



Faculté de médecine

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Timothée BLIN

Né le 30/11/1992 à St Cloud (92)

**Caractéristiques de la spirométrie et de l'oscillométrie d'impulsions
pour le diagnostic des exacerbations infectieuses de mucoviscidose
chez l'adulte**

Présentée et soutenue publiquement le **3 juillet 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT, Pneumologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Julie MANKIKIAN, Pneumologie, PH, CHU – Tours

Docteur Arnaud CHAMBELLAN, Explorations fonctionnelles et Réhabilitation respiratoire, MCU-PH, Faculté de Médecine – Nantes

**Directeur de thèse : Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine -
Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier :

Tout d'abord, les membres du jury :

Monsieur le Professeur Patrice Diot, de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail tout particulièrement en votre qualité de pneumologue spécialisé dans la mucoviscidose.

Monsieur le Professeur Laurent Plantier, d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Merci pour votre implication et pour votre enthousiasme permanent qui m'a permis de toujours aller plus loin dans ce travail.

Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam, d'évaluer ce travail qui vient conclure mon internat. Merci pour votre accueil dans votre service, votre encadrement et votre disponibilité tout au long de ces années de formation.

Monsieur le Docteur Thomas Flament, d'être ce modèle qui m'a accompagné depuis mes premiers pas d'interne jusqu'au docteur que je deviens aujourd'hui. Merci pour tous tes conseils, ton optimisme inarrêtable, ta bonne humeur et surtout ton hyperactivité qui rendent les choses au travail comme en dehors toujours plus agréables et efficaces.

Madame le Docteur Julie Mankikian, d'avoir accepté « avec plaisir » de faire partie de ce jury de thèse. Ta dévotion et ta rigueur dans la prise en charge des patients sont pour moi de vrais exemples au quotidien.

Monsieur le Docteur Arnaud Chambellan, d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Vos travaux ont grandement inspiré mon travail et je suis très honoré que vous fassiez partie de ce jury.

Mes maîtres, professeurs, médecins de compagnonnage, co-internes, collègues infirmiers, aides-soignants... qui m'ont accompagné au cours de mon internat et appris à devenir docteur.

Plus particulièrement, je souhaite remercier :

Le Dr Pichon et le Dr Carmier de m'avoir transmis votre savoir en pneumologie et notamment dans le domaine de l'oncologie thoracique. Ce semestre partagé avec vous en HDJ a été très enrichissant.

Le Dr Magro pour ta bienveillance et ton application au travail.

L'équipe infirmière d'hospitalisation complète, des EFR et d'hospitalisation de jour de pneumologie de Tours de m'avoir aidé à grandir et d'avoir partagé ensemble ces nombreuses heures à l'hôpital.

La grande famille Pneumongole qui ne cesse de s'agrandir et avec qui l'on se sent si bien. Marion T (Tic ou Tac ??), merci pour ta fougue, ta pétillance, tes airs de Toto Cutugno et d'avoir partagé ces 3m² à mes côtés lors de cette première année internat. Sylvie, j'admire ton dynamisme, ton enthousiasme ; merci pour tes conseils et ces moments de compagnonnage, j'ai hâte de partager ce clinicat avec toi. Fanny (et Fabien, oui, il a sa place), merci tout d'abord pour ces chaussures lumineuses mais surtout pour ces sorties sportives et ces apéros ; vous, futurs bretons, allez me manquer. Marion F, merci pour ce semestre en réanimation qui m'a permis d'apprécier ton efficacité, ta rigueur et ton franc parler !

Camille (Dr Petchouyeres), merci pour ta gentillesse et de m'avoir sorti tout piou piou dans les hauts lieux de Tours.

Mada et Marion C, mes premières chefs, vous qui m'avez rencontré alors que je marchais encore sur mon stétho et m'avez tant appris (balle de mousse, maître Gim's...). Merci à tous les autres que je n'ai pas cité notamment pour ces week ends passés et à venir !!

Le service médical et paramédical d'Orléans de m'avoir si bien accueilli pour un semestre. Merci particulièrement aux Dr Russier et Dr Botto pour leur gentillesse, bienveillance et leur petit grain de folie.

Le service de réanimation médicale de Tours de m'avoir accueilli pour ce semestre de 7 mois si particulier. Merci à tous mes co-internes mais surtout à Simon et Victor qui ont rendu les journées et surtout les visites plus légères.

Enfin, ma famille et mes amis

Ma famille de cœur, tous mes Maurices, les frères et les sœurs de Nicelife, avec qui j'ai grandi, ceux qui m'aident à m'épanouir encore chaque jour et qui m'ont souvent permis de m'évader un peu lors de ces longues années d'études.

Mes amis d'externat, avec qui nous avons partagé de belles années mais surtout de si beaux voyages et des expéditions sportives inoubliables.

Mes amis « tourangeaux » rencontrés lors de ce semestre d'été (sportif) à Orléans.

Ma maman, dont je suis si fier d'être le fils. Merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel.

Mon papa, de m'avoir aidé à devenir qui je suis et à toujours donner le meilleur de moi-même. Merci à Lilou, Delphine et Camille pour ces moments passés ensemble et à venir.

Zoé et Nathan, je suis fier de vous avoir comme sœur et frère et d'avoir grandi à vos côtés.

Mes grands-parents, Mima, Patou et Manée, sans qui je ne serais sans doute pas le même aujourd'hui. Merci pour votre générosité et votre écoute. Manée, merci pour ta douceur éternelle...

Et enfin, Adriana, ma seule, mon unique Mauricette. Tu rends ma vie si belle, tu fais rayonner mon quotidien. Merci de m'aimer comme je suis et de me soutenir quoi qu'il arrive. Peu importe où l'avenir me mènera, je sais qu'à tes côtés il sera forcément rempli de bonheur.

Résumé

CONTEXTE. Le diagnostic d'exacerbation aiguë (EI) de mucoviscidose est un enjeu important car un retard ou un excès dans la prescription d'une antibiothérapie peut être préjudiciable. La contribution des explorations fonctionnelles respiratoires au diagnostic d'EI est mal connue. L'objectif était de décrire la variation des grandeurs mesurées par la spirométrie et l'oscillométrie d'impulsion (OI), à l'état stable et lors d'EI chez les adultes atteints de mucoviscidose.

MÉTHODES. Les patients ont été inclus dans une étude monocentrique rétrospective lorsque les données de spirométrie (VEMS, CVF) et d'OI (X5, R5) étaient disponibles pour au moins une visite à l'état stable et une visite lors d'EI entre décembre 2016 et juillet 2019. L'EI était définie par une modification des symptômes respiratoires et la prescription d'une antibiothérapie. Pour chaque visite, la variation (Δ) de VEMS, CVF, R5 et X5 par rapport aux meilleures valeurs personnelles a été calculée. Les mesures ont été exprimées en valeurs brutes, en % de la valeur théorique et en Z-score. Les aires sous les courbes ROC (ASC) ont été calculées.

RÉSULTATS. Quarante-deux patients (âge : 28 ± 9 ans, VEMS : $64 \pm 21\%$) ont été inclus; 104 EI et 80 visites à l'état stable ont été analysées. Le VEMS (L,% théorique et Z-score) et la CVF (% théorique et Z-score) étaient différents entre les visites EI et stables ($p < 0,05$), bien que les différences aient été faibles (80 ml / 2,7% théorique pour le VEMS). Parmi les paramètres d'OI, seule X5 (kPa.s.L-1) variait de manière significative. Les ASCs de la variation des paramètres de spirométrie étaient comprises entre 0,601 (Δ CVF L) et 0,635 (Δ VEMS % théorique). L'ASC pour Δ X5 (0,589) n'était pas significativement différente de l'ASC pour Δ VEMS et Δ CVF (L,% théorique ou Z-score).

CONCLUSIONS. Les performances de la spirométrie et de l'OI pour distinguer l'EI de l'état stable sont faibles chez les adultes atteints de mucoviscidose. Δ X5 (kPa.s.L-1) pourrait être utile lorsque la spirométrie n'est pas fiable ou que sa réalisation est trop inconfortable.

Mots clés. Exacerbation aiguë; Mucoviscidose; Oscillométrie; Spirométrie; Epreuves fonctionnelles respiratoires

Abstract

Title : Impulse oscillometry and spirometry measurements relative to personal best values at the time of acute exacerbations of cystic fibrosis in adults

BACKGROUND. Diagnosis of acute exacerbation (AE) of cystic fibrosis (CF) must be precise because both under- and over-prescription of antibiotics may be detrimental. How lung function tests contribute to diagnose AE is unclear. We aimed to describe variation of spirometry and impulse oscillometry (IOS) measurements, at Stable state and at AE in adults with CF.

METHODS. Patients were included in a retrospective single-centre study when both spirometry (FEV1, FVC) and IOS (X5, R5) data were available for at least one Stable and one AE visit between December 2016 and July 2019. For each visit, we calculated variation (Δ) in FEV1, FVC, R5 and X5 in comparison with personal best values. Measurements were expressed as raw values, % of predicted values, and Z-scores. Areas under receiver operating characteristics curves (AUC) were computed.

RESULTS. Forty-two patients (28 ± 9 years, FEV1 $64 \pm 21\%$) were included; 104 AE and 80 Stable visits were analysed. FEV1 (L, %pred and Z-score) and FVC (%pred and Z-score) varied significantly between AE and Stable visits ($p < 0.05$), although differences were small (80 ml/2.7%pred for FEV1). Among IOS indices, only X5 (kPa.s.L-1) varied significantly. The AUCs for the variation in spirometry indices ranged from 0.601 (Δ FVC L) to 0.635 (Δ FEV1 %pred). The AUC for Δ X5 (0.589) was not significantly different from the AUC for Δ FEV1 and Δ FVC (L, %pred or Z-score).

CONCLUSIONS. Performance of both spirometry and IOS to discriminate AE from Stable state was poor. Δ X5 (kPa.s.L-1) may be helpful when spirometry is unreliable or uncomfortable.

Keywords. Acute exacerbation; Cystic fibrosis; Oscillometry; Spirometry; Respiratory function tests

Table des matières

Liste des abréviations.....	13
Introduction	14
1. Atteintes respiratoires de la mucoviscidose	15
1.1. Généralités.....	15
1.2. Atteintes respiratoires	17
1.3. Exacerbations infectieuses	20
2. Explorations fonctionnelles respiratoires dans la mucoviscidose.....	22
2.1. Spirométrie.....	22
2.2. Technique du rinçage de l'azote.....	23
2.3. Techniques d'oscillations forcées	26
3. Article: “ Impulse oscillometry and spirometry measurements relative to personal best values at the time of acute exacerbations of cystic fibrosis in adults ”	32
3.1. Abbreviations	33
3.2. Introduction	34
3.3. Methods	35
a. Study design.....	35
b. Statistical analysis.....	36
3.4. Results.....	37
a. Study subjects	37
b. Comparison of spirometry and IOS measurements at AE versus non-AE	38
c. Performance of spirometry and IOS to discriminate AE from Stable state.....	38
d. Discomfort associated with Spirometry and IOS	39
3.5. Discussion	39
3.6. Acknowledgements	41
3.7. Tables and figures.....	42
3.8. Supplementary data	47
4. Résultats (<i>Traduction française</i>)	50
5. Discussion (<i>Traduction française</i>)	52
6. Conclusion - Perspectives	56
7. Bibliographie.....	57

Liste des abréviations

ASC : Aire Sous la Courbe

ATS : American Thoracic Society

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane
conductance Regulator

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CRF: Capacité Résiduelle Fonctionnelle

CVF : Capacité Vitale Forcée

E : Elastance

EFR : Explorations Fonctionnelles
Respiratoires

EI : Exacerbation Infectieuse

ENaC : Epithelial Na Channel (Canal
épithélial sodique)

ERS : European Respiratory Society

I : Inertance

ICP : Indice de Clairance Pulmonaire

OI : Oscillométrie d'Impulsions

Phe508del : Délétion de la phénylalanine en
position 508 du gène CFTR

R5, R20 : Résistance à 5 et 20 Hertz

ROC : Receiving Operator Characteristic

TOF: Technique d'Oscillations Forcées

VEMS : Volume Expiré Maximal en une
Seconde

X5, X20 : Réactance à 5 et 20 Hertz

Z : Impédance

Introduction

La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente en France. Bien que les progrès thérapeutiques récents aient permis l'amélioration de l'espérance de vie des patients, la mucoviscidose reste une pathologie sévère dont les complications respiratoires sont le déterminant majeur du pronostic (1). Les explorations fonctionnelles respiratoires occupent une place importante dans sa prise en charge. L'histoire naturelle de la mucoviscidose est marquée par la survenue d'exacerbations infectieuses (EI) respiratoires dont la répétition entraîne un déclin de la fonction respiratoire et aggrave le risque de mortalité (2).

Le diagnostic de l'EI est complexe. Il repose sur des critères cliniques et paracliniques reposant notamment sur un déclin du volume maximal expiré en une seconde (VEMS) mesuré par la spirométrie (3). Il n'existe cependant à ce jour aucune définition consensuelle et validée de l'EI (4). La réalisation de la spirométrie peut être perçue comme inconfortable notamment en période d'exacerbation et sa performance pour le diagnostic d'EI est encore imprécise (5,6). L'oscillométrie d'impulsions (OI) est une technique d'exploration de la fonction respiratoire non invasive permettant d'évaluer les propriétés mécaniques du système respiratoire sans nécessiter d'effort du patient. Chez les patients adultes et enfants atteints de mucoviscidose, les paramètres mesurés par l'OI sont corrélés au VEMS et à des critères cliniques tels que la dyspnée et la survenue d'EI dans l'année (7–10). Nous formulons l'hypothèse que l'OI pourrait être utile au diagnostic d'EI chez les patients adultes atteints de mucoviscidose.

Ce travail de thèse a eu comme objectif d'évaluer la performance diagnostique de la spirométrie et de l'oscillométrie d'impulsions pour discriminer les exacerbations infectieuses de l'état stable chez le patient adulte atteint de mucoviscidose.

Ce manuscrit comprend trois parties distinctes :

- La première partie résume les atteintes respiratoires de la mucoviscidose en insistant sur les exacerbations infectieuses.
- La seconde partie précise la place des explorations fonctionnelles respiratoires dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.
- Enfin, la dernière partie correspond à un travail de recherche rétrospective mené au CHU de Tours, étudiant la performance de l'oscillométrie d'impulsions et de la spirométrie pour discriminer les exacerbations infectieuses de l'état stable chez l'adulte atteint de mucoviscidose. Cette étude a été soumise pour publication à la revue « Clinical Physiology And Functional Imaging ». Ce travail fera par ailleurs l'objet d'une présentation lors du congrès européen de pneumologie de l'ERS au mois de septembre 2020.

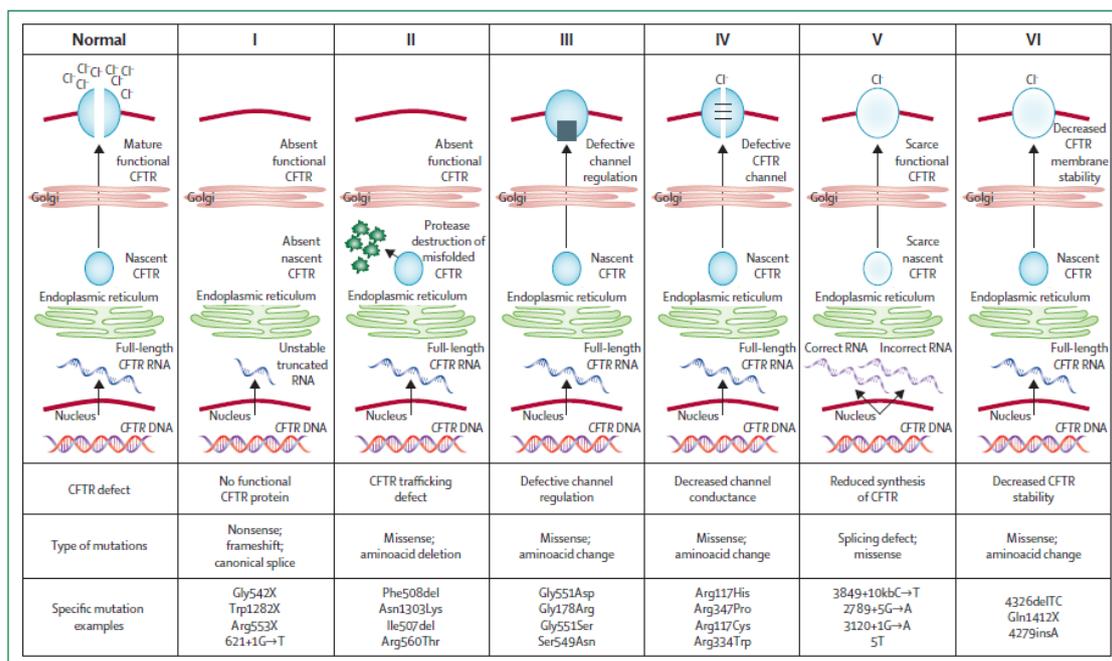
1. Atteintes respiratoires de la mucoviscidose

1.1. Généralités

Avec une incidence comprise entre 1/1300 et 1/6000, la mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Cette pathologie a été identifiée pour la première fois en 1938 par Dorothy Andersen décrivant une fibrose pancréatique associée à des infections pulmonaires et des pertes salées au niveau des glandes sudoripares (11). C'est en 1989 que le gène de la mucoviscidose appelé *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), situé sur le chromosome 7, a été cloné pour la première fois. La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Actuellement, plus de 2000 mutations causales ont été identifiées. Ces mutations sont classées en 6 catégories distinctes en fonction de leur conséquence fonctionnelle (Figure 1) sur la protéine CFTR. Chez 70% des patients, c'est la mutation appelée Phe508del qui est en cause (12). Elle entraîne une perte de Phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR empêchant son adressage à la membrane cellulaire (mutation de classe II).

Figure 1. D'après réf (1) et réf (13). Classification des mutations du gène CFTR.

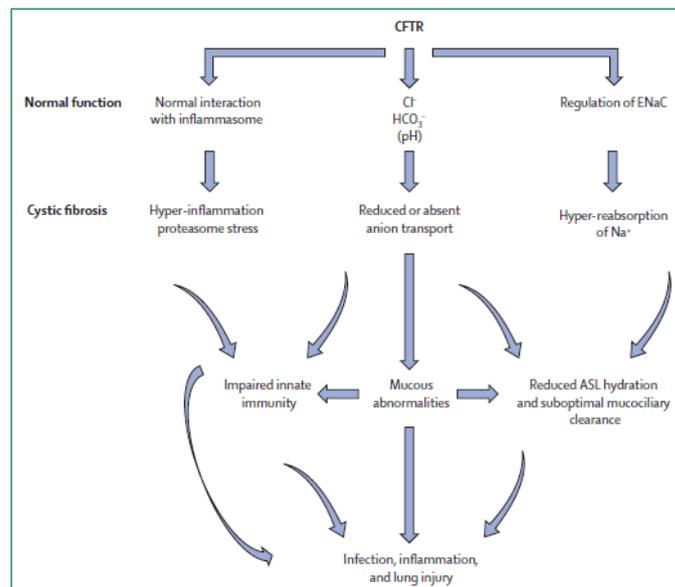
I : la protéine n'est pas produite car l'ARNm est détruit. II : la protéine est produite mais ne peut pas être adressée à la membrane. III : la protéine est adressée à la membrane mais l'activité est diminuée car le site de régulation est modifié. IV : la conductance du canal est diminuée. V : la quantité de protéine synthétisée est réduite. VI : la protéine est instable à la membrane.



La protéine CFTR est un canal ionique situé à la membrane apicale des cellules épithéliales, qui permet la sécrétion de chlorures et bicarbonates et de réguler négativement l'absorption de sodium en inhibant le canal ENaC (1). Elle joue un rôle capital dans l'efficacité de la clairance mucociliaire et assure les propriétés antibactériennes de l'épithélium respiratoire. Une dysfonction de la protéine CFTR a pour conséquence une hyperproduction et une déshydratation du mucus respiratoire altérant la clairance mucociliaire. Cela s'associe à une modification du pH du mucus favorisant la pullulation microbienne et une réaction inflammatoire locale importante. Un cercle vicieux se crée donc entretenant l'hyperproduction de mucus anormal à l'origine d'une obstruction et d'un remaniement bronchique (Figure 2).

Figure 2. D'après réf (1). Cercle vicieux entraîné par une dysfonction de la protéine CFTR.

ASL : Mucus respiratoire ; CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; ENaC : Canal sodique épithélial



En dehors des voies respiratoires, les mutations de CFTR sont à l'origine de nombreuses dysfonctions d'organe, notamment pancréatiques (malabsorption, diabète), digestives, des glandes sudoripares et des canaux déférents (infertilité). L'atteinte respiratoire reste la première cause de morbi-mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose (14). Les progrès thérapeutiques avec l'avènement récent de thérapies ciblées innovantes et la mise en place d'un dépistage néonatal ainsi que d'un suivi multidisciplinaire centralisé, organisé et rigoureux ont permis une amélioration considérable de l'espérance de vie de ces patients. En effet, la durée de vie médiane est passée de quelques mois dans les années 1950 à plus de 40 ans aujourd'hui avec un nombre d'adultes suivis supérieur au nombre d'enfants et en constante augmentation (15).

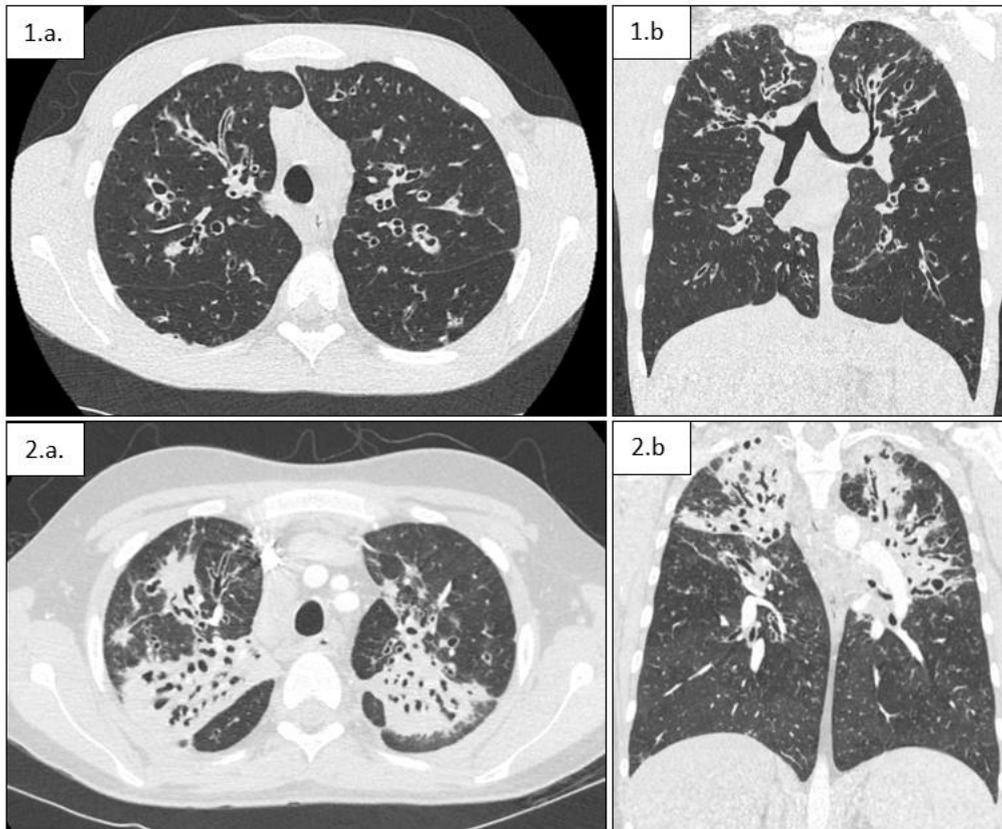
1.2. Atteintes respiratoires

L'atteinte respiratoire est tout d'abord liée à une inflammation des voies respiratoires secondaire à un défaut de clairance du mucus par dysfonction mucociliaire et à un infiltrat neutrophilique entraînant une augmentation de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine-8 et de protéases telles que l'élastase neutrophile, PR3 et la cathepsine S (16,17). Cette dérégulation écologique locale perturbant l'immunité innée favorise les infections respiratoires et favorise la protéolyse du tissu de soutien bronchique à l'origine de la constitution progressive de dilatations des bronches (18). L'atteinte respiratoire débute dès le plus jeune âge avec la présence de bronchectasies au scanner thoracique chez plus d'un tiers des patients dans les premiers mois de vie (1). Le gène CFTR étant exprimé dans le tissu fœtal humain, des conséquences structurelles congénitales liées à une malformation pulmonaire sont même suspectées et ont récemment fait l'objet d'études animales (19,20). Les bronchectasies se développent ensuite progressivement. Elles sont habituellement bilatérales, centrolobulaires et prédominent dans les territoires supérieurs (Figure 3) (21,22). L'imagerie thoracique met par ailleurs volontiers en évidence un trappage aérique et des impactions mucoïdes au sein des bronchectasies. En cas d'atteinte évoluée, il est possible de retrouver des condensations et plus rarement des lésions kystiques ou emphysémateuses (23). Parallèlement, il s'installe un trouble ventilatoire initialement obstructif, lié à l'atteinte des voies aériennes distales, s'aggravant progressivement à la faveur du développement des bronchectasies et de la multiplication des infections respiratoires. Lorsque la pathologie est avancée et le poumon remanié, le trouble ventilatoire peut devenir mixte avec l'apparition d'un trouble ventilatoire restrictif.

La symptomatologie respiratoire est principalement caractérisée par une toux et des expectorations purulentes dont l'abondance augmente avec la progression de l'atteinte respiratoire (24). La dyspnée dépend du stade évolutif de la pathologie et de l'atteinte respiratoire ; elle est initialement présente lors des efforts puis peut évoluer vers une dyspnée de repos. Il existe habituellement une dissociation entre l'abondance des anomalies radiologiques et l'auscultation pulmonaire retrouvant de discrets râles bronchiques.

Figure 3. Scanner thoracique en coupe axiale (a) et coupe coronale (b)

1. Patient de 21 ans présentant des bronchectasies bilatérales prédominant dans les lobes supérieurs avec impactions mucoïdes.
2. Patient de 24 ans présentant une atteinte plus sévère avec bronchectasies bilatérales confluentes, impactions mucoïdes et condensations pulmonaires.



L'écologie respiratoire altérée dans la mucoviscidose fournit un environnement favorable au développement microbien et à la colonisation bactérienne. Il existe trois stades d'infections actuellement définis : la primo-infection initialement, l'infection intermittente correspondant à des infections de plus de 6 mois avec éradication transitoire du germe et enfin, la colonisation qui correspond à l'impossibilité d'éradication du germe (3). Dans les premières années d'évolution, les germes les plus fréquemment retrouvés sont *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* apparaît habituellement plus tardivement dans l'évolution de la pathologie, en association ou en remplacement des autres souches bactériennes ; elle concerne jusqu'à 80% des patients adultes (14). Elle a une valeur pronostique péjorative correspondant à une aggravation de la fonction respiratoire (25,26). Cette colonisation est favorisée par la forte propension de cette bactérie à s'intégrer au sein de structures polymériques complexes appelées biofilms, conférant une résistance plus élevée aux agents antibactériens et réduisant l'exposition bactérienne aux acteurs de la réponse immunitaire (27,28). D'autres souches bactériennes surviennent ensuite plus tardivement dans

la colonisation des voies respiratoires : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*. Les bactéries sont classées en plusieurs catégories distinctes en fonction de leur profil de résistance et de l'impact de cette colonisation sur la gravité de l'atteinte respiratoire (29). Le complexe *Cepacia* est le plus grave responsable de formes sévères épidémiques et associé à une augmentation de la mortalité (30). D'autres infections viennent compliquer la prise en charge de la pathologie. Les colonisations à mycobactéries atypiques dont *Mycobacterium abscessus* ont un impact pronostic péjoratif. Ce germe est difficile voire impossible à éradiquer pouvant constituer une contre-indication absolue à la transplantation pulmonaire (31). Enfin, sur le plan mycologique, il est fréquemment retrouvé une colonisation à *Candida albicans* ou *Aspergillus fumigatus* (14). Cette dernière peut se compliquer d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) dont le diagnostic est difficile du fait de l'absence de critères diagnostiques consensuels (32). Sur ce lit d'infection chronique, des épisodes d'exacerbations infectieuses (EI) surviennent de manière intermittente et répétée; ces événements font l'objet du prochain sous-chapitre. Les infections chroniques et l'inflammation persistante entraînent un déclin progressif de la fonction respiratoire des patients à l'origine d'une majoration des symptômes (toux, expectorations, dyspnée).

Les deux principales complications respiratoires sont la survenue d'hémoptysies et de pneumothorax. L'inflammation et les infections microbiennes chroniques favorisent l'hypertrophie vasculaire et l'angiogenèse à l'origine d'hémoptysies récurrentes (33). Ces hémoptysies surviennent plus fréquemment lorsque la pathologie est évoluée (34). La survenue de pneumothorax est favorisée quant à elle par le piégeage aérique engendré par les impactions mucoïdes distales entraînant la rupture secondaire de bulles sous-pleurales (35).

A l'âge adulte, l'atteinte respiratoire est quasi constante ; elle est responsable de plus de 80% des décès et représente donc la première cause de morbi-mortalité conditionnant donc directement le pronostic des patients (36).

1.3. Exacerbations infectieuses

Les exacerbations infectieuses (EI) respiratoires correspondent à des épisodes intermittents d'aggravation de la symptomatologie respiratoire et générale (toux, expectorations, fièvre, asthénie, dyspnée). Le mécanisme physiopathologique à l'origine de ces événements respiratoires est mal connu et probablement multifactoriel. Chez le patient atteint de mucoviscidose, il existe une inflammation préexistante dans les voies respiratoires qui peut être associée à des infections microbiennes pouvant se chroniciser. Les épisodes d'EI sont très probablement liés à une relation complexe entre la défense de l'hôte et la flore microbienne présente dans les voies respiratoires ayant un impact sur la production d'expectorations et sur l'obstruction bronchique (37). Les facteurs déclenchants principaux de l'EI seraient l'acquisition d'un nouvel organisme, un changement de densité bactérienne par expansion clonale de la flore colonisatrice ou l'acquisition d'un nouveau génotype de la bactérie (38). Dans ce contexte, il y a une expression accrue de certains marqueurs inflammatoires tels que les interleukines 6 et 8, l'élastase neutrophile et le facteur de nécrose tumorale α (TNF α). La concentration de ces médiateurs inflammatoires diminue à l'issue du traitement de l'EI (39,40). L'origine multifactorielle de l'EI reste l'hypothèse principale car il a été démontré que l'administration de mucolytiques ou de macrolides, la réalisation de kinésithérapie respiratoire et plus récemment l'introduction de thérapies ciblées de la protéine CFTR permettent une diminution de la fréquence des exacerbations (41–43). Le traitement des exacerbations repose sur une antibiothérapie adaptée au germe retrouvé lors de l'EI ou à défaut aux précédentes données microbiologiques associée à une prise en charge multifactorielle optimisant la kinésithérapie respiratoire, le statut nutritionnel, les traitements fluidifiants et broncho-relaxateurs (3). Les organismes bactériens habituellement à l'origine des EI sont identiques à ceux colonisant de manière chronique les voies respiratoires ; *P. aeruginosa* est de loin le pathogène le plus représenté (37). Les organismes fongiques et les mycobactéries atypiques ne sont généralement pas en cause dans les EI.

Le diagnostic des EI est un enjeu important. En effet, elles doivent être traitées sans délai car elles sont associées à un déclin accéléré de la fonction respiratoire, une diminution de la qualité de vie des patients et une surmortalité (2,44,45). A l'inverse, l'introduction d'une antibiothérapie en excès peut entraîner la sélection de souches bactériennes résistantes qui, si elles colonisent les voies respiratoires, compliquent le choix du traitement antibiotique et peuvent constituer un facteur de mauvais pronostic (46). De plus, leur survenue répétée constitue un des critères de recours à la transplantation pulmonaire selon les recommandations européennes actuelles de la Cystic Fibrosis Foundation : doit être adressé pour une évaluation

en vue d'une transplantation pulmonaire, tout patient atteint de mucoviscidose ayant un VEMS<30% ou un VEMS<40% associé à la survenue d'au moins 2 EI par an (47). Enfin, le nombre annuel d'exacerbations respiratoires représente un critère de jugement largement utilisé dans les études cliniques notamment pour l'évaluation des thérapies ciblant la protéine CFTR (48–50).

Malgré la nécessité soulignée à plusieurs reprises par les groupes de travail autour de la mucoviscidose de définir précisément l'EI, il n'existe à ce jour aucune définition validée et consensuelle (4). Plusieurs scores et définitions non validés ont été proposés et les pratiques sont très variables en Europe et dans le monde (41,51–53). Dans le cadre d'essais cliniques, la prescription d'une antibiothérapie représente un critère diagnostique indispensable d'une EI (49). En France, la Haute Autorité de Santé propose une définition de l'EI dans le « Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucoviscidose » se basant sur un ensemble de critères cliniques et paracliniques proposés lors de la mise en place d'essais cliniques (Figure 4). Un des critères paracliniques retenu est un déclin de la fonction respiratoire attesté par une perte d'au moins 10% du VEMS. Nous verrons dans le chapitre suivant que ce seuil reste cependant toujours fortement controversé (6).

Figure 4. D'après réf (3). Critères diagnostiques d'une exacerbation infectieuse selon la Haute Autorité de Santé.

Critères diagnostiques :

- **cliniques :**
 - Sur le plan respiratoire : une majoration de la toux, modification des expectorations en volume et modification de leur couleur, apparition ou majoration d'une dyspnée, tachypnée, baisse de la tolérance à l'effort, modification de l'auscultation pulmonaire, hémoptysie
 - Sur le plan général : une asthénie, une perte d'appétit, ou perte pondérale.
- **examens complémentaires :**
 - une désaturation inférieure à 90 % ou perte de 5 % de la SpO2 par rapport aux valeurs antérieures
 - une perte de plus de 10 % du VEMS
 - une majoration des anomalies de l'imagerie thoracique.

Les explorations fonctionnelles respiratoires occupent donc une place importante pour le suivi de l'atteinte respiratoire des patients atteints de mucoviscidose mais aussi pour le diagnostic d'exacerbations infectieuses où leur place reste à préciser.

2. Explorations fonctionnelles respiratoires dans la mucoviscidose

2.1. Spirométrie

Généralités :

La spirométrie forcée est le test physiologique respiratoire le plus utilisé au monde, permettant la mesure du volume d'air inspiré et expiré au cours d'un effort maximal, au cours du temps. Elle est indiquée pour le diagnostic, l'évaluation du retentissement et le suivi des pathologies respiratoires. Les deux paramètres les plus pertinents mesurés lors de cet examen sont le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). Sa réalisation doit répondre à des critères de qualité encadrés par les recommandations de l'ATS/ERS révisées en 2019 (54). Après une calibration standardisée de l'appareil de spirométrie et le respect de mesures strictes d'hygiène, les mesures doivent satisfaire des critères de reproductibilité corrects. Ainsi, au moins trois mesures doivent être obtenues sans artéfact lié à la toux, à la fermeture de glotte ou à un arrêt prématuré de l'expiration, l'effort ne doit pas être sous-optimal. L'expiration doit être maximale et durer au moins six secondes chez l'adulte ou atteindre une phase de plateau du volume expiré. Pour les mesures du VEMS et de la CVF, les critères d'acceptabilité sont remplis s'il existe un écart entre les 2 meilleurs valeurs mesurées inférieur à 150mL (ou à 100mL si la valeur est elle-même inférieure à 1L). Si ces critères ne sont pas remplis, il est recommandé de réaliser jusqu'à 8 mesures, la meilleure valeur étant alors retenue. Les résultats peuvent être exprimés en pourcentage d'une valeur théorique (dépendante de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie du patient) ou sous la forme de centiles ou de Z-scores (55).

Applications dans la mucoviscidose :

L'examen de référence pour le suivi de la fonction respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose est la spirométrie avec la mesure du VEMS (3,4). Il est inversement corrélé à l'atteinte pulmonaire et représente actuellement le meilleur marqueur prédictif de la mortalité dans la mucoviscidose (56). Il est corrélé à des critères cliniques tels que le taux d'exacerbations et la dyspnée (44). Sa variation est utilisée en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques pour définir les EI ; le seuil de variation habituellement retenu est de 10% (3,37). Enfin, lorsque le VEMS est inférieur à 30% de la théorique, il constitue un critère objectif pour adresser un patient auprès d'un centre de référence en vue d'une transplantation pulmonaire (47).

Cet examen non-invasif et facilement réalisable en pratique clinique présente plusieurs limites. Le VEMS est fréquemment peu altéré chez les patients présentant une pathologie débutante ou prédominant au niveau des petites voies aériennes pouvant minimiser l'évaluation de la fonction respiratoire (57). L'atteinte des voies aériennes distales représente l'atteinte initiale de la mucoviscidose et joue un rôle majeur dans l'évolution de la pathologie (58). Ensuite, la performance diagnostique du VEMS pour identifier une altération cliniquement significative de la fonction respiratoire semble faible quand sa valeur de base est inférieure à 30% de la valeur prédite, réalisant un « effet plancher » (59). Enfin, la mesure du VEMS nécessite la réalisation de trois à huit manœuvres expiratoires forcées, dont la réalisation peut être décrite comme inconfortable et difficile par les patients. Une étude a étudié cet inconfort et a rapporté que la réalisation d'une spirométrie génère une anxiété et une peur chez 85% des patients avant l'examen et environ 30% d'entre eux rapportent une gêne à l'issue de l'examen quel que soit l'état respiratoire dans lequel ils étaient au moment de la mesure (5). Dans le contexte d'EI, cet inconfort n'a pas été étudié mais il paraît envisageable qu'il soit majoré du fait de l'exacerbation des symptômes décrits par les patients (asthénie, toux, dyspnée, fatigabilité) (60,61).

Dans le contexte d'EI, le seuil de variation du VEMS retenu de 10% est fortement critiquable. Pourtant utilisé dans les études pédiatriques et adultes évaluant l'EI, ce seuil n'a jamais été formellement validé et repose simplement sur des données empiriques (62,37,41,63). L'étude de Wagener et al. a montré que, parmi plus de 20 000 événements classés comme EI chez les patients atteints de mucoviscidose, la variation du VEMS était inférieure à 10% pour 32% d'entre eux et, dans un tiers des cas, les événements avec une baisse du VEMS supérieure à 10% n'étaient pas traités par une antibiothérapie (6). Enfin, ce seuil n'est pas mentionné dans les recommandations de bonne pratique de la Société européenne de mucoviscidose mises à jour en 2018 (4). De plus amples données seraient nécessaires pour évaluer la performance du VEMS pour retenir le diagnostic d'EI. Il serait par ailleurs intéressant d'évaluer des techniques d'exploration de la fonction respiratoire confortables, ne demandant pas d'effort au patient, et permettant d'aider au diagnostic d'EI en complément ou en alternative au VEMS.

2.2. Technique du rinçage de l'azote

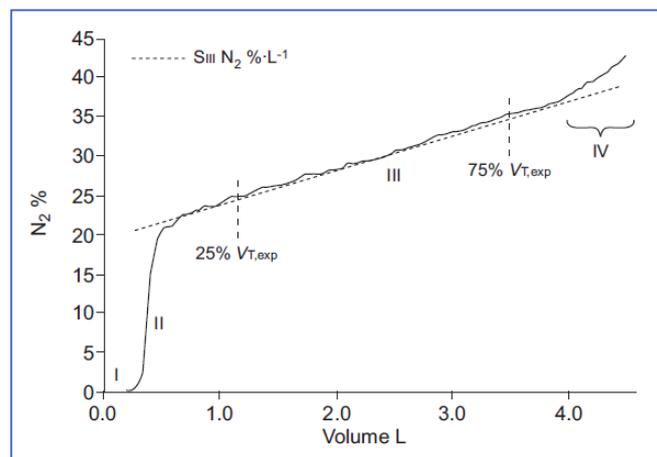
Généralités :

Le test de rinçage des gaz pulmonaires est une méthode d'exploration de la fonction respiratoire mesurée à l'aide d'un gaz traceur pendant plusieurs cycles respiratoires normaux (64). Il est un indicateur de l'inhomogénéité de distribution du gaz dans le poumon et donc de

l'inhomogénéité de ventilation. Cette hétérogénéité de distribution des gaz est physiologique mais elle est accentuée en cas de pathologie respiratoire obstructive avec atteinte des voies aériennes périphériques telle que la BPCO ou la mucoviscidose (65). Il existe deux processus majeurs qui agissent dans l'élimination du traceur dans les poumons. Premièrement, le mélange de gaz est affecté par sa dilution dans chaque compartiment : dans l'espace mort de l'appareil de mesure, l'espace mort anatomique des grandes voies aériennes et l'espace mort physiologique des voies aériennes terminales où les gaz se mélangent par diffusion. Ainsi, la mesure de la fraction du gaz inerte aux différents temps de l'expiration permet d'apprécier sa distribution dans chaque compartiment (Figure 5).

Figure 5. D'après réf (64). Fraction mesurée d'azote en fonction du volume expiré au cours d'un cycle de rinçage.

Phase I (espace mort absolu), phase II (phase bronchique), phase III (phase alvéolaire) et phase IV (phase de montée rapide à la fin d'expiration). SIII correspond à la pente de la phase III (entre 25 et 75% du volume expiré total).



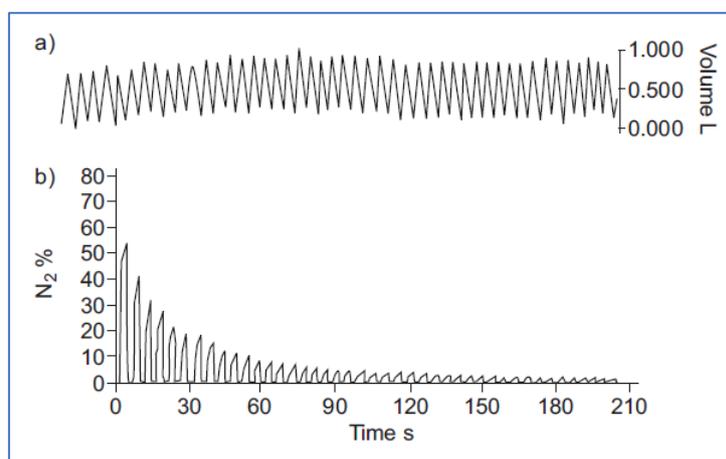
Deuxièmement, il existe des différences de débit convectif vers chaque unité, appelées hétérogénéité de ventilation spécifique, qui sont déterminées par des facteurs tels que la résistance des voies respiratoires et la conformité de l'unité (66). Ainsi, en cas d'obstruction bronchique, la pente de la phase III (SIII) qui décrit l'hétérogénéité ventilatoire, sera plus raide et augmentera de manière plus importante à chaque cycle respiratoire.

En France, le gaz traceur principalement utilisé est l'azote, son rinçage est provoqué par l'inhalation d'oxygène pur. Le test de rinçage du gaz en cycle multiple permet la mesure de l'index de clairance pulmonaire (ICP) qui correspond au nombre de cycles ventilatoires nécessaires pour que l'azote soit abaissé au quarantième de sa concentration initiale (64)

(Figure 6). Le calcul de l'ICP correspond donc au volume expiré cumulé du gaz au cours de ces cycles divisé par la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

Figure 6. D'après réf (64). Test de rinçage en cycle multiple en fonction du temps.

a. Volume expiré en litres. b. Fraction d'azote expiré.



Ce test est effectué en ventilation courante, en position assise, à l'aide d'un masque facial chez les enfants de moins de 6 ans ou d'un embout buccal à partir de 6 ans et chez l'adulte. La mesure dure en moyenne de 5 à 45 minutes en fonction de l'équipe et de la gravité de l'atteinte pulmonaire du patient (67). Les valeurs moyennes de référence varient en fonction de l'âge, du sexe et de la taille (68).

Applications dans la mucoviscidose :

La mesure de l'ICP représente un outil intéressant dans la mucoviscidose. Cet examen non-invasif, effectué en ventilation courante, a montré son intérêt principalement en pédiatrie. Il a été démontré que l'ICP était corrélé de manière positive à l'atteinte radiologique scannographique, à l'inflammation des voies respiratoires et aux symptômes respiratoires dont la survenue d'exacerbations (69–71). Des modifications de l'ICP ont été démontrées chez l'enfant après administration de sérum salé hypertonique, de DNase et chez les patients adultes ou enfants recevant de l'ivacaftor (72). Par ailleurs, une atteinte pulmonaire précoce est détectée de manière plus sensible par l'ICP qu'avec les tests fonctionnels classiques (73). Avant 6 ans, 75% des patients atteints de mucoviscidose ont une augmentation de l'ICP alors que seulement 13% d'entre eux ont une altération des tests par compression thoracique et cette atteinte à l'âge de 4 ans est corrélée à une moins bonne fonction respiratoire mesurée à l'âge de 6 ans par la

spirométrie (74). Cette technique est très sensible pour détecter les altérations subtiles de la fonction des petites voies aériennes puisqu'elle permet de mettre en évidence jusqu'à 76,5% de valeurs pathologiques chez les patients atteints de mucoviscidose avec un VEMS normal (75). Cette technique présente cependant plusieurs limites et obstacles à son utilisation chez le patient atteint de mucoviscidose et notamment chez l'adulte où la pathologie est habituellement plus évoluée et l'ICP est altérée de manière quasi-constante (72). La limite principale réside dans la durée de réalisation du test qui augmente avec la sévérité du trouble ventilatoire obstructif. Elle est d'environ 20 minutes chez l'enfant et dépasse habituellement les 30 minutes chez l'adulte (66). Par ailleurs, son intérêt pour le diagnostic et le suivi des EI chez l'enfant et l'adulte est toujours controversé (76). Dans 40% des cas après traitement d'une EI, une amélioration du VEMS s'accompagne d'une dégradation paradoxale de l'ICP ou inversement (77). Enfin, aucune étude à ce jour n'a permis de confirmer l'existence d'une corrélation entre la mesure de l'ICP et des critères d'évaluation tels que la survie, la fréquence d'exacerbations et la qualité de vie.

2.3. Techniques d'oscillations forcées

Généralités :

Les techniques d'oscillations forcées (TOF) permettent d'explorer les propriétés oscillatoires du poumon de manière passive en générant des ondes acoustiques à plusieurs fréquences d'oscillation. Ces ondes sont transmises dans les voies respiratoires, générant des variations de pression se superposant à la ventilation courante. Ainsi, il est possible de mesurer l'impédance (Z) du système respiratoire lors de l'administration à la bouche de ces ondes acoustiques (78,79). L'impédance évalue la relation entre les changements de pression (P) et de débit (V) pendant l'influx oscillatoire entrant et sortant des poumons selon l'équation suivante :

$$Z = P/V$$

Ainsi, Z représente les propriétés mécaniques de l'ensemble des voies respiratoires à savoir la faculté du système thoraco-pulmonaire à s'opposer au débit d'air. A partir de la mesure de Z , il est possible de calculer ses deux composantes principales qui sont la résistance (R) et la réactance (X). Elles sont liées entre elles selon l'équation suivante :

$$Z = R + i.X$$

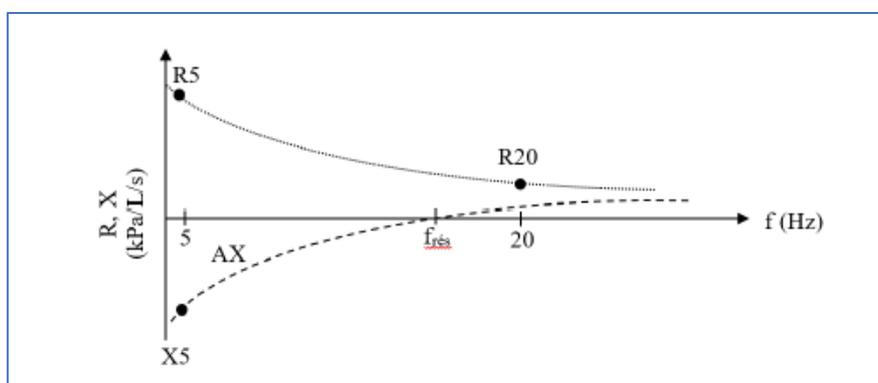
$$Z = R + i.(\omega.I - E/\omega)$$

Dans cette équation, I représente l'inertance (inertie du système thoraco-pulmonaire) et E l'élastance (rétractation élastique du système respiratoire) ou l'inverse de la compliance. ω correspond à la fréquence d'oscillation administrée au système et i représente le nombre imaginaire $\sqrt{-1}$.

Les ondes acoustiques sont générées par un haut-parleur puis transmises aux voies respiratoires selon un spectre de fréquence allant habituellement de 5Hz à 40Hz. A basse fréquence (5Hz), les ondes pénètrent profondément dans l'ensemble du thorax permettant d'évaluer notamment les voies aériennes distales. A haute fréquence (20Hz), la pénétration des ondes est moindre, permettant plutôt l'exploration des voies aériennes proximales. Ainsi, en fonction de la fréquence des ondes administrées au système respiratoire, les résultats de l'examen s'interprètent différemment. A basse fréquence, R à 5Hz (R_5) représente la résistance des voies aériennes totales (voies aériennes proximales, bronchioles et territoires alvéolaires) alors qu'à 20Hz (R_{20}) elle représente celle des voies aériennes proximales. A basse fréquence, X à 5Hz (X_5) dépend principalement de l'élastance (E) qui est une valeur négative (Cf équation ci-dessus) ; X_5 est donc une valeur négative. A haute fréquence, X à 20Hz (X_{20}) est une valeur positive car elle dépend alors fortement de l'inertance (I) qui est elle-même une grandeur positive. Ces variations de grandeur sont représentées dans la figure 7. L'unité de mesure est le $\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$ et les valeurs de référence dépendent du sexe, de la taille, de l'âge et de l'ethnie (80).

Figure 7. D'après réf (13). Spectres de résistance R (pointillés) et réactance X (tirets) observés en cas d'obstruction des petites voies aériennes.

R_5 : résistance à 5 Hz ; R_{20} : résistance à 20 Hz ; X_5 : réactance à 5 Hz ; $f_{rés}$: fréquence de résonance, pour laquelle $X=0$;
 AX : aire de la réactance (délimitée par la courbe de X et l'axe des abscisses entre 5 Hz et $f_{rés}$)



L'oscillométrie d'impulsions (OI) est apparue plus récemment et se différencie des autres TOF par la forme des ondes acoustiques délivrées. En effet, des ondes sinusoïdales sont habituellement générées de manière aléatoire pour les TOF « classiques » alors que pour l'OI, le signal est unique avec des ondes de forme rectangulaire et les fréquences sont ensuite calculées à partir de ce signal. Cela permet d'obtenir jusqu'à 10 spectres différents de mesures d'impédance par seconde réduisant considérablement la durée de l'examen (81). L'OI est facilement disponible en pratique clinique car implémentée par l'appareillage le plus couramment utilisé par les unités d'exploration fonctionnelles respiratoires en France, de marque Jaeger (Figure 8.a). Elle ne nécessite aucun effort de la part du patient, les mesures étant effectuées en ventilation courante, et est effectuée dans le même temps que la spirométrie, par l'intermédiaire du même embout buccal. L'examen se déroule selon les recommandations standardisées de l'ERS (78). Ainsi, le patient s'installe le dos droit face à l'embout buccal, les pieds bien au sol. Il porte l'embout buccal à sa bouche, porte un pince-nez et pose ses mains sur ses joues afin de limiter la transmission d'ondes acoustiques aux voies respiratoires. Il respire ensuite normalement, chaque mesure dure minimum 30 secondes. Il est recommandé d'effectuer au moins 3 mesures, la durée totale de l'examen est donc en moyenne inférieure à 5 minutes. Ces mesures doivent satisfaire des critères de qualité et de reproductibilité. Initialement, le contrôle de qualité était effectué par une forte cohérence entre les mesures correspondant à une bonne corrélation entre les débits et les pressions (79). L'actualisation des bonnes pratiques de l'OI parue en février 2020 recommande plutôt l'utilisation du coefficient de variabilité (CoV) (78). Ainsi, les 3 mesures pouvant être retenues devront avoir un CoV entre les mesures de R à basse fréquence $\leq 10\%$ chez l'adulte et $\leq 15\%$ chez l'enfant.

Figure 8. Réalisation de l'oscillométrie d'impulsions.

a. Système d'exploration fonctionnelle respiratoire comprenant le spiromètre (flèche) et le système d'OI (pointe).



b. Vidéo expliquant la réalisation de l'oscillométrie d'impulsions (*Lien internet : <https://youtu.be/pY6ZQ3K3mC8>*).

QR Code à flasher avec l'appareil photo de votre smartphone pour accéder à la vidéo



Applications dans la mucoviscidose :

L'OI, étant une technique d'évaluation passive et non-invasive de la fonction respiratoire, est un examen très intéressant chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, à ce jour, il existe peu d'études évaluant cette technique dans la mucoviscidose : 7 au total dont seulement 2 chez l'adulte (Tableau 1). Chez les enfants atteints de mucoviscidose à l'état stable, la TOF et l'OI permettent de mettre en évidence une augmentation de la résistance et une diminution de la réactance du système respiratoire en comparaison aux enfants sains (82,83). Il existe une bonne reproductibilité dans la mesure de la résistance (coefficient de reproductibilité $<2,5\text{hPa/L/s}$) et de la réactance (coefficient de reproductibilité $<1,5\text{hPa/L/s}$) (82). Plusieurs études ont montré une corrélation entre les variations de X5 et de R5 et celle du VEMS (7,8,84). La TOF montre chez les patients symptomatiques des valeurs de R à 6Hz et de X à 6Hz, 8Hz et 10Hz significativement différentes de celles mesurées chez les patients asymptomatiques (82). En période d'EI, la valeur moyenne de R5 est significativement plus élevée qu'à l'état stable ($1,256\text{kPa.s.L}^{-1}$ contre $1,020\text{kPa.s.L}^{-1}$) tandis que la valeur moyenne de X à 10 Hz est plus basse ($-0,297\text{kPa.s.L}^{-1}$ contre $-0,232\text{kPa.s.L}^{-1}$) (83). Enfin, ces paramètres évoluent de nouveau de manière significative dans le sens inverse à l'issue du traitement de l'EI (83,84). Chez l'adulte, la TOF et l'OI peuvent mettre en évidence l'altération de la fonction respiratoire liée à des pathologies pulmonaires chroniques, notamment par une diminution de la réactance à basse fréquence. Dans la sarcoïdose, la mesure de l'impédance à 4Hz permet la détection d'altération de la fonction respiratoire avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 75% (85). Dans la sclérodermie, une diminution de la réactance a été démontrée comparativement aux sujets sains ainsi qu'une augmentation de la résistance (86). La TOF a démontré sa supériorité comparativement à la spirométrie pour la détection d'une altération précoce de la fonction respiratoire chez les patients fumeurs en termes de sensibilité, spécificité et d'aire sous

la courbe (87). Chez l'adulte atteint de mucoviscidose, deux études démontrent une augmentation des résistances et une diminution de la réactance à basse fréquence en comparaison à des sujets sains (9,88). Il existe une corrélation entre les variations de R4 et de X et la variation du VEMS (9).

Tableau 1. Bibliographie concernant les techniques d'oscillométrie dans la mucoviscidose

Article (Référence)	Etude	Population Nombre de sujets	Principaux résultats																																															
Gangell et al. Eur Respir J. 2007 (82)	Prospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie Forcée (OF)</i>	Pédiatrique (2-7 ans) 56 patients atteints de mucoviscidose	<p>1. Population atteinte de mucoviscidose</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Modification par rapport aux sujets sains</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R6 *</td> <td>0,64</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>R8 *</td> <td>0,73</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>R10 *</td> <td>0,63</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>X6 *</td> <td>- 0,71</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>X8 *</td> <td>- 0,52</td> <td><0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Z-score moyen</p> <p>2. Patients symptomatiques</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Symptomatiques</th> <th>Asymptomatiques</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R6 *</td> <td>0,95</td> <td>0,26</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>X6 *</td> <td>- 1,08</td> <td>- 0,27</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>X8 *</td> <td>- 0,87</td> <td>- 0,09</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>X10 *</td> <td>- 0,67</td> <td>0,15</td> <td>0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Z-score moyen</p> <p>3. Reproductibilité des paramètres de l'OF :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Coeff reproductibilité</th> <th>Différence relative</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R</td> <td>< 2.5 hPa.s.L⁻¹</td> <td>< 3 %</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>< 1.5 hPa.s.L⁻¹</td> <td>< 13 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>La reproductibilité n'est pas affectée par la présence de symptômes respiratoires</p>	Paramètre	Modification par rapport aux sujets sains	p	R6 *	0,64	<0,001	R8 *	0,73	<0,001	R10 *	0,63	<0,001	X6 *	- 0,71	<0,001	X8 *	- 0,52	<0,01	Paramètre	Symptomatiques	Asymptomatiques	p	R6 *	0,95	0,26	0,02	X6 *	- 1,08	- 0,27	0,01	X8 *	- 0,87	- 0,09	0,05	X10 *	- 0,67	0,15	0,02	Paramètre	Coeff reproductibilité	Différence relative	R	< 2.5 hPa.s.L ⁻¹	< 3 %	X	< 1.5 hPa.s.L ⁻¹	< 13 %
Paramètre	Modification par rapport aux sujets sains	p																																																
R6 *	0,64	<0,001																																																
R8 *	0,73	<0,001																																																
R10 *	0,63	<0,001																																																
X6 *	- 0,71	<0,001																																																
X8 *	- 0,52	<0,01																																																
Paramètre	Symptomatiques	Asymptomatiques	p																																															
R6 *	0,95	0,26	0,02																																															
X6 *	- 1,08	- 0,27	0,01																																															
X8 *	- 0,87	- 0,09	0,05																																															
X10 *	- 0,67	0,15	0,02																																															
Paramètre	Coeff reproductibilité	Différence relative																																																
R	< 2.5 hPa.s.L ⁻¹	< 3 %																																																
X	< 1.5 hPa.s.L ⁻¹	< 13 %																																																
Sakarya et al. Pediatr Pulmonol. 2016 (83)	Prospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie d'Impulsions (OI)</i>	Pédiatrique (3-18 ans) 49 patients atteints de mucoviscidose comparés à 45 sujets sains (16 présentant une exacerbation infectieuse)	<p>1. Population atteinte de mucoviscidose :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Mucoviscidose</th> <th>Contrôle</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R5 *</td> <td>0,798</td> <td>0,616</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td>X5 *</td> <td>- 0,283</td> <td>- 0,192</td> <td>0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p>*valeur moyenne en kPa.s.L⁻¹</p> <p>2. Période d'exacerbation infectieuse (EI) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>EI</th> <th>Etat stable</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R5 *</td> <td>1,256</td> <td>1,020</td> <td>0,046</td> </tr> <tr> <td>X10 *</td> <td>- 0,297</td> <td>- 0,232</td> <td>0,028</td> </tr> </tbody> </table> <p>*valeur moyenne en kPa.s.L⁻¹</p> <p>3. Après traitement d'une EI :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Après traitement EI</th> <th>Avant traitement EI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R5 *</td> <td>0,820</td> <td>1,256</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>X10 *</td> <td>- 0,178</td> <td>- 0,297</td> <td>0,013</td> </tr> </tbody> </table> <p>*valeur moyenne en kPa.s.L⁻¹</p>	Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p	R5 *	0,798	0,616	0,003	X5 *	- 0,283	- 0,192	0,003	Paramètre	EI	Etat stable	p	R5 *	1,256	1,020	0,046	X10 *	- 0,297	- 0,232	0,028	Paramètre	Après traitement EI	Avant traitement EI	p	R5 *	0,820	1,256	0,002	X10 *	- 0,178	- 0,297	0,013											
Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p																																															
R5 *	0,798	0,616	0,003																																															
X5 *	- 0,283	- 0,192	0,003																																															
Paramètre	EI	Etat stable	p																																															
R5 *	1,256	1,020	0,046																																															
X10 *	- 0,297	- 0,232	0,028																																															
Paramètre	Après traitement EI	Avant traitement EI	p																																															
R5 *	0,820	1,256	0,002																																															
X10 *	- 0,178	- 0,297	0,013																																															

Ren et al. Pediatri Pulmonol. 2006 (84)	Rétrospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie Forcée</i>	Pédiatrique (8-18 ans) 14 patients atteints de mucoviscidose ; traités pour EI à <i>P. aeruginosa</i> par antibiothérapie IV	1. A l'issue d'une antibiothérapie pendant 14 jours : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Modification moyenne (%) *</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VEMS</td> <td>27,14</td> <td>0,008</td> </tr> <tr> <td>R5</td> <td>- 11,60</td> <td>0,025</td> </tr> <tr> <td>X5</td> <td>- 22,34</td> <td>0,005</td> </tr> </tbody> </table> * en comparaison à la valeur pré traitement 2. Corrélation entre modification du VEMS et de X5 (p=0,003 ; r ² =0,54)	Paramètre	Modification moyenne (%) *	p	VEMS	27,14	0,008	R5	- 11,60	0,025	X5	- 22,34	0,005													
Paramètre	Modification moyenne (%) *	p																										
VEMS	27,14	0,008																										
R5	- 11,60	0,025																										
X5	- 22,34	0,005																										
Moreau et al. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2009 (7)	Rétrospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie d'Impulsions</i>	Pédiatrique (4-18 ans) 30 patients atteints de mucoviscidose à l'état stable	1. Corrélation entre le VEMS et les paramètres de l'OI : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Association avec le VEMS *</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R5</td> <td>- 0,59</td> <td>0,0006</td> </tr> <tr> <td>R20</td> <td>- 0,41</td> <td>0,025</td> </tr> <tr> <td>X5</td> <td>0,59</td> <td>0,0006</td> </tr> </tbody> </table> * coefficient de corrélation de Pearson	Paramètre	Association avec le VEMS *	p	R5	- 0,59	0,0006	R20	- 0,41	0,025	X5	0,59	0,0006													
Paramètre	Association avec le VEMS *	p																										
R5	- 0,59	0,0006																										
R20	- 0,41	0,025																										
X5	0,59	0,0006																										
Raj et al. Chron Respir Dis. 2014 (8)	Prospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie d'Impulsions</i>	Pédiatrique et Adultes (âge moyen : 11,8 ans) 39 patients atteints de mucoviscidose à l'état stable (34 enfants, 5 adultes)	1. Corrélation entre le VEMS et les paramètres de l'OI : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Association avec le VEMS (L) *</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R5</td> <td>- 0,6186</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>R20</td> <td>- 0,3722</td> <td>0,0196</td> </tr> <tr> <td>X5</td> <td>0,3871</td> <td>0,0149</td> </tr> </tbody> </table> * coefficient de corrélation	Paramètre	Association avec le VEMS (L) *	p	R5	- 0,6186	<0,0001	R20	- 0,3722	0,0196	X5	0,3871	0,0149													
Paramètre	Association avec le VEMS (L) *	p																										
R5	- 0,6186	<0,0001																										
R20	- 0,3722	0,0196																										
X5	0,3871	0,0149																										
Lima AN et al. Biomed Eng OnLine. 2015 (9)	Observationnelle, rétrospective, Monocentrique <i>Technique : Oscillométrie Forcée</i>	Adultes (19-43 ans) 27 patients atteints de mucoviscidose à l'état stable	1. Population atteinte de mucoviscidose <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Mucoviscidose</th> <th>Contrôle</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VEMS (L)</td> <td>2,3 ± 1,1</td> <td>3.7 ± 0.8</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>R4 *</td> <td>4,3</td> <td>2,4</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>X moyen *</td> <td>- 0,5</td> <td>0,5</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> *valeur en cmH ₂ O.s.L ⁻¹ 2. Corrélation entre le VEMS et les paramètres de l'OI : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Association avec le VEMS (L) *</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R4</td> <td>- 0,66</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>X moyen</td> <td>0,78</td> <td><0,0001</td> </tr> </tbody> </table> * coefficient de corrélation de Pearson	Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p	VEMS (L)	2,3 ± 1,1	3.7 ± 0.8	0.0001	R4 *	4,3	2,4	<0,0001	X moyen *	- 0,5	0,5	<0,0001	Paramètre	Association avec le VEMS (L) *	p	R4	- 0,66	<0,0001	X moyen	0,78	<0,0001
Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p																									
VEMS (L)	2,3 ± 1,1	3.7 ± 0.8	0.0001																									
R4 *	4,3	2,4	<0,0001																									
X moyen *	- 0,5	0,5	<0,0001																									
Paramètre	Association avec le VEMS (L) *	p																										
R4	- 0,66	<0,0001																										
X moyen	0,78	<0,0001																										
Lacerda et al. Respir Care. 2018 (88)	Prospective, monocentrique <i>Technique : Oscillométrie Forcée</i>	Adultes 21 patients atteints de mucoviscidose à l'état stable	1. Population atteinte de mucoviscidose <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètre</th> <th>Mucoviscidose</th> <th>Contrôle</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R *</td> <td>3,35</td> <td>2,67</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>X **</td> <td>0,08</td> <td>0,68</td> <td>0,01</td> </tr> </tbody> </table> *valeur moyenne en cmH ₂ O.s.L ⁻¹ ; ** valeur moyenne en cmH ₂ O.s ² .L ⁻¹	Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p	R *	3,35	2,67	0,02	X **	0,08	0,68	0,01													
Paramètre	Mucoviscidose	Contrôle	p																									
R *	3,35	2,67	0,02																									
X **	0,08	0,68	0,01																									

Abréviations : OF : Oscillométrie forcée; OI: Oscillométrie d'impulsions; p : valeur de p ;
R : Résistance ; R4, R5, R8, R10, R20 : Résistance à 4, 5, 8, 10, 20 Hertz ; X : Réactance ; X5, X6, X8,
X10 : Réactance à 5, 6, 8, 10 Hertz ; VEMS : Volume expiré maximal en une seconde; EI : Exacerbation
infectieuse; L: Litres.

3. Article:

“ Impulse oscillometry and spirometry measurements relative to personal best values at the time of acute exacerbations of cystic fibrosis in adults ”

Article soumis pour publication à la revue
« Clinical Physiology and Functional Imaging »

Les résultats feront l’objet d’une présentation lors du
Congrès Européen de Pneumologie de l’ERS en septembre 2020

3.1. Abbreviations

%predicted: Percentage of the predicted value

Δ : Variation

AUC: Area Under the Curve

AE: Acute Exacerbation

BMI: Body Mass Index

CF: Cystic Fibrosis

Δ F508: deletion of Phenylalanine 508 in CFTR gene

FEV1: Forced Expiratory Volume in One second

FOT: Forced Oscillation Technique

FVC: Forced Vital Capacity

Hz: Hertz

IOS: Impulse Oscillometry

R: Resistance

R5: Resistance at 5 Hertz

ROC: Receiver Operating Characteristic

SD: Standard Deviation

VAS: Visual Analogue Scale

X: Reactance

X5: Reactance at 5 Hertz

Z: Impedance

3.2. Introduction

With an incidence above 1/8.000 births, cystic fibrosis (CF) is the most common severe genetic disease in Europe. Recent progress in the care of CF patients has resulted in improved median survival, which is currently above 40 years (1). In 2017, 55% of CF patients were adults (14). Respiratory complications are the first determinant of morbidity and mortality of CF patients (14). In particular, respiratory acute exacerbations (AE) are frequent. AE are related to an increased infectious burden and subsequent inflammation that impact on sputum production and induce airflow obstruction (37,60). Repetition of AE is associated with accelerated decline in respiratory function, reduced quality of life, and reduced survival (2,45,63).

It is important that AE are diagnosed precisely. On the one hand, AE requires prompt treatment with antibiotics. On the other hand, over-prescription of antibiotics can lead to colonization of the bronchial tree by resistant bacteria, which is a marker of a poor prognosis in CF (25). There are no consensual criteria for the diagnosis of AE. European recommendations only stipulate that tools for the assessment of AE must “include lung function measurements, microbiological testing and radiological tests” (4). French guidelines for the diagnosis of AE mention clinical (changes in sputum, fever, dyspnea), radiographic and functional criteria (3). In clinical trials, AE is typically defined by the association of respiratory symptoms with a new antibiotic prescription (49).

In CF, assessment of respiratory function usually relies on the measurement of FEV1 and forced vital capacity (FVC) by forced spirometry. A decrease in FEV1 greater than 10%, in comparison with the personal best value of the patient is generally considered to be indicative of AE (37,56). However, FEV1 has several limitations in the context of suspected AE. Firstly, FEV1 may not vary in patients with early disease or when damage predominates in the distal airways (57), or in patients with very severe disease. Secondly, the diagnostic performance of FEV1 variation for the diagnosis of AE is not known. Lastly, forced spirometry requires multiple forced exhalations which can be uncomfortable and difficult (5). An ideal method to

demonstrate altered lung function in the context of AE would be highly diagnostic, comfortable, and would not require patient effort.

Impulse oscillometry (IOS) may have the potential to complement spirometry to demonstrate impairment of lung function in AE. Analogous to the forced oscillation technique (FOT), IOS allows calculation of the resistance (R) and the reactance (X) of the respiratory system at different frequencies during delivery of pressure waves to the mouth, while the subject breathes tidally (79,89). At high frequency (20 Hz), R20 mainly reflects the resistance of the proximal airways, while, at low frequency (5 Hz), R5 reflects the resistance of the entire respiratory system. X at 5 Hz (X5) mainly reflects alterations in the mechanical properties of the distal airways including bronchioles and alveoli. Both IOS and FOT are sensitive to detect lung function changes associated with CF in adults. Two studies have shown increased resistance and decreased reactance at low frequency in CF patients in comparison with healthy subjects and a correlation between variations in R4 and X and variation in FEV1 (9,88). IOS is currently available for routine use in the clinic.

In light of this information, we hypothesized that IOS may be helpful for the evaluation of AE in adult CF patients. The objective of the study was to describe variation in FEV1 and variation in X5 and R5, relative to the best value of the same measurement in the same patient (personal best), and to evaluate the performance of such variations to discriminate AE versus Stable state using areas under receiver operating characteristics curves (AUC). Another objective was to report discomfort related to spirometry and IOS.

3.3. Methods

a. Study design

A single-centre retrospective study was conducted in the CF centre of Tours, France. Inclusion criteria were 1) age \geq 18 years, 2) a diagnosis of CF (2 CFTR mutations and/or a sweat chloride test \geq 60mmol/L) according to the recommendations of the French High

Authority for Health (3), and 3) spirometry and IOS data available for at least one visit at a stable state and one visit defined as AE between December 2016 and July 2019. Patients who had received lung transplants and patients with a diagnosis of CFTR-related disorder were not included. AE was defined by a modification of general or respiratory symptoms (increased cough, sputum, fever, anorexia, weight loss) associated with a new antibiotic prescription. Stable state was defined by the absence of systemic antibiotic prescription in the previous four weeks and the absence of criteria of AE. Data were obtained from the lung function database with the SQLQuery extraction tool (Jaeger, Germany), and from patient charts.

The study was carried out in accordance with the relevant laws and regulations in France regarding research involving human beings. All patients provided informed consent to the use of their data. Ethics committee approval was obtained (CEPRO 2015-037).

Data

Forced spirometry and IOS (Jaeger) were conducted according to ATS/ERS guidelines (54,79). As recommended, measurements with a coherence value greater than 0.6 were considered valid (90). Data were expressed as raw values (L for spirometry or kPa.s.L⁻¹ for IOS), and as % of the predicted value and Z-scores calculated using predicted equations from the Global Lung Function Initiative and Oosteven et al. for spirometry and IOS, respectively (55,79). From November 2019 to May 2020, we invited patients to describe sensations associated with spirometry and IOS. For the assessment of IOS and spirometry-related discomfort, we used a visual analogue scale (VAS) ranged from 0 (no discomfort) to 10 (extreme discomfort) to rate discomfort related to each test retrospectively (*Appendix A*).

b. Statistical analysis

The personal best of each lung function measurement was defined for each patient. The personal best corresponded to the lowest (for resistance) or the highest value (all other measurements) over all visits (Stable and AE). Then, for each visit (Stable or AE), the variation

(Δ) in FEV1, FVC, R5 and X5 was calculated in comparison with the personal best. The calculation was as follows: Δ =measurement during the visit–personal best.

The performance of the variation in each measurement to discriminate AE versus Stable state was evaluated using receiver operating characteristics (ROC) curves. ROC curves were constructed and the areas under ROC curves (AUC) were compared using the easyROC web-based tool (<http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>) (91). Youden's method was used to identify the optimal cut-off value of the variation in each measurement for the discrimination of AE and SS visits. Sensitivity (Se) and specificity (Sp) were calculated over the range of findings.

Continuous data were expressed as mean values (\pm standard deviation) and qualitative variables were expressed as numbers and percentiles. Comparison between continuous values were done using Student's t-test. Associations between spirometry and IOS-related discomfort score was assessed using Pearson correlation using Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC). A p-value under 0.05 was considered significant.

3.4. Results

a. Study subjects

Among the 82 patients followed at the CF Centre, 2 had received lung transplants, 3 had non-CF CFTR-related disease, and 34 did not have both IOS and spirometry data for at least 1 Stable and 1 AE visit, thus 42 patients were included. Patient characteristics are shown in Table 1. Age was 28 ± 9 years and 22 were male (52%), and homozygous $\Delta F508$ mutation was diagnosed in 55% of patients. Airway colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus* fungi was present in 21 (50%) and 26 (62%) patients, respectively. A majority of patients received inhaled steroids (67%), inhaled dornase alpha (57%), inhaled antibiotics (57%), and low dose macrolides (62%). Personal best FEV1 was $64\pm 21\%$ of predicted. Three

patients had personal best FEV1 under 30% predicted. The number of Stable and AE visits was 2.5 ± 1.7 and 1.9 ± 0.9 per patient, respectively.

b. Comparison of spirometry and IOS measurements at AE versus non-AE

A total of 184 visits were analysed (80 Stable visits and 104 AE visits). Lung function results at the time of Stable and AE visits, expressed as the variation to the personal best value, are shown in Table 2. Both FEV1 (L, % predicted and Z-score) and FVC (% predicted and Z-score) were significantly different between Stable and AE visits. Of note, the mean difference in FEV1 between Stable and AE visits was small (80 ml, 2.6% predicted). Among IOS measurements, only X5 expressed in kPa.s.L^{-1} was significantly different between AE and Stable visits. The difference in the X5 raw value between AE and Stable visits was $0.02 \text{ kPa.s.L}^{-1}$.

c. Performance of spirometry and IOS to discriminate AE from Stable state

To determine the ability of lung function measurements to discriminate Stable from AE visits, ROC curves were constructed for all measurements (*Figure A*). AUCs are reported in Table 3. AUCs for the variation in both FVC and FEV1 were all statistically different from 0.50 and ranged from 0.601 (ΔFVC expressed in litres) to 0.635 (ΔFEV1 expressed as % predicted). Among IOS indices, the AUC for ΔX5 (kPa.s.L^{-1}) was 0.589, and was the only AUC statistically different from 0.50 ($p=0,037$).

AUC of lung function measurements were compared. As shown in Table 4, the AUC for ΔX5 (kPa.s.L^{-1}) was not significantly different from the AUCs for ΔFEV1 and ΔFVC (expressed in litres, % predicted or Z-score). ROC curves for ΔFEV1 (% predicted) and ΔX5 (kPa.s.L^{-1}) are shown in Figure 1.

Sensitivity and specificity for each value of FEV1 (%predicted) and X5 (kPa.s.L^{-1}) are shown in Figure 2. The optimal cut-off point for ΔFEV1 (%predicted) to differentiate AE from Stable state, calculated with maximization by Youden index, was a variation of -3% with a

sensitivity of 50% and a specificity of 73.8%. The optimal cut-off point for $\Delta X5$ ($\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$) was a variation of $-0.041\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$ with a sensitivity of 63.5% and a specificity of 56.2%.

d. Discomfort associated with Spirometry and IOS

Twenty-eight patients agreed to fill in questionnaires allowing retrospective evaluation of spirometry and IOS-related discomfort. On a 0-to-10 analogic scale, discomfort was rated as 2.7 ± 2.5 for spirometry and 1.9 ± 2.2 for IOS measurement (not significant). Spirometry-related discomfort did not correlate with IOS-related discomfort (Pearson correlation coefficient = 0.22, *Figure B*).

3.5. Discussion

To our knowledge, this study is the first to evaluate and compare the performance of spirometry and IOS to discriminate AE and Stable state in adult patients with CF. The main results were 1) that FEV1, FVC (L, %predicted and Z-score) and X5 ($\text{kPa}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$) varied significantly during AE in comparison with the Stable state, and 2) that the performance of both FEV1 and IOS to discriminate AE from Stable state was similarly poor.

Patients in our study were comparable to the French adult CF population regarding demographic and clinical criteria (14). As expected, lung function indices differed from reference values for a healthy population (55,80) and were consistent with previous studies that compared spirometric and IOS indices in CF patients versus healthy subjects (9,82,83,88).

At the time of AE, the mean variation of FEV1 relative to the best personal value was $-0.26\pm 0.22\text{L}$, similar to several studies that reported decrease in FEV1 in a context of AE (44,61). Improvement of FEV1 value after AE treatment is also reported (84,92,93). Interestingly, Cooper et al. recommended to consider a variation in FEV1 to be significant in CF patients if the variation is of at least 0.26 L, based on the observation that the within-subject standard deviation of FEV1 measurement was 130 mL in 28 CF patients (94).

We observed significant differences of X5 (kPa.s.L⁻¹) at AE in comparison to Stable state, consistent with variation of X5 (kPa.s.L⁻¹) and X10 (kPa.s.L⁻¹) at AE in children with CF (83,84). This result is also consistent with significant variation of IOS indices including X5 (95,96) in other airway diseases. Variation of X was reported after exacerbation recovery in adult patients with COPD (97). In asthma, IOS outperforms FEV1 to predict AE in young children (98). Overall, our results and published data support the hypothesis that variation of X5 in comparison with a personal reference value may be useful to diagnose exacerbations of chronic airways disease. It will be interesting to compare our results with those of an ongoing prospective study that explores the interest of IOS in evaluating the effectiveness of intravenous antibiotic treatment for AE (99).

Thirty percent of CF patients describe significant discomfort when performing spirometry including in a stable state (5). In contrast to spirometry, IOS does not require any effort from the patient. It was surprising that discomfort was rated similarly for both techniques by the patients, in contrast with previous work where the overall mean rating discomfort score for spirometry was significantly higher than that of IOS (2.2 versus 0.6) (100). Interestingly, the lack of a correlation between spirometry-related and IOS-related discomfort indicates that some patients may tolerate one method better than the other.

Limitations of our study lie, at first, in its retrospective and monocentric nature. In this context, evaluation of the diagnostic performance of our measurements is not allowed, we can only evaluate the characteristics of each test to discriminate AE from stable state. Given the lack of data on the interest of oscillation techniques in adult CF patients, results from this observational retrospective study provide rationale for further prospective studies. An important limitation is the lack of a lung function-independent gold standard for the diagnosis of AE (4). AE was defined pragmatically as the association of variation in respiratory symptoms and prescription of systemic antibiotics by physicians, who were aware of lung function results. This resulted both in incorporation bias that led to possible overestimation of the performance

of both spirometry and IOS to discriminate AE from Stable state. Incorporation bias is present in the other studies that described AE or evaluated oscillometry techniques in the context of AE. In such studies, AE was defined based on composite criteria including the decline of FEV1, and assessors were aware of the results of respiratory function tests (6,83,84,93). Thirdly, at the time of our measurements, IOS was performed following the 2003 European recommendations (79), before publication of the 2020 revision of technical standards (78). Finally, in our study population only 3 of our patients had a personal best FEV1 below 30%, thus it is not possible to draw any conclusion with regard to the interest of IOS in patients with severe CF.

In conclusion, this study showed that significant variation of X5 occurred during AE in adult CF patients, and that the performance of both spirometry and X5 to discriminate AE from the stable state was poor. Since some patients tolerated IOS better than spirometry, we hypothesize that variation in X5 (kPa.L.s^{-1}) may be of interest when spirometry is unreliable or uncomfortable.

3.6. Acknowledgements

Authors thank all the patients from the CF Centre of Tours for their participation to this study. They also want to acknowledge all the CF paramedical team and the team of the PFT unit for their help in retrieving clinical and functional data and their dedication in caring for patients.

Disclosure Statement

Declarations of interest: none

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

3.7. Tables and figures

Table 1. Patient characteristics

Parameters	Patients (n=42)
<i>Demography</i>	
- Men / Women	22 (52%) / 20 (48%)
- Age (<i>years old</i>)	28 (\pm 9)
- BMI (<i>kg/m²</i>)	21 (\pm 4)
- DF508 homozygous	23 (55%)
- Active smokers	2 (5%)
<i>Pathogens</i>	
- <i>P. aeruginosa</i> colonization	21 (50%)
- <i>Aspergillus</i> colonization	26 (62%)
<i>Treatments</i>	
- Inhaled steroids	28 (67%)
- Dornase alfa	24 (57%)
- Inhaled antibiotic	24 (57%)
- Low dose macrolides	26 (62%)
- Respiratory physiotherapy	33 (79%)
<i>Number of visits</i>	
- Stable state	2.5 (\pm 1.7)
- Acute exacerbation	1.9 (\pm 0.9)
<i>Lung function (personal best value)</i>	
- FEV1 (<i>L</i>)	2.30 (\pm 0.87)
- FEV1 (<i>%pred</i>)	64 (\pm 21)
- FEV1 (<i>Z-score</i>)	-2.92 (\pm 1.61)
- FVC (<i>L</i>)	3.62 (\pm 0.89)
- FVC (<i>%pred</i>)	85 (\pm 15)
- FVC (<i>Z-score</i>)	-1.31 (\pm 1.30)
- R5 (<i>kPa.s.L⁻¹</i>)	0.46 (\pm 0.15)
- R5 (<i>Z-score</i>)	1.90 (\pm 1.22)
- X5 (<i>kPa.s.L⁻¹</i>)	-0.16 (\pm 0.11)
- X5 (<i>Z-score</i>)	-1.72 (\pm 2.89)

Abbreviations: BMI: body mass index; DF508: deletion of Phenylalanine 508 in CFTR gene ; FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; FVC: forced vital capacity; R5: resistance at 5 Hertz; X5: reactance at 5 Hertz.

Data are expressed in number (%) or in mean value (\pm standard deviation)

Table 2. Variation of each measurement relative to personal best, at stable state and at acute exacerbation visits

Measurement	Stable state (n=104)	Acute exacerbation (n=80)	p ^a
Spirometry			
- FEV1 (L)	-0.18 (± 0.22)	-0.26 (± 0.22)	0.010
- FEV1 (%pred)	-4.97 (± 6.03)	-7.67 (± 6.8)	0.005
- FEV1 (Z-score)	-0.40 (± 0.48)	-0.60 (± 0.53)	0.008
- FVC (L)	-0.26 (± 0.28)	0.34 (± 0.27)	0.058
- FVC (%pred)	-6.12 (± 6.92)	-8.40 (± 7.19)	0.031
- FVC (Z-score)	-0.51 (± 0.58)	-0.71 (± 0.60)	0.026
Impulse oscillometry			
- R5 (kPa.s.L ⁻¹)	0.07 (± 0.08)	0.09 (± 0.09)	0.144
- R5 (Z-score)	0.51 (± 0.52)	0.58 (± 0.54)	0.348
- X5 (kPa.s.L ⁻¹)	-0.06 (± 0.08)	-0.10 (± 0.12)	0.019
- X5 (Z-score)	-1.44 (± 2.00)	-1.94 (± 2.33)	0.125

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; FVC: forced vital capacity; R5: resistance at 5 Hertz; X5: reactance at 5 Hertz; p: p-value
Data are expressed in mean value (± standard deviation)

^a Student's t-test comparison

Table 3. Diagnostic characteristics of the variation of each measurement relative to personal best, for acute exacerbation of cystic fibrosis. Optimal value was determined with Youden's method.

Measurement	AUC	p ^a	Value ^b	Se	Sp	PPV	NPV
Spirometry							
- FEV1 (L)	0.626	0.002	-0.128	54.8	68.8	69.5	53.9
- FEV1 (%pred)	0.635	0.001	-2.814	50.0	73.8	71.2	53.2
- FEV1 (Z-score)	0.632	0.001	-0.241	51.0	73.8	71.6	53.6
- FVC (L)	0.601	0.015	-0.001	31.7	86.3	75.0	49.3
- FVC (%pred)	0.612	0.007	-4.632	53.8	67.5	68.3	52.9
- FVC (Z-score)	0.614	0.006	-0.373	52.9	67.5	67.9	52.4
Impulse oscillometry							
- R5 (kPa.s.L ⁻¹)	0.568	0.112	NS	NS	NS	NS	NS
- R5 (Z-score)	0.548	0.264	NS	NS	NS	NS	NS
- X5 (kPa.s.L ⁻¹)	0.589	0.037	-0.041	63.5	56.2	65.3	54.2
- X5 (Z-score)	0.574	0.083	NS	NS	NS	NS	NS

Abbreviations : AUC: Area Under the Curve ; p: p-value ; Value: cut-off point ; Se: Sensitivity ; Sp: Specificity ; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value.

FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; FVC: forced vital capacity; R5: resistance at 5 Hertz; X5: reactance at 5 Hertz.

NS: Calculations not performed due to AUC not statistically different from 0.50.

Se. Sp. PPV. NPV are expressed in percentage.

^a Mann Whitney's test ^b Maximization using Youden index.

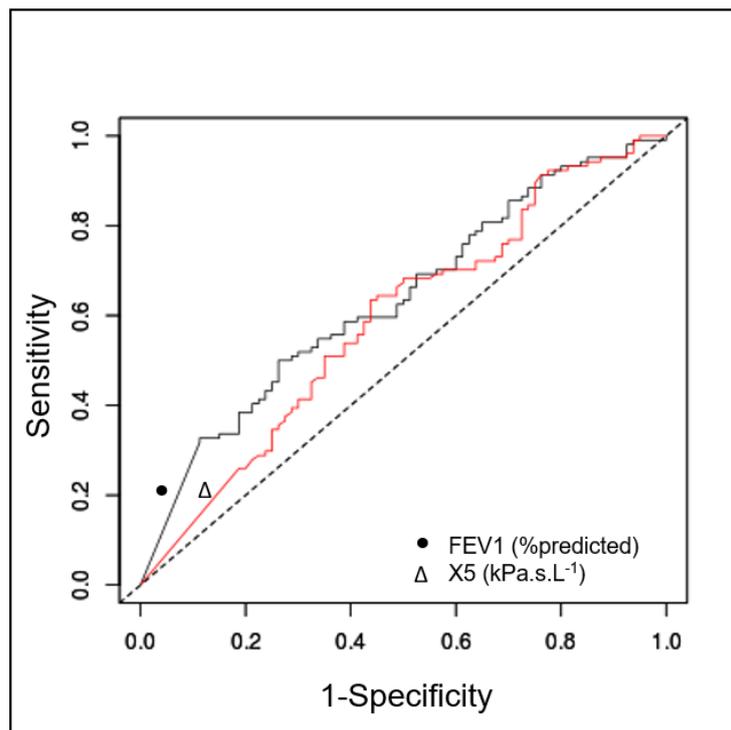
Table 4. Comparison between AUC of the variation of measurements of spirometry and X5 (expressed in kPa.s.L⁻¹) at acute exacerbation and personal best value

AUC comparison^a	X5 (kPa.s.L⁻¹)
<i>Spirometry</i>	
- FEV1 (L)	p = 0.532
- FEV1 (%pred)	p = 0.428
- FEV1 (Z-score)	p = 0.460
- FVC (L)	p = 0.835
- FVC (%pred)	p = 0.692
- FVC (Z-score)	p = 0.663

Abbreviations : AUC: Area Under the Curve ; p: p-value ; FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; FVC: forced vital capacity; X5: reactance at 5 Hertz.

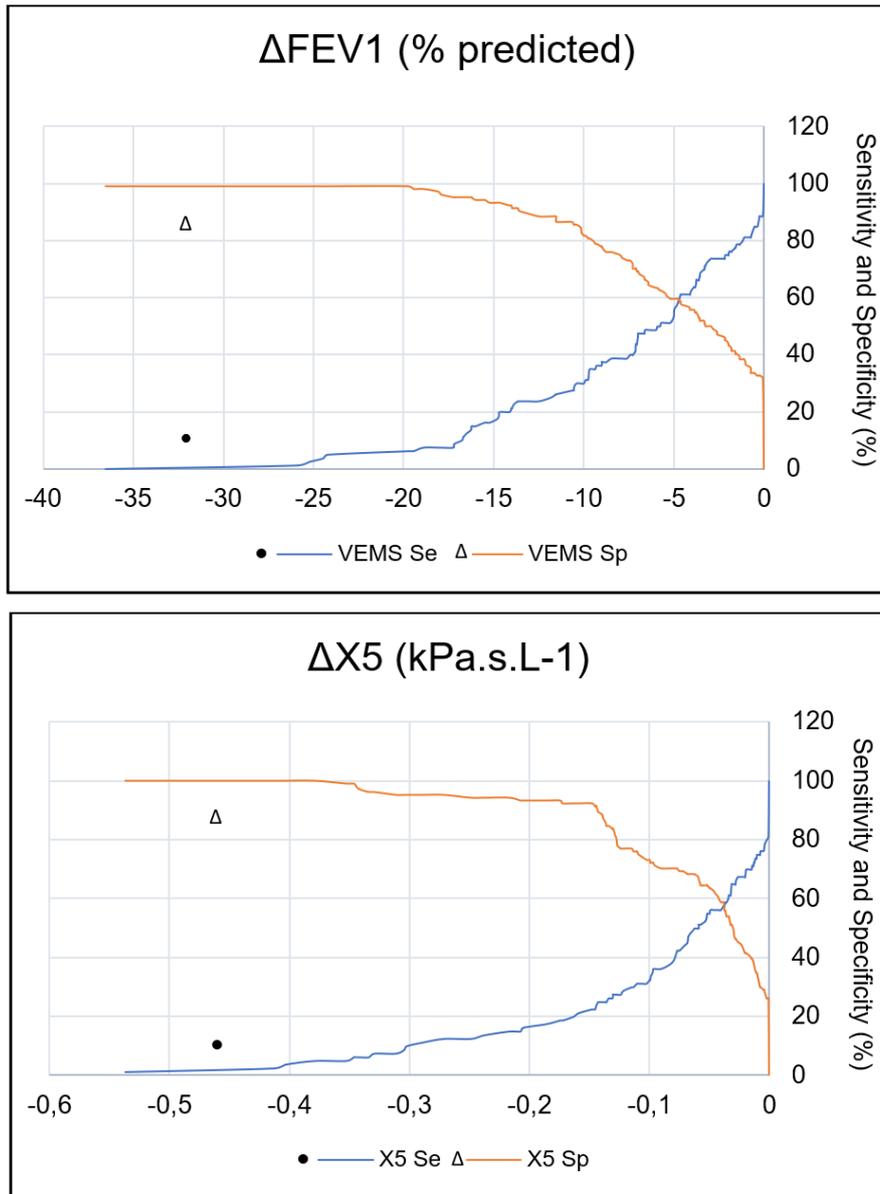
^a Comparison using Delong's method

Figure 1. ROC curves of the variation of FEV1 (expressed as percentage of the predicted) and X5 (expressed in $\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$) at acute exacerbation compared to personal best value



Abbreviations: ROC: receiving operator characteristic; FEV1: forced expiratory volume in one second; %: percentage of the predicted value; X5: reactance at 5 Hertz.

Figure 2. Sensitivity and specificity for variation of FEV1 (expressed as %predicted) and of X5 (expressed in kPa.s.L-1) relative to personal best for the diagnosis of acute exacerbation of cystic fibrosis



Abbreviations : FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; X5: reactance at 5 Hertz; Se: sensitivity; Sp: specificity.

3.8. Supplementary data

Appendix A. Questionnaire assessing pulmonary function test discomfort

Evaluation of pulmonary function test-related discomfort
in patients followed in the CF centre of Tours

Patient initials : _____ Date : _____

In general, how do you qualify the discomfort felt during Spirometry ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No discomfort Extreme discomfort

What kind of discomfort do you feel during spirometry ?

None	Chest pain	Mouth pain
Cough	Tiredness	Nausea
Shortness of breath	Other :	

In general, how do you qualify the discomfort felt during impulse oscillometry ?

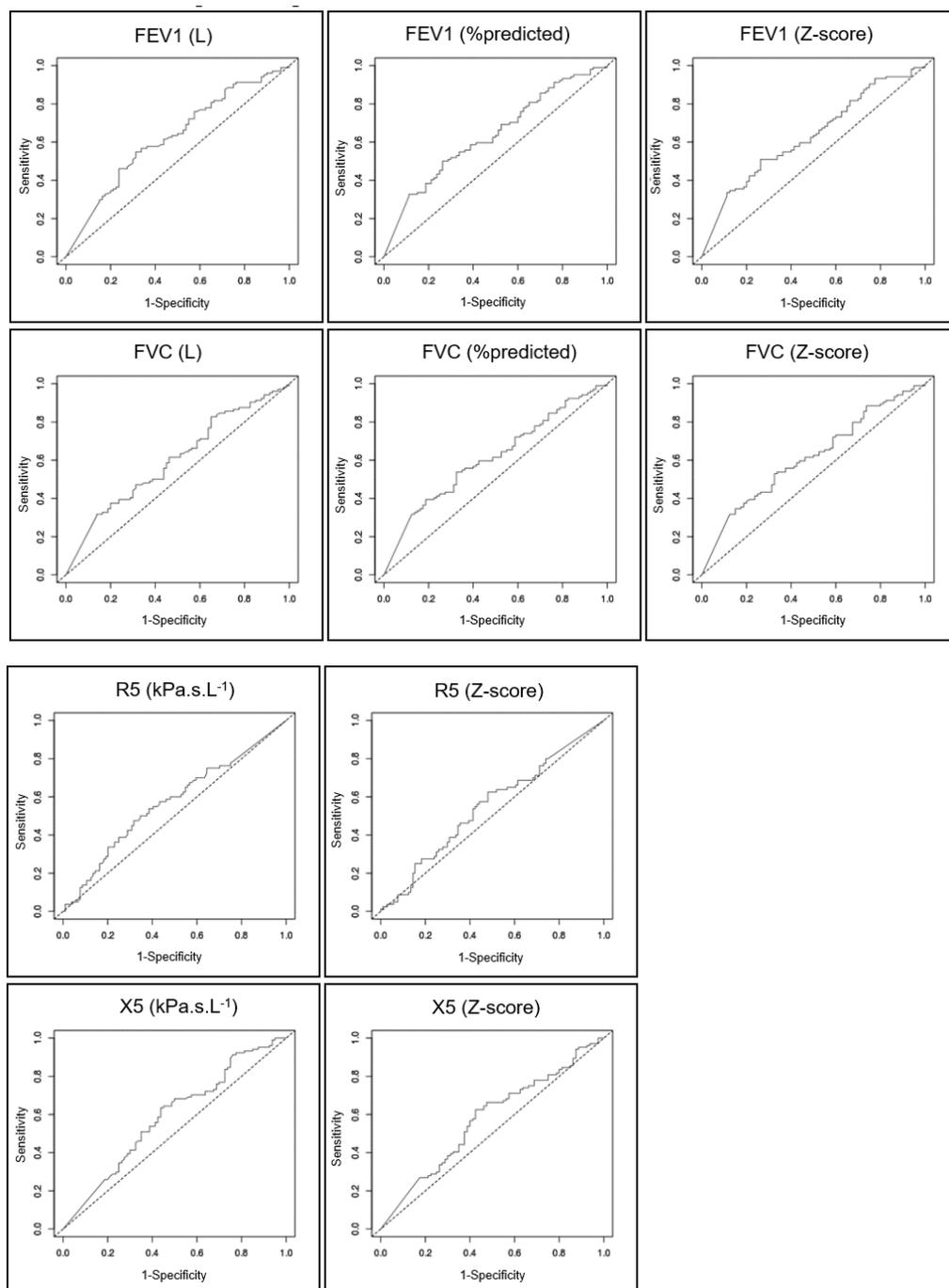
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No discomfort Extreme discomfort

What kind of discomfort do you feel during impulse oscillometry ?

None	Chest pain	Mouth pain
Cough	Tiredness	Nausea
Shortness of breath	Other :	

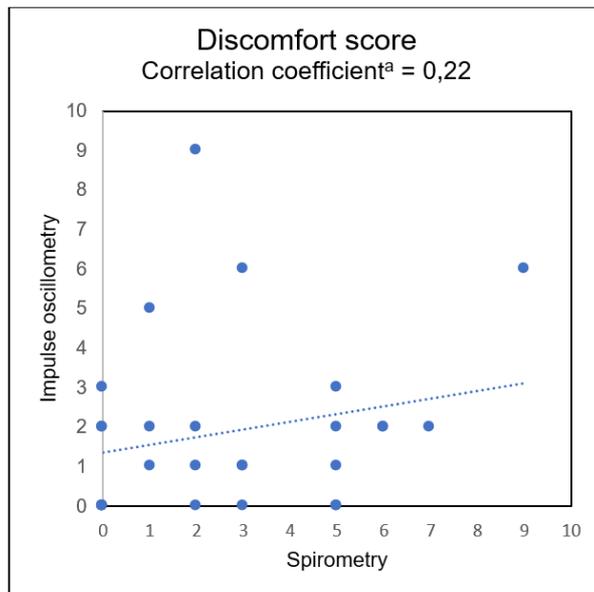
Figure A. ROC curves of the variation of spirometry and impulse oscillometry measurements at acute exacerbation compared to personal best value



FEV1 (L): FEV1 expressed in litres; FEV1 (%predicted): FEV1 expressed as percentage of the predicted value; FEV1 (Z-score): FEV1 expressed in Z-score ; FVC (L): FVC expressed in litres; FVC (%predicted): FVC expressed as percentage of the predicted value; FVC (Z-score): FVC expressed in Z-score; R5 (kPa.s.L-1): R5 expressed in kPa.s.L-1; R5 (Z-score): R5 expressed in Z-score; X5 (kPa.s.L-1): X5 expressed in kPa.s.L-1; X5 (Z-score): X5 expressed in Z-score.

Abbreviations: ROC: receiving operator characteristic; FEV1: forced expiratory volume in one second; %pred: percentage of the predicted value; FVC: forced vital capacity; X5: reactance at 5 Hertz.

Figure B. *Correlation between spirometry and impulse oscillometry-related discomfort*



^a Pearson correlation coefficient

4. Résultats (*Traduction française*)

Patients

Parmi les 82 patients suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de Tours, 2 avaient bénéficié d'une transplantation pulmonaire, 3 avaient eu un diagnostic de pathologie du CFTR ne remplissant pas les critères diagnostiques de la mucoviscidose et 34 n'avaient pas eu à la fois une mesure de l'OI et de la spirométrie au moins lors d'une visite à l'état stable et lors d'une visite en exacerbation infectieuse (EI). Ainsi, 42 patients ont été inclus. Les caractéristiques de ces patients sont montrées dans la Table 1. L'âge moyen était de 28 ± 9 ans et 22 des patients étaient des hommes (52%). Une mutation $\Delta F508$ homozygote avait été retrouvée chez 55% d'entre eux. Une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* était présente, respectivement, chez 21 (50%) et 26 (62%) patients. Une majorité de patients recevait des corticostéroïdes inhalés (67%), des inhalations de dornase alpha (57%), des antibiotiques inhalés (57%) et des macrolides à faible dose (62%). La meilleure valeur personnelle du VEMS était en moyenne de $64 \pm 21\%$ de la théorique. Trois patients avaient une meilleure valeur de leur VEMS inférieure à 30% de la théorique. Le nombre de visites à l'état stable et en EI était, respectivement, de $2,5 \pm 1,7$ et $1,9 \pm 0,9$ par patient.

Comparaison entre les mesures de spirométrie et d'OI lors d'EI par rapport à l'état stable

Au total, 184 visites ont été analysées (80 à l'état stable et 104 lors d'EI). Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires à l'état stable et lors d'EI, exprimés en variation par rapport à la meilleure valeur personnelle du patient, sont exposés dans la Table 2. Les mesures du VEMS (L, % de la théorique et Z-score) et de la CVF (% de la théorique et Z-score) étaient significativement différentes entre l'état stable et lors d'EI. La variation moyenne du VEMS entre l'état stable et lors d'EI était faible (80mL, 2,6% de la théorique). Parmi les mesures de l'OI, seule X5 exprimée en kPa.s.L^{-1} était significativement différente entre l'état stable et lors d'EI. Cette différence exprimée en valeur absolue était de $0,02 \text{ kPa.s.L}^{-1}$.

Performance de la spirométrie et de l'OI pour différencier une EI de l'état stable

Pour déterminer la capacité des explorations fonctionnelles respiratoires à différencier l'état stable de l'EI, nous avons construit des courbes ROC (*Supplementary Figure A*). Les aires sous la courbe (ASC) sont reportées dans la Table 3. Les ASCs de Δ CVF et de Δ VEMS étaient significativement différentes de 0,50 et étaient comprises entre 0,601 (Δ CVF exprimé en litres) et 0,635 (Δ VEMS exprimé en % de la théorique). Parmi les paramètres de l'OI, l'ASC de Δ X5 (kPa.s.L⁻¹) était de 0,589 et représentait la seule ASC significativement différente de 0,50 (p=0,037).

Les ASCs des mesures de la fonction respiratoires ont été comparées. Comme rapporté dans la Table 4, l'ASC de Δ X5 (kPa.s.L⁻¹) n'était pas significativement différente des ASCs de Δ VEMS and Δ CVF (exprimées en litres, % de la théorique et Z-score). Les courbes ROC de Δ VEMS (% de la théorique) et de Δ X5 (kPa.s.L⁻¹) sont représentées dans la Figure 1.

La sensibilité et la spécificité pour chaque valeur du VEMS (% de la théorique) et de X5 (kPa.s.L⁻¹) sont rapportées dans la Figure 2. La valeur optimale permettant de différencier l'EI de l'état stable pour Δ VEMS (% de la théorique), calculée grâce à la maximisation par l'indice de Youden, était une variation de -3% avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 73,8%. La valeur optimale pour Δ X5 (kPa.s.L⁻¹) était une variation de -0,041kPa.s.L⁻¹ avec une sensibilité de 63,5% et une spécificité de 56,2%.

Inconfort lié à la réalisation de la spirométrie et de l'OI

Vingt-huit patients ont accepté de remplir les questionnaires permettant une évaluation rétrospective de l'inconfort lié à la réalisation de la spirométrie et de l'OI. Sur une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10, l'inconfort était évalué à 2,7±2,5 pour la réalisation de la spirométrie et 1,9±2,2 pour celle de l'OI (non significatif) L'inconfort lié à la réalisation de la spirométrie n'était pas corrélé à celui lié à la réalisation de l'OI (coefficient de corrélation de Pearson à 0,22, *Supplementary Figure B*).

5. Discussion (Traduction française)

A notre connaissance, cette étude est la première à évaluer et à comparer la performance de la spirométrie et de l'OI pour différencier l'EI de l'état stable chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. Nos résultats principaux sont 1) que le VEMS, la CVF (L, % de la théorique et Z-score) varient de manière significative lors d'EI comparativement à l'état stable, et 2) que la performance de l'OI et de la spirométrie pour différencier l'EI de l'état stable était faible.

Concernant les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de notre étude, elles étaient comparables à celles des patients adultes atteints de mucoviscidose en France (14). Comme supposé, les mesures de la fonction respiratoire différaient des valeurs de référence mesurées dans la population saine (55,80) et étaient cohérentes avec les études ayant comparé les mesures de l'OI et de la spirométrie chez les patients atteints de mucoviscidose à celles des sujets sains (9,82,83,88).

Lors de l'EI, la variation moyenne du VEMS par rapport à la meilleure valeur personnelle était de $-0,26 \pm 0,22L$, coïncidant avec plusieurs études rapportant un déclin du VEMS dans le contexte d'EI (44,61). Ces variations pourraient être expliquées par la relation complexe entre les défenses de l'hôte et la microbiologie des voies respiratoires qui s'installe lors de l'EI, aboutissant à une pullulation microbienne et une réaction inflammatoire impactant la production de mucus et l'obstruction bronchique (37,60). Une amélioration du VEMS après le traitement de l'EI a aussi été rapportée (84,92,93). De manière intéressante, Cooper et al. ont recommandé de considérer comme significative chez les patients atteints de mucoviscidose une variation du VEMS d'au moins $0,26L$ (94). Ce seuil représente le double de l'écart-type intra-sujet calculé lors de la mesure du VEMS dans une population de 28 patients atteints de mucoviscidose.

Dans notre étude, la variation moyenne du VEMS lors de l'EI par rapport à la meilleure valeur personnelle était de $-7,7\%$. Cette variation est inférieure à la variation seuil de 10% retenue par la Haute Autorité de Santé pour la définition des EI. Pourtant utilisé dans les études pédiatriques et adultes évaluant l'EI, ce seuil n'a jamais été formellement validé et repose simplement sur des données empiriques (62,37,41,63). Cette variation de 10% reste très critiquable et de nombreuses études ont montré que la façon d'initier un traitement de l'EI varie considérablement d'un centre à l'autre (53,101,102).

Nous avons observé une différence significative dans la mesure de X5 (exprimée en $kPa.s.L^{-1}$) lors d'EI en comparaison à l'état stable. Ces résultats sont cohérents avec les

variations de X5 (kPa.s.L⁻¹) et de X10 (kPa.s.L⁻¹) déjà décrites lors d'EI chez les enfants atteints de mucoviscidose (83,84). Des variations significatives des mesures de l'OI et notamment de X5 ont aussi été décrites dans d'autres pathologies des voies aériennes (95,96). Des variations de X ont été rapportées après le traitement d'exacerbation de BPCO chez l'adulte (97). Dans l'asthme, l'OI a montré de meilleurs résultats que le VEMS pour prédire la survenue d'exacerbations chez les jeunes enfants (98). Nos résultats ainsi que les données déjà publiées renforcent l'hypothèse suivante : la variation de X5 en comparaison à la meilleure valeur personnelle d'un patient pourrait être utile au diagnostic d'exacerbations de pathologies chroniques des voies respiratoires. Il pourrait être intéressant de comparer nos résultats à ceux d'une étude prospective en cours étudiant l'intérêt de l'OI dans l'évaluation de l'efficacité du traitement de l'EI par une antibiothérapie intra veineuse (99).

Trente pour cent des patients atteints de mucoviscidose décrivent un inconfort lors de la réalisation de la spirométrie, y compris à l'état stable (5). Contrairement à la spirométrie, la réalisation de l'OI ne requiert aucun effort de la part du patient. Dans notre étude, il est étonnant qu'il n'existe pas de différence significative entre l'inconfort lié à la réalisation de la spirométrie et de l'OI. Ces résultats contrastent avec des travaux antérieurs où l'évaluation moyenne de l'inconfort lié à la spirométrie était significativement plus élevée que celle de l'OI (2,2 contre 0,6) (100). Cependant, l'absence de corrélation retrouvée entre l'inconfort de l'OI et de la spirométrie semble indiquer que certains patients tolèrent un examen plus que l'autre.

Les limites de notre étude résident tout d'abord dans sa nature rétrospective et monocentrique. Dans ce contexte, nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur la performance diagnostique de nos mesures, mais nous pouvons émettre des hypothèses sur la capacité de chaque test à discriminer l'EI de l'état stable. Du fait du peu de littérature concernant les techniques d'oscillation chez l'adulte atteint de mucoviscidose, les conclusions de cette étude observationnelle rétrospective offrent un rationnel pour la mise en place d'études prospectives sur ce sujet. Une des limites principales est l'absence de gold standard, indépendant de la mesure de la fonction respiratoire, pour le diagnostic d'EI (4). Nous avons défini l'EI de manière pragmatique comme l'association de la modification de symptômes respiratoires et de la prescription d'une antibiothérapie systémique par un médecin, qui connaissait les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires. Cela a entraîné un biais d'incorporation qui a conduit à une surestimation possible de la performance de la spirométrie et de l'OI pour discriminer l'EI de l'état stable. Ce biais d'incorporation est présent dans les autres études décrivant l'EI ou évaluant les techniques d'oscillométrie dans le contexte de l'EI. Dans ces études, l'EI a été définie sur la base de critères composites, comprenant un déclin du VEMS, et les évaluateurs

étaient au courant des résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires (6,83,84,93). A l'inverse, il est fort probable que l'utilisation de critères composites, et non d'un score diagnostique par exemple, favorise un « surdiagnostic » de l'EI. Si tel était le cas dans notre étude, cela aurait pu minimiser la performance de nos tests à l'étude pour discriminer l'EI de l'état stable. Troisièmement, au moment de nos mesures, l'OI a été réalisée conformément aux recommandations européennes de 2003 (79), avant la publication en 2020 de l'actualisation des standards de réalisation des techniques d'oscillation (78). Les nouvelles recommandations indiquent que «la fréquence forcée idéale lorsqu'elle est appliquée à la respiration spontanée est ≥ 4 Hz» et que «l'oscillométrie doit être effectuée avant les tests qui nécessitent une respiration profonde, par exemple la spirométrie »; cela avait déjà été respecté dans notre étude. La principale différence réside dans le contrôle de la qualité des mesures. Il est recommandé de ne pas utiliser une fonction de cohérence comme indiqué dans les précédentes recommandations européennes, mais de préférer l'utilisation d'un coefficient de variabilité $\leq 10\%$ chez l'adulte et $\leq 15\%$ chez l'enfant.

Enfin, nous pouvons émettre l'hypothèse que, du fait du petit nombre de nos patients atteints d'une maladie pulmonaire sévère (VEMS<30%), la performance de la variation de X5 pour discriminer l'EI de l'état stable ait pu être minimisée. Seuls 3 de nos patients avaient une meilleure valeur personnelle du VEMS<30%. Cela s'explique par l'absence de centre de transplantation pulmonaire dans notre hôpital et, comme indiqué par les recommandations de la Cystic Fibrosis Foundation, les patients de notre centre sont référés à un centre de transplantation (Paris ou Nantes) lorsque leur VEMS est inférieur à 30% de la théorique ou lorsqu'ils ont des indicateurs en faveur d'une dégradation respiratoire rapide (47). Il a été démontré que chez les patients sévères, les mesures du VEMS peuvent produire un «effet plancher» (59). La thèse de Beurnier et al. suggère que l'OI, à travers la mesure de X5, peut fournir des informations supplémentaires solides à celles fournies par le VEMS (13). Parmi les patients avec un VEMS <30%, ceux ayant subi une transplantation pulmonaire au cours de la dernière année se caractérisaient par une valeur de X5 inférieure à celle des autres patients. Ces résultats suggèrent que l'information pronostique offerte par X5 est distincte de celle donnée par le VEMS. L'OI pourrait être intéressante chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire sévère, tout comme l'indice de clairance pulmonaire calculé avec la technique de rinçage par respiration multiple a montré son intérêt chez les patients atteints d'une atteinte respiratoire débutante. Nous ne pouvons cependant pas tirer de conclusion concernant ces patients et une étude des performances diagnostiques de l'OI dans cette sous-population serait intéressante à mener.

En conclusion, cette étude a montré qu'il existe une variation significative de VEMS, CVF et X5 au cours de l'EI chez les patients adultes atteints de mucoviscidose, et que les performances de la spirométrie et de X5 pour distinguer l'EI de l'état stable étaient faibles. Étant donné que certains patients semblent mieux tolérer l'OI que la spirométrie, nous émettons l'hypothèse que la variation de X5 (kPa.L.s-1) pourrait être intéressante lorsque la spirométrie n'est pas fiable ou que sa mesure est particulièrement inconfortable.

6. Conclusion - Perspectives

Du fait des avancées thérapeutiques récentes et donc du vieillissement de sa population, la mucoviscidose est devenue depuis quelques années une pathologie représentant un enjeu majeur en pneumologie adulte. Cette maladie génétique concerne en majorité des adultes et son atteinte respiratoire est la première cause de morbi-mortalité. Elle est aggravée par la répétition d'épisodes d'exacerbation infectieuse (EI) cependant, il n'existe à ce jour aucune définition consensuelle de l'EI et la place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) pour son diagnostic reste à préciser.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la performance des EFR pour le diagnostic des EI chez l'adulte atteint de mucoviscidose, et plus particulièrement à celle de l'oscillométrie d'impulsions (OI). Nos résultats ont permis de montrer que l'OI par la mesure de la réactance à 5Hz (X5) pourrait représenter une alternative intéressante à la mesure du VEMS dans le diagnostic de l'EI: X5 varie de manière significative lors de l'EI et la performance diagnostique de la variation de X5 n'est pas différente de celle de la variation du VEMS. Il n'existe pas de différence significative ni de corrélation entre l'inconfort rapporté lors de la réalisation de l'OI et du VEMS. Plusieurs perspectives peuvent donc être dégagées. L'OI pourrait être un outil utile en complément ou en alternative au VEMS notamment lorsque la spirométrie est décrite comme inconfortable ou lorsque la mesure est non fiable. Cela pourrait concerner particulièrement les patients sévères chez qui la mesure de X5 semble utile dans l'évaluation de la dégradation de la fonction respiratoire et comme outil prédictif d'un recours à la transplantation pulmonaire. Il serait nécessaire de mener des études supplémentaires afin de confirmer ces résultats car la population de patients ayant une atteinte respiratoire sévère était sous représentée dans notre étude.

Enfin, dans notre étude, la performance de la spirométrie et de l'OI restent faibles pour diagnostiquer une EI. Ces résultats sont cohérents avec ceux précédemment décrits et renforcent l'idée de définir avec précision l'EI et la place des EFR dans son diagnostic.

7. Bibliographie

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 19 2016;388(10059):2519-31.
2. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. août 2011;66(8):680-5.
3. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Lyon: HAS; Juillet 2017 [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
4. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
5. Casier A, Goubert L, Vervoort T, Theunis M, Huse D, De Baets F, et al. Spirometry-related pain and distress in adolescents and young adults with cystic fibrosis: The role of acceptance. *Pain Res Manag*. 2013;18(6):286-92.
6. Wagener JS, Williams MJ, Millar SJ, Morgan WJ, Pasta DJ, Konstan MW. Pulmonary exacerbations and acute declines in lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):496-502.
7. Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M. Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatr*. juin 2009;98(6):1019-23.
8. Raj D, Sharma GK, Lodha R, Kabra SK. Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 01 2014;11(3):139-49.
9. Lima AN, Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *BioMedical Engineering OnLine* [Internet]. déc 2015 [cité 22 janv 2019];14(1). Disponible sur: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/14/1/11>
10. Beurnier A, Danner I, Haloun A, Tissot A, Horeau-Langlard D, Abbes S, et al. L'oscillométrie d'impulsion : une nouvelle façon d'évaluer la fonction respiratoire des patients adultes atteints de mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2017;34:A35.
11. Andersen DH. CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY. *Am J Dis Child*. 1 août 1938;56(2):344-99.
12. Strong TV, Wilkinson DJ, Mansoura MK, Devor DC, Henze K, Yang Y, et al. Expression of an abundant alternatively spliced form of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene is not associated with a cAMP-activated chloride conductance. *Hum Mol Genet*. mars 1993;2(3):225-30.

13. Beurnier A. Evaluation non-invasive de la mécanique respiratoire au repos chez les adultes atteints de mucoviscidose [Thèse de médecine; DES de Pneumologie]. [Nantes]: Nantes; 2018.
14. French CF registry - Annual data report 2017 [Internet], Vaincre la Mucoviscidose and French Institute for Demographic Studies (Ined), Paris May 2019. Available from: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french_cf_registry_2017_annual_data_report.pdf.
15. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. juill 2015;46(1):133-41.
16. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. janv 2015;16(1):45-56.
17. Twigg MS, Brockbank S, Lowry P, FitzGerald SP, Taggart C, Weldon S. The Role of Serine Proteases and Antiproteases in the Cystic Fibrosis Lung. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293053.
18. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. juill 2015;14(4):419-30.
19. Trezise AE, Chambers JA, Wardle CJ, Gould S, Harris A. Expression of the cystic fibrosis gene in human foetal tissues. *Hum Mol Genet*. mars 1993;2(3):213-8.
20. Adam RJ, Michalski AS, Bauer C, Abou Alaiwa MH, Gross TJ, Awadalla MS, et al. Air trapping and airflow obstruction in newborn cystic fibrosis piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2013;188(12):1434-41.
21. Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis. *AJR Am J Roentgenol*. mars 2016;206(3):448-54.
22. Brody AS, Tiddens HAWM, Castile RG, Coxson HO, de Jong PA, Goldin J, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2005;172(10):1246-52.
23. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. juill 2004;145(1):32-8.
24. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2003;168(8):918-51.
25. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. mai 2001;138(5):699-704.
26. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. août 2002;34(2):91-100.
27. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(4):428-39.

28. Joo H-S, Otto M. Molecular basis of in vivo biofilm formation by bacterial pathogens. *Chem Biol*. 21 déc 2012;19(12):1503-13.
29. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2014;35 Suppl 1:S1-67.
30. Folescu TW, da Costa CH, Cohen RWF, da Conceição Neto OC, Albano RM, Marques EA. *Burkholderia cepacia* complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med*. 8 déc 2015;15:158.
31. Catherinot E, Roux A-L, Vibet M-A, Bellis G, Ravilly S, Lemonnier L, et al. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros*. janv 2013;12(1):74-80.
32. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. juin 2017;12(2):74-82.
33. Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care*. mai 2009;54(5):618-27.
34. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. août 2005;128(2):729-38.
35. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest*. janv 2003;123(1):217-21.
36. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abély M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *J Cyst Fibros*. mars 2016;15(2):204-12.
37. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. avr 2007;62(4):360-7.
38. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W, Vandemheen K, Saginur R, Tullis E, et al. Adult cystic fibrosis exacerbations and new strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2004;169(7):811-5.
39. Colombo C, Costantini D, Rocchi A, Cariani L, Garlaschi ML, Tirelli S, et al. Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. *Pediatr Pulmonol*. juill 2005;40(1):15-21.
40. Ordoñez CL, Henig NR, Mayer-Hamblett N, Accurso FJ, Burns JL, Chmiel JF, et al. Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2003;168(12):1471-5.
41. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 8 sept 1994;331(10):637-42.
42. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 5 mai 2010;303(17):1707-15.

43. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1995;151(4):1075-82.
44. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* avr 2011;46(4):393-400.
45. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* juill 2012;40(1):61-6.
46. Stefani S, Campana S, Cariani L, Carnovale V, Colombo C, Lleo MM, et al. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Int J Med Microbiol.* sept 2017;307(6):353-62.
47. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):321-33.
48. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):545-53.
49. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 16 2015;373(3):220-31.
50. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 3 nov 2011;365(18):1663-72.
51. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* sept 2001;139(3):359-65.
52. Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* juin 2001;31(6):436-42.
53. Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* mai 2004;37(5):400-6.
54. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2019;200(8):e70-88.
55. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
56. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 30 avr 1992;326(18):1187-91.

57. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. févr 2010;65(2):141-51.
58. Burgel P-R, Montani D, Danel C, Dusser DJ, Nadel JA. A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis. *Thorax*. févr 2007;62(2):153-61.
59. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV1 < 30% of Predicted in the United States. *Chest*. 2017;151(6):1320-8.
60. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2011;17(6):442-7.
61. McCourt F, O'Neill B, Logan I, Abbott J, Plant B, McCrum-Gardner E, et al. Indicators of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis: A Delphi survey of patients and health professionals. *J Cyst Fibros*. janv 2015;14(1):90-6.
62. Jenkins BA, Glenn LL. Variability of FEV1 and Criterion for Acute Pulmonary Exacerbation. *Front Pediatr* [Internet]. 17 oct 2014 [cité 4 juin 2020];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4201084/>
63. Sanders DB, Ostrenga JS, Rosenfeld M, Fink AK, Schechter MS, Sawicki GS, et al. Predictors of pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 27 juin 2019;
64. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. mars 2013;41(3):507-22.
65. Cutillo AG, Perondi R, Turiel M, Watanabe S, Renzetti AD. Informative value of simple multibreath nitrogen washout measurements for clinical and research purposes. *Respiration*. 1985;47(2):81-9.
66. Horsley A, Siddiqui S. Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults: Lung function in adult CF. *Respirology*. janv 2015;20(1):33-45.
67. Reix P, Matecki S, Fayon M. Atteinte respiratoire précoce chez les nourrissons atteints de mucoviscidose. Outils de diagnostic et pistes pour la prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2016;33(2):102-16.
68. Singer F, Houltz B, Latzin P, Robinson P, Gustafsson P. A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36083.
69. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. juin 2011;66(6):481-8.
70. Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, et al. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2012;185(8):862-73.

71. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. janv 2014;69(1):39-45.
72. O'Neill K, Tunney MM, Johnston E, Rowan S, Downey DG, Rendall J, et al. Lung Clearance Index in Adults and Children With Cystic Fibrosis. *Chest*. déc 2016;150(6):1323-32.
73. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülkamp G, Bush A, Carr SB, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. avr 2007;62(4):341-7.
74. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2011;183(6):752-8.
75. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med*. déc 2010;104(12):1834-42.
76. Rayment JH, Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Ratjen F. Lung clearance index to monitor treatment response in pulmonary exacerbations in preschool children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(5):451-8.
77. Sonneveld N, Stanojevic S, Amin R, Aurora P, Davies J, Elborn JS, et al. Lung clearance index in cystic fibrosis subjects treated for pulmonary exacerbations. *Eur Respir J*. oct 2015;46(4):1055-64.
78. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, Melo PL de, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 févr 2020 [cité 4 avr 2020];55(2). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/55/2/1900753>
79. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. déc 2003;22(6):1026-41.
80. Kalchier-Dekel O, Hines SE. Forty years of reference values for respiratory system impedance in adults: 1977-2017. *Respir Med*. 2018;136:37-47.
81. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph*. 1 avr 2005;31.
82. Gangell CL, Horak F, Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J*. nov 2007;30(5):892-7.
83. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anik Y, Erdem E, Gokdemir Y, et al. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(11):1151-8.
84. Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, Bordeaux KA. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. avr 2006;41(4):345-9.

85. Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration*. 2009;78(1):93-104.
86. Miranda IA, Dias Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Lopes de Melo P. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61657.
87. Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biomed Eng Online*. 25 sept 2009;8:22.
88. Lacerda LS, Lopes AJ, Carvalho ARS, Guimarães ARM, Firmida MC, Castro MCS, et al. The Role of Multidetector Computed Tomography and the Forced Oscillation Technique in Assessing Lung Damage in Adults With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*. avr 2018;63(4):430-40.
89. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. sept 2014;146(3):841-7.
90. Gosselink R, Stam H. Lung Function Testing: European Respiratory Monograph 31. [Internet]. Sheffield: European Respiratory Society Journals; 2005 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://qut.ebib.com.au/patron/FullRecord.aspx?p=463205>
91. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu A Ergun. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *The R Journal*. 2016;8(2):213.
92. Wagener JS, VanDevanter DR, Konstan MW, Pasta DJ, Millar SJ, Morgan WJ. Lung function changes before and after pulmonary exacerbation antimicrobial treatment in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. mars 2020;55(3):828-34.
93. Hoppe JE, Wagner BD, Accurso FJ, Zemanick ET, Sagel SD. Characteristics and outcomes of oral antibiotic treated pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(6):760-8.
94. Cooper PJ, Robertson CF, Hudson IL, Phelan PD. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8(1):16-22.
95. Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. Impact of exacerbations on respiratory system impedance measured by a forced oscillation technique in COPD: a prospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:509-16.
96. Yamagami H, Tanaka A, Kishino Y, Mikuni H, Kawahara T, Ohta S, et al. Association between respiratory impedance measured by forced oscillation technique and exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:79-89.
97. Johnson MK, Birch M, Carter R, Kinsella J, Stevenson RD. Measurement of physiological recovery from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using within-breath forced oscillometry. *Thorax*. avr 2007;62(4):299-306.
98. Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children. *Respiration*. 2016;91(2):107-14.

99. Lee S-Y, Morton J, Chapman S, Hopkins E, Holmes-Liew C-L, Bussell L. Is impulse oscillometry (IOS) better than spirometry for monitoring treatment outcomes in adult cystic fibrosis (CF) pulmonary exacerbations? A pilot study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 28 sept 2019 [cité 4 avr 2020];54(suppl 63). Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA335
100. Lee S-Y, Bussell L, Chapman S, Hopkins E, Morton J. Adult Cystic Fibrosis (CF) patients prefer to perform impulse oscillometry (IOS) in comparison to spirometry. *European Respiratory Journal* [Internet]. 28 sept 2019 [cité 16 avr 2020];54(suppl 63). Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA336
101. Kraynack NC, Gothard MD, Falletta LM, McBride JT. Approach to treating cystic fibrosis pulmonary exacerbations varies widely across US CF care centers. *Pediatr Pulmonol*. sept 2011;46(9):870-81.
102. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European Respiratory Review*. 1 sept 2013;22(129):205-16.

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le 11 juin 2020**



BLIN Timothée

67 pages – 5 tableaux – 13 figures

Résumé : Caractéristiques de la spirométrie et de l'oscillométrie d'impulsions pour le diagnostic des exacerbations infectieuses de mucoviscidose chez l'adulte

CONTEXTE. Le diagnostic d'exacerbation aiguë (EI) de mucoviscidose est un enjeu important car un retard ou un excès dans la prescription d'une antibiothérapie peut être préjudiciable. La contribution des explorations fonctionnelles respiratoires au diagnostic d'EI est mal connue. L'objectif était de décrire la variation des grandeurs mesurées par la spirométrie et l'oscillométrie d'impulsion (OI), à l'état stable et lors d'EI chez les adultes atteints de mucoviscidose.

MÉTHODES. Les patients ont été inclus dans une étude monocentrique rétrospective lorsque les données de spirométrie (VEMS, CVF) et d'OI (X5, R5) étaient disponibles pour au moins une visite à l'état stable et une visite lors d'EI entre décembre 2016 et juillet 2019. L'EI était définie par une modification des symptômes respiratoires et la prescription d'une antibiothérapie. Pour chaque visite, la variation (Δ) de VEMS, CVF, R5 et X5 par rapport aux meilleures valeurs personnelles a été calculée. Les mesures ont été exprimées en valeurs brutes, en % de la valeur théorique et en Z-score. Les aires sous les courbes ROC (ASC) ont été calculées.

RÉSULTATS. Quarante-deux patients (âge : 28 +/- 9 ans, VEMS : 64 +/- 21%) ont été inclus; 104 EI et 80 visites à l'état stable ont été analysées. Le VEMS (L,% théorique et Z-score) et la CVF (% théorique et Z-score) étaient différents entre les visites EI et stables ($p < 0,05$), bien que les différences aient été faibles (80 ml / 2,7% théorique pour le VEMS). Parmi les paramètres d'OI, seule X5 (kPa.s.L-1) variait de manière significative. Les ASCs de la variation des paramètres de spirométrie étaient comprises entre 0,601 (Δ CVF L) et 0,635 (Δ VEMS % théorique). L'ASC pour Δ X5 (0,589) n'était pas significativement différente de l'ASC pour Δ VEMS et Δ CVF (L,% théorique ou Z-score).

CONCLUSIONS. Les performances de la spirométrie et de l'OI pour distinguer l'EI de l'état stable sont faibles chez les adultes atteints de mucoviscidose. Δ X5 (kPa.s.L-1) pourrait être utile lorsque la spirométrie n'est pas fiable ou que sa réalisation est trop inconfortable.

Mots clés. Exacerbation aiguë; Mucoviscidose; Oscillométrie; Spirométrie; Epreuves fonctionnelles respiratoires

Jury :

Président du Jury : Professeur Patrice DIOT
 Directeur de thèse : Professeur Laurent PLANTIER
 Membres du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
 Docteur Thomas FLAMENT
 Docteur Julie MANKIKIAN
 Docteur Arnaud CHAMBELLAN

Date de soutenance : Vendredi 3 juillet 2020