



Interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires de la déficience et de l'incapacité chez l'adulte

Interpretation of respiratory functional explorations of deficiency and incapacity in adult

Helmi Ben Saad

Laboratoire de recherche "Insuffisance Cardiaque, LR¹²SP09", Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, Tunisie.

RÉSUMÉ

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFRs) de routine réalisées dans le cadre de l'exploration de la déficience respiratoire comprennent la spirométrie, la pléthysmographie, le test de bronchodilatation, la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), le test de provocation bronchique non spécifique (TPBNS) et la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO). L'exploration fonctionnelle de l'incapacité se réalise le plus souvent par le test de marche de 6 minutes (TM6). L'ensemble de ces EFRs ont fait l'objet de conférences de consensus européenne et/ou américaine en 2005 pour la spirométrie et la pléthysmographie, en 2014 pour le TM6, en 2015 pour la FeNO, en 2017 pour le TPBNS et pour la DLCO. L'interprétation des EFRs doit donc rationnellement s'effectuer selon ces recommandations internationales et nécessite de se référer aux limites inférieures et parfois supérieures de la normale (pour la spirométrie, la pléthysmographie, la DLCO et la distance de marche de 6 minutes), la notion du z-score (pour la spirométrie) ou à des valeurs seuils fixes (pour le test de bronchodilatation, la FeNO et la dose qui provoque la chute du volume expiré maximal à la première seconde de 20%). Ainsi l'objectif principal de cette mise au point était d'exposer les définitions et les classifications des différentes 'anomalies' notées lors des EFRs demandées dans le cadre de l'exploration de la déficience et de l'incapacité des patients adultes. Cette mise au point aidera les cliniciens, surtout les pneumologues, dans l'interprétation des EFRs les plus couramment demandées en pratique.

Mot clés : Déficit ventilatoire obstructif, déficit ventilatoire restrictif, déficit ventilatoire mixte, déficit ventilatoire non spécifique, distension pulmonaire, piégeage gazeux, inflammation bronchique à éosinophile, aptitude aérobie sous-maximale, indice BODE, médecine du travail

SUMMARY

Routine respiratory functional explorations (RFEs) performed as a part of the exploration of the respiratory deficiency include spirometry, plethysmography, bronchodilation test, measurement of the carbon monoxide diffusion capacity (DLCO), non-specific bronchial challenge (NSBC) and the measurement of the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO). Functional exploration of incapacity is most often achieved by the 6-minute walk test (6MWT). All these RFEs were the subject of European and/or American consensus conferences in 2005 for the spirometry and plethysmography, in 2014 for the 6MWT, in 2015 for the FeNO, in 2017 for the NSBC and for the DLCO. The interpretation of the RFEs must therefore rationally be carried out according to the most recent international recommendations and requires reference to the lower and sometimes upper limits of normal (for spirometry, plethysmography, DLCO and 6-min walk distance), z-scores (for spirometry) or to fixed threshold values (for the bronchodilation test, FeNO and delivered dose of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second). Therefore, the main objective of this update was to expose the definitions and classifications of the various 'abnormalities' noted during the RFEs requested in the context of the exploration of the deficiency and incapacity of adult patients. This update will assist clinicians, especially pulmonologists, in the interpretation of the most commonly requested RFEs in practice.

Keywords: Obstructive ventilatory defect, restrictive ventilatory defect, mixed ventilatory defect, non-specific ventilatory defect, lung hyperinflation, gas trapping, eosinophilic bronchial inflammation, submaximal aerobic capacity, BODE index, occupational medicine.

Correspondance

Helmi Ben Saad

Laboratoire de recherche "Insuffisance Cardiaque, LR¹²SP09" / Université de Sousse/Faculté de Médecine de Sousse,

helmi.bensaad@rns.tn

INTRODUCTION

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFRs) sont d'une grande utilité dans la gestion des pathologies chroniques, surtout cardiorespiratoires [1-19]. Elles sont capitales pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation et le suivi des patients atteints de pathologies respiratoires chroniques (*par ex*; l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructif (BPCO), la fibrose pulmonaire, le syndrome d'apnées du sommeil (SAS)) ou de pathologies chroniques qui ont un retentissement respiratoire (*par ex*; les connectivites, les cardiopathies, le diabète) [5, 20, 21]. D'une manière générale, les EFRs permettent d'évaluer les deux stades de l'évolution naturelle des maladies chroniques, définis par l'organisation mondiale de la santé [22], c'est-à-dire la déficience et l'incapacité. Chacun de ses stades devrait être évalué par une ou plusieurs EFRs spécifiques. Le premier stade, le déficit fonctionnel respiratoire [22], peut être exploré par les données de certains examens qui explorent la mécanique ventilatoire (*par ex*; la spirométrie et la pléthysmographie [4-6, 23] qui déterminent essentiellement les débits bronchiques et les volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables), la réactivité des voies aériennes [*par ex*; le test de bronchodilatation et le test de provocation bronchique non spécifique (TPBNS) [7, 8]], l'inflammation bronchique à éosinophile [*par ex*; la fraction exhalée du monoxyde d'azote (F_eNO) [15, 17]], et la fonction de l'échangeur pulmonaire [*par ex*; la capacité de diffusion (ou mieux de transfert) du monoxyde de carbone (DLCO) [12-14]]. Le deuxième stade, l'incapacité fonctionnelle, consiste à explorer le retentissement général des déficits fonctionnels locaux sur la capacité cardiorespiratoire lors de l'effort [22]. L'évaluation de ce stade est considérée comme primordiale, car elle seule peut prédire l'avenir fonctionnel du patient [22]. En pratique, il s'agit de la détermination de la tolérance à l'effort à travers les données d'un test de terrain, dont le plus populaire est le test de marche de 6 minutes (TM6) [9-11, 24, 25].

Selon les sociétés savantes [*par ex*; GOLD [global strategy for the diagnosis, management, an prevention of chronic obstructive pulmonary disease), GINA (global strategy for asthma management and prevention), SPLF (société de pneumologie de langue française), ATS (American thoracic society), ERS (European respiratory society)] [1-19], l'interprétation des paramètres des EFRs nécessite une série de quatre comparaisons. La première

est une comparaison des paramètres mesurés chez le patient avec ceux de référence calculés au moyen des normes [4, 5, 9-11, 26, 27]. Ces dernières sont dérivées de mesures réalisées au sein d'un échantillon représentatif de la population générale [4, 5, 26, 27]. Une récente revue a rassemblé toutes les normes des EFRs disponibles pour la population Tunisienne [28]. La deuxième est une comparaison avec les seuils distinctifs des principaux déficits notés au cours des pathologies chroniques [*par ex*; les déficits ventilatoires obstructif (DVO), restrictif (DVR), mixte (DVM) ou non spécifique (DVNS), la distension-pulmonaire] [4, 5, 26, 27]. Dans ce cadre, les normes sont utiles pour classer un paramètre comme diminué, normal ou augmenté en se basant sur les notions d'un seuil fixe (*par ex*; 0,70, 70% ou 80% [29, 30]), des limites inférieure et supérieure de la normale (LIN, LSN, respectivement) [4, 5, 26, 27] ou du z-score. Ce dernier est un indice indépendant de la taille, de l'âge, du sexe et du groupe ethnique qui indique de combien d'écart-types un sujet est écarté de sa valeur théorique [16, 31, 32]. La troisième, très importante surtout en médecine du travail [33], est une comparaison avec les paramètres précédemment relevés chez le patient lui-même (*par ex*; lors des dernières visites) [4, 5, 26, 27, 33]. La quatrième est une comparaison de la valeur de quelques indices composites regroupant certaines données de la déficience et de l'incapacité [*par ex*; l'indice BODE (B: indice de masse corporelle (IMC), O: obstruction, D: dyspnée, E: exercice)[34]] avec des scores préétablies [35]. L'étape finale consiste à établir le compte-rendu des EFRs et formuler la réponse à la question ayant motivé la pratique des explorations [36]. Toute erreur d'évaluation au cours de l'une de ces étapes agrandit le risque de conclure à tort quant à l'existence ou à l'évolutivité d'une 'anomalie' fonctionnelle [4, 5, 26, 27, 36].

Ainsi l'objectif principal de cette mise au point était d'exposer les définitions et les classifications des différentes 'anomalies' notées lors des EFRs demandées dans le cadre de l'exploration de la déficience et de l'incapacité des patients adultes. Cette mise au point, qui vient compléter une revue rassemblant toutes les normes des EFRs disponibles pour la population Tunisienne [28], aidera les cliniciens (surtout les pneumologues) dans l'interprétation des EFRs.

EXPLORATION DE LA DEFICIENCE: DEFINITIONS ET CLASSIFICATION DES DIFFERENTS DEFICITS VENTILATOIRES

Spirométrie et pléthysmographie

La spirométrie consiste à réaliser des manœuvres de capacité vitale (CV). La première est celle de la CV forcée (CVF) qui correspond au volume maximum de gaz expiré au cours d'une expiration maximale effectuée à partir d'une inspiration maximale (Figure 1a). Lors de cette manœuvre, la spirométrie mesure les volumes mobilisables (l) [CVF et volume expiré maximal à la première seconde (VEMS)] et les débits (l/s) [débit maximal (débit expiratoire de pointe (DEP)) et débits instantanés (débit expiratoire maximal à x% de la CVF (DEM_{x%}), et débit expiratoire maximal entre 25 et 75% de la CVF ou débit médian (DEMM)] (Figures 1b et 1c) [4]. La deuxième manœuvre est celle de la CV lente (CVL, l) qui consiste en des inspiration et expiration complètes lentes. La CVL est le plus grand volume gazeux mobilisable par le système respiratoire qui facilite la détermination de la capacité inspiratoire (CI, l) (Figure 1b). Physiologiquement, la CVL et la CVF sont équivalentes. Cependant, en présence d'un DVO, la CVF peut être abaissée par rapport à la CVL [37]. Lors de la pléthysmographie, les deux paramètres mesurés sont le volume de réserve expiratoire (VRE, l) et le volume gazeux thoracique (VGT, l) (c'est-à-dire la capacité résiduelle fonctionnelle pléthysmographique (CRF, l)) (Figure 2). La CRF est le volume de gaz présent dans les poumons à la fin d'une expiration normale au repos. En plus de la pléthysmographie, la CRF peut être évaluée par la dilution d'un gaz étranger (*par ex*; l'hélium) ou par l'élimination d'un gaz résident (rinçage de l'azote) [6, 38]. Le VGT, qui est le volume de gaz intra-thoracique mesuré au moment d'un arrêt de tout débit provoqué par une occlusion des voies aériennes, considère la totalité des compartiments pulmonaires ventilés et non ventilés, et ainsi produit des résultats plus élevés que les méthodes de dilution ou de rinçage gazeux [6, 38]. Pour cette raison, chez les patients emphysémateux ou ayant un DVO sévère, les méthodes de dilution de l'hélium ou de rinçage de l'azote sous-estiment la valeur concrète de la CRF [6, 38]. Les paramètres pléthysmographiques calculés sont la capacité pulmonaire totale [CPT (l) = CI + CRF, ou = CVL + VR] et le volume résiduel [VR (l) = CRF - VRE] (Figure 2).

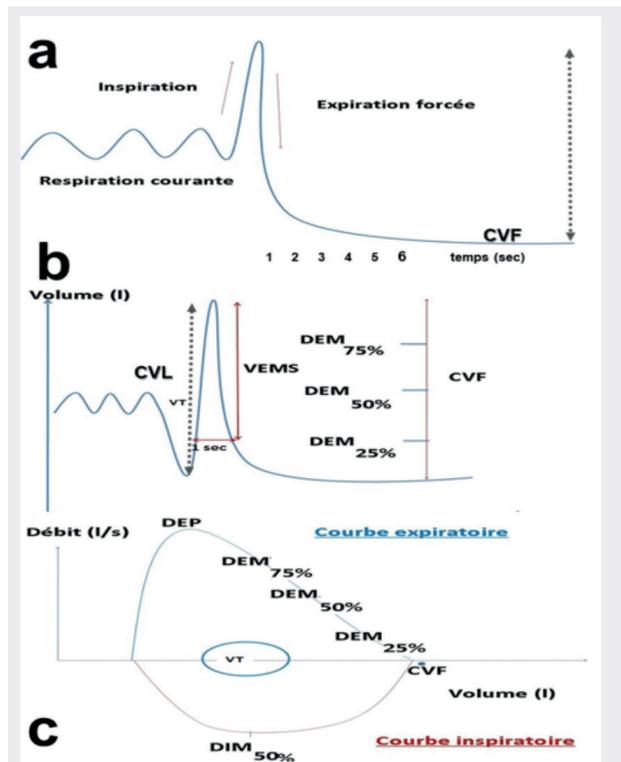


Figure 1. Capacité vitale. (a) Forcée (CVF), (b) Lente (CVL), (c) Courbe débit-volume.

CVF: capacité vitale forcée. **DEM_{x%}:** débit expiré quand x% de la CVF reste à expirer. **DEP:** débit expiré de pointe. **DIM_{50%}:** débit maximal inspiratoire à 50% de la CVF inspiratoire. **VEMS:** volume expiré maximal à la 1^{ère} seconde. **VT:** volume courant («T» pour tidal).

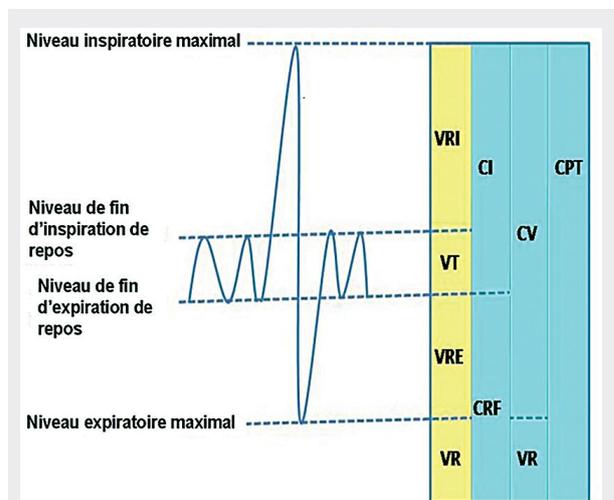


Figure 2. Volumes mobilisables et non mobilisables.

CI: capacité inspiratoire (= VRI + VT). **CPT:** capacité pulmonaire totale (= CV + VR). **CRF:** capacité résiduelle fonctionnelle (= VRE + VR). **CVF:** capacité vitale forcée. **CVL:** capacité vitale lente (=VRI + VT + VRE). **VR:** volume résiduel. **VRE:** volume de réserve expiratoire. **VRI:** volume de réserve inspiratoire. **VT:** volume courant.

La première étape lors de l'interprétation de la spirométrie et la pléthysmographie est l'analyse de l'aspect de la courbe débit-volume et de la présentation de la courbe de résistance, respectivement. Pour la spirométrie, la figure 3a représente l'aspect normal d'une courbe débit-volume [début de courbe avec pente d'emblée maximale et sans crochetage, aspect pointu du DEP, fin d'expiration en pente douce régulière sans crochetage, absence d'artéfacts (*par ex*; toux, effort inconstant, fin prématurée, glotte fermée, fuites, obstruction par la langue)] [4, 39]. La figure 3b présente l'aspect d'un DVO distal (courbe concave vers le haut). Pour le DVO proximal, la figure 3c représente l'aspect typique d'une obstruction intrinsèque (caractéristique de la BPCO et de l'asthme) qui porte à la fois sur les débits inspiratoires et expiratoires, et la figure 3d représente l'aspect typique d'une obstruction

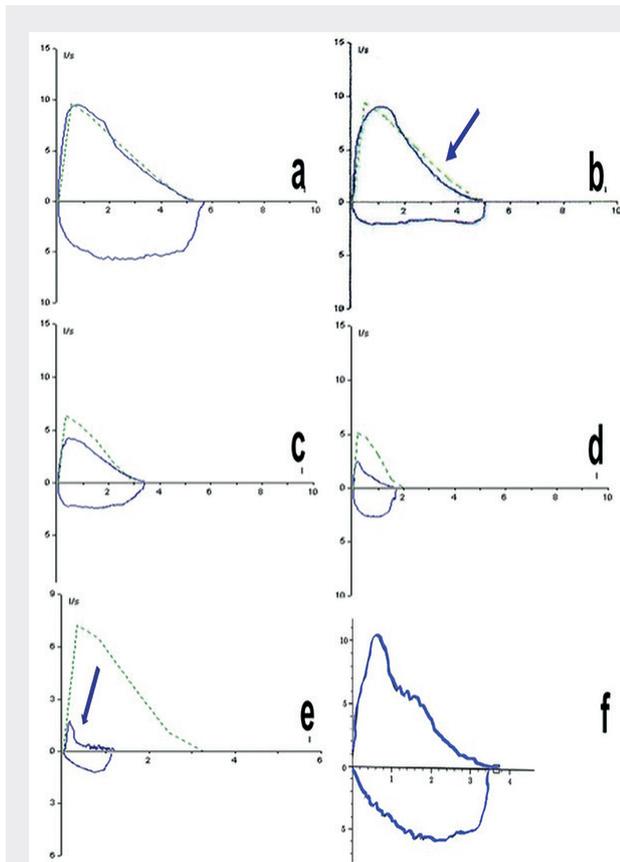


Figure 3. Différents aspects de la courbe débit-volume. (a) Courbe débit-volume d'allure normale, (b) Obstruction bronchique distale (courbe concave vers le haut, *flèche*), (c) Obstruction bronchique proximale intrinsèque, (d) Obstruction bronchique proximale extrinsèque, (e) Aspect en «coup de hache» (*flèche*), (f) Aspect en dents de scie.

extrinsèque (caractéristique de l'emphysème) qui porte préférentiellement sur les débits expiratoires. La distinction est schématique, car en cas de BPCO évoluée il y a souvent association de lésions de BPCO et d'emphysème. Un aspect de la courbe débit-volume en coup de hache (Figure 3e) évoque un emphysème panlobulaire, et en dents de scie [des oscillations régulières se produisant à intervalles constants sur les débits expiratoire ou inspiratoire forcés (Figure 3f)] est le résultat d'une instabilité des parois des voies aériennes (*par ex*; dans le SAS [40]) ou d'une dysfonction glottique (*par ex*; dans la sclérose latérale amyotrophique avec atteinte bulbaire [3]). Pour la pléthysmographie, la figure 4 représente les différentes représentations de la courbe de résistance [5].

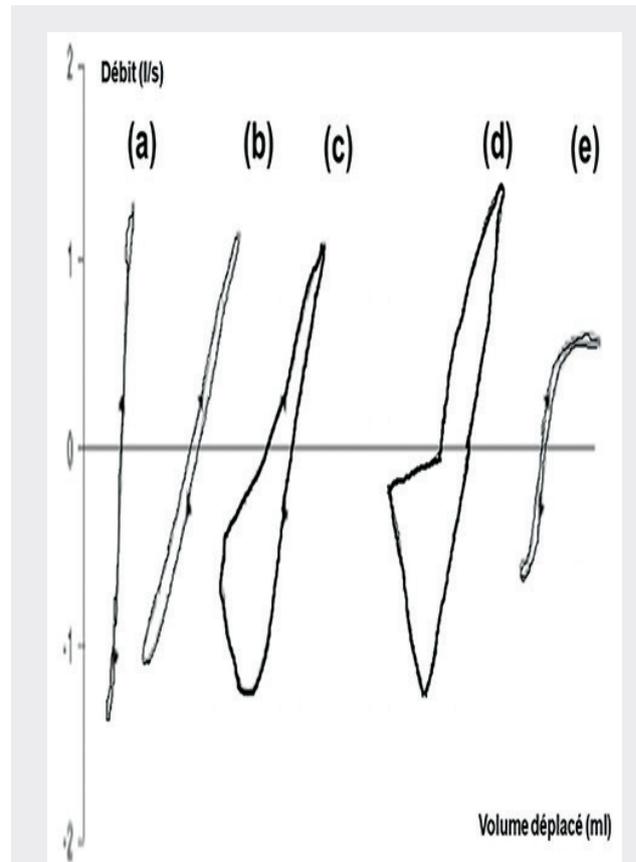


Figure 4. Différentes représentations de la courbe de résistance. (a) Représentation normale, (b) Augmentation des résistances des voies aériennes proximales (pas d'atteinte distale), (c) Obstruction bronchique distale chronique, (d) Paralysie du diaphragme ou obésité, (e) Sténose fixée ou fonctionnelle des voies aériennes supérieures.

Obstruction bronchique extrathoracique (OBE)

L'OBE est due à un obstacle siégeant au niveau des voies aériennes extrathoraciques (pharynx, larynx, et partie extrathoracique de la trachée) [5]. L'OBE affecte le DEP et épargne le VEMS et la CVF [5]. En pratique, un indice d'Empey augmenté ($VEMS/DEP > 10 \text{ mL/l/min}$) est suggestif d'une OBE et doit encourager à réaliser une courbe débit-volume inspiratoire et expiratoire, à la détermination surtout du débit inspiratoire maximal à 50% de la CVF ($DIM_{50\%}$) [41]. L'OBE peut être fixe ou variable. L'OBE fixe (*par ex*; tumeur ou sténose des voies aériennes, goitre plongeant) se traduit par l'apparition d'un plateau inspiratoire et expiratoire (Figure 5a). Elle se caractérise par une baisse du DEP et du $DIM_{50\%}$ avec un $DIM_{50\%}/DEM_{50\%} = 1$ [5]. L'OBE variable (*par ex*; paralysie ou polypes des cordes vocales, dyskinésie laryngée) se traduit par l'apparition d'un plateau dans le tracé du débit inspiratoire maximal, avec ou sans plateau expiratoire associé (Figure 5b). Elle se caractérise par un DEP normal ou diminué, un $DIM_{50\%}$ bas et un $DIM_{50\%}/DEM_{50\%} < 1$ [5]. L'OBE centrale ou supérieure (*par ex*; trachéomalacie, sténose non fixée, polychondrite atrophifiante) se traduit par un bas DEP, un $DIM_{50\%}$ normal ou diminué et un $DIM_{50\%}/DEM_{50\%} > 1$ [5] (Figure 5c). Un cas particulier rare, l'obstruction unilatérale d'une bronche souche, doit attirer l'attention. Dans ce cas, le débit inspiratoire maximal a tendance à être plus élevé au début que vers la fin de l'inspiration maximale [5] (Figure 5d). En cas de suspicion d'une OBE, une imagerie et/ou un examen endoscopique des voies respiratoires seraient très utiles [5].

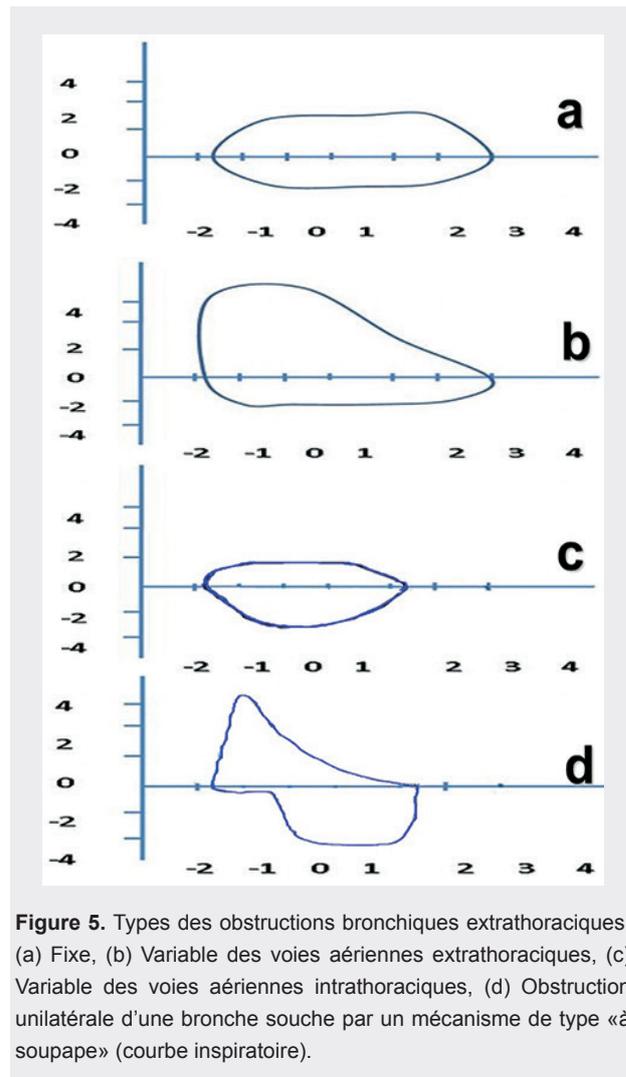


Figure 5. Types des obstructions bronchiques extrathoraciques. (a) Fixe, (b) Variable des voies aériennes extrathoraciques, (c) Variable des voies aériennes intrathoraciques, (d) Obstruction unilatérale d'une bronche souche par un mécanisme de type «à soupape» (courbe inspiratoire).

DVO proximal

Le DVO proximal touche les grosses voies aériennes dont le diamètre est supérieur à 2 mm. Selon l'ATS/ERS [5], il est défini par la diminution du rapport $VEMS/CVL$ au-dessous de la LIN. Cette définition est parfois prise en défaut et représente un piège habituel lors de l'interprétation de la spirométrie [5, 42-45]. En effet, dans la pratique quotidienne, la CVF remplace la CVL, et donc le diagnostic du DVO proximal est basé sur un rapport $VEMS/CVF < LIN$ [27, 29]. Une étude récente a montré que la prévalence du DVO proximal passe de 26,1 ($VEMS/CVF < LIN$) à 45,0% ($VEMS/CVL < LIN$) [45]. L'étude précédente confirme les données d'une étude locale [44] qui a montré que le pourcentage du DVO passe de 47,8

(VEMS/CVF < LIN) à 56,1% (VEMS/CV < LIN). La sévérité du DVO proximal est définie par le degré de diminution du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique et les cinq stades de sévérité suivants ont été rapportés: légère (VEMS \geq 70%), modérée (60% \leq VEMS < 69%), assez sévère (50% \leq VEMS < 59%), sévère (35% \leq VEMS < 49%) et très sévère (VEMS < 35%) [5].

Depuis 2012, et après la publication des normes spirométriques mondiales (Global Lung Initiative (GLI)) [16], le DVO proximal est défini par un z-score du rapport VEMS/CVF < -1,64 [16]. De même, une autre classification de sévérité du DVO a été proposée [46]. Elle comporte les cinq stades suivants: légère (z-score \geq -2), modérée (-2,5 \leq z-score < -2), assez sévère (-3,0 \leq z-score < -2,5), sévère (-4,0 \leq z-score < -3,0), très sévère (z-score < -4,0). Une étude locale a montré que le diagnostic du DVO et la classification de sa sévérité selon le GLI [16, 46] a entraîné une modification des fréquences et des degrés de sévérité établis par l'ATS/ERS [5]. D'une part, les fréquences des participants (n=1000) ayant un DVO étaient de 14,4 et 10,5%, respectivement, selon l'ATS/ERS (VEMS/CVF < LIN) et GLI (z-score VEMS/CVF < -1,64). D'autre part, pour les 103 participants ayant un DVO selon l'ATS/ERS [5] et GLI [46], la classification de sévérité était légère (34,95 contre 37,86%), modérée (25,24 contre 18,45%), assez sévère (23,30 contre 15,53%), sévère (9,71 contre 20,39%) et très sévère (6,80 contre 7,77%).

Pour finir, la majorité des sociétés savantes (*par ex*; ATS, ERS, SPLF) décline l'utilisation d'une valeur seuil fixe comme LIN pour retenir le diagnostic d'un DVO (*par ex*; un rapport VEMS/CVF < 0,70) [47]. Etant donné que le rapport VEMS/CVF diminue avec l'âge et la taille, à partir de 45 ans, la LIN descend au-dessous du seuil fixe de 0,70 [48], et l'utilisation de ce seuil fixe de 0,70 est à l'origine de 50% de classification erronée au-delà de cet âge [44, 49]. Malgré ce biais, le diagnostic positif de la BPCO est retenu devant un rapport VEMS/CVF postbronchodilatateur (PBD) < 0,70 qui témoigne de la présence d'un DVO proximal persistant [2]. Chez les sujets âgés, le choix d'une définition opérationnelle est très critiqué [50, 51]. A partir de 70 ans, il est proposé d'utiliser un seuil de VEMS/CVF < 0,65 [51].

DVO distal

Le DVO distal touche essentiellement les petites voies aériennes dont le diamètre est inférieur à 2 mm. Le DVO distal est un signe précoce chez le fumeur (avant l'apparition d'une BPCO) et peut jouer un rôle dans la motivation à l'arrêt du tabagisme [39]. Les débits instantanés et le DEMM sont classiquement utilisés en pratique clinique comme paramètre de DVO distal. La première définition du DVO distal, basée sur la notion de LIN, est l'association de trois critères suivants: un rapport VEMS/CVF > LIN, une CVF > LIN et un des débits périphériques (DEM_x%) < LIN [52]. Une deuxième définition du DVO distal, basée sur la notion du z-score, est proposée par l'auteur. Il s'agit de l'association de trois critères suivants: z-score du VEMS/CVF > -1,64, z-score de la CVF > -1,64 et z-score du DEMM < -1,64. Devant un VEMS normal (> LIN ou z-score > -1,64), la diminution des débits instantanés au-dessous des LIN (ou des z-scores < -1,64), se traduit par une concavité de la partie expiratoire de la courbe débit-volume et pourrait correspondre à une obstruction bronchique débutante et non spécifiquement distale [38]. Selon une autre définition, une baisse isolée du DEMM < 60% est suggestive d'un DVO distal [39, 53, 54].

Les trois définitions suscitées, quoi qu'utilisées par certains auteurs [54, 55], sont critiquables. En effet, les débits instantanés (appelés périphériques ou distaux [5, 38]) ont peu d'intérêt chez l'adulte [56]. Premièrement, ces débits posent des difficultés d'interprétation (*par ex*; ils ont une grande variabilité intra- et inter-individuelle et ils ne sont pas utilisés pour interpréter le test de bronchodilatation) [57]. Deuxièmement, Quanjer et al. [56] ont montré que le DEMM et le DEM_{75%} n'ont pas détecté l'obstruction bronchique, respectivement, dans 2,9 et 12,3% des sujets. Les auteurs ont conclu que ces débits ne contribuent pas à la prise de décision clinique [56]. Troisièmement, les nouvelles normes mondiales n'ont inclus que le DEMM et le DEM_{75%}, réservés le plus souvent pour les EFRs pédiatriques [16]. Quatrièmement, chez l'adulte, la spirométrie n'est pas un outil très adéquat pour l'évaluation de l'atteinte des voies aériennes distales [57]. De nouveaux indices fonctionnels sont disponibles pour mieux évaluer l'atteinte inflammatoire distale (*par ex*; résistances par oscillation, F_oNO, compression dynamique des voies aériennes, volume de fermeture) [57]. Enfin, même en pédiatrie, l'utilisation des débits instantanés semble être limitée [58].

Tendance restrictive et DVR

Le diagnostic positif d'un DVR nécessite la détermination de la CPT, donc la pratique d'une pléthysmographie [5]. Lors de la pratique d'une spirométrie, le terme adapté est «tendance restrictive». Cette dernière peut être évoquée devant trois tableaux fonctionnels. Le premier, décrit par l'ATS/ERS [5], est caractérisé par la triade suivante: CVL basse, rapport VEMS/CV augmenté (> 85-90%) et aspect convexe de la courbe débit-volume. Le deuxième tableau, souvent utilisé en pratique [59], est caractérisé par une baisse proportionnelle du VEMS et de la CVF (< LIN) avec un rapport VEMS/CVF (ou VEMS/CV) > LIN. Depuis la publication des normes GLI, une autre définition de la tendance restrictive est possible. Il s'agit d'une baisse proportionnelle du VEMS et de la CVF (z-score < -1,64) et un z-score du rapport VEMS/CVF (ou VEMS/CV) > -1,64. Devant une tendance restrictive, la détermination de la CPT s'impose. En effet, la seule présence d'une CV diminuée ne prouve pas l'existence d'un DVR, car elle ne s'accompagne d'une diminution de la CPT que dans 50% des cas [60]. L'ancienne définition du DVR, basée sur une CPT < 80% n'est plus recommandée [39, 61]. En pratique, le DVR est défini par une CPT < LIN. Une autre définition émergera dès la publication des normes mondiales des volumes pulmonaires [62], à savoir un z-score d'une CPT < -1,64. Un piège diagnostique est à éviter lors de l'exploration des patients atteints d'un pneumothorax ou d'emphysème bulleux non communicant [5]. Ces deux cas particuliers sont caractérisés par une discordance entre un VEMS et une CV bas, mais un rapport VEMS/CV et une CPT mesurés par pléthysmographie dans les normes. Dans ces conditions, il est souhaitable de déterminer la CPT par d'autres techniques, en particulier celle de dilution gazeuse. Le DVR pourra découler d'une atteinte de l'une des trois forces suivantes: diminution de la force musculaire dans les myopathies, l'augmentation de pression de rétraction élastique dans les fibroses pulmonaires et la réduction de la compliance pariétale [38].

Selon l'ATS/ERS [5], la même classification (basée sur le VEMS (%)) de la sévérité du DVO proximal s'applique pour caractériser le degré de sévérité du DVR. Cette classification, très critiquée, remplace l'ancienne classification de l'ATS [27]: DVR léger ($70\% \leq CPT < LIN$), modéré ($60\% \leq CPT < 70\%$) ou sévère ($CPT < 60\%$).

DVM

Le DVM est caractérisé par la présence simultanée d'un DVO et d'un DVR. Son diagnostic positif nécessite obligatoirement la pratique d'une pléthysmographie. Le but est d'éviter de méconnaître à tort les piègeages non complètement explorés par les méthodes de dilution de l'hélium ou de rinçage de l'azote. La première définition, adoptée par l'ATS/ERS [5], est l'association d'un VEMS/CV et d'une CPT diminués (< LIN). Cependant, en pratique, le DVM est souvent retenu devant l'association d'un VEMS/CVF et d'une CPT < LIN [54, 59]. Une autre définition émergera dès la publication des normes mondiales des volumes pulmonaires [62], à savoir un z-score VEMS/CV (ou VEMS/CVF) < -1,64 et un z-score du CPT < -1,64.

En pratique, la question suivante se pose: comment quantifier la sévérité du DVO en cas de DVM [63]? Selon Gardner et al. [63], en présence d'un DVM, la classification de l'ATS/ERS du DVO en cinq stades de sévérité selon la valeur du VEMS (%) [5] surestime la sévérité du DVO. Les auteurs ont proposé d'ajuster le VEMS (%) selon le degré de la restriction en le divisant par la CPT (%) [63]. Les auteurs ont trouvé que selon le classement ATS/ERS [5], 76 et 11% des patients avaient un DVO 'sévère ou très sévère' et 'léger ou modéré' (contre 33 et 44% selon le rapport VEMS/CPT [63]). La méthode basée sur le VEMS/CPT se traduit par une distribution plus appropriée de la sévérité du DVO, ce qui devrait conduire à un traitement plus précis du DVO chez les patients.

DVNS

Selon l'ATS/ERS [5], le tableau fonctionnel caractérisé par une diminution concomitante du VEMS et de la CVF et une normalisation du rapport VEMS/CVF et de la CPT doit attirer l'attention. Le DVNS, une entité fonctionnelle relativement fréquente (6,6% [42] à 9,51% [64]), est caractérisée par la coexistence d'une triade: *i*) VEMS/CV (ou VEMS/CVF) dans les normes (> LIN ou z-score > -1,64), *ii*) CPT normale (> LIN ou z-score > -1,64), et *iii*) CVF et VEMS diminués (< LIN ou z-score < -1,64) [42, 64]. Une étude observationnelle a montré que le DVNS était principalement associé à sept pathologies respiratoires: asthme (2,6%), BPCO/emphysème (8,6%), bronchectasie (12,8%), sarcoïdose (10,7%), pneumopathie interstitielle

(4,0%), hypertension pulmonaire (8,9%) et transplantation pulmonaire bilatérale pour fibrose kystique (36,0%) [42]. Une étude locale a montré que le DVNS est présent chez 3 à 5% des fumeurs exclusifs de narghilé [54] et une autre a conclu que les fumeurs exclusifs de narghilé comparé aux fumeurs exclusifs de cigarettes avaient des pourcentages similaires de fumeurs ayant un DVNS (19 contre 13%, respectivement) [55].

Distension-pulmonaire

La distension-pulmonaire peut être estimée par trois techniques [65]: tomodensitométrie, mesure des volumes pulmonaires non mobilisables par dilution d'un gaz ou par pléthysmographie. Cette dernière est le meilleur moyen d'obtenir rapidement tous les paramètres caractérisant l'état mécanique ventilatoire d'un patient ayant un DVO [65]. Classiquement, la distension-pulmonaire est définie par une élévation du VGT [66, 67]. Elle débute classiquement par une élévation du VR et se termine tardivement par une élévation de la CPT et donc du rapport VR/CPT [57, 67]. En pratique, la distension-pulmonaire est retenue devant une élévation du VR au-delà de la LSN [57, 66, 67]. Il est préférable d'utiliser le VR comparé au VGT et la CPT comme paramètre principal de distension, car l'élévation du VGT et/ou de la CPT peut se rencontrer chez le sujet sain [68]. Trois stades de sévérité de la distension-pulmonaire étaient rapportés: 1 (VR > LSN, VGT et CPT < LSN), 2 (VR et VGT > LSN et CPT < LSN), 3 (VR, VGT et CPT > LSN) [38, 67]. Le VR est significativement plus élevé chez les patients asthmatiques sévères comparativement aux patients moins sévères [69]. Contrairement aux patients BPCO, l'augmentation de la CPT paraît exceptionnel dans l'asthme de l'adulte [70]. La distension-pulmonaire peut être statique ou dynamique. Dans la distension statique, qui se voit essentiellement dans l'emphysème panlobulaire, l'augmentation des volumes statiques est homogène en pourcentage [38]. Dans la distension dynamique, qui se voit surtout dans l'emphysème centrolobulaire, l'augmentation des volumes statiques est plus nette à bas volume pulmonaire (*par ex*; VR (%) > CRF (%) > CPT (%)) [38]. De plus, au cours de la BPCO, la distension dynamique est sensible à l'administration des bronchodilatateurs [71].

Une conséquence de la distension-pulmonaire, à savoir

la réduction de la CI (< 80%), peut être évaluée par un spiromètre, chez certains patients ne pouvant pas faire la pléthysmographie (*par ex*; en cas d'exacerbation) [72]. L'utilisation de la CI a trois inconvénients [73]: elle ignore le stade 1 de la distension-pulmonaire, elle fait l'hypothèse que la CPT ne change pas par un traitement bronchodilatateur (ce qui est loin d'être vrai), et enfin il n'existe pas de normes pour la CI. Comme il n'existe pas de définition consensuelle de la distension-pulmonaire, d'autres définitions étaient avancées dans la littérature [37]: VR > 140%, VGT > 120% ou > 130% ou > 140%, VR/CPT > 30% ou > 0,33, CI/CPT augmenté.

Piégeage-gazeux

Le piégeage-gazeux est défini par une différence entre la CVL et la CVF de plus de 200 ml (ou 250 ml) [74, 75]. Le seuil de 200-250 ml est discutable et d'autres seuils (*par ex*; 20 ml) étaient rapportés dans la littérature [76]. Le piégeage-gazeux pourrait être un signe indirect d'un DVO distal, un signe de faiblesse musculaire expiratoire dans le cadre d'une pathologie neuromusculaire, ou un indice de vieillissement de la mécanique ventilatoire (*par ex*; par perte de la rétraction élastique du parenchyme) [37, 71, 74, 76]. Cet indice simple n'est pas validé à grande échelle et il est peu validé chez les asthmatiques sévères [77]. D'autres critères diagnostiques de piégeage-gazeux étaient rapportés: VR/CPT > LSN ou > 130% et/ou association d'une CVF < LIN et d'une CPT > LIN [37].

Différence entre la CVF en position couchée et assise

Une diminution de plus de 20-25% de la CVF en position de décubitus par rapport à la position assise constitue un signe de dysfonction diaphragmatique sévère [3].

Données du test de bronchodilatation

Le test de bronchodilatation consiste à réaliser une spirométrie (ou une pléthysmographie) 15 minutes après l'inhalation de 400 µg d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action (*Salbutamol*) et/ou 30 minutes après l'inhalation de 160 µg d'un parasympatholytique de courte durée

d'action (*Bromure d'ipratropium*) [4]. Selon l'ATS/ERS [5], chez l'adulte la réversibilité est considérée comme 'cliniquement significative' en cas d'augmentation du VEMS et/ou de la CVF plus de 12% par rapport à la valeur de base et de plus de 200 mL. Selon GOLD [2], la CVF n'a pas de place dans l'interprétation des données du test de bronchodilatation et seul le VEMS est considéré. Ce choix a été critiqué dans la littérature [78, 79]. En effet, après l'inhalation de bronchodilatateur de courte durée d'action, la CVF a montré une réversibilité 'cliniquement significative' chez plus de patients que le VEMS (+57% de patients) [79].

En pratique, la réversibilité est considérée comme *i)* totale si le VEMS/CVF PBD revient à la norme (*par ex;* > 0,70 ou > LIN) (Figure 6a), *ii)* partielle si le VEMS/CVF PBD reste bas (*par ex;* < 0,70 ou < LIN) (Figure 6b), et *iii)* absente si pas de changement significatif ni du VEMS ni de la CVF (Figure 6c). Une réversibilité totale est en faveur d'un asthme. Chez l'asthmatique adulte, une réversibilité significative devant une spirométrie normale, ou une grande réversibilité aux bronchodilatateurs sont considérées comme un facteur de risque indépendant supplémentaire pour les exacerbations [1]. Une réversibilité partielle est souvent décrite dans la BPCO ou dans l'association BPCO-asthme. Dans la BPCO, une réversibilité très significative sur le VEMS oriente vers le chevauchement BPCO-asthme [80]. D'une part, une augmentation du VEMS de plus de 400 ml est considérée comme un critère majeur en faveur du chevauchement BPCO-asthme [80]. D'autre part, une augmentation du VEMS de plus de 200 ml et de plus de 12%, au moins lors de deux visites, est considérée comme un critère mineur en faveur du chevauchement BPCO-asthme [80]. L'absence d'une réversibilité se voit dans diverses situations: emphysème panlobulaire, BPCO (40% des patients), asthme (15% des patients) [38].

Ces dernières années, plusieurs études ont recommandé l'inclusion des volumes statiques (surtout le VR) dans l'interprétation des données du test de bronchodilatation [71, 81-84]. A titre d'exemple, chez les fumeurs distendus, et comparativement aux changements de la CVF et/ou du VEMS (critère ATS/ERS [5]), le changement du VR (baisse de plus de 300 ml [85]) détecte plus de répondeurs (54 contre 65%, respectivement) [71].

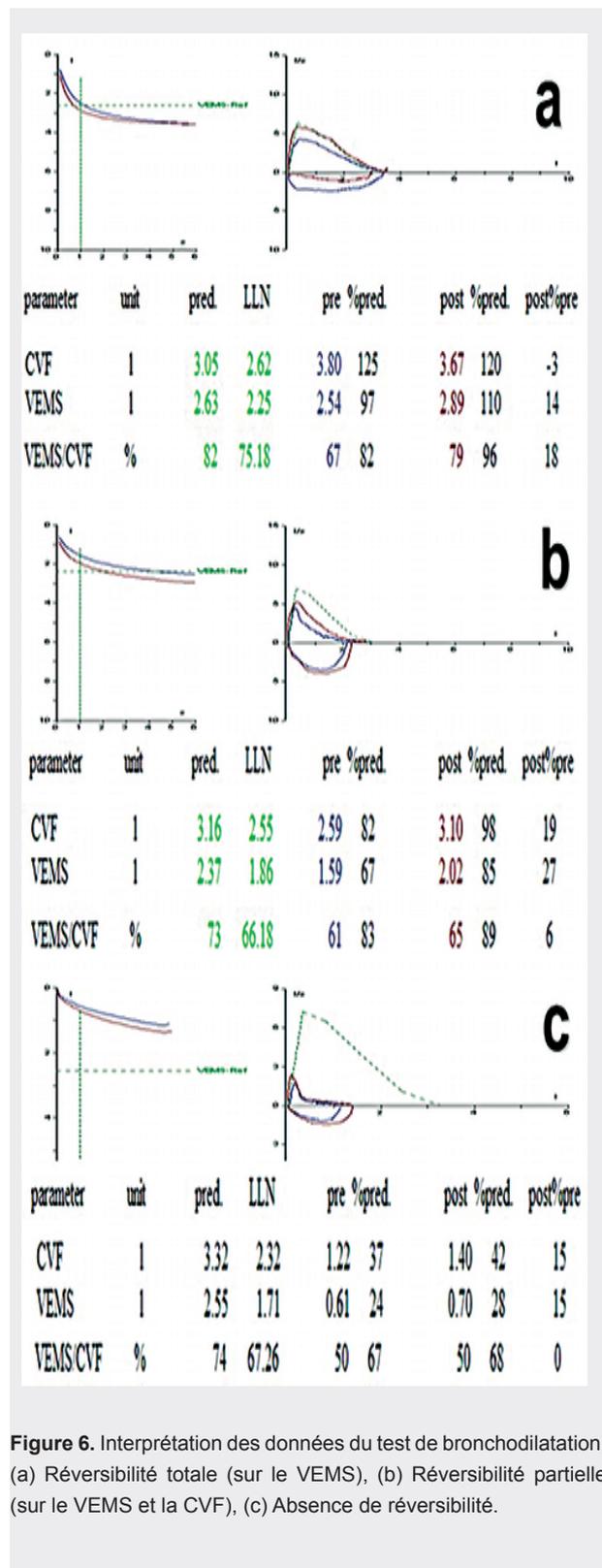


Figure 6. Interprétation des données du test de bronchodilatation. (a) Réversibilité totale (sur le VEMS), (b) Réversibilité partielle (sur le VEMS et la CVF), (c) Absence de réversibilité.

DLCO

La DLCO (ou TLCO pour transfert pulmonaire du CO) est la capacité de diffusion pulmonaire totale du CO par unité de temps et par unité de pression motrice. Elle permet l'exploration de la barrière alvéolo-capillaire (surface et épaisseur) et du lit vasculaire pulmonaire distal (volume capillaire) [38]. C'est l'exploration de repos la mieux corrélée à la dyspnée, notamment au cours de la BPCO ou des pneumopathies interstitielles [86, 87]. Elle permet le dépistage des emphysèmes purs (sans BPCO associée) responsables d'une destruction du lit vasculaire pulmonaire [38]. Elle explore à la fois les atteintes interstitielles, vasculaires et bronchiolaires, c'est un bon marqueur pronostique des pneumopathies interstitielles [38].

Bien qu'il existe plusieurs méthodes pour calculer la DLCO (*par ex*; expiration unique, réinspiration, état stable), la méthode en apnée est la plus utilisée dans le monde [14]. La DLCO est le produit de la captation pulmonaire du CO (KCO) par le volume de gaz accessible au CO (volume alvéolaire (VA)) [38]. La KCO est la baisse de la concentration alvéolaire de CO par unité de temps et de pression motrice de CO [38]. Théoriquement le VA en fin d'inspiration est proche de la CPT (VA = CPT – espace mort anatomique), mais il ne reflète que les zones bien ventilées et donc le transfert à partir de ces zones [38]. En effet, un VA < CPT témoigne d'un trouble de ventilation qui est un critère sensible de l'atteinte périphérique (*par ex*; DVO distal notamment au cours du tabagisme) [38]. La DLCO s'exprime en valeur absolue [unités du système international (mmol/min/kPa) ou traditionnelles (ml/min/mmHg)] et en pourcentage de la valeur théorique [12-14]. Certains guides recommandent d'ajuster la DLCO en fonction du taux de l'hémoglobine (chez l'adulte, DLCO attendue pour hémoglobine = DLCO x [1,7 x hémoglobine / (10,22 + hémoglobine)]) [14]. Depuis 2017, cet ajustement n'est plus recommandé par l'ERS [12]. Le KCO s'exprime en valeur absolue [mL/min/mmHg/L, mmol/min/kPa/L] et en pourcentage de la valeur théorique [13].

Trois méthodes sont recommandées pour interpréter la DLCO. La première, très anciennes et qui n'est plus d'actualité, est basée sur un pourcentage fixe: des DLCO < 80% (ou < 75%) et DLCO > 120% (ou > 125%) sont considérées comme basse et augmentée, respectivement [18, 37]. A titre d'exemple, à nos jours, une DLCO ≥ 80%

figure parmi les éléments qui affirme la possibilité d'une chirurgie thoracique (*par ex*; pneumonectomie) [18]. La deuxième méthode est basée sur la notion de l'intervalle de confiance de 95%: des DLCO < LIN et > LSN sont considérées comme basse et augmentée, respectivement [14]. La troisième méthode, la plus recommandée de nos jours, est basée sur la notion du z-score: des z-score de la DLCO < - 1,64 et > + 1,64 sont considérés comme bas et augmenté, respectivement [12, 13]. A nos jours, la classification suivante de la sévérité de la diminution de la DLCO (basée sur la DLCO (%)) est décrite [14]: légère (60% < DLCO < LIN), modérée (40% < DLCO ≤ 60%) et sévère (DLCO < 40%). L'ERS n'a pas développée une classification de sévérité basée sur le z-score [12].

Avant d'interpréter toute valeur 'anormale' de la DLCO comme pathologique (Tableau 1), il faut éliminer une diminution (manœuvre de Valsalva) ou une augmentation (manœuvre de Muller, exercice physique avant la mesure, position de décubitus) physiologique [38]. Pour cette raison, la détermination de la DLCO doit obéir aux recommandations pratiques établies par les sociétés savantes [13, 14]. Tout ce qui augmente le débit ou le volume sanguin dans le lit capillaire pulmonaire entraînera une élévation de la DLCO [89]. Une diminution de la DLCO, cependant, pourrait être liée à la réduction de la surface du poumon disponible pour la diffusion ou à la maladie de la membrane alvéolaire-capillaire [89]. Le tableau 1 résume les causes les plus importantes d'une DLCO anormale. L'interprétation de la DLCO, associée à la mesure des débits et des volumes pulmonaires aide dans la démarche diagnostiquer de la pathologie sous-jacente (Figure 7). Par exemple, devant une baisse de la DLCO, trois situations se présentent: baisse isolée (*par ex*; débits et des volumes pulmonaires normaux), baisse associée à un DVO proximal, ou baisse associée à un DVR.

L'interprétation de la DLCO combinée au KCO est recommandée par l'ATS/ERS [5, 13]. En effet, devant une DLCO basse, une KCO augmentée (> LSN ou z-score > +1,64) suggère une altération extraparenchymateuse [*par ex*; expansion incomplète (affections pleurale, squelettique, neuromusculaire, obésité) ou perte localisée d'unités (résection, atelectasie...)], et une KCO basse (< LIN ou z-score < -1,64) indique une altération parenchymateuse [perte diffuse d'unités (fibrose...), emphysème, maladie vasculaire pulmonaire] [5, 13].

Devant une DLCO augmentée, une KCO augmentée (> LSN ou z-score > +1,64) oriente vers un haut débit sanguin ou une hémorragie alvéolaire.

Tableau 1. Causes d'une DLCO anormale.

DLCO augmentée	
Recrutement de sang dans le lit capillaire alvéolaire	Position de décubitus
	Haut débit sanguin: exercice, fièvre
Conditions diverses	Asthme
	Manœuvre de Muller: inspiration contre une glotte fermée
	Causes cardiaques: shunt gauche-droit, insuffisance cardiaque gauche
	Polycythémie
Conditions diverses	Hémorragie intra-alvéolaire
	Obésité morbide
	Haute altitude
	Inhalation de bronchodilatateurs (6% d'augmentation)
	Valeurs de référence inappropriées
DLCO basse	
Diminution de la surface disponible pour la diffusion	Résection pulmonaire
	Emphysème
Pathologie de la membrane alvéolo-capillaire	Trouble du rapport ventilation/perfusion: obstruction bronchique proximale)
	Pathologie pulmonaire interstitielle: fibrose pulmonaire idiopathique, connectivite, sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, médicaments
	Pathologie vasculaire pulmonaire: hypertension pulmonaire ou embolie pulmonaire, vascularite isolée
Conditions diverses	Congestion alvéolaire diffuse: insuffisance cardiaque, protéinose alvéolaire
	Anémie
	Tabagisme chronique: hyper carboxyhémoglobémie)
	Grossesse
	Manœuvre de Valsalva: expiration contre la glotte fermée
	Réduction extra-pulmonaire de l'inflation pulmonaire: faible effort, pathologie neuromusculaire connue, ou déformation squelettique comme la cyphoscoliose
	Valeurs de référence inappropriées
Variation diurne: DLCO plus faible le soir, pendant le cycle menstruel	
Ingestion d'éthanol	

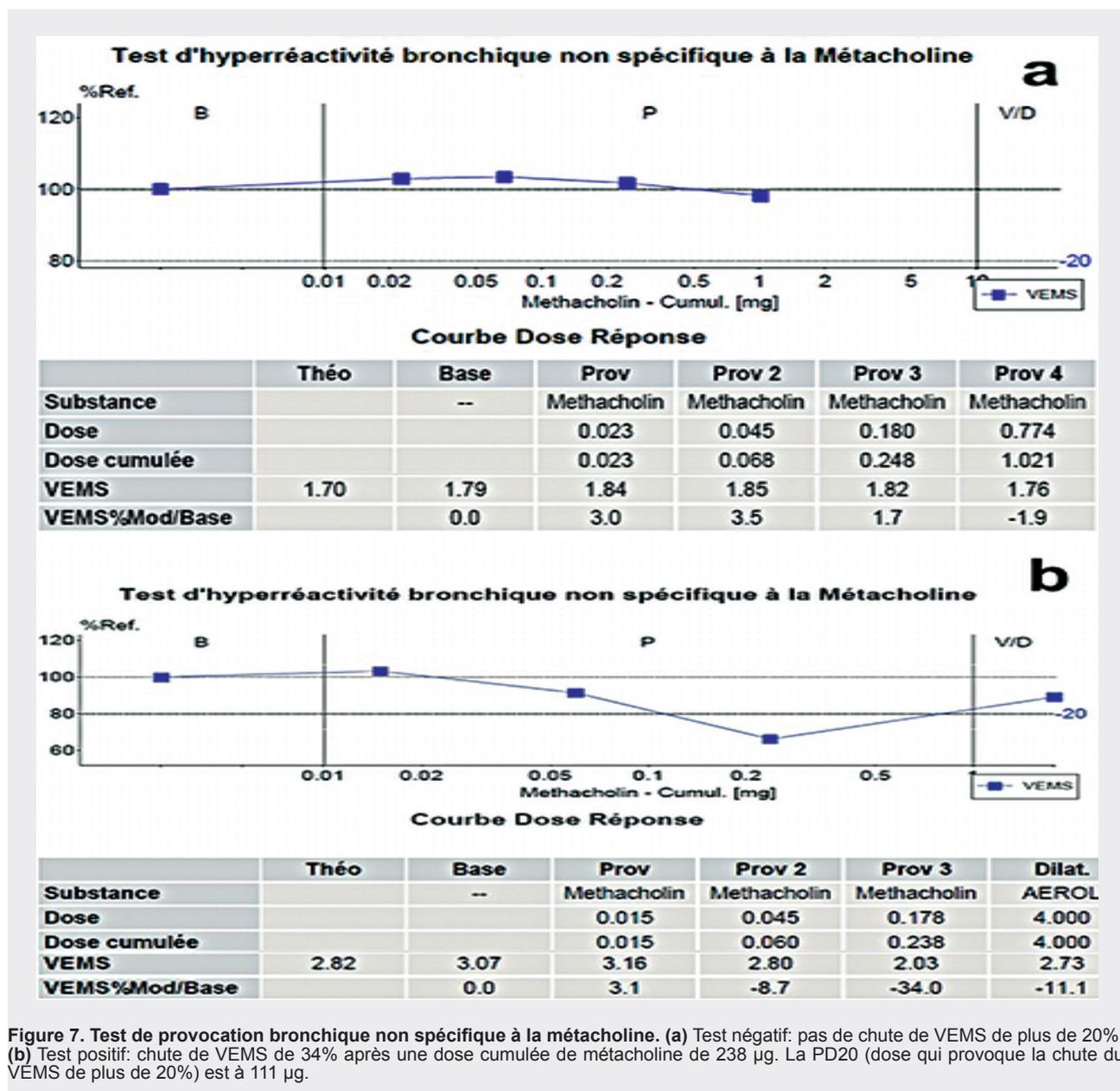
DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

TPBNS

Le TPBNS permet de mesurer la réactivité bronchique d'un sujet à un agent donné (le plus souvent, la métacholine). L'hyperréactivité bronchique est une tendance excessive qu'ont certaines bronches à se contracter en réponse à des stimuli qui n'entraînent pas de réaction chez le sujet sain [8]. Elle fait partie de la définition de l'asthme (même si elle n'est pas régulièrement mise en évidence dans l'asthme) où elle est corrélée à sa sévérité. Elle est aussi associée à diverses pathologies, essentiellement mais non exclusivement, respiratoires [BPCO (66%), insuffisance cardiaque (63%), rhinite allergique (50%), mucoviscidose (19%), obésité (40%)] mais aussi chez le sujet sans plainte médicale (1-7%) [7, 8]. En pratique, le TPBNS a un rôle diagnostique devant un DVO «variable» [7, 8]. Son principal intérêt est d'exclure le diagnostic d'asthme chez un sujet qui décrit des signes faisant évoquer la possibilité d'une hyperréactivité bronchique (*par ex*; toux chronique surtout nocturne, sibilants, crises de dyspnée, antécédent de reflux gastro-œsophagien ou de rhinite allergique) [7, 8, 89]. Le TPBNS est recommandé devant une probabilité pré-test d'asthme intermédiaire [8]. Par contre, en cas de suspicion clinique forte ou faible d'asthme, le TPBNS n'est pas recommandé [8]. En pratique, chez un adulte dont l'examen clinique est normal et devant un VEMS > 60% or > 1,5 l [7], il est souhaitable d'analyser les paramètres de la courbe dose-réponse de l'obstruction bronchique induite par des doses croissantes de métacholine dans des conditions contrôlées [7, 8, 89]. La métacholine est un agent bronchoconstricteur (agoniste muscarinique de synthèse). Elle se présente sous forme de cristaux blancs, très hygroscopiques, très solubles dans l'eau mais insolubles dans les huiles grasses et les hydrocarbures [7, 8, 89]. Elle est souvent administrée par voie aérienne par une méthode de bolus (nébulisation de métacholine) afin de calculer la dose provoquant une diminution du VEMS de 20% (PD20) (Figure 7). Chez le sujet normal sans hyperréactivité bronchique, alors que l'ERS [7] considère toute PD20 ≥ 400 µg comme normale, la SPLF [8] propose que la dose cumulée maximale soit au minimum de 1600 µg chez l'adulte. Pour l'interprétation, le degré de réactivité est important à prendre en compte. Selon l'ERS [7] le degré de réactivité peut être important (PD20 < 6 µg), modéré (6 µg ≤ PD20 < 25 µg), léger (25 µg ≤ PD20 < 100 µg) et limite (100 µg ≤ PD20 < 400 µg).

La sensibilité du TPBNS à la méthacholine est insuffisante pour éliminer un asthme [8]. En effet, le TPBNS peut être négatif en cas de prise d'un traitement anti-inflammatoire intensif préalable, une prise de bronchodilatateur avant le test, un sujet asymptomatique en dehors de la saison pollinique et dans certains asthmes professionnels qui ne réagissent qu'à seul agent spécifique [7, 8, 89]. Un TPBNS positif est un argument de définition épidémiologique de l'asthme. Dans l'asthme, le TPBNS est un bon témoin de la maladie et un moyen d'orientation thérapeutique et pronostique [7, 8, 89]. Par exemple, selon la SPLF [8],

la probabilité d'asthme est très élevée en cas de PD20 < 200 µg. Cependant, il n'est pas recommandé de réaliser un TPBNS dans le suivi des patients asthmatiques [8]. Un TPBNS positif chez un sujet asymptomatique peut se voir en cas d'hyperréactivité bronchique sans asthme ou chez un asthmatique qui ne perçoit pas ses symptômes [7, 8, 89]. Un TPBNS négatif chez un sujet asymptomatique peut se voir lors d'une dysfonction des cordes vocales ou une OBE. Les documents de l'ERS [7] et de la SPLF [8] comportent plus de détails sur les procédures, les indications et les contre-indications du TPNS.



F_eNO

La F_eNO aide au diagnostic et à la quantification de l'inflammation des voies aériennes de petit calibre [15, 28, 38] et contribue dans l'évaluation thérapeutique de la corticothérapie [17]. Cet examen simple, fiable et non invasif [15, 17, 28, 90, 91] doit répondre aux critères d'acceptabilité et de reproductibilité [15, 17]. En pratique, il y a deux façons d'interpréter la F_eNO [15, 17, 28, 90-95]. Premièrement, deux valeurs seuils fixes étaient recommandées chez l'adulte: alors qu'une F_eNO < 25 parties par milliard (ppb) élimine probablement l'inflammation, une F_eNO > 50 ppb plaide en faveur d'une inflammation bronchique à éosinophile [17]. La deuxième façon consiste à comparer la F_eNO mesurée avec celle dérivée d'une norme ou d'une table de références [15, 17, 90-95]. Ainsi, une valeur mesurée de F_eNO est considérée élevée [28] si elle est supérieure à la LSN calculée à partir de la valeur théorique [95] ou à une valeur maximale qui est variable selon l'âge et/ou la taille [93], ou à une valeur moyenne déterminée à partir d'une équation de référence [95].

Stratégie d'interprétation des EFRs de repos et aspects particuliers en médecine du travail

La stratégie d'interprétation de la spirométrie couplée à la DLCO est résumée dans la figure 8 [5]. Cette stratégie ne prend pas en compte certaines entités, telle que la distension-pulmonaire, le DVO distal, le DVNS, et le piégeage-gazeux. De même, elle n'intègre pas les données de la F_eNO ou du TPBNS.

En 2014, l'ATS a publié des recommandations pour l'interprétation de la spirométrie en milieu professionnel [33]. Dans le cadre d'une surveillance médicale, les travailleurs peuvent réaliser des spirométries périodiques, souvent annuelles. Les paramètres spirométriques doivent être évalués non seulement par rapport aux normes, mais également par rapport aux paramètres antérieures des travailleurs, en particulier lorsqu'ils se situent dans la plage normale [96]. En effet, comparativement à l'expertise d'une seule spirométrie, les évaluations longitudinales des spirométries périodiques peuvent détecter un déclin excessif de la fonction respiratoire en raison d'une exposition ou d'une condition sous-jacente. Chez les travailleurs qui étaient en bonne santé, l'ATS qualifie de significative toute baisse annuelle du VEMS ≥ 15% au-delà du vieillissement prévu [33]. Cette baisse de 15% du

VEMS est calculable selon deux méthodes différentes. La première est la méthode prédite en pourcentage [VEMS de base (%) – VEMS actuel (%)]. La deuxième est la méthode en volume [VEMS théorique de base (l) – VEMS théorique actuel (l) + 0,15 x VEMS de base (l)] [33]. Une autre approche, celle de la régression linéaire, est aussi recommandée. Etant donné que chez les non-fumeurs, le déclin typique du VEMS est à 29 ml/an [97], toute baisse annuelle de plus de 60-90 ml/an est considérée comme anormale (mais il faut une période minimale de 5 ans) [33].

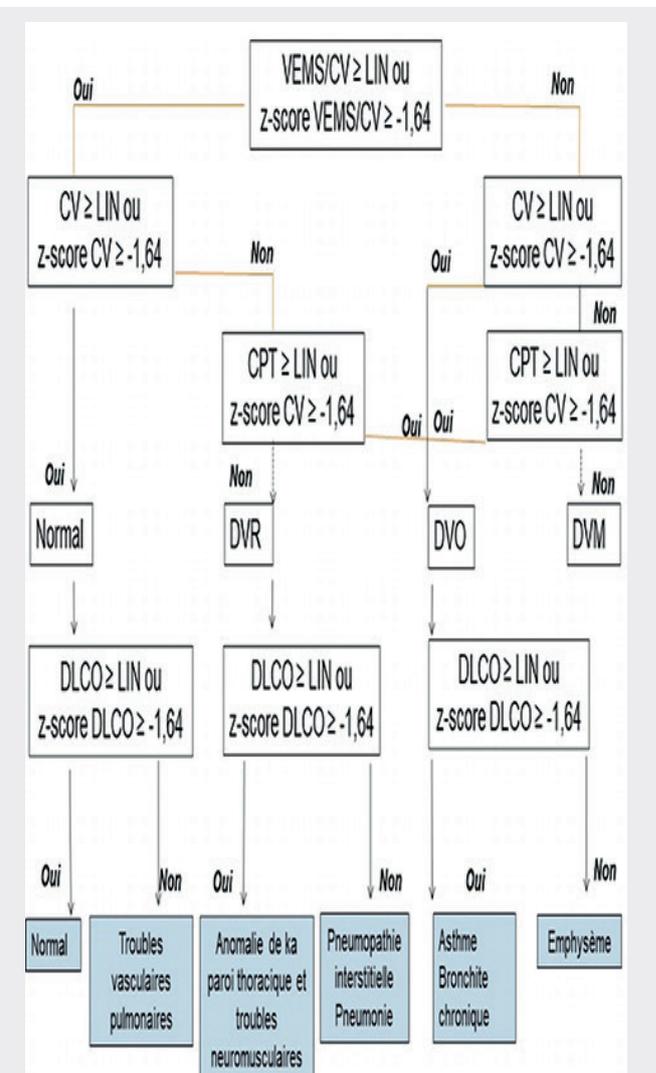


Figure 8. Algorithme simplifié permettant l'évaluation de la fonction respiratoire en pratique clinique (d'après l'ATS/ERS-2005). **CPT**: capacité pulmonaire totale. **CV**: capacité vitale. **DLCO**: capacité de diffusion du monoxyde de carbone. **DVM**: déficit ventilatoire mixte. **DVO**: déficit ventilatoire obstructif. **DVR**: déficit ventilatoire restrictif. **LIN**: limite inférieure de la normale. **VEMS**: volume expiré maximal pendant la première seconde.

EXPLORATION DE L'INCAPACITE: INTERPRETATION DES PARAMETRES DU TM6

Le TM6 est un test de terrain non invasif et de réalisation facile dont l'exécution doit répondre aux recommandations internationales [9-11]. Il est associé à la morbidité et à la mortalité dans de nombreuses pathologies cardio-respiratoires. Il permet d'évaluer l'aptitude cardiorespiratoire à un niveau sous-maximal [20, 24, 25, 98-104]. Il est aussi utilisé pour rechercher une désaturation artérielle à la marche dans les pathologies respiratoires dans l'optique d'une éventuelle oxygénothérapie de déambulation [38]. Par exemple, la baisse de la distance de marche de 6 minutes (Dm6) a à la fois une valeur diagnostique [*par ex*; en orientant vers une cause cardiorespiratoire ou musculaire à l'origine de la dyspnée [9-11, 24, 25]] ou pronostique [*par ex*; via l'indice BODE [34]]. Les principales données recueillies avant ($_{Repos}$) et à la fin ($_{Fin}$) du TM6 sont la fréquence cardiaque (FC, cpm, % de FC maximale théorique), la saturation de l'hémoglobine en oxygène ($SatO_2$, %), et la dyspnée (*par ex*; par l'échelle visuelle analogique (EVA) [105]). La FC peut être aussi déterminée une minute après l'arrêt de la marche ($FC_{Récupération}$) [10, 11]. La Dm6 (m, %), le nombre d'arrêts lors de la marche et la $\Delta SatO_2$ ($= SatO_{2Fin} - SatO_{2Repos}$) sont notés/calculés [98, 102-104, 106]. Pour l'interprétation de la Dm6, quatre approches sont possibles. La première est de considérer comme anormale toute Dm6 < à un pourcentage fixe de la valeur théorique (81% [107] ou 82% [108]) ou à une valeur seuil déterminée selon un tableau [109]. La deuxième, la plus recommandée, est de considérer comme cliniquement significative (donc témoin d'une intolérance à la marche) toute baisse de la Dm6 au-dessous de la LIN [9, 102, 106]. La troisième approche, recommandée dans les comparaisons avant/après intervention chez les adultes atteints d'une maladie respiratoire chronique, est de considérer toute variation de la Dm6 de 30 m comme une différence minimale importante [10, 11]. Enfin, dans la BPCO, une Dm6 < 350 m est un facteur pronostique de mortalité [110]. Les autres entités témoignant d'une d'intolérance à la marche sont: *i*) arrêt lors de la marche [9, 102, 106]; *ii*) désaturation ($\Delta SatO_2 > 5$ points) ou un épisode de temps avec une $SatO_2 < 88\%$ [102, 106]; *iii*) dyspnée d'effort (dyspnée $_{Fin} > 5/10$ (EVA)) [102, 105]; *iv*) insuffisance chronotrope ($FC_{Fin} < 60\%$) [102, 106]; et *v*) $FC_{Récupération}$ anormale ($< (FC_{Repos} - 13)$) [111].

DE LA DEFICIENCE A L'INCAPACITE: INDICE BODE DANS LA BPCO

Plusieurs travaux témoignent que le VEMS (paramètre de la déficience) n'est probablement pas le meilleur marqueur de la sévérité et du pronostic de la BPCO [112, 113]. NICE (national institute for clinical excellence) était la première société savante à insister sur le fait que l'IMC, la dyspnée et la Dm6 (paramètre de l'incapacité) devaient être intégrés dans l'évaluation régulière des patients BPCO [114]. Ces facteurs étaient combinés en 2004 sous la forme d'un score clinique appelé «indice BODE», qui a été évalué en tant que facteur pronostique de la BPCO [34]. L'indice BODE est composé des paramètres suivants: IMC (kg/m^2), VEMS PBD (%), score de dyspnée mesuré par l'échelle modifiée du medical research council et la Dm6 (m) [34]. C'est un indice facile à calculer (Tableau 2) et par ailleurs simple à mettre en place et à intégrer dans la pratique quotidienne en milieu hospitalier. L'intérêt de cet indice est qu'il apporte des informations supplémentaires autres que le VEMS, traduisant l'impact systémique de la BPCO, maladie générale à point de départ respiratoire [112, 115]. Il est utilisable pour estimer le pronostic vital d'un patient à cinq ans (Tableau 2). En effet, les probabilités de survie d'un patient après 52 mois sont d'autant plus faibles que le score global à l'indice BODE est grand [34].

Tableau 2. Calcul et interprétation de l'indice BODE.

Calcul	
Paramètres	Points de l'indice BODE
	0 1 2 3
VEMS postbronchodilatateur (%)	>65 50-64 36-49 <35
Distance de marche de 6 minutes (m)	>350 250-349 150-249 <149
Dyspnée*	0-1 2 3 4
Indice de masse corporelle (kg/m^2)	>21 ≥ 21
Interprétation	
Score global	Probabilité de survie à 52 mois
0-2	85%
3-4	70%
5-6	60%
7-10	18%

VEMS: volume expiré maximal à la 1^{ère} seconde. *Echelle modifiée du medical research council.

CONCLUSION

Les EFRs aident les cliniciens dans la démarche d'exploration de la déficience et de l'incapacité des patients présentant une symptomatologie respiratoire. Elles forment un outil indispensable dans le suivi d'une maladie respiratoire chronique ou qui a un retentissement respiratoire. Cette mise au point permettra aux cliniciens une interprétation consciencieuse, explicite et judicieuse des EFRs de routine selon le principe de la médecine fondée sur les faits.

RÉFÉRENCES

- GINA. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2020. Téléchargeable à partir de https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf (Dernière visite le 12 Juillet 2020).
- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, global initiative for chronic obstructive lung disease 2019. Téléchargeable à partir de https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (Dernière visite le 12 Juillet).
- Orvoen-Frija É, Perez T, Gauthier R, Guénard H, Straus C, Dessanges J-F, et al. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. *Rev Mal Respir.* 2011;28:1183-92.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgo F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation de la spirométrie. *Rev Mal Respir.* 2007;24(3):27-49.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir.* 2007;24(3):83-108.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation de la mesure des volumes pulmonaires. *Rev Mal Respir.* 2007;24(3):51-64.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Hakon C, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
- Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte JD, et al. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire. *Rev Mal Respir.* 2018;35(7):759-75.
- ATS. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46.
- Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-78.
- Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017;50(3).
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Van Der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation de la détermination de la diffusion du monoxyde de carbone par la méthode en apnée. *Rev Mal Respir.* 2007;24(3):65-82.
- ATS/ERS. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912-30.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
- SPLF. Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. *Rev Mal Respir.* 2011;28(9):1183-92.
- Perez T, Garcia G, Roche N, Bautin N, Chambellan A, Chaouat A, et al. Société de pneumologie de langue française. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge de la BPCO. Mise à jour 2012. Thème mis à jour : exploration fonctionnelle respiratoire (Texte court). *Rev Mal Respir.* 2014;31(1):85-90.
- Lataoui S, Belghali S, Zeglaoui H, Bouajina E, Ben Saad H. Aptitude aérobie sous-maximale et qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Respir.* 2017;34(1):74-85.

21. Slim I, Khalaf F, Latiri I, Elfkih Z, Rouatbi S, Khochtali I, et al. Lung function in poorly controlled type 1 North African diabetic patients: A case-control study. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64(3):717-27.
22. World health organization. International classification of functioning, disability and health (ICF). Téléchargeable à partir de <http://www.who.int/classifications/icf/en/> (Dernière visite le 12 Juillet).
23. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
24. Joobeur S, Rouatbi S, Latiri I, Sfaxi R, Ben Saad H. Influencing factors of the 6-min walk distance in adult Arab populations: a literature review. *Tunis Med*. 2016;94(5):339-48.
25. Daami M, Latiri I, Rouatbi S, Sfaxi R, Ben Saad H. 6-min walk-distance norms in adults Arab populations: a literature review. *Tunis Med*. 2017;95(8-9):743-55.
26. Solberg HE, Grasbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem*. 1989;27:1-79.
27. ATS. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18.
28. Kammoun R, Ben Saad H. Du déficit fonctionnel au désavantage social en pneumologie: normes des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et questionnaires de qualité de vie (QDV) validés pour la population Tunisienne. *Tunis Med*. 2020; 98 (05): 378-95.
29. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003;22(2):268-73.
30. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest*. 2011;139(1):52-9.
31. Kammoun R, Ghannouchi I, Rouatbi S, Ben Saad H. Defining and grading an obstructive ventilatory defect (OVD): 'FEV1/FVC lower limit of normal (LLN) vs. Z-score' and 'FEV1 percentage predicted (%pred) vs. Z-score'. *Libyan J Med*. 2018;13(1):1487751.
32. Ben Salah N, Bejar D, Snene H, Ouahchi Y, Mehiri N, Louzir B. The Z-score: A new tool in the interpretation of spirometric data. *Tunis Med*. 2017;95(8-9):767-71.
33. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von Essen SG, et al. Official American Thoracic Society technical standards: spirometry in the occupational setting. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):983-93.
34. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
35. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ open*. 2012;2(6).
36. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-72.
37. Pasche A, Fitting J. Interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. *Forum Med Suisse*. 2012;12:525-9.
38. Bokov P, Delclaux C. Interprétation et utilisation des explorations fonctionnelles respiratoires de routine de l'adulte : spirométrie, volumes non mobilisables, diffusion, hématoxe, test de provocation bronchique à la métacholine et test de marche. *Rev Med Interne*. 2016;37(2):100-10.
39. Fischberg S, Motamed S, Janssens JP. Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours. *Rev Med Suisse*. 2009;5(218):1882-9.
40. Ashraf M, Shaffi SA, BaHammam AS. Spirometry and flow-volume curve in patients with obstructive sleep apnea. *Saudi Med J*. 2008;29(2):198-202.
41. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J*. 1972;3(5825):503-5.
42. Chevalier-Bidaud B, Gillet-Juvin K, Callens E, Chenu R, Graba S, Essalhi M, et al. Non specific pattern of lung function in a respiratory physiology unit: causes and prevalence: results of an observational cross-sectional and longitudinal study. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):148.
43. Affes Z, Rekek S, Saad HB. Defining obstructive ventilatory defect in 2015. *Libyan J Med*. 2015;10(1):28946.
44. Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Zbidi A, et al. Quelle définition faut-il choisir pour le déficit ventilatoire obstructif? *Rev Mal Respir*. 2007;24(3 Pt 1):323-30.
45. Huprikar NA, Skabelund AJ, Bedsole VG, Sjulin TJ, Karandikar AV, Aden JK, et al. Comparison of forced and slow vital capacity maneuvers in defining airway obstruction. *Respir Care*. 2019;64(7):786-92.
46. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014;43(2):505-12.
47. Le groupe Pulmonaria, Quanjer PH, Enright PL, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, et al. Lettre ouverte aux membres du comité GOLD – 13 juillet 2010. *Rev Mal Respir*. 2010;27(9):1003-7.

48. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010;36(1):12-9.
49. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006;130(1):200-6.
50. Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdella S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Bougmiza I, et al. Le diagnostic positif de la BPCo est recommandation dépendant. *Tunis Med*. 2014;92(7):474-81.
51. Medbo A, Melbye H. Lung function testing in the elderly-can we still use FEV1/FVC<70% as a criterion of COPD? *Respir Med*. 2007;101(6):1097-105.
52. Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6(Suppl 16):5-40.
53. Ben Saad H, Khemis M, Bougmiza I, Prefaut C, Aouina H, Mrizek N, et al. Spirometric profile of narghile smokers. *Rev Mal Respir*. 2011;28(7):e39-51.
54. Ben Saad H, Khemiss M, Bougmiza I, Prefaut C, Aouina H, Mrizek N, et al. Profil spirométrique des fumeurs de narguilé. *Rev Mal Respir*. 2009;26(3):299-314.
55. Ben Saad H, Khemiss M, Nhari S, Ben Essghaier M, Rouatbi S. Pulmonary functions of narghile smokers compared to cigarette smokers: a case-control study. *Libyan J Med*. 2013;8:22650.
56. 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(4):1051-8.
57. Garcia G, Perez T, Mahut B. Épreuves fonctionnelles respiratoires et évaluation des voies aériennes distales dans l'asthme. *Rev Mal Respir*. 2009;26(4):395-406.
58. Boutin B, Koskas M, Guillo H, Maingot L, La Rocca MC, Boule M, et al. Forced expiratory flows' contribution to lung function interpretation in schoolchildren. *Eur Respir J*. 2015;45(1):107-15.
59. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Ben Abdelaziz A, Abdelghani A, Bousarssar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. *Respir Med*. 2013;107(12):2000-8.
60. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999;115(3):869-73.
61. Backman H, Eriksson B, Hedman L, Stridsman C, Jansson SA, Sovijarvi A, et al. Restrictive spirometric pattern in the general adult population: Methods of defining the condition and consequences on prevalence. *Respir Med*. 2016;120:116-23.
62. Hall G, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: global lung function initiative references values for static lung volumes for Caucasians. *Eur Respir J* (papier en révision).
63. Gardner ZS, Ruppel GL, Kaminsky DA. Grading the severity of obstruction in mixed obstructive-restrictive lung disease. *Chest*. 2011;140(3):598-603.
64. Hyatt RE, Cowl CT, Bjoraker JA, Scanlon PD. Conditions associated with an abnormal nonspecific pattern of pulmonary function tests. *Chest*. 2009;135(2):419-24.
65. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH, Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest*. 1956;35(3):327-35.
66. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J*. 1996;9(12):2640-9.
67. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS workshop on lung volume measurements. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1995;8(3):492-506.
68. Corbin RP, Loveland M, Martin RR, Macklem PT. A four-year follow-up study of lung mechanics in smokers. *The American review of respiratory disease*. 1979;120(2):293-304.
69. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2004;24(1):122-8.
70. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999;115(1):68-74.
71. Ben Saad H, Ben Amor L, Ben Mdella S, Ghannouchi I, Ben Essghair M, Sfaxi R, et al. Place de la distension pulmonaire dans l'exploration des gros fumeurs de cigarettes. *Rev Mal Respir*. 2014;31(1):29-40.
72. Perez T, Guenard H. Comment mesurer et suivre la distension pulmonaire au cours de la BPCO. *Rev Mal Respir*. 2009;26(4):381-93.
73. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Volumes pulmonaires et debits ventilatoires forces. Groupe de travail sur la standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier. Position officielle de l'European Respiratory Society. *Rev Mal Respir*. 1994;11 Suppl 3:5-40.
74. Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, Viegi G, Di Pede F, Giuliano G, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1986;22(5):451-9.
75. Bougrida M, Ben Saad H, Kheireddinne Bourahli M, Bougmiza I, Mehdioui H. Equations de référence spirométriques des Algériens âgés de 19 à 73 ans. *Rev Mal Respir*. 2008;25(5):577-90.

76. Kefi A, Gharnaout M, Ben Saad H. Les equations de reference plethysmographiques etablies chez les adultes natifs de l'Est Algerien sont inapplicables pour ceux natifs du Nord Algerien. *Rev Mal Respir.* 2019;36(7):870-9.
77. Wenzel SE. Inflammation, leukotrienes and the pathogenesis of the late asthmatic response. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(1):1-3.
78. Ben Saad H, Ben Attia Saafi R, Rouatbi S, Ben Mdella S, Garrouche A, Hadj Mtir A, et al. Quelle definition faut-il choisir pour la reversibilite de l'obstruction bronchique? *Rev Mal Respir.* 2007;24(9):1107-15.
79. Ben Saad H, Prefaut C, Tabka Z, Zbidi A, Hayot M. The forgotten message from gold: FVC is a primary clinical outcome measure of bronchodilator reversibility in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21(5):767-73.
80. Nunez A, Sarasate M, Loeb E, Esquinas C, Miravittles M, Barrecheguren M. Practical guide to the identification and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *COPD.* 2019;16(1):1-7.
81. Ben Saad H. Promoting the inclusion of lung volumes in the reversibility evaluation. *Respir Care.* 2017;62(2):255-6.
82. Ben Saad H. Promoting the inclusion of vital-capacity data in the bronchodilator response. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1243-5.
83. McCartney CT, Weis MN, Ruppel GL, Nayak RP. Residual volume and total lung capacity to assess reversibility in obstructive lung disease. *Respir Care.* 2016;61(11):1505-12.
84. Toren K, Bake B, Olin AC, Engstrom G, Blomberg A, Vikgren J, et al. Measures of bronchodilator response of FEV1, FVC and SVC in a Swedish general population sample aged 50-64 years, the SCAPIS Pilot Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:973-80.
85. O'Donnell D, Laveneziana P. Lung hyperinflation in COPD: the impact of pharmacotherapy. *Eur Respir Rev.* 2006;15:85-9.
86. Londner C, Al Dandachi G, Plantier L, Gillet-Juvin K, Chevalier-Bidaud B, Mahut B, et al. Cross-sectional assessment of the relationships between dyspnea domains and lung function in diffuse parenchymal lung disease. *Respiration.* 2014;87(2):105-12.
87. O'Donnell DE, Webb KA. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation. Physiologic correlations. *Chest.* 1992;102(3):824-31.
88. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309-29.
89. Altalag A., Road J., Wilcox P., Aboulhosn K. Gas Transfer. In: Altalag A., Road J., Wilcox P., Aboulhosn K. (eds) *Pulmonary Function Tests in Clinical Practice.* In *Clinical Practice* (2019). Springer, Cham DOI. https://doi.org/10.1007/978-3-319-93650-5_3
90. Mahut B, Louis B, Delclaux C. Mesure du NO expiré : méthodologie. *Rev Mal Respir.* 2006;23(3 Suppl):6S29-6S36.
91. Jacinto T, Alving K, Correia R, Costa-Pereira A, Fonseca J. Setting reference values for exhaled nitric oxide: a systematic review. *Clin Respir J.* 2013;7(2):113-20.
92. Jo EJ, Song WJ, Kim TW, Park HW, Chang YS, Kim TB, et al. Reference ranges and determinant factors for exhaled nitric oxide in a healthy korean elderly population. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(6):504-10.
93. Sfaxi I, Ben Saad H, Rouatbi S. Fraction of exhaled nitric oxide in healthy elderly Tunisian subjects. *Nitric Oxide.* 2015;50:88-97.
94. Leon de la Barra S, Smith AD, Cowan JO, Peter Herbison G, Robin Taylor D. Predicted versus absolute values in the application of exhaled nitric oxide measurements. *Respir Med.* 2011;105(11):1629-34.
95. Rouatbi S, Chouchene MA, Sfaxi I, Ben Rejeb M, Tabka Z, Ben Saad H. Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) norms in healthy Tunisian adults. *Biomed Res Int.* 2014;2014:269670.
96. Hankinson JL, Wagner GR. Medical screening using periodic spirometry for detection of chronic lung disease. *Occup Med.* 1993;8(2):353-61.
97. Lee PN, Fry JS. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med.* 2010;8:84.
98. Abdelghani A, Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Ghairi H, Bougmiza I, et al. Exploration de la déficience et de l'incapacité des patients atteints d'un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. *Rev Mal Respir.* 2010;27(3):266-74.
99. Latiri I, Elbey R, Hcini K, Zaoui A, Charfeddine B, Maarouf MR, et al. Six-minute walk test in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients living in Northwest Africa. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:227-45.
100. Miadi-Messaoud H, Chouchane A, Ben Saad H, Debbabi H, Ben-Jebria A, Tabka Z. Six-minute walk test improved forearm skin blood flow in Tunisian obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(9):1773-9.
101. Ben Moussa S, Rouatbi S, Ben Saad H. Incapacity, handicap, and oxidative stress markers of male smokers with and without COPD. *Respir Care.* 2016;61(5):668-79.
102. Ben Saad H, Babba M, Boukamcha R, Ghannouchi I, Latiri I, Mezghenni S, et al. Investigation of exclusive narghile smokers: deficiency and incapacity measured by spirometry and 6-minute walk test. *Respir Care.* 2014;59(11):1696-709.
103. Ben Saad H, Babba M, Boukamcha R, Latiri I, Knani J, Slama R, et al. Aptitude aérobie sous-maximale et qualité de vie des fumeurs exclusifs de narguilé. *Rev Mal Respir.* 2010;27(5):489-95.

104. Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, Latiri I, Rouatbi S, Escourrou P, et al. 6-Min walk-test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway-pressure (CPAP) treatment. *Respir Med.* 2015;109(5):642-55.
105. Sergysels R, Hayot M. Evaluation de la dyspnée à l'effort. *Rev Pneumol Clin.* 1997;53(5):278-82.
106. Ben Saad H, Prefaut C, Tabka Z, Mtir AH, Chemit M, Hassaoune R, et al. 6-minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: influence of parity. *Respir Med.* 2009;103(1):74-84.
107. Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(5):576-83.
108. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999;14(2):270-4.
109. Tsang RCC. Reference Values for 6-Minute Walk Test and Hand-Grip Strength in Healthy Hong Kong Chinese Adults. *HKPJ.* 2005;23(1):6-12.
110. Cote CG, Casanova C, Marin JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J.* 2008;31(3):571-8.
111. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009;136(3):841-8.
112. Celli B, Goldstein R, Jardim J, Knobil K. Future perspectives in COPD. *Respir Med.* 2005;99 Suppl B:S41-8.
113. Huijsmans RJ, de Haan A, ten Hacken NN, Straver RV, van't Hul AJ. The clinical utility of the GOLD classification of COPD disease severity in pulmonary rehabilitation. *Respir Med.* 2008;102(1):162-71.
114. National Collaborating Centre for Chronic C. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax.* 2004;59 Suppl 1:1-232.
115. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55.