

# Pneumologie pédiatrique : quoi de neuf ?

## La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est-elle une maladie pédiatrique ?

### 1. Le concept de BPCO chez le non fumeur

Celui-ci commence à être étudié, mais demeure polémique dans la mesure où cette maladie n'étant pas associée au tabac, elle pourrait être différente sur le plan nosologique. La définition de la BPCO est fonctionnelle avec un rapport VEMS/CVF < 0,7 non ou peu réversible après bronchodilatateurs. Cependant, cette définition ne peut pas être appliquée à tout âge, le ratio variant au cours de la vie. Ainsi, certains auteurs ont prôné de prendre en compte un rapport VEMS/CVF avec un Z-score < -2, appuyant le concept de BPCO du jeune adulte non fumeur dont la frontière avec l'asthme est discutée.

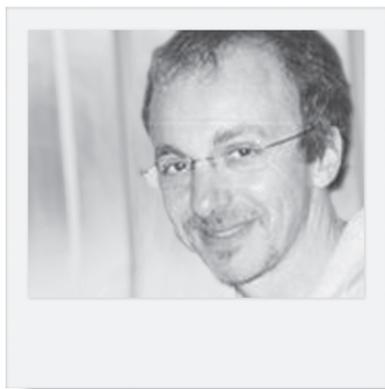
Les facteurs de risque associés sont évidemment l'âge croissant, mais en ce qui concerne les pédiatres, la prématurité, les antécédents d'asthme, d'hospitalisation pour problème respiratoire dans l'enfance; l'exposition à un tabagisme passif > 14 cigarettes par jour et le statut nutritionnel dont l'obésité [1, 2]. Récemment, les résultats du suivi de la cohorte néo-zélandaise d'asthmatiques (non traités pendant l'enfance) de 7 ans à 50 ans ont été rapportés [3]. Ces cohortes longitudinales à long terme nous avaient enseigné que la fonction respiratoire conservait une évolution dans un couloir qui lui était propre.

Ainsi, les enfants ayant une altération marquée de leur VEMS/CVF à 7 ans, la conservaient toute leur vie. L'évolution rapportée à 50 ans montrent deux populations distinctes au sein des patients avec un VEMS/CV altéré: des asthmatiques sévères et des BPCO. Par conséquent, il apparaît que l'évolution vers l'une ou l'autre pathologie est, de manière probable, génétiquement contrôlée depuis la naissance [2].

### 2. L'asthme transitoire du nourrisson apparaît être un facteur de risque majeur de développer une pathologie obstructive chronique

Ainsi, dans la cohorte néerlandaise PIAMA [4], ce phénotype d'asthme transitoire, évalué de façon annuelle jusqu'à 8 ans, est associé à l'atopie familiale, la présence d'une fratrie, le sexe masculin mais aussi à des facteurs modifiables tels la crèche, le poids de naissance, le tabagisme *in utero*. L'allaitement maternel au moins 3 mois apparaît protecteur. Les conséquences fonctionnelles respiratoires sont de mieux en mieux établies. Il avait déjà été montré au sein des cohortes que les nourrissons ayant un asthme transitoire, c'est-à-dire ne sifflant plus après 6 ans, avaient plus fréquemment une fonction respiratoire perturbée.

Le suivi à long terme, dans la cohorte finlandaise [5], montre qu'effectivement les asthmatiques en rémission, avec une altération de leur fonction respiratoire à 2 mois, ont une altération du VEMS/CVF à 16 ans; dans la cohorte



#### → C. MARGUET

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

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

néo-zélandaise [6], 21 % des adultes ayant fait une bronchiolite avaient un syndrome obstructif fixé. Cette “prédisposition génétique” a été soulignée récemment par la mise en évidence d’une interrelation entre trois gènes liés à la morphogenèse et connus pour être associés à la BPCO, l’asthme du nourrisson transitoire et/ou une altération persistante du VEMS [7]. Dans cette étude, le tabagisme *in utero* est associé comme un facteur d’environnement important, qui pourrait être responsable d’une partie de ces modifications épigénétiques.

### 3. La prématurité et le petit poids de naissance sont des facteurs de risque majeurs de pathologie chronique obstructive

Deux méta-analyses concernant un grand nombre d’enfants sont venues apporter leur contribution à la relation entre prématurité et risque respiratoire. La première [8] regroupe plus de 1,5 millions d’enfants au sein de trente études. L’objectif est d’analyser le risque de siffler dans les années qui suivent. Celui-ci est augmenté de 1,7 pour la population des prématurés et de 1,4 si des facteurs confondants comme le sexe masculin, le tabagisme passif et les antécédents d’asthme sont pris en compte. Cette étude a le mérite de démontrer que la prématurité est un facteur de risque quel que soit le terme, mais est considérablement augmenté (OR = 3) si la prématurité est < 32 SA.

Sonnenschein-van der Voort *et al.* [9] ont colligé les données de 147 000 enfants à partir de nombreuses cohortes de nouveau-nés. La prématurité augmente le risque de 1,37 de siffler dans les 4 premières années de vie et de 1,40 le diagnostic d’asthme entre 5 et 10 ans. Le deuxième facteur de risque mis en évidence dans cette méta-analyse est le petit poids de naissance, avec une augmentation du risque de 1,2 environ. L’hypotrophie se révèle un facteur de risque d’autant plus important pour les

moins de 32 SA. De façon paradoxale, un poids de naissance > 1 DS est également un facteur de risque, essentiellement chez les prématures. Enfin, quel que soit le terme, le risque de siffler pendant ces deux périodes augmente avec la vitesse du gain pondéral. À 25 ans [10], seul le petit poids de naissance est associé à une altération du VEMS, CVF et du VEMS/CVF.

De façon intéressante, ces études à moyen ou à long terme font le constat que l’altération persistante des fonctions respiratoires est indépendante des symptômes post-néonataux, argumentant pour une altération de la morphogenèse et un tableau proche de la BPCO. La bronchodysplasie [11], qui associe des anomalies bronchiques et parenchymateuses visibles à l’imagerie, est constamment retrouvée comme un facteur aggravant. En revanche, selon les études, les altérations des fonctions respiratoires touchent le VEMS, la CVF ou les deux, préservant le rapport VEMS/CVF.

### 4. En conclusion

Il se dessine deux profils évolutifs aux pathologies respiratoires néonatales. Celui d’un asthme, pour lequel argumenteraient l’atopie familiale, l’allergie, la variabilité des symptômes et des fonctions respiratoires et une réponse franche aux bronchodilatateurs. L’autre profil serait celui plus proche d’une BPCO, peut être en rapport avec ce que l’on nomme asthme post-infectieux. Dans ce cadre, le tabagisme *in utero*, la (grande) prématurité, le petit poids de naissance, l’accélération trop rapide du gain pondéral ou un antécédent d’asthme du nourrisson transitoire apporteraient des arguments anamnesticques.

Il est trop tôt pour pouvoir affirmer une différence précoce entre ces deux tableaux, ce d’autant que les pathologies “sifflantes” sont étudiées. Cependant,

il est essentiel de poser ces questions aux parents pour identifier les facteurs de risque. Ces nouvelles données ne remettent pas en question les attitudes thérapeutiques préconisées dans les recommandations.

## La bronchiolite aiguë du nourrisson

### 1. Les recommandations de l’Académie américaine de Pédiatrie

L’académie américaine de pédiatrie a remis à jour ses recommandations [12] pour accentuer le fait que les thérapeutiques utilisées n’ont pas fait leur preuve. Ainsi, elle se positionne clairement sur la non utilisation des bronchodilatateurs inhalés, que ce soit le salbutamol ou l’épinéphrine, ni celle de la kinésithérapie. Elle exprime des doutes quant à l’utilisation systématique des nébulisations de sérum salé hypertonique, laisse la possibilité de le faire chez le nourrisson hospitalisé, mais rappelle que la nébulisation unique aux urgences n’a pas fait ses preuves. Plus discutable est le choix laissé au médecin de ne pas supplémenter en oxygène un nourrisson qui a une SpO<sub>2</sub> % < 90 %, ce qui est un peu surprenant en période aiguë et est en opposition avec nos recommandations récentes sur l’oxygénothérapie. Parmi les points intéressants, il y a la limitation à cinq doses maximum de palivizumab dans la prévention des bronchiolites à VRS chez le prématuré et le nourrisson avec cardiopathie avec shunt.

Ces recommandations soulignent les difficultés à aborder des stratégies uniques et, à leur lecture, il est flagrant que les niveaux de preuves sont au maximum de grade B et souvent de faible grade C ou D, lesquelles reflètent l’expérience de chacun et la culture médicale du pays qui les produit. Une

## L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

équipe américaine s'est penchée sur la consommation en soins et examens complémentaires et l'influence des recommandations de 2006 [13-15]. Bien que leur différents articles montrent des économies réelles et une diminution des nébulisations (donc du temps infirmier) des corticoïdes oraux et des radiographies de thorax, celles-ci restent modestes pour les deux premiers 16 % et 1 % et plus significatives pour les Rx avec 30 %, respectivement.

Une étude française récente [16] souligne l'influence de l'âge et de la gravité pour prescrire une radiographie de thorax aux urgences pédiatriques, et que l'hypoxie et la fièvre sont associées à une atelectasie ou consolidation radiologique, lesquelles ne sont retrouvées que dans 10 % des cas. Cela l'argumente pour ne pas faire de Rx dans les formes légères à modérées.

À l'inverse, l'implémentation de recommandations n'a eu aucun effet sur l'utilisation des antibiotiques malgré les progrès effectués en virologie. Cette prescription concerne plus de 40 % des nourrissons; en France, elle est supérieure à 30 %.

### 2. Le sérum hypertonique salé n'apparaît pas la solution nébulisée miracle

Une belle étude néerlandaise [17] a étudié trois bras, sérum physiologique et hypertonique à 3 % et 6 %, avec 80 nourrissons hospitalisés dans chaque bras recevant des nébulisations toutes les 8 h sous O<sub>2</sub>. L'objectif principal était la durée d'hospitalisation. Aucune différence n'était constatée, que ce soit sur l'objectif principal que l'évolution clinique dans les trois bras. Le sérum salé hypertonique apparaissait comme un peu plus délétère avec plus d'effets secondaires. La force de cette étude est l'homogénéité en âge (3 mois), des critères d'admission et de retour à domicile.

Une autre étude avec environ 200 patients a été réalisée en Australie [18] chez des nourrissons supplémentés en oxygène. Le groupe traité recevait des nébulisations de sérum salé hypertonique à 7 % *versus* sérum physiologique. De nouveau, aucun effet bénéfique n'a été constaté dans le groupe traité. Ce résultat négatif est également constaté dans une étude italienne [19] dont l'effectif est plus modeste.

Trois autres études réalisées aux États-Unis et aux urgences sont contradictoires. L'une a inclus presque 400 nourrissons [20] sur trois saisons, traités par sérum physiologique ou hypertonique à 4 %, mélangé avec du salbutamol, avec trois aérosols, et constate une réduction de presque 50 % d'admission dans le groupe contrôle. Ce qui est troublant dans cette étude, c'est qu'en parallèle les deux groupes s'améliorent cliniquement de la même façon. Aucune autre différence n'est notée. Les deux autres ont étudié respectivement du sérum salé à 3 % [21] et à 7 % avec de l'épinéphrine [22] en une seule nébulisation. Les effectifs sont plus faibles, et aucune amélioration n'a été constatée.

### 3. L'oxygène à haut débit est-il le traitement d'avenir ?

Une revue systématique [23] a été publiée en 2014 pour nous dire que l'on ne pouvait pas conclure car trop de biais entre les études et pas assez d'études... Une étude randomisée [24] a comparé le sérum salé hypertonique au haut débit, et ne constate aucune différence entre les deux traitements chez des nourrissons ayant des bronchiolites de gravité modérée. En revanche, une étude de physiologie respiratoire [25] montre que ce mode d'assistance respiratoire diminue de façon nette le travail respiratoire du nourrisson, apport essentiel pour comprendre les indications de ce traitement de plus en plus utilisé.

### 3. En conclusion

Le sérum hypertonique n'a pas fait ses preuves, alors que son utilisation est croissante, voire systématique dans certains services d'urgences en France. Les deux études réalisées en milieux hospitaliers montrent clairement l'inutilité d'une prescription systématique chez le nourrisson hospitalisé, voire le risque d'augmenter des effets secondaires. Le "one shot" aux urgences n'apparaît pas être efficace.

Une des explications à cette approche est parfaitement discutée dans l'éditorial de Barben et Kuehni [26]. Les Américains continuent d'inclure des nourrissons de 1 à 24 mois. Les échelles de gravité sont variables même si ceux de Wang et le RADI prédominent. Les critères d'admission ou de retour à domicile ne sont que rarement précisés. L'utilisation de bronchodilatateurs associés est fréquente. Une large étude anglaise [27] s'est intéressée aux facteurs de risque d'hospitalisation et seuls les antécédents comme la prématurité, la mucoviscidose, les maladies neurologiques ou la prématurité sont significatifs, la grande majorité étant des nouveau-nés à terme.

Il est important de se souvenir de toutes ces divergences lorsqu'on lit les méta-analyses. Ainsi, celle récente de Chen *et al.* [28] conclut à une efficacité du sérum hypertonique nébulisé aux urgences, avec une réduction des hospitalisations. Il suffit pourtant de lire les bras "interventionnels" des études retenues pour s'apercevoir que celles-ci ne sont pas comparables sur un plan clinique.

### Bibliographie

1. HAGSTAD S, BJERG A, EKERLJUNG L *et al.* Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest*, 2014;145:1298-1304.

2. POSTMA DS, BUSH A, VAN DEN BERGE M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2014.
3. TAI A, TRAN H, ROBERTS M *et al*. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2014;69:805-810.
4. CAUDRI D, SAVENIJE OE, SMIT HA *et al*. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy*, 2013;43:1395-1405.
5. LODRUP CARLSEN KC, MOWINCKEL P, HOVLAND V *et al*. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:917-923 e7.
6. BACKMAN K, PIPPO-SAVOLAINEN E, OLLIKAINEN H *et al*. Irreversible airway obstruction in adulthood after bronchiolitis in infancy: evidence from a 30-year follow-up study. *Respir Med*, 2014;108:218-223.
7. KERKHOF M, BOEZEN HM, GRANELL R *et al*. Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:68-76 e1-4.
8. BEEN JV, LUGTENBERG MJ, SMETS E *et al*. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2014;11:e1001596.
9. SONNENSCHNEIN-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.
10. GIBSON AM, REDDINGTON C, MCBRIDE L *et al*. Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*, 2014.
11. VOM HOVE M, PRENZEL F, UHLIG HH *et al*. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr*, 2014;164:40-45 e4.
12. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC *et al*. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014;134:e1474-e1502.
13. PARIKH K, HALL M, TEACH SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics*, 2014;133:e1-e7.
14. MITTAL V, HALL M, MORSE R *et al*. Impact of inpatient bronchiolitis clinical practice guideline implementation on testing and treatment. *J Pediatr*, 2014;165:570-576 e3.
15. MITTAL V, DARNELL C, WALSH B *et al*. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics*, 2014;133:e730-e737.
16. ECOCHARD-DUGELAY E, BELIAH M, PERREAUX F *et al*. Clinical predictors of radiographic abnormalities among infants with bronchiolitis in a paediatric emergency department. *BMC Pediatr*, 2014;14:143.
17. TEUNISSEN J, HOCHS AH, VAESSEN-VERBERNE A *et al*. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 2014;44:913-921.
18. 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.
19. NENNA R, PAPOFF P, MORETTI C *et al*. Seven percent hypertonic saline--0.1% hyaluronic acid in infants with mild-to-moderate bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2014;49:919-925.
20. WU S, BAKER C, LANG ME *et al*. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014;168:657-663.
21. FLORIN TA, SHAW KN, KITTICK M *et al*. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2014;168:664-670.
22. JACOBS JD, FOSTER M, WAN J *et al*. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2014;133:e8-e13.
23. BEGGS S, WONG ZH, KAUL S *et al*. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;1:CD009609.
24. BUENO CAMPANA M, OLIVARES ORTIZ J, NOTARIO MUNOZ C *et al*. High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child*, 2014;99:511-515.
25. PHAM TM, O'MALLEY L, MAYFIELD S *et al*. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*, 2014.
26. BARBEN J, KUEHNI CE. Hypertonic saline for acute viral bronchiolitis: take the evidence with a grain of salt. *Eur Respir J*, 2014;44:827-830.
27. MURRAY J, BOTTLE A, SHARLAND M *et al*. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS ONE*, 2014;9:e89186.
28. CHEN YJ, LEE WL, WANG CM *et al*. Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta-Analysis. *Pediatr Neonatol*, 2014.

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