiale ainsi que leurs variations en valeurs absolues. Une augmentation > 12 % et > 200 mL par rapport à la valeur initiale est considérée comme témoin d'une bronchodilatation « significative »<sup>4</sup>. Si la modification du VEMS n'est pas significative, une diminution de la distension pulmonaire pourra être considérée comme l'indice d'une réponse significative [101]<sup>5</sup>. L'absence de réponse à un test réalisé dans un laboratoire n'exclut pas l'obtention d'une réponse clinique lors de l'administration d'un traitement bronchodilatateur.

<sup>4</sup> NDRL : Ces recommandations reprennent celles publiées par l'ATS en 1991. Elles diffèrent de celles publiées en 1993 par l'ERS selon lesquelles une réponse aux bronchodilatateurs était considérée comme positive si le VEMS ou la CVF s'amélioraient de plus de 12 % par rapport à leur valeur théorique, et de plus de 200 mL.

<sup>5</sup> NDRL : En écrivant cette phrase, les auteurs de ce chapitre prennent le risque d'induire une confusion ; les déterminants de la réversibilité de la distension lors de l'administration aiguë d'un bronchodilatateur au cours d'une BPCO sévère sont inconnus, et probablement très différents des déterminants de la diminution de l'obstruction bronchique telle que l'on peut l'observer en présence d'un asthme par exemple. Il serait plus logique et plus prudent de distinguer clairement la réversibilité de l'obstruction bronchique, évaluée sur le VEMS, d'une part, et la réversibilité de la distension, évaluée sur la capacité inspiratoire ou la mesure de la CRF, d'autre part.

**Tableau VIII.**

Sélection d'études sur la réponse fonctionnelle à l'administration d'un bronchodilatateur.

Population	Agent/mode d'administration	CVF	VEMS	DEM <sub>25-75</sub> ou DEM <sub>50</sub>	Commentaires
<b>Études de populations sélectionnées</b>					
1 093 sujets âgés de 8 à 75 ans ; Population générale [108]	IP 2 bouffées par ID	10,7 % (0,40L)	7,7 % (0,31 L)	20 %	v. au 95 <sup>e</sup> percentile (% de variation par rapport à la valeur initiale)
2 609 sujets ; échantillon aléatoire de 3 régions de l'Alberta, Canada [109]	TB 500 µg par chambre d'inhalation		Hommes 9 % (0,34 L) Femmes 9 % (0,22 L)		v. au 95 <sup>e</sup> percentile (% de variation par rapport à la valeur initiale) chez les sujets asymptomatiques n'ayant jamais fumé et avec un VEMS > 80 % de la valeur de référence
75 sujets normaux sélectionnés [110]	IP 2 bouffées par ID	5,1 % (0,23 L)	10,1 % (0,36 L)	48,3 %	LC bilatérale supérieure à 95 % (% de variation par rapport à la valeur initiale)
<b>Études de patients sélectionnés</b>					
40 patients adressés à un laboratoire d'EFR [112]	Placebo	14,9 % (0,34 L)	12,3 % (0,18 L)	45,1 %	IC supérieur à 95 % (% de variation après placebo).
985 patients BPCO dans une étude VPPI [111]	IP 250 µg par nébuliseur		15 %		% de variation par rapport à la valeur initiale.
150 patients avec syndrome obstructif [113]	SB 250 µg ou TB 500 µg par ID	15 % (0,33 L)	10 % (0,16 L)		IC à 95 % (variation absolue)
78 patients avec BPCO/asthme [101]	SB 200 µg par ID	14 % (0,51 L)	15 % (0,25 L)		LC à 95 % (% de variation par rapport à la valeur initiale).

CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximum à la première seconde ; DEM<sub>25-75</sub> : débit expiratoire médian compris entre 25 et 75 % de la CV ; DEM<sub>50 %CV</sub> : débit expiratoire maximal à 50 % de la CV ; IP : isoproterenol ; ID : inhalateur-doseur ; TB : terbutaline ; SB : salbutamol ; LC : limites de confiance ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; IC : intervalle de confiance ; BPCO : bronchopneumopathie obstructive chronique ; VPPI : ventilation en pression positive intermittente ; les autres variables sont conformes au *tableau VI*.

Il est difficile d'utiliser le DEM<sub>25-75</sub> comme indice de réversibilité d'une obstruction bronchique. En effet, la variabilité de cette grandeur spirométrique est très importante. Si l'administration d'un bronchodilatateur a pour résultat d'augmenter la CVF, le DEM<sub>25-75</sub> après bronchodilatateur ne correspondra plus à la même « proportion » de l'expiration qu'avant bronchodilatateur. Pour pallier cette difficulté, il a été suggéré d'ajuster le DEM<sub>25-75</sub> en fonction du volume expiré [116, 117]. Les résultats des rares études ayant évalué l'utilité du DEM<sub>25-75</sub> pour documenter la réversibilité d'une obstruction sont décevants : selon ce seul critère, seuls 8 % des asthmatiques [117] et 7 % des patients atteints de BPCO présentaient des valeurs hors de la gamme normale. L'utilisation du rapport VEMS/CV ou des débits instantanés à partir d'une fraction déterminée de la CV peut également s'avérer trompeuse au regard de l'évaluation de la réponse à un bronchodilatateur si les variations de la durée de l'expiration ne sont pas prises en compte et si les débits ne sont pas mesurés au même volume en dessous de la CPT.

Si la modification d'une grandeur spirométrique par l'administration d'un bronchodilatateur dépasse le seuil de la variabilité intrinsèque de cette grandeur, la question suivante porte sur la signification clinique de ce résultat. Cet aspect de l'interprétation est plus difficile et dépend des raisons qui ont conduit à pratiquer le test. Par exemple, même si les asthmatiques ont tendance à présenter une augmentation plus importante du débit et du volume après inhalation d'un bronchodilatateur comparés aux patients atteints de BPCO, il n'a jamais été démontré que cette réponse permet de distinguer clairement les deux catégories de patients [101, 109, 111, 114]. De plus, des réponses bien en dessous des seuils significatifs peuvent correspondre à un soulagement des symptômes et à une amélioration de l'état du patient [118]. Les raisons en sont évoquées plus loin.

Très souvent, chez les sujets sains comme chez les patients obstructifs [8, 101, 102, 119-122], le VEMS et/ou la CVF sous-estiment les réponses au traitement bronchodilatateur par rapport à la mesure de la résistance des voies aériennes ou aux



mesures de débit au cours de manœuvres d'expiration forcées débutées à un volume inférieur à la CPT (courbes débit-volume expiratoires partielles). Ceci provient probablement de l'effet bronchoconstricteur d'inspirations profondes, en particulier après l'administration d'un bronchodilatateur [101, 120]. Une amélioration fonctionnelle respiratoire dans les conditions de la respiration courante pourrait ainsi expliquer l'existence, dans certains cas, de bénéfices cliniques induits par les bronchodilatateurs en l'absence de modifications notables du VEMS et de la CVF. Par ailleurs, chez les patients présentant un syndrome obstructif, l'administration d'un bronchodilatateur est souvent associée à une diminution de la CRF ou à une augmentation de la CI, au repos et pendant l'exercice [101, 123], sans que le VEMS ne soit augmenté significativement. Par conséquent, l'absence d'augmentation du VEMS et/ou de la CVF après l'administration d'un bronchodilatateur lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires n'est pas une raison suffisante pour récuser la prescription de ce type de traitement, et il peut être justifié d'entreprendre une évaluation prolongée (1 à 8 semaines) de l'effet d'un bronchodilatateur.

Il convient de noter qu'une importante variabilité intra-individuelle à court terme a été décrite pour les débits partiels et pour la CI [101].

Une augmentation isolée de la CVF (> 12 % de la valeur témoin et > 200 mL) qui n'est pas due à une augmentation de la durée de l'expiration après l'inhalation de salbutamol permet de parler de réponse positive à l'administration d'un bronchodilatateur [124]. Ce phénomène peut être en partie dû au fait que des inhalations profondes ont tendance à réduire le calibre des voies aériennes et/ou la rigidité des parois des voies aériennes, spécialement après l'administration d'un bronchodilatateur [101, 120].

Le *tableau IX* présente un récapitulatif des procédures suggérées aux laboratoires pour l'évaluation de la réponse à un bronchodilatateur.

#### Tableau IX.

Récapitulatif des procédures d'évaluation de la réponse à un bronchodilatateur.

---

Procédures suggérées pour réduire les différences au sein d'un même laboratoire et entre les laboratoires :

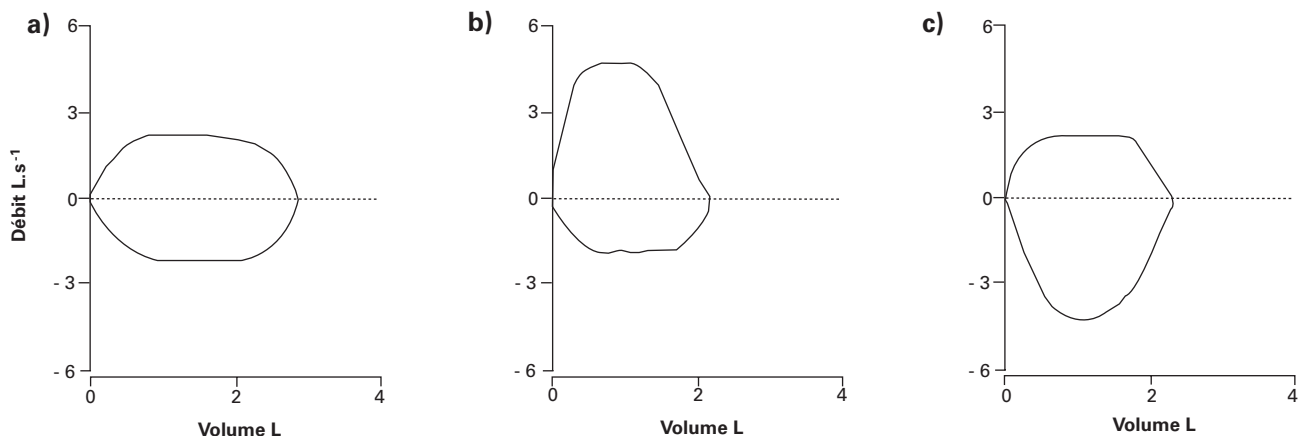
- Évaluer la fonction respiratoire à l'état de base.
  - Administrer du salbutamol sous la forme de quatre doses individuelles de 100 µg chacune au moyen d'un dispositif muni d'une chambre d'inhalation.
  - Réévaluer la fonction respiratoire après 15 min.
  - Si l'on souhaite évaluer le bénéfice potentiel d'un autre bronchodilatateur, utiliser la même dose et la même voie d'administration que celle qui est utilisée en pratique clinique. Pour certains bronchodilatateurs, le temps d'attente doit être augmenté.
  - Une augmentation du VEMS et/ou de la CVF  $\geq 12\%$  par rapport à la valeur de base et  $\geq 200$  mL fait parler de réponse positive à un bronchodilatateur.
  - En l'absence d'une augmentation significative du VEMS et/ou de la CVF, une amélioration fonctionnelle respiratoire dans les conditions de respiration courante peut expliquer une diminution de la dyspnée, par exemple au travers d'une réduction de la distension.
  - L'absence de réponse à un bronchodilatateur lors d'un test « à court terme » en laboratoire n'exclue pas l'obtention d'une réponse clinique avec un traitement bronchodilatateur prolongé.
- 

VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde ; CVF : capacité vitale forcée.

## Obstruction des voies aériennes centrales et supérieures

L'obstruction des voies aériennes centrales et supérieures peut être due à un obstacle siégeant au niveau des voies aériennes extrathoraciques (pharynx, larynx, et partie extrathoracique de la trachée) ou intrathoraciques (trachée intrathoracique et bronches souches). Habituellement, une telle obstruction ne provoque ni la diminution du VEMS ni celle de la CV, mais elle peut affecter sévèrement le DEP. Une augmentation du rapport VEMS/DEP ( $\text{mL.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) est évocatrice d'une obstruction des voies aériennes centrales ou supérieures, et doit inciter à établir une courbe débit-volume inspiratoire et expiratoire [125] en particulier lorsque ce rapport est supérieur à 8 [126]. Un effort expiratoire initial insuffisant peut aussi être une cause de diminution du rapport VEMS/DEP.

Trois courbes débit-volume inspiratoires et expiratoires maximales forcées répondant aux critères de répétabilité décrits ailleurs sont nécessaires pour évaluer la présence ou non d'une obstruction des voies aériennes centrales ou supérieures. Il est essentiel d'obtenir de la part du patient des efforts inspiratoires et expiratoires qui soient réellement maximaux, et ceci doit être mentionné précisément dans le compte rendu. En présence d'un effort suffisant, une obstruction « variable » de voies aériennes extrathoraciques centrales ou supérieures se traduit par l'apparition d'un plateau dans le tracé du débit inspiratoire maximal, avec ou sans plateau expiratoire associé (*fig. 3*). Par contre, la présence d'un plateau expiratoire sans plateau inspiratoire indique une obstruction « variable » de voies aériennes intrathoraciques centrales ou supérieures. La présence d'un plateau inspiratoire et expiratoire maximal à un débit similaire indique une obstruction « fixe » des voies aériennes centrales ou supérieures (*fig. 3*).



**Fig. 3.**

Exemples schématisés a) d'une obstruction fixe des voies aériennes extrathoraciques ; b) d'une obstruction variable des voies aériennes extrathoraciques ; c) d'une obstruction variable des voies aériennes intrathoraciques.

En général, au cours d'une obstruction des voies aériennes extrathoraciques, le débit inspiratoire maximal est fortement diminué parce que la pression qui entoure les voies aériennes (qui est pratiquement égale à la pression atmosphérique) ne peut pas compenser la pression intraluminale négative produite par l'effort inspiratoire. Par contre, ce débit est peu affecté par une obstruction des voies aériennes intrathoraciques car la pression qui entoure les voies aériennes intrathoraciques (qui est proche de la pression pleurale) s'oppose fortement à la pression intraluminale négative produite à l'inspiration, limitant ainsi l'effet de l'obstruction sur le flux. Dans l'obstruction unilatérale d'une bronche souche – un cas rare – le débit inspiratoire maximal a tendance à être plus élevé au début que vers la fin de l'inspiration maximale à cause du retard de remplissage du gaz (*figure 4*).

Dans les lésions intra – et extrathoraciques, le débit expiratoire maximum (en particulier le débit de pointe) à partir d'un volume pulmonaire élevé est généralement diminué [126-129]. Par contre, les débits maximaux peuvent être normaux dans le cas d'une lésion variable, comme par ex., la paralysie des cordes vocales. Des débits oscillants (profils en dents de scie) s'observent parfois pendant la phase inspiratoire ou expiratoire et sont probablement le résultat d'une instabilité des parois des voies aériennes.

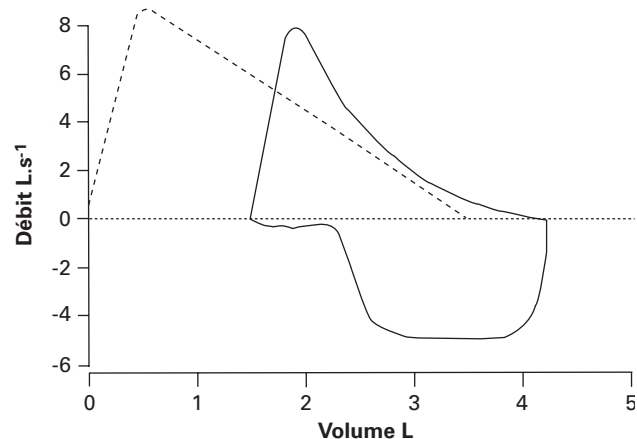
Les effets des lésions anatomiques ou fonctionnelles sur les débits maximum dépendent de la localisation de l'obstruction, de la nature de la lésion (variable ou fixe) et de l'étendue de l'obstruction anatomique [61, 127, 130]. Des exemples types d'obstruction de voies aériennes centrales et supérieures sont illustrés par les *figures 3* et *4*.

L'absence des signes spirométriques caractéristiques de l'obstruction des voies aériennes centrales ne permet pas toutefois d'exclure cette pathologie avec certitude. Par conséquent, les cliniciens doivent rester particulièrement vigilants

à l'égard de ce problème et prescrire un examen endoscopique des voies respiratoires dans les cas où ils suspectent la présence de ce type d'atteinte.

Les paramètres indiqués dans le *tableau X* fournissent une aide au diagnostic différentiel des obstructions des voies aériennes intrathoraciques et extrathoraciques.

Le *tableau XI* résume les problèmes concernant le diagnostic d'une obstruction des voies aériennes supérieures.



**Fig. 4.**

Exemple d'obstruction unilatérale d'une bronche souche due à un mécanisme de type « à soupape » fermant la bronche souche gauche, créé par une cicatrice chirurgicale et se produisant au moment de l'inspiration. On observe un retard du remplissage du gaz vers la fin de l'inspiration complète, signe d'une obstruction unilatérale variable d'une bronche souche (Volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS) : 76 % ; VEMS/capacité vitale : 70 % ; Débit expiratoire de pointe : 93 % ; Capacité pulmonaire totale : 80 %) ;----- : courbe débit-volume attendue ;\_\_\_\_\_ : courbes débit-volume inspiratoire et expiratoire maximales enregistrées.

**Tableau X.**

Paramètres de la fonction respiratoire permettant de différencier une obstruction extrathoracique d'une obstruction intrathoracique.

	Obstruction extrathoracique		Obstruction intrathoracique
	Obstruction fixe	Obstruction variable	
DEP	Diminué	Normal ou diminué	Diminué
DIM <sub>50</sub>	Diminué	Diminué	Normal ou diminué
DIM <sub>50</sub> /DEM <sub>50</sub>	≈ 1	< 1	> 1

DEP : débit expiratoire de pointe ; DIM50 % : débit inspiratoire maximal à 50 % de la CVF ; DEM50 % : débit expiratoire maximal à 50 % de la CVF.

**Tableau XI.**

Recommandations concernant le diagnostic d'une obstruction des voies aériennes centrales ou supérieures.

- Si l'examen clinique ou les résultats de la spirométrie font soupçonner une obstruction des voies aériennes supérieures, le technicien doit, tout particulièrement, veiller à obtenir des DEP et des manœuvres inspiratoires forcées maximaux et répétables.
- Il est important de savoir différencier une obstruction de voies aériennes intrathoraciques d'une obstruction des voies aériennes extrathoraciques (*tableau X*).
- Il est nécessaire de confirmer la présence d'une obstruction des voies aériennes centrales ou supérieures par imagerie et/ou endoscopie.

DEP : Débit expiratoire de pointe.

## Interprétation des variations de la fonction respiratoire au cours du temps

L'évaluation de la variation de la fonction respiratoire d'un individu à la suite d'une intervention ou au cours du temps est souvent plus révélatrice sur le plan clinique qu'une

comparaison « statique » avec des valeurs de références. Cependant, il peut être mal aisé de déterminer si la variation d'une valeur est le résultat d'un véritable changement de l'état respiratoire ou si elle n'est que le reflet de la variabilité intrinsèque du test. Toutes les grandeurs fonctionnelles respiratoires ont tendance à présenter une plus grande variabilité « inter-sessions » (sur plusieurs semaines ou plusieurs mois) que « intra-session » (mesures à plusieurs reprises au cours d'une même séance d'examen, ou de plusieurs séances le même jour) [25, 131]. La répétabilité à court terme des paramètres suivis doit être mesurée à l'aide de témoins biologiques. Ceci est particulièrement important pour la DL<sub>CO</sub> [132,133] car des erreurs minimales dans la mesure des débits inspiratoires ou dans la concentration des gaz expirés se traduisent par des erreurs importantes dans la mesure de la DL<sub>CO</sub>. La variabilité de la mesure des volumes pulmonaires a récemment fait l'objet d'une étude [134].

La meilleure méthode pour exprimer la variabilité à court terme des grandeurs fonctionnelles respiratoires consiste à calculer le coefficient de répétabilité (CR) de préférence au coefficient de variation [135]. Chez un patient donné, on considère comme significative toute variation d'une grandeur fonctionnelle respiratoire qui excède le coefficient de répétabilité (en d'autres termes, supérieure au « bruit de fond »). Le CR peut être exprimé en valeur absolue (soit, par ex., 0.33 L pour le VEMS ou 5 unités pour la DL<sub>CO</sub>) [36] ou en pourcentage de la valeur moyenne (soit, par ex., 11 % du VEMS) [137].

La réalité d'une variation fonctionnelle respiratoire est d'autant plus vraisemblable qu'elle est évaluée à partir de plus de deux mesures dans le temps. Comme le montre le *tableau XII*, les seuils retenus pour parler de variation significative, que ce soit en termes statistiques ou biologiques, dépendent de la grandeur mesurée, de la période de suivi et du type de patient. Lorsque seulement deux tests sont disponibles, l'écart doit être relativement important pour considérer une

**Tableau XII.**

Seuils de variation (en %, sauf mention contraire) permettant de considérer significatifs des changements au cours du temps de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiré maximal pendant la première seconde (VEMS), du débit expiratoire maximal médian (DEM<sub>25-75</sub>) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL<sub>CO</sub>).

	CVF	VEMS	DEM <sub>25-75</sub>	DL <sub>CO</sub>
<b>Dans la même journée</b>				
- sujets normaux	≥ 5	≥ 5	≥ 13	> 7
- patients BPCO	≥ 11	≥ 13	≥ 23	
<b>D'une semaine à l'autre</b>				
- sujets normaux	≥ 11	≥ 12	≥ 21	> 6 unités
- patients BPCO	≥ 20	≥ 20	≥ 30	> 4 unité
<b>D'une année à l'autre</b>				
	≥ 15	≥ 15		> 10 %

Les variables sont les mêmes que dans les *tableaux VI et VIII*. Les résultats de la spirométrie sont arrondis au nombre entier le plus proche [25, 128]. La variabilité de la DL<sub>CO</sub> au cours de la même journée provient d'une étude de la variation diurne observée chez des sujets sains non-fumeurs [133]. Le coefficient de répétabilité (CR) d'une semaine à l'autre est donné pour une DL<sub>CO</sub> exprimée en unités correspondant à des mL.min<sup>-1</sup>.mmHg<sup>-1</sup>, et converties à partir de CRs initialement exprimés en mmol.min<sup>-1</sup>.kPa<sup>-1</sup> [138]. La variabilité d'une année à l'autre chez les adultes sains est exprimée en utilisant un intervalle de confiance à 95 % [139]. Les CR dérivés des tests de répétabilité réalisés dans votre propre laboratoire doivent être remplacés par les valeurs indiquées dans ce tableau. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

variation significative. Ainsi, pour des sujets présentant des indices fonctionnels respiratoires relativement « normaux », les variations d'une année à l'autre doivent être supérieures à 15 % pour être considérées comme significatives [5].

Pour suivre l'évolution de la fonction respiratoire, le VEMS présente l'avantage d'être à la fois l'indice le plus répétable et celui qui rend compte de changements aussi bien dans le contexte d'un trouble obstructif que d'un trouble restrictif. Des variations à court terme du VEMS > 12 % et > 0,2 L d'une mesure à une autre sont généralement statistiquement significatives et peuvent être importantes sur le plan clinique. Des variations légèrement inférieures peuvent cependant être tout aussi significatives, en particulier si la reproductibilité des résultats obtenus avant et après l'administration d'un bronchodilatateur est élevée. D'autres variables comme la CV, la CI, la CPT et la DL<sub>CO</sub> peuvent aussi être suivies chez des patients souffrant de pathologies interstitielles ou de BPCO sévères [138, 140-142]. Les mesures de la CV et de la CVF peuvent être pertinentes dans la BPCO car leur valeur peut augmenter indépendamment du VEMS, de même que des variations de la DL<sub>CO</sub> peuvent avoir une signification clinique en l'absence de toute modification des paramètres de la spirométrie. Comme toujours, lorsqu'on suit simultanément un nombre trop important de grands paramètres fonctionnels respiratoires, le risque de faux positifs augmente.

Le clinicien qui suit le patient est souvent capable d'interpréter les résultats d'une série de tests de manière plus pertinente que par le biais d'un algorithme. En fonction de la situation clinique, des tendances évolutives qui sont statistiquement non significatives peuvent revêtir une importance individuelle. Par exemple, des résultats apparemment stables peuvent avoir un caractère rassurant chez un patient traité pour une maladie à évolution rapide en l'absence de tout traitement. Le même résultat peut être très décevant dans le cas d'une pathologie qui doit normalement s'améliorer de façon spectaculaire avec le traitement prescrit. Inversement, une variation statistiquement significative peut n'avoir aucune signification clinique pour le patient en question. Les plus grosses erreurs surviennent lorsqu'on tente d'interpréter des variations successives chez des sujets sains car, le plus souvent, la variabilité des résultats dépasse de beaucoup la valeur réelle du déclin annuel et parce que, sans un suivi prolongé, on ne peut calculer des taux de variation fiables chez un individu particulier [143].

Il est possible de réduire la variabilité des tests en respectant scrupuleusement les recommandations concernant la réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. De simples courbes reflétant la tendance des variations de la fonction respiratoire en fonction du temps peuvent fournir des informations supplémentaires pour différencier une variation réelle des indices respiratoires du bruit de fond. Il a été suggéré de mesurer la dégradation de la fonction respiratoire (chez les fumeurs, par exemple) afin d'identifier les personnes chez qui cette dégradation se produit à un rythme excessif. Toutefois, il est très difficile de définir ce qu'est un rythme accéléré de

dégradation de la fonction respiratoire chez un individu particulier ; ceci nécessite un grand nombre de relevés effectués sur plusieurs années et le respect de protocoles de contrôle qualité rigoureux.

Le *tableau XIII* résume les recommandations pour l'interprétation des variations de la fonction respiratoire.

## Interprétation de la DL<sub>CO</sub>

La valeur de la limite inférieure de la normale qui doit être utilisée pour la capacité de diffusion du monoxyde ou DL<sub>CO</sub> ou le coefficient de transfert du monoxyde carbone ou K<sub>CO</sub>, si celui-ci est utilisé, est celle qui correspond au 5<sup>e</sup> percentile inférieur de population de référence.

Le *tableau XIV* propose une méthode d'évaluation de la gravité des diminutions de la DL<sub>CO</sub>.

L'importance de ce test du point de vue physiopathologique a fait récemment l'objet d'une revue générale [144, 145].

L'interprétation de la DL<sub>CO</sub>, associée à la spirométrie et l'évaluation des volumes pulmonaires peut aider à diagnostiquer la pathologie sous-jacente (*fig. 2*). Par exemple, une spirométrie et des volumes pulmonaires normaux associés à une diminution de la DL<sub>CO</sub> peuvent faire suspecter une anémie, des troubles vasculaires pulmonaires, une pathologie interstitielle ou un emphysème débutants. En présence d'un syndrome restrictif, la DL<sub>CO</sub> pourra être normale malgré des anomalies de la paroi thoracique ou des troubles neuromuscu-

**Tableau XIII.**

Résumé des recommandations à observer pour l'interprétation des modifications de la fonction respiratoire.

- Tenir compte de la possibilité de variations significatives des paramètres de la fonction respiratoire dans le temps (*tableau XII*).
- Plusieurs mesures espacées dans le temps sont plus efficaces que deux mesures pour identifier une véritable modification de la fonction respiratoire.
- Le suivi simultané d'un trop grand nombre de paramètres de la fonction respiratoire accroît le risque de faux positifs.
- L'interprétation clinique d'une batterie de tests ne doit pas être basée uniquement sur le coefficient de répétibilité mais également sur les observations cliniques.

**Tableau XIV.**

Niveaux de gravité de la diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL<sub>CO</sub>).

Niveau de gravité	DL <sub>CO</sub> % valeur de référence
Léger	> 60 % et < LIN
Modéré	40-60 %
Sévère	< 40 %

LIN : limite inférieure de la normale.

laïres, mais une diminution suggèrera une pathologie pulmonaire interstitielle. Une diminution de la  $DL_{CO}$  en présence d'une obstruction suggère un emphysème [146], mais un syndrome obstructif ainsi qu'une diminution de la  $DL_{CO}$  peuvent aussi s'observer dans la lymphangioloïomyomatose [147]. Les patients atteints de pathologie interstitielle, de sarcoïdose ou de fibrose pulmonaire ont généralement une  $DL_{CO}$  diminuée [135-137, 140]. Une faible  $DL_{CO}$  est aussi observée chez les patients atteints d'embolie pulmonaire chronique, d'hypertension pulmonaire primitive [148] et d'autres pathologies pulmonaires vasculaires. Ces patients peuvent également présenter ou non une restriction du volume pulmonaire [149].

Une  $DL_{CO}$  élevée est associée à l'asthme [150], à l'obésité [151] et à l'hémorragie intrapulmonaire [152].

Les ajustements de la  $DL_{CO}$  en fonction des variations de la concentration d'hémoglobine et de carboxyhémoglobine sont des facteurs importants, en particulier quand les patients font l'objet d'un suivi pour détecter une éventuelle toxicité pharmacologique et lorsque la concentration d'hémoglobine subit des variations importantes comme, par ex., dans le cas d'une chimiothérapie anticancéreuse.

L'ajustement de la  $DL_{CO}$  en fonction du volume pulmonaire en utilisant le rapport  $DL_{CO}/V_A$  ou  $DL_{CO}/CPT$  est un sujet de controverse [153, 154]. Théoriquement, une baisse de la  $DL_{CO}$  très inférieure à la perte du volume pulmonaire ( $DL_{CO}$  faible mais rapport  $DL_{CO}/V_A$  élevé) peut suggérer une anomalie extraparenchymateuse du type de celles résultant d'une pneumonectomie ou bien une restriction de la paroi thoracique, tandis qu'une diminution de la  $DL_{CO}$  très supérieure à la perte du volume pulmonaire ( $DL_{CO}$  faible et rapport  $DL_{CO}/V_A$  faible) peut indiquer des anomalies du parenchyme. Toutefois, la relation entre la  $DL_{CO}$  et le volume pulmonaire n'est pas linéaire et est bien inférieure à 1:1 ; par conséquent, ces simples rapports tels qu'ils sont traditionnellement décrits ne constituent pas une méthode appropriée pour normaliser la  $DL_{CO}$  en fonction du volume pulmonaire. [154-159].

Des ajustements non linéaires peuvent être envisagés mais leur utilité clinique devra être confirmée avant de pouvoir les recommander. Dans l'attente d'une telle confirmation, il est recommandé de continuer à examiner séparément le rapport  $DL_{CO}/V_A$  et le VA [153], dans la mesure où ces éléments peuvent fournir des renseignements sur la physiopathologie de la maladie qui ne peuvent être obtenus de leur produit : la  $DL_{CO}$ .

Le *tableau XV* résume les recommandations pour l'interprétation de la  $DL_{CO}$ .

## Abréviations

Le *tableau XVI* contient une liste d'abréviations utilisées dans la série de rapports rédigés par le groupe de travail, avec mention de leur signification.

### Tableau XV.

Recommandations concernant l'interprétation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone  $DL_{CO}$ .

- Utiliser une échelle d'évaluation de la gravité de la réduction de la  $DL_{CO}$  (*tableau XIV*).
- L'interprétation de la  $DL_{CO}$  conjointement à la spirométrie et les mesures du volume pulmonaire, peut être utile pour diagnostiquer la pathologie sous-jacente (*figure 2*).
- Il est important d'ajuster la  $DL_{CO}$  en fonction des variations de concentration d'hémoglobine et de carboxyhémoglobine.
- La relation entre la  $DL_{CO}$  et le volume pulmonaire n'est pas linéaire, aussi les rapports  $DL_{CO}/V_A$  ou  $DL_{CO}/CPT$  ne constituent pas de bons outils de normalisation de la  $DL_{CO}$  en fonction du volume pulmonaire.
- Des ajustements non linéaires peuvent être envisagés mais leur utilité clinique doit être confirmée avant de pouvoir les recommander formellement.

VA : volume alvéolaire ; CPT : capacité pulmonaire totale.

### Tableau XVI.

Liste des abréviations et significations.

°C	Degré centigrade
µg	Microgramme
ATPD	Température ambiante, pression ambiante, air sec
ATPS	Température ambiante et pression saturée en vapeur d'eau
BTPS	Température corporelle (soit 37 °C), pression ambiante saturée en vapeur d'eau
CDVM	Courbe débit-volume maximale
CFC	Chlorofluorocarbone
CI	Capacité inspiratoire
cm	Centimètre
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CV	Capacité vitale
CVE	Capacité vitale expiratoire
CVF	Capacité vitale forcée
CVI	Capacité vitale inspiratoire
CVIF	Capacité vitale inspiratoire forcée
DEM <sub>25-75</sub>	Débit expiratoire maximal moyen
DEM <sub>X%</sub>	Débit expiratoire maximal à X % de la CV
DEMM	Débit expiratoire maximal médian
DEM <sub>X%CV</sub>	Débit expiratoire instantané lorsque X % de la CV ont été expirés
DEP	Débit expiratoire de pointe
DIM	Débit inspiratoire maximal
DIM <sub>X%</sub>	Débit inspiratoire maximal à X % de la CV
$DL_{CO}$	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone, ou facteur de transfert
$DL_{CO}/V_A$	Coefficient de transfert du monoxyde de carbone, aussi appelé $K_{CO}$
DM	Conductance membranaire
DT	Temps de maintien du débit >90 % du DEP
F <sub>A,X</sub>	Fraction du gaz X dans le gaz alvéolaire

$F_{A_i} X_t$	Fraction alvéolaire du gaz X au temps t
$F_{E_i} X$	Fraction du gaz X dans le gaz expiré
$F_i X$	Fraction du gaz X dans le gaz inspiré
$H_2O$	Eau
Hb	Hémoglobine
Hb <sub>CO</sub>	Carboxyhémoglobine
Hg	Mercure
Hz	Hertz ; cycles par seconde
$K_{CO}$	Coefficient de transfert du monoxyde de carbone (soit $DL_{CO}/V_A$ )
kg	Kilogramme
kPa	Kilopascal
L	Litre
$L \cdot \text{min}^{-1}$	Litres par minute
$L \cdot \text{s}^{-1}$	Litres par seconde
lb	Livre
LDE	Limitation du débit expiratoire
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mm	Millimètre
ms	Milliseconde
$Pa_{O_2}$	Pression partielle artérielle d'oxygène
$P_B$	Pression barométrique
$PH_2O$	Pression partielle de vapeur d'eau
$P_i O_2$	Pression partielle d'oxygène dans le gaz inspiré
RT	Temps d'augmentation du débit de 10 % à 90 % du DEP
s	Seconde
STPD	Température standard (0 °C), pression standard (101,3 kPa, 760 mmHg) air sec
$T_i$	Durée de l'inspiration
$T_r$	Gaz traceur
$T_T$	Temps total du cycle ventilatoire
$V_A$	Volume alvéolaire
$V_{A,eff}$	Volume alvéolaire utile
$V_c$	Volume capillaire pulmonaire
$V_{éch}$	Volume de l'échantillon de gaz expiré
$V_D$	Volume de l'espace mort
VEMS	Volume expiré maximal pendant la première seconde
$VEM_t$	Volume expiré maximum en t secondes
VGT	Volume gazeux thoracique
$V_i$	Volume inspiré
VMM	Ventilation maximale minute
VR	Volume résiduel
VRE	Volume de réserve expiratoire
VRI	Volume de réserve inspiratoire
$V_T$	Volume courant
$\theta$ (theta)	Capture spécifique du CO par le sang

## Remerciements

R. Pellegrino : Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italy ; G. Viegi : CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy ; V. Brusasco : Università degli Studi di Genova, Genova, Italy ; R.O. Crapo and R. Jensen : LDS Hospital, Salt Lake City, UT, USA ; F. Burgos : Hospital Clinic Villaruel, Barcelona, Spain ; R. Casaburi : Harbor UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA ; A. Coates : Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada ; C.P.M. van der Grinten : University Hospital of Maastricht, Maastricht, the Netherlands ; P. Gustafsson : Queen Silvia's Children's Hospital, Gothenburg, Sweden ; J. Hankinson : Hankinson Consulting, Inc., Valdosta, GA, USA ; D.C. Johnson : Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA ; N. MacIntyre : Duke University Medical Center, Durham, NC, USA ; R. McKay : Occupational Medicine, Cincinnati, OH, USA ; M.R. Miller : University Hospital Birmingham NHS Trust, Birmingham, UK ; D. Navajas : Lab Biofisica I Bioingeniería, Barcelona, Spain ; O.F. Pedersen : University of Aarhus, Aarhus, Denmark ; J. Wanger : Pharmaceutical Research Associates, Inc., Lenexa, KS, USA.

## Références

- 1 Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al.* : General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 153-61.
- 2 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* : Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 319-38.
- 3 Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al.* : Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 511-22.
- 4 MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, *et al.* : Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 720-35.
- 5 American Thoracic Society : Lung Function Testing : Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 1202-18.
- 6 Solberg HE, Grasbeck R : Reference values. *Adv Clin Chem* 1989 ; 27 : 1-79.
- 7 Stocks J, Quanjer PH : Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 492-506.
- 8 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC : Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : Suppl. 16, 5-40.
- 9 Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds : Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books 1988 ; pp. 1-55.
- 10 Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK : Interpreting spirometric data : impact of substitution of arm span for standing height in adults from North India. *Chest* 1999 ; 115 : 557-62.
- 11 Parker JM, Dillard TA, Phillips YY : Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 533-6.

- 12 Hankinson JL, Odencrutz JR, Fedan KB : Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 179-87.
- 13 Korotzer B, Ong S, Hansen JE : Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1101-8.
- 14 Sharp DS, Enright PL, Chiu D, Burchfiel CM, Rodriguez BL, Curb JD : Reference values for pulmonary function tests of Japanese-American men aged 71-90 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 805-11.
- 15 Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise RA : The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 164 : 1647-54.
- 16 Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. : Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1354-62.
- 17 Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjerner L : Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag study. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 770-9.
- 18 Jensen RL, Crapo RO, Flint AK, Howell HM : Problems in selecting representative reference values for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : A200.
- 19 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O : Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 1117-22.
- 20 Quanjer PH : Standardized Lung Function Testing. *Bull Eur Physiopathol* 1983 ; 19 : Suppl. 5, 22-27.
- 21 American Thoracic Society : Standardization of Spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1107-36.
- 22 Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF : Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 125-33.
- 23 Glindmeyer HW, Lefante JJ, McColloster C, Jones RN, Weill H : Blue-collar normative spirometric values for Caucasian and African-American men and women aged 18 to 65. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 412-22.
- 24 Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B : Methodology for generating continuous prediction equations for pulmonary function measures. *Comput Biomed Res* 1991 ; 24 : 249-60.
- 25 Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ : Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 974-80.
- 26 Ware JH, Dockery DW, Louis TA, Xu XP, Ferris BG Jr, Speizer FE : Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 685-700.
- 27 Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B : Continuous longitudinal regression equations for pulmonary function measures. *Eur Respir J* 1992 ; 5.
- 28 Pistelli F, Bottai M, Viegi G, et al. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 899-905.
- 29 Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr : Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993 ; 15 : 75-88.
- 30 Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G : Compilation of reference values for lungfunction measurements in children. *Eur Respir J* 1989 ; 1 : Suppl. 4, 184S-261S.
- 31 Degroot EG, Quanjer PH, Wise ME, Van Zomeren BC : Changing relationships between stature and lung volumes during puberty. *Respir Physiol* 1986 ; 65 : 139-53.
- 32 Borsboom GJ, van Pelt W, Quanjer PH : Pubertal growth curves of ventilatory function : Relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 372-8.
- 33 Cotes JE. Lung Function : In: Cotes JE, ed. Differences between Ethnic Groups: Assessment and Application in Medicine. 5th Edn. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993 ; 474-82.
- 34 Yang TS, Peat J, Keena V, Donnelly PM, Unger W, Woolcock A : A review of the racial differences in the lung function of normal Caucasian, Chinese and Indian subjects. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 872-80.
- 35 Lapp NL, Amandus HE, Hall R, Morgan WK : Lung volumes and flow rates in black and white subjects. *Thorax* 1974 ; 29 : 185-8.
- 36 Lanese RR, Keller MD, Foley MF, Underwood EH : Differences in pulmonary function tests among whites, blacks, and American Indians in a textile company. *J Occup Med* 1978 ; 20 : 39-44.
- 37 Gaultier C, Crapo RO : Effects of nutrition, growth hormone disturbances, training, altitude, and sleep on lung volumes. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2913-9.
- 38 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC : Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : Suppl. 16, 41-52.
- 39 American Thoracic Society : Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique - 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 2185-98.
- 40 Crapo RO, Morris AH : Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981 ; 123 : 185-9.
- 41 Cotes JE, Hall AM : The transfer factor for the lung: normal values in adults. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournand A, eds. Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man. Panminerva Medica, Torino, 1970 ; pp. 327-343.
- 42 Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. : Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 132 : 806-13.
- 43 Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL : Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 1026-32.
- 44 Griner PF, Mayewsky RJ, Mushlin AI, Greenland P : Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: principles and applications. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 (part 2) : 557-92.
- 45 Bates DV : Respiratory Function in Disease. 3rd edn. Philadelphia, WB Saunders, 1989.
- 46 Wilson AF, ed : Pulmonary Function Testing, Indications and Interpretations. Orlando, Grune & Stratton, 1985.
- 47 Pride NB, Macklem PT : Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing. Section 3, Vol. III, part 2. Bethesda, American Physiological Society, 1986 ; pp 659-92.
- 48 Flenley DC : Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon* 1988 ; 34 : 537-99.
- 49 Olive JT, Hyatt RE : Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972 ; 106 : 366-76.

- 50 Hyatt RE, Okeson GC, Rodarte JR : Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in man. *J Appl Physiol* 1973 ; 35 : 411-19.
- 51 Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA : Influence of expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates. *J Appl Physiol* 1975 ; 39 : 60-65.
- 52 Guerry-Force ML, Miiller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, Hogg JC : A comparison of bronchitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 705-12.
- 53 Aaron SD, Dales RE, Cardinal P : How accurate is spirometry at predicting restrictive impairment. *Chest* 1999 ; 115 : 869-73.
- 54 Gladly CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE : Spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003 ; 123 : 1939-46.
- 55 Rodenstein DO, Stanescu DC : Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and bodyplethysmography in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 54-59.
- 56 Ferris BG : Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978 ; 118 : 1-120.
- 57 Punjabi NM, Shade D, Wise RA : Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest* 1998 ; 114 : 907-918.
- 58 Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL : Lung volumes in 4774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999 ; 115 : 68-74.
- 59 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee : Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1256-1276.
- 60 Celli BR, MacNee W, and committee members : Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 932-46.
- 61 Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction. Dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1316-20.
- 62 Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B : Population impact of different definition of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 268-73.
- 63 American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 646-64.
- 64 Vedal S, Crapo RO : False positive rates of multiple pulmonary function tests in healthy subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983 ; 19 : 263-66.
- 65 Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD : The maximal expiratory flow-volume curve: its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. *Am Rev Respir Dis* 1976 ; 114 : 871-9.
- 66 Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC : Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Thorax* 2003 ; 58 : 388-393.
- 67 Hyatt RE : Forced expiration. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. in, part 2. Bethesda, American Physiological Society, 1986 ; pp. 295-314.
- 68 Coates AL, Boyce P, Shaw DG, Godfrey S, Mearns M : The relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1981 ; 56 : 106-11.
- 69 Kerem E, Reisman JJ, Corey ML, Canny GJ, Levison H : Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1187-91.
- 70 Anthonisen NR : Tests of mechanical function. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. III, part 2. Bethesda, American Physiological Society, 1986 ; pp. 753-84.
- 71 Braun NMT, Arora NS, Rochester DF : Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983 ; 38 : 616-23.
- 72 Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ : Respiratory muscle function and ventilatory control, I in patients with motor neurone disease, II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med* 1982 ; 51 : 205-26.
- 73 Engstrom H, Grimby G, Soderholm B : Dynamic spirometry in patients with tracheal stenosis. *Acta Med Scand* 1964 ; 176 : 329-34.
- 74 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ : Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1987 ; pp. 72-86.
- 75 Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR : Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991 ; 70 : 223-30.
- 76 Pellegrino R, Villosio C, Milanese U, Garelli G, Rodarte JR, Brusasco V : Breathing during exercise in subjects with mild to moderate airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1999 ; 87 : 1697-704.
- 77 American Thoracic Society : Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 1205-09.
- 78 American Medical Association : Guides to the Evaluation of Permanent Impairment. Edn 4. Chicago (IL), USA, American Medical Association, 1995.
- 79 Becklake MR, Kalica AR : NHLBI workshop summary. Scientific issues in the assessment of respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 1505-10.
- 80 Kanner RE, Renzetti AD, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR : Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med* 1983 ; 74 : 249-55.
- 81 Traver GA, Cline MG, Burrows B : Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 119 : 895-902.
- 82 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE : Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 14-20.
- 83 American Thoracic Society : Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1056-61.
- 84 Kannel WB, Lew EA : Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease : the Framingham study. *Am Heart J* 1983 ; 105 : 311-15.
- 85 Kannel WB, Lew EA, Hubert HB, Castelli WP : The value of measuring vital capacity for prognostic purposes. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 1981 ; 64 : 66-83.
- 86 Tockman MS, Comstock GW : Respiratory risk factors and mortality : longitudinal studies in Washington county, Maryland. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : S56-S63.
- 87 Foxman B, Higgins ITT, Oh MS : The effects of occupation and smoking on respiratory disease mortality. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 649-52.
- 88 Annesi I, Kauffmann F : Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 688-93.
- 89 Ortmeier CE, Costello J, Morgan WKC, Swecker S, Peterson M : The mortality of Appalachian coal miners 1963 to 1971. *Arch Environ Health* 1974 ; 29 : 67-72.



- 90 Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, *et al.* : The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease; results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 491-500.
- 91 Neas LM, Schwartz J : Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 1011-18.
- 92 Ferguson MK, Little L, Rizzo L, *et al.* : Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 96 : 894-900.
- 93 Black LF, Hyatt RE : Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1971 ; 103 : 641-50.
- 94 Fairshter RD : Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 1505-10.
- 95 Zamel N, Hughes D, Levison H, Fairshter RD, Gelb AF : Partial and complete maximum expiratory flow-volume curves in asthmatic patients with spontaneous bronchospasm. *Chest* 1983 ; 83 : 35-9.
- 96 Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr : Effects of deep inhalation in asthma : relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1985 ; 59 : 1590-96.
- 97 Brusasco V, Pellegrino R, Violante B, Crimi E : Relationship between quasi-static pulmonary hysteresis and maximal airway narrowing in humans. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 2075-80.
- 98 Pellegrino R, Wilson O, Jenouri G, Rodarte JR : Lung mechanics during bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1996 ; 81 : 964-975.
- 99 Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J : A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 306-13.
- 100 Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J : Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1726-34.
- 101 Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V : Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998 ; 114 : 1607-12.
- 102 Pellegrino R, Brusasco V : Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 543-9.
- 103 Pellegrino R, Brusasco V : On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Review. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 468-75.
- 104 Fessler HE, Scharf SM, Permutt S : Improvement in spirometry following lung volume reduction surgery. Application of a physiological model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 34-40.
- 105 Casanova C, Cote C, de Torres JP, *et al.* : Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 591-7.
- 106 Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD : Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol* 2004 ; 96 : 1920-7.
- 107 Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT : Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1949-52.
- 108 Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B : Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978 ; 118 : 855-61.
- 109 Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S : Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator : epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 : 317-20.
- 110 Watanabe S, Renzetti AD Jr, Begin R, Bigler AH : Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1974 ; 109 : 530-7.
- 111 Anthonisen NR, Wright EC, the IPPB Trial group : Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 814-819.
- 112 Sourk RL, Nugent KM : Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 153-7.
- 113 Tweddale PM, Alexander F, McHardy GJR : Short term variability in VEMS and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987 ; 42 : 487-90.
- 114 Eliasson O, Degraff AC Jr : The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: influence of clinical diagnosis, spirometric and anthropometric values. *Am Rev Respir Dis* 1985 ; 132 : 858-64.
- 115 Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, *et al.* : Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992 ; 47 : 429-36.
- 116 Olsen CR, Hale FC : A method for interpreting acute response to bronchodilators from the spirogram. *Am Rev Respir Dis* 1968 ; 98 : 301-2.
- 117 Boggs PB, Bhat KD, Velovius WA, Debo MS : The clinical significance of volume adjusted maximal mid expiratory flow (iso-volume FEF<sub>25-75</sub> %) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy* 1982 ; 48 : 139-42.
- 118 Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH : Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996 ; 109 : 1163-8.
- 119 Barnes PJ, Gribbin HR, Osmanliev D, Pride NB : Partial flow-volume curves to measure bronchodilator dose-response curves in normal humans. *J Appl Physiol* 1981 ; 50 : 1193-7.
- 120 Wang JW, McFadden ER, Ingram RH Jr : Effects of increasing doses of  $\beta$ -agonists on airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1990 ; 68 : 363-8.
- 121 Berry RB, Fairshter RD : Partial and maximal expiratory flow-volume curves in normal and asthmatic subjects before and after inhalation of metaproterenol. *Chest* 1985 ; 88 : 697-702.
- 122 O'Donnell DE : Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest* 2000 ; 117 : 42S-47S.
- 123 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA : Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 542-9.
- 124 Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, *et al.* : Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1989-95.
- 125 Empey DW : Assessment of upper airways obstruction. *BMJ* 1972 ; 3 : 503-5.
- 126 Miller MR, Pincock AC, Oates GD, Wilkinson R, Skene-Smith H : Upper airway obstruction due to goitre: detection, prevalence and results of surgical management. *QJ Med* 1990 ; 74 : 177-88.
- 127 Miller RD, Hyatt RE : Obstructing lesions of the larynx and trachea. *Mayo Clin Proc* 1969 ; 44 : 145-61.
- 128 Pedersen OF, Ingram RH Jr : Configuration of maximum expiratory flow-volume curve : model experiments with physiological implications. *J Appl Physiol* 1985 ; 58 : 1305-13.
- 129 Miller MR, Pedersen OF : Peak flow meter resistancedecreases peak expiratory flow in subjects with COPD. *J Appl Physiol* 2000 ; 89 : 283-90.
- 130 Gibson GJ : Central airway obstruction. In: Clinical Tests of Respiratory Function. 2nd edn. London, Chapman&Hall, 1996 ; pp. 194-202.
- 131 Lebowitz MD, Quackenboss J, Camilli AE, Bronnimann D, Holberg CJ, Boyer B : The epidemiological importance of intraindividual changes in objective pulmonary responses. *Eur J Epidemiol* 1987 ; 3 : 390-8.

- 132 Kangalee KM, Abboud RT : Interlaboratory and intra-laboratory variability in pulmonary function testing : a 13 year study using a normal biologic control. *Chest* 1992 ; 101 : 88-92.
- 133 Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG : Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 1381-4.
- 134 Hankinson JL, Stocks J, Peslin R : Reproducibility of lung volume measurements. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 787-90.
- 135 Bland M : Repeatability and precision in measurement. An Introduction to Medical Statistics, Oxford Medical Publications, 1987 ; pp. 276-8.
- 136 Robson AG, Innes JA : Short-term variability of single-breath carbon monoxide transfer factor. *Thorax* 2001 ; 56 : 358-61.
- 137 Spencer DA, Marshall T, Weller PH, Williams J : A superior method of assessing the reproducibility of pulmonary function measurements. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : A253.
- 138 Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KR : Changes in clinical and physiological variables predict survival in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 538-42.
- 139 Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS : Intra individual variability in serial measurements of DL<sub>CO</sub> and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Med* 1989 ; 140 : 1818-22.
- 140 Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. : Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 962-9.
- 141 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. : British Thoracic Society sarcoidosis study : effects of long-term cortico-steroid therapy. *Thorax* 1996 ; 51 : 238-47.
- 142 King TE Jr, Toozee JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM : Predicting survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1171-81.
- 143 ACOEM Position Statement : Spirometry in the Occupational Setting. *J Occup Environ Med* 2000 ; 42 : 228-45.
- 144 Hughes JM, Bates DV : Historical review : the carbonmonoxide diffusing capacity (DL<sub>CO</sub>) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 ; 138 : 115-42.
- 145 Hughes JM : The single breath transfer factor (TL,CO) and the transfer coefficient (K<sub>CO</sub>): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003 ; 23 : 63-71.
- 146 McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D : Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* : 1992 ; 47 : 144-9.
- 147 Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T : Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 527-33.
- 148 Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM : Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996 ; 110 : 1430-36.
- 149 Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K : Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 128 : 163-5.
- 150 Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A : DL<sub>CO</sub> in stable asthma. *Chest* 1994 ; 105 : 1426-29.
- 151 Collard P, Wilputte JY, Aubert G, Rodenstein DO, Frans A : The DL<sub>CO</sub> in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 1996 ; 110 : 1189-93.
- 152 Greening AP, Hughes JMB : Serial estimations of DL<sub>CO</sub> in intrapulmonary hemorrhage. *Clin Sci* 1981 ; 60 : 507-512.
- 153 Hughes JM, Pride NB : In defence of the carbon monoxide transfer coefficient K<sub>CO</sub> (TL/VA). *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 168-74.
- 154 Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM : Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease : lack of clinical relevance. *Chest* 1989 ; 96 : 1036-42.
- 155 Stam H, Splinter TAW, Versprille A : Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest* 2000 ; 117 : 752-57.
- 156 Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C : Effect of alveolar volume on the interpretation of single-breath DL<sub>CO</sub>. *Respir Med* 1997 ; 91 : 263-73.
- 157 Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danel C, Chretien J, Huchon GJ : Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax* 1990 ; 45 : 675-8.
- 158 Johnson DC : Importance of adjusting DL<sub>CO</sub> and K<sub>CO</sub> for alveolar volume. *Respir Med* 2000 ; 94 : 28-37.
- 159 Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks AM, Reed JW : Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace K<sub>CO</sub> (TL/VA). *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1269-77.