

Dr. Bénédicte Derkenne
Dr. Karin Giebels
Dr. Thierry Carvelli

Pneumo-allergologie
pédiatrique

CHPLT de Verviers



T. Carvelli (Heusy)

Questionnaire

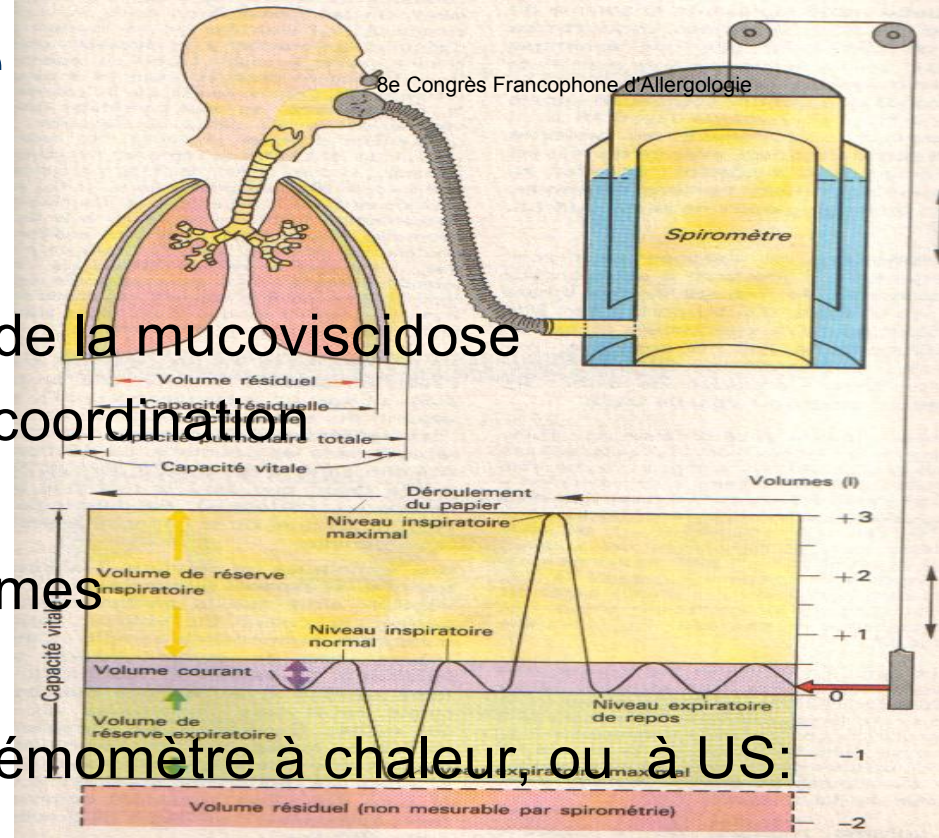
- Document

Cas N°1

- Document

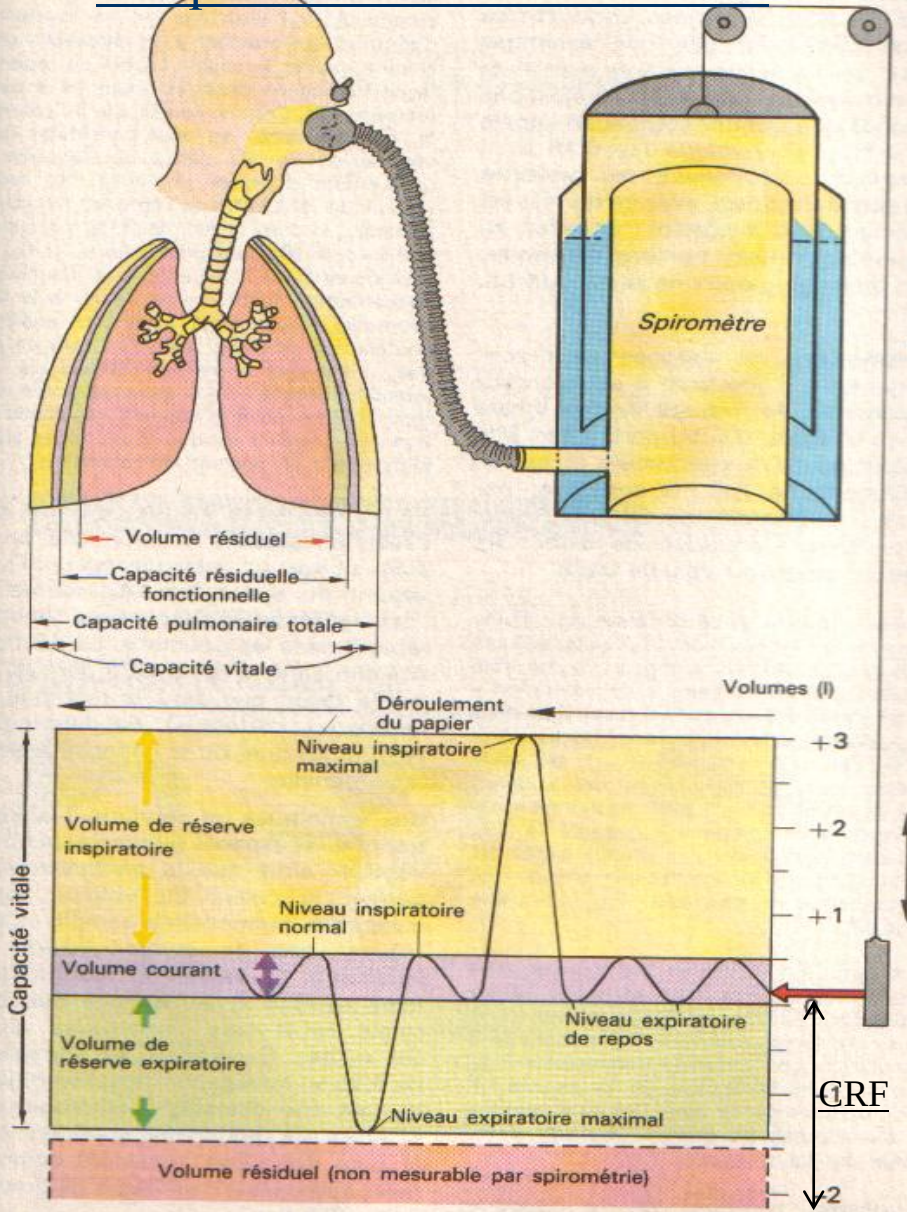
Spirométrie en pédiatrie

- > 60 ans, pierre angulaire
 - diagnostic de l'asthme
 - du suivi de l'asthme et de la mucoviscidose
- Nécessité coopération et coordination
 - > 5 à 6 ans
- -Spiromètre à cloche: volumes
 - Hygiène
- **Pneumotachographe, anémomètre à chaleur, ou à US:** débits
- Calibration quotidienne à la seringue de 3l avec précision de $\pm 50\text{ml}$ ou 3%
 - Sensibilité de 25 ml
- BTPS facteur de correction: réalisable entre 17-40°C
- Hygiène: filtres
- Personnel entraîné, motivant, relaxant:
 - coopération/cordination/concentration si possible plaisir (ludiques)



Capacité Vitale Lente

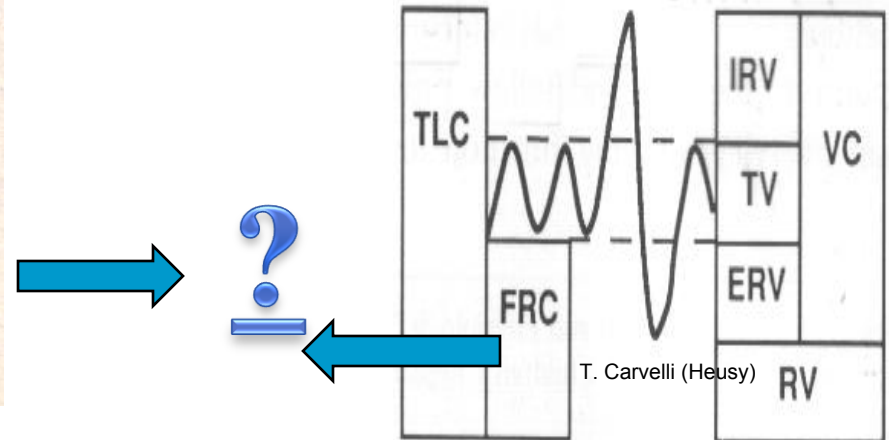
Peu pas sensible à l'obstruction



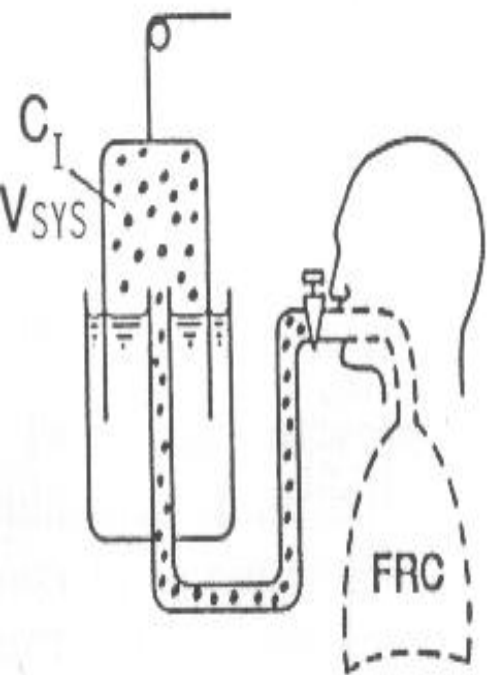
Volumes pulmonaires

8e Congrès Francophone d'Allergologie

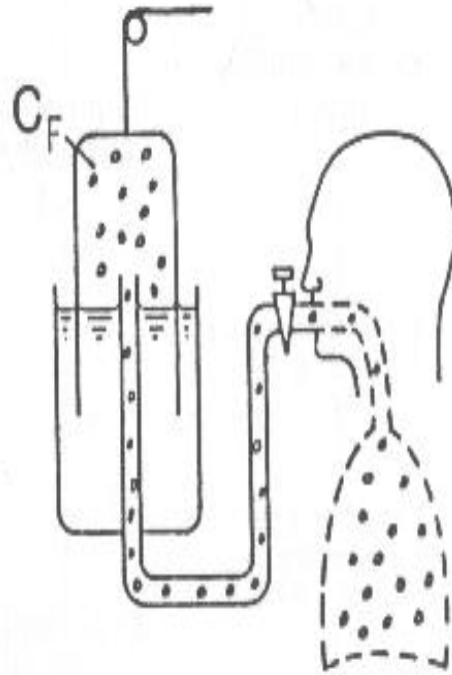
- VT ou VC = Volume courant ou tidal
- IRV = Réserve Inspiratoire
- ERV = Réserve Expiratoire
- $CI = VT + \text{Réserve inspiratoire}$
- $VC = \text{Capacité Vitale} = VT + IRV + ERV$
- Reproductibilité
 - 3 mesures
 - Les deux meilleures CVL $\pm 5\%$ (ERS)



CRF à l'hélium



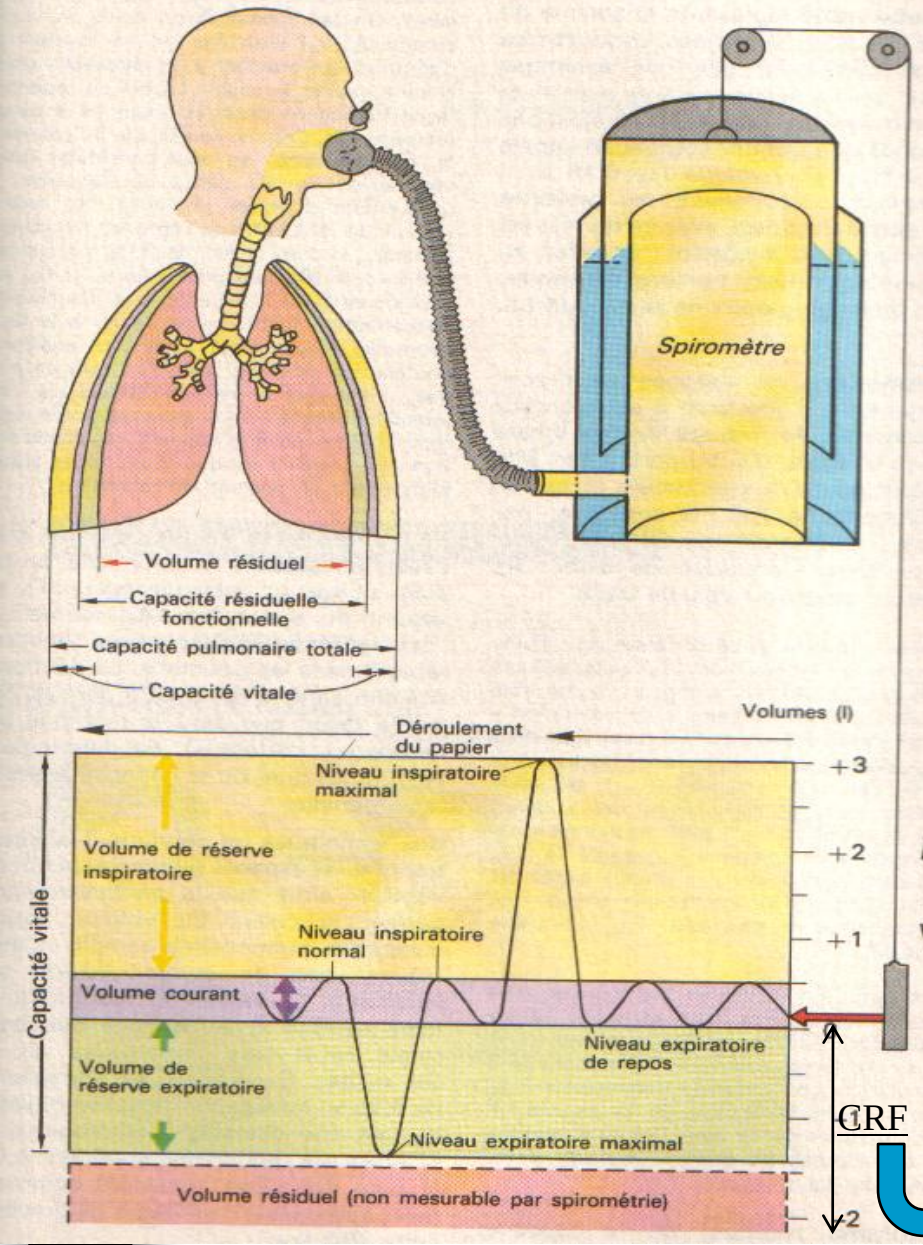
Before equilibration



After equilibration

- $C_i \cdot V_{sys} = C_f \cdot (V_{sys} + FRC)$
- $FRC = V_{sys} \cdot (C_i - C_f) / C_f$
- Estimation du volume pulmonaire qui ne demande que la collaboration passive
- Simple
- Permet d'interpréter les mesures de résistance, conductance, compliance et DICO.
- Sous-estime la CRF si SOE avec espaces non ventilés
- Si couplée à la mesure du **Clearance Lung Index** permet une mesure indirecte de l'obstruction des petite bronches à tout âge

Capacité Vitale Lente



Volumes pulmonaires

- **TV=VC:volume courant**
- ***FRC=CRF (Helium, N...)**
 - ++S obstructif (distension)
- **IRV=Réserve Inspiratoire**
- **ERV=Réserve Expiratoire**
- **VC=Capacité Vitale= VT+IRV+ERV**
 - reproductible
 - ---S restrictif
- ***RV=Volume Residuel=CRF-ERV**
 - +++S obstructif (VR/CTP++: dist)
 - Variabilité>

- ***TLC=Capacity = Capacité Pulm.Totale= CRF+TV+IRV**
 - ---S restrictif

- **Cabine de pléthysmographie**
- **VGT correspond à la CRF**

T. Carvelli (Heusy)

- ++surdistension par obstruction

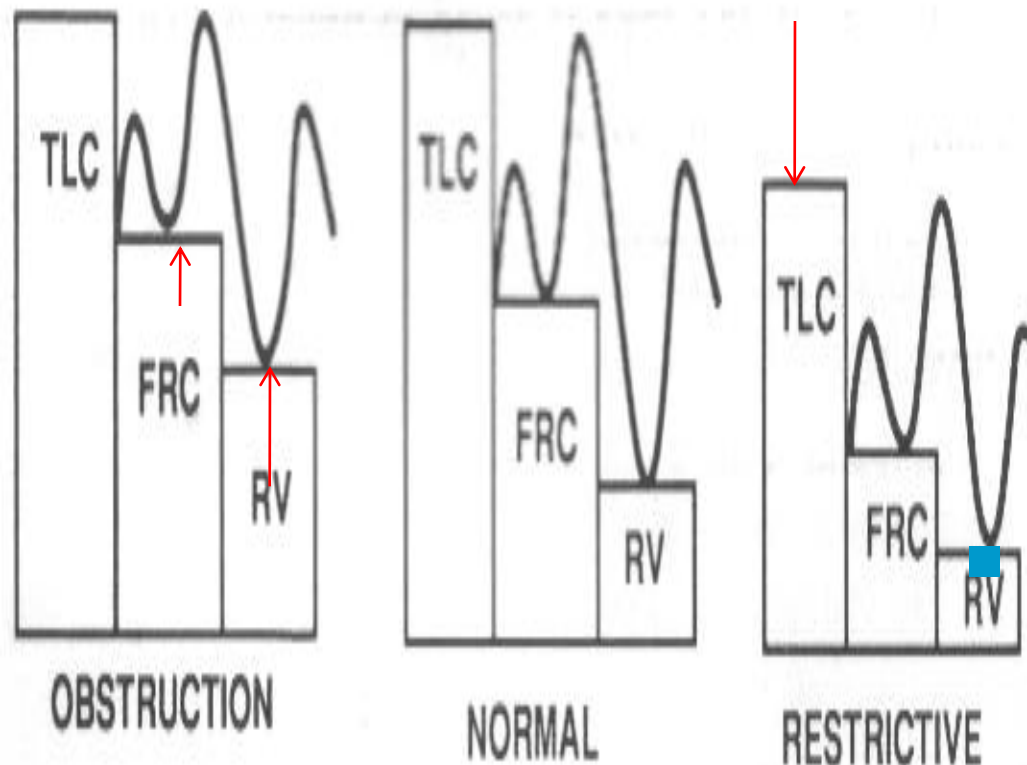
Capacité Vitale Lente: interprétation

■ S. obstructif:

- phénomène de valve à sens unique
- augmentation de la CRF++
- augmentation du VR+++ et VR/CPT+++
- diminution modérée de la CV. (CPT stable ou +)

■ S. restrictif

- perte de surface d'échange alvéolo-capillaire
- diminution
 - --- CTP
 - --- CV simple spirométrie
 - - CRF



CPT ou CVL

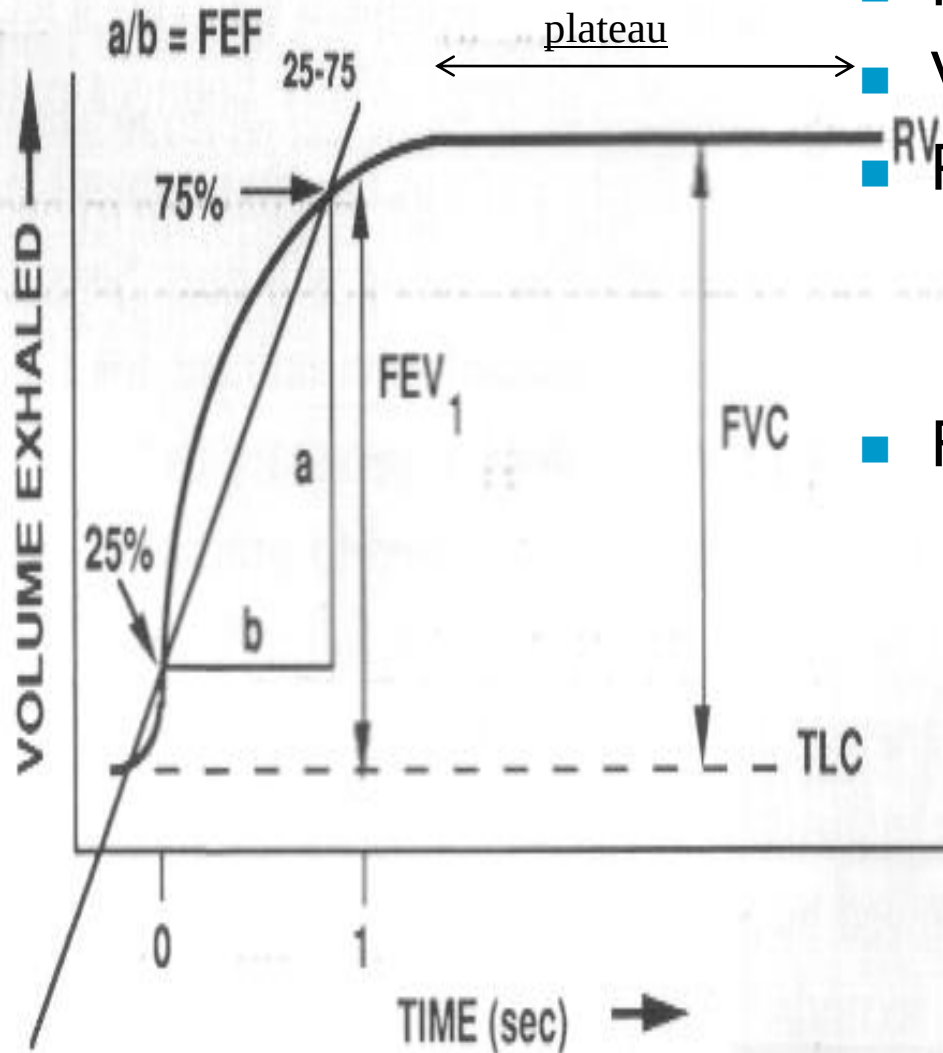
>80% normal

<80-70: perte légère

<70-55 perte modérée

<55-30 perte sévère

Capacité vitale forcée CVF=FVC



- FVC=Capacité Vitale Forcée
- FEV₁=VEMS en ml
- VEMS/CVL=Tiffenau

■ PEFR=Debit de Pointe

- ? Grosses bronches
- Effort dépendant

■ FEF25-75=Débit Expiratoire

Médian 25-75 ml/min

- ?Petites bronches
- Moins effort indépendant
collaboration dépendant
- Interprétable ssi CVF normale

a/b = FEF

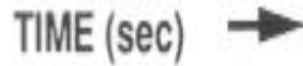


Figure 1: Spirogramme et courbes débit volume normaux

Capacité vitale forcée: courbe débit/volume

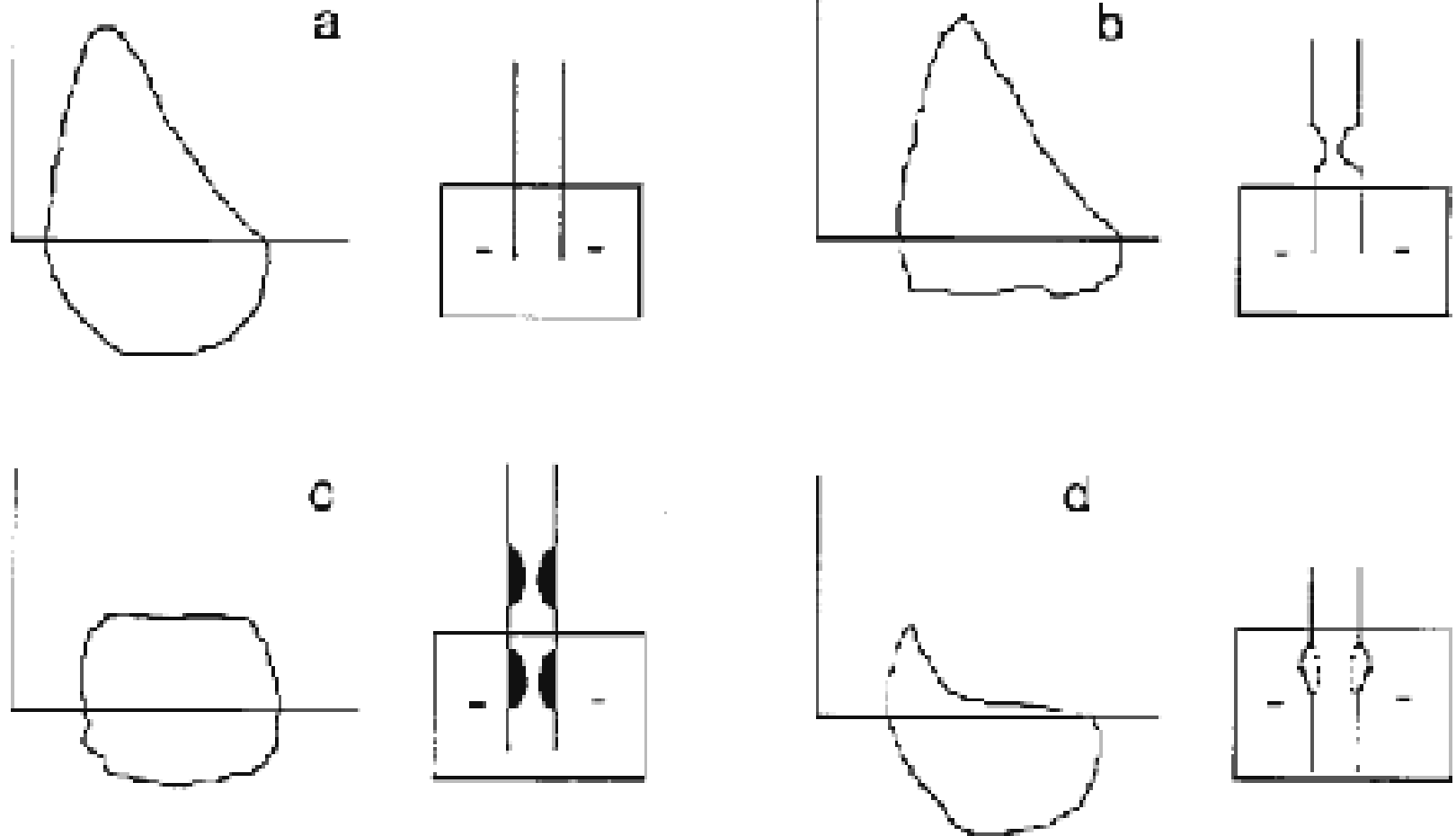
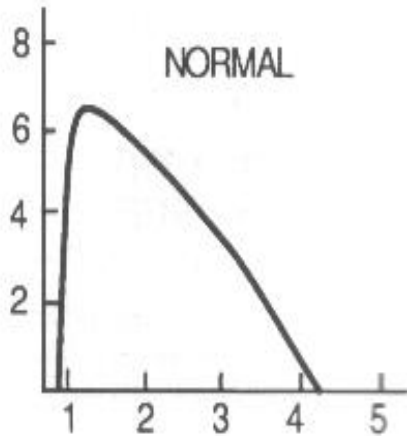


Fig 3: exemples de fonction normale (a) et d'obstacles mobiles extra thoraciques (b), fixes extra ou intra thoraciques (c) et mobiles intra thoraciques (d)

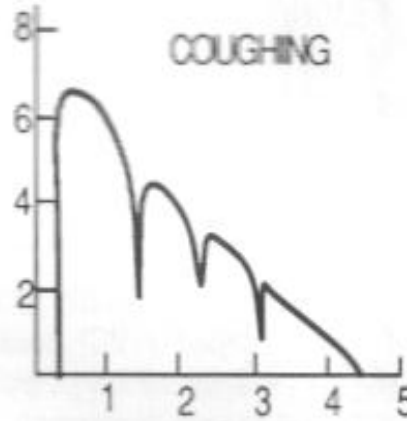
CVF: critères de validation 8e Congrès Francophone d'Allergologie

FLOW (L/SEC)



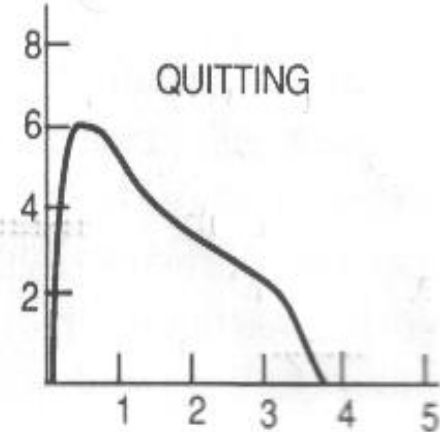
EXHALED VOLUME (LITERS)

FLOW (L/SEC)



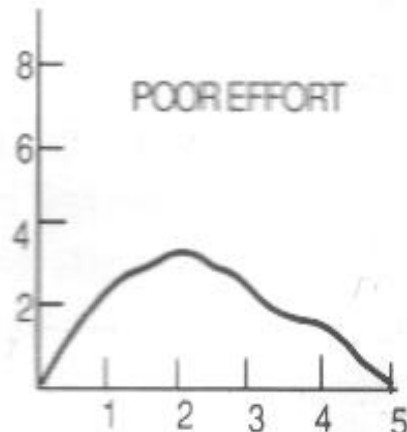
EXHALED VOLUME (LITERS)

FLOW (L/SEC)



EXHALED VOLUME (LITERS)

FLOW (L/SEC)



EXHALED VOLUME (LITERS)

- Pince-nez, assis droit calme
- Pause de 1 à 2 secondes en fin d'inspiration
- Départ instantané, pic rapide
 - Volume retroextrapolé <5% ou 150ml
- expiration douce et continue
- Fin d'expiration

ATS ≥ 6 sec ou plateau

- 19% des 5-18 ans

- ≥ 3 à 4 sec.
- 3 CVF max 8, prendre le meilleur résultat: CVF+VEMS
 - 2 meilleures dans 5 (10) %
- Effort satisfaisant (DEP,VEMS)
- $>5-6$ ans
 - 3-5 ans: 32% VEMS reprod.

CVFmax 2 sec: FEV_{0.5}

Différenciation du normal et du pathologique

8e Congrès Francophone d'Allergologie

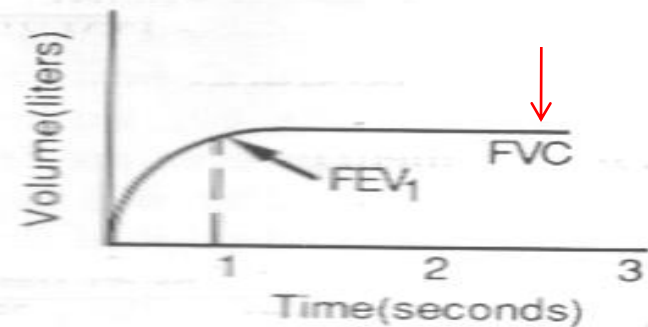
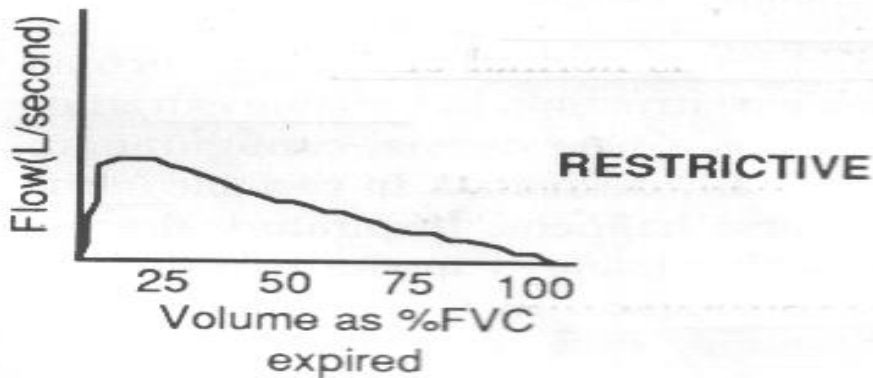
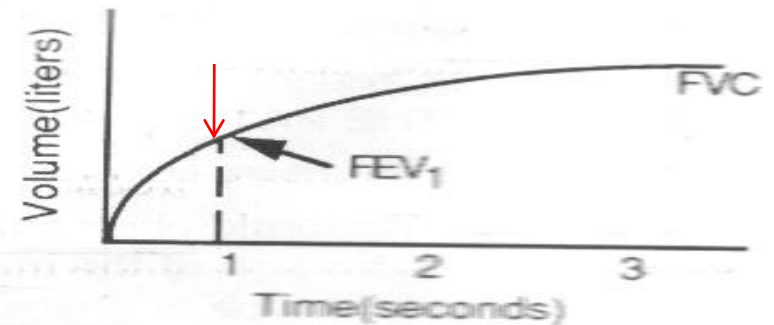
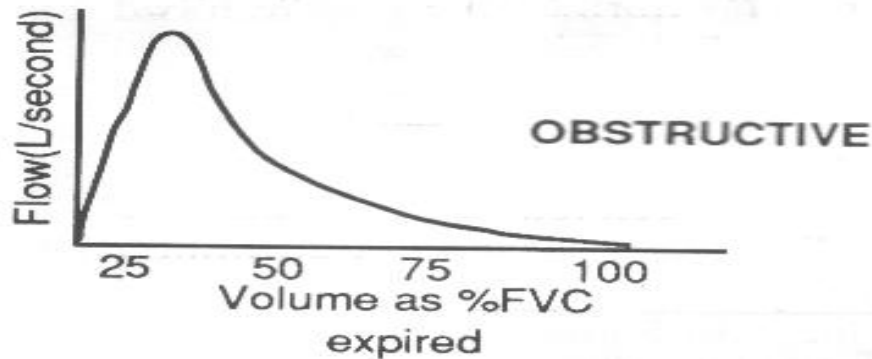
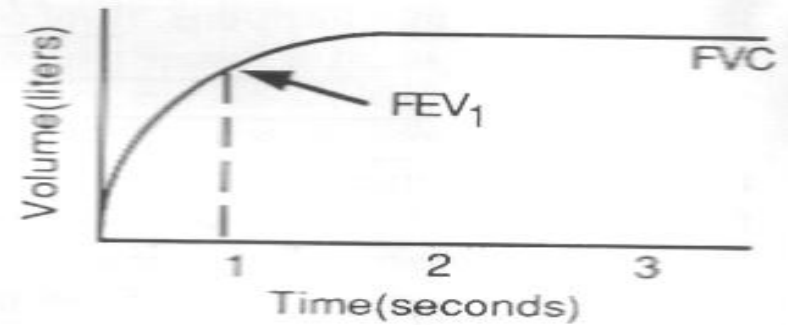
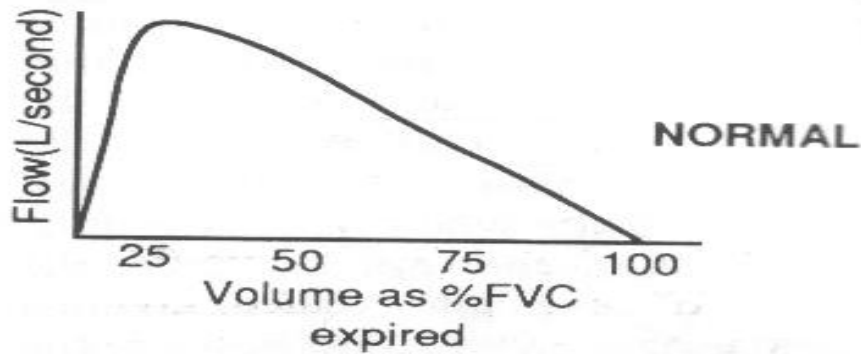
Besoin de normes

- Souvent en fonction de la taille
- correspondantes à:
 - la population étudiée (Blanc, Noir...) ou ... OMS
 - sexe et la tranche d'âge du patient
- soit normes calculées transversales
- soit normes « percentilées » longitudinales
- notion de déviations standards inter et intra individuelles à la moyenne ou à la médiane
- notion de signification des écarts vis à vis de la norme : probabilité pathologique
 - $\pm 1,5$ à 2 déviations standards ($\pm 1,64$ Quanjer, 1995)
 - % par rapport à la norme : le plus utilisé (Zapletal 1977)
 - <Percentile 5 ou >percentile 96: suivi longitudinal (Wang 1993)

UNITES FORMULE homme femme blanche %=1SD %VAR SIG					
PEF	L/MIN	$3,15 \cdot 10^{-3} \cdot H^2$	$1,63 \cdot 10^{-2} \cdot H^2$	h14/F14	8/muco:15
FVC	L	$3,58 \cdot 10^{-4} \cdot H^3$	$2,57 \cdot 10^{-3} \cdot H^2,78$	h:13/F14	5/15
FEV.1	L	$7,74 \cdot 10^{-4} \cdot H^3$	$3,79 \cdot 10^{-3} \cdot H^2,68$	h:13/F:14	8/13
TIFFENAU					
FEF 25-75	L/MIN	$7,98 \cdot 10^{-4} \cdot H^2,4$	$3,79 \cdot 10^{-3} \cdot H^2,16$	H:26/F:28	8/16
V°max 50	L/SEC	$(0,113 \cdot \text{in}) - 3,65$	$(0,109 \cdot \text{in}) - 3,36$	13/15	9/16
V° MAX 25	L/SEC	$0,040 \cdot \text{in} - 1,1$	$0,057 \cdot \text{in} - 1,960$	13/16	12/26
CRF/FRC	ML	$0,00114 \cdot H \cdot \text{cm}^2,86$		30	
TGV		$0,0157 \cdot H \cdot \text{cm}^2,238$		20	
VR	ML				
RawJaeger	cm H2O/l*s	$R_{va} = -0,04 \cdot T (\text{cm}) + 5,66$ écart type 0,18 dor			
G/FRC(SG)	ml/sec/cmH2Opar ml d		0,3	13	
G/POIDS	ml/sec//cmh2o par kg		3,7	45	
Cp dyn/TG	ml/cm H2O*par ml de 1		0,057	17	

CVF: interprétation pratique

de Congrès Francophone d'Allergologie



En pratique: interprétation ATS

de Congrès Francophone d'Allergologie

	<u>VEMS ou CVF*</u>	<u>DEM 25/75*</u>	<u>VEMS/CVF</u>	<u>CRF</u>	<u>VR/CPT</u>
Normal	>80	>70	>80	+/-20%	+/-1,64ds
D. Léger	<80-70	<70-60	<80-60		+/->20 à 30%
D.mod.	<70-55	<60-40	<60-40		
D.sévère	<55-30	<40-15	<40-25		
Extrême	<30	<15	<25		

CVF, VEMS, DEM 25-75

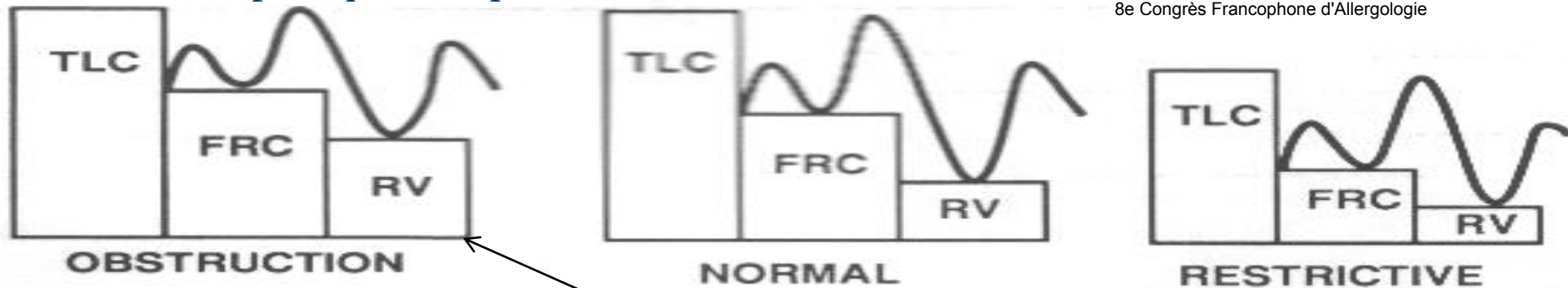
- Patient noir : norme caucasienne -12 à 15 % voire -36% MI > caucasien

Carol 2012

Test de réversibilité: estimation de l'hyperréactivité bronchique (ATS)

- si absence de prise de salbutamol > 4 h ou de LABA >12 h
- 15 min après 200 à 400 µgr salbutamol (au calme)
- pathologique si VEMS + 12 % ou plus

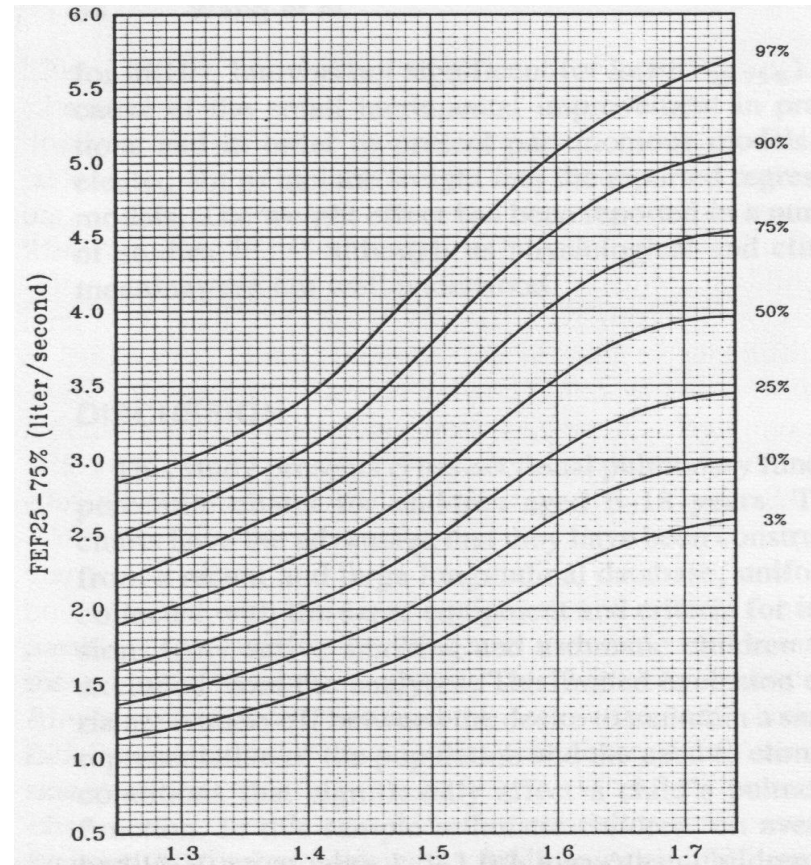
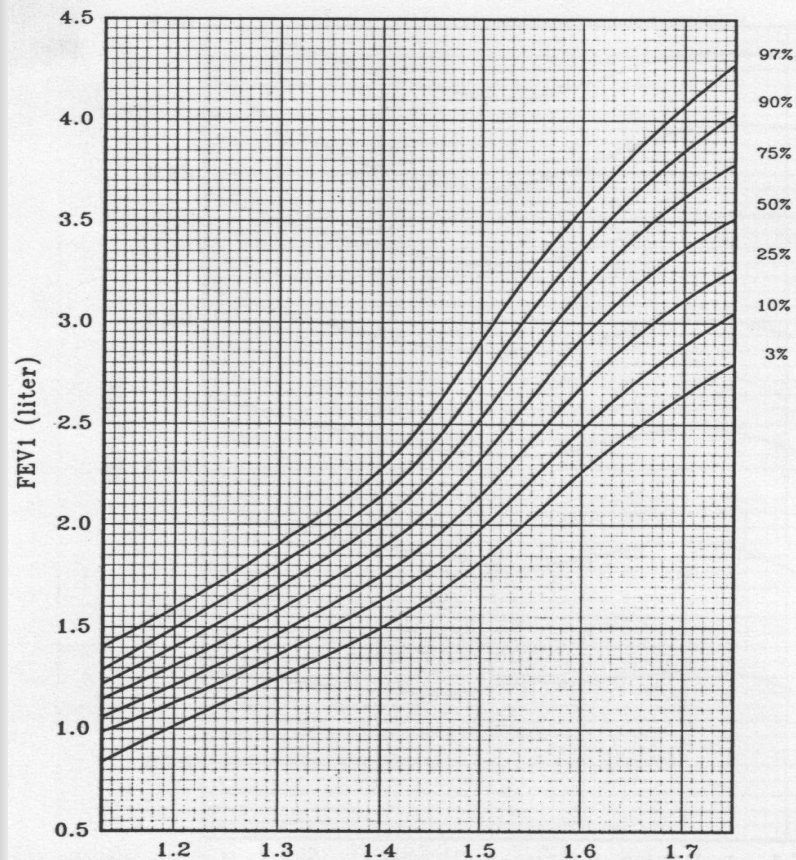
T. Carvelli (Heusy)



Mesure	S. Obstructif	Restrictif
TLC,CPT	+	---
CVF, CVL	N	---
VGT>FRC	++	NI ou -
VR/CPT	++++	-
VEMS	--	--
VEMS/CVL	--	NI ou -
Dem 25/75	---	NI ou -

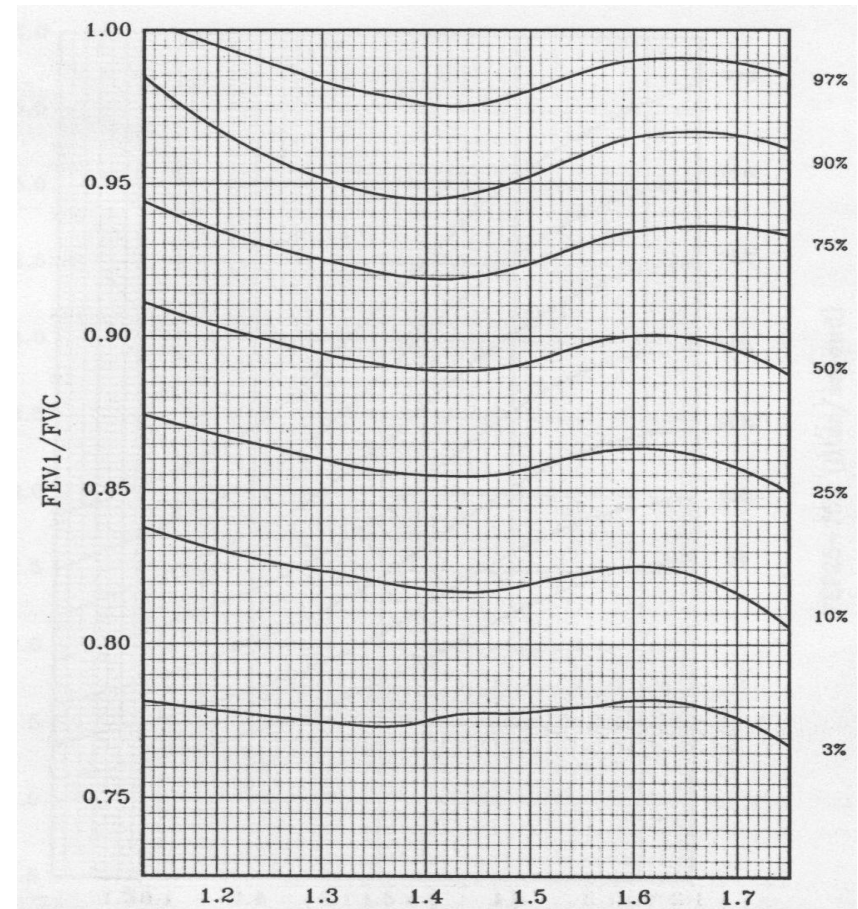
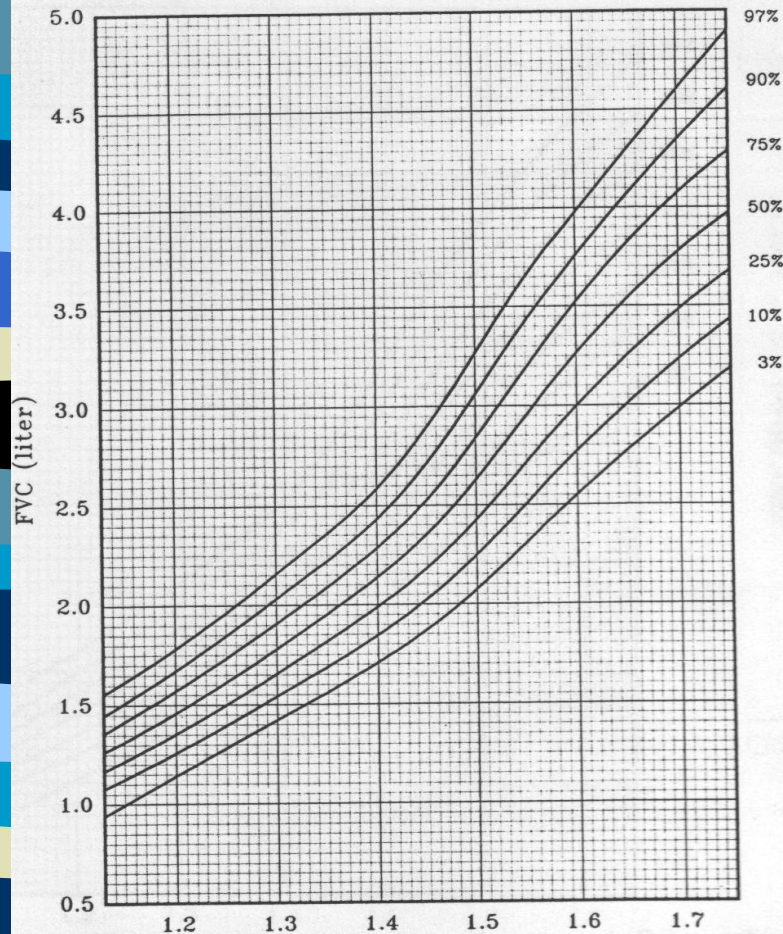
Pulmonary Function Between 6 and 18 Years of Age

Xiaobin Wang, MD, ScD, Douglas W. Dockery, ScD, David Wypij, PhD, Martha E. Fay, MPH,
and Benjamin G. Ferris, Jr., MD

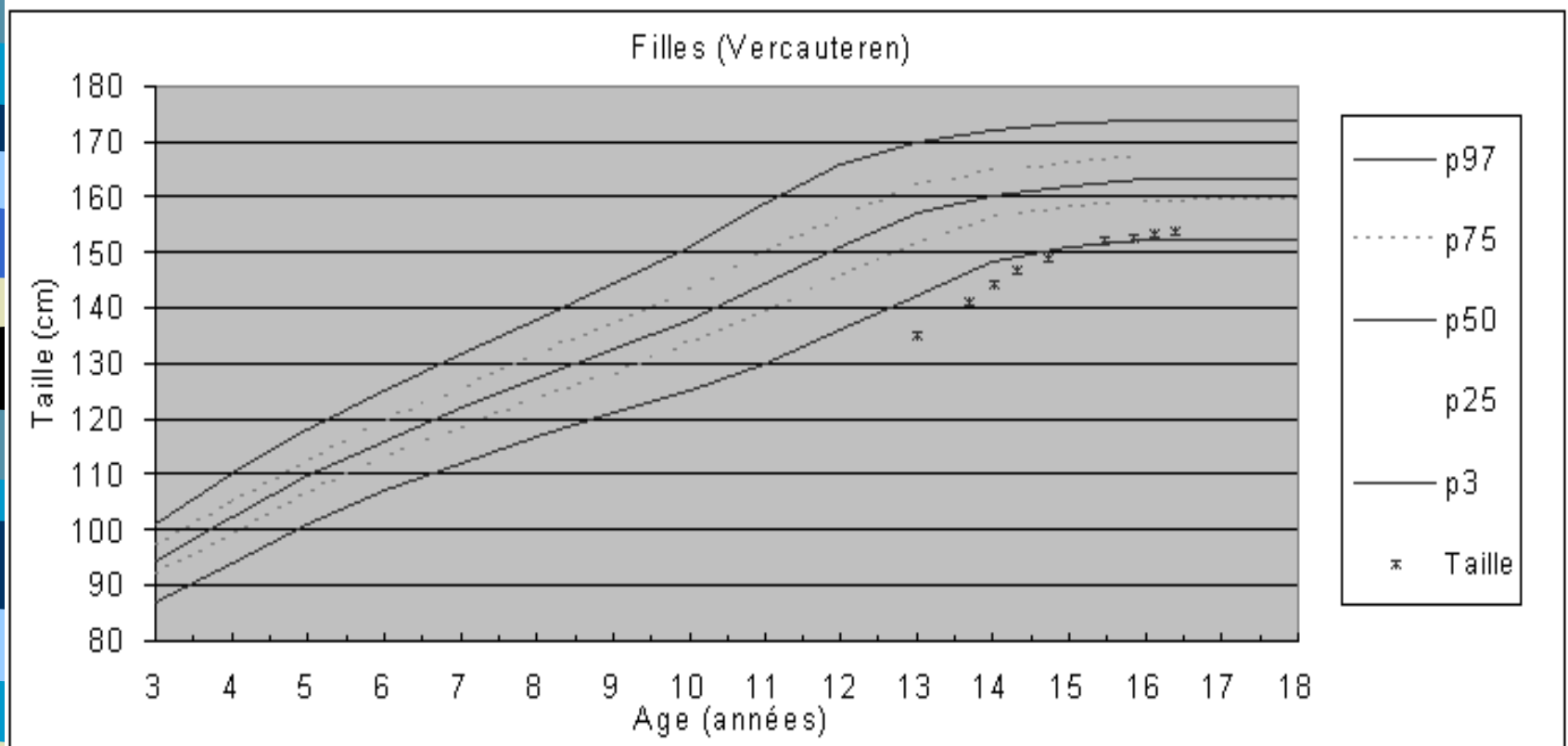


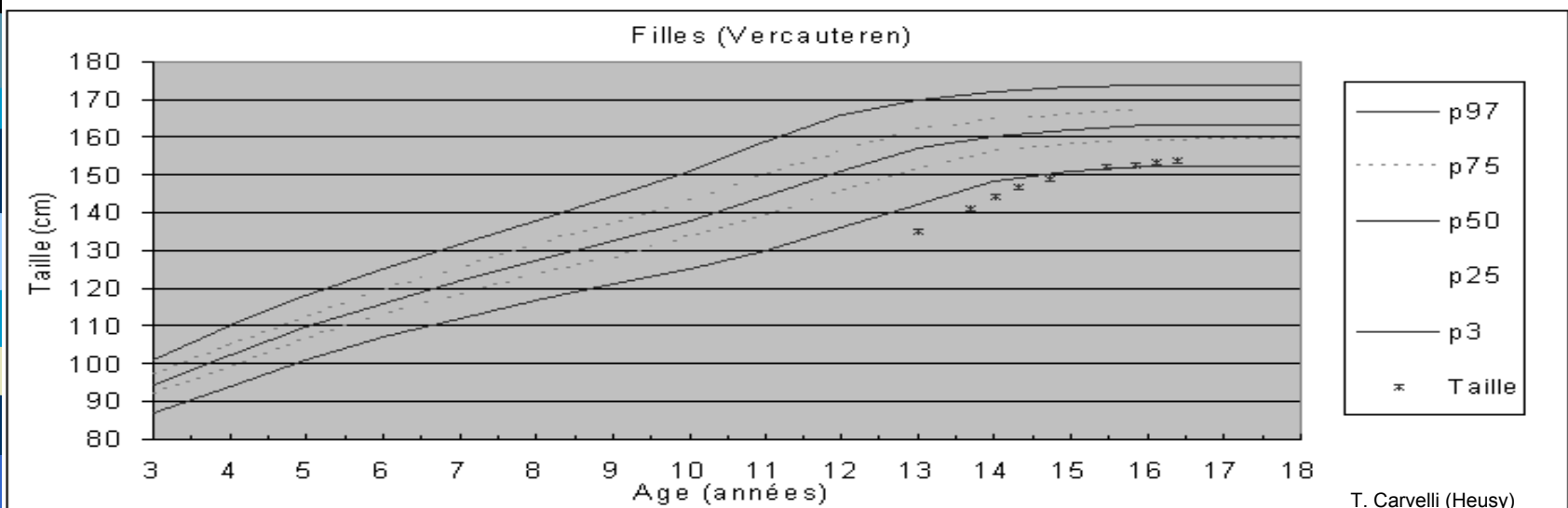
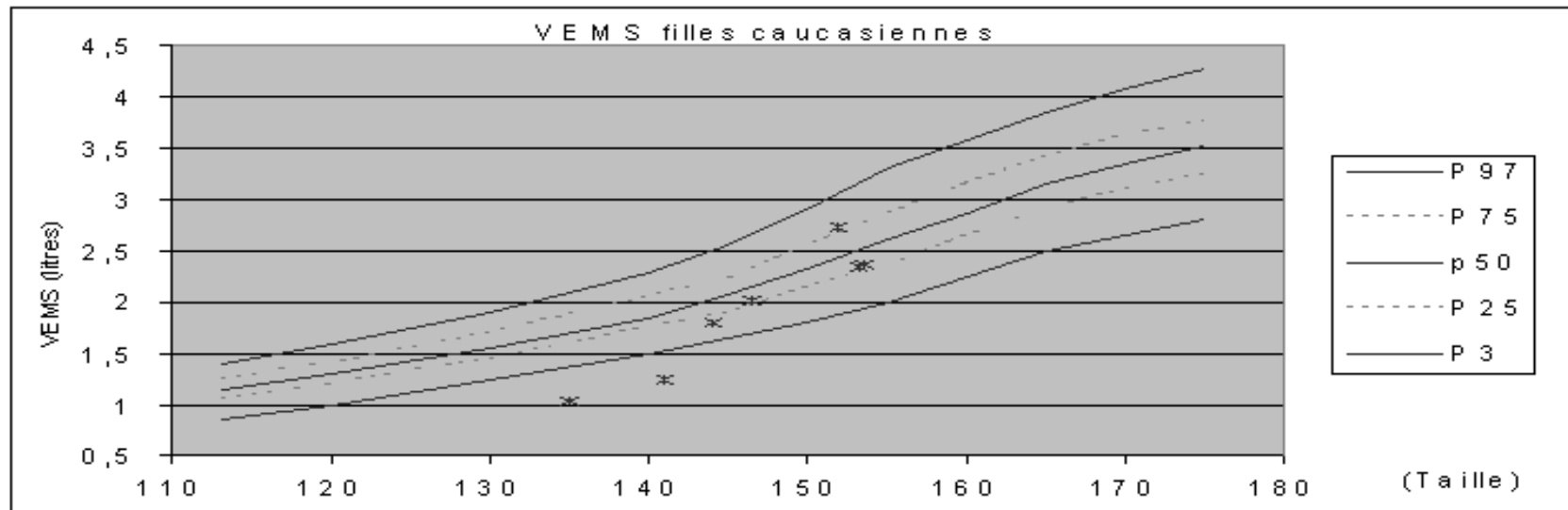
Pulmonary Function Between 6 and 18 Years of Age

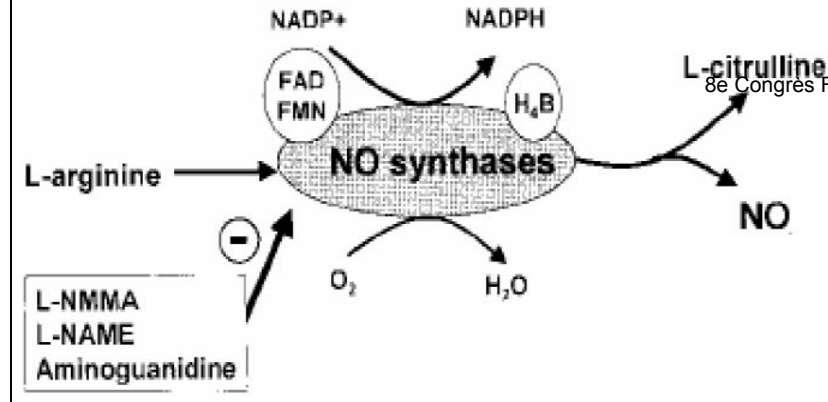
Xiaobin Wang, MD, ScD, Douglas W. Dockery, ScD, David Wypij, PhD, Martha E. Fay, MPH,
and Benjamin G. Ferris, Jr., MD



Courbes « percentilées »: double comparaison







■ Deux isoformes

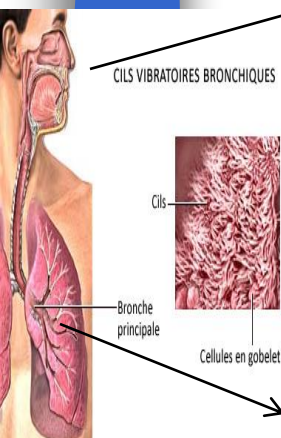
- constitutionnelle (cNOS) physiologique : NOS 1 et NOS 3
- inducible (i NOS) induite par les pathologies inflammatoires: NOS 2

■ La No synthétase constitutionnelle (cNOS)

→ cellules endothéliales, neuronales et dans les cellules épithéliales ciliées

– NO:

- médiateur endogène: neurotransmission non adrénergique et non cholinergique
- relaxation des muscles lisses vasculaires et non vasculaires (péri bronchiques)
 - » (Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. Thorax2003;58:175–82.)
- application pratique: mesure du No nasal DD: dyskinésie ciliaire primitive
 - Source principale: muqueuse des sinus paranasaux
 - Mais pas de lien direct avec l'anomalie de la fonction ciliaire
 - Rôle anti microbien ?
 - Régulation de la fonction ciliaire
 - Messager aérien: tonus bronchique , vascularisation pulmonaire
 - » Corbelli, PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS (2007) 8, 269–272



■ La No synthétase inducible (iNOS)

- épithélium respiratoire, dans les macrophages, fibroblastes, neutrophiles.
- induite par les cytokines pro inflammatoires et les endotoxines
- la seule (Asona 1994 in Hammer Karger 2005) qui est inhibée par les corticoïdes
- activée iNOS produit 1000 fois plus de NO que cNOS

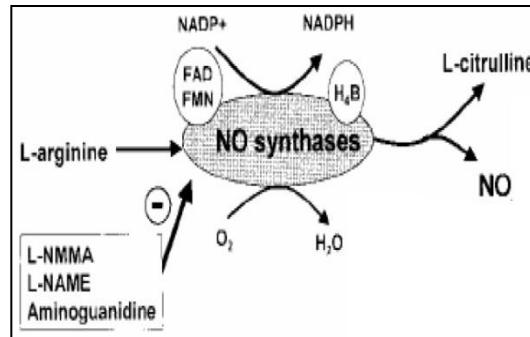
T. Carvelli (Heusy)

- application: mesure du No exhalé bronchique: ? Inflammation bronchique à eo.

- Au niveau respiratoire, dans des conditions
 - physiologiques
 - le NO exhalé est un broncho-dilatateur protégeant l'individu de l'obstruction bronchique
 - (De Sanctis GT, MacLean JA, Hamada K, et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. J Exp Med 1999;189:1621–30.)
 - pathologiques
 - pro inflammatoire favorisant l'hyperréactivité bronchique.
 - (Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. Thorax2003;58:175–82.)
- Même si diverses pathologies sont associées à une augmentation des valeurs de No exhalé
 - (Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. Eur Respir J 2000;16:781–92.)
- **C'est dans les pathologies des voies respiratoires médiées par les éosinophiles que son utilité clinique a été la mieux étudiée.**

- **Cellule épithéliale** → **Activation de l NOS**

- **A. + Éosinophile**



B. + No exhalé
> normale

C. Corticothérapie efficace à maîtriser les symptômes

- depuis les années 80 de nombreuses études ont permis de préciser l'importance de la mesure du **No exhalé** dans les **pathologies respiratoires à éosinophiles**
- **phénotypage de l'asthme**: traitement adapté **Eosino** ou **PMN (Azithro)**
Corticoïde, anti IGE ou IL5

Mesure du No exhalé en pratique

■ Adultes

et si possible dès 6-10 ans

On line (ou semi)

- Air inspiré No free (<5 ppb)
- Volume CVL, (min 10 sec.)
- Débit 50 ml /sec $\pm$ M10-DI25%
- Pression 5-20 cm H₂O
- Expiration ≥ 10 sec.

(Plateau 3 sec(0,15l) puis stop)

- Essais M:2-3/ $\pm$ 10%, 2,5ppb max 6 tentatives/30''

Remarque

- utilité des régulateurs de débit
- pas de clip nasal

■ De 4 à 5 ans ou ATS/ERS

Si échec de 6 à 9 ans

On line (ou semi)

- Air inspiré No free (<5 ppb)
- Volume CVL, (min 4 sec)
- Débit 50 ml /sec $\pm$ M10-DI 25%
- Pression 5-20 cm H₂O
- Expiration ≥ 4 sec.

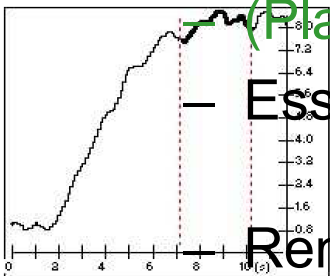
(+ Plateau 2 sec puis stop)

- Essais M:2-3/ $\pm$ 10%, 2,5ppb max 6 tentatives/30''

– Remarque

- utilité des régulateurs de débit
- pas de clip nasal

6 sec
en
tout



Test 1: FENO (ppb)

Variations du No ex. indépendantes de l'inflammation à éosinophiles des VRI

8e Congrès Francophone d'Allergologie

Infection virale	+100%	Pas d'infection VRS/I
Rhinite allergique	+ 50%	Interprétation
Régime riche en nitrate	+ 50%	A jeun depuis 1 h
Spirométrie	- 10%	Avant la spirométrie
Exercice	- 5-15%	Calme depuis 1 heure assis depuis 5 minutes
Alcool, caféine	- 20%	Éviction -4 heures
Bronchoconstriction	- 25%	Auscultation / EFR
PCD	- 45%	? <5 ppb
CF	- 60%	? <5 ppb
Tabagisme	variable	

VOLUME 115, NUMBER 6 Geometric mean FE NO in 405 children: 9.7ppb via Niox (Aerocrine)

Upper 95% confidence limit 25.2 ppb.

Success rate from 40% at 4 years old to 80-100% at 6-10 years.

The repeatability of 3 approved measurements was 1.6 ppb

TABLE II. Reference values of FE_{NO}

Age, y	Geometric mean, Individual 95% N ppb upper limit			Geometric mean, Individual 95% N ppb upper limit			Geometric mean, Individual 95% ppb upper limit	
	With outliers			Without outliers			Without outliers and atotics*	
4	29	7.1	15.7	29	7.1	15.7	27	7.0 15.0
5	35	7.9	16.6	35	7.9	16.6	33	8.0 17.1
6	49	8.2	19.3	48	8.0	17.1	42	7.5 15.5
7-9	107	8.1	18.4	106	8.0	17.2	89	7.8 17.1
10-13	105	11.2	28.2	98	10.1	19.2	85	9.8 18.0
14-17	80	13.7	39.2	73	11.9	24.2	56	11.6 22.4
Total	405	9.7	25.2	389	9.0	19.4	332	8.8 18.5

*Positive answer to rhinitis/conjunctivitis or hay fever symptoms.

■ Patients asthmatiques allergiques

- valeurs élevées de No exhalé très fortement corrélées à l' infiltration à éosinophiles des bronches via le sputum induit
 - (Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000;106:638–44). et le BAL (Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. Thorax 2002;57:383–7).

■ Corrélation eNO et éosinophile des bronches semble valable en dehors de l'asthme .

– BPCO

- (Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:418–24.), une bronchite à éosinophile (Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. Thorax 2003;58:528–32.)

– Rhinite allergique sans asthme clinique

- (Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, et al. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. Eur Respir J 1999;14:897–901. and Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas Holmen T, et al. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. Eur Respir J 1999;13:301–6. and Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. Clin Exp Allergy 2003;33:1506–11.)

– Asthmatiques allergiques en rémission clinique depuis de nombreuses années

- (van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2107–13.).

Ces données permettent de considérer que la mesure de eNo est un marqueur non invasif fiable de l'inflammation éosinophilique des voies respiratoires inférieures.

- Chez des patients asthmatiques
 - relation entre NO ex élevé et le bénéfice clinique de l'augmentation de la corticothérapie.
 - (Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, et al. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. Thorax2000;55:232–4.)
- Adultes présentant une symptomatologie respiratoire chronique non clairement diagnostiquée
 - valeur prédictive positive et négative correspondant à une amélioration clinique sous Fluticasone inhalée était
 - supérieure pour le NOex en comparaison avec
 - la spirométrie
 - le test de bronchodilatation
 - la mesure de l'hyperréactivité bronchique
 - le « cut point » optimal était de 47 ppb et ce indépendamment du diagnostic clinique.
 - (Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:453–9.)
- Chez les enfants, même corrélation entre NOex élevé et bonne réponse clinique à la corticothérapie
 - (Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:233–42.)
- **Donc, le niveau élevé de NO ex. est corrélé avec**
 - **réponse favorable à la corticothérapie**
 - **l'asthme et symptômes respiratoires non spécifiques**
 - **Les CI favorisent unenormalisation rapide du Noex**
 - **réponse aux antileucotriènes ou LABA non étudiée**

TABLE 4. SENSITIVITIES, SPECIFICITIES, AND POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUES FOR EACH OF THE BASELINE MEASUREMENTS ("PREDICTORS") USED TO PREDICT "STEROID RESPONSE"

Baseline Measurement	Predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
FEV ₁ increase of ≥ 12%	FEV ₁ < 80% predicted	8	76	28	90
	FEV ₁ < 80% predicted	17	88	29	78
	FEV ₁ < 80% predicted	58	87	57	89
	FEV ₁ < 80% predicted	9	97	34	96
Mean morning peak flow, increase of ≥ 15%	FEV ₁ < 80% predicted	67	78	47	89
	FEV ₁ < 80% predicted	18	98	67	82
	FEV ₁ < 80% predicted	55	88	55	88
	FEV ₁ < 80% predicted	6	100	100	88
Complete symptom score, reduction of ≥ 3 points	FEV ₁ < 80% predicted	82	81	51	94
	FEV ₁ < 80% predicted	7	85	54	71
	FEV ₁ < 80% predicted	29	89	27	89
	FEV ₁ < 80% predicted	7	100	100	91
FEV ₁ /FVC, increase of ≥ doubling above or more	FEV ₁ < 80% predicted	43	75	55	77
	FEV ₁ < 80% predicted	58	100	100	77
	FEV ₁ < 80% predicted	24	91	57	71
	FEV ₁ < 80% predicted	62	81	58	90
	FEV ₁ < 80% predicted	8	100	100	89
	FEV ₁ < 80% predicted	62	91	57	91

Adolescents qui présentent des symptômes respiratoires chroniques non clairement asthmatiques

de Congrès Francophone d'Allergologie

(Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests, N Berkman Avital, R Breuer, E Bardach, C Springer, S Godfrey Thorax 2005;60:383–388)

Table 2 Optimal cut off values for eNO and bronchial provocation tests for the diagnosis of asthma

	Best cut off value	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
eNO	>7 ppb	82.5 (67.2 to 92.7)	88.9 (76.0 to 96.3)
Exercise	≥10% fall	57.9 (38.5 to 70.7)	100 (91.8 to 100)
MCH	≤3 mg/ml	87.5 (73.2 to 95.8)	86.7 (73.2 to 95.0)
AMP	≤150 mg/ml	89.5 (75.2 to 97.1)	95.6 (84.9 to 99.5)

eNO, exhaled nitric oxide; MCH, methacholine; AMP, adenosine 5'-monophosphate.

Table 3 Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of eNO >7 ppb for the diagnosis of asthma using different parameters to define asthma

Parameter defining asthma	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Clinical	82.5 (33/40)	88.9 (41/45)	89.1 (33/37)	85.4 (41/48)
MCH ≤3 mg/ml	66.7 (28/42)	72.9 (35/48)	68.3 (28/41)	71.4 (35/49)
AMP ≤150 mg/ml	86.5 (32/37)	81.5 (44/54)	76.2 (32/42)	89.8 (44/49)
Exercise (Δ FEV ₁ ≥10%)	91.3 (21/23)	70.1 (47/67)	51.2 (21/41)	95.9 (47/49)

Numbers in brackets are absolute numbers of patients.

12,5% des patients diagnostiqués asthmatiques présentent des valeurs de Fe No dans les normes. Ils agissent souvent de patients non allergiques.

T. Carvelli (Hessey)

La mesure du NO exhalé à 50 ml/seconde (débit constant)

- réalisable dès l'âge de 5 ans
- standardisée et validée
- simple, non invasive applicable en routine
- normes pédiatriques moyenne: Age et + 2 DS +10 max 25 (à 39 ppb)

Estimation sensible, spécifique et peu invasive chez le patient symptomatique > 6 semaines sans virose aiguë

- **Inflammation bronchique par les éosinophiles**
 - Probabilité de la réponse à la corticothérapie inhalée
- **Diagnostic de l'asthme**
 - toujours en association avec les données cliniques et spirométriques
- **Suivi et adaptation du traitement de fond de l'asthme**
 - réponse à la corticothérapie inhalée (précocement)
 - **No ex reste élevé sous CI:**
 - » Observance, sous dosage CI, éviction insuf. de l'allergène, CR.
 - **No ex normalisé mais persistance des symptômes:** autre physiopathologie que l'infiltration bronchique à éosino: DD
 - indication de diminution de la CI
 - Si normalisation du No exhalé, des symptômes et normalisation des EFR.
 - (risque de perte de contrôle de l'asthme suite à cette diminution)
 - toujours en association avec les données cliniques et spirométriques
 - tardif

Cas N°2

- Document

Dyskinésie ciliaire primitive

-Autosomique récessive

-Rarement liée à l'X

-Incidence :1/2000-

1/40000 naissances

- >si consanguinité

-10% bronchiectasies idiopathiques

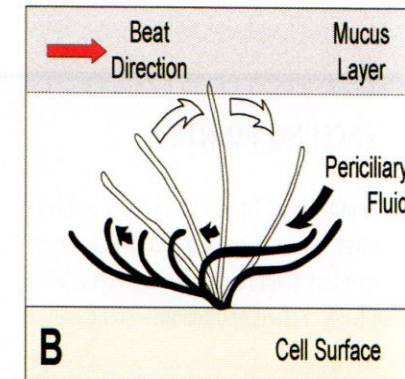
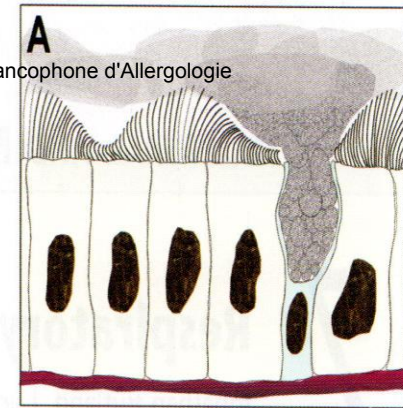
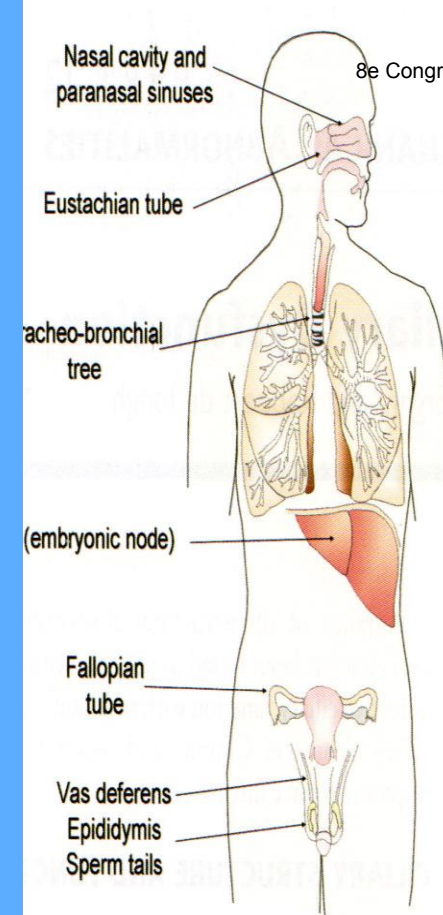
->5% des RRTI

-75%: symptomatologie néonatale

-Bon pronostic si prise en charge
spécifique et précoce

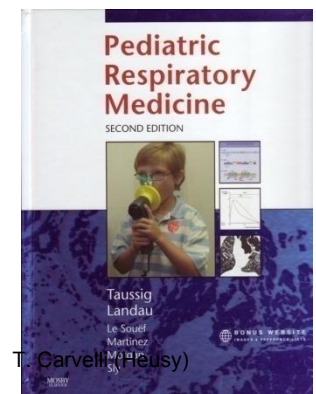
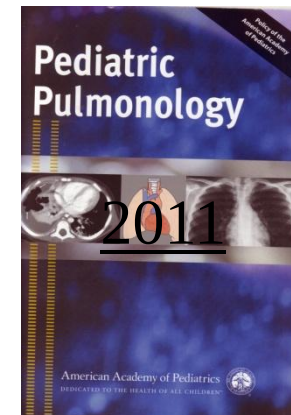
-Nécessité d'un examen de screening
sensible et spécifique

1/2 situs inversus



Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease

Mieke Boon • Mark Jorissen • Marijke Proesmans •
Kris De Boeck



T. Carvelli (Heusy)

Mesure du NO nasal = 10 à 20 secondes

le Congrès Francophone d'Allergologie



T. Carvelli (Heusy)

No nasal dès 5 ans en 15 à 20 sec.

ATS, ERS Recommandation AJRCCM 2005

Dès 5 ans...

Nécessité de fermer le voile du palais pour séparer les VRS et VRI

- **OE-R-nNO: Expiration buccale type CVL contre 10 cm H₂O pour fermer le voile du palais**

- **Plateau 3 à 5 secondes (0,25 l/min)**
 - **min 10 seconde avec mesure les trois dernières secondes**

- **BH-nNO: Apnée sur larynx fermé**

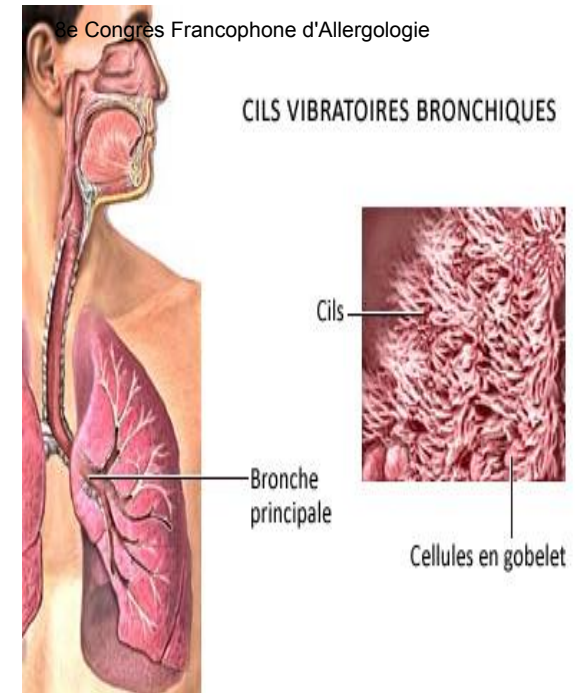
- Plateau

1 ou 2 olives nasales

- Une narine passive
 - Laisse rentrer l'air
- **Aspiration par une narine via pompe**
 - **250 ml/min (à 3 l/min)**
 - » Débit faible
 - » Forte valeur NO et peu de perturbation par l'air entrant
 - » Plateau rapidement (10/15 à 20/40 secondes)

– Mesure NO n On line

- **2 à 3 plateaux successifs reproductibles à 30 secondes d'intervalle minimum**
- Augmentation : rhinite allergique mais pas diagnostique
- Diminution : sinusite aigue, mucoviscidose
- Inchangé : rhinite virale
- ? Si obstruction +++



Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance

I Narang, R Ersu, N M Wilson, A Bush

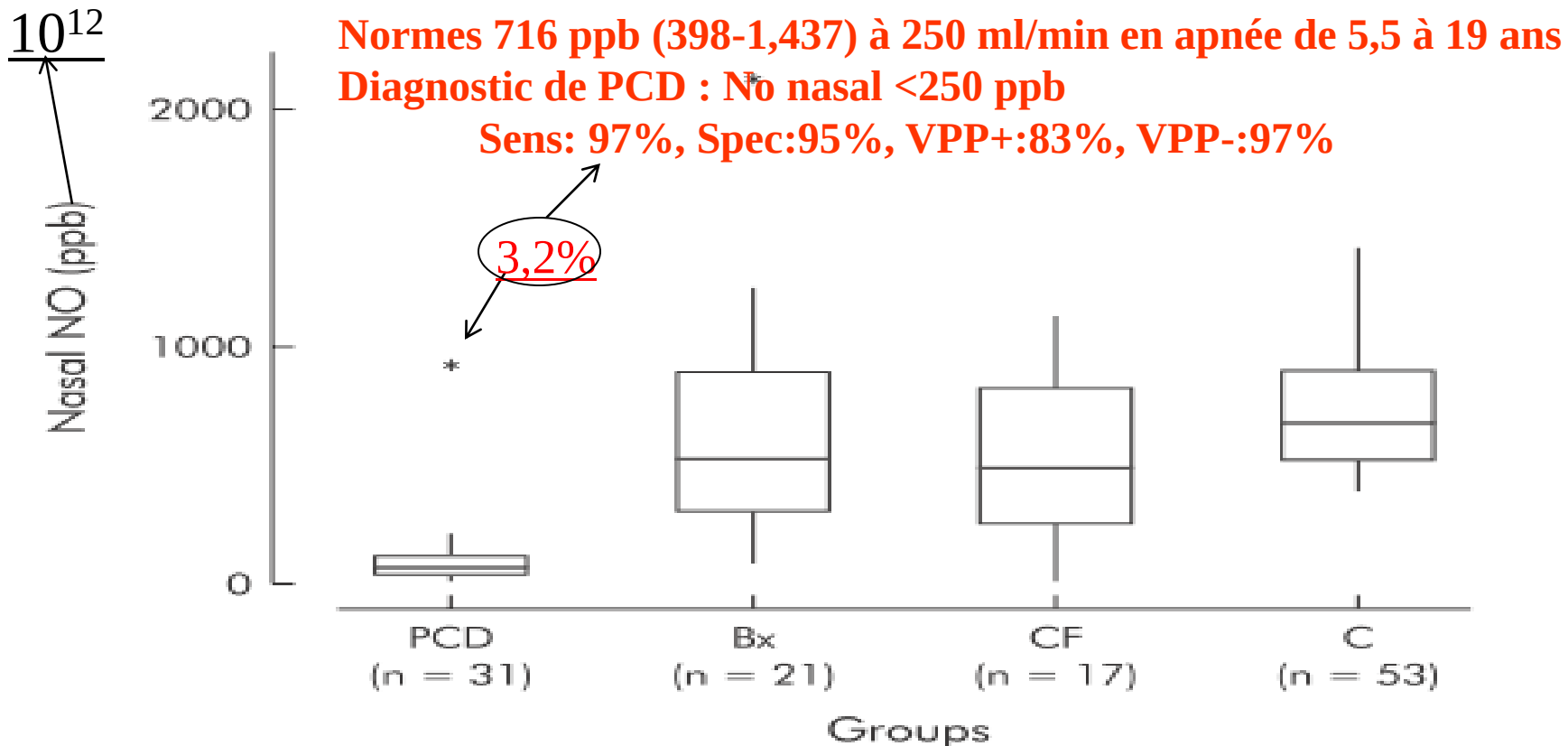


Figure 1 Box plots showing median and interquartile ranges of nasal nitric oxide (NO) levels in children with primary ciliary dyskinesia (PCD), non-cystic fibrosis bronchiectasis (Bx), cystic fibrosis (CF), and controls (C). Levels were not available in the asthma group. *Outliers.

Dès l'âge de 4 à 5 ans...

8e Congrès Francophone d'Allergologie

Mesure du NO nasal = **10 à 20 secondes**

Analyse ciliaire au MO/ ME

Première ligne

Si No n < 250 ppb à trois reprises
en l'absence d'obstruction nasale

→ Confirmation ou infirmation



■ Si une fibroscopie est utile au DD

- Biopsie bronchique
- Analyse ciliaire au ME à IPG de Gosselie après prélèvement CHPLT en inter critique
 - 3 à 4 mois

■ Si une fibroscopie non utile au DD

■ Ou si résultats IPG douteux

- **Analyse ciliaire (b. nasale)**
- **Motilité, BCF orientation M.O. ciné**

– **Ultrastructure: ME**

- **Avant et après culture par le Pr Jorissen KUL 4 à 6 mois**

Normes 716 ppb (398-1,437) à 250 ml/min en
apnée de 5,5 à 19 ans

Diagnostic de PCD: Sens: 97%, Spec:95%,
VPP+:83%, VPP-:97%

+ Si valeurs effondrées < 250 ppb à trois reprises

Cas N°3

- Document

Test d'hyperréactivité bronchique

Le Congrès Francophone d'Allergologie

- Si la clinique ne plaide pas clairement pour un asthme et
- Si le test de broncho dilatation est normal
 - **Indication d'un test de provocation bronchique**
- Test de broncho provocation
 - Pharmacologique
 - Direct
 - histamine PD20 ou PC20 **VPP-**
 - métacholine PD20 ou **PC20: pour exclure le d. d'asthme**
 - » **sensibilité 96% VPP<50%** qui dépend de la probabilité clinique (Avital Thorax 1995)
 - Indirect
 - Air froid, salin hypertonique
 - Mannitol: sensibilité 59% , spécificité 98% (Adulte Sverild 2009)
 - AMP
 - **Test d'effort:** surtout si symptomatologie à l'effort
surtout pour confirmer (VPP)un asthme d'effort
 - bicyclette
 - **tapis roulant:** plus sensible et plus réaliste
 - **sensibilité 65% , spécificité 100%** (Avital Thorax 1995)

Test de bronchoprovocation par l'effort:

8e Congrès Francophone d'Allergologie

- Andersson 1999, Godfrey 1994, Selvadurai 1999, Carlsen ERS 2006
- Période intercritique (idéalement ≥ 3 sem. sans virose)
- Pas d'effort dans l'heure qui précède, au calme
- Pas de cardiopathie suspectée
 - Arrêt des traitements
 - 2 heures : cola, chocolat, tabac
 - 8 heures : ventolin, lomudal
 - 12 heures : atrovent, duovent, combivent
 - 18 heures : théophylline courte durée
 - 24 heures : singulair
 - 36 heures : seretide, symbicort
 - 48 heures : théophylline longue durée, retard
 - 96 heures : antihistaminique, aérius, zyrtec, xyzall
- Examen clinique normal
- FEV1 $>80\%$ NI
- Matériel de réanimation C/P disponible
- Bronchoconstriction provoquée par la déshydratation de l'épithélium bronchique (Anderson 1999)
 - Humidité relative $\leq 40\%$
 - Respiration buccale
- Sur tapis roulant
- FC mesurée par montre Polar ou ECG

Test de bronchoprovocation par l'effort:

8e Congrès Francophone d'Allergologie

- Echauffement de 2 min. 5 km/h puis augmentation de 1km/h /+30 sec jusqu'à atteindre 95% de la FC maximale pour l'âge
 - 220-Age souvent entre 190 b/min +/-10
- Durant 6 min. maintenir cette FC quasi max en fonction de la tolérance clinique de l'enfant
- Mesure du VEMS 5,10,15 et 20 minutes après l'effort puis 200 à 400 µg salbutamol (réversibilité)
- **Une chute du VEMS ≥ 10 % par rapport à la valeur de base**
 - Objectivation d'une hyperréactivité bronchique pathologique
 - Composante d'asthme d'effort objectivée
 - 10 à 15%: légère HRB
 - 20 à 50%: modérée HRB
 - >50%: sévère HRB (>30% malgré une corticothérapie inhalée(ERS 1999)

Test de bronchoprovocation par l'effort:

- DD:
 - VCD: adduction paradoxale des cordes vocales
 - Stridor , dyspnée inspiratoire > expiratoire
 - Assez tôt dans l'effort
 - Contexte d'anxiété ++ , théâtral
 - Pas de chute réversible du VEMS
 - Laryngoscopie
- Cardiopathies*
- Manque ou perte de l'entraînement à l'effort**
 - + *ECG durant l'effort
 - +Ergospirométrie** Vo2 et VE (quasi) max
 - Vo2 et VE max comparables pour les protocoles à incrémentation lente (cardiologue: prudent) ou rapide (provocation: HRB?)
 - Olsen ERS 2006, Stensrud 2005

Test de provocation à la métacholine

8e Congrès Francophone d'Allergologie

(Cockcroft 1977, Eur RJ 1993 6 suppl 16 53/83, Barben 2005):

Contre indications à la réalisation du test:

- O Oui 0 Non: enfant de moins de 6 ans.
- O Oui 0 Non: AP de crise d'asthme sévère..*
- O Oui 0 Non: (Infection virale de VRI depuis moins de trois semaines)
- O Oui 0 Non: Non arrêt de traitement médicamenteux depuis >
 - 2 heures : cola, chocolat, tabac
 - 8 heures : ventolin, lomudal
 - 12 heures : atrovent, duovent , combivent
 - 18 heures : théophylline courte durée
 - 24 heures : singulair
 - 36 heures : seretide, symbicort
 - 48 heures : théophylline longue durée, retard
 - 96 heures : antihistaminique, aérius, zyrtec, xyzall...
- O Oui 0 Non: VEMS < 80% des normes
- O Oui 0 Non: notion de bronchoconstriction (VEMS moins 20%) induite par la spirométrie
- O Oui 0 Non: baisse du VEMS >20 % après diluant (LP)

Test de provocation à la métacholine

86 Congrès Francophone d'Allergologie

- Protocole en nébulisation durant 2 minutes en ventilation calme
 - Toutes le 5 minutes
 - 0,03mg/ml puis 0,12 puis 0,5 puis 2 et puis 8 mg/ml (16)
 - 3 ml , gouttes de 1 à 3,6 μ m, durant 2 min
 - VEMS à + 90 -120 seconde
 - Si VEMS chute ≥ 20 % (petite dyspnée)
 - arrêt du test et 200 à 400 μ gr de salbutamol
 - Calcul PC 20 donc la concentration de métacholine qui correspond à une chute du VEMS de 20%
 - Interpétation : ATS 2000
 - PC20 >8 (16) mg /ml normal
 - 4-8 (16) HRB légère
 - 1-4 HRB modérée
 - <1 HRB importante

D. Asthme

Sensibilité $>95\%$

*VPP $<50\%$ mais +si
probabilité clinique
d'asthme*

Adolescents qui présentent des symptômes respiratoires chroniques non clairement asthmatiques

de Congrès Francophone d'Allergologie

(Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests, N Berkman Avital, R Breuer, E Bardach, C Springer, S Godfrey Thorax 2005;60:383–388)

Table 2 Optimal cut off values for eNO and bronchial provocation tests for the diagnosis of asthma

	Best cut off value	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
eNO	>7 ppb	82.5 (67.2 to 92.7)	88.9 (76.0 to 96.3)
Exercise	≥10% fall	57.9 (38.5 to 70.7)	100 (91.8 to 100)
MCH	≤3 mg/ml	87.5 (73.2 to 95.8)	86.7 (73.2 to 95.0)
AMP	≤150 mg/ml	89.5 (75.2 to 97.1)	95.6 (84.9 to 99.5)

eNO, exhaled nitric oxide; MCH, methacholine; AMP, adenosine 5'-monophosphate.

Table 3 Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of eNO >7 ppb for the diagnosis of asthma using different parameters to define asthma

Parameter defining asthma	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Clinical	82.5 (33/40)	88.9 (41/45)	89.1 (33/37)	85.4 (41/48)
MCH ≤3 mg/ml	66.7 (28/42)	72.9 (35/48)	68.3 (28/41)	71.4 (35/49)
AMP ≤150 mg/ml	86.5 (32/37)	81.5 (44/54)	76.2 (32/42)	89.8 (44/49)
Exercise (Δ FEV ₁ ≥10%)	91.3 (21/23)	70.1 (47/67)	51.2 (21/41)	95.9 (47/49)

Numbers in brackets are absolute numbers of patients.

12,5% des patients diagnostiqués asthmatiques présentent des valeurs de Fe No dans les normes. Ils agissent souvent de patients non allergiques.

T. Carvelli (Hersy)

Cas N°4

- Document

Intérêt clinique des EFR chez le jeune enfant avant 6 ans

8e Congrès Francophone d'Allergologie

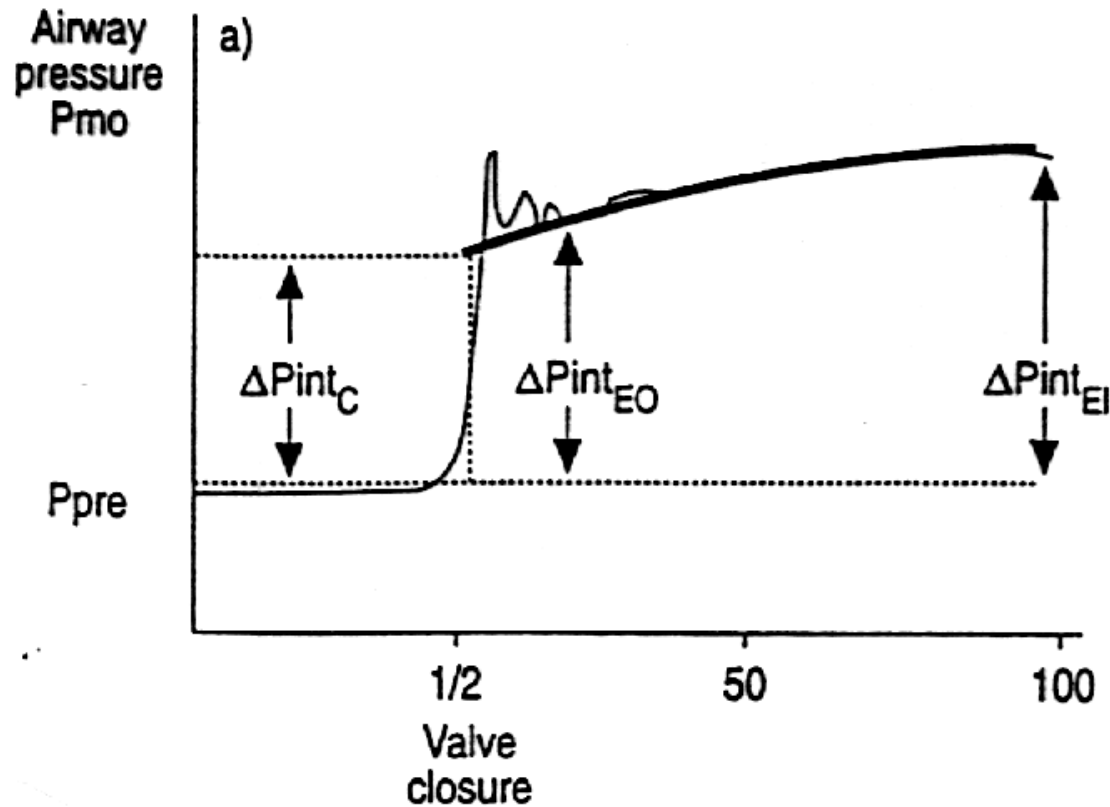
- Par rapport à l'adulte:
 - L'anamnèse est indirecte.
 - La propédeutique pulmonaire est moins sensible et moins spécifique.
- Besoin d'autant plus grand de données objectives chez le petit enfant.
- Besoin de techniques d'EFR du jeune enfant
 - Non invasives
 - Pratiques, cool
 - Reproductibles
 - Normes multicentriques
 - Sans sédation
 - Collaboration passive

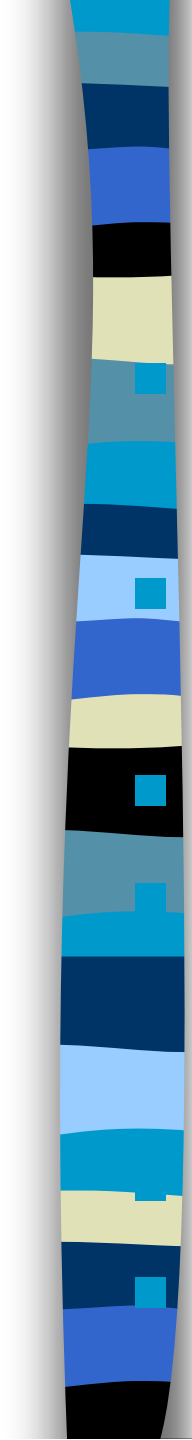
Réponses que peuvent fournir les EFR du petit enfant.

- obstruction bronchique de base ?
- hyperréactivité bronchique ?
- choix du bronchodilatateur ?
- gravité: asthme, mucoviscidose... ?
- évolution longitudinale /3 à 6 mois ?
- efficacité du traitement de fond
 - Ajustement du traitement de fond
 - Eviter le «sur-traitement»: corticoïdes inhalé
 - Eviter le «sous-traitement»: remodeling bronchique.

EFR du nourrisson: Résistance pulmonaire par interruption du débit: R_{int} .(kpascales/l/sec)

Phagoo 1995, Klug1996, Bisgaard1995, Boukari 1997...





EFR du nourrisson: Résistance pulmonaire par interruption du débit: Rint.(k Pascals/l/sec)

8e Congrès Francophone d'Allergologie

Phagoo 1995, Klug 1996, Bisgaard 1995, Boukari 1997...

A tout âge

Résistance = Δ de pression / Débit

■ Rint = Δ P avant et après occlusion / Débit avant occlusion au niveau buccal.

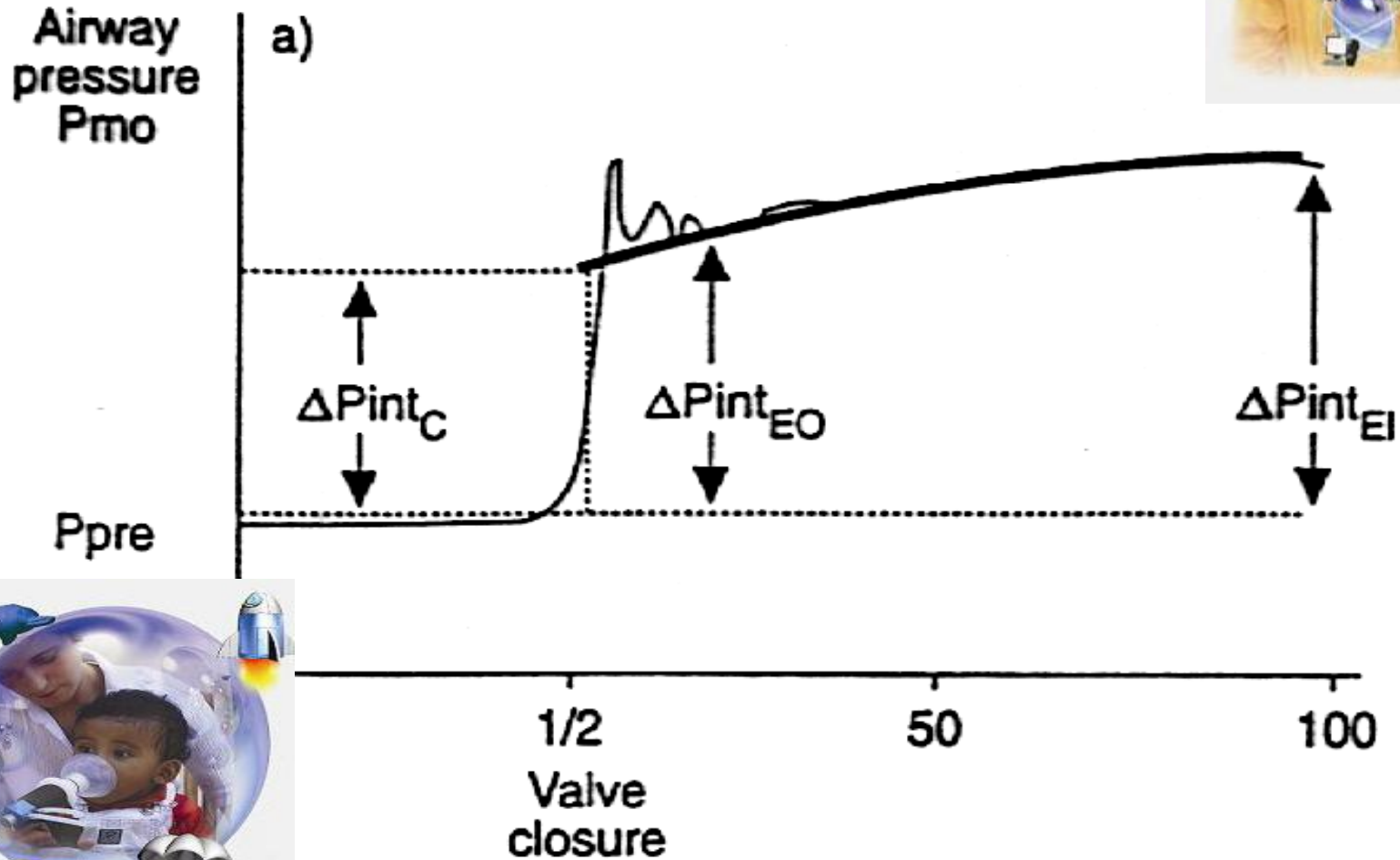
■ Mesure: collaboration passive, couché,
Rint par extrapolation inverse différent physiologiquement des Raw mais les normes sont proches

1 CV intraindividuel stable après 7 mesures

Valeur de base, bronchoconstriction, bronchodilatation, suivi longitudinal

EFR de 2-3 à 5-6 ans: Résistance pulmonaire par interruption du débit: Rint.(kpascals/l/sec)

Phagoo 1995, Klug1996, Bisgaard1995, Boukari 1997...



Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp 1388–1394, 2002
DOI: 10.1164/rccm.2011082
Internet address: www.atsjournals.org

8^e Congrès Francophone d'Allergologie

Pre/Postbronchodilator Interrupter Resistance Values in Healthy Young Children

Nicole Beydon, Francis Amsallem, Michèle Bellet, Michèle Boule, Michèle Chaussain, André Denjean, Régis Matran, Bernard Wuyam, Corinne Alberti, Claude Gaultier, and the French Pediatric Programme Hospitalier de Recherche Clinique Group

Physiology Departments of the Robert Debré Teaching Hospital, Saint-Vincent-de-Paul Teaching Hospital, and Trousseau Teaching Hospital, Paris; Public Health Department of the Robert Debré Teaching Hospital, Paris; Pediatric Department, Arnaud de Villeneuve Teaching Hospital, Montpellier; Physiology Departments, Morvan Teaching Hospital, Brest; Poitiers Teaching Hospital, Poitiers; Calmette Teaching Hospital, Lille; and Grenoble Teaching Hospital, Grenoble, France

91 enfants 2,9 à 7,9 ans et de 92-129 cm

TABLE 4. REGRESSION OF INSPIRATORY AND EXPIRATORY INTERRUPTER RESISTANCE ON HEIGHT

	$R_{int_{insp}}$ ($KPa \cdot L^{-1} \cdot second$)	$R_{int_{exp}}$ ($KPa \cdot L^{-1} \cdot second$)
Equation		
Intercept	2,289 (CI: 1.783; 2.796 SEM = 0.2142)	2,021 (CI: 1.488; 2.555 SEM = 0.2255)
Height, cm	$-1.37 \cdot 10^{-2*}$ (CI: $-1.74 \cdot 10^{-2}$; $-0.99 \cdot 10^{-2}$ SEM = 0.00189)	$-1.12 \cdot 10^{-2*}$ (CI: $-1.51 \cdot 10^{-2}$; $-0.72 \cdot 10^{-2}$ SEM = 0.001989)
Residuals		
SD	0.17	0.18
95% CI, $KPa \cdot L^{-1} \cdot second$	$\pm 0.33^{\dagger}$	$\pm 0.35^{\dagger}$
Predicted values		
95% CI, %	59-146 ‡	56-147 ‡

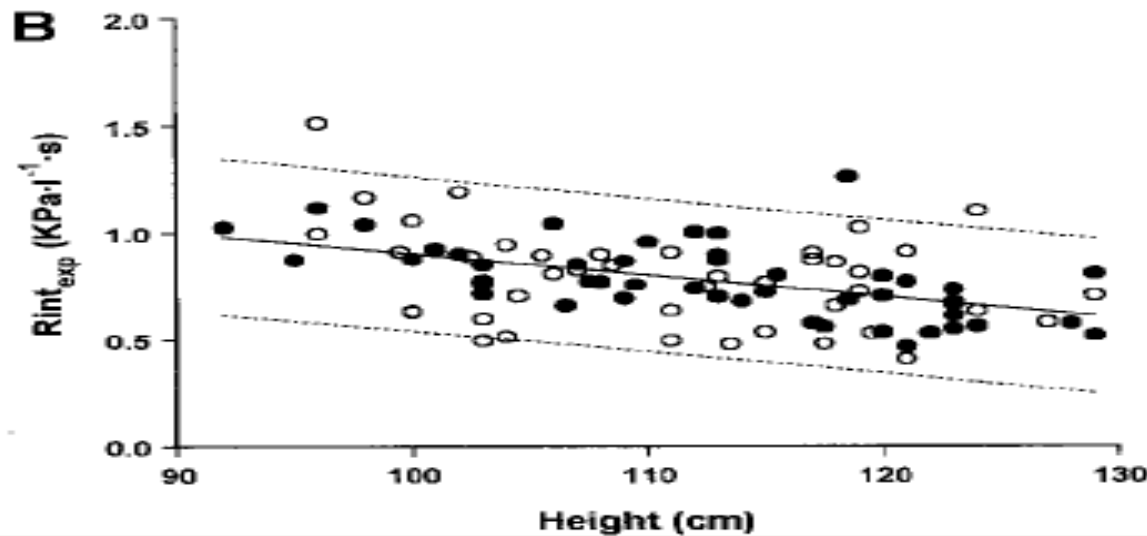
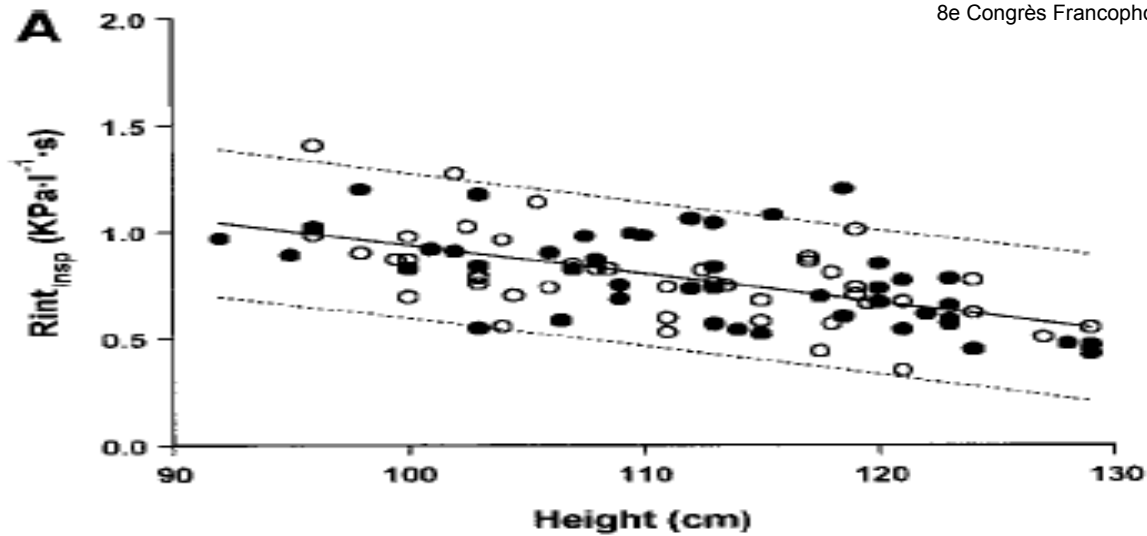
Definition of abbreviations: CI = 95% confidence interval; $R_{int_{exp}}$ = expiratory interrupter resistance; $R_{int_{insp}}$ = inspiratory interrupter resistance; SEM = standard error of the mean.

Number of subjects: 91.

* $p < 0.001$.

† Residual standard deviation with upper and lower 2.5 and 97.5 percentiles of predicted value.

‡ 95% confidence interval for the percentage of the predicted value.



95% CI Rint exp: 56-**147**% de la norme calculée en fct. de la taille
Bronchodilatateur en moyenne -12% des Rint exp

Diagnostic de l'asthme de 2 à 5 à 6 ans

■ Définition fonctionnelle:

– Limitation du débit aérien

- > 5-6 ans $VEMS/CVF < 80\% [-1,5 \text{ sd}]$
- <5-6 ans $R_{int} > 147 \text{ à } 150\% [+ 1,5-2 \text{ sd}]$
des normes

–NB:+surdistension: $CRF > 120\%$ (faux-)

– Réversibilité de cette limitation du débit aérien par les β_2 agonistes

- >5-6ans accroissement du VEMS $\geq 12 \text{ à } 15\% [2 \text{ sd}]$ après B2
- < 5 à 6 ans R_{int} chute $>25 \text{ à } 29\%$

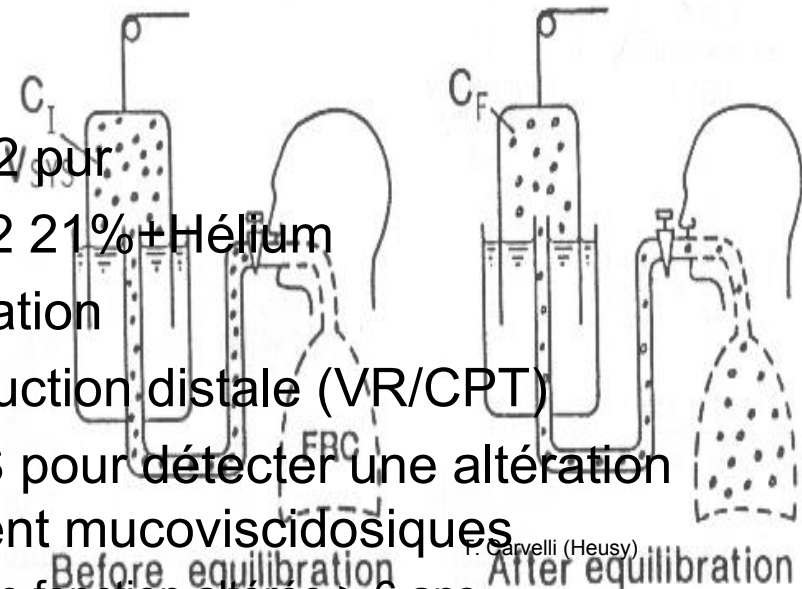
EFR entre 2 et 5 à 6 ans

- Alternatives aux Rint
 - Résistance Raw aérodynamiques
 - en pléthysmographie
 - Résistance par oscillations (FOT)
 - Rrs mais aussi élastance
 - Normes variables en fonction de la fréquence utilisée.
 - Gestion mathématique complexe à comprendre

EFR entre 2 et 5 à 6 ans

8e Congrès Francophone d'Allergologie

- Alternatives dans le futur
- CRF He réalisable et utile pour valider la mesures des résistances car dépendance au volume mesuré, surdistension?
- Durant la réalisation de cette CRF
 - **Clearance Lung Index: CLI**
 - **Volume expiré cumulé pour diminuer 1/40 concentration du gaz expiré inerte (azote de l'air alvéolaire) /CRF**
 - **6,56 Sd 0,34 nourrissons, 6,33 Sd 0,43 enfants**
 - stable toute la vie
 - Collaboration passive
 - Rinçage de l'azote par l' O₂ pur
 - Rincage CRF par Hélio₂ 21%+Hélium
 - Inhomogénéité de la ventilation
 - Mesure indirecte de l'obstruction distale (VR/CPT)
 - Plus sensible que le VEMS pour détecter une altération fonctionnelle chez les patient mucoviscidosiques
 - Précocement prédictive d'une fonction altérée > 6 ans



Cas N°5

- Document

8e Congrès Francophone d'Allergologie

-Merci pour votre attention et participation

-Questionnaire ? Q

Dr. Bénédicte Derkenne

Dr. Karin Giebels

Dr. Thierry Carvelli

Pneumo-allergologie
pédiatrique

CHPLT de Verviers



T. Carvelli (Heusy)