Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP)

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant. Les données les plus récentes estiment la prévalence selon l'âge et les pays entre 8 et 12 % [1]. Les objectifs de la prise en charge de l'asthme de l'enfant tels que préconisés par les recommandations internationales actuelles [2] sont de permettre une vie normale à l'enfant avec une fonction pulmonaire normalisée. Pourtant selon l'étude AIRE, 40 % des enfants asthmatiques n'ont jamais eu d'EFR [3].

Données de la littérature

Perception des symptômes et degré d'obstruction

La gravité de l'asthme a plusieurs dimensions que sont les symptômes, la charge thérapeutique (β2 de courte durée d'action (β2CA) et corticoïdes inhalés (CI)), la fonction respiratoire, la qualité de vie et la morbidité. Ces dimensions ne sont pas forcément corrélées entre elles. Une dissociation existe fréquemment entre la perception des symptômes et le degré d'obstruction. Dans l'étude de Verini et coll., une discordance entre la classification clinique et les valeurs du VEMS est notée dans 36 % des cas : 35 % des enfants classés épisodiques rares avaient un VEMS inférieur à 80 % de la valeur prédite [4]. Dans l'étude de Bye et coll. menée chez 65 enfants asthmatiques dont l'auscultation et le DEP étaient normaux, 17 % avaient un rapport VEMS/CV inférieur à 70 % et 54 % un DEM25-75 inférieur à 65 % de la valeur prédite [5]. Ainsi un enfant sur 2 ne semble pas percevoir des variations de calibre bronchique de l'ordre de 20 % [6].

Risques à court et moyen terme associés à une obstruction bronchique

Plusieurs arguments dans la littérature démontrent un lien à court et moyen terme entre l'existence d'une obstruction bronchique et le risque de symptômes, d'exacerbation et d'hospitalisation pour asthme. Dans une cohorte de 279 enfants suivis en moyenne pendant 3 ans, la persistance des symptômes d'asthme était associée à des paramètres fonction-

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie, créé avec le soutien du laboratoire GlaxoSmithKline : N. Beydon (Paris), J. de Blic (Paris), I. Boucot (Marly-le-Roi), F. Brémont (Toulouse), D. Crenesse (Nice), V. David (Nantes), C. Delacourt (Créteil), A. Denjean (Poitiers), A. Deschildre (Lille), M.D. Donnou (Brest), J.C. Dubus (Marseille), M. Fayon (Bordeaux), A. Labbé (Clermont-Ferrand), M. Le Bourgeois (Paris), C. Marguet (Rouen), R. Matran (Lille), I. Pin (Grenoble), F. Rancé (Toulouse), P. Le Roux (Le Havre), B. Sohier (Marly-le-Roi), P. Scheinmann (Paris).
Tirés à part : J. de Blic, Service de Pneumologie et Allergologies Pédiatriques, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
jacques.deblic@nck.ap-hop-paris.fr

nels initiaux abaissés [VEMS (p = 0,005), VEMS/CVF (p = 0,011), DEM25-75 (p = 0,003)] [7]. Dans une autre cohorte de 13 842 enfants asthmatiques suivis pendant 15 ans avec des EFR et un questionnaire annuel, les auteurs ont enregistré une corrélation inverse entre le niveau de VEMS et la survenue d'exacerbation dans l'année avec un OR de 1,4 (IC95 % 1,2-1,7) si le VEMS était compris entre 60 % et 80 % de la valeur prédite et de 5,3 (IC95 % 2,2-12,9) si le VEMS était inférieur à 60 % [8]. Enfin, Rasmussen et coll. ont analysé le risque d'hospitalisation dans une cohorte de 1037 enfants suivis jusqu'à l'âge de 26 ans [9]. Parmi les enfants ayant présenté des symptômes (n = 766), 8,3 % ont été hospitalisés au moins une fois pour asthme. Le risque et le nombre d'hospitalisations étaient liés, entre autres, au degré d'obstruction bronchique évalué par le rapport VEMS/CVF.

Persistance de l'asthme et remodelage bronchique à long terme

A long terme, les cohortes prospectives plaident en faveur de la réalisation d'EFR et de la prise en charge précoces des enfants asthmatiques. La persistance de symptômes à l'âge adulte est corrélée à la fréquence des symptômes et au degré d'obstruction bronchique dans l'enfance [10, 11]. Pour Grol et coll. le risque d'une obstruction bronchique persistante à l'âge adulte est également associé au degré d'obstruction bronchique dans l'enfance [9, 12, 13]. Il apparaît qu'une altération du VEMS dans l'enfance prédit une altération persistante du VEMS à l'âge adulte [10]. Néanmoins, il s'agit d'études ayant été initiées dans les années 60 (et donc avant l'avènement des corticoïdes inhalés), de patients généralement non traités et inclus dans l'étude à partir de l'âge de 7 ans. Ainsi, ces études suggèrent fortement que le profil fonctionnel de l'asthmatique pourrait être déterminé dès l'âge de 10 ans. Cette évolution pourrait être modifiée par l'introduction des CI et/ou l'arrêt du tabac [12].

Cette obstruction bronchique persistante est liée au remodelage des voies aériennes. Dans l'étude menée par Agertoft et coll., l'augmentation annuelle du VEMS était d'autant meilleure que la corticothérapie inhalée était débutée précocement [14]. Ces données militent pour l'utilisation précoce des corticoïdes inhalés qui pourrait modifier le remodelage des voies aériennes [15].

Place de la mesure de la réactivité bronchique

Bien que l'hyperréactivité bronchique (HRB) appartienne à la définition de l'asthme, sa recherche n'est pas couramment pratiquée chez l'enfant. Cependant, elle peut être une aide au diagnostic dans les formes atypiques. Par ailleurs, certaines études suggèrent qu'elle pourrait éventuellement apporter des renseignements utiles pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic à long terme. Chez l'adulte, l'adaptation de la corticothérapie inhalée au degré d'HRB s'est accompagnée d'une diminution significative du nombre d'exacerbations, d'une amélioration du VEMS et d'une réduction de l'épaisseur de la membrane sous-épithéliale dans les biopsies bronchiques [15] tandis que chez l'enfant l'existence d'une HRB est prédictive de la persistance de l'asthme et d'un VEMS bas à l'âge adulte [9, 12].

Ces données de la littérature sont en faveur de la mesure de la fonction respiratoire chez tout asthmatique et d'un suivi fonctionnel. Cependant, des questions persistent : quelle est l'évolution de la fonction respiratoire et la réversibilité des anomalies bronchiques avant l'âge de 7 ans ? Quels sont les outils les plus pertinents pour mesurer l'évolution de la fonction respiratoire ? Quelle est la fréquence optimale du suivi ? Que faire en cas de persistance de l'obstruction bronchique malgré le traitement ? Peut-on arrêter le traitement si une obstruction bronchique persiste ? Quel est le rôle de l'introduction précoce de la corticothérapie inhalée sur l'histoire naturelle de la fonction respiratoire de l'asthmatique ?

Méthodes disponibles

Les EFR peuvent être réalisées en routine chez l'enfant dès l'âge de trois ans.

Les méthodes utilisables dépendent de l'âge et de la coopération de l'enfant. A partir de 6-7 ans, les méthodes utilisées chez l'adulte sont le plus souvent transposables chez l'enfant. Entre 3 et 6 ans, l'enfant peut ne pas être capable d'effectuer les efforts d'inspiration et d'expiration forcées. Des logiciels incitatifs peuvent faciliter sa participation.

Boucle débit/volume

Les critères de validation de la courbe débit-volume sont définis par les recommandations de l'ATS et l'ERS *(tableau I)* [16, 17].

La validité de ces critères chez l'enfant de plus de sept ans est démontrée [18].

Chez l'enfant de moins de 6-7 ans, la réalisation de la boucle débit-volume dépend essentiellement de la coopération de l'enfant et du savoir faire de l'équipe technique. Quand de bonnes conditions sont obtenues, une information valide et reproductible peut être obtenue dans 55 à 84 % des cas [19, 20]. Les valeurs théoriques proposées pour cette tranche d'âge sont néanmoins difficilement applicables car elles sont issues de petites séries ou extrapolées des valeurs obtenues chez des enfants plus grands. A cet âge, l'interprétation se base donc principalement sur l'aspect de la courbe avant et après bronchodilatateur et/ou sur la comparaison des valeurs mesurées avec celles obtenues lors de bilans précédents.

Le VEMS est soumis aux mêmes règles d'interprétation que chez l'adulte. On parle de réversibilité si le VEMS s'améliore d'au moins 12 % par rapport aux valeurs de base [21, 22]. D'autres auteurs ont toutefois montré qu'une augmentation de 10 % par rapport à la théorique était plus discriminante chez l'enfant [23].

© 2003 SPLF, tous droits réservés

Tableau I.
Critères de validité et d'interprétation du VEMS.

Manœuvres d'expiration forcées : Critères d'acceptation
Au moins 3 manœuvres acceptables doivent être obtenues
1. Absence d'artéfacts (fermeture glottique initiale, effort variable...)
2. Bon départ de l'expiration forcée :
volume extrapolé < 5 % de la CVF ou < 150 ml
OU délai jusqu'au pic < 120 ms
3. Expiration satisfaisante :
6 sec d'expiration et/ou plateau de la courbe volume/temps
4. Critères de reproductibilité :
Après 3 manœuvres satisfaisant aux exigences précédentes, les 2 valeurs les plus grandes de CVF doivent être séparées de moins de 200 ml. Même exigence pour le VEMS.
Possibilité d'appliquer une variation maximale de 5 % entre les 2 plus grandes valeurs
En l'absence de reproductibilité, jusqu'à 8 manœuvres d'expiration forcées peuvent être faites
Critères de réversibilité du VEMS après bronchodilatateur
Amélioration d'au moins 12 % de la valeur de base

(American Thoracic Society — *Am Rev Respir Dis* 1991 ;144 : 1202-18 et *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1107-36).

Chez l'enfant, l'analyse du VEMS doit être complétée par celle d'autres paramètres comme le DEM 25-75, qui paraissent plus intéressants, car plus précocement perturbés dans la maladie asthmatique [5, 24-26]. Le DEM 50 est bien corrélé au DEM 25-75 alors que le DEM 25 présente une trop grande variabilité et son utilisation nous paraît sans intérêt chez l'enfant. Malheureusement, on ne dispose pas de critères consensuels d'interprétation de ces paramètres chez l'enfant.

Le DEP, très utilisé en pratique quotidienne, n'apporte qu'une information très partielle de l'obstruction bronchique. Il peut en effet être normal alors que d'autres paramètres, tel que le DEM 25-75 sont déjà très abaissés.

Volumes pulmonaires

La capacité vitale lente (CVL) est réalisable chez l'enfant de plus de 6-7 ans. Comme chez l'adulte, la CVL et la capacité vitale inspiratoire (CVI) semblent plus intéressantes que la CVF. De même il faut privilégier le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVL), plus sensible que le rapport VEMS/CVF [27]. La différence entre la CVL et la CVF marque une obstruction bronchique.

Chez les enfants de moins de 6-7 ans, la mesure des volumes se résume souvent à la CRF par pléthysmographie ou par dilution à l'hélium. Ce paramètre apparaît pertinent car une augmentation d'au moins 20 % témoigne d'une distension. Néanmoins une étude prospective est indispensable pour évaluer sa place par rapport aux autres paramètres d'obstruction.

Résistances

La mesure des résistances ne nécessite qu'une coopération minimale de l'enfant et elle est réalisable à tout âge. Plusieurs techniques sont validées, pléthysmographie (shaw) (résistances des voies aériennes), oscillations forcées (Rof) et interruptions de débits (Rint) (résistances du système respiratoire). Des normes sont désormais disponibles pour l'ensemble de ces techniques [28-35].

Pour les résistances par oscillations forcées ou par interruption de débit, de nombreux paramètres sont mesurés. Leurs sensibilités et spécificités respectives, pour la mise en évidence d'une obstruction et de sa réversibilité, doivent être précisées.

Ces trois techniques sont capables de détecter une obstruction bronchique, corrélée au VEMS. Des normes disponibles, il ressort qu'une valeur supérieure à 140 %-150 % de la valeur théorique témoigne d'une obstruction des voies aériennes [28, 29, 36], après toutefois exclusion d'une hypertrophie amygdalienne. La sensibilité associée à ces seuils est toutefois le plus souvent faible [37, 38].

Le seuil de réversibilité est plus difficile à déterminer. A partir des données publiées [31, 35-39], nous proposons de considérer une diminution de 40 % des résistances après β2 mimétiques comme le reflet d'une réversibilité significative.

Tests de provocation

En pratique, le test pharmacologique pratiqué chez l'enfant repose sur l'inhalation de doses successives de métacholine. Une baisse de 20 % du VEMS et une augmentation de 45 % de la conductance témoignent d'une hyperréactivité bronchique [40]. Des doses supérieures à 800 mcg sont peu discriminantes. On ne dispose pas de critères parfaitement validés pour les résistances par oscillations forcées ou par interruption de débit.

La réponse peut également être appréciée par la mesure de la Tc PO_2 et une baisse de 20 % est significative [40].

L'épreuve d'effort à la recherche d'un bronchospasme manque de standardisation entre les différents laboratoires. L'épreuve sur tapis roulant, avec inhalation d'air sec, est la plus asthmogène. Une diminution de 15 % du VEMS dans les minutes qui suivent l'effort est considérée comme positive [40].

Perspectives

De nouvelles techniques non invasives permettent de mesurer le degré d'inflammation des voies aériennes (NO et CO expirés, condensat de l'air expiré...). Ces techniques sont encore du domaine de la recherche clinique. D'autres paramètres EFR sont en cours d'évaluation (aire sous la courbe, VEM 0,75, Vmax CRF).

Mise en place et intérêt pratique

Les EFR sont justifiées chez tout enfant qui présente des symptômes respiratoires récidivants et ou persistants. Elles

sont réalisées en dehors d'une crise et interprétées en fonction du contexte (épisode viral, exposition allergénique, traitement en cours).

Aide au diagnostic d'asthme

Les EFR sont utiles au diagnostic particulièrement dans les formes atypiques.

Elles peuvent montrer une obstruction bronchique dont la réversibilité sous β2-mimétiques est systématiquement recherchée : amélioration du VEMS d'au moins 12 % par rapport aux valeurs de base [21, 22] chez les enfants de plus de 6-7 ans et diminution de 40 % des résistances (Rint, Rof, sRaw) [35-38] chez les enfants d'âge préscolaire incapables de réaliser une expiration forcée.

En l'absence d'autres mesures, le débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré par un débitmètre de pointe, peut être une aide pour évaluer la réversibilité aux β2-mimétiques : amélioration de 20 % par rapport à la valeur de base. Mais la mesure du DEP ne remplace pas une exploration fonctionnelle. Sa sensibilité et sa spécificité pour montrer une obstruction bronchique sont médiocres comparées au VEMS (87 % et 75 % respectivement), et au DEMM25/75 (73 % et 68 % respectivement) [41].

En présence d'une obstruction bronchique non réversible sous β-2-mimétiques, une corticothérapie à fortes doses sur une durée limitée (2mg/kg/j de prednisone pendant 8 jours par exemple) suivie d'une nouvelle exploration fonctionnelle peut objectiver la réversibilité de l'obstruction bronchique en faveur du diagnostic d'asthme.

Lorsque les fonctions respiratoires de base sont normales, la recherche d'une hyper réactivité bronchique non spécifique (HRBNS) peut aider au diagnostic d'asthme. L'HRBNS s'évalue par un test d'effort ou un test pharmacologique. La valeur prédictive positive des tests d'effort chez l'enfant est meilleure que celle des tests pharmacologiques (métacholine, histamine, carbachol) [42-44]. L'HRBNS n'est cependant pas spécifique de l'asthme, puisqu'elle est présente chez 7 à 9 % des enfants sains [43, 45]. A l'opposé, l'absence d'HRBNS justifie la recherche d'un autre diagnostic [46].

Evaluation de la gravité [1]

L'évaluation de la gravité de l'asthme est fondée sur des critères multiples. S'il existe un lien entre le degré d'obstruction bronchique et le risque de crises d'asthme ou d'hospitalisation [8, 9], plusieurs études ont bien montré la discordance entre la classification clinique et le VEMS chez l'enfant [4, 47]. Un VEMS entre 60 et 80 % peut correspondre à un asthme cliniquement grave ; seuls 2 % des enfants ont un VEMS inférieur à 60 % [48]. En conséquence, les critères fonctionnels de gravité chez l'adulte [2, 49] basés sur le VEMS (asthme persistant sévère pour une valeur inférieure à 60 % de la théorique, asthme persistant modéré pour une valeur inférieure à 80 %) n'apparaissent pas adaptés à l'enfant.

L'évaluation de la gravité de l'asthme par la mesure de la variabilité du DEP est peu applicable chez l'enfant [50, 51]. Le DEP garde son utilité pour en évaluer la gravité de la crise et la réponse au traitement [2].

Ainsi, si la mesure du VEMS est importante dans l'évaluation de la gravité d'un asthme chez l'enfant, elle ne doit pas conduire à une sous estimation de celle-ci. Les manifestations cliniques notamment leurs fréquences sont essentielles [52].

Surveillance et suivi du patient

Initiation du traitement

La présence d'un syndrome obstructif objectivé par les explorations fonctionnelles est un critère suffisant pour initier un traitement de fond. L'obstruction bronchique peut être évaluée au niveau proximal (VEMS, VEMS/CVF ou mieux VEMS/CVL, résistances respiratoires). En l'absence d'obstruction bronchique proximale individualisée, l'obstruction bronchique distale doit être prise en compte : DEM 25-75 [53, 54], aspect concave reproductible de la deuxième partie de la courbe débit-volume).

La présence d'une distension pulmonaire apparaît un critère pertinent d'altération des fonctions respiratoires (augmentation de 20 % du VR ou de la CRF comparée aux valeurs théoriques ou rapport VR/CPT > 25). Sa place dans la décision thérapeutique est à évaluer par rapport aux autres paramètres d'obstruction.

Modulation du traitement

L'objectif d'une fonction respiratoire normale [2, 49] paraît d'autant plus important à atteindre que l'enfant est jeune. Tout enfant asthmatique doit globalement bénéficier d'une mesure de sa fonction respiratoire 3 à 6 mois après l'initiation du traitement et au moins une fois par an par la suite. Elles sont utiles pour guider les décisions thérapeutiques. Lorsque l'asthme est cliniquement contrôlé, les explorations fonctionnelles sont indispensables pour déterminer la dose minimale efficace de corticoïdes inhalés.

L'absence de normalisation des explorations fonctionnelles après un test aux corticoïdes ou une durée prolongée de traitement bien conduit, fait craindre l'existence de lésions bronchiques fixées (remodelage) d'autant plus qu'il s'agit d'un asthme ancien.

Contrôle après arrêt du traitement

Même en l'absence de symptômes, les explorations fonctionnelles doivent être contrôlées à distance de l'arrêt du traitement (année suivante). La récidive de l'obstruction bronchique fait discuter la reprise d'un traitement dans un objectif de préserver la fonction respiratoire à long terme [9, 10, 12].

[1] En français, le mot « gravité » est plus adapté que le mot « sévérité ».

© 2003 SPLF, tous droits réservés

Conclusions

Outre l'aide au diagnostic dans les formes atypiques, les EFR jouent un rôle clef dans la prise en charge de l'enfant asthmatique. L'objectif de normalisation de la fonction respiratoire nécessite un suivi à court, moyen et long terme. La simple mesure du DEP est insuffisante car elle est peu sensible. En revanche, les courbes débit/volume et la mesure des résistances permettent de détecter une obstruction bronchique ainsi que sa réversibilité. Un certain nombre de paramètres fonctionnels tels que l'obstruction bronchique distale et la distension nécessitent d'être évalués chez l'enfant. Seules des études prospectives permettront de répondre à la question du rôle de l'introduction précoce de la corticothérapie inhalée sur l'histoire naturelle de la fonction respiratoire de l'asthmatique.

Références

1 Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32.

2 NIH-NHLBI/WHO workshop report : Global strategy for asthma management and prevention. *NIH publication* 2002 ; O2-3659 : 68-79.

3 Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, de Blic J, Scheinmann P : Étude AIRE : analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 585-92.

4 Verini M, Rossi N, Dalfino T, Verrotti A, Di Gioacchino M, Chiarelli F : Lack of correlation between clinical patterns of asthma and airway obstruction. *Allergy Asthma Proc* 2001 ; 22 : 297-302.

5 Bye MR, Kerstein D, Barsh E : The importance of spirometry in the assessment of childhood asthma. *Am J Dis Child* 1992 ; 146 : 977-8.

6 Baker RR, Mishoe SC, Zaitoun FH, Arant CB, Lucas J, Rupp NT : Poor perception of airway obstruction in children with asthma. *J Asthma* 2000 ; 37 : 613-24.

7 Bahceciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM : Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 ; 86 : 449-55.

8 Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, Weiss ST : FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 107 : 61-7.

9 Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR : Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 220-7.

10 Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A : The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 189-94.

11 Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, Knol K : Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 575-84.

12 Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koeter GH, Rijcken B, Postma DS : Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1830-7.

13 Strachan DP, Griffiths JM, Johnston ID, Anderson HR : Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1629-35.

14 Agertoft L, Pedersen S : Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994 ; 88 : 373-81.

15 Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ : Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1043-51.

16 American Thoracic Society : Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 309-29.

17 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC : Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 ; 16 : 5-40.

18 Kanner RE, Schenker MB, Munoz A, Speizer FE : Spirometry in children. Methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 720-4.

19 Siret D, Paruit C, David V, Louvet S : Intérêt des épreuves fonctionnelles respiratoires systématiques dans l'évaluation de l'asthme chez l'enfant de trios à cinq ans. *Arch Pediatr* 2002 ; 9 : 478-88.

20 Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M : Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 32 : 56-61.

21 Crapo RO : Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 25-30.

22 American Thoracic Society : Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1107-36.

23 Waalkens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol KK, Quanjer PH : Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 645-51.

24 Klein RB, Fritz GK, Yeung A, McQuaid EL, Mansell A : Spirometric patterns in childhood asthma : peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol* 1995 ; 20 : 372-9.

25 Konig P, Shaffer J : The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 1103-11.

26 Korhonen K, Korppi M, Remes ST, Reijonen TM, Remes K : Lung function in school-aged asthmatic children with inhaled cromoglycate, nedocromil and corticosteroid therapy. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 82-6.

27 Chhabra SK : Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity ? *J Asthma* 1998 ; 35 : 361-5.

28 Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC : Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1350-5.

29 Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G : Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl* 1989 ; 4 : 184S-261S.

30 Duiverman EJ, Clement J, van de Woestijne KP, Neijens HJ, van den Bergh AC, Kerrebijn KF : Forced oscillation technique. Reference values for resistance and reactance over a frequency spectrum of 2-26 Hz in healthy children aged 2.3-12.5 years. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985 ; 21 : 171-8.

31 Mazurek H, Willim G, Marchal F, Haluszka J, Tomalak W : Input respiratory impedance measured by head generator in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 30 : 47-55.

32 Hordvik NL, Konig P, Morris DA, Kreutz C, Pimmel RL : Normal values for forced oscillatory respiratory resistance in children. *Pediatr Pulmonol* 1985 ; 1 : 145-8.

33 Hantos Z, Daroczy B, Gyurkovits K : Total respiratory impedance in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 1985 ; 1 : 91-8.

34 Solymar L, Aronsson PH, Bake B, Bjure J : Respiratory resistance and impedance magnitude in healthy children aged 2-18 years. *Pediatr Pulmonol* 1985 ; 1 : 134-40.

35 Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, Matran R, Wuyam B, Alberti C, Gaultier C : Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1388-94.

36 Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A, Housset B : Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 730-6.

37 Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A, Housset B : Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 965-72.

38 Nielsen KG, Bisgaard H : Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 554-9.

39 Anthonisen NR, Wright EC : Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 814-9.

40 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ : Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 309-29.

41 Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S : Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma ? *Pediatrics* 2000 ; 105 : 354-8.

42 Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ : An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 729-36.

43 Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M : In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002 ; 57 : 120-6.

44 Jones A : Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children. *Thorax* 1994 ; 49 : 757-61.

45 Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR : Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34 : 164-71.

46 Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA : Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986 ; 41 : 283-9.

47 Shingo S, Zhang J, Reiss TF : Correlation of airway obstruction and patient-reported endpoints in clinical studies. *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 220-4.

48 Kauffmann F, Dizier MH, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Demenais F, Ecochard D, Feingold J, Gormand F, Grimfeld A, Lathrop M, Matran R, Neukirch F, Paty E, Pin I, Pison C, Scheinmann P, Vervloet D, Lockhart A : EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)— descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999 ; 29 : 17-21.

49 Program : NAEap. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : S141-S219.

50 Gern JE, Eggleston PA, Schuberth KC, Eney ND, Goldstein EO, Weiss ME, Adkinson NF, Jr : Peak flow variation in childhood asthma: a three-year analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 93 : 706-16.

51 Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P : Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *Bmj* 1994 ; 308 : 572-4.

52 Warner JO, Naspitz CK : Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998 ; 25 : 1-17.

53 Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, Ambrosius WT, Tepper RS : Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 619-23.

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

© 2003 SPLF, tous droits réservés