



**HAL**  
open science

# Évolution des patients atteints de bronchiolite oblitérante post-infectieuse et traités par bolus de méthylprednisolone : étude cas-témoins de 36 patients suivis sur 3 ans

Juliette Raghani

► **To cite this version:**

Juliette Raghani. Évolution des patients atteints de bronchiolite oblitérante post-infectieuse et traités par bolus de méthylprednisolone : étude cas-témoins de 36 patients suivis sur 3 ans. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01178433

**HAL Id: dumas-01178433**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01178433v1>

Submitted on 20 Jul 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2014

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**RAGHANI Juliette**

Née le 6 Janvier 1987 à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 OCTOBRE 2014

**EVOLUTION DES PATIENTS ATTEINTS DE BRONCHIOLITE  
OBLITERANTE POST-INFECTIEUSE ET TRAITES PAR BOLI  
DE METHYLPREDNISOLONE :**

**ETUDE CAS-TEMOINS DE 36 PATIENTS SUIVIS SUR 3ANS**

PRESIDENT DU JURY : PROFESSEUR CHRISTOPHE MARGUET

DIRECTEUR DE THESE : PROFESSEUR CHRISTOPHE MARGUET



I - MEDECINE
--------------

### PROFESSEURS

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b> médicale	HCN	Biostatistiques et informatique
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b> vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART (Surnombre)</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique Médicale/Techniques de
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN (Surnombre)</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b> Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne -
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b> Traumatologique	HCN	Chirurgie Orthopédique -
M. Fabrice <b>DUPARC</b> Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et
M. Bertrand <b>DUREUIL</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie

M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies
métaboliques		
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies
métaboliques		
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie,
cytogénétique		
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénéréologie

M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b> faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> reprod.	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> ) d'urgence	HCN	Réanimation Médicale, Médecine
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie Réanimation
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie

Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique



Mme Marie-Laure **GROULT**  
M. Hervé **HUE**  
Mme Laetitia **LE GOFF**  
Mme Hong **LU**  
Mme Sabine **MENAGER**  
Mme Christelle **MONTEIL**  
M. Mohamed **SKIBA**  
Mme Malika **SKIBA**  
Mme Christine **THARASSE**  
M. Frédéric **ZIEGLER**

Botanique  
Biophysique et Mathématiques  
Parasitologie Immunologie  
Biologie  
Chimie organique  
Toxicologie  
Pharmacie Galénique  
Pharmacie Galénique  
Chimie thérapeutique  
Biochimie

### **PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Imane **EL MEOUCHE**  
Mme Juliette **GAUTIER**  
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Bactériologie  
Galénique  
Parasitologie

<b>III – MEDECINE GENERALE</b>
------------------------------------

**PROFESSEURS**

M. Jean-Loup <b>HERMIL</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre <b>FAINSILBER</b>	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain <b>MERCIER</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe <b>NGUYEN THANH</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :**

M Emmanuel <b>LEFEBVRE</b>	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth <b>MAUVIARD</b>	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse <b>THUEUX</b>	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline <b>SEVRIN-TARTARIN</b>	UFR	Médecine Générale
------------------------------------	-----	-------------------

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :** Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN - Hôpital Charles Nicolle**

**CB - Centre HENRI BECQUEREL**

**du Rouvray**

**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**

**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé**

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> Santé	Législation, Economie de la
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**  
moléculaire

Biochimie et biologie

(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**  
moléculaire

Biochimie et biologie

(UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN**

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT**  
humaine

Génétique moléculaire

(UMR 1079)

M. Antoine **OVRARD-PASCAUD**  
1076)

Physiologie (Unité Inserm

Mme Isabelle **TOURNIER**

Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Marguet,**

Pour m'avoir donnée l'opportunité de travailler sur ce sujet et d'avoir accepté de m'encadrer,

Pour votre pédagogie et votre soutien appuyé pendant ma formation notamment en Pneumologie pédiatrique,

Pour m'avoir fait bénéficier de votre réflexion méthodique mais aussi souvent avant-gardiste que je garderai toujours à l'esprit dans ma pratique,

Pour votre remarquable souci du bien être de vos patients, un véritable exemple pour moi depuis le début de mon internat.

**Au Professeur Marret,**

Pour m’avoir fait l’honneur de faire partie de ce jury,

Pour votre soutien dans ma formation et votre enseignement de qualité de la néonatalogie.

**Au Professeur Dacher,**

Pour m’avoir fait l’honneur de faire partie de ce jury.

**Au Docteur Couderc,**

Pour m’avoir fait l’honneur de juger mon travail,

Pour ta disponibilité et ta pédagogie,

Pour ton exemple de soutien et d’écoute des patients et de leurs familles.

## **A ma famille : mon équilibre, ma force, ma fierté...**

### **A mes parents avant tout, à qui je dédie cette thèse,**

Je vous dois tellement.

Les valeurs que vous m'avez inculquées, votre soutien, vos encouragements et votre amour sans faille m'ont permis d'arriver jusque là.

A ma mère, merci pour ton écoute, ton dévouement et ta profonde gentillesse.

A mon père, merci pour ton soutien, tes encouragements et la fierté que je peux lire dans tes yeux.

### **A mes petits frères et sœurs : Nicolas, Myriam, Elise et Sébastien,**

C'est probablement en m'occupant de vous très jeune que mon envie de faire de la pédiatrie est née, ce parcours je vous le dois aussi.

Merci pour vos encouragements, les fous-rires mais aussi la tendresse de chaque instant.

### **A mes grands- parents**

Partis trop tôt mais qui ont juste eu le temps de me faire part de leur sagesse et leur force de caractère. J'aurais aimé vous voir parmi nous à ce moment charnière de ma vie.

### **Et à tous les autres, en France et en Mauritanie,**

Vos encouragements, de près ou de loin sont très précieux pour moi.



## **Aux pédiatres qui m'ont appris ce magnifique métier,**

A Isabelle Michelet et Marc Lubrano, mes 2 autres mentors de la pneumologie pédiatrique ! C'était (et ce sera) un grand plaisir de travailler à vos côtés ! Merci pour votre bonne humeur, les quelques fous-rires mais aussi votre rigueur, votre disponibilité et votre plaisir à partager vos connaissances.

A Clémentine Dumant, Mr Mouterde, Martine Grall-Lerosey, Férielle Louillet, Me Broux, Isabelle Durand, Elise Barre, Tristan Hazelzet, Mireille Castanet, Bénédicte Lerebours, Nahed Khalil et Ioana Vasiès. Merci pour les enseignements de vos différentes spécialités.

A Philippe Flahaut, merci pour ton apprentissage de la rigueur, ton partage de la connaissance (et de tes protocoles...même si il faut savoir être patient pour en profiter !) et ton soutien en Médecine 5. Je suis ravie de pouvoir travailler à tes côtés très prochainement.

Aux autres chefs de clinique et assistants qui m'ont encadrée : Céline, Vincent, Gaëlle, Amélie, Clément, Bruno, Dimitra, merci pour votre apprentissage toujours dans la bonne humeur.

A l'équipe de Pneumologie Pédiatrique de Lille : Antoine Deschildre, Caroline Thumerelle, Clémence Mordacq, Guillaume Pouessel et les assistantes Delphine, Jeanne, Sarah et Armelle : merci pour votre excellent accueil, pour tout ce que vous m'avez appris dans l'ambiance chaleureuse légendaire des ch'tis et pour votre soutien pendant ce semestre.

Aux médecins de Néonatalogie et de Réanimation avec lesquels j'ai énormément appris : Thierry Blanc, Sophie Galène, Aurélie Labarre, Caroline Lardennois, Alexandra Chadie, Stéphanie Torre, Didier Pinquier et Stéphane Rondeau. Merci aussi pour la bonne ambiance et pour tout le chocolat ramené par les uns et les autres que j'ai pu manger le midi en Réa après les délicieuses barquettes de l'UCP !!

A l'équipe des Urgences du Havre : au Dr Le Roux : merci pour vos apprentissages sur l'EFR, votre disponibilité et votre sympathie. Un grand merci aussi à Damien, Stéphanie, Nicole et Malek, ce fut vraiment un semestre à la fois enrichissant et très agréable à vos côtés.

A l'équipe d'Elbeuf : Me Forget, Nathalie Demarque, Catherine Vittecoq, Tarek Abdallah, Irène Ramaroson et Nada : mon 1<sup>er</sup> semestre passé avec vous (et la formidable équipe d'internes, d'infirmières et d'auxiliaires !) reste inoubliable et sans aucun doute un des meilleurs de mon internat.

## **A mes co-internes**

Ceux de ma promotion avec qui j'ai passé des moments d'anthologie en stage ou dans les congrès (... !) : Rosine, Céline, Dana, Olivier, Mylène, Guillaume, Laure, Marie, Ronan, Anne.

Les fous-rires mais aussi la vraie cohésion qui existait entre nous resteront dans ma mémoire...

Les plus vieux (déjà chefs ou presque) avec qui j'ai été en stage : Elsa, Stéphanie, Isabelle, Hélène, Joffrey, Dorothée, Maud, Mathilde, Yamina, Noémie, Florie, Shofi, Aurélie.

Et les plus jeunes avec qui j'ai aussi pris plaisir à cohabiter en stage : Agathe, Roxane, Emmanuelle, Lise, Mariam, Marie B, Julie, Orlane, Caroline.

Un grand merci également aux infirmières, puéricultrices, auxiliaires, aides-soignantes, ASH et secrétaires avec qui j'ai pris toujours beaucoup de plaisir à travailler et qui ont été une aide précieuse tout au long de mon internat.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## GLOSSAIRE

BMI :	Body Mass Index (= Indice de masse corporelle)
BOPI :	Bronchiolite oblitérante post-infectieuse
CPT :	Capacité pulmonaire totale
CRF :	Capacité résiduelle fonctionnelle
CVF :	Capacité vitale fonctionnelle
DBP :	Dysplasie broncho-pulmonaire
DEM 25 :	Débit expiratoire maximal à 25% de la capacité vitale
EFR :	Explorations fonctionnelles respiratoires
IV :	Intra-veineux
LBA :	Lavage broncho alvéolaire
TDM :	Tomodensitométrie
TPTEF/TE :	Time to peak flow/total expiratory time
V <sub>max</sub> à la CRF :	Débit maximal à la CRF
VR :	Volume résiduel

# TABLE DES MATIERES

<b>I-</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>p. 20</b>
<b>II-</b>	<b>GENERALITES .....</b>	<b>p. 21</b>
	i. Epidémiologie et facteurs de risques.....	p. 21
	ii. Définition histologique.....	p. 22
	iii. Pathogénèse.....	p. 24
	iv. Présentation clinique et diagnostic.....	p. 27
	v. Diagnostic différentiel.....	p. 28
	vi. Imagerie et BOPI.....	p. 30
	vii. Investigations fibroscopiques.....	p. 36
	viii. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	p. 37
	ix. Biopsie pulmonaire .....	p. 40
	x. Autres examens complémentaires.....	p. 40
	xi. Traitements .....	p. 42
	xii. Evolution et pronostic.....	p. 46
<b>III-</b>	<b>ETUDE CAS-TEMOINS SUR L'EVOLUTION DE 36 PATIENTS ATTEINTS DE BOPI ET TRAITES PAR BOLI DE METHYLPREDNISOLONE.....</b>	<b>p. 47</b>
	i. Patients et méthode.....	p. 47
	ii. Résultats.....	p. 54
	iii. Discussion.....	p. 72
	iv. Conclusion.....	p. 78
	v. Bibliographie.....	p. 79
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>p. 83</b>

## **I- Introduction**

La bronchiolite oblitérante post-infectieuse (BOPI) est une complication peu fréquente mais très probablement sous-diagnostiquée des infections respiratoires basses surtout chez le jeune enfant. Sa symptomatologie est très proche de celle de l'asthme sévère, surtout dans la petite enfance, et la proportion de patients sous-diagnostiqués pourrait se retrouver en grande partie dans cette population. La morbidité associée est importante avec une atteinte fonctionnelle évolutive allant de la simple dyspnée d'effort à l'insuffisance respiratoire chronique et la transplantation pulmonaire.

La première description d'un cas de bronchiolite oblitérante a été faite en 1901 par Lange [1] mais il reste beaucoup d'aspect de cette maladie incomplètement élucidés.

Le traitement n'est pas consensuel mais certains auteurs ont montré une efficacité des corticoïdes per-os à la phase initiale du traitement pour contrer la réponse inflammatoire fibroblastique [2,3,4]. Le même raisonnement a été repris par d'autres auteurs pour justifier d'un traitement par boli de méthylprednisolone IV à forte dose (ou pulsothérapie) en cures mensuelles de 3 jours, avec une tendance à l'amélioration clinique lorsque celle-ci était débutée précocement [2]. Aucun essai clinique n'a, à ce jour, été réalisé pour évaluer le bénéfice de ce traitement.

Les objectifs de ce travail sont de rappeler les différentes caractéristiques (physiopathologiques, épidémiologiques, cliniques, para cliniques et de prise en charge) qui sont actuellement connus dans la BOPI puis d'exposer les résultats de notre étude. Celle-ci vise à évaluer l'évolution des patients traités par boli de méthylprednisolone en les comparant à une cohorte de patients asthmatiques sévères.

## **II- Généralités sur la bronchiolite oblitérante post-infectieuse de l'enfant (BOPI)**

### **i. Epidémiologie et facteur de risque**

On retrouve peu de données épidémiologiques précises concernant la BOPI de l'enfant, dans la mesure où celle-ci est souvent sous-diagnostiquée. En effet, elle fait suite à une infection respiratoire basse du jeune enfant qui survient dans 10% des cas dans la première année de vie. On estime que 1% de cette population est susceptible de développer une BOPI [5].

Néanmoins, elle a été principalement décrite dans l'hémisphère Sud (Argentine, Brésil, Chili et Nouvelle-Zélande) [6,7,8], et de manière plus exceptionnelle en Europe, aux Etats-Unis, et en Asie [2,4, 9, 10,11, 12]. On observe une augmentation du nombre de cas rapportés dans ces régions depuis quelques années.

L'apparition de cette bronchopathie chronique obstructive est le plus fréquemment associée à une infection par adénovirus, notamment les sérotypes 3, 7 et 21 [9,13]. Certaines études évoquent une évolution vers la BOPI dans 30 à 60% des infections à adénovirus. Des études épidémiologiques menées en Amérique du Sud au début des années 90 ont montré une augmentation de la prévalence du sérotype 7 en Argentine, au Chili et en Uruguay, ce qui aboutit probablement à l'augmentation de prévalence de la BOPI dans cette région [1,14]. Par la suite il a été noté une diminution des épidémies de BOPI post-adénovirus et des phénomènes d'adaptation du virus et de la réponse immunitaire de l'hôte ont été incriminés [14, 15].

D'autres agents infectieux sont impliqués tels que le virus de la grippe, de la rougeole, le parainfluenzae, le metapneumovirus ou encore le mycoplasma pneumoniae, notamment lorsqu'il se complique d'un syndrome de Stevens-Johnson [2,15].

Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été identifié jusqu'à 30% des cas [4]. La co-infection virale, notamment avec l'adénovirus, pourrait favoriser le développement de la BOPI lors d'une infection à VRS [4, 16].

D'autres facteurs de risque d'évolution vers une BOPI ont été récemment suggérés :

- La prédisposition génétique : l'étude de Teper et al [1] a mis en évidence une surreprésentation de l'haplotype HLA DQB1\*0302 chez les patients atteints de BOPI en Argentine.
- La sévérité de l'épisode initial : une hospitalisation prolongée [13], une atteinte pulmonaire multifocale [13], un recours à la ventilation mécanique (risque multiplié par 11 selon Colon et al [17]) bien que cet acte pourrait aussi contribuer à l'aggravation des lésions.
- Une augmentation du taux sanguin d'IgE a été retrouvée chez ces patients [18]. Ces molécules ne sont pourtant pas actuellement connues comme étant impliquées dans le phénomène d'obstruction bronchique de cette pathologie.

Aucun autre facteur de risque classique des pathologies respiratoires de l'enfant tels que l'âge, le sexe ou encore l'environnement (tabagisme passif, humidité, garde en collectivité...) n'a été identifié comme favorisant l'évolution vers la BOPI.

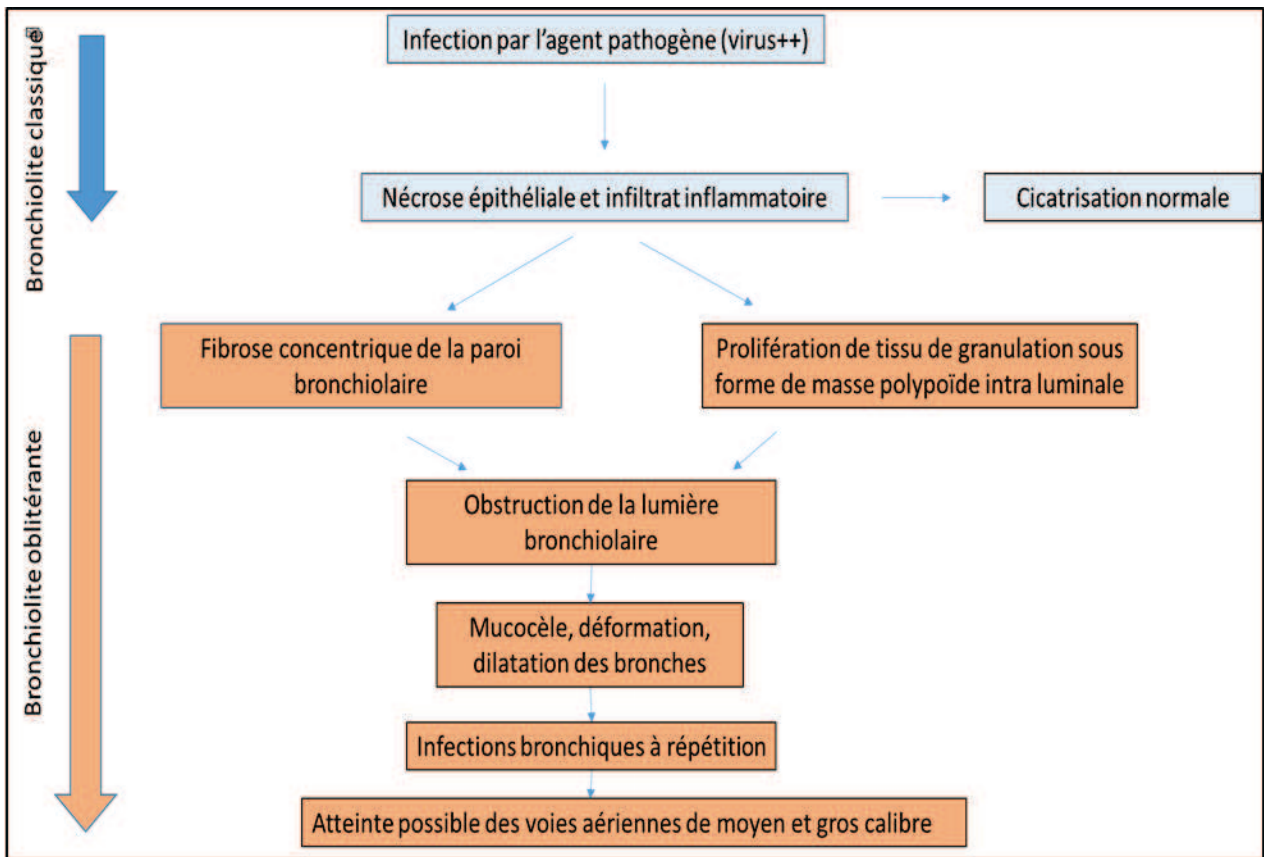


## ii. Définition histologique

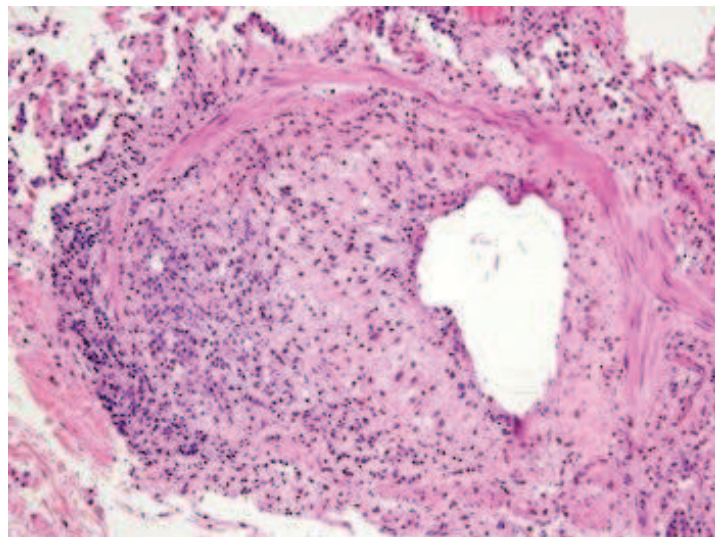
La lésion initiale correspond à une nécrose de l'épithélium bronchiolaire associée à une infiltration inflammatoire des muqueuses et sous-muqueuses des petites bronches. Ces phénomènes inflammatoires et fibrosants aboutissent à une cicatrisation oblitérante des petites voies aériennes [1,19].

On distingue deux types histologiques de BOPI dont les processus sont résumés dans la *Figure 1*.

- La bronchiolite proliférative est caractérisée par l'obstruction bronchiolaire par du tissu cicatriciel granuleux, formant des masses polypoïdes. La bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP) se distingue par la présence de tissu de granulation intra-alvéolaire, aussi appelée Pneumonie en organisation cryptogénique [19]. Cette forme est peu fréquente chez l'enfant.
- La bronchiolite constrictive est la forme la plus fréquente [19]. Le processus inflammatoire aboutit à une cicatrisation sous forme de fibrose concentrique, conduisant à l'obstruction partielle ou totale des petites voies aériennes. Le parenchyme pulmonaire est relativement épargné dans cette forme. Les lésions ont une distribution hétérogène, pouvant rendre le diagnostic anatomopathologique difficile [20]. D'autres lésions, indirectes, sont retrouvées comme les mucocèles, les déformations voire dilatations des bronches ainsi que des altérations des voies aériennes de moyen et gros calibre simultanées ou secondaires aux infections à répétition. Les *Figures 2 et 3* illustrent ces différentes lésions histologiques.



*Figure 1 : Physiopathologie de la bronchiolite oblitérante.*

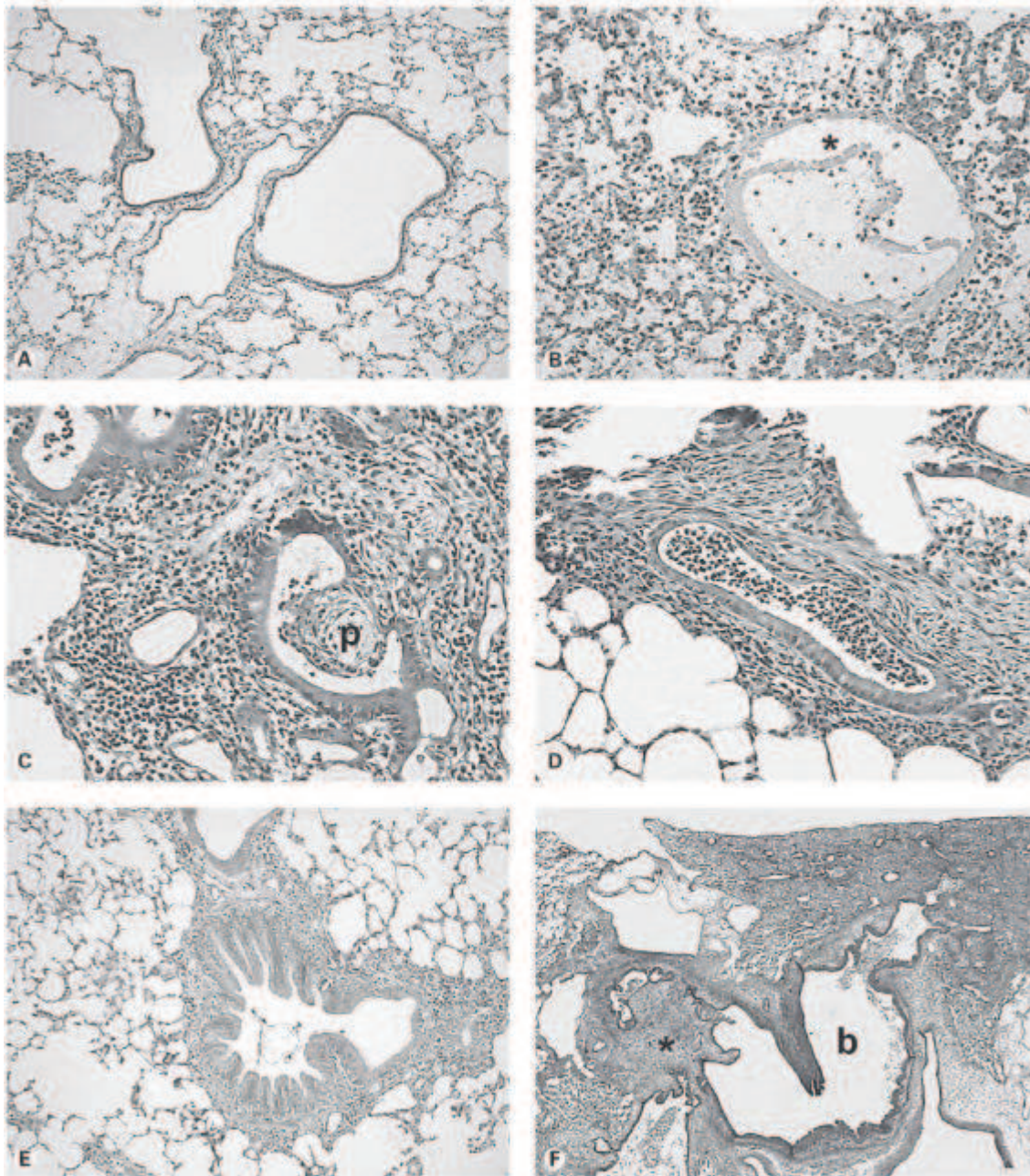


*Figure 2. Coupe histologique d'une bronchiole chez un patient atteint de BOPI  
Présence de nombreux fibroblastes dans la lumière de la bronchiole. [21].*

### iii. Pathogénèse

Le rôle spécifique de chaque cellule dans la genèse de la BOPI n'est pas encore totalement connu. On sait néanmoins qu'il persiste au sein de l'épithélium bronchique des phénomènes inflammatoires impliquant probablement les lymphocytes T CD8+ [20]. Ceux-ci peuvent produire des cytokines (perforines) et activer d'autres cellules inflammatoires (lymphocytes B via les granzymes) altérant l'épithélium bronchique [22]. En 2007, Koh et al. [23] ont réalisé une étude du LBA chez les patients atteints de BOPI qui retrouvait une inflammation neutrophilique non spécifique, une discrète augmentation de l'IL-8 (chémokine qui permet l'attraction des polynucléaires neutrophiles) à distance de l'infection initiale.

Comme pour la plupart des pathologies peu fréquentes et mal connues, le modèle animal apparaît comme une piste d'exploration des mécanismes anatomopathologiques en cause. Plusieurs modèles murins ont été créés [24] reproduisant les lésions de bronchiolite oblitérante, mais aucun n'a permis d'explorer les lésions post infectieuses.



*Figure 3. Evolution des lésions de Bronchiolite oblitérante après inhalation d'acide nitrique (modèle murin) [24]*

*A : Bronchiole saine. B : Bronchiolite aiguë (inflammation et nécrose de l'épithélium bronchiolaire qui fait saillit dans la lumière (\*). C : Masse polypoïde (p) intra luminale. D : Fibrose concentrique de l'épithélium bronchiolaire. E : Lésion constrictive avec inflammation péri bronchique et distorsion de l'épithélium bronchique. F : Broniectasie (b) et obstruction d'une bronchiole adjacente (\*).*

#### iv. Présentation clinique et diagnostic

Le diagnostic de la BOPI chez l'enfant repose actuellement sur un faisceau d'argument anamnestique, clinique, tomodensitométrique et fonctionnel [4,12,17,19,25,26,27]. La biopsie pulmonaire est rarement nécessaire, comme nous le verrons par la suite.

La BOPI est ainsi évoquée lorsque persistent la symptomatologie respiratoire et des anomalies radiologiques quatre à six semaines après une infection des voies aériennes basses chez l'enfant.

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques et assez variables d'un individu à l'autre même si la polypnée semble quasi-constante chez ces enfants [2,18,28]. D'autres manifestations comme la toux, la bronchorrhée, les sibilants récidivants répondant souvent mal aux broncho-dilatateurs, les râles crépitants localisés ou diffus ou encore les pneumopathies à répétition peuvent également être observés (*Tableau 1*). L'hétérogénéité et la variation d'extension des lésions pulmonaires variant beaucoup d'un individu à l'autre, cette pathologie est probablement sous-diagnostiquée.

En outre, cette symptomatologie ressemble beaucoup à celle de l'asthme et le diagnostic devrait pouvoir être évoqué précocement en cas d'asthme résistant à un traitement optimal bien conduit. Dans les formes sévères, on peut également observer une cassure de la courbe staturo-pondérale, des épisodes d'hypoxémie à l'effort ou dans le sommeil, une déformation thoracique ou des stigmates d'insuffisance respiratoire chronique (hippocratisme digital, hypertension artérielle pulmonaire) [3,4,8].

Les données de l'étude de Kim et al [2] corroborant les symptômes observés chez les patients atteints de BOPI coréens et américains ainsi que l'étude de Silva Champs et al [5] concernant les patients français et brésiliens ont montré que ces symptômes étaient indépendant de l'ethnie et de la situation géographique des patients.

Le *Tableau 1* énumère la fréquence des symptômes observée dans 3 études centrées sur la présentation clinique de cette maladie.

*Tableau 1 : Fréquence des symptômes évocateurs de BOPI*

Symptômes	Fréquence observée
Polypnée	73 à 93 %
Dyspnée de repos ou d'effort	81 à 93%
Toux	87 à 100 %
Sibilants	60 à 81 %
Crépitants	80 à 94 %
Hippocratisme digital	3 à 14 %

*selon Kim et al, Chest 2001 [2]; Chan et al, Respirology, 2000 [29];  
Zhang et al, Ped Pulmonol, 2000 [18].*

#### v. Diagnostiques différentiels

Le principal diagnostic différentiel de la BOPI est l'asthme sévère de l'enfant dont les symptômes sont similaires puisqu'ils résultent également d'une obstruction des voies aériennes distales. La distinction entre les deux pathologies est souvent difficile à réaliser. Les différences entre les deux pathologies sont :

- Sur le plan clinique : la présence de symptômes permanents, inter critiques lorsqu'ils sont secondaires à une BOPI, avec parfois les stigmates d'insuffisance respiratoire chronique, habituellement non retrouvés en cas d'asthme sévère.
- Sur le plan de l'imagerie : absence d'anomalie autre que la distension thoracique ou des troubles de ventilation (surtout en période d'exacerbation viro-induite) sur les radiographies ou TDM thoraciques des enfants asthmatiques. Jensen et al [30] ont comparé les données tomodensitométriques de patients adultes atteints de BOPI et

d'asthme sévère. L'aspect de perfusion en mosaïque était la donnée discriminante entre les 2 groupes ( $p=0,006$ ).

- Sur le plan fonctionnel : l'obstruction bronchique n'est pas fixe chez les asthmatiques, comme elle peut l'être en cas de BOPI. De plus, chez ces patients le syndrome obstructif et la distension thoracique apparaissent plus marqués lorsqu'ils sont plus âgés.
- Sur le plan histologique : il n'y a habituellement pas de fibrose concentrique ni de lésion de formation polypoïde intra bronchique en cas d'asthme sévère.

Récemment, Bandeira et al.[31] ont identifié 5 variables discriminantes des patients atteints de BOPI et des asthmatiques sévères parmi les caractéristiques cliniques fonctionnelles et radiologiques au sein d'une cohorte d'enfants. Ces 5 variables étaient : l'augmentation de la CVF, la réversibilité du VEMS après inhalation de  $\beta_2$ -mimétiques, la positivité des tests cutanés, l'élévation des IgE spécifiques aux acariens (*D. pteronyssinus*) et la présence de mosaïque au TDM. Un troisième groupe de patients a été identifié, intermédiaire entre ces 2 pathologies, dont l'évolution serait possiblement celle de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) de l'adulte.

D'autres pathologies obstructives telles la dysplasie broncho-pulmonaire ou le syndrome de Swyer-Jones-McLeod, la mucoviscidose ; les atteintes respiratoires associées aux cardiopathies congénitales, les syndromes d'inhalation sont considérés comme des diagnostics différentiels. Cependant, les pathologies des petites voies aériennes post virales peuvent survenir sur ces terrains.

## vi. Imagerie et BOPI

### ***Radiographie de thorax***

Bien qu'il ne s'agisse pas de l'examen clé pour le diagnostic, celle-ci doit être constamment réalisée chez les patients présentant des symptômes respiratoires chroniques. Elle doit être réalisée de préférence en inspiration et en expiration, et permet parfois d'évoquer plutôt un diagnostic différentiel. Les lésions de BOPI qui peuvent y être observées sont peu spécifiques.

Chang et al [28] ont décrit les 5 lésions les plus fréquemment retrouvées sur la radiographie de thorax en cas de BOPI :

- L'hyperclarté associée une distension thoracique unilatérale secondaire à un trappage alvéolaire diffus. Il s'agit de la lésion la plus fréquemment retrouvée jusqu'à 50% des cas [2,18,28].
- Des lésions d'épaississements bronchiques également très fréquentes.
- Des atelectasies persistantes plus ou moins étendues, retrouvées jusqu'à 30% des cas [28].
- Le Syndrome de Swyer-James-MacLeod associant une hyperclarté pulmonaire unilatérale, avec un volume pulmonaire normal ou diminué de ce même poumon [27,32].
- Une hyperclarté pulmonaire bilatérale.

Enfin, les signes radiologiques sont parfois très pauvres voire inexistant, et la radiographie peut parfois être interprétée comme normale.



Les *Figures 4 et 5* sont des exemples de clichés radiologiques que l'on peut voir chez ces patients.



Figure 4. Radiographie de thorax illustrant la distension thoracique et un trouble de ventilation du lobe supérieur droit dans un contexte de bronchiolite oblitérante

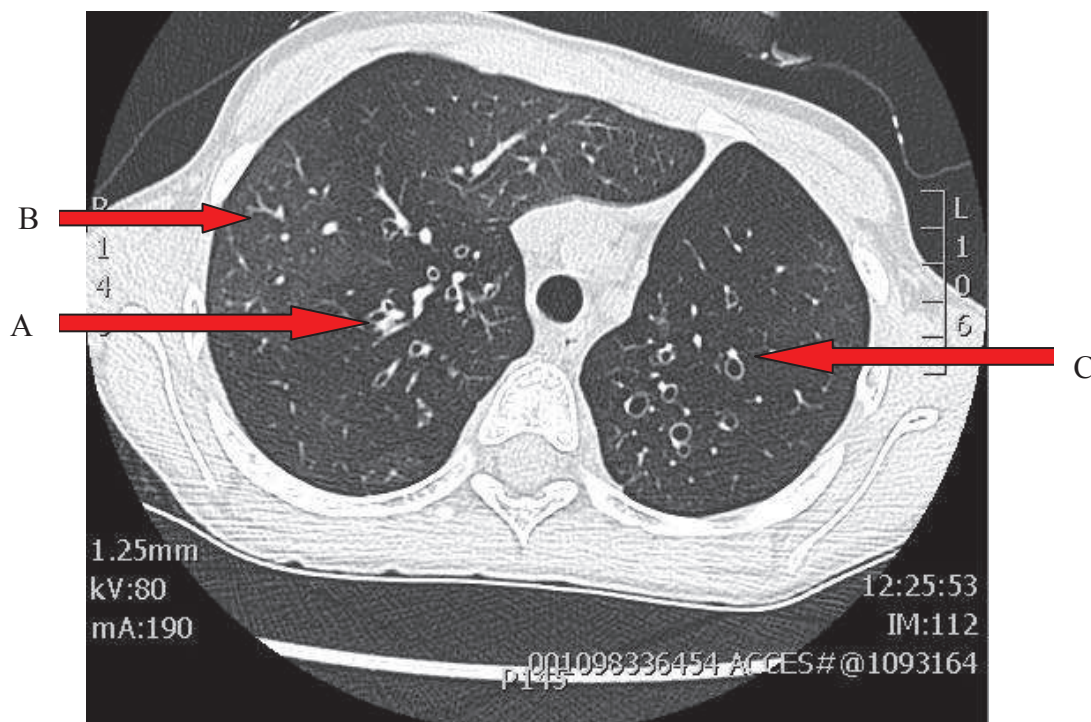


Figure 5. Radiographie de thorax illustrant l'hyperclarté unilatérale dans le syndrome de Swyers-James MacLeod

### ***Tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR)***

Il s'agit de l'examen clé pour le diagnostic de la BOPI, puisqu'il permet d'évaluer précisément l'atteinte des petites voies aériennes [28]. Les images doivent être au mieux acquises en inspiration et en expiration permettant de combiner les informations structurales et fonctionnelles [7] ce qui est difficile chez le nourrisson éveillé.

Les lésions directes potentiellement évocatrices sont l'épaississement des parois bronchiques (*Figure 5*) et les impactions mucoïdes. Des micronodules centrolobulaires peuvent également être retrouvés, réalisant un aspect d'arbre en bourgeons (*Figure 5*).



*Figure 6. Illustration de lésions d'épaississement bronchique (A), d'arbres en bourgeons(B) et de bronchiectasies (C).*

Les lésions indirectes sont en fait celles qui sont le plus fréquemment retrouvées et sont constituées par les atélectasies segmentaires ou sous-segmentaires (*Figure 8*), les dilatations des bronches d'aspect cylindrique le plus souvent et l'aspect en mosaïque de perfusion (*Figure 7*). Cette dernière lésion est associée au trappage et à la vasoconstriction hypoxique des zones atteintes. Elle constitue une lésion très caractéristique mais non spécifique [33] (se voit aussi dans les atteintes interstitielles type fibrose idiopathique du jeune enfant). Elle se voit mieux en expiration et peut parfois être absente en inspiration. Plus rarement, on peut retrouver de véritables lésions de bulle (*Figure 9*), d'abcès ou d'emphysème (*Figure 10*).

Récemment, Mattiello et al. [7] ont proposé un score de gravité des lésions tomодensitométriques fondées sur le score de Bhalla [34] (*Table 1 de l'annexe*) modifié en incluant les items de mosaïque en perfusion et de trappage alvéolaire. Ce score, lorsqu'il est réalisé précocement dans la BOPI permettrait d'estimer la fonction respiratoire future. Le score total est de 0 à 31 et se divise en 3 grades de sévérité :

- De 1 à 10 : lésions de BOPI peu sévères
- De 11 à 21 : lésions de BOPI modérées
- De 22 à 31 : lésions de BOPI sévères.

Figure 7. Aspect en mosaïque de perfusion

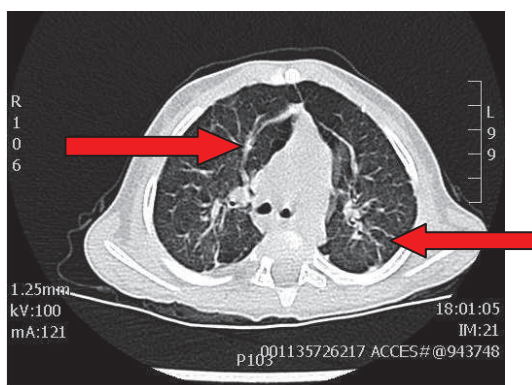
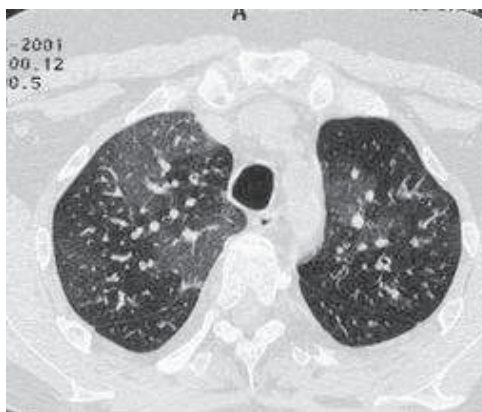


Figure 8. Atelectasies en bandes

Figure 9. Lésions de bulles (A) et de consolidation (B)

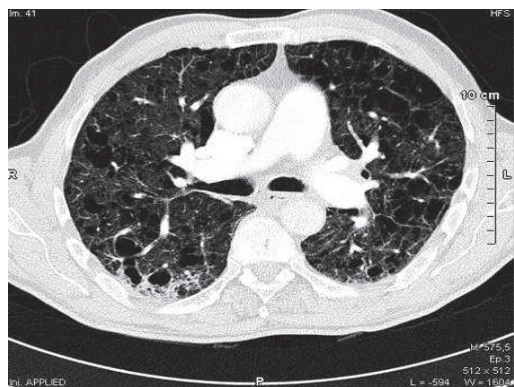
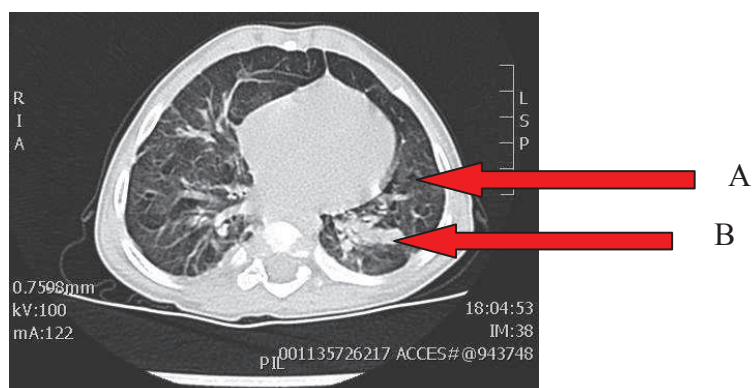


Figure10. Lésions diffuses d'emphysème

Le *Tableau 2* recense la fréquence des principales lésions tomographiques observées dans les études réalisées sur les 10 dernières années concernant la BOPI.

*Tableau 2. Principales lésions tomographiques retrouvées dans la littérature depuis 10 an*

	Année	n	Âge (années)	Mosaïque (%)	Trappage (%)	Atélectasie (%)	Bronchectasies (%)	Ep. Bronchique (%)
Yalçın	2004	20	1,8	100	ND	30	25	ND
Linare	2004	19	10	100	100	100	89	100
Santos	2004	42	4,8	64	69	47	54	42
Colom	2006	62	ND	60	ND	44	58	ND
Castro-Rodriguez	2006	18	6	ND	41	76.5	47	65
Lobo	2007	10	1,3	ND	ND	30	40	60
Chiu	2008	8	1,2	100	ND	50	50	ND
Cazzato	2008	11	7,1	100	100	27	36	91
Matiello	2010	21	2.3	100	100	62	100	100
Bandeira	2011	25	16	100	100	ND	88	92
Arcanjo	2012	35	0.6	100	11	57	60	63
Onoda-T.	2014	40	3.5	72.5	12.5	40	27	45

\*Âge moyen réel lors de l'examen ou présumé identique à l'âge du diagnostic.

ND : non disponible. Ep bronchique : épaissement bronchique.

Les deux limites de cet examen sont l'irradiation et la difficulté d'obtenir des coupes en expiration chez l'enfant. Concernant l'irradiation, celle-ci est de plus en plus faible grâce aux nouvelles générations d'hélices permettant des acquisitions plus précises et plus rapides tout en diminuant la dose de rayons X délivrés. Néanmoins, il est recommandé de ne pas réaliser trop souvent cet examen, notamment dans le suivi des patients et aucune corrélation significative n'a été montrée entre l'évolution clinique et l'imagerie. Concernant la difficulté de réaliser des coupes en expiration chez les petits (moins de 7 ans le plus souvent), cela aboutit à l'acquisition d'image en respiration libre, pouvant occulter les images de trappage alvéolaire ou de mosaïque. La sévérité des lésions fonctionnelles peut ainsi être minimisée. Par ailleurs, cela nécessite parfois un recours à la sédation voire à l'anesthésie générale (plus rare) pour limiter les artefacts liés aux mouvements de l'enfant. La technique de décubitus latéral a été suggérée comme alternative pour la technique d'expiration chez les nourrissons [35] .

#### vii. Investigations fibroscopiques

La fibroscopie bronchique n'est utile dans la prise en charge des enfants suspects de BOPI que pour éliminer un diagnostic différentiel. Elle permet de réaliser un lavage broncho-alvéolaire et met en évidence une hypercellularité à prédominance neutrophilique ou une lymphocytose T CD8 + [20,25].

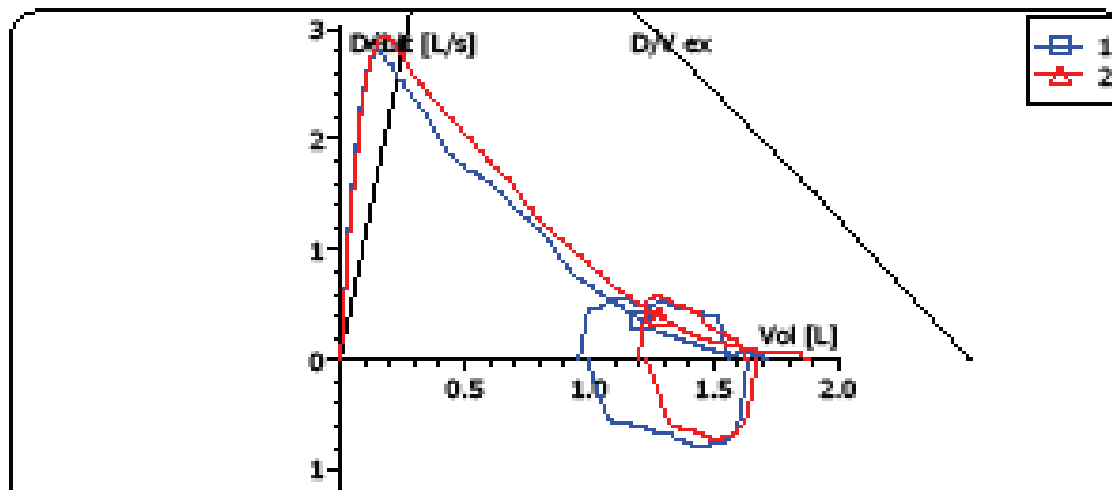
### viii. Explorations fonctionnelles respiratoires

Le signe caractéristique de la BOPI est la présence d'un trouble ventilatoire obstructif fixé peu ou pas réversible après inhalation de bronchodilatateurs ainsi qu'une distension thoracique [36,37] (*Figure 11*). L'obstruction bronchique touchant principalement les petites voies aériennes, ce sont essentiellement les débits distaux (DEM 25 et DEM 25-75) qui sont diminués. La diminution est plus importante que pour d'autres pathologies obstructives comme l'asthme ou la dysplasie broncho-pulmonaire [1, 31].

Par ailleurs, on observe une concavité de la courbe débit-volume expiratoire et parfois une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) liée au piégeage aérien [24]. Le volume résiduel (VR) et son rapport à la capacité pulmonaire totale (VR/CPT) peuvent être augmentés [1].

Chez les nourrissons, les mesures fonctionnelles respiratoires maximales ne peuvent se faire que par l'intermédiaire des mesures de résistances et des débits forcés à l'aide de la jaquette. On observe alors une augmentation des résistances. La *Figure 1 de l'Annexe* illustre la mécanique ventilatoire de repos observable sur les EFR des nourrissons et permet de mieux comprendre les différents volumes et débits mesurés différemment de l'EFR classique.

Il existe une hétérogénéité des mesures fonctionnelles selon les études, comme l'illustre le *Tableau 3*.



Substance					ventila		
CVF	[L]	1.701	2.538	67	1.878	74	110
VEMS	[L]	1.186	2.123	56	1.263	59	106
VEMS % CVF	[%]	69.72	84.68	82	67.23	79	96
VEMS % CV MAX	[%]	62.25	84.74	73	61.26	72	98
DEP	[L/s]	2.804	4.743	59	2.917	62	104
DEM 75	[L/s]	1.912	4.231	45	2.134	50	112
DEM 50	[L/s]	1.046	2.989	35	0.991	33	95
DEM 25	[L/s]	0.265	1.534	17	0.234	15	88
DEMM 25/75	[L/s]	0.769	2.624	29	0.729	28	95
Exspir. F/V area	[L*L/s]	1.882			2.142		114

Figure 11. Exemple de résultat de spirométrie d'un patient de 16 ans

atteint de bronchiolite oblitérante post infectieuse

En haut : Aspect concave de la courbe débit volume plus marqué sur la courbe bleue qui correspond à la mesure réalisée avant administration de bronchodilatateurs.

En bas : Syndrome obstructif (VEMS/CV < 80%) non réversible (valeurs quasi-identiques avant et après bronchodilatateurs) prédominant sur les petites bronches (débit distaux dont DEM<sub>25-75</sub> plus bas)



Tableau 3. Principales données de la littérature concernant les explorations fonctionnelles respiratoires des enfants atteints de BOPI.

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>n</b>	<b>Âge moyen (année)</b>	<b>CVF*</b>	<b>VEMS*</b>	<b>DEM<sub>25-75</sub>*</b>	<b>CPT*</b>	<b>VR*</b>
<b>Chang</b>	2001	5	5.8	62	31	18	107	294
<b>Mattiello</b>	2010	21	11	66	44	21	121	333
<b>Bandeira</b>	2010	25	16	65	44	18	108	49
<b>Onoda-T.</b>	2014	40	3.5	73	49	24	ND	ND

\*résultats des paramètres EFR exprimés en pourcentage de la théorique.

*CVF : capacité vitale fonctionnelle. VEMS : Volume expiratoire maximal à 1 seconde. DEM<sub>25-75</sub> : débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée. CPT : capacité pulmonaire totale. VR : volume résiduel. ND : non disponible.*

L'hyperréactivité bronchique est parfois objectivée après administration de métacholine et non après l'adénosine 5-monophosphate, ce qui suggère un mécanisme différent de celui de l'asthme [38].

Enfin, l'hétérogénéité de l'atteinte topographique a pour conséquence une inégalité des rapports ventilation/perfusion à l'origine d'une hypoxémie à l'effort, qui peut se traduire par une désaturation lors d'un test de marche de 6 minutes ou autres épreuves d'effort. On observe également une diminution de la VO<sub>2</sub> max, qui est corrélée au VEMS et au rapport VR/CPT [31,39,40]. A l'extrême il peut apparaître une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie de repos.

#### ix. Biopsie pulmonaire

L'examen histologique est en théorie le plus précis des examens pour faire le diagnostic de BOPI [12].

Celle-ci doit être chirurgicale plutôt que transbronchique étant donnée la distribution hétérogène des lésions et elle est donc parfois faussement normale [3].

Une des limites de l'analyse histologique réside dans le fait qu'à un stade précoce de la maladie, on n'observe pas forcément le remaniement fibroblastique associé à la réponse inflammatoire, ce qui rend les lésions minimales [3]. A l'inverse, à un stade avancé, la destruction fibrosante des bronchioles peut rendre leurs localisations difficiles. Ce geste est par ailleurs associé à un risque de complications estimé à 15% des interventions : pneumothorax, pneumo médiastin voire décès. Ces dernières limites expliquent que la réalisation de la biopsie soit rarement indispensable, notamment avec le perfectionnement de la TDM haute résolution. La biopsie reste utile pour les rares cas où les données de la TDM n'ont pas permis de conclure et où l'évolution est sévère malgré le traitement [18].

#### x. Autres examens complémentaires

##### ***Scintigraphie pulmonaire***

Elle était parfois réalisée avant l'accès aux TDM haute résolution et permettaient de mettre en évidence les altérations de la ventilation (zone de trappage) et de raréfaction vasculaire (aspect en mosaïque sur la TDM). Le marqueur utilisé est le Technétium 99m. En comparant les images de la scintigraphie avec les radiographies de thorax, on remarque que les zones altérées en scintigraphie de perfusion correspondent aux secteurs les plus altérés de la radiographie marqués par des épaississements bronchiques ou bronchiectasie [41].

### *Explorations cardio-vasculaires*

L'hypoxémie chronique peut aboutir à la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans 6,5 à 15% des cas [2,4,12]. Ainsi chez des enfants atteints de pathologie pulmonaire chronique avec hypoxémie chronique associée, comme peut l'être la BOPI dans les cas sévères, il est recommandé de pratiquer un bilan cardio-vasculaire, à répéter si nécessaire à la recherche de l'HTAP. Ce bilan comprend, outre l'examen clinique, une radiographie de thorax, une échographie cardiaque, et parfois un cathétérisme cardiaque pour évaluer précisément les pressions pulmonaires.

## xi. Traitements

Dans la littérature, on ne retrouve aucun traitement curatif clairement défini et consensuel. Ceci est dû aux difficultés méthodologiques (études rétrospectives avec effectifs faibles, sous-diagnostic fréquent de la maladie) et éthiques de la recherche clinique dans cette pathologie. Les études avec des animaux de laboratoires sont également peu fréquentes. Ainsi, les différentes alternatives thérapeutiques proviennent souvent des expériences personnelles des professionnels au contact de ces patients sans pouvoir aboutir à un consensus concernant leur prise en charge.

### *Mesures générales*

La prévention primaire repose essentiellement sur la vaccination. Pour la rougeole, par exemple, la mise en place de la vaccination a permis de faire chuter l'incidence de cette maladie et de ses complications respiratoires dont faisait partie la BOPI. D'autres vaccins comme celui contre la grippe, l'*Haemophilus influenzae* ou le pneumocoque sont fortement recommandés dès lors que le diagnostic de BOPI est posé afin de limiter l'aggravation des lésions en cas de nouvelle agression.

L'oxygénothérapie à domicile peut s'avérer nécessaire pendant plusieurs mois ou années selon la sévérité de l'atteinte bronchique. Les concentrations d'oxygène nécessaire au maintien d'une saturation au-dessus de 94% sont généralement faibles, de 0,25 à 0,5 L/mn [13].

A l'instar d'autres bronchopathies chroniques, la kinésithérapie respiratoire est utile pour favoriser la mobilisation des sécrétions et peut également permettre de maintenir une activité physique avec des programmes de réadaptation à l'effort dans les formes compliquées d'insuffisance respiratoire chronique.

Une assistance nutritionnelle adaptée est essentielle pour compenser les pertes énergétiques liées au travail respiratoire accru, notamment chez les plus jeunes.

Enfin le traitement des facteurs aggravants comme le reflux gastro-œsophagien et l'éviction du tabagisme passif (voire actif pour les plus grands) est recommandé.

### *Corticothérapie systémique*

Elle est fréquemment utilisée en pratique bien que controversée car aucun essai clinique n'a été réalisé pour prouver son efficacité [18]. Elle est le plus souvent utilisée dans la phase initiale de la maladie, avant que le processus de remaniement fibrosant ne soit établi [3]. Kim et al. [2] ont montré une efficacité des corticoïdes oraux à raison de 1 mg/kg/j pendant 1 mois, sur la saturation en oxygène. D'autres auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de bénéfice avec ce protocole de traitement [3,4].

La pulsothérapie consiste en l'administration de boli de méthylprednisolone (1g/1,73m<sup>2</sup> pendant 3 jours) mensuels. Elle a été plusieurs fois décrites comme efficace sur l'évolution clinique respiratoire et sur la croissance des patients [42]. Tout récemment, Onoda-Tomikawa et al. [43] ont mené une étude prospective décrivant l'évolution clinique de 40 patients traités par boli de méthylprednisolone entre 1996 et 2007 au Brésil. Cette étude a objectivé une réduction significative du nombre d'hospitalisation (p=0.042) et d'exacerbation sifflante (p<0.001) associé à une amélioration de l'oxymétrie (p=0.0002) avec une médiane de 20 cures (6-40). La croissance staturo-pondérale était significativement améliorée également sous traitement. Néanmoins dans cette étude, la pulsothérapie faisait suite à une corticothérapie orale prolongée, qui avait d'ailleurs pu être arrêtée pour 83% des patients.

Une récente étude rétrospective (article sous presse) menée au CHU de Rouen a permis de montrer que ce traitement n'a que rarement des effets secondaires à court et moyen terme, qui sont ceux connus des corticoïdes (hyperglycémies, hypertension artérielle ou insuffisance surrénalienne transitoires le plus souvent). Aucun essai clinique n'a été réalisé sur cette option thérapeutique pourtant prometteuse.

### ***Traitements inhalés***

L'utilisation des corticoïdes inhalés, par analogie avec le traitement de l'asthme pour lutter contre la composante inflammatoire donne des résultats controversés [2,3].

L'utilisation de bronchodilatateurs l'est également et devrait rester basée sur la réponse positive à ces traitements au cours des EFR [2].

### ***Antibiothérapie***

Elle est indispensable chez les patients atteints de dilatation des bronches afin de limiter l'aggravation et l'extension des lésions. Elle doit être préférentiellement guidée par l'antibiogramme des prélèvements réalisés au cours des exacerbations ou en intercritique lorsque les lésions sont marquées.

L'utilisation de l'azithromycine avec des doses anti-inflammatoires a été décrite comme efficace chez les patients atteints de bronchiolite oblitérante post-transplantation pulmonaire [44,45,46]. Ce traitement permettrait alors d'améliorer les fonctions pulmonaires de ces patients. Cependant aucune étude n'a été menée dans les cas de BOPI.

### ***Autres thérapeutiques***

Les autres traitements qui ont pu être décrits ont pour action de moduler l'immunité dans le but de modifier la réponse inflammatoire. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont ainsi été testés, sans résultat probant [2,4]. L'administration d'immunoglobuline par voie IV a pu permettre l'amélioration de quelques cas [2].

Enfin, des traitements immunosuppresseurs tels que les anti-TNF $\alpha$  sont parfois utilisés dans les BO post-greffe de moelle osseuse [47], mais aucune étude n'a été menée dans le contexte de BOPI.

### ***Chirurgie et transplantation pulmonaire***

Dans les cas de dilatations bronchiques séquellaires actives localisées, avec sécrétions purulentes persistantes ou atélectasie chronique, la résection partielle ou totale des régions lésées peut s'avérer nécessaire. Un cas de réduction du volume pulmonaire chez un patient avec distension importante chronique a été décrit avec une évolution satisfaisante [48].

La transplantation pulmonaire peut être envisagée en cas d'évolution défavorable avec insuffisance respiratoire chronique sévère [2].

## xii. Evolution et pronostic

Bien que la première description de bronchiolite oblitérante date de plus d'un siècle, la plupart des études a été menées au cours des 25 dernières années et ne permettent pas de définir le pronostic à long terme.

La morbidité semble importante surtout dans les premières années d'évolution avec persistance de symptomatologie respiratoire, surinfections, troubles de ventilations récurrents [4,8]. Chang et al ont relevé la persistance d'épisodes de sifflements chez 42% des patients, bronchectasies chez 32% et déformation thoracique chez 21% [28].

Par la suite, l'évolution dépend essentiellement de l'étendue des lésions. Elle est plutôt meilleure que celle des BO secondaires à des greffes de moelle ou post-transplantation pulmonaire. Néanmoins, selon plusieurs auteurs, il persisterait une activité inflammatoire après la période aiguë qui aboutirait à la récurrence des signes cliniques, radiologiques et à l'altération des fonctions pulmonaires chez ces enfants. Cazzatto et al. [37] ont par exemple montré chez 11 enfants suivis en moyenne pendant 10 ans, u déclin du VEMS de 1% par an avec en parallèle une persistance de l'inflammation neutrophilique dans leur LBA en moyenne 3,7 ans après l'entrée dans la maladie.

La mortalité varie de 0 à 10% selon les études, avec un recul souvent inférieur à 5 ans [2,12,18,49].

Pour autant, certains enfants évoluent plutôt favorablement sur le plan clinique, probablement grâce à la croissance des voies aériennes et l'alvéolisation des zones de parenchyme saines.



### **III- Etude cas-témoins sur l'évolution de 36 patients atteints de BOPI et traités par boli de méthylprednisolone.**

Notre étude a pour objectif de décrire l'évolution d'une cohorte de patients atteints de bronchiolite oblitérante post-infectieuse ayant bénéficié d'une pulsothérapie par corticoïdes et de la comparer à celle d'enfants, appariés sur l'âge et l'antécédent de dysplasie broncho-pulmonaire, atteints d'un asthme sévère. En outre nous avons essayé d'identifier des facteurs de risque d'évolution vers l'amélioration clinique précoce à 3 mois ou, à l'inverse, la non- amélioration tardive à 24 mois du début du traitement par boli.

#### **i. Patients et méthode**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective incluant les enfants atteints de BOPI ayant bénéficié de boli de méthylprednisolone entre Novembre 2000 et Janvier 2013. Ils ont été diagnostiqués et suivis au CHU de Rouen.

Ils ont été appariés à un groupe témoin de patients atteints d'asthme sévère, dont la symptomatologie est très similaire et le traitement de fond était le même en dehors de la pulsothérapie. Ces patients étaient suivis dans le même centre hospitalier, par les mêmes pneumopédiatres que le groupe d'enfants atteints de BOPI. Ils ont été identifiés à partir des listes de patients ayant bénéficié d'une fibroscopie bronchique dans le cadre d'un bilan d'asthme sévère.

## *Patients*

Les critères d'inclusion des enfants atteints de BOPI étaient : la persistance de symptômes respiratoires (toux, polypnée, sibilants, crépitants ou oxygéo-dépendance) plus de 6 semaines après une infection respiratoire basse sévère et la réalisation d'un traitement comprenant au moins une cure de méthylprednisolone IV à un dosage de 1g/1,73m<sup>2</sup>/j sur 6h pendant 3 jours de suite (soit au moins un bolus). Les patients atteints de mucoviscidose étaient exclus.

Les critères d'inclusion des patients du groupe atteints d'asthme sévère étaient : asthme sévère (défini par l'HAS [50] par la récurrence à au moins 3 reprises d'épisodes respiratoires sifflants à moins de 2 ans), résistant à un traitement optimal bien conduit qui comprenait les nébulisations de corticoïdes à forte dose et les antileucotriènes.

Les critères d'appariement étaient l'âge (à moins de 6 mois d'intervalle) et la présence ou non d'une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Cette dernière était définie selon les critères de Walsh [51] par une maladie des membranes hyalines (MMH) en période néonatale compliquée d'une oxygénodépendance à 28 jours de vie ou à un âge corrigée de 36 semaines d'aménorrhée (SA) pour les prématurés dont l'âge gestationnel était de moins de 32 SA.

Les deux groupes de patients étaient régulièrement évalués par la même équipe de pneumopédiatres du CHU de Rouen.

Les données cliniques suivantes ont été recueillies : âge, sexe, antécédent de prématurité, et de DBP, de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou encore d'un éventuel syndrome malformatif.

L'atopie est définie par la notion d'un eczéma et/ou de positivité des tests cutanés allergologiques (taille de la papule >3mm ou >50% de celle du témoin positif) et/ou des IgE spécifiques et/ou d'antécédents familiaux d'allergie ou d'asthme au premier degré.

Nous avons distingués les enfants dont l'atopie était décrite uniquement du fait des antécédents familiaux, de ceux qui avaient des manifestations personnelles d'atopie.

Nous avons également recueillis la présence de tabagisme environnemental, d'animaux, d'humidité au domicile ou de garde en collectivité. Les traitements en cours ont été décrit : corticothérapie inhalée (molécule, posologie et modalité d'administration).

Nous avons relevé chez tous les patients l'âge d'apparition des premiers symptômes d'asthme ou de BOPI, le délai entre ces premiers symptômes et la première consultation de pneumopédiatrie au CHU de Rouen, l'âge à l'instauration des nébulisations, le recours à une oxygénothérapie au domicile, le nombre d'hospitalisation avant le début du traitement par nébulisation ou par méthylprednisolone. Nous avons également recueillis leurs BMI et calculés le Z-score de celui-ci, avant et un an après le début des traitements.

Pour les patients atteints de BOPI, nous avons relevés le délai entre la première consultation au CHU et la première cure de méthylprednisolone l'âge et la saison correspondants et le nombre de cure réalisées. Les signes cliniques présentés par l'enfant avant l'instauration des boli ont été recueillis (polypnée, signe de lutte ou crépitants persistants) ainsi que le germe éventuellement identifié lors de l'infection respiratoire initiale.

Pour tous, les critères d'évolution clinique sont : la durée de l'oxygénothérapie et des nébulisations, le nombre d'hospitalisations après le début des traitements, la différence entre les Z-scores avant et 1 an après le début des traitements.

Le critère de jugement principal est l'évolution clinique définie par 3 items selon la persistance d'exacerbation sévère, l'existence de symptômes respiratoires permanents (polypnée, signes de lutte, crépitants), le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

Nous avons définis ainsi 3 types d'évolution à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 24 mois et 36 mois du début du traitement :

- Les patients contrôlés : ils présentaient :
  - absence totale de symptôme permanent
  - et absence d'exacerbation depuis au moins 3 mois.
- Les patients partiellement contrôlés : ils présentaient :
  - absence totale de symptôme permanent et
  - et absence d'exacerbation sévère nécessitant une hospitalisation
  - et recours ponctuels aux broncho dilatateurs pour des exacerbations légères
  - et existence d'une symptomatologie respiratoire à l'effort depuis 3 mois.
- Les patients non contrôlés : ils présentaient :
  - persistance de symptômes respiratoires permanents ou à l'effort
  - ou récurrence d'exacerbation sévère nécessitant une hospitalisation ou une corticothérapie orale.

Nous nous sommes également intéressés à l'amélioration clinique des patients dans le temps. L'amélioration a alors été définie par le passage d'un état non contrôlé à un état partiellement contrôlé ou d'un état partiellement contrôlé à un état totalement contrôlé.

Pour les patients atteints de bronchiolite oblitérante, nous avons également relevé la durée des symptômes persistant de polypnée, crépitants et signes de lutte et l'apparition d'effets secondaires aux boli de corticoïdes. Cette tolérance était évaluée avec la surveillance des tensions artérielles et des glycémies pendant les cures. Un test au synactène et/ou un dosage de la cortisolémie étaient réalisés, pendant ou au décours du traitement, pour dépister l'insuffisance surrénalienne parfois décrite comme complication à la corticothérapie à forte dose.

### ***Imagerie***

Pour tous les patients nous nous sommes intéressés au TDM thoracique réalisé dans la première année de traitement et au TDM de contrôle réalisé dans un second temps, à plus de 1 an d'évolution de la maladie, qu'il s'agisse de la BOPI ou d'un asthme sévère.

L'interprétation des images a été faite initialement par un radiologue du Département d'Imagerie Pédiatrique du CHU de Rouen puis nous avons estimé le score de Mattiello [7] pour les enfants atteints de BOPI à l'aide d'un 2<sup>ème</sup> radiologue ou d'un pneumopédiatre (*Table 1 de l'Annexe*). Comme nous l'avons vu précédemment, le scanner en expiration permet de mieux dépister les lésions de trappage alvéolaire mais ces images n'ont souvent pas pu être acquises dans notre population. Ainsi, le score que nous avons attribué à chaque scanner excluait l'item du trappage alvéolaire.

### ***Fibroscopie bronchique et LBA***

Les fibroscopies bronchiques ont été réalisées selon les procédures recommandées sous sédation par MEOPA et/ou benzodiazépines intraveineuses. A partir des comptes-rendus d'examen, nous avons relevés l'aspect macroscopique de la fibroscopie bronchique. L'étude cytologique a été réalisée selon les méthodes recommandées. Nous avons recueillis les résultats à partir des dossiers biologiques informatisés des patients. Les résultats de cytologie ont été interprétés comme inflammatoires lorsqu'il existait une hypercellularité avec un nombre de cellules supérieur à  $500.10^3/\text{ml}$ . Le type d'inflammation a été défini comme:

-à polynucléaires neutrophiles (PNN) si taux > 5%,

-à polynucléaires éosinophiles (PNE) si taux > 1%

-à lymphocytes si taux > 15%

-à macrophages si taux > 90%.

### ***Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)***

Nous avons relevés les résultats des EFR nourrissons lorsqu'ils ont été pratiqués avant ou en début de traitement. Ils comprenaient tous une étude de la courbe débit-volume, des résistances pulmonaires, de la compliance pulmonaire et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) par pléthysmographie. La réversibilité après bronchodilatateurs n'a pas été testée. Nous nous sommes intéressés à l'aspect de la courbe débit-volume (sa concavité traduisant une obstruction bronchique) ainsi qu'à la diminution de la compliance, de la V-max à la CRF du rapport TPTEF/TE) et à l'augmentation des résistances et de la CRF. Tous ces paramètres définissent l'obstruction bronchique (*Figure 1 de l'Annexe*).

### *Autres investigations*

Le taux d'IgG a été relevé et interprété selon l'âge (*Table 2 de l'annexe*) afin de déterminer la présence ou non d'un déficit immunitaire chez ces enfants qui peut apparaître comme un facteur confondant dans l'évolution de la maladie.

Enfin nous nous sommes intéressés aux taux de PNE et aux taux d'IgE totaux sanguins chez tous nos patients. En effet, ces paramètres reflètent le terrain atopique, qui serait plus associé à l'asthme sévère qu'à la BOPI.

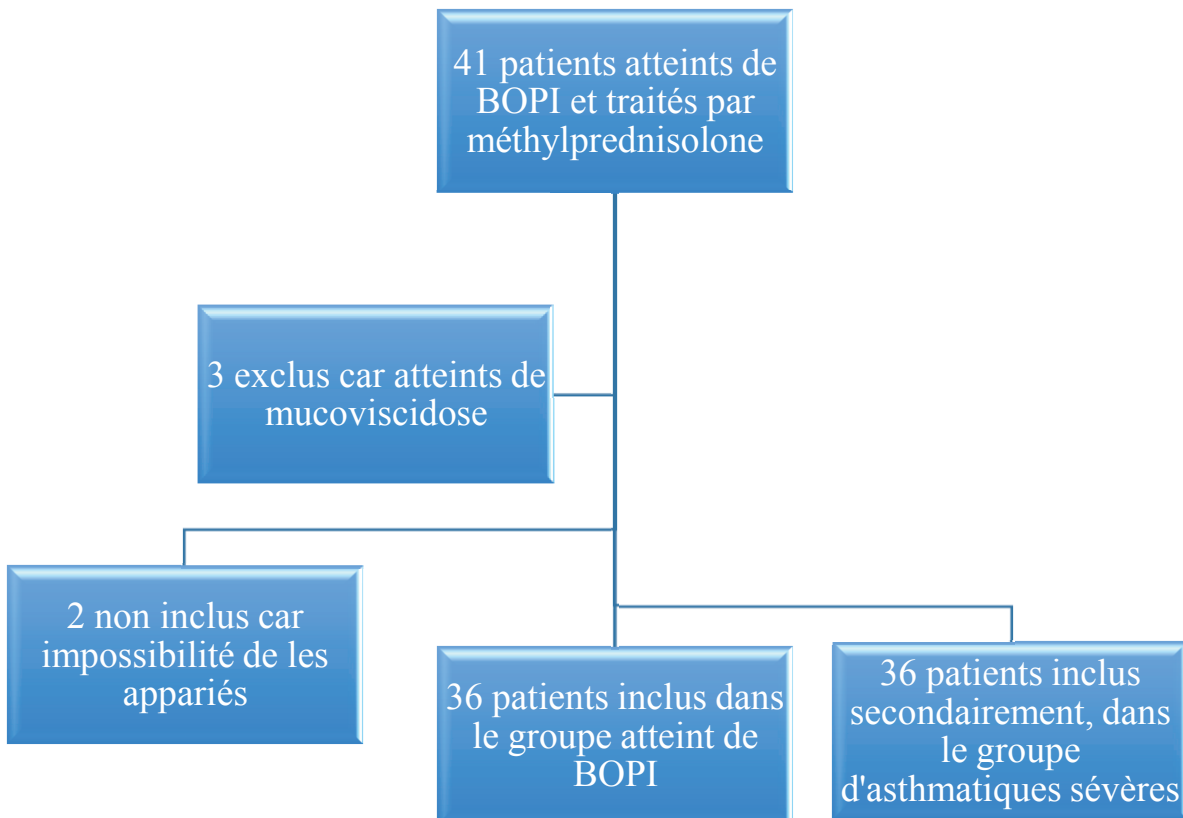
### *Analyse statistique*

Les données quantitatives ont été analysées par les tests non paramétriques de Mann-Whitney et les données qualitatives par les tests de Fischer et de Kruskal-Wallis. Un seuil de  $p < 0.05$  a été considéré comme significatif et celui de  $p < 0.15$  comme une tendance. La régression logistique pour l'analyse en multivariée a été réalisée à l'aide du logiciel NCSS version 6.0. Etant donné le faible effectif et les écarts de résultats parfois importants entre les différents groupes, les résultats sont par la suite exprimés en médiane et intervalle 1<sup>er</sup> quartile-3<sup>eme</sup> quartile.

## ii. Résultats

Quarante-et-un enfants ont bénéficié de boli de méthylprednisolone dans le cadre d'une bronchiolite oblitérante post-infectieuse au CHU de Rouen entre Novembre 2000 et Janvier 2013. Parmi eux, 2 ont été exclus car atteint de mucoviscidose. Parmi les 39 patients restant, 3 n'ont pas pu être appariés sur l'âge combiné à l'antécédent de DBP et n'ont donc pas été inclus.

Nous avoons donc pu recueillir les données de 36 patients atteints de BOPI que nous avons secondairement appariés à 36 autres enfants asthmatiques sévères (*Figure 12*)



*Figure 12. Diagramme de flux des patients de l'étude*



## 1. Caractéristiques clinique des patients

Dans les 2 groupes, la proportion d'enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire est de 25%. Il s'agit en majorité de garçons (respectivement 61% et 67% des patients atteints de BOPI et d'asthme sévère). Ils sont plutôt très jeunes au moment des premiers symptômes (médianes respectives de 1,5 et 3 mois). Environ la moitié des enfants ont un terrain atopique (41% et 61%) mais peu ont une atopie personnelle prouvée (14% et 16%). Parmi les facteurs environnementaux pouvant aggraver les symptômes respiratoires, le tabagisme passif est le plus fréquemment retrouvé (plus d'un tiers des patients de chaque groupe).

On retrouve significativement plus d'enfants atteints de pathologies syndromiques dans le groupe traité par boli ( $p=0.01$ ) (*Tableau 4*).

L'âge de début d'un traitement par nébulisation et le délai entre le début des symptômes et la consultation avec un pneumopédiatre du CHU sont significativement plus élevés dans le groupe d'enfants asthmatiques ( $p=0.04$  et  $0.002$ ). Tous les enfants sont traités par corticoïdes inhalés.

Le nombre de patients sous oxygène au long cours est largement supérieur parmi les patients atteints de BOPI ( $p<0.01$ ). Le Z-score du BMI des patients atteints de BOPI avant le début du traitement a tendance à être plus faible ( $p=0.11$ ).

Nous avons identifiés le germe responsable de la BOPI chez 18 patients (50%) : il s'agissait d'un VRS pour 10 patients, 1 métapneumovirus, 1 adénovirus, 3 parainfluenzae et 1 mycoplasme. Le délai médian entre le début des symptômes et la 1<sup>ère</sup> consultation de pneumo pédiatrie au CHU est de 2 mois [1-3] et celui entre cette consultation et le début des cures de 1 mois [1-2,6]. L'âge médian du début des cures est de 6 mois [4,5-11] et celles-ci sont majoritairement initiées en hiver (15).

La polypnée et les signes de lutte persistant sont presque constamment retrouvés (96% et 95%) (*Tableau 4*).

Tableau 4 Comparaison des caractéristiques cliniques des groupes de patients ayant reçu ou non des boli de corticoïdes

Antécédents	BOPI (n=36)			Asthme sévère (n=36)			Différence entre BOPI et asthme sévère	
	Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)	Total (n=36)	Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)	Total (n=36)	p***	
sexe ratio (H/F)	1,1	2	1,6	1,3	3,5	2		
Prématurité (<37 SA)	100%	6 (22%)	15 (42%)	100%	4 (15%)	13 (36%)	NS	
Syndrome *	1 (11%)	6 (22%)	7 (19%)	0%	0%	0%	0,01	
RCIU	2 (22%)	3 (11%)	5 (14%)	2 (22%)	0%	2 (6%)	NS	
<b>Histoire de la maladie</b>								
Age 1er symptomes en mois : med (Q1-Q3)	2 (1-5)	4 (4-6)	1,5 (1-5,3)	1 (1-3)	1,5 (0,9-6)	3 (1,8-5,3)	NS	
Etiologie du premier épisode identifiée **	5 (55%)	10 (37%)	15 (42%)	1 (11%)	2 (7%)	3 (8%)	0,002	
Délai sp-cs° pneumo CHU	2 (0-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	7 (5-12)	3 (1,5-9,8)	4 (2-11,3)	0,002	
Délai cs° pneumo CHU-bolus	1,5 (1-2)	1 (1-2,8)	1 (1-2,6)	-	-	-		
Age nébu	2 (2-4)	6 (2-8,5)	4 (2-7,3)	8 (6-8)	7 (4-13,5)	7,5 (4-12,3)	0,009	
Nb hospitalisations avant	2 (1-2)	3 (1,3-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (0-3)	1,5 (1-3)	0,04	
Nb de patients sous O2	3 (33%)	8 (30%)	11 (31%)	1 (11%)	0%	1 (3%)	<0,001	
Signes clinique : polypnée	9 (100%)	26 (96%)	35 (98%)	-	-	-		
signes de lutte	9 (100%)	25 (93%)	34 (94%)	-	-	-		
crépitants	1 (11%)	6 (22%)	7 (19%)	-	-	-		
Z-score IMC avant traitement	-1 (-2- -1)	-1 (-2-0,1)	-1 (-2-0)	-0,5 (-2,5-0)	0,5 (-1,5-1,5)	0 (-2-1,5)	0,11	
<b>Environnement</b>								
Tabac	2 (22%)	10 (37%)	12 (33%)	4 (44%)	13 (48%)	17 (47%)	NS	
Atopie personnelle	1 (11%)	4 (15%)	5 (14%)	0%	6 (22%)	6 (17%)	NS	
Atopie familiale seule	2 (22%)	9 (33%)	11 (41%)	5 (56%)	11 (41%)	14 (39%)	NS	
Animaux	0%	2 (7%)	2 (6%)	0%	2 (7%)	2 (6%)	NS	
Humidité	1 (11%)	4 (15%)	5 (14%)	3 (33%)	4 (15%)	7 (19%)	NS	
Garde en collectivité	0%	3 (11%)	3 (8%)	0%	3 (11%)	3 (8%)	NS	
<b>Bolus</b>								
Age 1er bolus : med (Q1-Q3)	5 (4,5-6)	6 (2-8,5)	6 (4,5-11,3)	-	-	-		
Saison 1er bolus : hiver	4 (44%)	11 (40%)	15 (42%)	-	-	-		
printemps	2 (22%)	7 (26%)	9 (25%)	-	-	-		
été	3 (33%)	4 (15%)	7 (19%)	-	-	-		
automne	0%	5 (19%)	5 (14%)	-	-	-		
Nombre de cures	8 (5-20)	3 (2,5-6)	4,5 (2,8-8,3)	-	-	-		

\*1 M. de Pompe, 1 achondroplasie, 2 Sd de Pierre Robin, 1 Sd de VACTER, 1 Sd de Wall Hirschorn, 1 lymphangiome kystique rétropharyngé

\*\* : 12 VRS, 1 adénovirus, 3 parainfluenzae, 1 métapneumovirus, 1 chlamydiae pneumoniae, 1 mycoplasme

\*\*\* selon les tests de Fischer et Mann-Whitney

BOPI : Bronchiolite oblitérante post-infectieuse; RCIU : retard de croissance intra-utérin; sp : symptômes; cs° : consultation

nébu : nébulisations; nb : nombre; O2 : oxygénothérapie

## 2. Caractéristiques biologiques, scannographiques et fonctionnelles

Concernant la biologie sanguine, les taux d'IgE et de PNE sanguins sont normaux et non différents entre les patients atteints de BOPI et les asthmatiques sévères (*Tableau 5*).

En revanche, les taux bruts d'IgG sont significativement plus bas en cas de BOPI (médiane de 4.6g/L contre 5.9 g/L pour les asthmatiques ; p=0.016). Lorsque les taux sont rapportés aux normes pour l'âge, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

*Tableau 5 . Comparaison des taux d'IgG, IgE et PNE sanguins dans les 2 groupes.*

	BOPI			Asthme sévère			Différence BOPI/asthme p**
	Dysplasiques	Non dysplasiques	Total	Dysplasiques	Non dysplasiques	Total	
<b>Biologie sanguine</b>							
Taux IgG	5,4 (4,9-6,5)	4,3 (3,5-5,8)	<b>4,6 (4-5,8)</b>	6,7 (6-8,2)	5,4 (5-6,8)	<b>5,9 (5-7,4)</b>	<b>0,016</b>
Nb de patients avec IgG bas	1/5 (20%)	1/21 (5%)	<b>2 (8%)</b>	0/6 (0%)	0/21 (0%)	<b>0%</b>	NS
Taux PNE	0,2 (0,1-0,41)	0,14 (0,07-0,24)	<b>0,14 (0,07-0,28)</b>	0,1 (0-0,2)	0,3 (0,1-0,4)	<b>0,18 (0,06-0,34)</b>	NS
Nb de patients avec hyperéosino	2/8 (25%)	0/26 (0%)	<b>2 (6%)</b>	1/7 (14%)	5/27 (19%)	<b>6 (18%)</b>	NS
Taux IgE	27,6 (12-48)	4 (2,4-45)	<b>7,5 (2,6-48,3)</b>	41 (11,6-94)	5,3 (3,4-11)	<b>8,1 (3,9-14,9)</b>	NS

BOPI : bronchiolite oblitérante post-infectieuse

\*PNE >0,4 G/L

\*\* selon le test de Fischer ou Mann-Whitney

Tous les patients atteints de BOPI ont eu une TDM thoracique en phase précoce. Le score de Mattiello médian est de 3 [2-5,8]. L'anomalie la plus fréquemment décrite est la présence de consolidation pour 28 patients, puis l'aspect en mosaïque pour 18 d'entre eux. Parmi les asthmatiques sévères, 22 patients ont eu une TDM thoracique en phase précoce (61%). L'anomalie la plus fréquemment décrite est la présence de consolidation pour 17 patients. La comparaison des lésions observées entre ces 2 groupes sur le TDM initial est présentée dans le *Tableau 6*.

*Tableau 6. Caractéristiques du TDM initial des patients des 2 groupes*

	BOPI			Asthme sévère			Différence entre BOPI et asthme <i>p</i> *
	Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)	Total (n=36)	Dysplasiques (n=7)	Non dysplasiques (n=15)	Total (n=22)	
Bronchectasies : n (%)	1/9 (11%)	1/27 (4%)	2 (6%)	0/7	3/15	3 (14%)	NS
Epaississement bronchique : n (%)	3/9 (33%)	7/27 (26%)	10 (28%)	6/7	3/15	9 (41%)	NS
Mosaïque de perfusion : n (%)	5/9 (56%)	13/27 (48%)	18 (50%)	5/7	3/15	8 (36%)	NS
Trappage alvéolaire	NR	NR	-	NR	NR	-	-
Emphysème/ Bulle : n (%)	4/9 (44%)	2/27 (7%)	6 (17%)	0	0	0%	0,07
Sacculation/ Abscès : n (%)	0%	0%	0%	0	0	0%	NS
Consolidation : n (%)	9/9 (100%)	19/27 (71%)	28 (78%)	7/7	10/15	17 (77%)	NS
Score de Matiello estimé : méd (Q1-Q3)	5 (2-13)	2 (1-5)	3 (2-5,8)	-	-	-	-

\*selon le test de Fischer; BOPI : bronchiolite oblitérante post-infectieuse

La fibroscopie bronchique est le plus souvent normale ou inflammatoire macroscopiquement (Tableau 7). Le LBA objectie une hypercellularité à prédominance neutrophilique dans les 2 populations. La médiane de lymphocytes présents dans le LBA est plus élevée chez les asthmatiques sévères (8% contre 5% pour les patients atteints de BOPI, p=0.036)

*Tableau 7. Comparaison des LBA et résultats de fibroscopie bronchique des 2 groupes.*

	BOPI		Total	Asthme sévère		Total	Différence BOPI/asthme p*
	Dysplasiques (n=6)	Non dysplasiques (n=26)		Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)		
<b>Fibroscopie bronchique</b>							
Normale	2 (33%)	7 (27%)	<b>9 (28%)</b>	6 (67%)	11 (41%)	<b>17 (47%)</b>	NS
Sténose bronchique	0	2 (8%)	<b>2 (6%)</b>	0	1 (4%)	<b>1 (3%)</b>	NS
Inflammation	1 (17%)	7 (27%)	<b>8 (25%)</b>	1 (11%)	7 (26%)	<b>8 (22%)</b>	NS
Bronche surnuméraire	0	1 (4%)	<b>1 (3%)</b>	0	0	<b>0%</b>	NS
Malacie trachéale ou bronchique	1 (17%)	6 (23%)	<b>7 (22%)</b>	1 (11%)	6 (22%)	<b>7 (19%)</b>	NS
Bronches de petits calibres	2 (33%)	3 (12%)	<b>5 (16%)</b>	1 (11%)	2 (7%)	<b>3 (8%)</b>	NS
<b>LBA</b>							
Cellularité	0,39 (0,3-0,5)	0,97 (0,36-2,55)	<b>0,6 (0,3-1,8)</b>	0,66 (0,5-0,96)	1,25 (0,58-2,1)	<b>1 (0,6-2)</b>	NS
PNN	18 (11-21)	12 (2,85-45)	<b>13,5 (3,8-39,5)</b>	4 (3-5,5)	30 (10,8-53,3)	<b>13 (5-48)</b>	NS
Macrophages	77 (75-84)	79 (42,5-88,5)	<b>79 (42,8-88,3)</b>	89 (84,5-91,5)	54 (38-75,8)	<b>65 (44-82)</b>	NS
PNE	0 (0-0)	0 (0-0)	<b>0 (0-0)</b>	0 (0-0)	0 (0-0)	<b>0 (0-0)</b>	NS
Lymphocytes	4 (2-5)	7 (3,5-10,5)	<b>5,5 (3-9)</b>	7 (5-10,5)	8 (5,5-11,5)	<b>8 (5,8-12,3)</b>	<b>0,036</b>

BOPI : bronchiolite post-infectieuse

\* selon les tests de Fisher et de Mann-Whitney

Peu de patients ont bénéficié d'EFR avant ou au début des traitements (respectivement 47% et 14% dans les 2 groupes). Tous ont au moins une anomalie témoignant d'un syndrome obstructif ou de distension thoracique. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est la diminution du rapport TPTEF/ TE dans les 2 groupes (pour 71% et 60% des patients) et l'augmentation de la CRF pour les patients atteints de BOPI (71%) (Tableau 8).

Enfin, la biopsie pulmonaire a été pratiquée chez 6 enfants et est contributive chez 1 seul patient (inflammation péribronchiolaire).

*Tableau 8. Caractéristiques fonctionnelles respiratoires des patients des 2 groupes en début de traitement*

	BOPI		Total	Asthme sévère		Total	Différence BOPI/Asthme <i>p</i> *
	Dysplasiques (n=2)	Non dysplasiques ( n=15)		Dysplasiques (n=0)	Non dysplasiques (n=5)		
Délai moyen cure-EFR nourrisson	12	5,4		-	-		
Compliance diminuée : n (%)	0 (0%)	4 (27%)	<b>4 (24%)</b>	-	1 (20%)	<b>1 (20%)</b>	NS
Résistances augmentées : n (%)	0 (0%)	5 (33%)	<b>5 (29%)</b>	-	1 (20%)	<b>1 (20%)</b>	NS
CRF augmentée : n (%)	1 (50%)	11 (73%)	<b>12 (71%)</b>	-	1 (20%)	<b>1 (20%)</b>	NS
Vmax CRF diminuée : n (%)	0 (0%)	7 (47%)	<b>7 (41%)</b>	-	1 (20%)	<b>1 (20%)</b>	NS
TPTEF/TE diminuée : n (%)	1 (50%)	11 (73%)	<b>12 (71%)</b>	-	3 (60%)	<b>3 (60%)</b>	NS

*BOPI : Bronchiolite oblitérante post-infectieuse*

*\*selon le test de et de Mann-Whitney*

### 3. Evolution des patients

L'évaluation clinique des patients de l'étude a été marquée par des perdus de vue suite à l'arrêt du suivi par le pneumopédiatre du CHU. Un décès est survenu parmi les patients atteints de BOPI ; il s'agit d'un patient atteint d'une Maladie de Pompe.

Ainsi, dans le groupe d'enfants atteints de BOPI, alors que 100% des enfants étaient non contrôlés avant les boli, on ne retrouve plus que 55% de patients non contrôlés à 3 mois, puis 31% à 6 mois.

A 36 mois du début du traitement, sur les 18 patients qui ont été évalués cliniquement, 10 patients sont totalement contrôlés, 5 le sont partiellement et 3 ne le sont pas. Il n'y a pas de différence significative dans l'évolution clinique des patients dans les 2 groupes (*Tableau 9* et *Figure 13*). En revanche, lorsqu'on a individualisé les groupes de patients dysplasique, on s'est aperçu que le contrôle des patients non dysplasiques est meilleur à 3 mois et 6 mois que ceux non traités ( $p=0,03$  et  $0,017$ ) (*figure 15*) Il n'y a pas de différence significative dans le sous-groupe des patients dysplasiques (*Figure 14*).

Lorsqu'on s'intéresse à l'amélioration globale des patients dysplasiques sur 3 ans, les enfants non dysplasique atteints de BOPI ont tendance à s'améliorer plus vite que le groupe d'asthmatiques sévères ( $p=0.09$ , *Figure 18*). Ce n'est pas vrai pour les patients dysplasiques puisque c'est le groupe d'asthmatiques qui s'améliore plus vite dans ce cas ( $p=0.049$ , *Figure 17*).

La médiane du nombre de cure était de 4.5 [3-8]. La durée des nébulisations et le nombre d'hospitalisation ne différait par entre les 2 groupes.

Le delta Z-score de l'IMC avant et après le début des traitements est significativement moindre dans le groupe d'asthmatique (médiane à -0,5 DS contre +0.5 DS pour le groupe BOPI ;  $p = 0.003$ ). (*Tableau 9*).

Concernant les effets secondaires du traitement, ils sont souvent transitoires : 4 présentent régulièrement des hyperglycémies transitoires au moment des boli, 2 une hypertension artérielle transitoire, et 1 une insuffisance surrénalienne traitée pendant quelques mois puis amendée à distance de l'arrêt des cures. Deux enfants restent traités pour une insuffisance surrénalienne chronique et l'un deux présente également une cataracte cortico-induite.

Seuls 6 patients des enfants atteints de BOPI ont récemment bénéficié d'explorations fonctionnelles complètes en laboratoire de physiologie. Parmi eux 5 gardent un syndrome obstructif distal marqué. Un seul asthmatique sévère a bénéficié d'EFR complètes à distance, celle-ci objectivait un syndrome obstructif distal modéré.



Tableau 9 . Comparaison de l'évolution clinique des 2 groupes de patients

	BOPI			Asthme sévère			Différence entre BOPI et Asthme p*
	Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)	Total (n=36)	Dysplasiques (n=9)	Non dysplasiques (n=27)	Total (n=36)	
<b>Evolution des symptômes en mois : med (Q1-Q3)</b>							
polypnée	6 (4-11,3)	4 (3-8)	<b>5 (3-8)</b>	-	-	-	
signe de lutte	6,5 (5-12)	5 (3-9)	<b>5 (3-9,5)</b>	-	-	-	
crépitants	0	0	<b>0</b>	-	-	-	
Z-score IMC à 1 an du début du traitement	-1 (-2-0)	-0,25 (-1-0,6)	<b>-0,5 (-1,5-0,5)</b>	-1,5 (-1,5- -0,5)	-0,5 (-1 - 0,6)	<b>-0,5 (-1,5-0)</b>	NS
Delta Z score IMC à 1 an	0 (0-1,5)	0,5 (-0,25-1,5)	<b>0,5 (0-1,5)</b>	-1 (-1 - 0)	-0,5 (-1,5-0)	<b>-0,5 (-1,5-0)</b>	<b>0,003</b>
<b>Evolution des traitements : med (Q1-Q3)</b>							
Durée oxygénothérapie en mois	0,25 (0-19)	0 (0-3)	<b>0 (0-4,25)</b>	0 (0-0)	0 (0-0)	<b>0 (0-0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Durée nébulisations	22,5 (17,8-38)	18 (8,8-26)	<b>18,5 (11,8-26,5)</b>	15 (15-24)	12 (6-21)	<b>15 (9,3-24)</b>	NS
Nb d'hospitalisation dans les 3 premières années	3 (1-3)	1 (0-1,8)	<b>1 (0-2,5)</b>	1 (0-4)	0 (0-4)	<b>1 (0-2)</b>	NS
<b>Evolution du contrôle clinique : n (%)</b>							
<b>3 mois</b> : non contrôlés	8/9 (89%)	12/27 (44%)	<b>20 (56%)</b>	6/9 (67%)	20/27 (74%)	<b>26 (72%)</b>	NS
partiellement contrôlés	1/9 (11%)	15/27 (56%)	<b>16 (44%)</b>	3/9 (33%)	7/27 (26%)	<b>10 (28%)</b>	NS
contrôlés	0%	0%	<b>0%</b>	0%	0%	<b>0%</b>	-
<b>6 mois</b> : non contrôlés	7/9 (78%)	4/26 (15%)	<b>11 (31%)</b>	3/9 (33%)	13/26 (50%)	<b>16 (46%)</b>	NS
partiellement contrôlés	2/9 (22%)	20/26 (77%)	<b>22 (63%)</b>	5/9 (56%)	13/26 (50%)	<b>18 (51%)</b>	NS
contrôlés	0%	2/26 (8%)	<b>2 (6%)</b>	1/9 (11%)	0%	<b>1 (3%)</b>	NS
<b>12 mois</b> : non contrôlés	4/9 (44%)	3/25 (12%)	<b>7 (21%)</b>	1/9 (11%)	2/26 (8%)	<b>3 (9%)</b>	NS
partiellement contrôlés	5/9 (56%)	13/25 (52%)	<b>18 (53%)</b>	7/9 (78%)	19/26 (73%)	<b>26 (74%)</b>	NS
contrôlés	0%	9/25 (36%)	<b>9 (26%)</b>	1/9 (11%)	5/26 (19%)	<b>6 (17%)</b>	NS
<b>24 mois</b> : non contrôlés	1/8 (12,5%)	3/19 (16%)	<b>4 (15%)</b>	2/8 (25%)	1/19 (5%)	<b>3 (11%)</b>	NS
partiellement contrôlés	6/8 (75%)	7/19 (37%)	<b>13 (48%)</b>	3/8 (37,5%)	13/19 (68%)	<b>18 (67%)</b>	NS
Contrôlés	1/8 (12,5%)	9/19 (47%)	<b>10 (37%)</b>	3/8 (37,5%)	5/19 (26%)	<b>8 (30%)</b>	NS
<b>36 mois</b> : non contrôlés	1/4 (25%)	2/14 (14%)	<b>3 (16%)</b>	0%	0%	<b>0%</b>	-
partiellement contrôlés	2/4 (50%)	3/14 (21%)	<b>5 (28%)</b>	0%	4/12 (33%)	<b>4 (25%)</b>	NS
contrôlés	1/4 (25%)	9/14 (64%)	<b>10 (56%)</b>	4/4 (100%)	8/12 (67%)	<b>12 (75%)</b>	NS

\* selon les tests de Fischer et de Mann-Whitney ; BOPI : bronchiolite oblitérante post-infectieuse

Enfin, le score de Mattiello évalué sur le TDM thoracique après au moins 1 an de traitement par bolus a tendance à être plus élevé que celui du TDM initial (médiane de 4 [2-9]) (Tableau 10).

On ne retrouve pas de différence significative entre les patients dysplasiques et non-dysplasiques.

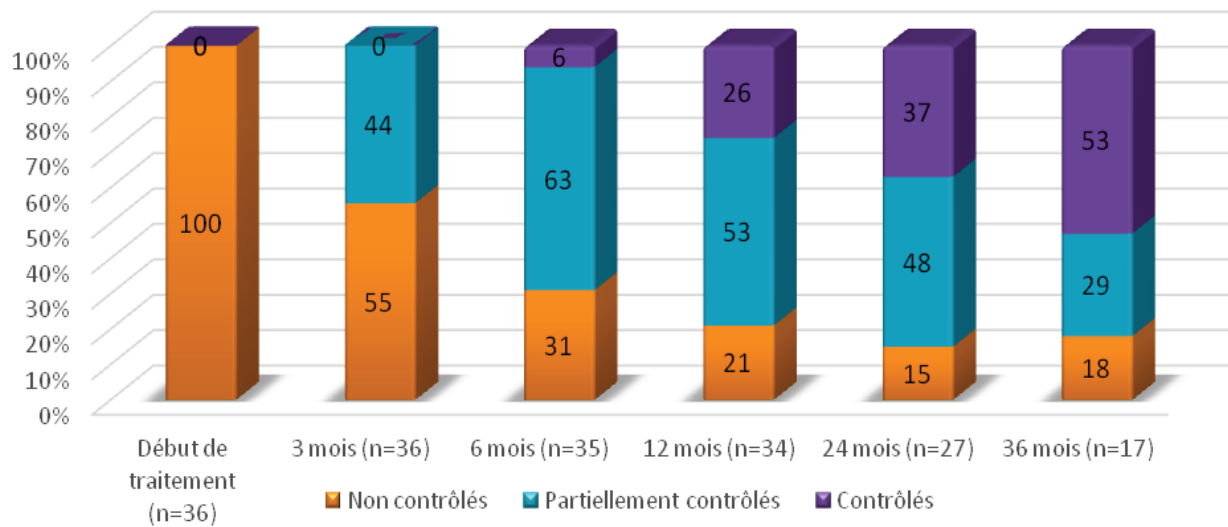
Seuls 2 patients asthmatiques sévères ont eu un contrôle de leur TDM thoracique à distance : les 2 présentent un aspect en mosaïque, 1 présente des bronchectasies et des atélectasies.

*Tableau 10. Comparaison des TDM avant et plus d'un an après le début des traitements par boli de corticoïdes*

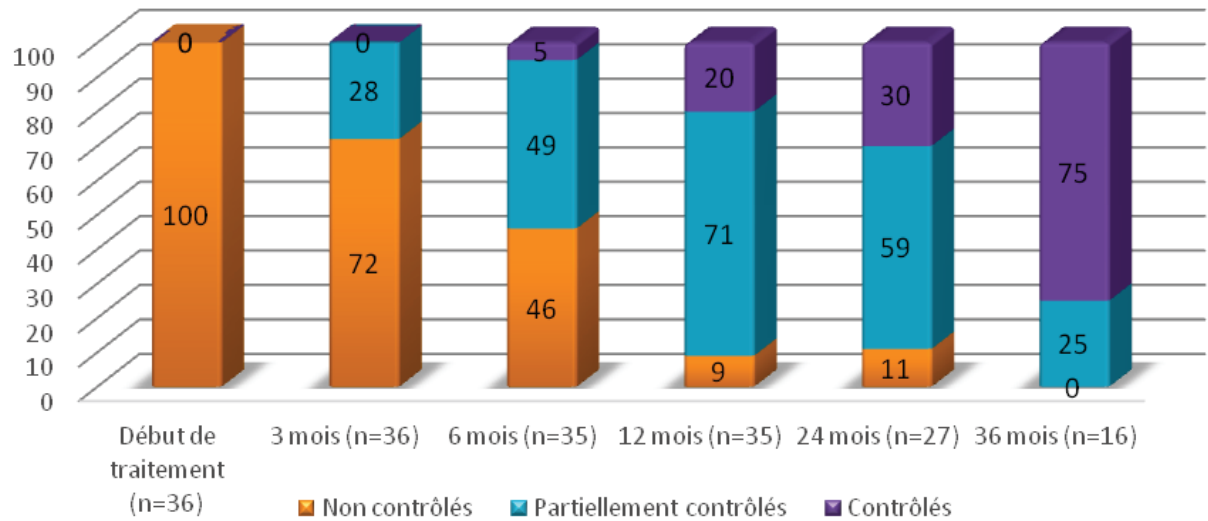
	Dysplasiques (n=6)		Différence entre les 2 TDM <i>p</i> *	Non dysplasiques (n=11)		Différence entre les 2 TDM <i>p</i> *
	TDM initial	TDM tardif		TDM initial	TDM tardif	
Bronchectasies : n (%)	1 (17%)	2 (33%)	NS	1 (9%)	4 (36%)	NS
Épaississement bronchique : n (%)	2 (33%)	2 (33%)	NS	2 (18%)	5 (45%)	NS
Mosaïque de perfusion : n (%)	4 (66%)	5 (83%)	NS	7 (64%)	9 (82%)	NS
Trappage alvéolaire	NR	NR	-	NR	NR	-
Emphysème/ Bulle : n (%)	3 (50%)	2 (33%)	NS	0%	0%	NS
Sacculation/ Abscès : n (%)	0%	0%	NS	0%	1 (9%)	NS
Consolidation : n (%)	6 (100%)	2 (33%)	NS	7 (64%)	6 (55%)	NS
Score de Mattiello estimé : méd (Q1-Q3)	5 (2-13)	6 (3-10)	NS	2 (1-5)	6 (2-9)	NS

\* selon les test de Fischer et de Mann-Whitney

### Contrôle des patients avec boli



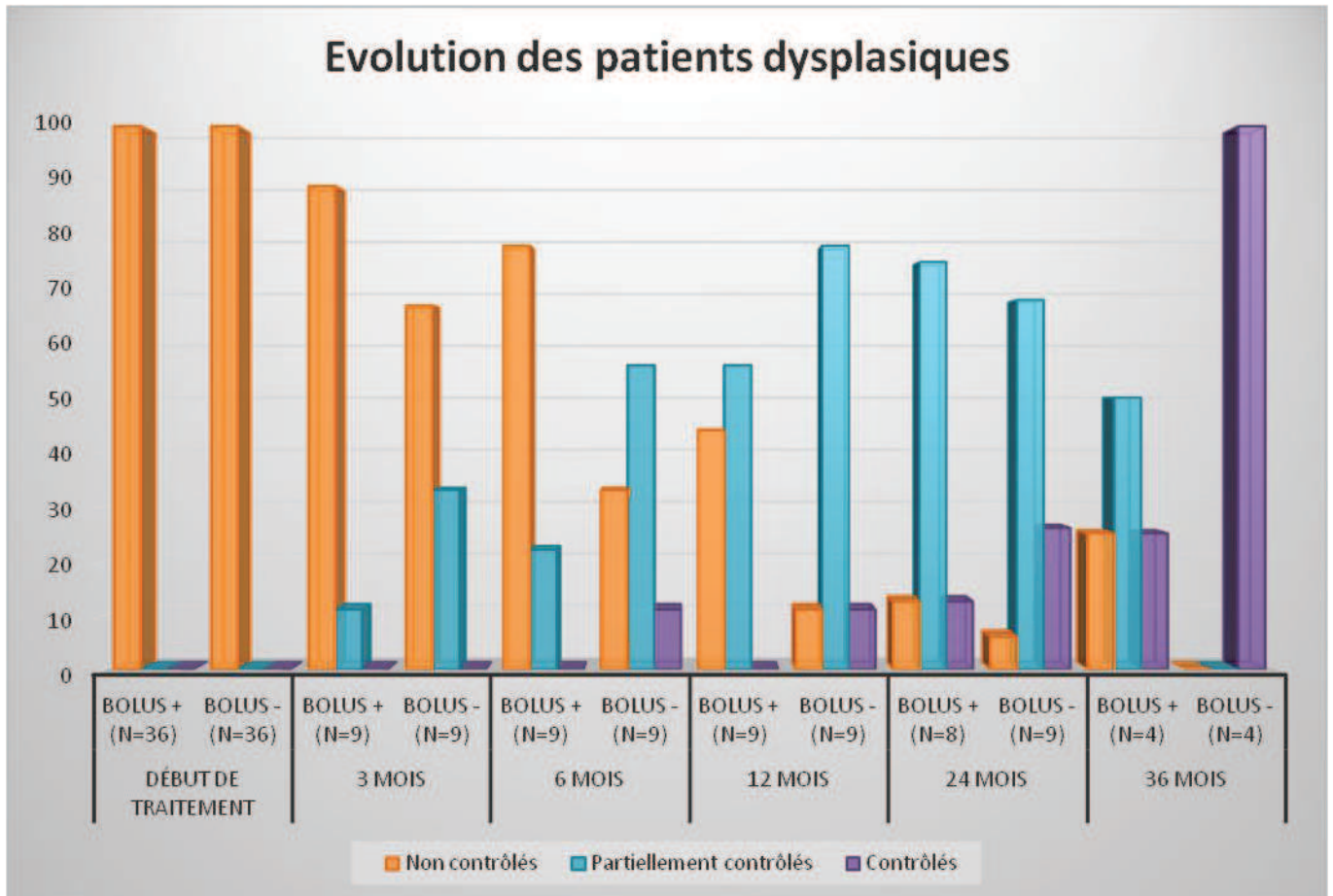
### Contrôle des patients sans boli



*Figure 13 . Evolution clinique des 2 groupes de patients*

*Patients avec boli = patients atteints de BOPI*

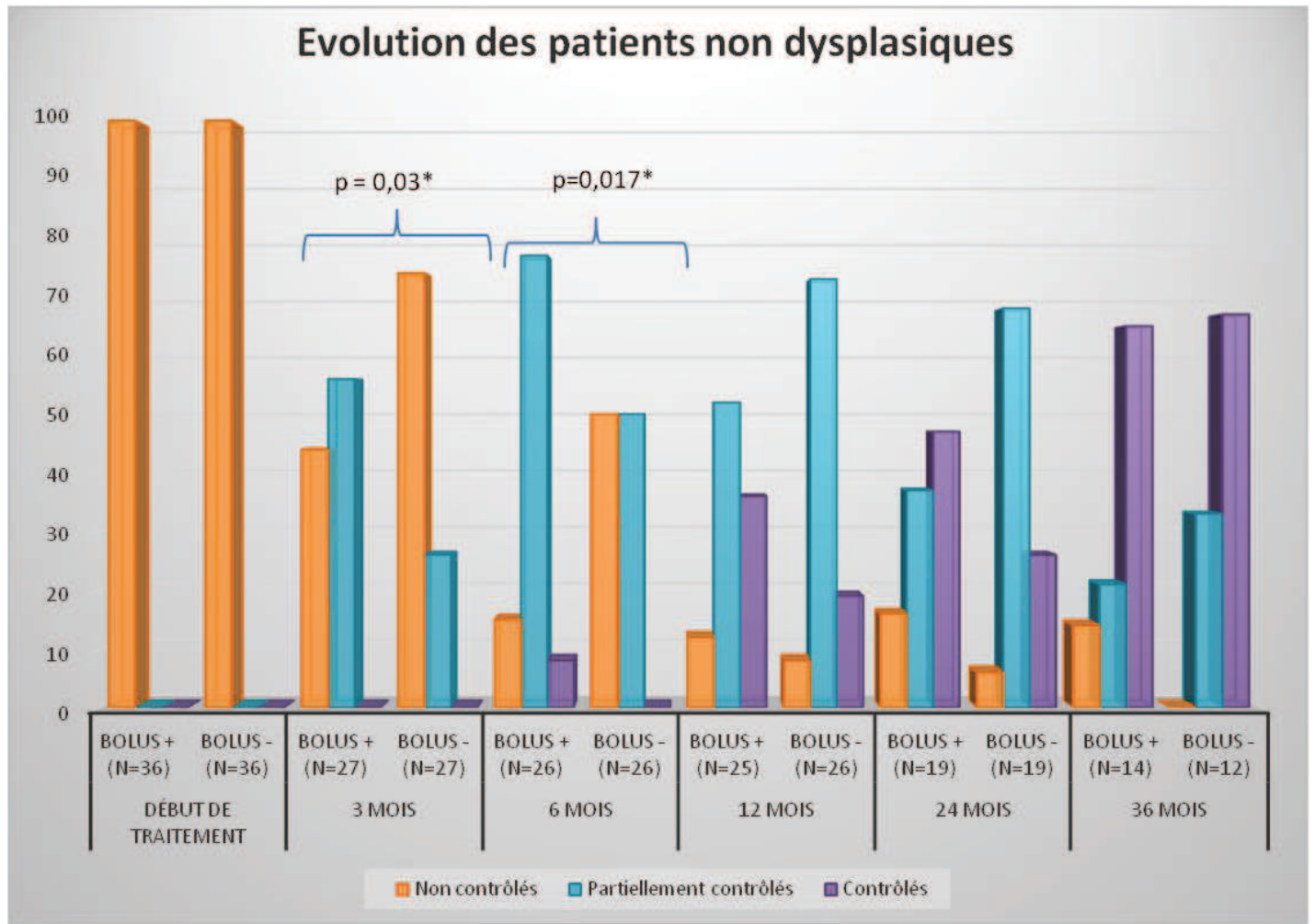
*Patients sans boli = patients atteints d'asthme sévère*



*(p : NS selon le test de Kruskal Wallis)*

*Bolus + : patients atteints de BOPI ; Bolus - : patients atteints d'asthme sévère*

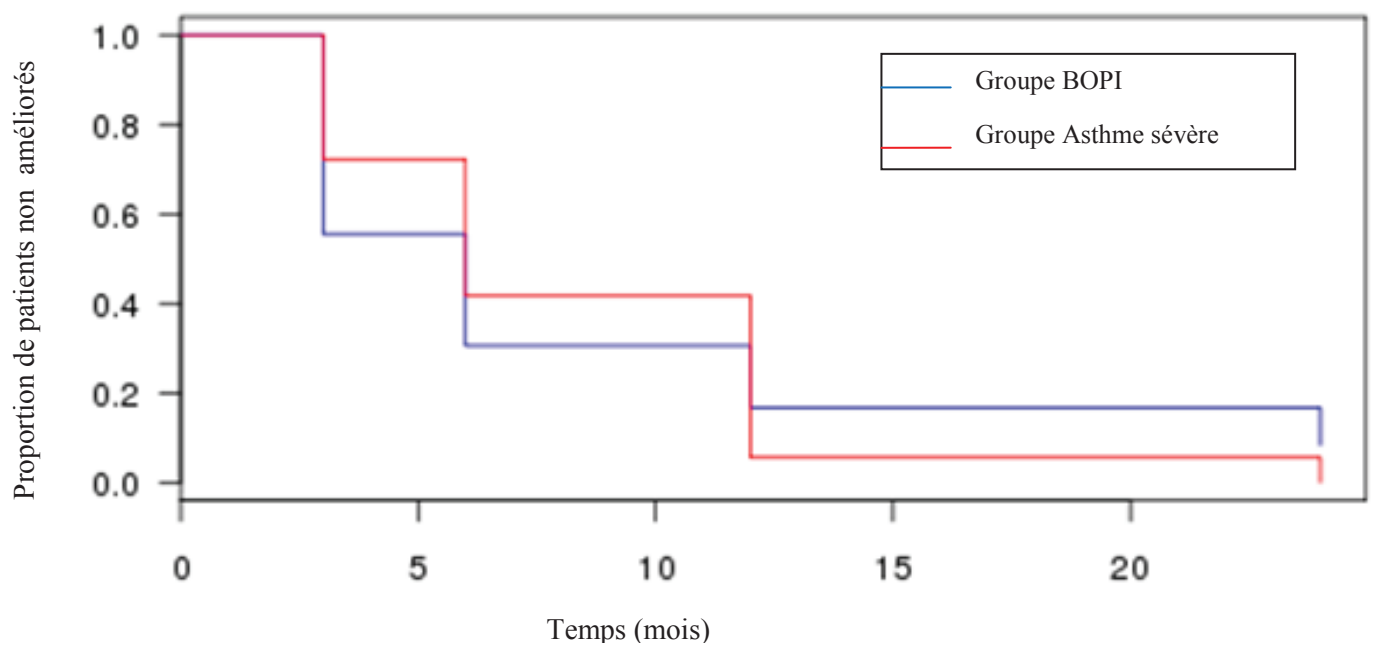
Figure 14. Evolution clinique des patients dysplasiques avec ou sans bolus de corticoïdes



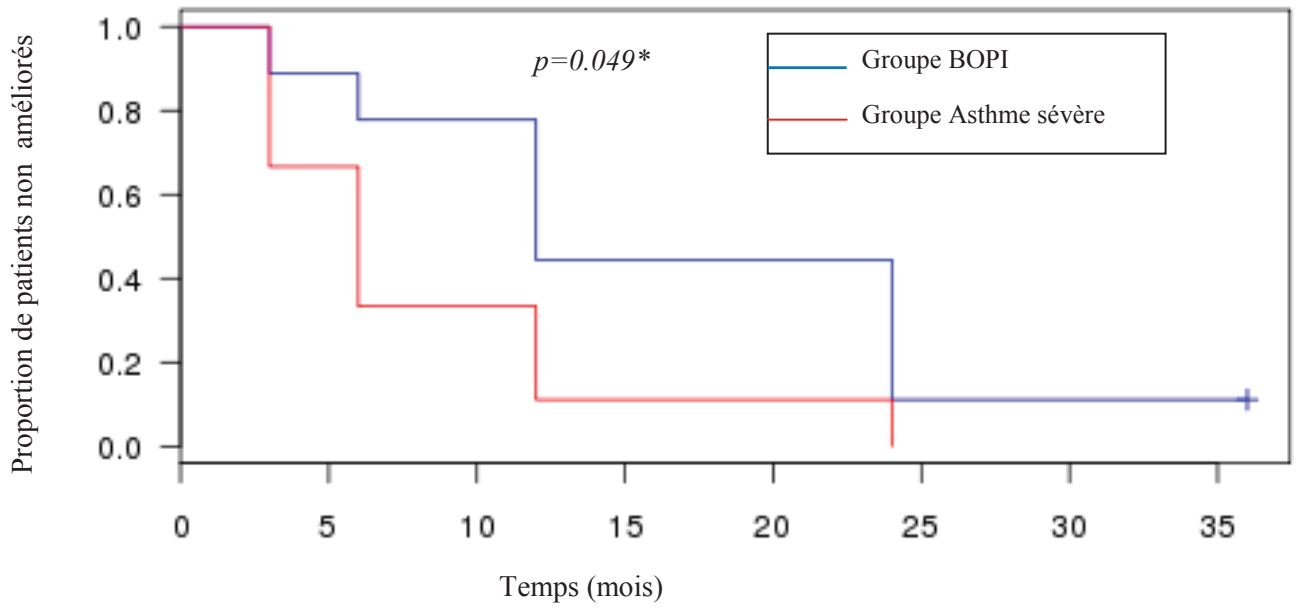
\*Selon le test de Kruskal Wallis

*Bolus + : patients atteints de BOPI ; Bolus - : patients atteints d'asthme sévère*

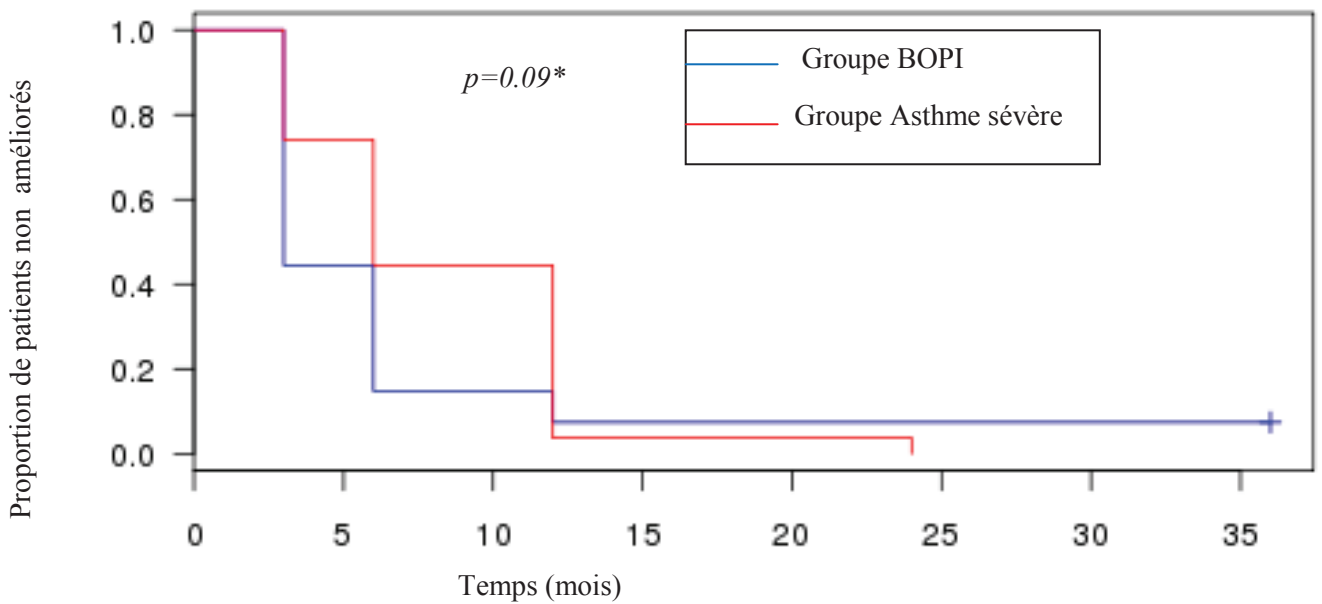
Figure 15. Evolution clinique des patients non dysplasiques avec et sans bolus de corticoïdes.



*Figure 16. Courbe illustrant l'amélioration dans le temps des 2 groupes (p non significatif)*



*Figure 17. Courbe illustrant l'amélioration dans le temps des enfants dysplasiques (\* selon le test du chi-2)*



*Figure 18. Courbe illustrant l'amélioration dans le temps des enfants non-dysplasiques (\* selon le test du chi-2)*

## **1. Facteurs associés à une évolution favorable précoce.**

En analyse univariée, seuls deux facteurs sont associés à l'évolution favorable précoce à 3 mois du début du traitement par boli : un faible score de Mattiello initial ( $p=0.04$ ), et l'absence de DBP ( $p=0.02$ ). Ces patients sont alors significativement moins hospitalisés, la durée des symptômes inter critiques (polypnée et signes de lutte) est plus courte ainsi que leur durée d'oxygénothérapie au long cours. Ils bénéficient également d'un nombre de cure significativement moins important et la durée des nébulisations a tendance à être plus courte. Enfin le delta Z-score du BMI est plus élevé chez ces enfants qui s'améliorent précocement. Ces données sont résumées dans le *Tableau 11 et la table 3 de l'annexe*. En analyse multivariée, seul le delta Z-score du BMI est significativement associé à l'amélioration précoce des patients à 3 mois du début des cures (OR=0.61 ; IC 95% [0.46-0.82],  $p=0.015$ ).

Aucun facteur de risque d'évolution favorable à 3 mois n'a été mis en évidence pour les asthmatiques sévères.

## **2. Facteurs de risque associés à une évolution défavorable à distance**

En analyse univariée, seuls deux facteurs de risque ont pu être associés : le score de Mattiello du TDM initial lorsqu'il est élevé ( $p=0.04$ ) et le délai prolongé entre la 1<sup>ère</sup> consultation de pneumologie pédiatrique au CHU et l'instauration des boli ( $p=0.03$ ). Ces enfants qui n'évoluent pas favorablement ont tendance à être plus âgé au moment des 1ers symptômes ( $p=0.10$ ) et avoir un taux d'IgG sanguins plus élevés ( $p=0.13$ ). Ils ont alors un nombre de cure significativement plus important ( $p=0.018$ ) et une durée prolongée de persistance de la polypnée et des signe de lutte ( $p=0.012$  et  $0.03$ ). Ces données sont illustrées par le *Tableau 12 et la Table 4 de l'annexe*.



En analyse multivariée, aucun des paramètres étudiés n'est significativement lié à l'absence d'amélioration à 24 mois.

Aucun facteur de risque n'est associé à une évolution défavorable chez les asthmatiques sévères.

*Tableau 11 . Facteurs associés à une évolution favorable à 3 mois*

Facteurs étudiés	Patients améliorés à 3 mois (n=16)	Patients non améliorés à 3 mois (n=20)	Différence entre les 2 groupes : p*
Dysplasie broncho-pulmonaire : n (%)	1/16 (6%)	8/20 (40%)	0,02
Score de Mattiello initial : med (Q1-Q3)	2 (1-4)	4 (2-7)	0,04
<b>Evolution des patients</b>			
Nombre de cures : med (Q1-Q3)	3 (1-3)	6,5 (4,8-17)	<0,001
Durée des nébulisations en mois : med (Q1-Q3)	16 (8,2-24)	23 (15-31)	0,14
Durée de l'oxygénothérapie en mois : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	1,1 (0-21)	<0,001
Durée de la polypnée en mois : med (Q1-Q3)	3,5 (2,8-5)	7,5 (4-10,2)	0,004
Durées des signes de lutte en mois : med (Q1-Q3)	4 (2,8-6)	8 (4,8-12)	0,03
Nombre d'hospitalisations après : med (Q1-Q3)	1 (0-1)	2 (0,5-3)	0,016
Nombre d'hospitalisations après : med (Q1-Q3)	1 (0-1)	2 (0,5-3)	0,016

\*selon les tests de Fischer et de Mann-Whitney

*Tableau 12. Facteurs associés à une évolution défavorable à 24 mois*

Facteurs étudiés	Patients contrôlés à 24 mois (n=10)	Patients non ou partiellement contrôlés à 24 mois (n=17)	Différence entre les 2 groupes p*
Âge des premiers symptômes en mois : med (Q1-Q3)	2 (1-3,9)	3,5 (1-7,2)	0,10
Taux d'IgG en g/L : med (Q1-Q3)	4,4 (3,6-5,4)	5,4 (4-6,7)	0,13
Délai 1ère consultation- début des cures : med (Q1-Q3)	1 (0,5-1)	2 (1-3,5)	0,003
Score de Mattiello initial : med (Q1-Q3)	2 (1-2)	5 (2-7)	0,04
<b>Evolution des patients</b>			
Nombre de cures : med (Q1-Q3)	3 (1,2-3)	7 (4-20)	0,018
Durée de la polypnée en mois : med (Q1-Q3)	3,5 (3-4)	6 (4-11)	0,012
Durées des signes de lutte en mois : med (Q1-Q3)	4 (3-5,8)	7 (5-12)	0,03

\*selon les tests de Fischer et de Mann-Whitney

### **iii- Discussion**

La bronchiolite oblitérante post-infectieuse est une pathologie rare, dont l'incidence est plus élevée en Amérique latine. Peu d'études sont réalisées à ce sujet, et la plupart d'entre elles concernent des enfants originaires d'Amérique du Sud [2-12]. Le traitement est actuellement mal codifié en raison du manque d'études longitudinales relatives à ce sujet, notamment concernant les boli de méthylprednisolone. Notre étude est la première, à notre connaissance, à tenter d'évaluer la réponse aux boli de méthylprednisolone des patients atteints de BOPI. Pour cela, nous avons mené une étude cas-témoins, avec des nourrissons asthmatiques sévères.

La population que nous avons sélectionnée comprend l'ensemble des nourrissons pour lesquels il existait une forte suspicion de BOPI selon les définitions cliniques habituellement acceptées. Ainsi, elle comprend un quart d'enfants ayant un diagnostic de DBP atypique avec persistance de symptômes chroniques, essentiellement ploypnée et sibilants. Le choix de la population témoin s'est porté sur des nourrissons appariés selon l'âge et présentant un asthme sévère pour lesquels l'efficacité de la corticothérapie inhalée, bien que recommandée, reste controversée.

L'objectif principal était d'évaluer l'amélioration clinique de ces patients sur 3 ans. L'analyse de la population globale objective une amélioration des symptômes à 3 mois chez près de la moitié des enfants. Cette proportion de patients améliorés s'élève à 2/3 à 6 mois puis 3/4 à 12 mois. Au-delà de 1 an, ce gain n'est plus significatif. Cette amélioration longitudinale est probablement réelle car ces nourrissons étaient très symptomatiques, avec un traitement par nébulisations de corticoïdes inhalés à fortes doses sans aucune modification de leur état respiratoire.

Afin d'affiner notre résultat nous avons effectué une comparaison avec un groupe de nourrissons asthmatiques sévères, choisi du fait de la similarité des symptômes cliniques et de localisation de l'obstruction bronchique (voies aériennes de petits calibres essentiellement). Cette comparaison ne montre pas de différence d'évolution entre les deux groupes.

La population des enfants atteints de BOPI est souvent très hétérogène dans la littérature, du fait d'un diagnostic parfois tardif et des traitements variables en raison de l'absence de recommandations. La comparaison de l'évolution de notre population d'enfants atteints de BOPI aux différentes cohortes de la littérature est donc difficile du fait de cette hétérogénéité. Une des explications de cette hétérogénéité dans la littérature est que l'incidence des infections respiratoires à Adénovirus est plus fréquente en Amérique latine qu'en Europe et peut être responsable de BOPI à tout âge.

On a recherché les facteurs associée à une réponse ou une non-réponse au traitement. La DBP est apparue comme un facteur de non-réponse aux boli, de même qu'un délai prolongé avant l'initiation du traitement. Les enfants bronchodysplasiques n'étaient pas plus vite contrôlés avec les boli de méthylprednisolone en cas de BOPI que sans boli en cas d'asthme sévère associé. Ceci s'explique probablement par le fait que les boli n'ont qu'une action partielle sur les lésions de DBP associées aux lésions de BOPI dans ce groupe.

A ce sujet, la biopsie pulmonaire, reste le Gold-standard pour faire le diagnostic de la BOPI et pourrait sembler très utile pour différencier précisément les lésions de BOPI de celles de DBP. Cet examen apparaît, dans notre étude comme dans la littérature, peu contributif en réalité.

Néanmoins, ces patients ont tous pu être sevrés en oxygène au long cours et leurs symptômes persistants de polypnée, signe de lutte et parfois crépitants s'amendent pour tous.

La même analyse portée sur les patients non dysplasiques apporte des arguments pour une efficacité des boli. Ces patients ont une amélioration significativement plus rapide (dès 3 mois) que les asthmatiques sévères avec 85% de patients qui deviennent pas ou peu symptomatiques à 6 mois. Par ailleurs l'oxygénothérapie a pu être rapidement arrêtée et les symptômes inter critiques disparaître pour la quasi-totalité d'entre eux. Ce résultat est conséquent pour ces enfants qui ont, de fait, une atteinte clinique plus sévère initialement. Ces données se rapprochent de celles de l'étude d'Onoda Tomikawa et al.[43] qui a pu mettre en évidence une diminution des exacerbations sifflantes, du nombre d'hospitalisations et l'amélioration de l'oxymétrie dans une cohorte de 40 patients traités par boli de méthylprednisolone pour BOPI.

De plus, le traitement était bien toléré, et on note une amélioration de l'état général de nos patients. Elle est illustrée par l'obtention d'un delta Z-score de BMI avant et 1 an après traitement significativement plus élevé chez les patients atteints de BOPI. Dans plusieurs études l'amélioration de la croissance staturo-pondérale avait été constatée [4,43,52]. L'hypothèse la plus probable est que la nette régression des dépenses énergétiques, associée au travail respiratoire lors de l'amélioration des symptômes, permet aux patients de rattraper leur retard de croissance.

Seuls 3 patients restent non contrôlés et continuent de bénéficier de boli de corticoïdes. Parmi eux, 1 a été diagnostiqué tardivement (vers l'âge de 3ans), 1 autre, dysplasique, a eu une amélioration partielle transitoire qui a conduit à l'arrêt des cures précocement puis reprise à distance devant une nouvelle dégradation. On note également qu'un seul décès a eu lieu dans ce groupe. Il s'agissait d'un enfant atteint d'une Maladie de Pompe, non répondeur au traitement enzymatique spécifique de ce syndrome.

Parmi les facteurs de risque associés à l'évolution rapidement favorable, les résultats du TDM évalués par le score de Mattiello est important à prendre en compte. En effet c'est le seul facteur qui est significativement associé à une évolution rapidement favorable lorsqu'il est faible et une non-amélioration tardive lorsqu'il est élevé avant le début du traitement. Tous les patients atteints de BOPI avaient bénéficié d'un TDM thoracique, ce qui est recommandé pour confirmer le diagnostic. Tous avaient des lésions compatibles avec la BOPI, bien qu'elles soient assez peu spécifiques en dehors de l'aspect en mosaïque. Les scores de Mattiello étaient peu élevés (médiane à 3) ce qui correspondrait à une atteinte peu sévère. Néanmoins l'absence de scoring du trappage alvéolaire a pu sous-estimer l'importance des lésions scannographiques.

Cet examen, indispensable au diagnostic de la maladie reste difficile d'interprétation chez les nourrissons du fait des artéfacts de mouvements et de la difficulté à obtenir des coupes expiratoires dans lesquelles se révèlent les zones de trappage. C'est la principale limite de ce score de Mattiello qui reste donc difficilement applicable pour les nourrissons. Il s'agit cependant d'un score qui semble prédictif des fonctions respiratoires ultérieures [7,39,53]. De plus, les TDM ont probablement été réalisés précocement dans l'évolution de la maladie puisque les scores de ceux réalisés à plus d'1 an du début du traitement paraissent plus élevés, surtout pour les non-dysplasiques (score médian à 2 puis 6). Les enfants dysplasiques présentaient les mêmes lésions de BOPI que les enfants non dysplasiques, en dehors des lésions d'emphysème présentes dans près de la moitié des cas chez les dysplasiques.

Dans notre étude, le score de Mattiello est également un des facteurs de mauvais pronostic lorsqu'il est élevé sur le TDM initial. Il a globalement tendance à s'aggraver à 1 an du début des traitements, ce qui est probablement en partie lié au fait que les images recueillies sont de meilleure qualité. En effet, lorsque l'enfant est polypnéique, ce qui est le cas avant l'initiation des boli, les images sont moins nettes et peuvent sous-estimer la présence de trappage ou de mosaïque. Ces dernières lésions

sont plus facile à mettre en évidence et peut donc augmenter le score lorsque l'enfant est plus stable sur le plan respiratoire.

Le délai entre la consultation de pneumo pédiatrie au CHU et le début du traitement est aussi significativement lié à une évolution défavorable. Il a déjà été montré que le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était un facteur de risque de non-amélioration [17, 43]. Il faudrait donc pouvoir dépister plus rapidement ces patients mais aussi pouvoir décider rapidement de débiter le traitement lorsque le diagnostic est posé.

Le traitement par corticoïdes IV à fortes doses reste controversé dans cette pathologie bien que le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la BOPI soit bien connu. Cela tient au fait qu'il n'y a pas eu d'étude contrôlée sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement. Dans notre étude, les effets secondaires observés sont essentiellement transitoires pendant les cures et seuls 2 de ces patients présentent des complications persistantes. Ces 2 patients ont eu de nombreuses cures. La problématique des effets secondaires résiderait donc plutôt dans la durée de ce traitement. Dans l'étude d'Onoda Tomikawa et al., seuls des effets secondaires transitoires ont été observés (43).

L'étude est rétrospective et le recueil a donc pu comporter des biais de mémorisation ou de classement. En effet, le critère principal qui est le contrôle clinique est défini en partie à partir des symptômes rapportés par les parents. Nous n'avons pas pu recueillir à partir des dossiers des critères tels que le nombre d'exacerbation ou le recours aux corticoïdes per-os pouvant refléter objectivement le contrôle clinique. De même d'autres variables telles que le développement psychomoteur, la qualité de sommeil ou encore l'appétit auraient pu être intéressantes à évaluer sous traitement. Nous

n'avons pas pu colliger ces données dans les dossiers mais des études prospectives pourraient être mises en place à ce sujet.

Il s'agit de la première étude comparant l'évolution des patients atteints de BOPI et traités par méthylprednisolone à un groupe de patients non traités atteints d'une pathologie responsable d'une obstruction bronchique. Elle a le mérite d'être originale et de pouvoir comparer l'évolution clinique attribuable au traitement entre cette population de patients peu nombreuse et une population assimilable à un groupe témoin.

Le nombre d'enfants inclus est peu important mais peu d'étude ont des effectifs semblables y compris sur des périodes parfois plus longues. Par ailleurs, l'autre point fort de cette étude est que notre population apparaît plutôt homogène en termes d'âge au moment des premiers symptômes et au diagnostic. La plupart des études réalisées depuis les 20 dernières années ont des moyennes d'âge de patients fluctuant autour de 6 mois mais avec très souvent une proportion non négligeable d'enfants plus âgés, dépistés plus tardivement. Ces derniers rendent l'interprétation de l'évolution sous traitement plus difficile à interpréter, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude.

#### **iv- Conclusion**

En conclusion, notre étude est la première à comparer l'évolution de patients traités par boli de méthylprednisolone à celle de patients non traités dont la pathologie est semblable à la BOPI.

Ce traitement semble efficace lorsqu'il est débuté précocement après les constatations de symptômes par le pneumo pédiatre, surtout chez les patients non dysplasiques. En outre, il y'a peu d'effets secondaires à ce traitement et ceux-ci sont curables et pour la plupart transitoires.

Le TDM a une place prépondérante dans le diagnostic et probablement le pronostic de la BOPI.

Des études de cohorte prospectives avec des effectifs plus importants sont nécessaires afin de confirmer ces résultats dans la mesure où des essais contrôlés et randomisés semblent difficilement réalisables pour des raisons éthiques. En effet, la rareté de cette maladie (probablement sous-diagnostiquée) et les résultats visiblement bénéfiques des traitements par boli de méthylprednisolone limitent la possibilité de réaliser des études plus robustes.

Enfin, la question de la durée nécessaire des cures de méthylprednisolone reste non élucidée, en particuliers pour les patients atteints également d'une DBP qui sont plus lent à s'améliorer.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Colom AJ, Teper AM et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans. Arch Argent Pediatr. avr 2009;107(2):160-7.
2. Kim CK, Kim SW, Kim JS et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. Chest. oct 2001;120(4):1101-6.
3. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. et al. Obliterative bronchiolitis in children. Chest. mars 1988;93(3):460-6.
4. Yalçın E, Dođru D, Halilođlu M et al.. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and radiological profile and prognostic factors. Respir Int Rev Thorac Dis. août 2003;70(4):371-5.
5. Champs N da S, Lasmar LMLBF, Camargos PAM et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. J Pediatr mai 2011
6. Aguerre V, Castaños C, Pena HG et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. Pediatr Pulmonol. déc 2010;45(12):1180-5.
7. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: Can CT scan findings at early age anticipate lung function? Pediatr Pulmonol. 1 avr 2010;45(4):315-9.
8. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M et al. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. Pediatr Pulmonol. oct 2006;41(10):947-53.
9. Lang WR, Howden CW, Laws J et al. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. Br Med J. 11 janv 1969;1(5636):73-9.
10. Cumming GR, Macpherson RI, Chernick V et al. Unilateral hyperlucent lung syndrome in children. J Pediatr. févr 1971;78(2):250-60.
11. Macpherson RI, Cumming GR, Chernick V et al. Unilateral hyperlucent lung: a complication of viral pneumonia. J Can Assoc Radiol. déc 1969;20(4):225-31.
12. Chiu C-Y, Wong K-S, Huang Y-C et al. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. J Paediatr Child Health. mars 2008;44(3):129-33.
13. Murtagh P, Giubergia V, Viale D et al. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. Pediatr Pulmonol. mai 2009;44(5):450-6.
14. Choi EH, Kim HS, Park KH et al. Genetic heterogeneity of the hexon gene of adenovirus type 3 over a 9-year period in Korea. J Med Virol. mars 2006;78(3):379-83.
15. Villarreal García-Lomas M, Vargas Núñez JA, Romero Pizarro Y et al. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Rev Clínica Esp. sept 2002;202(9):519-20.
16. Hirschheimer M, Silva PSL, Giudici R et al. Simultaneous viral infection and childhood bronchiolitis obliterans. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. juin 2002;6(3):146-8.

17. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM et al. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. juin 2006;61(6):503-6.
18. Zhang L, Irion K, Kozakewich H et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. mai 2000;29(5):341-50.
19. Mauad T, Dolhnikoff M, et al. São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. juin 2002;33(6):466-74.
20. Mauad T, van Schadewijk A, Schrumpf J et al. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. sept 2004;38(3):233-9.
21. bronchiolitis obliterans [Internet]. [cité 14 oct 2014]. Disponible sur: <http://path.upmc.edu/divisions/pulmpath/bron02.htm>
22. Costa MLK, Stein RT, Bauer ME et al. Levels of Th1 and Th2 cytokines in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Ann Trop Paediatr*. déc 2005;25(4):261-6.
23. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY et al. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest*. mai 2007;131(5):1454-60.
24. Costa CLB, Spilborghs GMGT, Martins MA et al. Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood Bronchiolitis obliterans. *Respir Int Rev Thorac Dis*. déc 2005;72(6):642-9.
25. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. déc 2010;11(4):233-9.
26. Colom AJ, Teper AM. et al. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 1 nov 2009;44(11):1065-9.
27. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraghavan S et al. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. oct 1998;2(5):321-34.
28. Chang AB, Masel JP, Masters B et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol*. janv 1998;28(1):23-9.
29. Chan EY, Dell SD et al. Pediatric interstitial lung disease masquerading as difficult asthma: management dilemmas for rare lung disease in children. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. sept 2005;12(6):317-20.
30. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol*. déc 2002;57(12):1078-85.
31. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R et al. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol*. juin 2011;46(6):573-80.
32. Swyer PR, James GC et al. A case of unilateral pulmonary emphysema. *Thorax*. juin 1953;8(2):133-6.
33. Arakawa H, Webb WR et al. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol*. mai 1998;170(5):1349-53.

34. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. juin 1991;179(3):783-8.
35. Choi S-J, Choi B-K, Kim HJ et al. Lateral decubitus HRCT: a simple technique to replace expiratory CT in children with air trapping. *Pediatr Radiol*. mars 2002;32(3):179-82.
36. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF et al. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. juin 1999;134(6):730-3.
37. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 1 avr 2008;43(4):381-90.
38. Yoo Y, Yu J, Kim DK et al. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*. janv 2006;27(1):36-41.
39. Mattiello R, Sarria EE, Stein R et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 6 août 2008;84(4):337-43.
40. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB et al. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. août 2010;36(4):453-9.
41. Xie B-Q, Wang W, Zhang W-Q et al. Ventilation/Perfusion Scintigraphy in Children with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans: A Pilot Study. *PLoS ONE*
42. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S et al. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *Tohoku J Exp Med*. mai 2006;209(1):69-73.
43. Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LVR et al. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:128.
44. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2003;168(1):121-5.
45. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. janv 2011;37(1):164-72.
46. Yates B, Murphy DM, Forrest IA et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2005;172(6):772-5.
47. Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics*. sept 2005;116(3):767-70.
48. Bloch KE, Weder W, Boehler A et al. Successful lung volume reduction surgery in a child with severe airflow obstruction and hyperinflation due to constrictive bronchiolitis. *Chest*. août 2002;122(2):747-50.
49. Heng D, Sharples LD, McNeil K et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 1998;17(12):1255-63.
50. Recommandations HAS pour l'asthme de l'enfant de moins de 36 mois Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme\\_de\\_l'enfant\\_de\\_moins\\_de\\_36\\_mois\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_l'enfant_de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf) [cité 15 oct 2014].

51. Howling SJ, Northway WH, Hansell DM et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* mai 2000;174(5):1323-6.
52. Bosa VL, Mello ED de, Mocelin HT et al. Assessment of nutritional status in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J).* 20 oct 2008;84(4):323-30.
53. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP et al. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology.* juin 1997;203(3):721-6.

# Annexes

*Table 1. Score de Mattiello*

Lésions observées	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Sévérité des bronchectasies</b>	Lumière bronchique aussi large que le vaisseau adjacent	Lumière bronchique égale à 2-3 fois la largeur du vaisseau	Lumière bronchique >3 fois la largeur du vaisseau adjacent
<b>Epaissement bronchique</b>	Diamètre identique Au vaisseau adjacent	Diamètre ≥ 2 fois celui du vaisseau adjacent	Diamètre > 2 fois celui du vaisseau adjacent
<b>Nombres de Bronchectasies</b>	1-6	6-9	>9
<b>Nombre d'impactions mucoïdes</b>	1-5	6-9	>9
<b>Sacculations/ abcès</b>	1-5	6-9	>9
<b>Extension/ divisions Bronchiques atteintes</b>	>4	>5	>6
<b>Nombre de bulles</b>	1	2	>4
<b>Emphysème*</b>	1-5	>5	-
<b>Atélectasies</b>	Sous-segmentaires	Lobaires	-
<b>Mosaïque*</b>	1-5	6-9	>9
<b>Trappage*</b>	1-5	6-9	>9

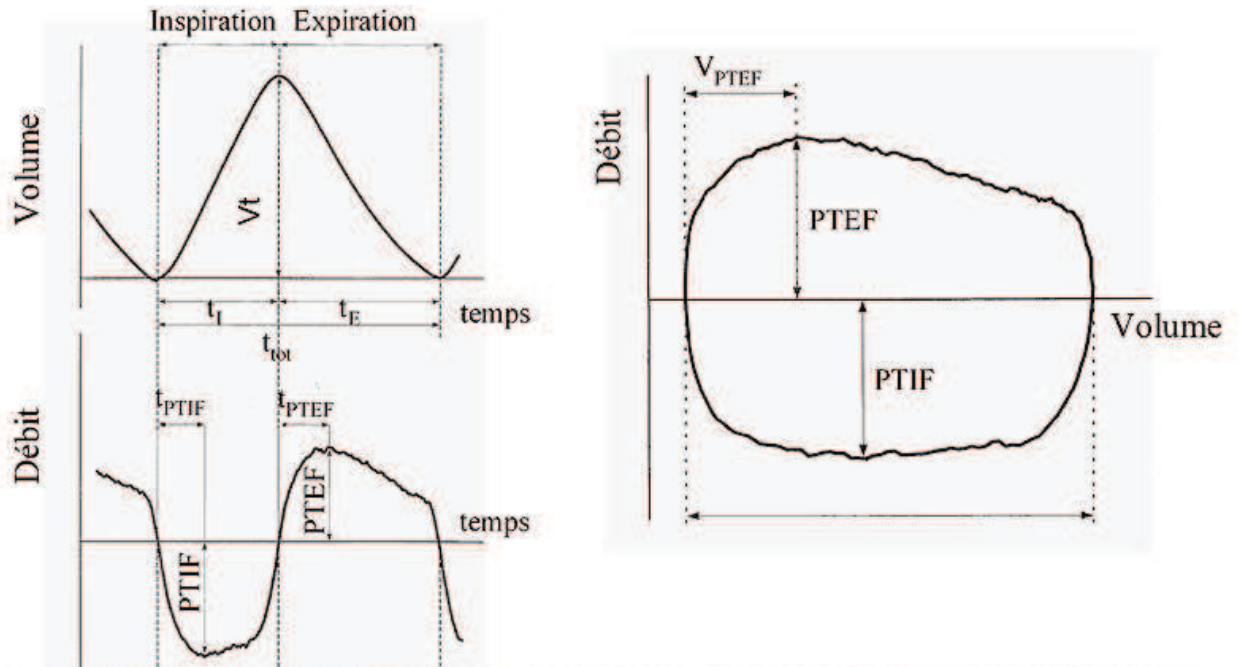
*\*Nombre de segments broncho-pulmonaires atteints*

**Score total (/31)** : 1 à 10 : atteinte peu sévère

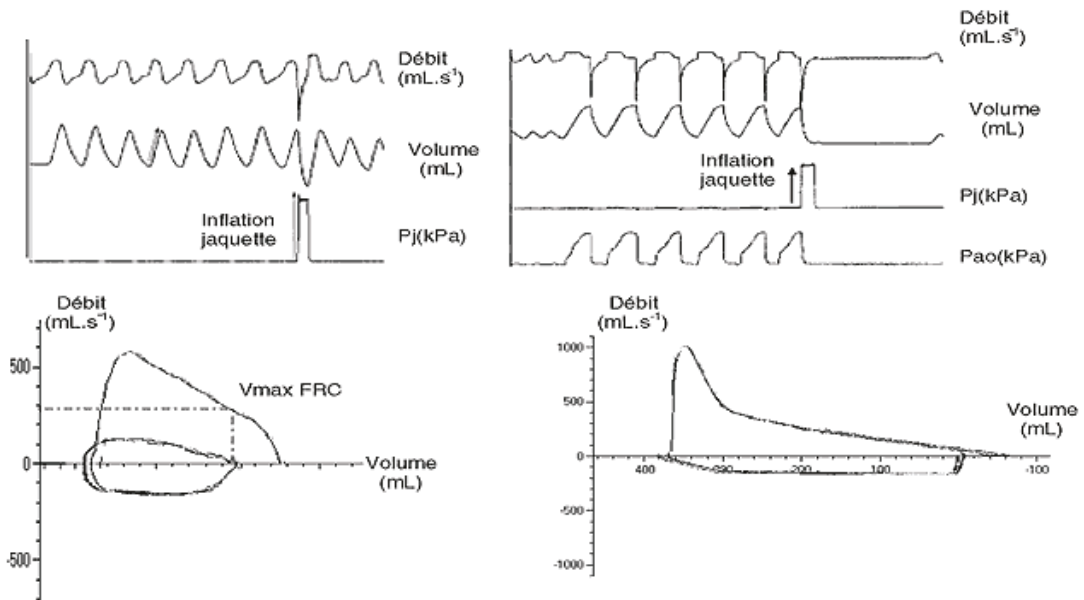
11-21 : atteinte modérée

22-31 : atteinte sévère

*Figure 1 . Mécanique ventilatoire de repos et des débits maximaux forcés mesurés par les explorations fonctionnelles respiratoires du nourrisson*



Régime ventilatoire de base. A) Évolution du volume en fonction du temps au cours d'un cycle respiratoire. B) Évolution du débit en fonction du temps. Par définition l'inspiration engendre des débits négatifs qui correspondent à une augmentation du volume inspiré. C) Évolution du débit en fonction du volume.



Mesure des débits maximaux forcés au cours de la manœuvre de compression thoracique. A-B) compression à volume courant : A : tracé des débits, volume et pression d'insufflation de la jaquette ( $P_j$ ) en fonction du temps. B : Courbe débit volume. C-D) compression après insufflation pulmonaire. C : tracé des débits, volume et pression d'insufflation de la jaquette ( $P_j$ ) et de la pression buccale ( $P_{ao}$ ) en fonction du temps. D : Courbe débit volume.

*Table 2. Valeurs normales des immunoglobulines en fonction de l'âge\**

	<u>0-1 mois</u>	<u>1-3 mois</u>	<u>3-6 mois</u>	<u>6-12 mois</u>	<u>1-3 ans</u>	<u>3-5 ans</u>	<u>5-9 ans</u>	<u>9-16 ans</u>
<u>IgG**</u>	6,1-13	4,6-8,6	2,9-5,5	2,3-4,4	3,3-6,2	4,8-8,9	5,5-11,5	6,5-12,5
<u>IgA**</u>	0-0,2	0,1-0,3	0,1-0,4	0,2-0,6	0,2-0,8	0,3-1,2	0,4-1,6	0,5-2
<u>IgM**</u>	0,04-0,6	0,2-0,7	0,3-0,8	0,3-0,9	0,5-1,3	0,5-1,5	0,5-1,5	0,5-1,6

*\*D'après les données du Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires*

*\*\*Normes d'immunoglobulines G, A et M exprimées en g/L*

*Tableau 3 . Facteurs de risque de contrôle à 3 mois de traitement.*

Facteurs étudiés	Patients améliorés à 3 mois	Patients non améliorés à 3 mois	Différence entre les 2 groupes : p*
<b>Données anamnestiques et cliniques</b>			
Sexe masculin : n (%)	12/16 (75%)	10/20 (50%)	NS
Prématurité : n (%)	4/16 (25%)	11/20 (55%)	NS
Dysplasie broncho-pulmonaire : n (%)	1/16 (6%)	8/20 (40%)	<b>0,02</b>
Atopie personnel : n (%)	2/16 (12%)	3/20 (15%)	NS
Atopie familiale : n (%)	9/16 (56%)	7/20 (35%)	NS
Tabagisme environnemental : n (%)	5/16 (31%)	7/20 (35%)	NS
Humidité au domicile : n (%)	1/16 (6%)	4/20 (20%)	NS
Animaux au domicile : n (%)	1/16 (6%)	1/20 (5%)	NS
Garde en collectivité : n (%)	2/16 (12%)	1/20 (5%)	NS
Oxygénothérapie avant le traitement : n (%)	3/16 (19%)	0/20 (0%)	NS
Âge de début des nébulisations en mois : med (Q1-Q3)	5,5 (2-9,2)	3,5 (2-6)	NS
Âge des premiers symptômes en mois : med (Q1-Q3)	1,5 (0,8-4,5)	1,7 (1-5,2)	NS
Z-score BMI avant traitement : med (Q1-Q3)	-1 (-2 - 0)	-1 (-2 - -0,25)	NS
Délai sp-1ère consultation au CHU (mois) : med (Q1-Q3)	1,5 (1-4)	2 (1-3)	NS
<b>Données biologiques</b>			
Taux d'IgG en g/L : med (Q1-Q3)	4,7 (3,5-6)	4,6 (4-5,6)	NS
Normalité des IgG : n (%)	0/12 (0%)	2/14 (14%)	NS
Taux d'IgE sanguins en g/L : med (Q1-Q3)	4,1 (3,9-10)	27,6 (2,5-48,5)	NS
Taux de PNE sanguins en G/L : med (Q1-Q3)	0,1 (0,06-0,3)	0,16 (0,1-0,2)	NS
Normalité de la fibroscopie bronchique : n (%)	13/16 (81%)	10/16 (65%)	NS
Cellularité du LBA G/L : med (Q1-Q3)	1,2 (0,5-3)	0,45 (0,25-0,88)	NS
Taux de PNN du LBA en % : med (Q1-Q3)	13,5 (3,5-64)	13,5 (5,8-20,2)	NS
Taux de lymphocytes du LBA en % : med (Q1-Q3)	6,5 (3,2-8,8)	4,8 (2,5-8,6)	NS
Taux de macrophages du LBA en % : med (Q1-Q3)	77 (30-87)	81,5 (60,5-89,8)	NS
Taux de PNE du LBA en % : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
<b>Données fonctionnelles respiratoires</b>			
Courbe débit volume d'allure obstructive : n (%)	7/7 (100%)	8/9 (89%)	NS
Augmentation de la CRF : n (%)	5/7 (71%)	7/9 (78%)	NS
Augmentation des résistances : n (%)	3/7 (43%)	1/9 (11%)	NS
Diminution de la compliance : n (%)	2/7 (29%)	2/9 (22%)	NS
Diminution de la Vmax à la CRF : n (%)	5/9 (56%)	3/7 (43%)	NS
<b>Facteurs associés aux bolus</b>			
Âge du début des cures en mois : med (Q1-Q3)	7 (4,8-11,2)	5,8 (4,3-11,2)	NS
Délai 1ère consultation- début des cures : med (Q1-Q3)	1 (0,9-3,2)	1,8 (1-2,1)	NS
Polypnée initiale : n (%)	15/16 (94%)	20/20 (100%)	NS
Signes de lutte initiaux : n (%)	15/16 (94%)	19/20 (95%)	NS
Crépitations initiaux : n (%)	3/16 (19%)	4/20 (20%)	NS
Début des bolus en hiver : n (%)	9/16 (56%)	6/20 (30%)	NS
Début des bolus au printemps : n (%)	3/16 (19%)	6/20 (30%)	NS
Début des bolus en été : n (%)	2/16 (12%)	5/20 (25%)	NS
Début des bolus en automne : n (%)	2/16 (12%)	3/20 (15%)	NS
Score de Mattiello initial : med (Q1-Q3)	2 (1-4)	4 (2-7)	<b>0,04</b>
<b>Evolution des patients</b>			
Nombre de cures : med (Q1-Q3)	3 (1-3)	6,5 (4,8-17)	<b>&lt;0,001</b>
Durée des nébulisations en mois : med (Q1-Q3)	16 (8,2-24)	23 (15-31)	<b>0,14</b>
Durée de l'oxygénothérapie en mois : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	1,1 (0-21)	<b>&lt;0,001</b>
Durée de la polypnée en mois : med (Q1-Q3)	3,5 (2,8-5)	7,5 (4-10,2)	<b>0,004</b>
Durées des signes de lutte en mois : med (Q1-Q3)	4 (2,8-6)	8 (4,8-12)	<b>0,03</b>
Durée des crépitations en mois : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
Nombre d'hospitalisations après : med (Q1-Q3)	1 (0-1)	2 (0,5-3)	<b>0,016</b>
Z-score BMI à 1 an du début du traitement : med (Q1-Q3)	0 (-1-0,5)	-0,8 (-2-0,1)	NS
Delta Z-score BMI : med (Q1-Q3)	1 (0-2)	0 (-0,6-1)	<b>0,07</b>
Score de Mattiello tardif : med (Q1-Q3)	8 (2-10)	4 (2-6,8)	NS

\*selon les tests de Fischer et de Mann-Whitney



*Table 4. Facteurs de risque de non contrôle à 24 mois*

Facteurs étudiés	Patients contrôlés à 24 mois	Patients non ou partiellement contrôlés à 24 mois	Différence entre les 2 groupes : p*
<b>Données anamnestiques et cliniques</b>			
Sexe masculin : n (%)	5/10 (50%)	10/17 (59%)	NS
Prématurité : n (%)	4/10 (40%)	9/17 (53%)	NS
Dysplasie broncho-pulmonaire : n (%)	1/10 (10%)	7/17 (41%)	NS
Atopie personnel : n (%)	0/10 (0%)	4/17 (23%)	NS
Atopie familiale : n (%)	3/10 (30%)	9/17 (53%)	NS
Tabagisme environnemental : n (%)	3/10 (30%)	6/17 (35%)	NS
Humidité au domicile : n (%)	0/10 (0%)	4/17 (23%)	NS
Animaux au domicile : n (%)	0/10 (0%)	1/17 (6%)	NS
Garde en collectivité : n (%)	0/10 (0%)	2/17 (12%)	NS
Oxygénothérapie avant le traitement : n (%)	3/10 (30%)	8/17 (47%)	NS
Âge de début des nébulisations en mois : med (Q1-Q3)	4,5 (2,1-8)	6,5 (3,8-12,5)	NS
Âge des premiers symptômes en mois : med (Q1-Q3)	2 (1-3,9)	3,5 (1-7,2)	<b>0,10</b>
Z-score BMI avant traitement : med (Q1-Q3)	-0,75 (-2-0,4)	-1 (-2-0,5)	NS
Délai sp-1ère consultation au CHU (mois): med (Q1-Q3)	1,8 (1-4)	3 (2-7,2)	NS
<b>Données biologiques</b>			
Taux d'IgG en g/L : med (Q1-Q3)	4,4 (3,6-5,4)	5,4 (4-6,7)	<b>0,13</b>
Normalité des IgG : n (%)	0/10 (0%)	2/17 (12%)	NS
Taux d'IgE sanguins en g/L : med (Q1-Q3)	5 (3-13,8)	10 (4,3-35,5)	NS
Taux de PNE sanguins en G/L: med (Q1-Q3)	0,2 (0,02-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	NS
Normalité de la fibroscopie bronchique : n (%)	8/10 (80%)	8/17 (47%)	NS
Cellularité du LBA G/L : med (Q1-Q3)	1,1 (0,4-2,5)	0,6 (0,5-1,9)	NS
Taux de PNN du LBA en % : med (Q1-Q3)	12 (5,5-26)	19,5 (5-52)	NS
Taux de lymphocytes du LBA en % : med (Q1-Q3)	7 (3-10)	7,2 (4,2-12)	NS
Taux de macrophages du LBA en % : med (Q1-Q3)	75 (56-88)	65 (45-83)	NS
Taux de PNE du LBA en % : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
<b>Données fonctionnelles respiratoires</b>			
Courbe débit volume d'allure obstructive : n (%)	4/4 (100%)	8/8 (100%)	NS
Augmentation de la CRF : n (%)	2/4 (50%)	7/8 (88%)	NS
Augmentation des résistances : n (%)	2/4 (50%)	1/8 (12,5%)	NS
Diminution de la compliance : n (%)	1/4 (25%)	2/8 (25%)	NS
Diminution de la Vmax à la CRF : n (%)	1/4 (25%)	6/8 (75%)	NS
<b>Facteurs associés aux bolus</b>			
Âge du début des cures en mois : med (Q1-Q3)	6,5 (4,6-10,2)	6 (5-12)	NS
Délai 1ère consultation- début des cures : med (Q1-Q3)	1 (0,5-1)	2 (1-3,5)	<b>0,003</b>
Polypnée initiale : n (%)	10/10 (100%)	16/17 (94%)	NS
Signes de lutte initiaux : n (%)	10/10 (100%)	16/17 (94%)	NS
Crépitations initiaux : n (%)	1/10 (10%)	5/17 (29%)	NS
Début des bolus en hiver : n (%)	4/10 (40%)	6/17 (35%)	NS
Début des bolus au printemps : n (%)	4/10 (40%)	4/17 (24%)	NS
Début des bolus en été : n (%)	1/10 (10%)	3/17 (18%)	NS
Début des bolus en automne : n (%)	1/10 (10%)	4/17 (24%)	NS
Score de Mattiello initial : med (Q1-Q3)	2 (1-2)	5 (2-7)	<b>0,04</b>
<b>Evolution des patients</b>			
Nombre de cures : med (Q1-Q3)	3 (1,2-3)	7 (4-20)	<b>0,018</b>
Durée des nébulisations en mois : med (Q1-Q3)	18 (10,2-24)	21 (13,5-28,5)	NS
Durée de l'oxygénothérapie en mois : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-0,2)	NS
Durée de la polypnée en mois : med (Q1-Q3)	3,5 (3-4)	6 (4-11)	<b>0,012</b>
Durées des signes de lutte en mois : med (Q1-Q3)	4 (3-5,8)	7 (5-12)	<b>0,03</b>
Durée des crépitations en mois : med (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-6)	NS
Nombre d'hospitalisations après : med (Q1-Q3)	1 (0-2)	1 (0-3)	NS
Z-score BMI à 1 an du début du traitement: med (Q1-Q3)	-0,75 (-1,5--0,1)	-0,5 (-1,5-0,1)	NS
Delta Z-score BMI : med (Q1-Q3)	0 (-1-1,4)	-0,2 (-1-0,6)	NS
Score de Mattiello tardif : med (Q1-Q3)	1 (1-1)	4 (2-9,8)	NS

\*selon les tests de Fischer et de Mann-Whitney

