

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-136

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pneumologie

par

Antoine BEURNIER

né le 29/12/1987 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2018

Evaluation non-invasive de la mécanique respiratoire au repos chez les adultes atteints de mucoviscidose

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Arnaud CHAMBELLAN

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc, Président du Jury,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre grande disponibilité et votre soutien constant. Mon apprentissage de la Pneumologie à vos côtés a été une grande chance. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Arnaud Chambellan, Directeur de Thèse,

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail. Vous m'avez transmis le goût de la physiologie respiratoire à travers nos échanges à la fois constructifs et passionnants. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Laurent Plantier, Membre du Jury,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie chaleureusement de votre présence aujourd'hui.

À Madame le Docteur Isabelle Danner-Boucher, Membre du Jury,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je t'en remercie. Ton investissement auprès des patients est un exemple pour moi.

Au Professeur Antoine Magnan, pour la confiance qu'il m'a témoigné tout au long de mon internat et son soutien infaillible à toutes les étapes de mon cursus.

À Stéphanie, Agathe, Anne-Laure et Charlotte, votre gentillesse et vos compétences ont tant facilité mes débuts en Pneumologie.

À mes ami(e)s et co-internes nantais, qui ont rendu mon internat si vivant. Aux moments passés ensembles et ceux à venir.

À toutes les équipes paramédicales des services de Cardiologie et de Réanimation de Saint-Nazaire, des Service de Réanimation et de Pneumologie de Nantes.

À Marie-Odile, Nelly et Gaëlle, infirmières aux explorations fonctionnelles respiratoires. Votre motivation exceptionnelle a permis la réalisation de ce travail.

À mes ami(e)s du Lycée Lavoisier, pour ces vacances inoubliables et celles à venir.

À mes amis de la Faculté Pierre et Marie Curie, pour ces moments mémorables anciens et futurs.

À Alice, pour m'avoir tant encouragé au quotidien et pour tout le bonheur que tu m'apportes.

À mes frères et sœurs, pour tout ce que l'on partage : j'ai tant de chance de vous avoir.

À Jean-Paul et Cécile : vous m'avez montré la voie.

À mes parents, pour leur soutien permanent et l'exemple qu'ils m'inspirent : je vous dois tout.

Table des matières

1. Liste des abréviations.....	2
2. Introduction.....	3
3. Atteintes pulmonaires de la mucoviscidose	4
3.1. Physiopathologie	4
3.2. Conséquences structurelles.....	5
3.3. Conséquences fonctionnelles	6
3.4. Conséquences cliniques.....	6
4. Place actuelle des explorations fonctionnelles respiratoires chez l'adulte	8
4.1. Spirométrie	8
4.2. Pléthysmographie	10
4.3. Mesure de la distribution des gazs	13
4.4. Techniques d'oscillations forcées	16
4.5. Remarques sur l'utilisation des valeurs de référence	19
4.6. Intérêt de l'IOS : à propos de deux patients	21
5. Article : « Clinical relevance of lung reactance in adults with cystic fibrosis ».....	23
5.1. Abbreviations	24
5.2. Abstract	25
5.3. Introduction	26
5.4. Material and methods	27
5.5. Results	29
5.6. Discussion	34
5.7. Acknowledgements	36
5.8. Conflict of interest statement	36
6. Conclusion - Perspectives	37
7. Bibliographie.....	38

1. Liste des abréviations

AX : aire sous la courbe de réactance	Phe508del : délétion aboutissant à la perte d'une phénylalanine en position 508.
BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante	R_{aw} : résistance des voies aériennes
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	R5, R20 : résistance à 5 et 20 Hertz.
CFQ-R : Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised	S_{acin} : index d'hétérogénéité de ventilation dans les acini
$CRF_{pléth}$: capacité résiduelle fonctionnelle mesurée en pléthysmographie	S_{cond} : index d'hétérogénéité de ventilation dans les voies aériennes de conduction
CPT : capacité pulmonaire totale	$sGaw$: conductance spécifique des voies aériennes
CVF : capacité vitale forcée, CVI : inspiratoire; CVL : lente ;	sR_{aw} : résistance spécifique des voies aériennes.
DEM25, 50, 75 débits expiratoires maximaux exprimés à 25, 50 ou 75 % de la CVF	V : volume
DEMM ou DEM25-75 : débit expiratoire maximal médian	V' : débit
E : élastance	V'' : accélération
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires	VEMS : volume expiré maximal en une seconde
ENaC : epithelial sodium channel	VF : volume de fermeture
$F_{rés}$: fréquence de résonance	VGT : volume gazeux thoracique
I : inertance	VR : volume résiduel
ICP : index de clairance pulmonaire	X5 : réactance à 5 Hertz.
IOS : impulse oscillometry	Z : impédance
mMRC : modified medical research councils	% préd : pourcentage de la valeur prédite.

2. Introduction

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne. Grâce aux progrès thérapeutiques, plus d'un patient sur deux est aujourd'hui adulte. L'atteinte pulmonaire représente toujours la principale cause de morbi-mortalité, c'est pourquoi l'exploration de la fonction respiratoire (EFR) joue un rôle primordial dans le suivi des patients [1]. L'histoire naturelle de la maladie évolue vers une insuffisance respiratoire terminale, justifiant la recherche d'outils non invasifs qui respectent une certaine fragilité clinique. La première partie de ce travail résume les principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'altération de la fonction respiratoire au cours de la mucoviscidose. La deuxième partie détaille les principes théoriques, l'intérêt clinique et les limites des principaux examens mesurant la mécanique respiratoire au repos de manière non-invasive. La dernière partie correspond à une étude menée au CHU de Nantes, évaluant la pertinence clinique de mesures par oscillométrie d'impulsion (IOS) au sein d'une population d'adultes atteints de mucoviscidose.

3. Atteintes pulmonaires de la mucoviscidose

3.1. Physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive affectant le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). La mutation la plus fréquente Phe508del affecte 70% des patients, elle correspond à une délétion de trois paires de bases sur le chromosome 7 aboutissant à la perte d'un acide aminé Phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR ce qui empêche son adressage à la membrane (Figure 1). CFTR est un canal ionique permettant le transfert extracellulaire de chlore et bicarbonates ; il régule également l'état hydrosodé à la surface de l'épithélium en inhibant l'absorption de sodium par le canal ENaC [1]. Un défaut d'activité de CFTR modifie donc le pH du mucus, diminuant ainsi ses propriétés antimicrobiennes ; cela engendre également une hyperproduction et une déshydratation du mucus, ce qui altère la clairance mucociliaire et favorise l'obstruction bronchique. Ces phénomènes font le lit d'infections bactériennes qui génèrent une inflammation des voies aériennes, entretenant un cercle vicieux d'hyperproduction de mucus [2].

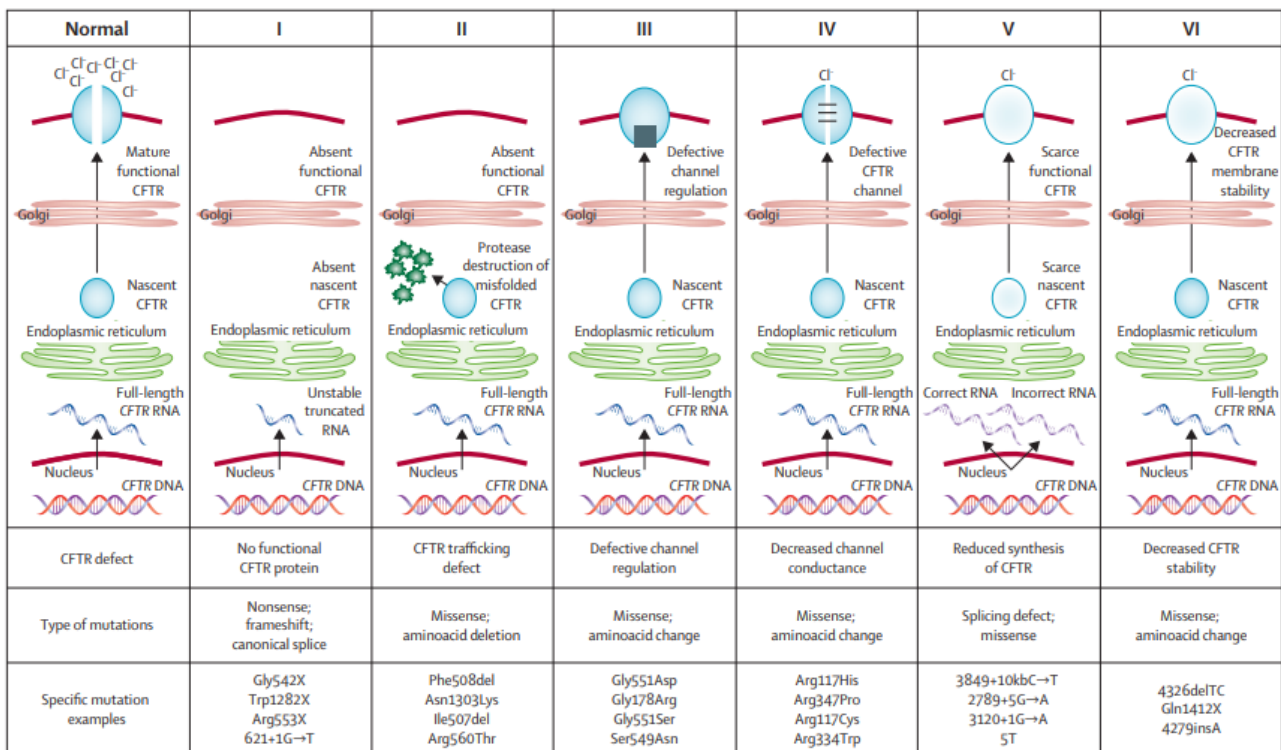


Figure 1. D'après réf [1]. Les mutations sont classées en 6 catégories selon leur conséquence fonctionnelle. I : la protéine n'est pas produite car l'ARNm est détruit. II : la protéine est produite mais ne peut pas être adressée à la membrane. III : la protéine est adressée à la membrane mais l'activité 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.

3.2. Conséquences structurelles

On a longtemps considéré, probablement à tort, que les poumons du nouveau-né atteint de mucoviscidose ne présentent pas d'anomalies anatomiques [3]. L'obstruction des voies aériennes apparaît dès les premiers mois de vie, faisant suspecter que les conséquences structurelles de la mutation pourraient être congénitales, liée à une anomalie du développement pulmonaire. Cette hypothèse est plausible car CFTR est exprimé in utero [4], elle est aussi confortée par les modèles animaux récents. Chez des porcs mutés CFTR, des anomalies des voies aériennes ont été objectivées en post-natal immédiat : rétrécissement des voies aériennes proximales, altération du cartilage, hyperplasie du muscle lisse. Ces changements ont vraisemblablement une pertinence physiologique puisque les animaux ont un trouble ventilatoire obstructif avec trappage aérique, en dehors de toute inflammation bronchique ou impactions mucoïdes [2] [5]. Chez l'Homme, la mucoviscidose affecte en premier lieu les glandes sous-muqueuses des petites voies aériennes, en épargnant l'interstitium et les espaces alvéolaires jusqu'à un stade évolué de la maladie [6] [7]. Les infections bronchiques entraînent une inflammation à polynucléaires neutrophiles, accompagnées d'impactions mucoïdes dans les petites et moyennes bronches [8]. Dès les premiers mois de vie, l'élastase et l'interleukine-8 produites du fait de l'inflammation neutrophilique persistante, favorisent la protéolyse du tissu de soutien des bronches qui se dilatent alors progressivement. Les bronchectasies sont d'abord cylindriques, puis variqueuses ou kystiques (Figure 2). Elles sont classiquement bilatérales, centrales et péri-hilaires, elles prédominent aux lobes supérieurs [9] [10]. À un stade avancé le parenchyme est atteint par des condensations, atelectasies, voire des lésions d'emphysème [11].

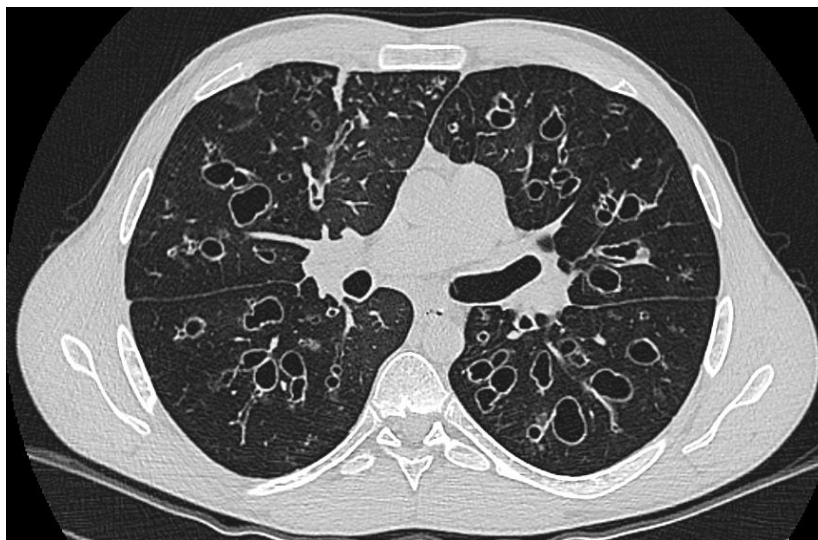


Figure 2. Scanner thoracique de Monsieur C, 27 ans. Présence d'une atteinte pulmonaire sévère Sous la forme de bronchectasies kystiques bilatérales diffuses. VEMS=27% préd.

3.3. Conséquences fonctionnelles

L'hétérogénéité de ventilation est une conséquence physiologique importante des changements structuraux décrits précédemment. Autrement dit, la distribution du volume courant ne se fait pas de manière homogène dans l'arbre bronchique. Cette caractéristique essentielle a été mise en évidence dans plusieurs travaux utilisant une méthode prometteuse, l'IRM avec inhalation de gaz Helium-3 polarisé [12]. Il s'agit d'une technique d'imagerie non irradiante qui permet d'analyser les différences régionales de répartition du gaz à l'intérieur des voies aériennes [13]. Il a ainsi été montré que l'hétérogénéité de ventilation des patients atteints de mucoviscidose est bien corrélée aux modifications structurelles des voies aériennes retrouvées au scanner [14] mais aussi aux données spirométriques, comme illustré dans la Figure 3. Il est vraisemblable que l'hétérogénéité de ventilation soit due à la fois à des lésions fixées et à des anomalies réversibles, affectant notamment les petites voies aériennes [15]. Cela pourrait donc être un critère de jugement intéressant dans les futures études, certains auteurs ayant déjà montré une meilleure homogénéité de ventilation après traitement modulateur de CFTR [16].

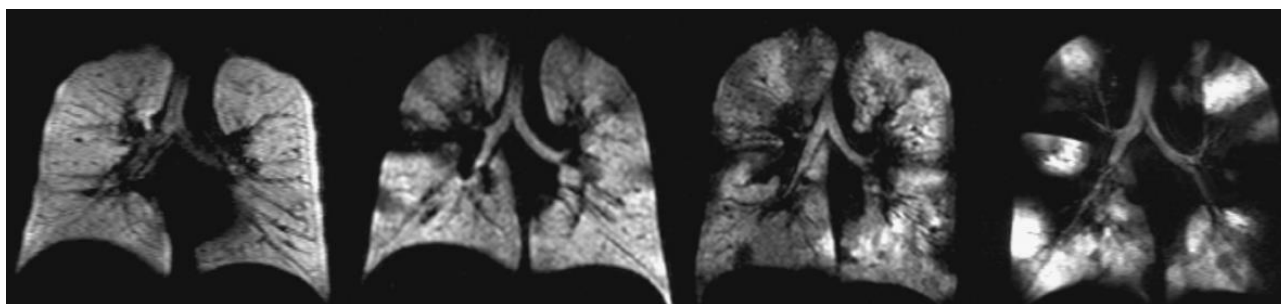


Figure 3. D'après réf. [17] : hétérogénéité de ventilation évaluée par IRM à l'Hélium-3 polarisé. De gauche à droite : sujet sain (VEMS=130% préd) ; sujets atteints de mucoviscidose avec VEMS=109% ; VEMS=63% ; VEMS=35% préd.

3.4. Conséquences cliniques

Les manifestations pulmonaires cliniques de la mucoviscidose sont variables d'un patient à l'autre, y compris pour des génotypes identiques. Les symptômes sont rares chez le nouveau-né, mais ils peuvent apparaître avant l'âge de 6 mois, mimant des épisodes récurrents de bronchiolite (toux, sifflements, polypnée). La toux est très fréquente, soit de manière épisodique lors d'exacerbations, soit de manière quotidienne. Elle s'associe à des expectorations dont le volume augmente avec la progression de la maladie [9]. La présence de bronchectasies s'accompagne d'un développement accru de la vascularisation péri-bronchique, pouvant mener à des hémoptysies. Une analyse

rétrospective sur 5 ans a montré que 9,1% des patients présentaient au moins un épisode d'hémoptysie, et parmi eux 20% présentait au moins un épisode par mois [18].

Tandis que la maladie progresse, certains micro-organismes profitent de l'environnement immunitaire qui leur est favorable, occasionnant des exacerbations. Il s'agit notamment du *Pseudomonas Aeruginosa*, qui joue un rôle majeur dans l'évolution des lésions pulmonaires ; à l'âge de 20 ans, on estime que 80% des patients sont colonisés par ce germe [19]. D'autres bactéries gram-négatives peuvent être à l'origine d'exacerbations, en particulier le *Stenotrophomonas Maltophilia* et l'*Achromobacter* spp. Elles ont en commun une antibiorésistance constitutionnelle et acquise, justifiant la plupart du temps une antibiothérapie intraveineuse [20]. Bien que plus rares, les bactéries du complexe *Burkholderia Cepacia* sont également des pathogènes de première importance dans l'évolution de la maladie, puisqu'ils sont associés à une accélération du déclin de la fonction respiratoire et à une augmentation de la mortalité chez ces patients [21]. Certains auteurs alertent également sur la prévalence accrue de mycobactéries non tuberculeuses du complexe *M. avium* et *M. abscessus* parmi les patients atteints de mucoviscidose, notamment dans les grands centres de soins [22]. *Pseudomonas Aeruginosa* et *Burkholderia Cepacia* sont également associés à la survenue de pneumothorax. Celui-ci survient préférentiellement chez l'adulte ayant un VEMS inférieur à 40%. Le piégeage aérique engendré par les impactions mucoïdes distales augmente la pression alvéolaire et le risque de pneumothorax spontané [23].

Les patients ressentent à terme une dyspnée à l'exercice puis au repos, concomitante d'une hypoxémie parfois compliquée d'hypercapnie altérant de manière importante la qualité de vie [24]. Une étude récente concernant des patients suivis en France a montré qu'une défaillance pulmonaire était impliquée dans environ 80% des décès dans la mucoviscidose (insuffisance respiratoire, 64,4% ; hémoptysie, 8,5% ; syndrome *Cepacia*, 5,4% ; pneumothorax, 2,3%) [25]. Le suivi de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose est donc un enjeu primordial.

4. Place actuelle des explorations fonctionnelles respiratoires chez l'adulte

4.1. Spirométrie

Bases théoriques :

La spirométrie permet d'évaluer les débits ventilatoires et les volumes pulmonaires. Au cours d'une manœuvre d'expiration forcée, deux indices notables sont mesurés : le volume expiré maximum en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) qui correspond au volume déplacé depuis la fin d'une inspiration maximale jusqu'à la fin de l'expiration forcée maximale. L'examen doit satisfaire des critères de qualité rappelés dans les recommandations ATS/ERS [26]. Au moins trois spirogrammes « acceptables » doivent être obtenus, c'est-à-dire sans artéfacts (toux, fermeture de glotte, arrêt prématuré ou effort suboptimal), avec un début de test valide et une expiration suffisante (≥ 6 secondes chez l'adulte ou obtention d'un plateau sur la courbe volume-temps). Si la répétabilité est correcte (écart entre les deux chiffres de VEMS ou CVF les plus élevées inférieur à 150mL, ou 100mL pour des valeurs inférieures à 1L), le meilleur chiffre est retenu. Sinon, il est recommandé de réaliser jusqu'à 8 tests au total si le patient peut continuer. Le résultat du test dépend de facteurs morphologiques (âge, taille, sexe, ethnie) et anatomiques (forces de rétraction élastique, résistances bronchiques).

Aspects cliniques :

Le VEMS est le principal index fonctionnel respiratoire utilisé actuellement dans le suivi des adultes atteints de mucoviscidose [27]. Il est corrélé à des éléments cliniques pertinents, notamment le taux d'exacerbations [28] et la mortalité [29]. Plusieurs facteurs sont associés avec un déclin accéléré du VEMS chez ces patients, notamment : un faible indice de masse corporel, la présence d'un diabète, d'une insuffisance pancréatique exocrine, le sexe féminin, une colonisation bronchique à *Pseudomonas Aeruginosa* ou *Burkholderia Cepacia* [30] [31]. D'après les recommandations actuelles, une valeur $< 30\%$ de la valeur théorique ou déclinant rapidement doit faire discuter l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire dans un centre spécialisé [27] [32]. Le VEMS est parfois utilisé pour définir l'exacerbation (baisse d'au moins 10% avec symptômes évocateurs) [33] [34] et constitue un critère de jugement principal très courant en recherche clinique [35]. Certaines limites du VEMS doivent être soulignées. Premièrement, la manœuvre d'expiration forcée exerce une contrainte sur le système respiratoire : elle est souvent mal tolérée chez ces patients. En effet, une étude a montré que 85% des adolescents et jeunes adultes sont angoissés avant la

spirométrie ; 67% le sont pendant ; 22% rapportent une douleur pendant le test [36]. Elle peut être même contre-indiquée en cas de risque d'hémoptysie ou de pneumothorax [37]. La manœuvre nécessite par ailleurs une bonne coopération et un effort suffisant pour atteindre les critères de qualité. Deuxièmement, le VEMS est peu sensible aux petites voies aériennes, c'est-à-dire de calibre inférieur à 2mm (après la 8^{ème} génération) [38]. Celles-ci génèrent seulement 10% des résistances bronchiques totales chez le sujet sain : elles limitent peu le débit aérien lors de la première seconde d'une expiration forcée [39], alors qu'elles jouent un rôle majeur dans l'évolution de la mucoviscidose [40]. Troisièmement, un nombre croissant de patients arrivent à l'âge adulte avec un VEMS dans les normes malgré une atteinte pulmonaire authentique, témoignant d'un manque de sensibilité de cet index [41]. Quatrièmement, le taux de déclin annuel du VEMS est faible chez les adultes atteints de mucoviscidose, inférieur à 2% [31]. En conséquence, ce critère de jugement peut être pris à défaut dans les essais thérapeutiques testant l'efficacité de molécules sur la réduction du déclin de la fonction respiratoire [34] [35]. Cela est d'autant plus vrai que la fonction respiratoire est altérée : le déclin du VEMS est plus faible lorsque le VEMS de base est faible (« effet plancher ») [31]. De nouveaux indices fonctionnels respiratoires sont nécessaires, pour le suivi de ces patients dont la survie augmente [41].

La CVF est le plus souvent abaissée chez les adultes atteints de mucoviscidose. Cette diminution s'intègre dans le cadre d'un trouble ventilatoire obstructif (baisse du ratio VEMS/CVF) (Figure 4) [42] et s'explique par une augmentation du volume résiduel liée à la compression dynamique des petites voies aériennes à l'expiration forcée ; la différence obtenue avec la capacité vitale lente (CVL) ou inspiratoire (CVI) permet d'apprécier ce piégeage aérique ($CVF < CVL < CVI$) [43]. Plus rarement il peut s'agir d'un trouble ventilatoire restrictif ou mixte, dont le diagnostic formel nécessite une mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT). Dans les essais cliniques, la variation de CVF est assez proche de celle du VEMS et apporte peu d'informations additionnelles [33] [34].

L'intérêt des débits instantanés est discuté. Il s'agit des débits expiratoires maximaux exprimés à 25, 50 ou 75 % de la CVF (DEM25, DEM50, DEM75), la courbe débit-volume avec la plus grande somme VEMS + CVF devant être utilisée [26]. Le DEM25-75, aussi appelé débit expiratoire maximal médian (DEMM) correspond au débit expiratoire maximal entre 25 et 75% de la CVF. L'intérêt théorique de cette mesure réside dans le fait qu'elle intervient après la phase initiale de l'expiration forcée : le débit est uniquement limité par les propriétés des voies aériennes et indépendant de l'effort musculaire fourni. Le DEMM est parfois utilisé comme marqueur des petites voies aériennes, en raison de la localisation plutôt périphérique de la limitation expiratoire de débit à petits volumes pulmonaires [44]. Il faut toutefois garder une grande prudence dans l'interprétation

des résultats. En effet, contrairement au VEMS, la variabilité des débits instantanés dépend étroitement de celle de la CVF. Comme indiqué précédemment, il est fréquent qu'un trouble ventilatoire obstructif s'accompagne d'une baisse de CVF. Dans ce cas, le DEMM peut sous-estimer l'obstruction (car le volume expiré entre 25 et 75% de la CVF est proportionnellement moins diminué que le temps pour expirer ce volume, donc le DEMM - qui est le rapport des deux - augmente). A l'inverse, le DEMM peut varier à la baisse après un test de bronchodilatation si celui-ci engendre une augmentation de CVF. La prise en compte d'un DEMM ajusté sur le volume a été proposé pour corriger ce phénomène (comparaison isovolumétrique) [45]. Néanmoins, au cours de la mucoviscidose comme dans les autres pathologie pulmonaires, l'intérêt des débits instantanés reste limité par une mauvaise reproductibilité et une variabilité intrinsèque importante [46].

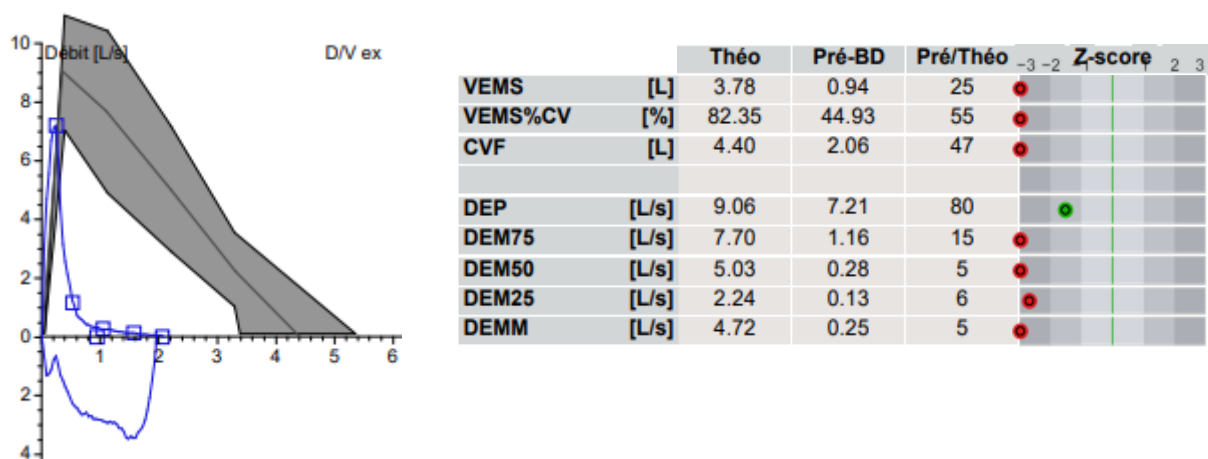


Figure 4. Courbe débit-volume et valeurs spirométriques chez Monsieur C, 27 ans. Trouble ventilatoire obstructif très sévère avec baisse de la CVF s'intégrant vraisemblablement dans une distension thoracique majeure.

4.2. Pléthysmographie

Bases théoriques :

La pléthysmographie corporelle permet l'évaluation des volumes non mobilisables et de la résistance des voies aériennes (R_{aw}). La manœuvre comprend un premier temps durant lequel le sujet respire en ventilation spontanée dans une cabine fermée. En exprimant les variations de volume dans la cabine en fonction des variations de débit aérien mesurées à la bouche, on obtient une boucle dont la pente correspond à la « résistance spécifique » des voies aériennes (sR_{aw} , kPa/s). Plusieurs valeurs de sR_{aw} ont été décrites selon la méthode utilisée pour déterminer la pente (sR_{awtot} ; $sR_{aw0,5}$; sR_{aweff} ...) (Figure 5) [47]. Le deuxième temps de la manœuvre consiste à respirer contre une valve occluse en fin d'expiration courante. Selon la loi de Boyle-Mariotte, à température constante et pour une quantité

de matière donnée de gaz, le produit de la pression P par le volume V de ce gaz ne varie pas. Ainsi, on peut écrire : $P_{alv} \cdot VGT = (P_{alv} + \Delta P_{alv}) \cdot (VGT + \Delta V_{cab})$ où P_{alv} est la pression alvéolaire, VGT le volume gazeux thoracique, ΔP_{alv} la variation de pression alvéolaire et ΔV_{cab} la variation de volume dans la cabine. A condition que les variations de pression soient faibles (manœuvre de halètement superficiel), le terme $\Delta P_{alv} \cdot \Delta V_{cab}$ est négligeable et on obtient $VGT = P_{alv} \cdot \Delta V_{cab} / \Delta P_{alv}$ où P_{alv} est égale à la pression barométrique moins la pression de vapeur d'eau ($P_B - P_{H_2O}$) ; ΔV_{cab} est mesurée via les variations de pressions induites dans la cabine ; ΔP_{alv} est assimilée à la variation de pression intrabuccale mesurée lorsque la valve est occluse [48]. Le volume gazeux thoracique (VGT) peut donc être calculé, ce qui permet de déterminer la capacité résiduelle fonctionnelle pléthysmographique (CRF_{pleth}) en corrigeant le VGT de l'espace-mort du circuit et du décalage éventuel avec la fin réelle de l'expiration courante. La moyenne de 3 manœuvres valides (différence de $CRF_{pleth} < 5\%$) est retenue. La résistance des voies aériennes peut ensuite être calculée telle que $R_{aw} = sR_{aw} / VGT$. La conductance spécifique sG_{aw} ($= 1/sR_{aw}$) est un index intéressant car il est indépendant du volume pulmonaire auquel il est mesuré [49] (Figure 5).

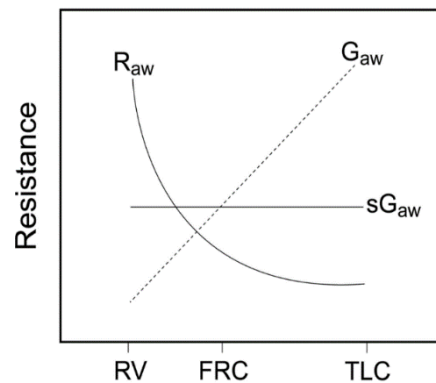


Figure 5. D'après Kaminsky, Respir. Care 2012. Représentation des paramètres de résistance des voies aériennes en fonction des volumes pulmonaires. RV : volume résiduel ; FRC : capacité résiduelle fonctionnelle ; TLC : capacité pulmonaire totale ; R_{aw} : résistance ; G_{aw} : conductance ; sG_{aw} : conductance spécifique.

Aspects cliniques :

sR_{aw} pourrait constituer un marqueur intéressant d'obstruction bronchique distale car il intègre la notion de distension thoracique (il dépend du VGT) [50]. C'est un index qui reste à peu près constant au cours de la croissance et dont la mesure ne nécessite pas de coopération, ce qui est un avantage dans le suivi pédiatrique [51]. L'analyse de la boucle servant au calcul de sR_{aw} montre souvent un aspect en « raquette » témoignant d'une absence de débit alors qu'il existe des modifications de pression, c'est-à-dire d'une limitation expiratoire de débit au repos. Les recommandations européennes propose R_{aw} plutôt comme un marqueur des voies aériennes

proximales [52]. Il a montré une meilleure corrélation avec la dyspnée que les grandeurs spirométriques classiques [53], mais reste peu utilisé chez l'adulte.

Les patients peuvent également présenter au repos une élévation de la CRF qui s'intègre dans le cadre d'une hyperinflation statique relative (VR/CPT augmenté) ou globale (CPT augmentée) [54]. L'expansion de la cage thoracique est un mécanisme adaptatif, notamment chez la femme [55]. L'hyperinflation statique évaluée en pléthysmographie constitue un bon indice prédictif de dyspnée et de handicap à l'exercice chez ces patients [56] [57] [58] (Figure 6).

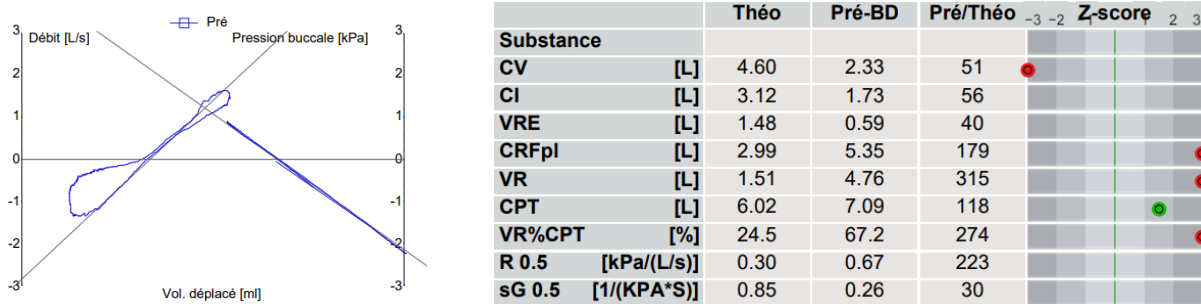


Figure 6. Mesure de sR_{aw} chez Monsieur C, 27 ans. Aspect caractéristique en « raquette » témoignant d'une limitation expiratoire de débit au repos. Faible pente du VGT faisant suspecter l'élévation de la CRF. Distension globale majeure (VR augmenté, VR/CPT augmenté, CPT à la limite supérieure de la norme). Augmentation importante de la résistance des voies aériennes $R_{0.5}$ (calculée à partir de la pente de la tangente passant par les points d'ordonnées +/- 0,5 L/s).

4.3. Mesure de la distribution des gaz

Bases théoriques

Le test de rinçage en cycle unique (single-breath washout) permet de mesurer l'hétérogénéité de distribution des gaz lors de la ventilation. Ce phénomène est retrouvé physiologiquement chez les sujets sains, mais il est exagéré au cours des pathologies respiratoires obstructives comme la mucoviscidose. Le test consiste à mesurer la fraction expirée d'un gaz (classiquement l'azote) après une inhalation d'oxygène pur depuis le VR jusqu'à la CPT. L'expirogramme se compose alors de quatre phases correspondant successivement à l'espace mort (phase I), au compartiment bronchique (II), alvéolaire (III), la dernière phase (IV) étant caractérisée par une réascension rapide du taux d'azote détecté. Les paramètres mesurés sont : la pente de la phase III (SIII), qui s'accroît en cas d'obstruction bronchique; le volume de fermeture (VF) qui correspond au volume depuis le début de la phase IV jusqu'à la fin de l'expiration ; la capacité de fermeture (VF+VR) [59] (Figure 7).

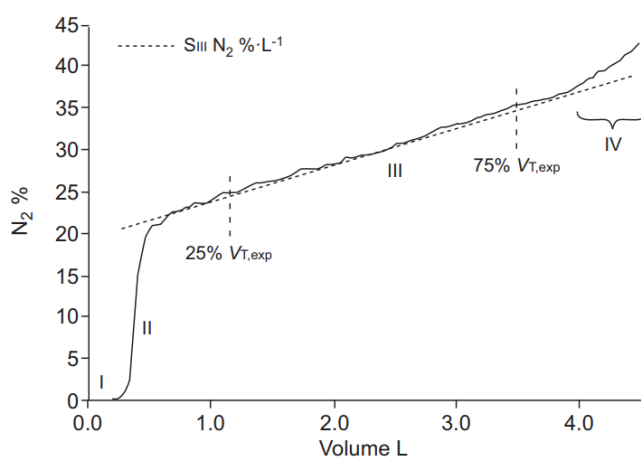


Figure 7. D'après réf. [59]. Fraction de gaz mesurée en fonction du volume expiré au cours d'un rinçage unique.

Le rinçage en cycle multiple (multiple-breath washout) est une méthode dérivée de ce test, permettant d'évaluer l'hétérogénéité de ventilation par le calcul de l'index de clairance pulmonaire ($ICP_{2,5}$). Le patient respire en ventilation courante jusqu'à ce que la concentration du gaz traceur dans l'air expiré soit égale à $1/40^{\text{ème}}$ (soit 2,5%) de la concentration initiale (Figure 3). L' ICP s'obtient en rapportant le volume net expiré cumulé, à la CRF. La CRF est elle-même calculée en divisant le volume net cumulé de gaz traceur expiré, par la différence de concentration fractionnaire de ce gaz en fin d'expiration courante entre le début et la fin du test. Elle est sous-estimée par cette méthode en cas de trouble ventilatoire obstructif et donc inférieure à la CRF pléthysmographique.

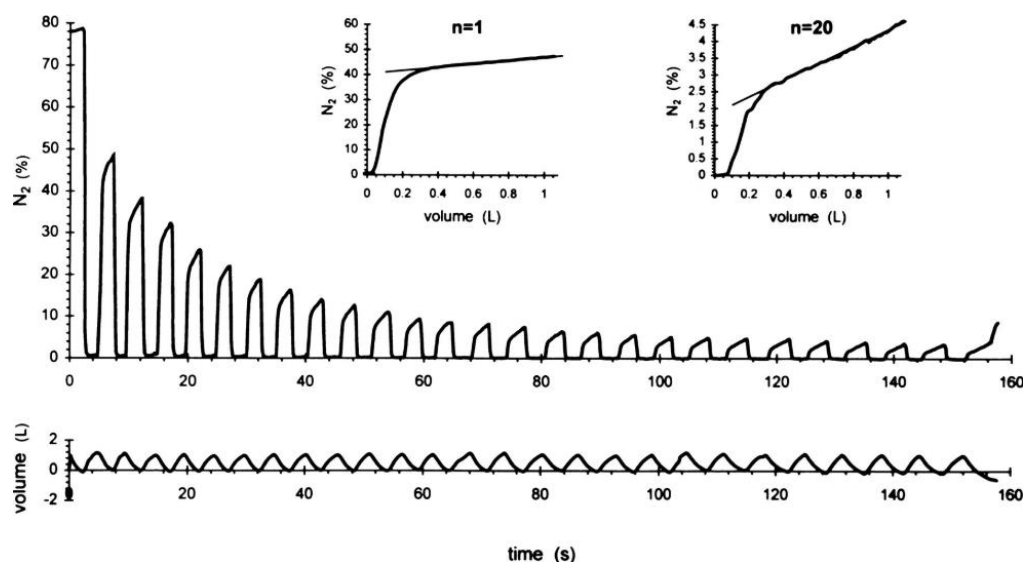


Figure 8. D'après réf. [60]. Fraction de gaz mesurée en fonction du temps au cours d'un rinçage multiple. Les deux encarts représentent la fraction de gaz mesurée en fonction du volume expiré lors de la première respiration ($n=1$, gauche) et lors de la 20ème respiration ($n=20$, droite).

Au cours d'un test de rinçage en cycle multiple, on observe chez tous les sujets une augmentation progressive de la pente de la phase III à chaque cycle ventilatoire. Cette augmentation est d'autant plus importante qu'il existe une obstruction bronchique, notamment au cours de la mucoviscidose chez l'enfant et l'adulte [61] (Figure 8). Deux indices supplémentaires ont ainsi été décrits pour décrire ce phénomène : S_{cond} et S_{acin} qui reflètent respectivement la contribution des voies aériennes de conduction et des acini à l'hétérogénéité de ventilation. Lorsqu'on représente les valeurs successives de pente de la phase III en fonction de la ventilation exprimée en turnovers (c'est-à-dire en volume expiré cumulé rapporté à la CRF), S_{cond} est la pente de la droite obtenue par régression linéaire entre 1,5 et 6 turnovers. S_{acin} est obtenu en soustrayant la part attribuable aux voies aériennes de conduction, à la valeur de la pente de la phase III lors de la première respiration. Cette part est calculée en multipliant S_{cond} par la valeur du turnover à la première respiration. [60] (Figure 9). D'autres paramètres appelés « moment ratios » ont été décrits : ils ont l'avantage de ne pas dépendre de la CRF et d'être moins sensibles aux effets d'une respiration irrégulière. Leur calcul et leur conceptualisation reste assez complexe [62].

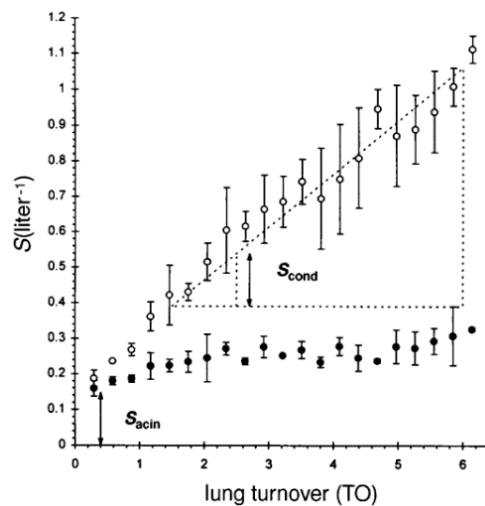


Figure 9. D'après réf [60]. Pente de la phase III exprimée en fonction de la ventilation cumulée rapportée à la CRF (« turnover »), en l'absence (cercles noirs) ou en présence (cercles blancs) d'une obstruction bronchique induite par l'histamine.

Aspects cliniques :

L'ICP semble un index prometteur dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose. Ses avantages sont une bonne sensibilité aux petites voies aériennes et une mesure en ventilation courante, sans nécessité de coopération importante [63]. Ainsi, la plupart des études ayant validé l'utilité de l'ICP dans la mucoviscidose sont pédiatriques. Des corrélations positives ont été démontrées avec le nombre d'exacerbations et les symptômes évalués par le CFQ-R [64], ainsi qu'avec l'inflammation bronchique [65]. En comparaison au VEMS, l'ICP est plus performant pour prédire [66] et détecter [67] [68] [69] la survenue de la maladie à un stade précoce ainsi que pour suivre son évolution [70]. Une étude suggère même l'apparition d'un LCI anormal avant toute anomalie scanographique [71]. Certains auteurs ont utilisé l'ICP pour évaluer efficacement la réponse à un traitement par nébulisations de sérum physiologique hypertonique [72] [73], DNase [74] et par modulateurs de CFTR avec une meilleure sensibilité que le VEMS [75] [76]. Les preuves s'accumulent donc pour soutenir l'utilisation de l'ICP comme critère de jugement dans les essais cliniques randomisés chez l'enfant [77]. Les études chez l'adulte sont moins nombreuses. L'ICP possède une aussi bonne reproductibilité que chez l'enfant [78] [79] ainsi que des corrélations significatives avec les données cliniques [80] et scanographiques [81]. L'analyse des indices S_{cond} et S_{acin} a permis de montrer que l'altération de la convection par les bronchectasies est un déterminant majeur de l'augmentation de l'ICP chez l'adulte [82] [83]. D'avantage d'études sont nécessaires pour préciser la place de cette technique dans la prise en charge des adultes atteints de mucoviscidose.

La mesure de l'ICP comporte néanmoins plusieurs limites qui empêchent son intégration dans la pratique clinique quotidienne. La principale concerne la durée du test, qui est d'autant plus importante qu'il existe un trouble ventilatoire obstructif sévère. Ainsi 18 minutes sont nécessaires en moyenne à la mesure de l'ICP chez l'enfant [84] : de nouveaux protocoles permettant de raccourcir la durée d'examen doivent être validés [85]. Ensuite, une méta-analyse récente vient nuancer la performance diagnostique de l'ICP dans l'évaluation de la réponse aux traitements. Dans cette étude, l'ICP est apparu moins performant que le VEMS pour détecter une amélioration de la fonction respiratoire après une exacerbation traitée par antibiothérapie intraveineuse [86].

4.4. Techniques d'oscillations forcées

Bases théoriques :

La technique des oscillations forcées consiste à superposer à la respiration courante des variations de pressions (P) induites par des ondes acoustiques. Les variations de débit aérien (V') ainsi engendrées sont mesurées, ce qui permet le calcul de l'impédance ($Z = P/V'$). Z peut être vue comme la faculté du système thoraco-pulmonaire à s'opposer au débit d'air circulant en son sein. En réalité, Z possède deux composantes distinctes qui peuvent être calculées séparément. La première est appelée résistance (R), elle est issue de l'ensemble des forces de friction (voies aériennes, tissu pulmonaire et cage thoracique). La seconde est appelée réactance (X) et dépend d'une part, des forces de rétraction élastique caractérisées par l'élastance (E) (inverse de la compliance) ; d'autre part de l'inertie du système thoraco-pulmonaire caractérisée par l'inertance (I) [87] [88] (Figure 10, gauche).

L'équation du mouvement thoraco-pulmonaire permet de mieux comprendre la relation entre les indices mesurés par la technique des oscillations forcées :

$$\Delta P = E.V + R.V' + I.V''$$

Dans cette équation, ΔP représente la différence de pression générée lors d'un effort respiratoire. Celle-ci permet l'entrée d'un certain volume d'air (V) à l'intérieur des poumons, avec un certain débit (V') et une certaine accélération (V''). Ces 3 paramètres dépendent respectivement de l'élastance (E), de la résistance (R) et de l'inertance (I) qui déterminent ensemble l'impédance Z ; E et I étant regroupés sous le terme de réactance (X).

D'un point de vue mathématique, Z est un nombre complexe exprimé avec une unité imaginaire j tel que : $Z = R + jX$, où R est la partie du signal en phase avec le débit ; X est la partie en décalage de phase avec le débit, elle est fonction de la fréquence d'oscillation (ω) ainsi que de E et I tel que : $X_\omega = \omega \cdot I - E/\omega$. [89] [90]

Les ondes acoustiques sont appliquées par un haut-parleur sur un spectre de fréquence (par exemple 5 à 20 Hz). Les ondes de basse fréquence (5 Hz) pénètrent profondément dans le thorax, explorant ainsi l'ensemble du système thoraco-pulmonaire et notamment les voies aériennes périphériques. Les ondes de haute fréquence (20 Hz) pénètrent peu dans le thorax, explorant plutôt les grosses voies aériennes (Figure 10, droite).

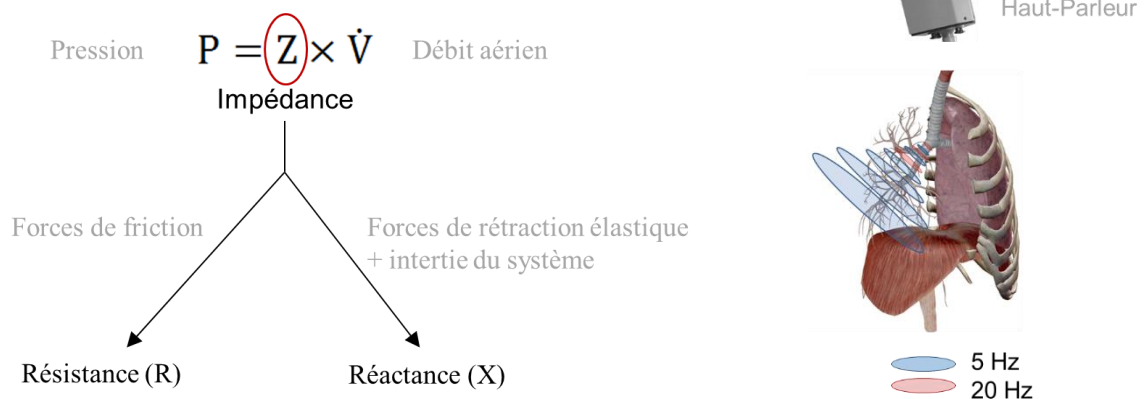


Figure 10. Gauche : principaux indices évalués par les oscillations forcées : impédance (Z) et ses deux composantes, résistance (R) et réactance (X). Droite : représentation de la progression des ondes de basses fréquences (bleu) ou hautes fréquences (rouge) à l'intérieur du thorax.

Les résultats de l'examen s'analysent en fonction de la fréquence des ondes acoustiques. La résistance à 5 Hz (R_5) correspond à la résistance de tout le système respiratoire, proximal et distal. La résistance à 20 Hz (R_{20}) reflète plutôt la partie proximale. La différence ($R_5 - R_{20}$) est donc considérée comme un marqueur des petites voies aériennes. A faible fréquence, la réactance X_5 est très largement déterminée par l'élastance qui est grandeur négative issue des propriétés du poumon profond. Pour cette raison, X_5 est aussi considérée comme un marqueur des petites voies aériennes. A l'inverse, à haute fréquence X sera déterminée essentiellement par l'inertance qui est une propriété des grosses voies aériennes (X devient alors positive car l'inertance est une grandeur positive). Deux autres paramètres appelés AX et $f_{rés}$ sont dérivés de la courbe de réactance [90] (Figure 11).

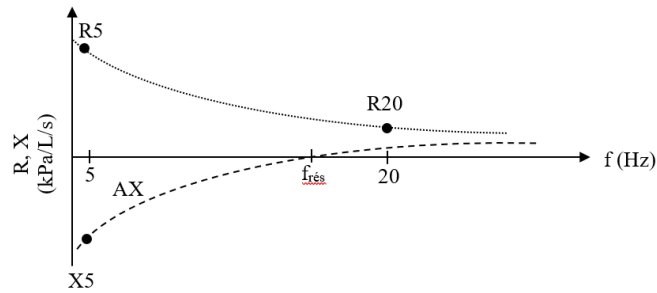


Figure 11. Spectres de résistance R (pointillés) et réactance X (tirets) observés en cas d'obstruction des petites voies aériennes. R5: résistance à 5 Hz ; R20 : résistance à 20 Hz; X5 : réactance à 5 Hz; frés : fréquence de résonance, pour laquelle X=0; AX : aire de la reactance (délimitée par la courbe de X et l'axe des abscisses entre 5 Hz et frés)

Les techniques d'oscillations forcées ont évoluées depuis la première description par Dubois en 1956 [91]. Les appareils classiques génèrent une ou plusieurs fréquences sinusoïdales de manière séquentielle, selon un procédé dit pseudo-aléatoire (« pseudo-random noise ») [92]. Plus récemment est apparue la méthode par oscillométrie d'impulsion (« impulse oscillometry » ou IOS) qui transmet un signal unique de forme rectangulaire, dont sont ensuite mathématiquement dérivées toutes les fréquences sur un spectre continu. Cette technique offre une meilleure résolution des mesures et réduit la durée du test [87] : les résultats obtenus peuvent différer entre ces deux méthodes [93] [94].

L'examen se déroule en position assise avec la tête et le dos bien droits, jambes décroisées. Le patient porte un pince-nez et respire normalement par l'embout buccal, les deux mains posées à plat sur les joues afin de limiter leur compliance. On demande au patient de respirer normalement en évitant de déglutir ou de fermer la glotte. Chaque mesure dure approximativement 30 secondes. Au moins trois mesures sont souhaitables pour obtenir un examen de bonne qualité [95]. La qualité est attestée par une valeur élevée d'une grandeur appelée « cohérence », qui correspond au niveau de corrélation entre débits et pressions. Pour certains auteurs, ce chiffre doit être supérieur à 0,8 et 0,9 respectivement à 5 et 20 Hz [96] mais une valeur supérieure à 0,6 semble adaptée à la pratique clinique [97].

Aspects cliniques

Cette technique évalue le système respiratoire au repos en ventilation courante, sans nécessité de coopération du patient, de manière rapide et non-invasive. Elle propose des indices sensibles aux petites voies aériennes. Pourtant à ce jour, seulement deux publications ont évalué la fonction respiratoire des adultes atteints de mucoviscidose en utilisant une technique d'oscillations forcées. La première a décrit une altération à la fois des paramètres de résistance et de réactance chez 27 patients en comparaison à des sujets contrôles. De bonnes corrélations ont été retrouvées avec les données

spirométriques (VEMS) et pléthysmographiques (VR/CPT). L'appareil, construit dans le laboratoire des auteurs, générant un signal de type pseudo-aléatoire [98]. La deuxième étude de Wallaert E. et coll. a évalué l'effet d'une séance de kinésithérapie de drainage autogène sur la mécanique respiratoire à l'aide d'un appareil commercialisé, utilisé en mode multi-fréquence (5, 11 et 19 Hz). Les auteurs ont montré une diminution significative des résistances proximales après la séance, corrélant bien avec une amélioration du VEMS. Ce type de séance est réputée pour favoriser le drainage des petites voies aériennes, mais aucun effet sur les résistances périphériques n'a été mis en évidence. Toutefois une amélioration significative sur X5 était constatée [99]. A ce jour aucune publication scientifique n'a utilisé un dispositif d'oscillométrie d'impulsion pour évaluer la fonction respiratoire d'adultes atteints de mucoviscidose.

Les autres études évaluant l'intérêt des oscillations forcées dans la mucoviscidose sont pédiatriques. La technique montre des anomalies chez les patients symptomatiques durant la petite enfance [100]. Il a été démontré une bonne sensibilité pour détecter la maladie à un stade précoce, définie par la présence d'une inflammation bronchique dans le lavage broncho-alvéolaire [101]. Des améliorations significatives des paramètres d'oscillations forcées ont pu être mesurées après traitement d'une exacerbation bronchique [102]. La technique a également été utilisée avec succès pour évaluer les modifications de la mécanique respiratoire après bronchodilatation [103] et au cours d'une anesthésie générale [104]. D'autres études suggèrent un intérêt moindre que la pléthysmographie [105] ou la spirométrie [106][107][108] dans la prise en charge de ces patients.

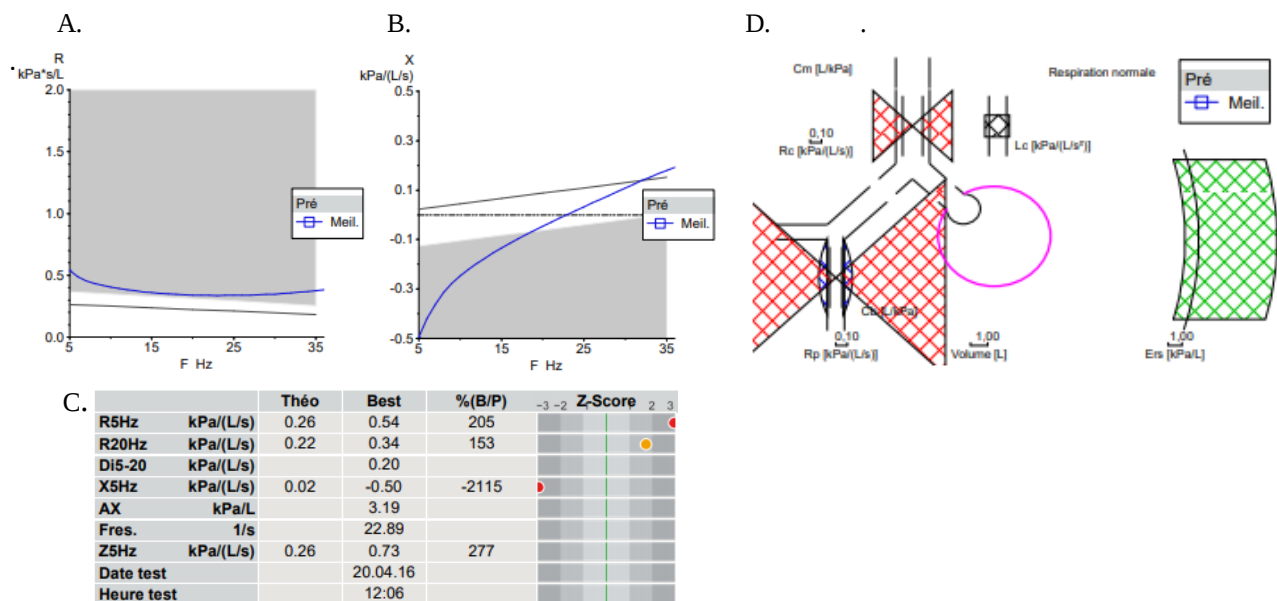


Figure 12 : Résultats IOS chez Monsieur C., 27 ans. A : Elévation des résistances totales (R5) et élévation des résistances proximales (R20). La discrète concavité de la courbe témoin évoquant une atteinte distale prédominante. B : effondrement de la réactance confortant l'atteinte des petites voies aériennes. C : Les valeurs obtenues confirment l'analyse des spectres. D : représentation des résistances dans l'arbre trachéobronchique (triangles rouge) et de l'élastance qui est augmentée (bande verte). Ces paramètres sont estimés par modélisation électrique du système respiratoire selon le modèle de Mead à 7 composants [109]

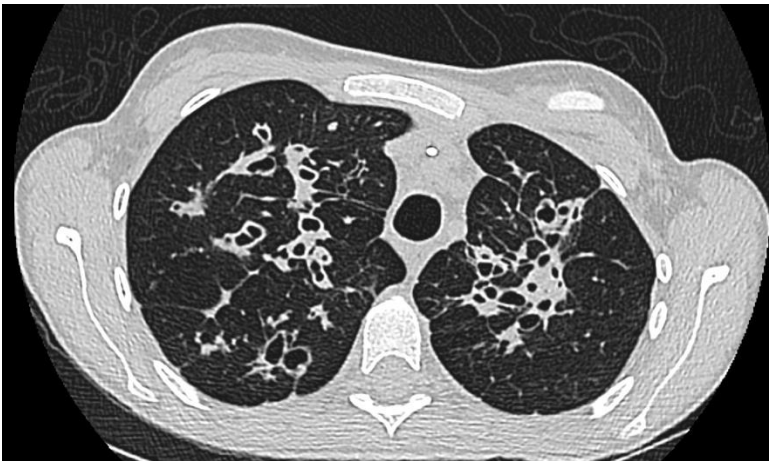
4.5. Remarques sur l'utilisation des valeurs de référence

L'utilisation d'une valeur fixe du rapport VEMS/CVF à 0,7 pour définir le trouble ventilatoire obstructif est controversée. En effet, cette définition proposée par le comité GOLD conduit à surestimer l'obstruction chez les sujets âgés et à la sous-estimer chez les sujets jeunes [110]. Ceci s'explique notamment par le fait que ce rapport n'est pas constant au cours de la vie mais diminue. De même, l'expression des résultats en pourcentage de la valeur prédite est une source potentielle d'erreur. Lorsque l'on considère comme anormal un VEMS inférieur à 80% des valeurs prédites, les sujets petits et âgés non obstructifs sont surreprésentés au détriment des sujets jeunes, grands et obstructifs. Il semble préférable d'utiliser une définition statistique qui considère comme anormale une valeur inférieure au 5^{ème} percentile, soit avec un z-score < -1,64. La limite supérieure de la norme (pour les résistances bronchiques par exemple) peut être définie par un z-score > 1,64. Cet indice est obtenu en calculant la différence entre la valeur observée (y) et prédite (Y), divisée par l'écart-type résiduel (ETR) autour de la valeur moyenne prédite : $z\text{-score} = (y - Y) / \text{ETR}$ [111]. A la différence du pourcentage de la valeur prédite, le z-score est indépendant de l'âge, du sexe, de la taille et de l'ethnie. Il permet également de comparer des grandeurs entre elles lorsqu'elles sont issues de tests différents. S'agissant des normes spirométriques, il est recommandé d'utiliser les équations GLI 2012 qui sont valable de l'enfance jusqu'à un âge avancé [112]. Ces équations permettent d'éviter la discontinuité observée auparavant, lors du passage de normes pédiatriques aux normes adultes [113].

4.6. Intérêt de l'IOS : à propos de deux patients

Nous rapportons le cas d'un premier patient, âgé de 28 ans, homozygote Phe508del. Il se plaint d'une toux importante et d'une dyspnée mMRC=1 lors de la première visite, avec un VEMS à 31% des valeurs prédites. Son scanner initial est présenté dans la Figure 13A, on retrouve un syndrome bronchique important avec des bronchectasies bilatérales à prédominance péri-hilaire et dans les lobes supérieurs. Ce patient rapporte une aggravation progressive de ses symptômes, en lien avec des exacerbations répétées. Il a bénéficié d'un suivi par spirométrie et IOS. Comme illustré dans la Figure 13B, l'utilisation du z-score permet de comparer l'évolution au cours du temps de 2 grandeurs issues de test différents, en l'occurrence X5 et le VEMS. La pente du déclin est clairement plus importante avec X5 : l'aggravation fonctionnelle est plus franche. De manière cohérente, les résistances totales augmentent progressivement, toutefois dans une moindre mesure. Tandis que le VEMS reste globalement stable au cours du suivi en raison d'un « effet plancher » lié à des valeurs très faibles (notamment entre 18 et 36 semaines), X5 continue de décroître tandis que le patient continue de se dégrader cliniquement. Ainsi X5 apporte des informations précieuses à travers un examen rapide, très simple et mieux toléré que la spirométrie, l'expiration forcée générant chez ce patient une toux incoercible.

A.



B.

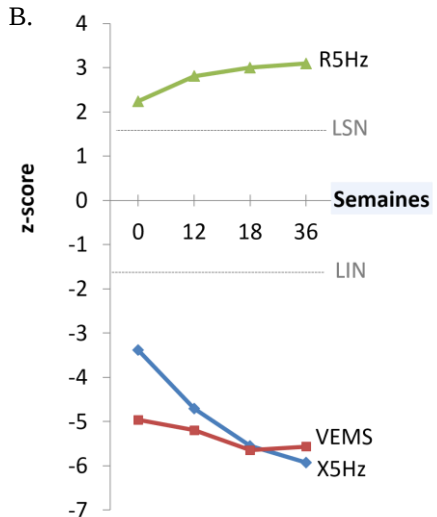


Figure 13. A : Scanner thoracique du patient 1 montrant un syndrome bronchique majeur avec bronchectasies centrales et impactions mucoïdes. B : Comparaison des différents indices EFR en utilisant l'expression sous forme de z-score. Plus fort déclin de X5 en comparaison au VEMS qui subit un « effet plancher ».

Une autre patiente de 29 ans homozygote Phe508del est transplantée bipulmonaire depuis 3 ans. La greffe s'est compliquée d'un trouble ventilatoire obstructif persistant d'aggravation progressive, faisant suspecter un syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) conforté par l'imagerie, mais la patiente présentait aussi des sténoses modérées des sutures bronchiques pouvant expliquer l'obstruction. La mesure de la fonction respiratoire par IOS retrouve une courbe concave témoignant de la fréquence-dépendance de la résistance du système respiratoire, avec une élévation des résistances totales (R5) sans augmentation des résistances proximales (R20). Ce profil est caractéristique d'une élévation isolée des résistances périphériques. L'implication majeure des petites voies aériennes est confirmée par une négativation importante de la réactance X5 (avec augmentation de l'aire sous la courbe AX et décalage de la fréquence de résonance $F_{rés}$ vers la droite), plaidant pour un retentissement fonctionnel prédominant de la BOS sans impact significatif des sténoses bronchiques proximales en ventilation courante. Même si des études structure-fonction sont nécessaire pour valider réellement cette observation, cet exemple illustre bien le potentiel de l'IOS dans la distinction de niveaux lésionnels au cours des atteintes respiratoires complexes (Figure 14).

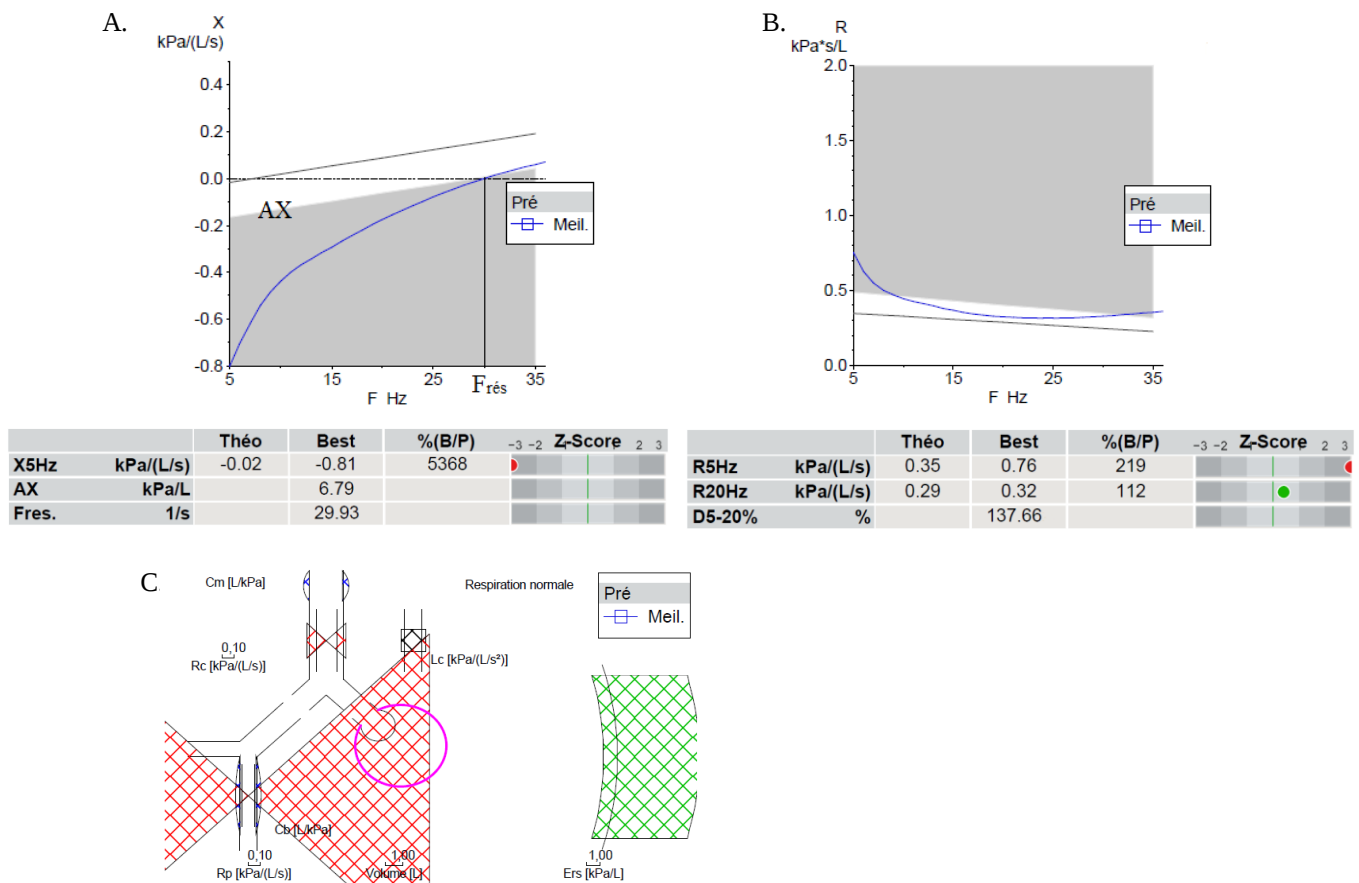


Figure 14. A : spectre de réactance montrant une négativation profonde de X5 ; augmentation de AX et $F_{rés}$. B : spectre de résistance montrant une franche concavité de la courbe avec élévation de R5 et R20 normale, en faveur d'une atteinte exclusive des petites voies aériennes. C : représentation des résistances bronchiques (triangles rouge) et de l'élastance (bande verte) après modélisation selon Mead [109]

5. Article : « Clinical relevance of lung reactance in adults with cystic fibrosis »

5.1. Abbreviations

AX: reactance curve area

BMI: body mass index

FEV1: forced expiratory volume in one second

Fres: resonant frequency

IOS: impulse oscillometry

R5: resistance at 5 hertz (Hz) (low-frequency resistance)

R20: resistance at 20 hertz (Hz) (high-frequency resistance)

SD: standard deviation

Q1: first quartile

Q3: third quartile

X5: reactance at 5 hertz (Hz) (low-frequency reactance)

Z5: impedance at 5 hertz (Hz) (low-frequency impedance)

5.2. Abstract

Background: Half of the patients with cystic fibrosis (CF) are adults nowadays. Alteration of their lung mechanics has been poorly investigated. Using an impulse oscillometry system (IOS), we aim to characterize the impedance parameters of these patients and in order to assess their clinical relevance.

Methods: IOS measurements were performed before spirometry to consecutive non-transplanted CF adults with a one-year longitudinal follow-up. Correlation with relevant clinical data was assessed.

Results: 90 patients were included (mean age 29 years, FEV1=56% predicted). Overall, the major anomaly that we found was a profound alteration of X5 (z-score median value = -2.7; first quartile = -5.4). Moderate elevation of R5 was also observed, whereas R20 was within the normal range. Good correlations were observed between X5 and FEV1 ($\rho=0.81$, $p<10^{-3}$), mMRC dyspnea scale ($\rho=-0.57$, $p<10^{-3}$), severity of bacterial colonization ($\rho=-0.55$, $p<10^{-3}$) and number of exacerbations ($\rho=-0.57$, $p<10^{-3}$). Among patients with FEV1 less than 30% predicted, only X5 was able to discriminate those who underwent lung transplantation during the following year ($p=0.04$).

Conclusions: Advanced CF in adulthood leads to a marked decrease in X5. This parameter has clinical relevance and can be routinely assessed using IOS, especially in the context of severe lung function impairment. More studies are needed to validate X5 as a new diagnostic and prognostic index for adults with CF.

Key words: impulse oscillometry, forced oscillation technique, cystic fibrosis, reactance, resistance, lung transplantation

5.3. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disorder that impairs the activity of the CFTR protein, which is involved in membrane anion transport. The small amount of chloride excreted by the airway epithelium causes dehydration of secretions, mucus hyperviscosity and collapse of mucociliary clearance that promotes bacterial growth [114]. Respiratory phenotype combines variously bronchiectasis, bronchial wall thickening, air trapping, mucoid impactions, emphysema and perfusion disorders [115].

The involvement of the pulmonary system still remains the leading cause of morbidity and mortality among patients with CF [116]: investigating the changes in their respiratory function is essential, both for diagnosis and prognosis evaluation. The measurement of forced expiratory volume in one second (FEV1) by forced spirometry is pivotal to guide the decision of lung transplantation, as recommended by the international consensus [29]. The required maneuver to measure FEV1 is a forced expiration that, by nature, stresses the airways to optimize the diagnosis and severity of the obstructive ventilatory disorder. However, the validation criteria are somewhat difficult to achieve in the more severe patients, with some contraindications in patients at risk of hemoptysis or pneumothorax. Furthermore, FEV1 is viewed as a poor reflection of the small airways function [117] and has nowadays a low rate of annual decline [118], which limits its ability to detect an improvement after any therapeutic intervention. As mentioned by other authors, new physiological outcomes are needed for CF trials [119].

Impulse oscillometry (IOS) has the potential to overcome some of the limitations identified with spirometry [120]. It explores the respiratory system at a mechanically neutral position during quiet breathing through a unique, fast and noninvasive method based on the forced oscillation technique (FOT), with minimal cooperation of the patient and no physical effort [121]. By analyzing the flow resulting from external pressure pulses, it allows calculation of the respiratory system impedance (Z) and its two components termed resistance (R) and reactance (X). Importantly, peripheral lung ventilation can be assessed using low-frequency pulses (5Hz), thus providing high sensitivity to changes in small airways [122] [123]. Whereas half of the patients with CF are adults nowadays [116], studies evaluating IOS in this specific population are lacking. In the present study, we hypothesized that IOS parameters are prone to detect respiratory mechanic changes that are clinically relevant in adults with CF.

5.4. Material and methods

5.4.1. *Patients and study design*

Impulse oscillometry measurements were systematically performed before spirometry from January to July 2016 in our adult CF center, during a usual medical follow-up except for patients who have received lung transplantation. The analyzed data were collected at inclusion or after a one-year longitudinal follow-up when indicated.

Dyspnea was evaluated using mMRC scale; other data were obtained from computerized medical records (MucoDoméos®). The severity of bacterial colonization was based on the type of bacteria found on sputum analyses (at least two in a minimum of one-month interval during the past 12 months), thus defining 4 classes of increasing severity regarding bacterial virulence and antibiotic resistance (see supplementary Table E1 for details). In case of several germs belonging to different classes, the highest class was retained. Some patients could not be classified (e.g., only one positive sputum in the last 12 months).

Through a retrospective analysis of longitudinal data, the number of exacerbations within three months was determined. According to other studies [124] [125], we classed a physician-defined requirement to treat with new antibiotic therapy as a pulmonary exacerbation. The occurrence of death or lung transplantation was also determined one year after inclusion.

5.4.2. *Ethics – confidentiality*

According to the Declaration of Helsinki, all patients provided informed consent to undergo study procedures, which were approved by the Institutional Review Board of SPLF, the French Speaking Respiratory Medicine Society (CEPRO 2016-036). Functional and clinical characteristics were recorded in a database that was the subject of a declaration to the Commission of Data processing and Freedoms (CIL 2016-007). All data were anonymous.

5.4.3. *Pulmonary function tests*

A Masterscreen-IOS device (Erich Jaeger, CareFusionHoechberg, Germany) was used to assess impedance at 5Hz (Z5), resistance at 5Hz and 20Hz (R5 and R20), reactance at 5Hz (X5), resonant frequency (Fres) and reactance curve area (AX), with respect to recommended methodology [126]. A test was valid if coherence value was greater than or equal to 0.6 at 5Hz, a threshold previously approved for clinical purpose [127]. A closed circuit spirometer (Jaeger, MasterLab, Germany) was used to measure FEV1 according to the ATS/ERS guidelines [128].

5.4.4. Data expression and statistical analysis

Z-score expression was used rather than percentage of predicted value as recommended, in order to limit bias when comparing different lung function outcomes [129] [130]. By definition, z-score values inferior to -1.64 (when considering X5 and FEV1) or superior to 1.64 (when considering R5 and R20) were outside the normal range. IOS and spirometry reference values and z-scores were calculated using prediction equations from Oostveen et al. [131] and the Global Lung Initiative [112], respectively. Parameters that had not adequate z-score calculation formulas available were exclusively expressed as raw data.

Distributions of variables were represented as boxplots: each box is formed by the 25th and 75th percentile; the horizontal line inside corresponds to the median and the cross to the mean; the whiskers define the upper and lower adjacent values (i.e. last values in the interval of $\pm 1.5 \times$ interquartile range); empty circles indicate outside values.

The association between variables was tested using Spearman rank correlation (ρ). A one-sample t-test was used to assess the difference between mean z-scores and limit of normal values. Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test was used to compare mean z-scores between two groups or more than two groups, respectively. Analysis was completed by Dunn's test with Bonferroni correction when multiple pairs comparisons were indicated. Statistical analysis was performed using SPSS software version 19.0 (IL, USA). A p-value below 0.05 was considered as significant.

5.5. Results

5.5.1. Demographic characteristics and functional outcomes

90 patients were included in the study. As shown in Table 1, there was a predominance of males (57%), with a mean age of 29 years. Phe508del mutation was found in 81% of patients. Mean FEV1 was equal to 56.4% predicted (± 24.7) and 14 patients had a FEV1 below 30% predicted.

Total	n=90
Female, n (%)	39 (43)
Male, n (%)	51 (57)
Mean age, years (SD)	29.0 (8.4)
Mean body mass index, kg/m ² (SD)	20.7 (3.1)
Homozygotes Phe508del, n (%)	44 (49)
Heterozygotes Phe508del, n (%)	29 (32)
Mean FEV1, L (SD)	2.1 (1.1)
Mean FEV1, % predicted (SD)	56.4 (24.7)
Mean FEV1, z-score (SD)	-3.4 (1.9)

Table 1. Demographic and functional characteristics at inclusion. SD: standard deviation.

Figure 1 shows the distribution of functional variables. Among IOS parameters, X5 was the most altered with a mean z-score value equal to -3.35 (significantly inferior to the lower limit of normal, $p < 10^{-3}$). 25% of patients had a X5 z-score value below -5.39 with a minimum value of -10.44. R5 was altered in a less extent, with a mean z-score equal to 2.14 (significantly superior to upper limit of normal, $p < 10^{-2}$), whereas mean R20 z-score was normal. Overall, 64 patients (71%) had at least one abnormal IOS z-score.

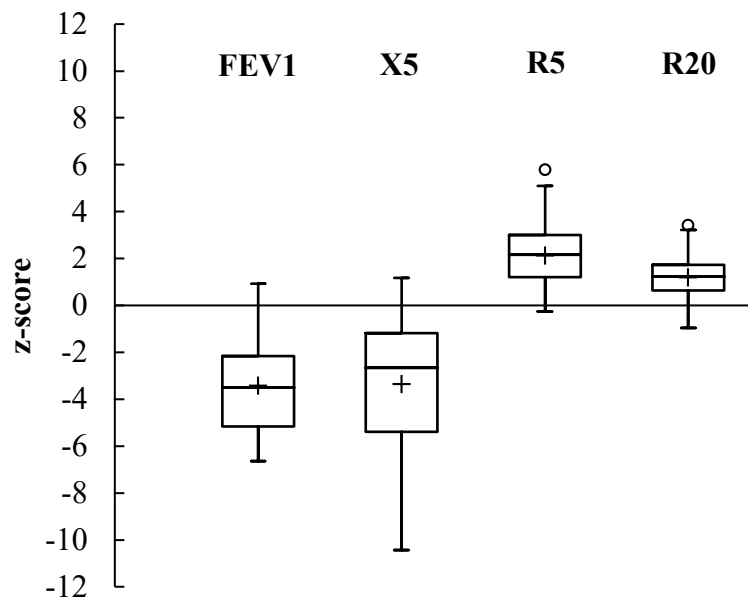


Figure 1. Z-score values distribution of functional variables.

5.5.2. Correlation between IOS, spirometry and clinical data

To further investigate the clinical value of the fall in X5 that we observed, we evaluated X5 correlation with relevant clinical data. As shown in Table 2, X5 best correlated with FEV1, notably when raw values were considered ($\rho = 0.87$, $p < 10^{-3}$, see scatter plot in Figure 2). X5 also had good correlation with mMRC dyspnea scale ($\rho = -0.57$, $p < 10^{-3}$). Mean values of X5 were significantly different between groups based on that scale (Figure 3). 95% of patients experiencing serious dyspnea (mMRC scale ≥ 2) had an abnormal value of X5.

	FEV1 (z-score)	Dyspnea (mMRC)	Bacterial colonization	Exacerbations
FEV1 (z-score)	1.00**	-0.56**	-0.47**	-0.58**
X5 (z-score)	0.81**	-0.57**	-0.55**	-0.57**
R5 (z-score)	-0.73**	0.61**	0.41**	0.55**
R20 (z-score)	-0.28*	0.42**	0.07	0.21*

Table 2. Correlations between clinical and functional data expressed as z-scores (Spearman coefficient). Bacterial colonization was evaluated using a score of increasing severity detailed in supplementary Table E1; ** $p < 10^{-3}$; * $p < 0.05$

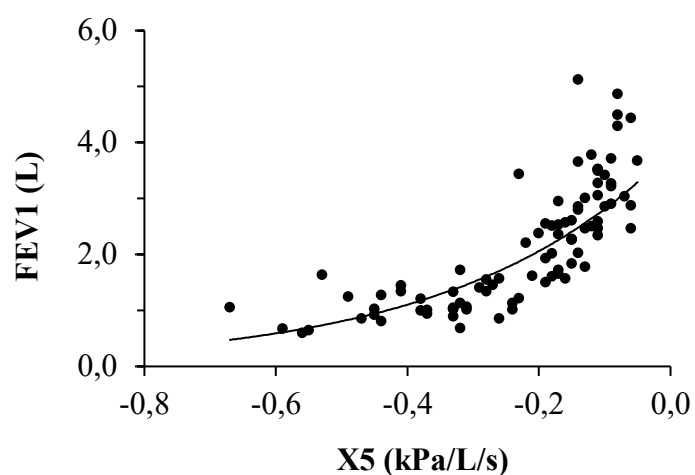


Figure 2. Correlation between raw values of FEV1 and X5 ($\rho=0.87$).

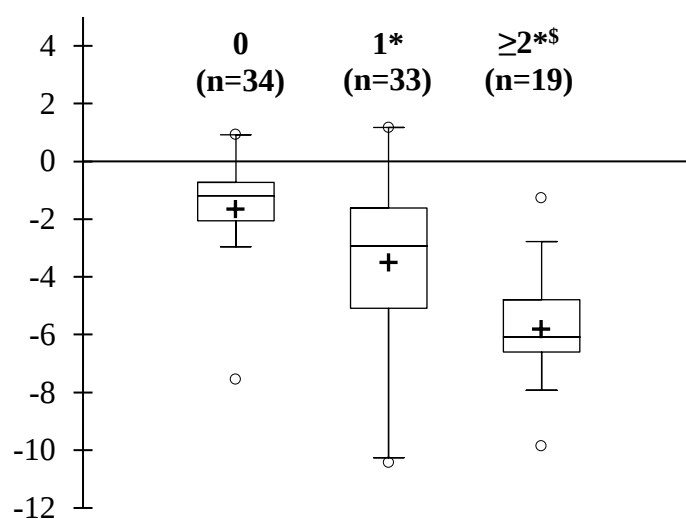


Figure 3. X5 z-score association with mMRC dyspnea scale. *significant difference when compared to mean value of mMRC=0, using Bonferroni correction; \$significant difference when compared to mean value of mMRC=1, using Bonferroni correction.

In this study, 66 patients (73%) met the criteria of a bacterial severity class, which was best associated with X5 ($\rho=-0.55$, $p<10^{-3}$): X5 mean value of class 3 was significantly different from other groups (Figure 4). We found X5 closely related to the number of exacerbations during the following three months (Figure 5).

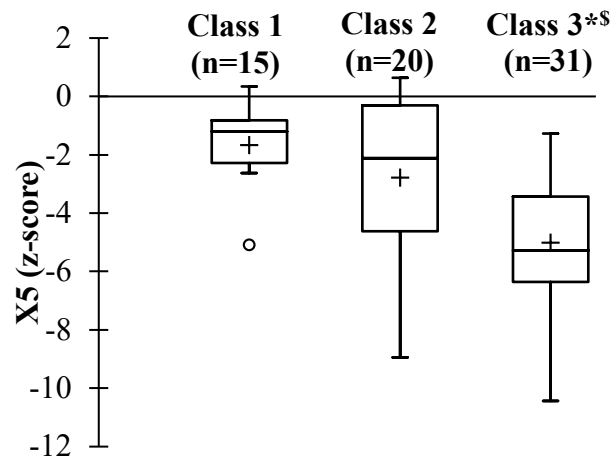


Figure 4. X5 z-score association with bacterial colonization severity. *significant difference when compared to mean value of Class 1, using Bonferroni correction; §significant difference when compared to mean value of Class 2, using Bonferroni correction.

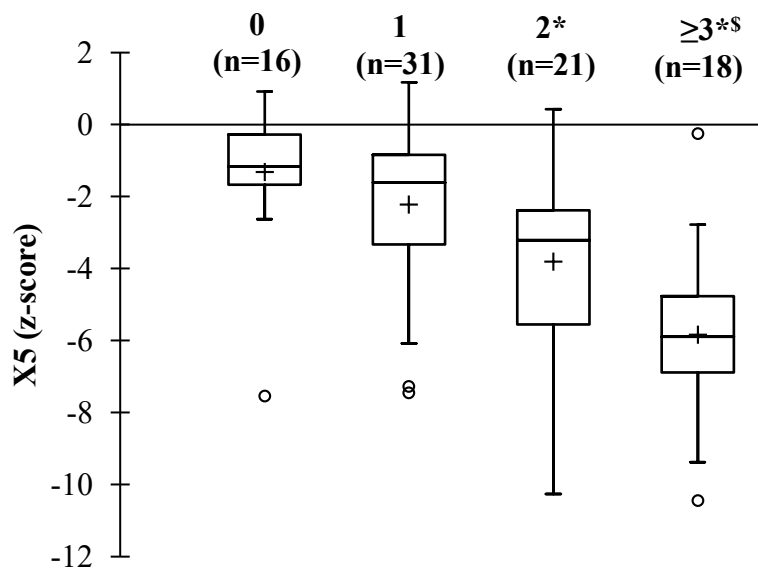


Figure 5. X5 z-score association with the number of exacerbations within 3 months. *significant difference when compared to mean value of 0 exacerbation, using Bonferroni correction; §significant difference when compared to mean value of 1 exacerbation, using Bonferroni correction.

5.5.3. Prognosis value of IOS in patients with low FEV1

Regarding the asymptotic values of FEV1 when expressed as a function of X5, we finally aimed to assess the prognostic significance of X5 at low FEV1 by checking the occurrence of death or lung transplantation in patients with less than 30% FEV1. 7 patients underwent lung transplantation within one year after inclusion. At inclusion, this subgroup tended to report higher dyspnea ($p=0.06$) and presented significantly lower X5 values ($p=0.04$) without any other significantly different characteristic. The other 7 patients were alive without lung transplantation (Figure 6).

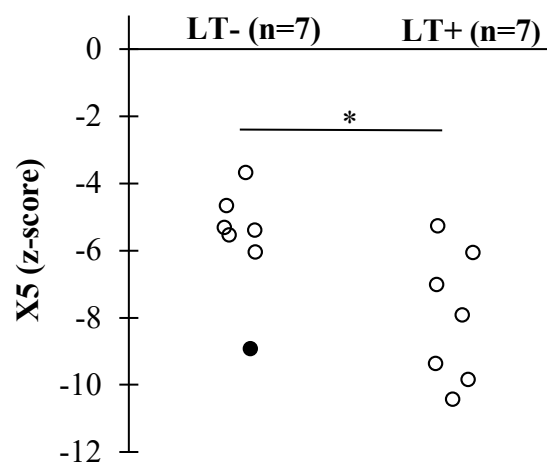


Figure 6. X5 z-scores of patients with less than 30% predicted FEV1. LT-: patients who have not received lung transplantation one year after inclusion; LT+: patients who have received lung transplantation one year after inclusion; Closed circle: patient who refused lung transplantation; $*p<0.05$.

5.6. Discussion

To our knowledge, this study is the first to use IOS to describe pulmonary function of adults with CF. In this study, we demonstrated that lung function alteration of adults with CF involves a major decrease of X5 and an increase of R5 in a less extent. We also pointed out the clinical relevance of these parameters, highlighting X5 as a promising index to improve the management of patients with severe respiratory function impairment.

The main interest of IOS lies in the fact that it requires only tidal breathing and minimal cooperation. Moreover, it provides information about resistive and reactive properties of the respiratory system that cannot be assessed with traditional pulmonary function tests. Reactance at low frequency (X5) showed strong correlation with FEV1. Conversely, in children with CF [132] as well as in adults with COPD [133] X5 correlated poorly with FEV1, consistent with the idea that they mirror different compartments (small and large airways, respectively). Our results may suggest that deep lung structures participate in FEV1 generation in a more significant proportion in adults with CF. This could be explained by the extensive spirometry training of this specific population, which improves FEV1 sensitivity as compared to children or elderly patients. It also suggests that elastance (which refers to the elastic properties of lung periphery assessed by X5) is an important determinant of FEV1 in adults with CF. However, morphometric studies with structure-function analysis are needed to validate this hypothesis.

In addition to this strong association, the scatter plots remarkably revealed asymptotic FEV1 that corresponds to a previously described “floor effect”. It allows IOS to identify different functional phenotypes among patients with similar and low FEV1. To evaluate the prognosis meaning of those different phenotypes, we checked the occurrence of lung transplantation in patients with FEV1 below 30%: significantly lower values of X5 were observed at inclusion when lung transplantation occurred during the following year. A FEV1 threshold of 30% has been chosen because guidelines identify these patients as potential candidates for lung transplantation [134]. Several limits of this prognosis investigation should be recognized. First, only 14 patients were concerned, due to a relatively small number of patients included in our monocentric study; second, it was a retrospective analysis involving patients who may have different clinical status regarding disease stability; third, one patient refused lung transplantation, which can introduce a bias of classification. On the other hand, the occurrence of lung transplantation in this patient would have reinforced our conclusion since he had a very low X5 value. It should also be noted that eligibility to lung transplantation was defined according to criteria from international guidelines: IOS indices were not considered to take that decision, which avoids misinterpretation of results.

X5 had also good negative correlations with the number of antibiotic courses received during the following three months, dyspnea grade and bacterial colonization severity. Taken together, our results emphasize the relevance of X5 as a new diagnosis and prognosis index, especially in cases of severe respiratory function impairment. The low values of X5 that we observed may be related to hyperinflation and emphysema, as previously described in COPD [135]. Higher number of bronchiectasis with cystic shape is also known to be associated with decreased X5 values in adults with non CF bronchiectasis [136]. Moreover, fibrosis is a common feature of CF lung parenchyma injury that can impact X5 in the same way, as previously described in idiopathic pulmonary fibrosis [137].

Resistance at low-frequency (R5) was altered in a less extend, but was significantly associated with all clinical data. R5 reflects the frictional forces of the whole respiratory system including lung periphery, whereas R20 reflects mainly the largest airways. Overall, R20 values were normal and poorly relevant, in line with a morphometric study showing that CF bronchial obstruction starts only from generation 6 to the terminal bronchioles [138].

One previous study has reported alteration of both resistive and reactive parameters among 27 CF adults, using a pseudo-random noise (PRN) forced oscillation system built in author's laboratory [139]. Here, we used a commercially-available device that applies mixed frequency rectangular impulses, thus improving time-resolution of measurements [140]. Due to differences in signal processing and data output, comparison of parameters derived from those two procedures may not be appropriate [93] [94]. Recently another study evaluated the effect of a single autogenic drainage session on ventilatory mechanics in adults with CF. They used a FOT device in a multi-frequency mode (5, 11 and 19Hz). No effect on peripheral resistance was found, but a significant improvement in inspiratory X5 was observed [141]. Other studies evaluating FOT or IOS in CF focused on pediatric population: it showed sensitivity to detect early lung disease, as defined by the presence of inflammation in bronchoalveolar lavage fluid [142]. It could also differentiate symptomatic from asymptomatic patients during early childhood [100] and detect significant changes after treatment for respiratory tract exacerbation [102]. It proved useful in the assessment of respiratory mechanic changes after bronchodilation [103], as well as during general anesthesia [104]. In another study, FOT was less relevant than plethysmography [105] or spirometry [107] [108] to assess lung function of children with CF.

Lung Clearance Index (LCI) is another physiological test that has been used this last decade. Its interest in clinical practice still remains to be confirmed [143]. The duration of the test indeed represents a limit, especially in patients with more severe obstructive disorders such as CF adults.

However, recent data suggest that LCI has good metrologic properties and could be used as a surrogate outcome in future CF clinical trials [144]. Studies are needed to confront the relevance of LCI and IOS parameters as new prognostic markers in adults with CF.

In conclusion, our study provides new information about lung function alteration in adults with CF. IOS is a simple, fast and noninvasive technique that could improve the prognosis evaluation of CF adults with severe respiratory function impairment. X5 may be a new relevant physiological endpoint for CF trials.

5.7. Acknowledgements

The authors acknowledge the patients who participated and the allied respiratory professionals Marie-Odile Ardoix, Nelly Bredoux and Gaëlle Camara. They also wish to thank Aurélie Le Thuaut for her statistical expertise.

5.8. Conflict of interest statement

No potential conflict of interest relevant to this article was reported by the authors.

5.9. Supplementary data

Class	Bacteria
1	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus</i> , meticillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Inquilinus lmoosus</i> , <i>Ralstonia mannitolilytica</i> , <i>Nocardia</i> spp.
2	Multi-sensitive <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3	Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Pandorea</i> spp., ESBL-producing <i>Enterobacter</i>
4	<i>Burkholderia cepacia</i>

Table E1. Classification of bacterial colonization severity. The classification was based on at least two positive sputum obtained at one-month interval during the past 12 months. In case of several germs belonging to different classes, the highest class was retained. Patients who could not fall within this definition were not classified.

6. Conclusion - Perspectives

L'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose est complexe, multifactorielle et reste une cause majeure de morbi-mortalité. Si le VEMS est un indice pronostique indiscutable qu'il faut surveiller, il présente plusieurs limites justifiant l'utilisation complémentaire d'autres outils. Dans ce travail, un intérêt particulier a été porté à l'oscillométrie d'impulsion (IOS). Cette technique offre des mesures pertinentes cliniquement : nous montrons que la réactance X5 est corrélée à la dyspnée, aux nombres d'exacerbations et à des indices de sévérité de la maladie (VEMS, colonisation bactérienne). Plusieurs perspectives peuvent ainsi être dégagées. D'abord, des profils IOS très différents ont été identifiés parmi les patients ayant un VEMS similaire et effondré (~30% préd). On peut supposer qu'à VEMS égal, le pronostic d'un patient ayant une altération plus profonde de X5 soit moins favorable. Dans ce cas, ce paramètre pourrait aider à mieux sélectionner les patients justifiant une transplantation pulmonaire urgente. Ensuite, il serait intéressant d'évaluer l'intérêt de l'IOS dans la détection des rejets aigus après transplantation pulmonaire. En effet, cet examen est très sensible aux modifications des petites voies aériennes et peut être facilement réalisé en post-opératoire précoce, contrairement au VEMS. Enfin, le déclin des variables IOS chez les adultes atteints de mucoviscidose reste à préciser. D'une part, car X5 a le potentiel de palier à « l'effet plancher » observé avec le VEMS ; d'autre part, car cet indice pourrait également détecter plus précocement les syndromes de bronchiolite oblitérante en raison de sa meilleure sensibilité aux modifications du poumon profond. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

7. Bibliographie

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016;388:2519–31.
2. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372:351–62.
3. Reix P, Matecki S, Fayon M. [Early lung disease in infants with cystic fibrosis. Diagnostic tools and possible therapeutic pathways]. *Rev Mal Respir*. 2016;33:102–16.
4. Trezise AE, Chambers JA, Wardle CJ, Gould S, Harris A. Expression of the cystic fibrosis gene in human foetal tissues. *Hum Mol Genet*. 1993;2:213–8.
5. 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*. 2013;188:1434–41.
6. Ratjen F. Cystic fibrosis: the role of the small airways. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25:261–4.
7. Tomashefski JF, Konstan MW, Bruce MC, Abramowsky CR. The pathologic characteristics of interstitial pneumonia cystic fibrosis. A retrospective autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 1989;91:522–30.
8. 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*. 1995;151:1075–82.
9. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:918–51.
10. Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206:448–54.
11. Wielpütz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor H-U, et al. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PLoS ONE*. 2013;8:e73142.
12. Wielpütz MO, Mall MA. Imaging modalities in cystic fibrosis: emerging role of MRI. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:609–16.
13. Altes TA, Eichinger M, Puderbach M. Magnetic resonance imaging of the lung in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:321–7.
14. McMahon CJ, Dodd JD, Hill C, Woodhouse N, Wild JM, Fischele S, et al. Hyperpolarized ³helium magnetic resonance ventilation imaging of the lung in cystic fibrosis: comparison with high resolution CT and spirometry. *Eur Radiol*. 2006;16:2483–90.
15. Horsley A, Siddiqui S. Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults. *Respirology*. 2015;20:33–45.
16. Altes TA, Johnson M, Fidler M, Botfield M, Tustison NJ, Leiva-Salinas C, et al. Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16:267–74.
17. Mentore K, Froh DK, de Lange EE, Brookeman JR, Paget-Brown AO, Altes TA. Hyperpolarized HHe 3 MRI of the lung in cystic fibrosis: assessment at baseline and after bronchodilator and airway clearance treatment. *Acad Radiol*. 2005;12:1423–9.
18. Efrati O, Harash O, Rivlin J, Bibi H, Meir M-Z, Blau H, et al. Hemoptysis in Israeli CF patients--prevalence, treatment, and clinical characteristics. *J Cyst Fibros*. 2008;7:301–6.
19. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 27];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139081/>

20. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519–31.
21. Folescu TW, da Costa CH, Cohen RWF, Neto OC da C, Albano RM, Marques EA. Burkholderia cepacia complex: clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015;15:158.
22. Floto RA, Haworth CS. The growing threat of nontuberculous mycobacteria in CF. *J Cyst Fibros*. 2015;14:1–2.
23. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulse T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:720–8.
24. Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*. 2009;54:618–27.
25. 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! *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15:204–12.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26:319–38.
27. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S23–42.
28. Block JK, Vandemheen KL, Tullis E, Fergusson D, Doucette S, Haase D, et al. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax*. 2006;61:969–74.
29. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;326:1187–1191.
30. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *European Respiratory Journal*. 2014;43:125–33.
31. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in fev1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:405–11.
32. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1–15.
33. 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*. 1994;331:637–42.
34. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:229–40.
35. VanDevanter DR, Konstan MW. Outcome measures for clinical trials assessing treatment of cystic fibrosis lung disease. *Clin Investig (Lond)*. 2012;2:163–75.
36. 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;18:286–92.
37. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011;66:714–23.
38. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J [Internet]*. 2014 [cited 2018 Aug 20];1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4629724/>
39. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol*. 1967;22:395–401.
40. Burgel P-R, Montani D, Danel C, Dusser DJ, Nadel JA. A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis. *Thorax*. 2007;62:153–61.

41. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.
42. Ziegler B, Rovedder PME, Dalcin P de TR, Menna-Barreto SS. Respiratory patterns in spirometric tests of adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35:854–9.
43. 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.
44. Eckrich J, Zissler UM, Serve F, Leutz P, Smaczny C, Schmitt-Grohé S, et al. Airway inflammation in mild cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16:107–15.
45. Boggs PB, Bhat KD, Vekovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume-adjusted maximal mid-expiratory flow (Iso-volume FEF25-75%) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy*. 1982;48:139–42.
46. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J*. 2014;43:1051–8.
47. Goldman MD, Smith HJ, Ulmer WT. Whole-body plethysmography. *Body plethysmography*.:29.
48. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *European Respiratory Journal*. 1997;10:1415–27.
49. Mahut B, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Explorations fonctionnelles respiratoires de la capacité ventilatoire. /data/traites/po/06-60029/ [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 26]; Available from: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/826443>
50. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic Measurements of Specific Airway Resistance in Young Children. *CHEST*. 2005;128:355–62.
51. Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1209–16.
52. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26:948–68.
53. Leroy S, Perez T, Neviere R, Aguilaniu B, Wallaert B. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros*. 2011;10:159–65.
54. Regnis JA, Donnelly PM, Robinson M, Alison JA, Bye PT. Ventilatory mechanics at rest and during exercise in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1418–25.
55. Bellemare F, Jeanneret A. Sex differences in thoracic adaptation to pulmonary hyperinflation in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2007;29:98–107.
56. Goetghebuer D, Sarni D, Grossi Y, Leroyer C, Ghezzi H, Milic-Emili J, et al. Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnoea in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2002;19:492–8.
57. Nicholson TT, Barry PJ, Waterhouse DF, Nolan GM, McKone EF, Gallagher CG. Relationship between pulmonary hyperinflation and dyspnoea severity during acute exacerbations of cystic fibrosis. *Respirology*. 2017;22:141–8.
58. Stevens D. Static hyperinflation is associated with ventilatory limitation and exercise tolerance in adult cystic fibrosis. *Clin Respir J*. 2018;12:1949–57.
59. 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. *European Respiratory Journal*. 2013;41:507–22.
60. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Paiva M, Noppen M, Vincken W. Ventilation distribution during histamine provocation. *Journal of Applied Physiology*. 1997;83:1907–16.

61. Muylem AV, Baran D. Overall and peripheral inhomogeneity of ventilation in patients with stable cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2000;30:3–9.
62. Saidel GM, Salmon RB, Chester EH. Moment analysis of multibreath lung washout. *J Appl Physiol*. 1975;38:328–34.
63. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease. *RES*. 2009;78:339–55.
64. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69:39–45.
65. 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*. 2012;185:862–73.
66. 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*. 2011;183:752–8.
67. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation Inhomogeneities in Relation to Standard Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:371–8.
68. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis C, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59:1068–73.
69. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2003;22:972–9.
70. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1216–25.
71. Aurora P. Multiple-breath inert gas washout test and early cystic fibrosis lung disease. *Thorax*. 2010;65:373–4.
72. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010;65:379–83.
73. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:456–60.
74. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2011;37:806–12.
75. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1:630–8.
76. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:912–20.
77. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:123–38.
78. Engberink EO, Stanojevic S, Ratjen F. Clinimetric Properties of the Lung Clearance Index in Adults and Children With Cystic Fibrosis. *CHEST*. 2016;150:1412–3.
79. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63:135–40.
80. 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*. 2016;150:1323–32.

81. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respiratory Medicine*. 2014;108:865–74.
82. Verbanck S, Paiva M, Paeps E, Schuermans D, Malfroot A, Vincken W, et al. Lung clearance index in adult cystic fibrosis patients: the role of convection-dependent lung units. *European Respiratory Journal*. 2013;42:380–8.
83. Verbanck S, King GG, Zhou W, Miller A, Thamrin C, Schuermans D, et al. The quantitative link of lung clearance index to bronchial segments affected by bronchiectasis. *Thorax*. 2018;73:82–4.
84. Green K, Ejlersen JS, Madsen A, Buchvald FF, Kongstad T, Kobbernagel H, et al. Abbreviation modalities of nitrogen multiple-breath washout tests in school children with obstructed lung disease. *Pediatric Pulmonology*. 2016;51:624–32.
85. Yammine S, Singer F, Abbas C, Roos M, Latzin P. Multiple-breath washout measurements can be significantly shortened in children. *Thorax*. 2013;68:586–7.
86. 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. *European Respiratory Journal*. 2015;46:1055–64.
87. J. Smith H, Reinhold P, D. Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *European Respiratory Monograph*. 2005;31.
88. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe*. 2015;11:57–65.
89. Lappas A, Tzortzi A, Behrakis P. Forced oscillations in applied respiratory physiology: Theoretical Principles. *Pneumon*. 2013;26:327–45.
90. Kaczka DW, Dellacá RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. *Crit Rev Biomed Eng*. 2011;39:337–59.
91. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8:587–94.
92. Lándsér FJ, Nagles J, Demedts M, Billiet L, van de Woestijne KP. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. *J Appl Physiol*. 1976;41:101–6.
93. Hellinckx J, Cauberghe M, Boeck KD, Demedts M. Evaluation of impulse oscillation system: comparison with forced oscillation technique and body plethysmography. *European Respiratory Journal*. 2001;18:564–70.
94. Tanimura K, Hirai T, Sato S, Hasegawa K, Muro S, Kurosawa H, et al. Comparison of two devices for respiratory impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using phantom models. *J Physiol Sci*. 2014;64:377–82.
95. 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. *European Respiratory Journal*. 2003;22:1026–41.
96. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry: Interpretation and Practical Applications. *CHEST*. 2014;146:841–7.
97. Gosselink R, Stam H, editors. Lung Function Testing [Internet]. European Respiratory Society; 2005 [cited 2018 Aug 29]. Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/1025448x.erm3105>
98. Lima AN, Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *BioMedical Engineering OnLine*. 2015;14:11.
99. Wallaert E, Perez T, Prevotat A, Reyckler G, Wallaert B, Le Rouzic O. The immediate effects of a single autogenic drainage session on ventilatory mechanics in adult subjects with cystic fibrosis. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 30];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875810/>
100. Gangell CL, Horak F, Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *European Respiratory Journal*. 2007;30:892–7.

101. Brennan S, Hall GL, Horak F, Moeller A, Pitrez PMC, Franzmann A, et al. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. *Thorax*. 2005;60:159–63.
102. 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*. 2006;41:345–9.
103. Hellinckx J, De Boeck K, Demedts M. No paradoxical bronchodilator response with forced oscillation technique in children with cystic fibrosis. *Chest*. 1998;113:55–9.
104. Pandit C, Valentin R, De Lima J, Robinson P, Fitzgerald D, van Asperen P, et al. Effect of general anesthesia on pulmonary function and clinical status on children with cystic fibrosis. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:164–9.
105. Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1209–16.
106. Ren CL, Rosenfeld M, Mayer OH, Davis SD, Kloster M, Castile RG, et al. Analysis of the associations between lung function and clinical features in preschool children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:574–81.
107. Kerby GS, Rosenfeld M, Ren CL, Mayer OH, Brumback L, Castile R, et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:597–605.
108. Lebecque P, Stănescu D. Respiratory resistance by the forced oscillation technique in asthmatic children and cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1997;10:891–5.
109. Ghafarian P, Jamaati H, Hashemian SM. A Review on Human Respiratory Modeling. *Tanaffos*. 2016;15:61–9.
110. Lettre ouverte aux membres du comité GOLD – 13 juillet 2010. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2010;27:1003–7.
111. Les bonnes raisons de faire usage du score z [Internet]. [cited 2018 Sep 27]. Available from: <https://spirxpert.ers-education.org/fr/tout-sur-la-spiromeacutetrie/exprimer-les-reacutesultats-spiromeacutetriques/les-bonnes-raisons-de-faire-usage-du-score-z/>
112. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43.
113. Stanojevic S, Stocks J, Bountziouka V, Aurora P, Kirkby J, Bourke S, et al. The impact of switching to the new global lung function initiative equations on spirometry results in the UK CF registry. *J Cyst Fibros*. 2014;13:319–27.
114. Wine JJ, Hansson GC, König P, Joo NS, Ermund A, Pieper M. Progress in understanding mucus abnormalities in cystic fibrosis airways. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199317308822>
115. Loeve M, Hal PTW van, Robinson P, Jong PA de, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax*. 2009;64:876–82.
116. Registry and cystic fibrosis in figures [Internet]. *Vaincre la Mucoviscidose*. 2014 [cited 2018 Jan 16]. Available from: <http://www.vaincrelamuco.org/2014/12/21/registry-and-cystic-fibrosis-figures-294>
117. 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*. 2010;65:141–51.
118. Keating C, Poor AD, Liu X, Chiuzaan C, Backenroth D, Zhang Y, et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros*. 2016;
119. Stanojevic S, Ratjen F. Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:416–23.
120. Horsley A, Siddiqui S. Putting lung function and physiology into perspective: cystic fibrosis in adults. *Respirology*. 2015;20:33–45.

121. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest*. 2014;146:841–7.
122. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respiratory Medicine*. 2012;106:1116–23.
123. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148:179–94.
124. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749–56.
125. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:23–30.
126. 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*. 2003;22:1026–41.
127. Gosselink R, Stam H. European Respiratory Monograph 31: Lung Function Testing. European Respiratory Society; 2005.
128. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26:319–38.
129. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010;36:12–9.
130. Stanojevic S, Quanjer P, Miller MR, Stocks J. The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation. *Breathe*. 2013;9:462–74.
131. Oostveen E, Boda K, Grinten CPM van der, James AL, Young S, Nieland H, et al. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *European Respiratory Journal*. 2013;erj01262-2012.
132. Moreau L, Crenesse D, Berthier F, Albertini M. Relationship between impulse oscillometry and spirometric indices in cystic fibrosis children. *Acta Paediatr*. 2009;98:1019–23.
133. Kolsum U, Borrill Z, Roy K, Starkey C, Vestbo J, Houghton C, et al. Impulse oscillometry in COPD: Identification of measurements related to airway obstruction, airway conductance and lung volumes. *Respiratory Medicine*. 2009;103:136–43.
134. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34:1–15.
135. Dellacà RL, Santus P, Aliverti A, Stevenson N, Centanni S, Macklem PT, et al. Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique. *Eur Respir J*. 2004;23:232–40.
136. Guan W, Gao Y, Xu G, Lin Z, Tang Y, Li H, et al. Impulse oscillometry in adults with bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:657–65.
137. Semenova E, Kameneva M, Tishkov A, Trofimov V, Novikova L. Relationship the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2013;42:P1284.
138. Boon M, Verleden SE, Bosch B, Lammertyn EJ, McDonough JE, Mai C, et al. Morphometric Analysis of Explant Lungs in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193:516–26.
139. Lima AN, Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillations and respiratory system modeling in adults with cystic fibrosis. *BioMedical Engineering OnLine*. 2015;14:11.

140. Gosselink R, Stam H, editors. Lung Function Testing [Internet]. European Respiratory Society; 2005 [cited 2016 Dec 20]. Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/1025448x.erm3105>
141. Wallaert E, Perez T, Prevotat A, Reychler G, Wallaert B, Le Rouzic O. The immediate effects of a single autogenic drainage session on ventilatory mechanics in adult subjects with cystic fibrosis. Morrow BM, editor. PLOS ONE. 2018;13:e0195154.
142. Brennan S, Hall G, Horak F, Moeller A, Pitrez P, Franzmann A, et al. Correlation of forced oscillation technique in preschool children with cystic fibrosis with pulmonary inflammation. Thorax. 2005;60:159–63.
143. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, et al. Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. Ann Am Thorac Soc. 2015;12:932–9.
144. 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. 2016;150:1323–32.

Titre de Thèse : Evaluation non-invasive de la mécanique respiratoire au repos chez les adultes atteints de mucoviscidose

RESUME

Background: Alteration of lung mechanics in adults with cystic fibrosis has been poorly investigated. Using an impulse oscillometry system (IOS), we aim to characterize the impedance parameters of these patients and in order to assess their clinical relevance.

Methods: IOS measurements were performed before spirometry to consecutive non-transplanted CF adults with a one-year longitudinal follow-up. Correlation with relevant clinical data was assessed.

Results: 90 patients were included (mean age 29 years, FEV1=56% predicted). Overall, the major anomaly that we found was a profound alteration of X5 (z-score median value = -2.7; first quartile = -5.4). Moderate elevation of R5 was also observed, whereas R20 was within the normal range. Good correlations were observed between X5 and FEV1 ($\rho=0.81$, $p<10^{-3}$), mMRC dyspnea scale ($\rho=-0.57$, $p<10^{-3}$), severity of bacterial colonization ($\rho=-0.55$, $p<10^{-3}$) and number of exacerbations ($\rho=-0.57$, $p<10^{-3}$). Among patients with FEV1 less than 30% predicted, only X5 was able to discriminate those who underwent lung transplantation during the following year ($p=0.04$).

Conclusions: Advanced CF in adulthood leads to a marked decrease in X5. This parameter has clinical relevance and can be routinely assessed using IOS, especially in the context of severe lung function impairment. More studies are needed to validate X5 as a new diagnostic and prognostic index for adults with CF.

MOTS-CLES

impulse oscillometry, forced oscillation technique, cystic fibrosis, reactance, resistance, lung transplantation