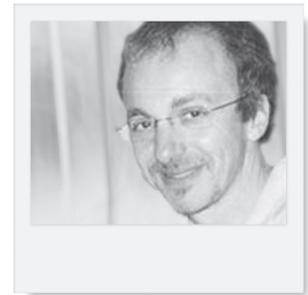


Quoi de neuf en pneumologie pédiatrique ?

Atteintes respiratoires précoces et conséquences à moyen et long terme



→ C. MARGUET

Service de Pédiatrie,
Allergologie-Pneumologie,
Hôpital Charles-Nicolle,
ROUEN.

Des fonctions altérées dès le plus jeune âge pour des raisons multifactorielles

Il est maintenant établi que les enfants ayant un syndrome obstructif sévère à 7 ou 9 ans conservent cette obstruction bronchique toute leur vie, et sont de plus à risque de BPCO précoce. L'évolution des fonctions respiratoires de 1 mois à 18 ans ont été rapportée chez 241 enfants australiens [1]. Dans cette étude australienne, les facteurs associés à une obstruction persistante sur les petites voies aériennes étaient le tabac pendant la grossesse, le tabagisme maternel, l'atopie détectée précocement et le fait d'être une fille, ainsi qu'une diminution des débits bronchiques précoces. Mais, à l'inverse, le non contrôle de l'asthme n'avait aucune influence sur la dynamique des fonctions respiratoires. La conclusion est que des facteurs environnementaux et génétiques jouent sur le devenir du capital respiratoire.

Cette étude, très pertinente, doit cependant être considérée – à l'égard de ses faiblesses – comme une analyse essentiellement sur les petites et moyennes voies aériennes (DEM 25-75) rapportée à la CRF, mesure peu pratiquée en routine et qui limite la comparaison avec d'autres études. La vitesse de croissance pondérale précoce [2] favorise

une élévation des débits et des volumes (CVF) pendant l'enfance, comme le montre une étude récente sur plus de 9000 enfants suivis de 3 mois à l'adolescence. Cependant, une vitesse de croissance pondérale rapide augmente le risque d'asthme et d'hyperréactivité bronchique chez le jeune enfant.

1. Les séquelles morphologiques des bronches sont indépendantes de l'inflammation cellulaire à un instant donné

Le remodelage bronchique, la vascularisation et l'inflammation cellulaire des voies aériennes et tissulaires ont été étudiés chez 49 nourrissons et jeunes enfants ayant un asthme sévère. Lezmi *et al.* [3] les ont catégorisé en moins de 3 ans, entre 3 et 6 ans, et ont comparé leurs résultats avec leur étude antérieure menée chez des grands enfants. Les principaux résultats montrent que l'évolution entre le remodelage qui pourrait expliquer la persistance du syndrome obstructif fonctionnel et l'inflammation, probablement plus en rapport avec les symptômes, évolue différemment et indépendamment. Cela rejoint les conclusions des auteurs de l'étude longitudinale sur les fonctions respiratoires. Seule l'atopie détectée précocement est associée à un épaissement du muscle lisse, confirmant son statut de facteur de sévérité

2. Âge gestationnel (terme) et croissance pondérale rapide, bronchodysplasie pulmonaire

Des facteurs de risque de siffler précocement et de développer un asthme : dans une large méta-analyse regroupant 147 000 nourrissons européens [4], les auteurs se sont intéressés aux facteurs associés à la survenue de sibilants et d'asthme. Ils ont tenu compte des facteurs de confusion tels l'allaitement maternel, le tabagisme maternel et les infections respiratoires récurrentes. La prévalence de l'asthme du jeune enfant était de 31 % et celle de l'asthme de 12,8 % ; ces chiffres sont proches des données françaises. Ainsi, être un prématuré qui grossit vite multiplie par 4,4 le risque d'être asthmatique avant 3 ans. Le risque est multiplié par 1,34 et 1,4 pour l'asthme du nourrisson et l'asthme de l'enfant respectivement s'il est prématuré. Le lien existe avec un petit poids de naissance, mais se révèle faible (risque multiplié par 1,1) comparé à celui de l'âge gestationnel.

La dysplasie bronchopulmonaire n'est pas analysée dans cette étude, mais une

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

revue très complète publiée récemment [5] confirme que la BDP est un facteur de risque de siffler plus fréquemment avant 2 ans et avant 6 ans, de consommer plus de bronchodilatateurs; qu'ils sont plus distendus, distension améliorée par la mise en place d'un traitement par CSI, hypothéquant une récupération partielle de leur maladie des petites voies aériennes. Les mêmes auteurs rappellent que ces patients sont plus à risque de développer une maladie obstructive des voies aériennes à tous les âges de la vie.

Peut-on prévenir la BDP par une utilisation précoce de la corticothérapie inhalée chez le prématuré ?

Bessler *et al.* [6] ont mené une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, chez des prématurés de 23-27 SA, qui ont reçu dans les 12 premières heures un traitement par budésonide, de 800 mg/24 h, administré par une chambre d'inhalation de 110 mL, soit avec un masque facial, soit sur le ventilateur. Le critère principal était composite, mortalité et/ou BDP à 36 SA. L'administration précoce de ce CSI diminue de 30 % le risque de mortalité/BDP, mais les auteurs modèrent leurs résultats car la mortalité augmente dans le groupe traité et les BDP diminuent, avec une interaction qui n'a pas pu être éliminée. Le traitement diminue de 52 % le nombre de réintubation et de 54 % l'opération du canal artériel. En revanche, autant d'enfants ont été traités par corticothérapie systémique dans les deux groupes, bien que peu discuté, relativise le bénéfice du traitement inhalé.

En conclusion, cette étude apporte pour la première fois des éléments intéressants sur l'utilisation de la corticothérapie inhalée précoce chez ces prématurés à haut risque de maladie respiratoire sans pouvoir le recommander.

Conduire au mieux la prise en charge de l'asthme : place du web

L'ACT (*Asthma control test*) ou la mesure du FeNO (*Fractional exhaled nitric oxide*) peuvent-elles être un plus ? Une étude néerlandaise ont randomisé des enfants âgés de 10 ans en moyenne en trois groupes : un groupe avec une autoévaluation mensuelle *online* de l'ACT, un groupe via une mesure du FeNO avec le suivi tous les 4 mois et un groupe avec un suivi quadrimestriel uniquement [7]. Si cette étude montre en filigrane qu'il est difficile d'obtenir une amélioration de tous les critères liés au contrôle total, elle montre que l'autoévaluation mensuelle de l'ACT permet de diminuer les doses de CSI, et augmenter la fréquence des contacts avec les soignants. En parallèle, le *monitoring* du FeNO avec un seuil de 25 ppb n'apporte pas d'amélioration, comme l'ont déjà démontré les précédentes études, un argument de plus pour cesser les mesures ambulatoires itératives et coûteuses pour les parents.

Corticothérapie inhalée et croissance

Le bon CSI à la bonne dose et pour une bonne indication et... une surveillance indispensable.

D.B. Allen [8], dans une revue, rappelle les mécanismes freinateurs multiples et insiste sur les deux points majeurs que sont le passage systémique par voie pulmonaire (taille des particules) et par voie orale (biodisponibilité digestive). Ainsi, le changement de gaz CFC pour HFA actuellement utilisé a diminué la taille des particules de la béclo-métasone (BDP) de presque un tiers, et a peu modifié celle de la fluticasone (FP). La BDP a une forte biodisponibilité par voie digestive (25-40 %) suivi par le budésonide (BUD) (10 %), alors que la FP et la ciclesonide étaient < 1 %. Dans

un schéma très pédagogique, il montre que les effets attendus de passage systémique sont, par ordre décroissant, la BDP-HFA largement en tête, suivi de BUD poudre, puis FP HFA et FP poudre.

Pruteanu *et al.* [9] rapportent une analyse systématique de trois études (n = 728 enfants) industrielles avec la mesure de la taille par stadiométrie sur 1 an. Les trois molécules sont FP, ciclesonide et mométasone. Les résultats montrent un effet minime (-0,20 cm/an) bien que statistiquement significatifs, mais également un effet-dose. En conclusion, bien que les interprétations sur le ralentissement de la croissance font débat (-1,1 cm en moyenne à l'âge adulte est-elle significative et uniquement attribuable au traitement?), il est indispensable de respecter les équivalences de doses proposées qui tiennent compte de ces propriétés pharmacologiques et de la dose minimale efficace.

Le choix du CSI dépend des indications (AMM, fines particules pour les petites voies aériennes, etc.). Si un ralentissement de la croissance est constaté, il faut évaluer les propriétés du CSI (molécule + système) prescrit et en changer.

Les bronchiolites aiguës du nourrisson

L'Académie américaine de Pédiatrie a publié en octobre 2014 [10] ses recommandations, avec essentiellement l'autorisation de traitements de supports (oxygénothérapie, alimentation entérale) et ne pas administrer de bronchodilatateurs (adrénaline, salbutamol), de sérum hypertonique salé aux urgences, de kinésithérapie et de corticoïdes. En revanche, la porte était laissée ouverte à une utilisation du sérum hypertonique en hospitalisation.

Deux études récentes mettent à mal le recours au sérum salé hypertonique en hospitalisation :

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

>>> La première est anglaise [11], réalisée chez 317 nourrissons, randomisée en ouvert, ne montre aucune amélioration sur la réduction du temps d'hospitalisation (médiane de 88 h), sur le transfert en unité de réanimation ou de soins continus, ou de réadmission.

>>> La seconde est rétrospective appariée cas-témoins aux États-Unis [12], avec plus de 900 nourrissons par bras. Ils ont reçu également de façon quotidienne en hospitalisation du sérum hypertonique 3 %. Il existe une réduction de 1/3 des séjours > 4 jours, seul effet noté, mais ne réduit pas la durée d'hospitalisation moyenne. Paradoxalement, une méta-analyse [13], récemment publiée, conclut en faveur de l'utilisation du sérum hypertonique 3 %, avec une réduction de 20 % des hospitalisations (*sic*) et une diminution de 0,45 jours d'hospitalisation. Les auteurs ont l'honnêteté de nuancer leurs résultats, compte tenu de la grande hétérogénéité des études et de la difficulté à les comparer. En effet, leurs conclusions vont à l'inverse des études récentes, réalisées avec un calcul approprié du nombre de patients nécessaire.

Dans tous les pays, faire appliquer les recommandations est difficile. Les Gallois [14] rapportent leur expérience après diffusion personnalisée et simplifiée des recommandations (poster dans les lieux d'urgences, résumé de poche, feuille d'information aux parents). Ils constatent une amélioration modeste de 10 % à 20 % selon les actions évaluées (observance générale, prescription des examens complémentaires...).

Le seuil de l'hypoxémie justifiant d'un apport d'oxygène reste assez discuté [15]. Il est de 90 % dans les recommandations américaines.

Les Anglais ont étudié les seuils de 90 % et 94 % de la SpO₂ % pour administrer de l'O₂. Ils ont randomisé 615 nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois

(21 semaines en moyenne), hospitalisés et suivis par des oxymètres "classiques" et "modifiés", ces derniers affichant 95 % dès que la SPO₂ % était > 90 %. Les infirmières avaient pour consigne de supplémenter si la SPO₂ % < 94 %. Les résultats de cette étude montrent que la durée d'hospitalisation était raccourcie de 10 h (50,9 vs 40,9 h) dans le groupe modifié, avec une évolution comparable pendant le premier mois et un avis de retour à la normale équivalent par les parents. La durée de supplémentation en O₂ était plus courte de presque 20 h dans le groupe modifié, ce qui peut apparaître attendu. Si ces résultats sont utiles dans un contexte de difficultés à supplémenter les enfants en O₂ et confortent l'avis de l'OMS, quelles conséquences pour nos pratiques? Les enfants admis n'étaient pas très malades au regard de la description des populations, et 48 % ont désaturé secondairement. Alors que les prises en charges ciblent à diminuer le travail respiratoire (VNI, lunettes à haut débit), le design et la question posée par cette étude interrogent sur le fait de laisser des jeunes nourrissons avec une hypoxémie à 90 %, mais reposent clairement la question du seuil, celui de 92 % étant défendu régulièrement.

Enfin, les Finlandais [16] ont réalisé une étude randomisée sur l'efficacité des corticoïdes oraux dans les infections à RV, qui s'avère négative contrairement à leur précédente publication. L'efficacité n'est constatée que chez ceux dont la charge virale est la plus importante, critère difficile à évaluer et en clinique et dont la mesure n'est pas standardisée, affaiblissant leur conclusion.

Un épisode de bronchiolite aiguë reste cependant un événement important [17] comme le montre une étude norvégienne, qui constate une altération de la qualité de vie ressentie 9 mois après, soit à l'âge de 1 an, comparativement aux nourrissons sans aucun facteur

de risques. Ainsi, le fait d'avoir eu une bronchiolite, de l'eczéma, et d'avoir des antécédents d'atopie ou d'asthme familial influe sur la qualité de vie. Ces faits sont à prendre en compte dans la prise en charge globale des parents.

Virus, bactéries et asthme : le rhinovirus, majeur mais pas monopolistique

Bonnelykke *et al.* [18] ont étudié de nouveau la cohorte de Copenhague (COPSAC), et montrent une relation entre la survenue d'un asthme à 7 ans et une infection à VRS, rhinovirus, coronavirus et autres virus, mais aussi avec les bactéries potentiellement pathogènes que sont le pneumocoque, *Moraxella catarrhalis* et *Hæmophilus influenzae*. Ce risque est augmenté de 2,58 à 5,07 selon les pathogènes. En revanche, ce lien ne résiste pas à l'analyse multivariée où seul le nombre d'épisodes apparaît comme facteurs de risque d'avoir un diagnostic d'asthme à 7 ans. Autrement dit, l'asthme à 7 ans est indépendant du facteur déclenchant microbiologique.

Ces résultats trouvent confortés avec l'étude de Lezmi *et al.* [3], citée ci-dessus, qui montrait une indépendance entre l'inflammation (épisode aiguë) et le remodelage bronchique (conséquences des épisodes répétés?). Les rhinovirus restent cependant une cible privilégiée pour comprendre le devenir de l'asthme [19]. Les progrès en biologie moléculaire ont montré que les HRV-A et C étaient les plus fréquemment isolés chez les patients symptomatiques, le HRV-B ayant *a priori* moins de facteurs de virulence. La différence majeure entre le A, B d'une part et les C, d'autre part, est la différence de leur récepteur. L'analyse des anticorps montre cependant que la majorité des enfants ont des anticorps anti-HRV-A, et d'autres études avaient montré que les exacerbations sévères étaient en lien avec HRV-C.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Une étude australienne [20] a suivi une soixantaine d'enfants, âgés de 5 à 12 ans, pendant 10 semaines avec une recherche de virus deux fois par semaines. La prévalence du portage est de 25 %, et est accompagnée de symptômes respiratoires confirmant l'impact pathogène de ces virus. Les trois types de virus, avec une prédominance de RV-A, sont détectés sans différence de conséquences cliniques. Ces résultats, variables d'une étude à l'autre, pourraient dépendre de l'hôte et des lieux géographiques.

De façon intéressante, le lien entre virulence du RV et allergie ont été démontré via les cellules dendritiques qui expriment le récepteur majeur des IgE [19, 21], et une étude récente a montré que l'administration de 3 mois d'omalizumab [21] diminuait les exacerbations saisonnières (septembre) attribuées au RV. Cette étude, réalisée aux États-Unis, n'a pas de prolongations cliniques évidentes pour des raisons de bénéfice/coût. Un traitement par CSI pendant les périodes estivales diminuent également le risque d'exacerbations au mois de septembre. Cependant, elle démontre l'interaction entre les facteurs déclenchants viraux et les IgE, sans que la notion de terrain atopique soit indispensable.

Bibliographie

1. TURNER S, FIELDING S, MULLANE D *et al.* A longitudinal study of lung function from 1 month to 18 years of age. *Thorax*, 2014;69:1015-1020.
2. SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT AM, HOWE LD, GRANELL R *et al.* Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1435-1443 e7.
3. LEZMI G, GOSSET P, DESCHILDRE A *et al.* Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015;192:164-171.
4. SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT AM, ARENDS LR, DE JONGSTE JC *et al.* Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1317-1329.
5. ISLAMI F, WARD EM, JACOBS EJ *et al.* Potentially preventable premature lung cancer deaths in the USA if overall population rates were reduced to those of educated whites in lower-risk states. *Cancer Causes Control*, 2015;26:409-418.
6. BASSLER D, PLAVKA R, SHINWELL ES *et al.* Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*, 2015;373:1497-1506.
7. VOOREND-VAN BERGEN S, VAESSEN-VERBERNE AA, BRACKEL HJ *et al.* Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2015;70:543-550.
8. ALLEN DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr*, 2015;166:463-469.
9. PRUTEANU AI, CHAUHAN BF, ZHANG L *et al.* Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev*, 2015;16:51-52.
10. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC *et al.* Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014;134:e1474-e1502.
11. EVERARD ML, HIND D, UGONNA K *et al.* SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*, 2014;69:1105-1112.
12. FLORIN TA, BYCZKOWSKI T, RUDDY RM *et al.* Utilization of nebulized 3% saline in infants hospitalized with bronchiolitis. *J Pediatr*, 2015;166:1168-1174 e2.
13. ZHANG L, MENDOZA-SASSI RA, KLASSEN TP *et al.* Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2015;136:687-701.
14. MURCH H, OAKLEY J, PIERREPOINT M *et al.* Using multifaceted education to improve management in acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child*, 2015;100:654-658.
15. CUNNINGHAM S, RODRIGUEZ A, ADAMS T *et al.* Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet*, 2015;386:1041-1048.
16. JARTTI T, NIEMINEN R, VUORINEN T *et al.* Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:691-698 e9.
17. ROLFJORD LB, SKJERVEN HO, BAKKEHEIM E *et al.* Children hospitalised with bronchiolitis in the first year of life have a lower quality of life nine months later. *Acta Paediatr*, 2015;104:53-58.
18. BONNELYKKE K, VISSING NH, SEVELSTED A *et al.* Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:81-86 e4.
19. GERN JE. How rhinovirus infections cause exacerbations of asthma. *Clin Exp Allergy*, 2015;45:32-42.
20. TOVEY ER, STELZER-BRAID S, TOELLE BG *et al.* Rhinoviruses significantly affect day-to-day respiratory symptoms of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:663-669 e12.
21. TEACH SJ, GILL MA, TOGIAS A *et al.* Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct 23. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.