HAL open science

Mesure de la capacité de transfert du CO par la méthode de réinspiration chez l'enfant

J. Taytard, P. Boizeau, C. Alberti, N. Beydon

To cite this version:

J. Taytard, P. Boizeau, C. Alberti, N. Beydon. Mesure de la capacité de transfert du CO par la méthode de réinspiration chez l'enfant. Revue des Maladies Respiratoires, 2019, 36 (8), pp.937-945. 10.1016/j.rmr.2019.06.007 . hal-03487619

HAL Id: hal-03487619

https://hal.science/hal-03487619v1

Submitted on 21 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S076184251930275X
Manuscript_34c9464e6fd1ebd0f4021dd8ce144f57

rmr180120 R1
Fascicule vert
Article Original

Mesure de la capacité de transfert du CO par la méthode de réinspiration chez l'enfant

Rebreathing method for measuring CO transfer factor in children

J. Taytard[1,2], P. Boizeau[4], C. Alberti[4,5], N. Beydon[2,3]

[1] AP-HP, Hôpital Trousseau, Service de Pneumologie Pédiatrique, Paris, France
[2] Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Inserm U938, Paris, France
[3] AP-HP, Hôpital Trousseau, Service des Explorations Fonctionnelles Respiratoire, Paris, France
[4] AP-HP, Hôpital Robert Debré, Unité d'Epidémiologie Clinique, Paris, France
[5] Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1123, Paris, France

Titre court :
Mesure de la capacité de transfert du CO

Auteur correspondant:
Dr Jessica Taytard
Hôpital Trousseau, Service de Pneumologie Pédiatrique
26, avenue du Docteur Arnold-Netter 75012 Paris, France
Tel: 01 71 73 87 11 / Fax : 01 44 73 67 18
E-mail: jessica.taytard@aphp.fr

Reçu le : 29.05.18
Accepté le : 28.06.19

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

RESUME

Introduction

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) est mesurée par la méthode de référence durant une apnée (DLCOap) ou, en cas d'impossibilité d'obtenir une DCLOap, en respiration spontanée avec d'autres méthodes dont celle de la réinspiration (rebreathing; rb). L'objectif était d'évaluer la faisabilité en clinique de la mesure en réinspiration et sa corrélation avec la mesure en apnée.

Population et méthode

Etude prospective sur une cohorte d'enfants explorés pour 1) pathologie interstitielle diffuse (PID) suspectée ou confirmée; 2) asthme contrôlé avec fonction respiratoire normale (mesures rb pour en déduire les valeurs attendues de DLCOrb/KCOrb). DLCOrb était calculée à partir de la décroissance des concentrations en CO et en Helium dans un ballon de réinspiration.

Résultats

DLCOrb a été obtenue chez 53 (91%) enfants PID (11,5 (de 4,3 à 18,2) ans) et 48 (91%) contrôles (9,5 (de 4 à 17) ans).

Dans le groupe PID, les valeurs de DLCOap, DLCOrb et KCOap, KCOrb étaient respectivement fortement ou modérément corrélées en valeurs absolues (rhô=0.82; p<0.0001 et rhô=0.62; p<0.0001), et modérément corrélées en pourcentages (rhô=0.55; p=0.0003 et rhô=0.51; p=0.001, respectivement).

Conclusion

DLCOrb est facile à réaliser et fortement corrélée à DLCOap, en faveur de son utilisation possible après validation clinique.

Mots clefs: Capacité de transfert du CO, apnée, réinspiration, Pathologie Interstitielle diffuse, enfant

Rebreathing method for measuring CO transfer factor in children

Abstract

Introduction

The reference technique to measure the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLco) is the single-breath method (sb). For patients unable to perform this method, the rebreathing method (rb) can be used. However, the clinical relevance of DLCOrb has not been evaluated. The aim of this study was to assess the feasibility of the rb method in children seen in a clinical setting and its relationships with sb method.

Subjects and Method

We prospectively included children referred for 1) a suspected or confirmed interstitial lung disease (ILD group) (DLCOsb and DLCOrb measurements); 2) controlled asthma with normal lung function (DLCOrb measurements to derive DLCOrb/KCOrb expected values). DLCOrb was computed from the decrease in CO and Helium concentrations during tidal breathing in a rebreathing bag.

Results

Data on DLCOrb measurements were available for 53 (91%) children in the ILD group and 48 (91%) control children (mean (range) 11.5 (4.3-18.2) and 9.5 (4-17) years; respectively). In the ILD group, high or moderate correlations were found between raw DLCOrb and DLCOsb values (rhô=0.82; p<0.0001) and between KCOrb and KCOsb (rhô=0.62; p<0.0001), respectively. Results expressed as percentage predicted were moderately correlated (rhô=0.55; p=0.0003 for DLCO; rhô=0.51; p=0.001 for KCO).

Conclusion

DLCOrb is easy to perform in children and gives values that are highly correlated to DCLOsb. Our preliminary results are in favour of a possible clinical use after further validation.

Keywords: CO diffusion, single breath, rebreathing, interstitial lung disease, children

INTRODUCTION

Les pathologies interstitielles diffuses (PID) représentent un groupe hétérogène de maladies aux mécanismes physiopathologiques et à l'évolution variables [1,2,3]. Elles se caractérisent par un infiltrat alvéolaire inflammatoire et peuvent évoluer vers la fibrose pulmonaire [4], entraînant alors un syndrome restrictif, une altération des échanges gazeux, une diminution de compliance dynamique (Cldyn) ainsi que de capacité de transfert du CO (DLCO) [5]. Ces caractéristiques ont été décrites chez l'adulte [6,7,8] ainsi que dans la population pédiatrique [5,9,10]. Ainsi, la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), mesurant ces altérations pulmonaires, en particulier celle de DLCO, est indispensable lors du diagnostic et du suivi des patients présentant une PID [1,11].

Chez l'enfant, il est difficile d'obtenir des mesures de fonction respiratoire répétées et fréquentes si les techniques utilisées sont invasives (Cldyn par ballonnet œsophagien) ou difficiles à réaliser (DLCO en apnée). Il est donc important de développer et de valider des techniques non invasives adaptées à la population pédiatrique.

Chez l'adulte, la mesure de DLCO par la méthode de l'apnée (DLCOap), développée par Krogh [12] puis modifiée par Ogilvie, Forster, Blakemore, et Morton [13] est la méthode de référence pour évaluer la diffusion alvéolo-capillaire [14]. Cette mesure est réalisée au cours d'une apnée à la capacité pulmonaire totale (CPT), ce qui nécessite la coopération parfaite du patient et requiert une capacité vitale (CV) supérieure à 1.3L [15]. Pour les patients incapables de réaliser une apnée ou ayant un volume pulmonaire trop faible, des méthodes alternatives ont été développées, incluant la méthode à l'équilibre (steady-state), ou encore celle de la réinspiration (ou rebreathing; rb) [9].

La méthode de mesure de DLCOrb a été étudiée chez l'enfant (y compris l'enfant d'âge préscolaire) et chez l'adulte. Elle a pour avantage de nécessiter une coopération moins

importante de la part du sujet (pas d'apnée nécessaire), et d'être réalisable même chez les sujets ayant une CV inférieure à 1.3L. Cette méthode a été validée par comparaison à la méthode en apnée chez l'adulte sain ou malade et semble moins influencée par les inhomogénéités de ventilation [16,17]. Par ailleurs, des valeurs prédites ont été établies à partir de mesures effectuées chez seulement 18 enfants sains [18], mais aucune comparaison entre DLCOrb et DLCOap n'a été réalisée. Enfin, l'évolution de l'équation de mesure de DLCOrb par rapport à celle initialement développée par Stam et col. [18] rend obsolètes les valeurs de référence établies par ces auteurs. L'équation actuelle ne repose plus sur un modèle à un compartiment, mais sur un modèle à deux compartiments (sac et poumons) dans lequel il est tenu compte du nombre de fois que le sujet expire le volume du sac au cours de la mesure.

Cette étude prospective avait pour objectif principal de valider l'utilisation de la technique de DLCOrb pour le suivi des enfants adressés pour PID confirmée ou suspectée. Pour cela, nous avons évalué la corrélation de cette mesure avec celle d'autres index pulmonaires, en particulier DLCOap et Cldyn. Nous avons également effectué des mesures de DLCOrb dans une population contrôle de patients suivis pour un asthme bien équilibré, cliniquement asymptomatiques et sans obstruction bronchique, dans le but de déterminer les valeurs attendues de DLCOrb.

POPULATION ET METHODE

Population

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique incluant des enfants âgés de 3 à 18 ans. Les patients ont été inclus lors de leur venue dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires de l'Hôpital Pédiatrique Armand Trousseau. Les données ont été collectées entre Juillet 2009 et Septembre 2011. Tous les enfants adressés pour une PID, confirmée ou suspectée, ont été inclus, à l'exception des fumeurs actifs et de ceux traités par oxygénothérapie de longue durée. Pour les patients asthmatiques, les critères de non inclusion

étaient: 1) un tabagisme actif; 2) l'existence d'une pathologie pulmonaire chronique ou malformative concomitante; 3) une obstruction bronchique constatée sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ou des symptômes d'asthme dans le mois précédent.

Les parents, ainsi que les enfants de plus de 8 ans ont donné leur consentement éclairé pour cette étude, qui a été approuvée par le "Comité d'évaluation des projets de recherche biomédicale (CEERB) du GHU Nord" (IRB00006477) pour les sujets du groupe PID, ainsi que par le "Comité de protection des personnes (CPP, Ile-de-France 1; RCB2009-A00404-53)" pour les sujets du groupe contrôle.

Méthodes

Après vérification par un investigateur des critères d'inclusion et d'exclusion, les EFR étaient réalisées selon les recommandations pour la mesure des volumes statiques [19], de la spirométrie forcée [20] ou de la résistance du système respiratoire (par interruption de débit aérien, Rint) [21] selon l'âge, pour tous les sujets inclus.

Tous les enfants (n = 101) ont réalisé une mesure de DLCOrb à l'aide du système MasterScreen™ PFT (JLAB v5.3.0, Jaeger, CareFusion Germany 234 GmbH, Hoechberg, Germany), selon la méthode décrite par Stam et al. [18], mais la disparition du CO dans le sac était corrigée par le nombre de ventilations nécessaires à l'enfant pour expirer le volume du sac (ajustement par un facteur volume du sac/ventilation alvéolaire*60). Les enfants respiraient environ 4 min dans le circuit (toujours > 1 min après l'équilibration de l'Hélium) et la période de calcul de DLCO était d'au moins 1 min avec un index de qualité reflétant la stabilité de la disparition du CO > 90%. La mesure de DLCOrb était répétée après 5 min de repos. La mesure de DLCOap a été faite chez les enfants du groupe PID selon les recommandation [14]. L'objectif était de réaliser 2 mesures de DLCOrb ainsi que de DLCOap. Pour la DLCOap, la moyenne des deux mesures, lorsque la différence entre celles-ci était au maximum de 10% ou de 1 $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$, était utilisée pour les analyses. En

l'absence de recommandation pour la méthode en rb, la moyenne de deux mesures de technique correcte était rapportée quel que soit l'écart entre ces deux mesures. Lorsqu'un enfant n'effectuait qu'une seule mesure correcte de DLCOrb, cette mesure correctement effectuée était utilisée pour l'étude. Dans le groupe PID, la mesure de Cldyn était réalisée en premier en utilisant la méthode du cathéter œsogastrique précédemment décrite [22]. Après cette mesure, le cathéter était retiré pour la suite des examens de la fonction respiratoire.

Pour les enfants du groupe PID, des gaz du sang capillaires artérialisés étaient réalisés le jour de l'examen, permettant une évaluation du taux d'hémoglobine.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en effectif (pourcentage). Les variables quantitatives à distribution gaussienne et non gaussiennes ont été décrites par leur moyenne puis écart-type (ET) et par leur médiane puis [1er quartile; 3ème quartile], respectivement, ainsi que l'écart (minimum - maximum). Les comparaisons entre enfants du groupe PID et du groupe contrôle ont été réalisées à l'aide du test du Chi-2 pour les variables qualitatives et des tests Student ou Wilcoxon pour les variables quantitatives. L'étude de la corrélation entre les index de fonction pulmonaire a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Dans le groupe contrôle, une régression linéaire multiple a été réalisée pour étudier la relation entre logDLCOrb ou logKCOrb et l'âge, le sexe, la taille, le poids, le volume courant moyen, la fréquence respiratoire, la CRF_{He} au cours des mesures. La normalité des résidus et l'homogénéité de la variance ont été vérifiées graphiquement. Les résultats dans le groupe PID ont également été exprimés en pourcentage de la valeur prédite (DLCOap, KCOap) ou attendue (DLCOrb, KCOrb). Le logiciel SAS v9.3 pour ordinateur PC (SAS Inc, Cary, NC, USA) a été utilisé pour les analyses statistiques. Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

Population

Cinquante-huit enfants présentant une PID confirmée (n= 31) ou suspectée (n=27) ont été inclus dans l'étude. Cinq enfants ont été exclus en raison de problèmes techniques au cours de la mesure de DLCOrb (n=3) ou parce qu'ils n'avaient pas de mesure d'autres index respiratoires (DLCOap ou Cldyn) auxquelles la comparer (n=2). Les caractéristiques des 53 patients restants sont décrites dans le (*Tableau I).*

Cinquante-trois enfants asthmatiques stables, avec une fonction respiratoire strictement normale ont été inclus dans le "groupe contrôle". Cinq enfants ont été exclus en raison de problèmes techniques lors de la mesure de DLCOrb (n=2) ou parce que les mesures de DLCOrb n'étaient pas réalisées correctement (mesure de trop courte durée ou de mauvaise qualité; n=3). Les caractéristiques anthropométriques des 48 patients du groupe contrôle sont décrites et comparées à celles des patients du groupe PID dans le (*Tableau I).*

Fonction pulmonaire dans les deux groupes

Tous les résultats concernant la fonction pulmonaire des sujets inclus sont indiqués dans le *(Tableau II).*

Dans le groupe PID, 14 (26%) enfants avaient une CPT en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) [23]. Trois enfants avaient un syndrome obstructif (VEMS/CVF<-1.64 z score). La mesure de Cldyn était inférieure à la LIN [9] chez 24 (70,5%) patients, et une hypoxémie (PaO_2 <-2 z score) était retrouvée chez 9 patients (20%) [24]. La médiane du taux d'hémoglobine le jour de l'inclusion dans l'étude pour 50/53 enfants du groupe PID était de 12,9 $g \cdot dL^{-1}$ [11,6; 13,6] et s'avérait dans les limites de la normale pour l'âge pour 41 d'entre eux.

Dans le groupe contrôle, les mesures de spirométrie (n=16), de Rint (n=32) et de CRF_{He} étaient dans les limites de la normale pour tous les enfants [23,25].

Les résultats des mesures de diffusion sont décrits dans le *(Tableau III)*. Quatre-vingt-dix-sept des 111 sujets étudiés ont réalisé avec succès deux mesures de DLCOrb, quatre sujets n'ont réalisé qu'une seule mesure (ils n'ont pas été exclus des analyses). Il était noté chez 4 enfants une différence entre les mesures de DLCOrb supérieure à 10% et à 1 $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ (la moyenne des deux mesures a malgré tout été utilisée). Chez les 97 sujets, la variabilité entre les deux mesures était de 11,9% (ET : 12,9) pour DLCOrb, de 12,3% (ET : 10,6) pour KCOrb, et de 6,2% (ET : 7,7) pour la CRF_{He}. La durée de ventilation spontanée au cours de laquelle était calculée DLCOrb était en moyenne de 81 secondes (ET : 17). L'index de qualité moyen était de 97,5% (ET : 2,5) pour le groupe PID et de 96,9% (ET : 3) pour le groupe contrôle (p = 0.19).

Dans le groupe PID, 41 des 53 enfants ont réussi à réaliser la méthode de l'apnée, mais deux mesures reproductibles n'ont été obtenues que pour 38 (71,7%) enfants. Quand deux mesures étaient réalisées, la variabilité était de 4,2% (ET : 3,7) pour DLCOap et de 11,2% (ET : 10,8) pour KCOap. Parmi les 41 enfants ayant réussi la mesure en apnée, DLCOap était inférieur à 80% du prédit pour 29 enfants, et KCOap inférieur à 80% du prédit pour 19 enfants [26].

DLCOrb chez les sujets du groupe contrôle

Sur les 53 enfants contrôles inclus, 48 (91%) ont réussi 2 mesures correctes de DLCOrb (quatre problèmes techniques, une mesure isolée aberrante). Les équations de DLCOrb et de KCOrb établies dans le groupe contrôle sont décrites dans le *(Tableau IV)*.

Comparaison DLCOrb chez les sujets du groupe PID et du groupe contrôle

Chez 41 patients du groupe PID et 48 enfants du groupe contrôle, la différence moyenne des mesures de DLCOrb était de -0,3697 mmol·min-1·kPa-1 (ET : 0,2790). Cette différence n'était pas significative (p=0,19, Test t non pairé), malgré la différence significative de taille et de poids entre les deux groupes.

Comparaisons entre DLCOrb et DLCOap dans le groupe PID

Chez 41 patients du groupe PID avec mesures de DLCOrb et de DLCOap, la corrélation entre les valeurs brutes était forte (rhô=0.82; p<0.0001) pour les mesures de DLCO et modérée pour les mesures de KCO (rhô=0.62; p<0.0001) *(Figure 1).* La corrélation était modérée entre DLCOap (pourcentage du prédit) et DLCOrb (pourcentage des valeurs attendues dérivées des équations établies dans le groupe contrôle) (rhô=0.55; p=0.0003) ainsi qu'entre KCOap (pourcentage du prédit) et KCOrb (pourcentage des valeurs attendues) (rhô=0.51; p=0.001) *(Figure 1).*

Comparaison entre DLCO et les autres index de fonction respiratoire dans le groupe PID

Les masses sanguines circulantes dans les capillaires pulmonaires au cours des mesures en apnée et en réinspiration étant très différentes compte-tenu de la différence entre les durées de mesure (10 secondes versus plusieurs minutes), il est peu probable que la formule de correction de DLCOap soit applicable à la technique en réinspiration. En l'absence d'étude spécifique sur la pertinence de la correction de DLCOap appliquée à DLCOrb, nous avons comparé, dans le groupe PID, les DLCO et les KCO exprimées en pourcentage des valeurs attendues aux autres index de fonction respiratoire, sans correction et uniquement chez les enfants dont le taux d'hémoglobine était normal (soit 41/50 enfants PID avec mesure de rb, et 30/38 avec mesures ap et rb).

Parmi les 35 patients chez lesquels des gaz du sang étaient réalisés, DLCOrb et KCOrb n'étaient pas significativement corrélés à la PaO_2 exprimée en z-score (rhô = 0,34; p=0,05, et rhô = 0,30; p=0,09; respectivement). De même, DLCOap et KCOap mesurés chez 29 enfants n'étaient pas significativement corrélés à la PaO_2 (rhô = 0,34; p=0,07, et rhô = 0,33; p=0,08; respectivement). Pour les 26 enfants chez lesquels une mesure de Cldyn était disponible, la corrélation était significative, bien que modérée, entre Cldyn (exprimée en % de la valeur prédite) et DLCOrb et KCOrb (rhô = 0.48; p=0.01, et rhô= 0.47; p=0.02; respectivement). A

l'inverse, aucune corrélation n'était mise en évidence entre Cldyn et DLCOap ou KCOap (rhô=-0.09; p=0.74 et rhô=-0.15; p=0.56; respectivement).

DISCUSSION

La mesure du transfert du CO est recommandée par les sociétés savantes respiratoires européenne et américaine pour le diagnostic et le suivi des enfants présentant une PID [21,27]. Il est donc indispensable de développer des méthodes fiables et adaptées d'évaluation de ce paramètre pour les enfants incapables de réaliser la méthode de l'apnée.

Cette étude est la première évaluant la faisabilité et la concordance avec d'autres index fonctionnels de la mesure de DLCO par la méthode de réinspiration chez les enfants explorés pour une PID suspectée ou avérée. Quatre-vingt-onze pourcent des enfants du groupe PID ont été capables de réaliser cette mesure au moins une fois, et à deux reprises dans 87,4% des cas (contre 71,7% des cas pour DLCOap), confirmant la faisabilité en routine chez l'enfant. De plus, une forte corrélation a été retrouvée entre les valeurs de DLCOrb et celles de DLCOap.

Gaultier et al. [28] ont mis en évidence que les valeurs de Cldyn étaient significativement diminuées chez les enfants présentant une PID comparés aux contrôles. Les auteurs ont émis l'hypothèse que cette diminution était due à la rigidité du tissu pulmonaire et/ou à la réduction du nombre des alvéoles, secondaires à la fibrose. Cette étude a également montré que capacité de transfert du CO, mesurée par la méthode à l'équilibre (« steady-state ») et Cldyn étaient altérées de façon différente selon le diagnostic et n'étaient donc pas interchangeables. Dans une étude récente, Kirani et al. ont montré qu'il existe une forte corrélation entre Cldyn et capacités vitale (CV) et résiduelle fonctionnelle (CRF) chez les enfants présentant une PID [4].

L'inconvénient majeur de la mesure de Cldyn est son caractère invasif (insertion d'une sonde œsophagienne), rendant son utilisation répétée difficile en pédiatrie. A l'inverse la méthode en réinspiration n'est pas invasive et a l'avantage de ne pas nécessiter un haut niveau d'expertise de la part du technicien qui effectue la mesure. Dans notre étude, cette méthode a permis une mesure de DLCOrb modérément mais significativement corrélée à la mesure de Cldyn. Toutes ces caractéristiques font de la méthode de réinspiration une méthode facile à implémenter dans un laboratoire et à répéter tout au long du suivi des enfants [4,29,30,31], elle ne peut cependant pas totalement suppléer à la mesure de Cldyn qui permet, en cas de PID, de mesurer des altérations dès le plus jeune âge.

L'importance des mesures de DLCO a été démontrée pour les patients adultes, chez lesquels DLCOap était un des critères prédictifs de survie les plus fiables (DLCOap < 40% de la valeur prédite était associée à un risque de mortalité accru) [32]. Il est donc crucial de pouvoir réaliser une mesure de la capacité de transfert du CO au moment du diagnostic et au cours du suivi, y compris chez les patients incapable de réaliser la technique de l'apnée. Dans ce contexte, la méthode de réinspiration développée a précédemment été comparée à celle de l'apnée chez l'adulte sain, notamment par Jansons et al. qui trouvaient une corrélation forte entre ces deux méthodes [16]. Cependant, la méthode de la réinspiration utilisée par ces auteurs était différente de celle utilisée dans notre étude. Dans cette dernière, les enfants respiraient en volume courant, à une fréquence respiratoire de repos, avec un temps moyen de mesure utilisé pour calculer la décroissance du CO de 81 s. Dans l'étude de Jansons et al., la mesure de DLCOrb était réalisée au cours de respirations répétées dans un sac avec un volume courant élevé (égal à la capacité vitale), à une fréquence respiratoire élevée (25/min) et sur une durée de mesure prédéterminée et relativement courte (33 s). Nous ignorons si ces différences techniques peuvent expliquer que la corrélation entre DLCOrb et DLCOap ait été modérée dans notre étude et non forte, comme chez les sujets sains dans l'étude de Janson et al.

En accord avec les recommandations [33], le coefficient de variation de DLCOap était inférieur à 10% pour les patients du groupe PID, excepté pour un. Aucune recommandation n'est disponible pour la reproductibilité intra mesure de DLCOrb, mais dans la mesure où celle-ci est mesurée après équilibration de l'Helium, au cours d'une mesure de CRF, la recommandation de 10% d'agrément entre 2 mesures de CRF_{He} [19] peut être extrapolée à la mesure de DLCOrb. Dans notre étude, les mesures répétées de DLCOrb avaient un agrément légèrement supérieur à 10% (moyenne 11,9% (ET : 12,9)). La reproductibilité à court terme (inter-mesure) de la méthode de réinspiration et, plus important, à moyen terme (reproductibilité inter-visite) restent à déterminer pour l'utilisation en pratique clinique du suivi des patients.

Une des limites de notre étude était l'utilisation d'enfants asthmatiques pour constituer le groupe contrôle. Il pourrait nous être opposé que ces patients pourraient avoir des mesures de DLCO altérées en cas d'obstruction bronchique. Pour éviter cela, nous nous sommes assuré que les patients inclus présentaient un asthme bien contrôlé, sans aucune symptomatologie clinique et avec une fonction respiratoire strictement normale au moment de l'étude. En l'absence d'obstruction des voies aériennes ou d'autre pathologie respiratoire, la mesure de DLCO chez ces patients peut être considérée comme proche de la normale. Cependant, les valeurs de référence devraient dans l'avenir être évaluées dans une large population d'enfants indemnes de toute pathologie respiratoire.

Les autre limites étaient i) l'absence de suivi des enfants, interdisant la certitude diagnostique chez les enfants seulement suspects de PID et empêchant la quantification de la pertinence clinique de la méthode de réinspiration à distinguer les enfants avec PID confirmée des enfants initialement suspects de PID, sans confirmation; ii) l'absence de recueil de l'origine ethnique qui peut entrainer une sur-estimation de l'altération de la DLCO chez les sujet noirs [34], mais ce facteur d'influence lié au volume de mesure (volume alvéolaire pour DLCOap

et CRF_{He} pour DLCOrb) est pris en compte dans le calcul du KCO dont les corrélations étaient similaires à celles de DLCO.

CONCLUSION

Cette étude valide pour la première fois la faisabilité excellente de la méthode de réinspiration pour la mesure de la capacité de transfert du CO dans une population d'enfants suivis pour PID. Notre étude montre également une corrélation significative modérée à forte entre méthode de réinspiration et méthode de référence de l'apnée, et une corrélation modérée entre DLCOrb et Cldyn. Notre travail est en faveur de la fiabilité de la mesure de DLCOrb pour l'évaluation de la capacité de transfert du CO chez les patients présentant une PID. La reproductibilité de cette méthode et ses variations au cours du suivi restent à établir avant de l'inclure dans les recommandations pour le suivi des patients.

Références

1. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Respir J 2008;31:658–66.

2. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. Orphanet J Rare Dis 2010;5:22.

3. Nathan N, Thouvenin G, Fauroux B, Corvol H, Clement A. Interstitial lung disease: physiopathology in the context of lung growth. Paediatr Respir Rev 2011;12:216–22.

4. Khirani S, Nathan N, Ramirez A, Aloui S, Delacourt C, Clément A, et al. Work of breathing in children with diffuse parenchymal lung disease. Respir Physiol Neurobiol. 2015;206:45–52.

5. Zapletal A, Houstěk J, Samánek M, Copová M, Paul T. Lung function in children and adolescents with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. Pediatr Pulmonol 1985;1:154–66.

6. Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Pérez-Padilla R, Montaño M, Ramos C, Becerril C, et al. Correlation between pulmonary fibrosis and the lung pressure-volume curve. Lung 1996;174:315–23.

7. Boros PW, Enright PL, Quanjer PH, Borsboom GJJM, Wesolowski SP, Hyatt RE. Impaired lung compliance and DL,CO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. Eur Respir J 2010;36:1315–22.

8. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlates of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Invest 1979;63:665–76.

9. Gaultier C, Perret L, Boule M, Tournier G, Girard F. Control of breathing in children with interstitial lung disease. Pediatr Res 1982;16:779–83.

10. Baculard A, Blanc N, Boulé M, Fauroux B, Chadelat K, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary sarcoidosis in children: a follow-up study. Eur Respir J 2001;17:628–35.

11. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:376–94.

12. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. J Physiol 1915;49:271–300.

13. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 1957;36(1 Part 1):1–17.

14. MacIntyre NR. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. Respir Care Clin N Am 1997;3:221–33.

15. Standardized lung function testing. Report working party. Bull Eur Physiopathol Respir. 1983;19 Suppl 5:1–95.

16. Jansons H, Fokkens JK, van der Tweel I, Kreukniet J. Rebreathing K(CO) and single breath K(CO) measured at the same mean alveolar volume reveal a physiological relationship between unequal diffusion and unequal ventilation in normal subjects. Respir Int Rev Thorac Dis 2000;67:383–8.

17. Jansons H, Fokkens JK, van der Tweel I, Kreukniet J. Re-breathing vs single-breath TLCO in patients with unequal ventilation and diffusion. Respir Med 1998;92:18–24.

18. Stam H, Beek AV, Grünberg K, de Ridder MA, de Jongste JC, Versprille A. A rebreathing method to determine carbon monoxide diffusing capacity in children: reference values for 6- to 18-year-olds [corrected] and validation in adult volunteers. Pediatr Pulmonol 1998;25:205–12.

19. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 2005;26:511–22.

20. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J 2005;26:153–61.

21. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304–45.

22. Gaultier C, Allaire Y, Pappo A, Girard F, Gerbeaux J. Résistance pulmonaire totale, compliance pulmonaire dynamique (chez l'enfant de 3 à 15 ans). Principe, discussion des valeurs normales, intérêt de la mesure. Seminaire des Hôpitaux de Paris 5 1974;1045–52.

23. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J 1995;8:492–506.

24. Gaultier C, Boulé M, Allaire Y, Clément A, Buvry A, Girard F. Determination of capillary oxygen tension in infants and children: assessment of methodology and normal values during growth. Bull Eur Physiopathol Respir 1979;14:287–97.

25. Cook CD, Hamann JF. Relation of lung volumes to height in healthy persons between the ages of 5 and 38 years. J Pediatr 1961;59:710–4.

26. Cotes JE, Dabbs JM, Hall AM, Heywood C, Laurence KM. Sitting height, fat-free mass and body fat as reference variables for lung function in healthy British children: comparison with stature. Ann Hum Biol 1979;6:307–14.

27. Clement A, ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004;24:686–97.

28. Gaultier C, Chaussain M, Boulé M, Buvry A, Allaire Y, Perret L, et al. Lung function in interstitial lung diseases in children. Bull Eur Physiopathol Respir 1980;16:57–66.

29. Field S, Sanci S, Grassino A. Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. J Appl Physiol 1984;57:44–51.

30. Sassoon CS, Light RW, Lodia R, Sieck GC, Mahutte CK. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1991;143:469–75.

31. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. Intensive Care Med 2006;32:1311–4.

32. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis : evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.

33. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005;26:720–35.

34. Kim Y-J, Christoph K, Yu Z, Eigen H, Tepper RS. Pulmonary diffusing capacity in healthy African-American and Caucasian children. Pediatr Pulmonol 2016;51:84–8.

Tableau I – Comparaison des caractéristiques anthrométriques entre les groupes Pathologie Interstitielle Diffuse et contrôle

	Groupe PID N=53	**Groupe contrôle N=48**	**p**
Sexe			0,56
Féminin n *(%)*	31 *(58)*	28 *(48)*	
Masculin n *(%)*	22 *(42)*	25 *(52)*	
Age (années)			0,06
Médiane [1er;3ème quartile]	11,5 [9,0;14,3]	9,5 [7,1;11,1]	
Min; max	4,3;18,2	4;17	
Ethnie n *(%)*			0,37
Caucasiens	38 *(72)*	39 *(81)*	
Nord Africains/Afrricain-Caribbéens	14 *(26)*	7 *(15)*	
Asiatiques	0 *(0)*	1 *(2)*	
Autres	1 *(2)*	1 *(2)*	
Poids (kg)			0,05
Médiane [1er;3ème quartile]	36 [25;51]	30,5 [22,5;42,3]	
Min; max	14;85	17;84	
Taille (cm)			0,04
Médiane [1er;3ème quartile]	144 [130;162]	135 [121,5;147,8]	
Min; max	99; 186	103; 173	
Indice de Masse Corporelle (kg/m²)			0,23
Médiane [1er;3ème quartile]	16,6 [15,1;21,4]	16,8 [15,3;19]	
Min; max	11.8;29,4	11,3;30,5	
Indice de Masse Corporelle (ET) (z-score)			0,55
Médiane [1er;3ème quartile]	0,09 [-0,97;1,69]	-0,29 [-1,11;0,42]	
Min; max	-3,70;3,27	-5,76;2,13	

Tableau II. Comparaison des fonctions pulmonaires des groupes PID et contrôle

	Groupe PID	Groupe contrôle	p
Volumes	**N=53**	**N=48**	
CRF hélium (L)	1,2 [1,0;1,8]	1,2 [0,9;1,5]	0,40
CRF hélium (% de la valeur prédite)	91,3 [80,5;105,8]	91,9 [79,7;101,1]	0,11
CVF (L)	2,2 [1,6;3,0]	2,2 [1,8;3,1]	0,74
CVF (% de la valeur prédite)	91,4 [70,4;102,7]	102,5 [94,1;113,2]	**$<10^{-5}$**
CPT (L)	3,2 [2,3;4,3]	-	
CPT (% de la valeur prédite)	87,6 [73,3;94,1]	-	
VR (L)	0,88 [0,71;1,02]	-	
VR (% de la valeur prédite)	88,5 [76,5;119,8]	-	
Spirometrie	**N=44**	**N=32**	
VEMS (L)	1,8 [1,4;2,7]	1,9 [1,6;2,6]	0,89
VEMS (% de la valeur prédite)	88,2 [70,6;102,9]	101,4 [94;108,6]	**$<3.10^{-5}$**
VEMS/CVF	0,89 [0,84;0,95]	0,87 [0,84;0,88]	0,25
VEMS/CVF (% de la valeur prédite)	100,1 [94,3;105,8]	102,5 [94,1;113,2]	0,23
$DEM_{75\%-25\%}$ (L/s)	2,7 [2,0;3,5]	2,6 [2,0;3,3]	0,54
$DEM_{75\%-25\%}$ (% de la valeur prédite)	99,2 [91,0;122,1]	105 [98,1;114,8]	0,14
Gaz du sang	**N=46**		
PaO_2 (mmHg)	94 [87;101]	-	
Mécanique Respiratoire	**N=34**		
Compliance pulmonaire Dynamique ($mL/cmH_2O/L$)	48,6 [37,0;86,0]	-	
Compliance pulmonaire Dynamique (% de la valeur prédite)	57,7 [44,4;76,9]	-	

Les résultats sont exprimés en Médiane [1er;3ème quartile]
PID, Pathologie Interstitielle Diffuse; CRF, Capacité Résiduelle Fonctionnelle; CVF, Capacité Vitale Forcée; VEMS, Volume Expiratoire Maximal en 1 seconde; $DEM_{75\%-25\%}$, Débits Expiratoires Maximaux Moyens réalisés entre 75 et 25% de la CVF.

Tableau III – Mesures de DLCO et KCO en réinspiration et en apnée

	Groupe PID N=41	Groupe PID N=41	Groupe contrôle N=48
	Apnée	**Réinspiration**	**Réinspiration**
DLCO (mmol·min^{-1}·kPa^{-1})	4,7 [3,6;5,9] (1,9;9,1)	3,1 [2,3;4,4]*** (1,2;7,4)	2,7 [2;3,6] (1,3;6,9)
DLCO (% des valeurs attendues)	70,7 [57,2;83,3] (26,4;119,3)	86,3 [70,3;100,8]*** (44,2;215,3)	
KCO (mmol·min^{-1}·kPa^{-1})	1,52 [1,33;1,75] (0,71;2,04)	1,79 [1,48;2,64]*** (0,66;3,76)	2 [1,8;2,4] (1,14;6,82)
KCO (% des valeurs attendues)	68,9 [61,5;84,3] (31,3;92,7)	89,1 [66,7;107,6]* (42,9;212,2)	

Les résultats sont exprimés en Médiane [1er;3ème quartile] (minimum; maximum) ; ***Différences dans le groupe PID entre DLCOap et DLCOrb (mmol·min^{-1}·kPa^{-1} et % des valeurs attendues) et entre KCOap et KCOrb (mmol·min^{-1}·kPa^{-1}) significatives ; $p<0.0001$ (Test de Student apparié) ; *Différence dans le groupe PID entre KCOap et KCOrb (% des valeurs attendues) significatives ; $p<0.05$ (Test de Student apparié).

Tableau IV. Equations de DLCOrb et KCOrb établies chez 48 enfants du groupe Contrôle

a) LogDLCO

Solution pour effets fixes				
Effet	**Sexe**	**Estimation**	**Erreur type**	**p**
Ordonnée à l'origine		-0,647	0,295	0,0313
Taille		0,014	0,002	<,0001
logVt		0,365	0,102	0,0006
Sexe	Masculin	0,188	0,047	0,0002
Sexe	Féminin	0		

b) LogKCO

Solution pour effets fixes				
Effet	**Sexe**	**Estimation**	**Erreur type**	**p**
Ordonnée à l'origine		-1,340	0,423	0,0024
Sexe	Mascuin	0,201	0,049	0,0002
Sexe	Féminin	0		
Taille		0,015	0,003	<,0001
logCRF$_{He}$		-0,835	0,142	<,0001

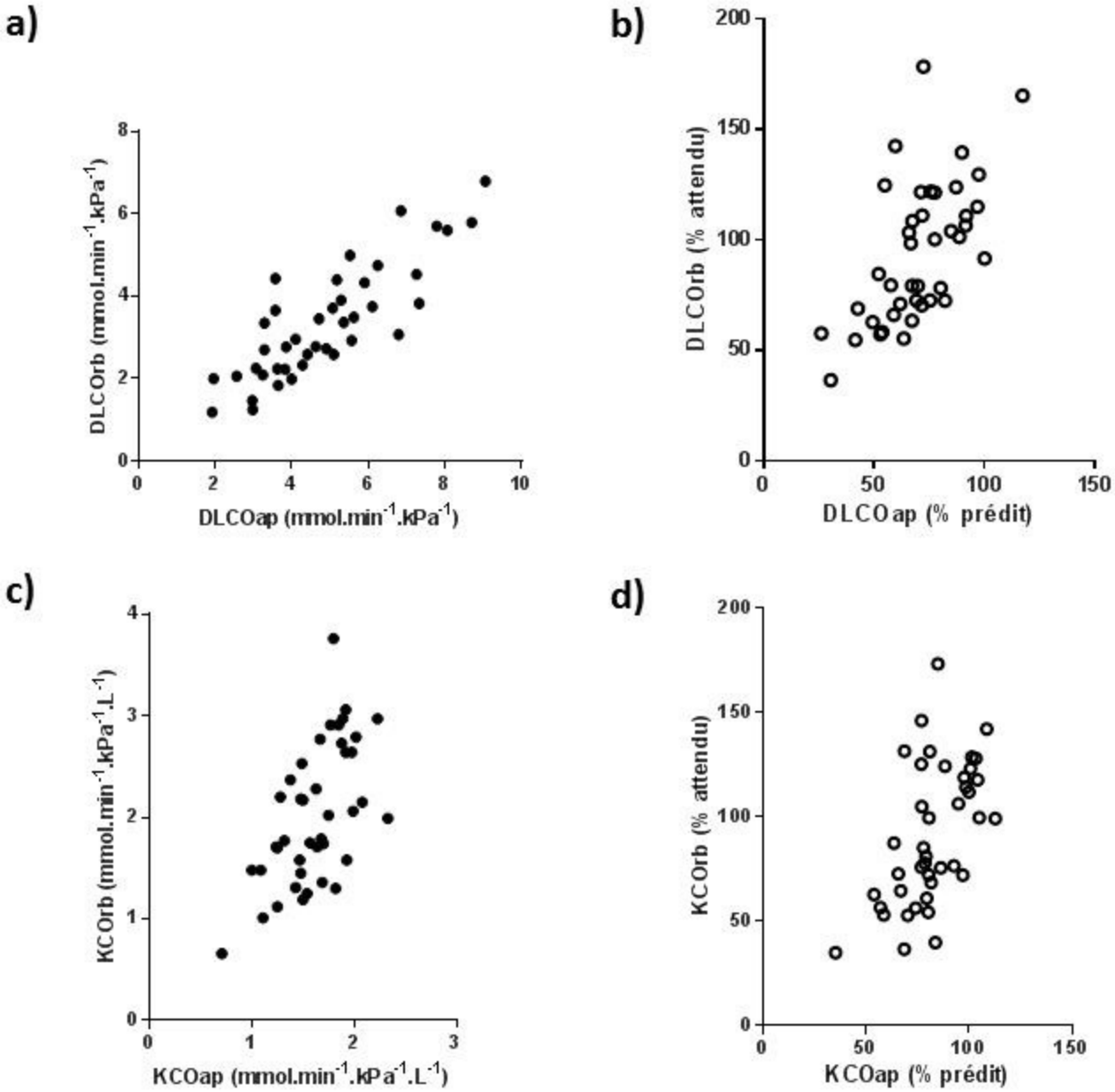
Les équations des valeurs de a) DLCOrb et b) KCOrb transformées en log ont été établies après avoir entré pas à pas dans un modèle de régression linéaire multiple les données anthropométriques (âge en années, sexe, taille en cm et poids en kg) et les index de fonction respiratoire (volume courant moyen durant la mesure (Vt) en L, fréquence respiratoire par minute, Capacité Résiduelle Fonctionnelle mesurée par dilution d'Helium (CRF_{He}) en L)

Légende de la Figure 1

Figure 1. Relation entre diffusion du CO mesurée par les techniques de la réinspiration ou de l'apnée chez 41 enfants du groupe PID.

Relation entre DLCOrb et DLCOap exprimée en a) valeurs brutes b) pourcentage des valeurs prédites (DLCOap) ou attendues (DLCOrb).

Relation entre KCOrb et KCOap exprimée en c) valeurs brutes d) pourcentage des valeurs prédites (KCOap) ou attendues (KCOrb).


a)
DLCOrb (mmol.min-1.kPa-1)
DLCOap (mmol.min-1.kPa-1)
b)
DLCOrb (% attendu)
DLCOap (% prédit)
c)
KCOrb (mmol.min-1.kPa-1.L-1)
KCOap (mmol.min-1.kPa-1.L-1)
d)
KCOrb (% attendu)
KCOap (% prédit)