



HAL
open science

Évolution clinique d'enfants suivis pour BOPI entre 2009 et 2024 au CHU de Rouen

Lamia Medghoul

► **To cite this version:**

Lamia Medghoul. Évolution clinique d'enfants suivis pour BOPI entre 2009 et 2024 au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04827383

HAL Id: dumas-04827383

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04827383v1>

Submitted on 9 Dec 2024

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.

UFR SANTE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2024

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

MEDGHOUL Lamia

Née le 24/06/1996 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2024

***Évolution clinique d'enfants suivis pour BOPI entre
2009 et 2024 au CHU de Rouen***

Président du jury : *Monsieur le Pr Christophe Marguet*

Directeur de thèse : Madame le Dr Hortense Petat

Membres du jury : Monsieur le Pr Mathieu Salaün

Monsieur le Pr Christophe Marguet

Madame le Dr Juliette Raghani

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale

Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie

M. Damien **SALAUZE** Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre **BOHN** Radiopharmacie

M. Mikaël **DAOUPHARS** Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT** Pharmacie

Mme Marine **CAVELIER** Pharmacie

M. Guillaume **FEUGRAY** Biochimie Générale

M. Romain **LEGUILLON** Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

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.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

Remerciements

À Monsieur le Professeur MARGUET. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mon internat. Je vous remercie pour vos conseils et votre enseignement, mais aussi pour la confiance que vous m'accordez pour les années à venir dans votre service, et plus particulièrement au sein de l'équipe de pneumo-pédiatrie. J'espère que mon travail actuel et futur sera à la hauteur de celle-ci.

À Monsieur le Professeur SALAÛN. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à celui-ci.

À Madame le Docteur RAGHANI. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour l'intérêt que tu portes à ce travail. Merci pour ton engagement et ta bienveillance durant mon internat. J'ai hâte de pouvoir continuer à travailler à tes côtés au cours de ces prochaines années.

À Madame le Docteur Hortense PETAT. Tu m'as fait l'honneur de m'accorder ta confiance pour travailler avec moi. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton encadrement, ton soutien et ta confiance sans faille durant ce travail, mais surtout durant l'intégralité de mon internat. Merci pour ces réponses tardives, pour tes messages de soutien. J'ai hâte de continuer à travailler à tes côtés. Merci pour tout.

Aux membres restants de l'équipe de pneumo-pédiatrie : Isabelle MICHELET, Marc LUBRANO-LAVADERA, Laure COUDERC-KOHEN, Mariam LAHBABI. Merci pour votre disponibilité, que ce soit en consultation, en hospitalisation, aux urgences ou en fibroscopie. Merci pour les conseils et l'accompagnement dont vous avez fait preuve. Et plus particulièrement, merci Isabelle, pour avoir fortement influencé mon choix de carrière vers cette magnifique spécialité qu'est la pneumo-pédiatrie.

À Faustine DULION, Léa MERLEAU, Alexandre NACCACHE, Solen RAYMOND, Clémentine DUMANT-FOREST, Hana BOULKROUN, Claire CLEMENCEAU, Claire VITTECOQ et toute l'équipe médicale du département de pédiatrie du CHU qui m'ont encadré pendant mon internat.

À Sophie GALENE-GROMEZ, Aurélie LABARRE, Lucile TZAROUKIAN, Ines BENDOUKHA, Franklin DUCATEZ et toute l'équipe de réanimation pédiatrique et de néonatalogie du CHU. Merci pour vos conseils, votre bienveillance, votre gentillesse. Et surtout, merci de m'avoir donné les clés pour exercer en confiance.

À l'équipe de pédiatrie d'Elbeuf : Catherine VITTECOQ, Dana DABBAGH, Aline CHABAT, Tarek ABDALLAH, Laure CATOIRE, Rosine BENOIST et Nathalie DEMARQUE. Merci de m'avoir accueilli à bras ouvert et de votre confiance. Merci pour votre gentillesse. Dana, merci de m'avoir enseigné une médecine humaine et bienveillante.

Aux équipes de pédiatrie, urgences pédiatriques, réanimation et néonatalogie du Havre. Vous m'avez accompagné dans mes premiers pas d'interne. Merci pour votre patience et votre confiance.

Aux équipes paramédicales des grands enfants, des nourrissons, du SIHOP, des urgences pédiatriques et de l'HDJ, aux belles personnes rencontrées.

À Corentin, Marine L., Damien, Julien, Marie P. Cloé, Camille H., Ahmed, Timothée et tous mes co-internes. Merci pour ces années passées à vos côtés, pour ces rencontres devenues amitiés.

À Sami. Sans Plato, je ne sais pas comment j'aurais fait avec mes graphiques ! Merci pour ta prévenance et ta patience.

À mes parents. *Beba, Yemma*, merci de m'avoir transmis toutes les valeurs qui font celle que je suis aujourd'hui. À votre soutien indéfectible et inconditionnel depuis mes débuts dans ce monde (peu prometteurs je vous l'accorde, quelle enfant lente j'étais !) mais surtout durant ces très longues années d'études. À vos encouragements lorsque ça devenait dur. Ces remerciements sont bien insuffisants et ne seront jamais à la hauteur de tout ce que vous m'avez apporté. Ma réussite est la vôtre. Je vous aime.

À mon frère *Mérouane*. À ces 26 années de complicité et de bonheur (loin d'être terminé !). À nos chamailleries et nos jeux Playmobil. À nos rêves d'aventure et de sortilège (je suis encore convaincue que notre lettre pour Poudlard s'est perdue quelque part). Aux expériences inoubliables que nous avons eues la chance de vivre enfant. Mon jumeau arrivé 18 mois en retard. Je suis fière de l'homme que tu es devenu. Je t'aime.

À mes grands-parents partis trop tôt pour voir ce jour se réaliser. *Nena Hadda, Deda Sebti et Deda Mebarek*. J'espère que vous êtes aussi fière de moi que je le suis d'être votre petite-fille. J'espère également faire honneur au courage, à l'assiduité, à la force et à la dignité dont vous avez fait preuve tout au long de votre vie. À ma grand-mère *Nena Aziza*, j'espère te rendre fière de moi.

À mes tantes et à mes oncles. Merci pour votre soutien sans faille. Plus particulièrement, à *tata Ouassila*, ma « deuxième maman ». Merci pour ta gentillesse, ton réconfort, ta compréhension, ton amour et finalement ton caractère si semblable au mien.

À mes cousines, mes cousins, mes copines. Merci pour les bons moments passés ensemble. À *Sanae*, ma globe-trotteuse, merci pour ces moments de détente, nos rêves partagés et tes histoires hilarantes. À *Kenza*, ma sœur, merci pour ta douceur et ton soutien. À *Sonia*, et tous nos instants partagés durant notre internat.

À tous les patients du quotidien. À ceux que l'on rencontre, que l'on accompagne, que l'on oublie ; et à ceux qui transforment notre vie.

Table des matières

1.1. Définition	24
1.1.1. Physiopathologie.....	24
1.1.1.1. Mécanisme physiopathologique.....	25
1.1.2. Histologie.....	26
1.1.3. Immunologie.....	29
1.1.4. Épidémiologie	31
1.2. Diagnostic	32
1.2.1. Clinique.....	33
1.2.2. EFR.....	33
1.2.2.1. La spirométrie.....	34
1.2.2.2. La technique d'oscillation forcée (FOT).....	34
1.2.3. Imagerie.....	36
1.3. Prise en charge thérapeutique.....	37
1.3.1. Corticostéroïdes.....	37
1.3.2. Bronchodilatateur.....	38
1.3.3. Bromure de tiotropium	38
1.3.4. L'oxygénothérapie longue durée.....	38
1.3.5. La transplantation pulmonaire	38
1.4. Pronostic	39
2.1. Design de l'étude.....	41
2.2. Population de l'étude.....	41
2.3. Sélection des variables d'intérêt.....	41
2.4. Définitions.....	43
2.5. Analyses statistiques.....	43
2.6. Éthique.....	45
3.1. Description de la population à l'inclusion.....	46
3.2. Évolution du nombre d'exacerbations dans la cohorte totale, puis dans les sous- groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP ».....	50
3.3. Évolution de la dose moyenne de CSI dans la cohorte totale puis dans les sous- groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP ».....	53
3.4. Évaluation des EFR.....	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la cohorte totale au diagnostic, et comparaison entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »	47
Tableau 2 : Résultat des investigations complémentaires de la cohorte totale au diagnostic, et comparaison entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP ».....	48
Tableau 3 : Variation du nombre d'exacerbations sur les périodes de suivi.....	51
Tableau 4 : Résultats des tests post-hoc concernant l'évolution du nombre d'exacerbations au sein de la cohorte totale.....	51
Tableau 5 : Nombre de patients sans exacerbation sur les périodes de suivi.....	51
Tableau 6 : Variation de la dose CSI sur les périodes de suivi	53
Tableau 7 : Spirométrie à 6 ans et à 10 ans.....	55
Tableau 8 : comparaison des résultats d'EFR dans les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP ».....	55
Tableau 9 : Caractéristiques virologiques à l'inclusion	62
Tableau 10 : Variation du nombre d'hospitalisation pour exacerbation sur les périodes de suivi.....	63
Tableau 11 : Résultats des tests post-hoc concernant la dose de CSI au sein de la cohorte totale.....	63
Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion de la cohorte totale avec les perdus de vue.....	64

Liste des figures

Figure 1 : Schéma simplifié du développement de la BO	25
Figure 2 : Tissu fibreux sous-épithélial chez un receveur de greffe pulmonaire avec BO (coloration H&E). Kurland et al (3).....	27
Figure 3 : Oblitération complète de la lumière des voies respiratoires avec du tissu fibromyxoïde chez un receveur de greffe pulmonaire atteint de BO. Notez la préservation relative de l'architecture alvéolaire adjacente. Kurland et al (3).....	27
Figure 4 : Bronchiole avec oblitération totale de la lumière par du tissu fibreux. M : muscle lisse des voies respiratoires. L : lumière des voies respiratoires (coloration H&E x100). Mauad et al (7).....	28
Figure 5 : Accumulation intra-bronchiolaire de macrophages (M) (coloration H&E x 200). Mauad et al (7).....	28
Figure 6 : Coloration immunohistochimique dans BO après infection à rougeole (9). Les cellules inflammatoires péri-bronchiolaires expriment CD3 (lame A) et CD8 (lame C), mais pas CD4 (lame B). Koh et al (9).	30
Figure 7 : Pathogénèse de la BOPI. Yu et al (13) : (1) Une lésion épithéliale est induite par une infection des voies respiratoires inférieures. (2) Les cellules épithéliales libèrent de l'IL- 8 et d'autres cytokines pro-inflammatoires, qui recrutent des polynucléaires neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires (lymphocytes T, macrophages) vers les petites voies respiratoires. (3) Les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les cytokines et médiateurs pro-fibrotiques sont libérés par ces cellules, entraînant la dégradation de la matrice, le dépôt de collagène, la prolifération des fibroblastes et, finalement, la fibrose péri-bronchiolaire. (4) Les cellules T CD8+ jouent un rôle prédominant dans les lésions épithéliales et l'entretien de l'inflammation chronique après une infection virale. (5) Les cellules Th17, dans les modèles de BO post transplantation pulmonaire, sont impliquées dans le remodelage tissulaire, et l'IL-17 induit la sécrétion d'IL-8, ce qui est lié à la neutrophilie des voies respiratoires.....	31
Figure 8 : Étapes de progression de la BOPI. Jerkic et al (2).	33
Figure 9 : Exemple de spirométrie dans le cadre d'une BOPI.....	34
Figure 10 : A : Présentation schématique d'une configuration d'oscillométrie d'entrée. B : Relation entre les changements de pression (ΔP : signal externe) et le débit ($\Delta V'$: réponse du système respiratoire). Les changements de débit qui sont en phase avec les changements de pression représentent la composante de l'impédance respiratoire attribuée à la résistance des voies aériennes, tandis que les changements de débit qui ne sont pas en phase avec la pression représentent la composante attribuée à l'élasticité et à l'inertance. C : Procédure de mesure par la technique d'oscillation forcée (FOT). Skylogianni et al (31).....	35
Figure 11 : Radiographies thoraciques d'une jeune fille de 11 ans atteinte de BOPI. Les vues postéro-antérieure (a) et latérale (b) montrent un épaississement péri-bronchique accru et une hyperinflation marquée. Moonnumakal et al (32).	36
Figure 12 : HRCT du thorax d'un garçon de 2 ans atteint de BOPI. (A) Aspect en mosaïque. (B) Épaississement de la paroi bronchique et dilatation bronchique (reconstruction en 3D). Yu et al (34).....	36
Figure 13 : Aspect en mosaïque. Jerkic et al (2).....	37
Figure 14 : Corrélation entre un HRCT et les lames histologiques chez un garçon de 24 mois : (A) : HRCT réalisé 8 mois après une rougeole montrant une atténuation en mosaïque, une bronchectasie et un épaississement des parois bronchiques dans le lobe inférieur droit. (B) :	

lame d'une biopsie du lobe inférieur droit : dilatation bronchique, remplissage de la lumière bronchiolaire avec un exsudat inflammatoire, et infiltrations de cellules inflammatoires péri-bronchiolaires. Koh et al (9).....	37
Figure 15 : Répartition des tests positifs et de la co-détection au sein des trois groupes.....	49
Figure 16 : Évolution du nombre d'exacerbations dans la cohorte totale au cours du temps	52
Figure 17 : Évolution du nombre d'exacerbations dans les groupes « BOPI sans DBP » et « BOPI avec DBP ».....	52
Figure 18 : Évolution de la dose de CSI dans la cohorte totale.....	54
Figure 19 : Évolution de la dose de CSI dans les groupes « BOPI sans DBP » et « BOPI avec DBP »	54

Abréviations

ANOVA : analyse de la variance
BD : broncho-dilatateur
BMT : bronchiolite oblitérante post transplantation pulmonaire
BO : bronchiolite oblitérante
BOOP Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée
BOPI : bronchiolite oblitérante post infectieuse
BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante
CAP : canal artériel persistant
CIA : communication inter-auriculaire
CIV : communication inter-ventriculaire
CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction
COP : pneumonie organisée cryptogénique
CPT : capacité pulmonaire totale
CSI : corticostéroïdes inhalés
DBP : dysplasie bronchopulmonaire
DDB : dilatation des bronches
DEM25 : débit expiratoire moyen à 25% de la capacité vitale
DI : déficit immunitaire
EDSaN : Entrepôt de Données de Santé Normand
EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
ERS : European Respiratory Society
ETT : échographie transthoracique
FOT : technique d'oscillation forcée
HRCT : tomodensitométrie thoracique haute résolution
HRV : rhino/entérovirus
HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques
IL : interleukine
LBA : lavage broncho-alvéolaire
MiARN : micro-ARN
NGS : séquençage nouvelle génération
NK : natural killer
OLD : oxygénothérapie longue durée
PCR : amplification en chaîne par polymérase
PPC : pression positive continue
RAS : syndrome restrictif du greffon
TNF-a : facteur de nécrose tumorale alpha
TVO : trouble ventilatoire obstructif
TVR : trouble ventilatoire restrictif
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde
VEMS/CVF : volume expiratoire maximal par seconde / capacité vitale forcée
VM : ventilation mécanique
VNI : ventilation non invasive
VR : volume résiduel
VRS : virus respiratoire syncytial

1. Introduction

1.1. Définition

La bronchiolite oblitérante (BO) est une maladie pulmonaire chronique irréversible liée à une obstruction et/ou une oblitération des bronchioles.

On distingue trois entités physiopathologiques de bronchiolite oblitérante (1) :

- La Bronchiolite Oblitérante Post-Infectieuse (BOPI)
- La bronchiolite oblitérante post transplantation pulmonaire (BMT)
 - o Le rejet allogénique chronique post transplantation pulmonaire est une forme de dysfonction chronique du greffon pulmonaire (CLAD ou Chronic Lung Allograft Dysfunction). Il existe 2 profils phénotypiques de CLAD :
 - Le RAS « syndrome restrictif du greffon »,
 - Et le BOS « syndrome de bronchiolite oblitérante », majoritaire.
- La bronchiolite oblitérante post transplantation de cellules hématopoïétiques (HSTC)

Ces trois entités présentent des similarités histologiques et physiopathologiques, quoiqu'actuellement mal connues.

1.1.1. Physiopathologie

La physiopathologie de la BO n'est, pour l'instant, pas encore totalement comprise. Les lésions histologiques initiales semblent identiques quel que soit le type de BO (Figure 1). La BO est une affection caractérisée par une occlusion partielle ou complète des lumières des bronchioles terminales par du tissu inflammatoire et fibreux. Dans les cas extrêmes, les voies respiratoires affectées par cette pathologie montrent en histologie une cicatrisation circonférentielle entraînant l'oblitération complète de leur lumière.

En raison de la forte incidence de la BO chez les receveurs de greffes pulmonaires, une grande partie de nos connaissances actuelles repose sur des études menées dans ce domaine. De plus, actuellement, il n'existe pas de modèle satisfaisant et reproductible de BO faisant suite à une exposition à des agents pathogènes.

1.1.1.1. Mécanisme physiopathologique

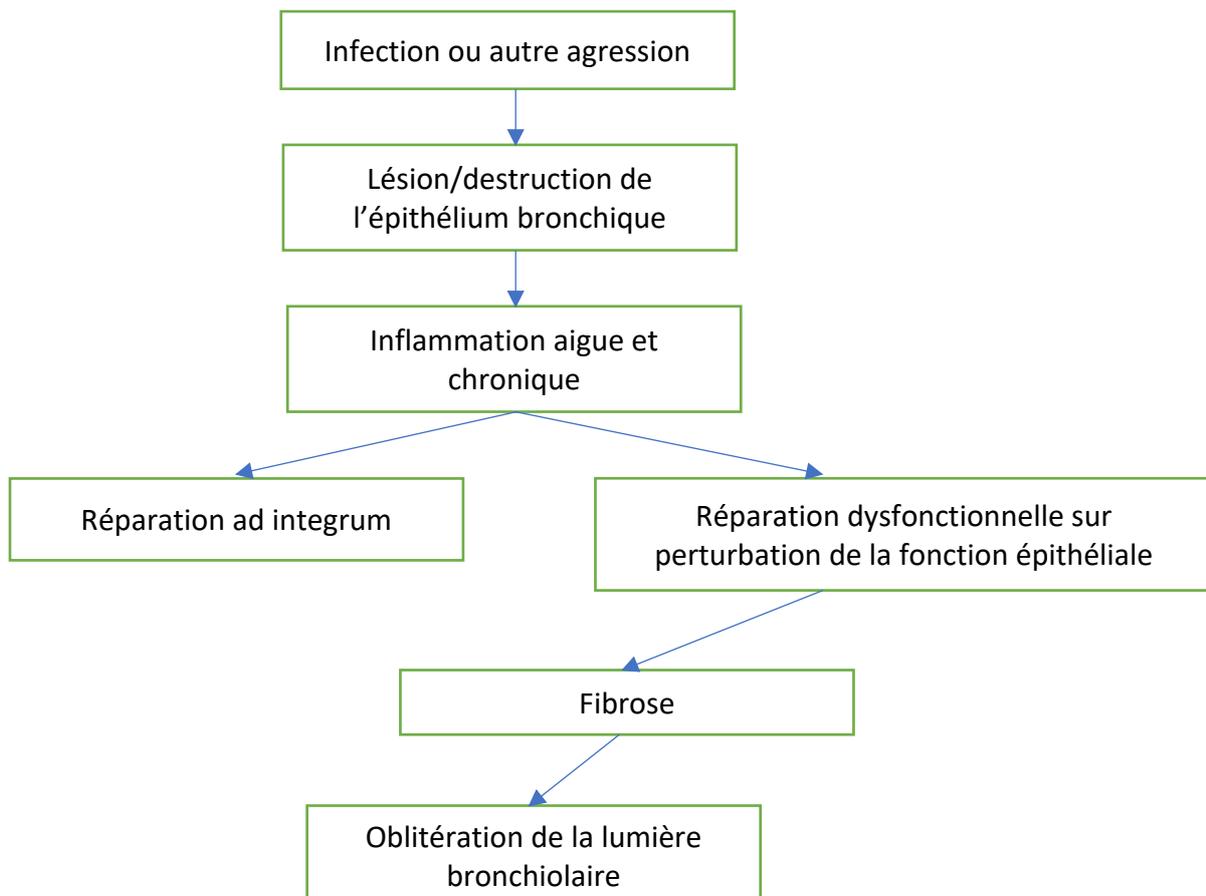


Figure 1 : Schéma simplifié du développement de la BO

Le processus entraînant la BO commence probablement par une lésion de l'épithélium des petites voies respiratoires. Dans la BOPI, un processus infectieux en est la cause. Cette lésion provoque des perturbations transitoires de la fonction des cellules épithéliales, pouvant aller jusqu'à la nécrose locale. Dans ce dernier cas, un exsudat fibrino-purulent intraluminal s'accumule au cours de la phase initiale de la lésion, induisant la croissance de myofibroblastes provenant de la sous-muqueuse dénudée. Cette prolifération cellulaire entraîne ensuite le dépôt de collagène et de mucopolysaccharides dans cet exsudat intraluminal. Parfois, des histiocytes et des capillaires prolifèrent, conduisant à la formation de volumineux polypes intraluminaux connus sous le nom de corps de Masson. Ces lésions peuvent progresser pour finalement former la cicatrisation presque circonférentielle typique de la bronchiolite oblitérante sévère. Une résorption progressive du tissu conjonctif fibro-vasculaire est possible avec la restauration du calibre normal des voies respiratoires et de l'épithélium, mais l'inflammation aiguë de l'épithélium des voies respiratoires peut induire le dépôt continu de collagène entre le muscle lisse et la lamina propria de la paroi des voies respiratoires, empiétant sur la lumière des voies respiratoires (2).

En plus de l'atteinte des petites voies respiratoires, des anomalies peuvent également être observées dans les voies respiratoires de moyenne et grande taille avec une hypertrophie ou

un épaissement de l'épithélium bronchique. Une bronchectasie se développe dans les voies respiratoires les plus sévèrement touchées avec une infiltration cellulaire de la paroi s'étendant jusqu'à l'espace péri-bronchique, entraînant la désorganisation et la destruction du muscle et du tissu élastique de la paroi, jusqu'à sa fibrose. Occasionnellement, des membranes fibreuses occluent les lumières des principales bronches, entraînant une bronchite oblitérante (3).

Dans de rares cas où des biopsies pulmonaires séquentielles ont pu être effectuées, il a été possible de documenter la progression des lésions, allant d'une pneumopathie interstitielle à une BO avec pneumonie organisée ; jusqu'au stade ultime de cicatrisation circonférentielle des voies respiratoires distales caractéristique de la BO. Cependant, il est difficile de déterminer la progression exacte menant au stade final de cicatrisation et d'oblitération des voies respiratoires devant l'absence d'échantillon biopsique suffisant (4).

1.1.2. Histologie

Sur le plan histologique, Mayers et al. propose de distinguer deux catégories de BO (4) :

- Les BO constrictives (la plus fréquente). Elles sont caractérisées par une fibrose péri-bronchique, entraînant un rétrécissement partiel, voire complet, de la lumière bronchique.
- Les BO prolifératives (minoritaires). Elles sont caractérisées par l'obstruction de la lumière des voies aériennes par du tissu granuleux. Ce tissu granuleux peut proliférer jusqu'à la lumière alvéolaire. À ce stade, on parlera de bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP), aussi appelée pneumonie organisée cryptogénique (COP).

Il est important de pouvoir distinguer ces 2 catégories : en effet, la prise en charge thérapeutique diffère de l'une à l'autre : les BO constrictives sont, par exemple, peu sensibles au traitement par corticostéroïdes (5,6).

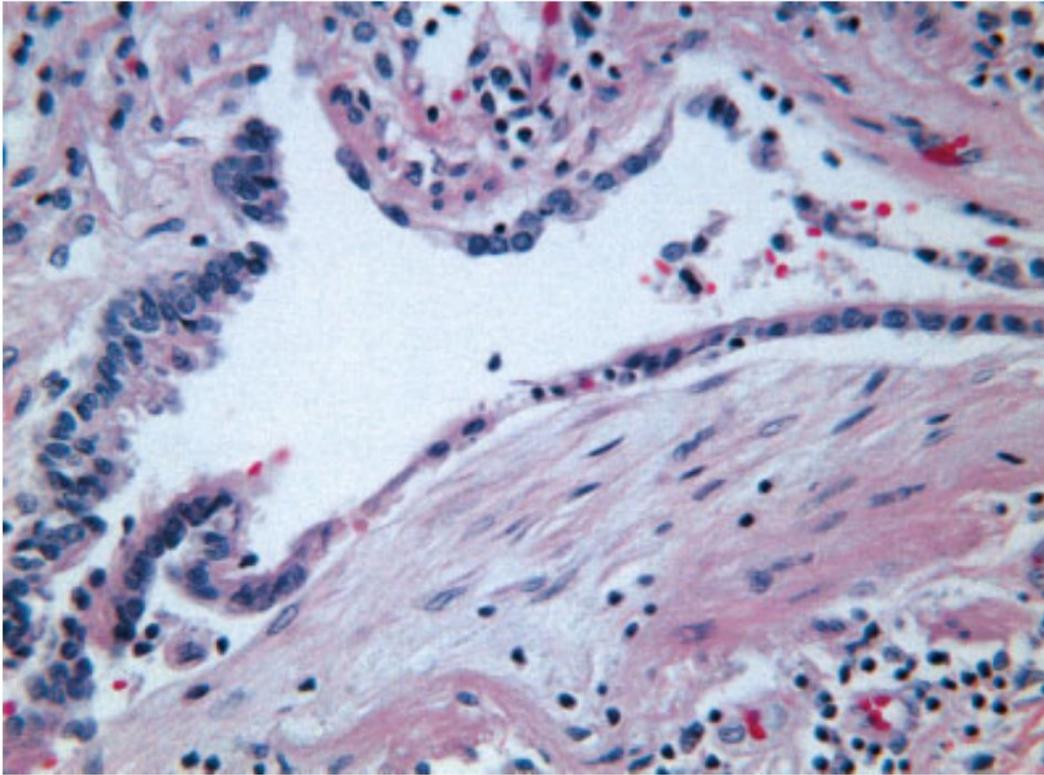


Figure 2 : Tissu fibreux sous-épithélial chez un receveur de greffe pulmonaire avec BO (coloration H&E). Kurland et al. (3).

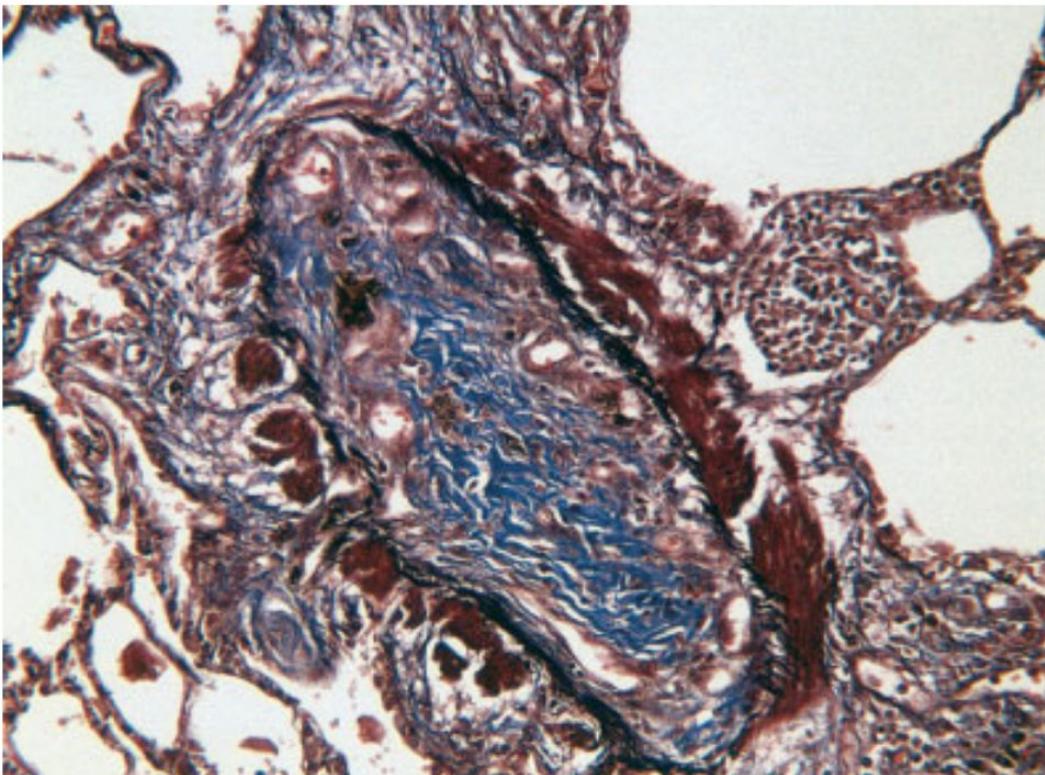


Figure 3 : Oblitération complète de la lumière des voies respiratoires avec du tissu fibro-myxoïde chez un receveur de greffe pulmonaire atteint de BO. Notez la préservation relative de l'architecture alvéolaire adjacente. Kurland et al. (3).

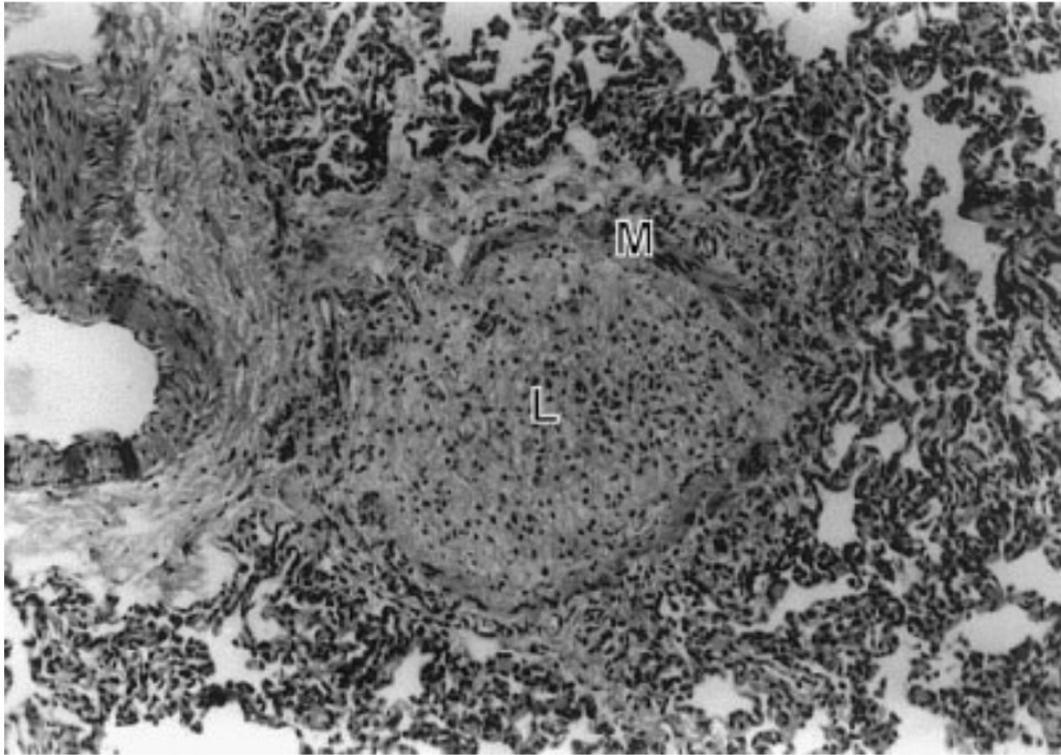


Figure 4 : Bronchiole avec oblitération totale de la lumière par du tissu fibreux. M : muscle lisse des voies respiratoires. L : lumière des voies respiratoires (coloration H&E x100). Mauad et al. (7).

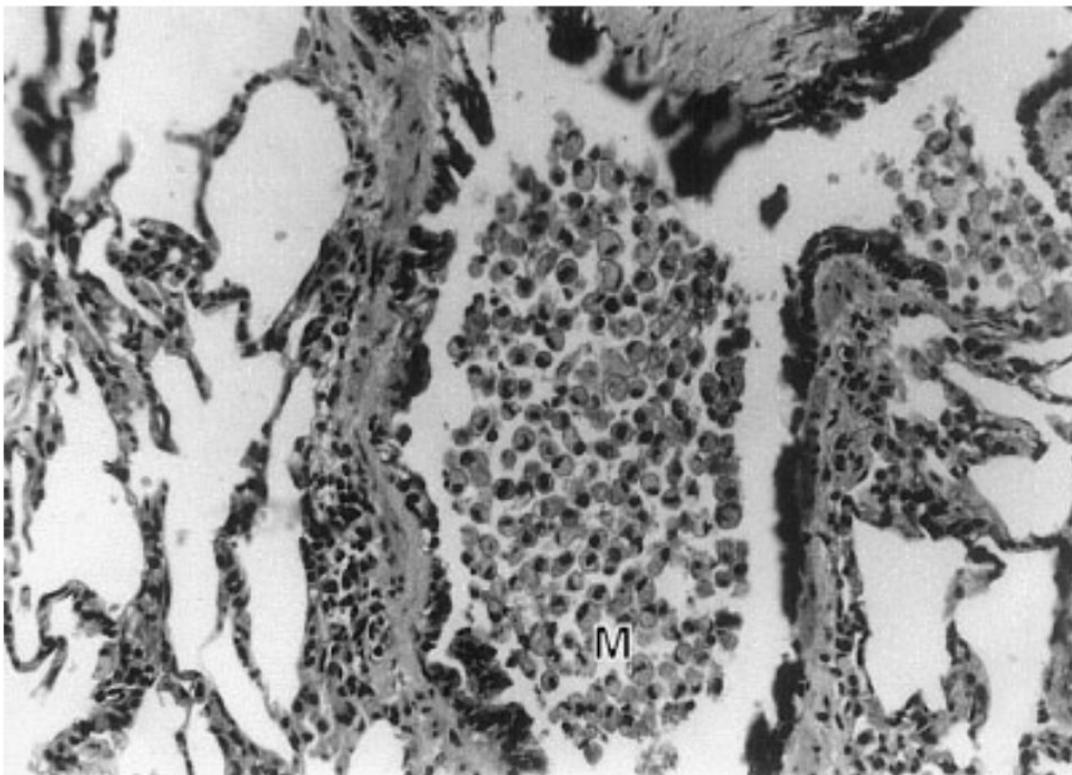


Figure 5 : Accumulation intra-bronchiolaire de macrophages (M) (coloration H&E x 200). Mauad et al. (7)

Dans une étude menée à Sao Paulo en 2002 (7), le groupe de BO étudié (diagnostic ayant été confirmé sur le plan histologique), constitué d'une revue de biopsies pulmonaires de 34 enfants, présente pour la majorité une déformation et une inflammation des voies aériennes. Dans 97 % des cas, la BO est décrite comme constrictive, avec occlusion de la lumière. Dans 3% des cas, la BO décrite est proliférative. Dans 23 % de la cohorte totale, on a une oblitération totale de la lumière par de la fibrose tissulaire. De plus, il est noté, en plus de la diminution du calibre luminal des bronchioles, une augmentation du calibre des voies aériennes conduisant à une bronchectasie (plutôt retrouvée dans les cas les plus sévères) (figures 2-5).

1.1.3. Immunologie

Sur le plan immunologique, différentes cellules et cytokines pro-inflammatoires joueraient un rôle clé dans la pathogenèse de la BO.

Kennedy et al. (8) a montré que les cellules épithéliales lésées libèrent de l'interleukine-8 (IL-8) et d'autres cytokines pro-inflammatoires, entraînant le recrutement de cellules inflammatoires, dont les polynucléaires neutrophiles. Ces polynucléaires neutrophiles produisent des métalloprotéinases matricielles, des défensines et des espèces réactives de l'oxygène, entraînant une dégradation de la matrice, un dépôt de collagène, une prolifération des fibroblastes et finalement une fibrose péri-bronchique.

Koh et al. (9) a mis en évidence une augmentation du niveau de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes T CD8+ et d'IL-8 dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) des enfants atteints de BO après un épisode de rougeole (figure 6). Cela suggère que les polynucléaires neutrophiles joueraient un rôle dans la physiopathologie de la bronchiolite oblitérante. En effet, l'IL-8 est une cytokine pro-inflammatoire et un chemo-tractant neutrophilique produit par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales.

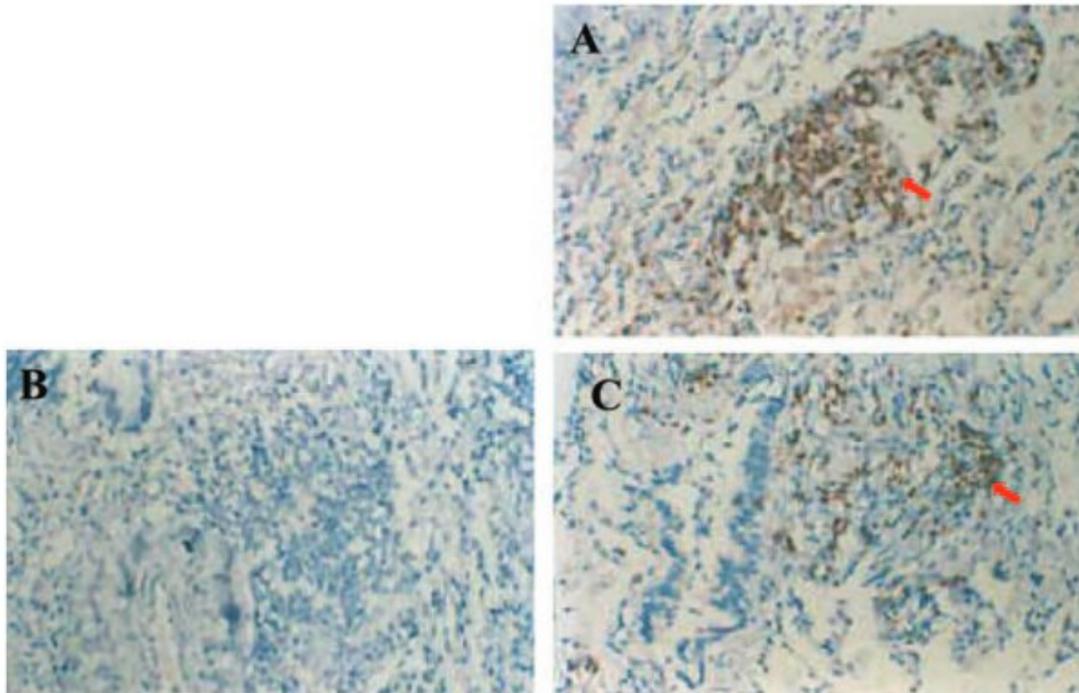


Figure 6 : Coloration immunohistochimique dans la BO après une infection à rougeole (9). Les cellules inflammatoires péri-bronchiolaires expriment CD3 (lame A) et CD8 (lame C), mais pas CD4 (lame B). Koh et al (9).

Dans l'étude des mécanismes pathogéniques impliqués dans l'infection à adénovirus de Mistchenko et al. (10), il a été constaté que des valeurs sériques élevées d'IL-6, d'IL-8 et de facteur de nécrose tumorale (TNF α) sont associées à la gravité de l'infection à adénovirus. Il a été également montré un pourcentage significativement élevé de polynucléaires neutrophiles dans le LBA chez des enfants atteints de BO suite à une infection à adénovirus ou *Mycoplasma pneumoniae* (11). Ces résultats suggèrent donc une réponse immunologique commune indépendante de l'étiologie infectieuse.

Par ailleurs, une augmentation du stress oxydatif serait impliquée dans le développement et la sévérité des BOPI survenant après une infection sévère à adénovirus (12). Kohl et al. a montré une augmentation du stress oxydatif dans les voies respiratoires des enfants atteints de BOPI. Les niveaux fortement augmentés de 8-isoprostane et de carbonyles protéiques dans le LBA indiquent une oxydation accrue des lipides et des protéines dans les voies respiratoires de ces patients. De plus, l'activité antioxydante a été caractérisée par une catalase normale et une augmentation de la glutathion peroxydase.

La pathogenèse de la BOPI, telle que déduite des preuves relatives à la BOPI et à la BO post transplantation pulmonaire ou post transplantation de cellules souches hématopoïétiques, est résumée par la figure ci-dessous (Figure 7).

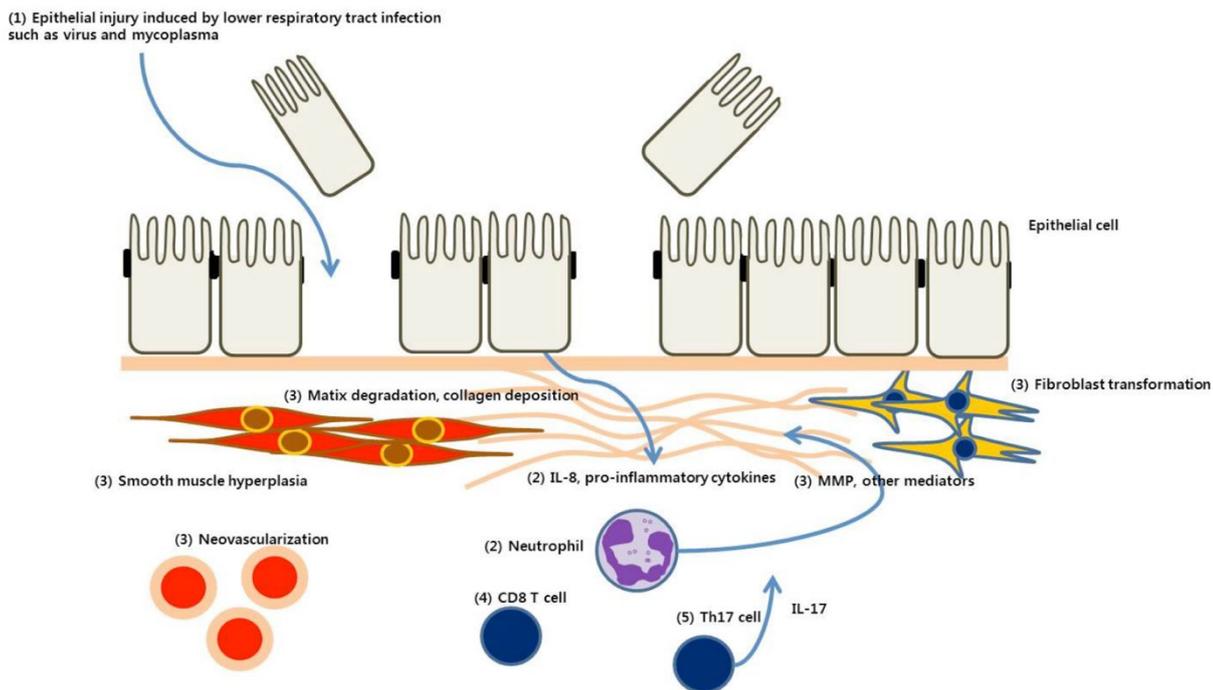


Figure 7 : Pathogenèse de la BOPI. Yu et al. (13) : (1) Une lésion épithéliale est induite par une infection des voies respiratoires inférieures. (2) Les cellules épithéliales libèrent de l'IL- 8 et d'autres cytokines pro-inflammatoires, qui recrutent des polynucléaires neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires (lymphocytes T, macrophages) vers les petites voies respiratoires. (3) Les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les cytokines et médiateurs pro-fibrotiques sont libérés par ces cellules, entraînant la dégradation de la matrice, le dépôt de collagène, la prolifération des fibroblastes et, finalement, la fibrose péri-bronchiolaire. (4) Les cellules T CD8+ jouent un rôle prédominant dans les lésions épithéliales et l'entretien de l'inflammation chronique après une infection virale. (5) Les cellules Th17, dans les modèles de BO post transplantation pulmonaire, sont impliquées dans le remodelage tissulaire, et l'IL-17 induit la sécrétion d'IL-8, ce qui est lié à la neutrophilie des voies respiratoires.

1.1.4. Épidémiologie

La BOPI est la forme la plus commune de BO en pédiatrie. Elle a été principalement décrite dans l'hémisphère Sud ; plus précisément en Amérique latine/Amérique du Sud (Argentine, Chili, Brésil) en Australie, et Nouvelle-Zélande. Elle est plus rarement décrite au Canada ou dans les régions asiatiques telles que Taiwan ou la Corée du Sud, mais également dans d'autres régions telles que la Turquie. Enfin, les cas en Europe et aux États-Unis restent rares.

Plusieurs raisons expliqueraient cette répartition géographique :

- La répartition des infections respiratoires,
- L'épigénétique,
- La réponse immunologique de l'hôte.

L'épidémiologie de cette pathologie est liée à celle des infections respiratoires sévères en pédiatrie. Plusieurs agents viraux sont associés au développement ultérieur d'une BOPI. Le plus fréquent d'entre eux est l'adénovirus, en particulier les sérotypes 1, 3, 7, 11 et 21 (14–17).

L'incidence accrue de la BO post-adévirale chez les Polynésiens en Nouvelle-Zélande (16) ainsi que chez les métis et les Amérindiens au Canada (18) est bien reconnue. L'une des causes pouvant expliquer l'incidence augmentée de cette pathologie chez ces populations est génétique : une étude sur les Amérindiens argentins atteints de BO post-adévirale a révélé que l'haplotype HLA DR8-DQB1*0302 était plus fréquent chez ces patients (19).

D'autres études ont mis en évidence des concentrations sériques élevées d'IL-6, d'IL-8 et de TNF α ; ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes T, de lymphocytes natural killer (NK), de lymphocytes T CD4+ et de lymphocytes B1 chez les enfants gravement touchés par une pneumonie à adévirus (10,20). Bien que les données soient limitées, elles suggèrent que la réponse immunologique de l'hôte peut jouer un rôle important dans la gravité de la pneumonie à adévirus ainsi que dans le développement ultérieur d'une BOPI chez ces populations spécifiques.

Les autres virus pouvant être impliqués sont par ordre de fréquence : les virus de la grippe et de la rougeole (21) ; les virus influenzae, para influenzae, rhinovirus (HRV), métapneumovirus, le virus de la varicelle/zona. Plusieurs études ont mentionné le virus respiratoire syncytial (VRS) comme une cause potentielle de BOPI. Toutefois, cela reste débattu devant la fréquence importante des infections à VRS tandis que la BOPI resterait une pathologie rare (22). Dans une étude sur l'apparition de bronchectasies suivant une infection par le VRS dans la petite enfance, Redding et al. (23) a comparé une cohorte d'enfants autochtones d'Alaska qui avaient été hospitalisés pour infection à VRS dans la petite enfance avec une cohorte de contrôle. Il a noté que l'apparition de bronchectasie (et non de BOPI) n'était pas associée à un épisode isolé d'infection à VRS. En revanche, les enfants pour lesquels il était retrouvé des bronchectasies avaient eu de multiples épisodes infectieux à plusieurs virus différents.

Une grande variété d'agents pathogènes non viraux sont décrits comme pouvant être en cause dans la BOPI, notamment les germes intracellulaires comme *Mycoplasma pneumoniae*, pouvant être à l'origine d'un syndrome de Stevens Johnson (24), ou encore *Bordetella pertussis*, pouvant être à l'origine d'un syndrome de MacLeod (25).

1.2. Diagnostic

Le diagnostic se fait par l'association de critères :

- Histologiques,
- Cliniques,
- Et scanographiques.

Historiquement, la biopsie pulmonaire est l'examen complémentaire de référence permettant de confirmer le diagnostic de BOPI, mais celle-ci peut être diagnostiquée sans confirmation histologique (examen invasif).

Les critères diagnostics sont les suivants (26) :

- À l'anamnèse, la persistance d'une symptomatologie respiratoire au-delà de quatre à six semaines d'une infection respiratoire grave chez un patient initialement sain (épisode survenant souvent durant la petite enfance),

- Une preuve de l'obstruction des petites voies aériennes, par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) par exemple, ne répondant pas au traitement par corticoïdes systémiques et bronchodilatateurs,
- Des images scanographiques typiques (perfusion en mosaïque, image caractéristique mais non spécifique),
- L'exclusion d'autres pathologies pulmonaires chroniques comme l'asthme, la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, l'immunodéficience, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) ou le déficit en alpha-1-antitrypsine (13).

1.2.1. Clinique

Les manifestations cliniques de la BOPI sont des symptômes non spécifiques : wheezing, dyspnée, toux, bronchorrhée, râles crépitants diffus ou localisés. Certaines situations doivent également évoquer cette pathologie telles que : des épisodes de sibilants récidivants ne répondant pas aux bronchodilatateurs, des pneumopathies à répétition, ou les tableaux d'asthme résistant au traitement bien conduit (27). Dans les formes sévères, une cassure pondérale, une distension thoracique, des épisodes de désaturation à l'effort ou nocturnes et des limitations à l'efforts sont présents. Enfin, à un stade ultime, une insuffisance respiratoire chronique avec hypertension artérielle pulmonaire et hippocratisme digital sont notés.

1.2.2. EFR

Les EFR peuvent être réalisées dans le cadre diagnostique de la BOPI. Elles permettent d'apporter des informations sur la sévérité et la progression de la maladie. Une étude de cohorte menée par Colom et al. (28) a rapporté une fonction pulmonaire altérée chez les enfants atteints de BOPI après un suivi à long terme. Une croissance disproportionnée du parenchyme pulmonaire dans les voies respiratoires des enfants affectés par la BOPI a été proposée comme explication.

On distingue trois schémas de progression après une agression initiale qui sont : (a) un début imperceptible et une détérioration lente mais régulière, (b) une détérioration rapide initiale suivie d'un état stable, et (c) une détérioration rapide (Figure 8).

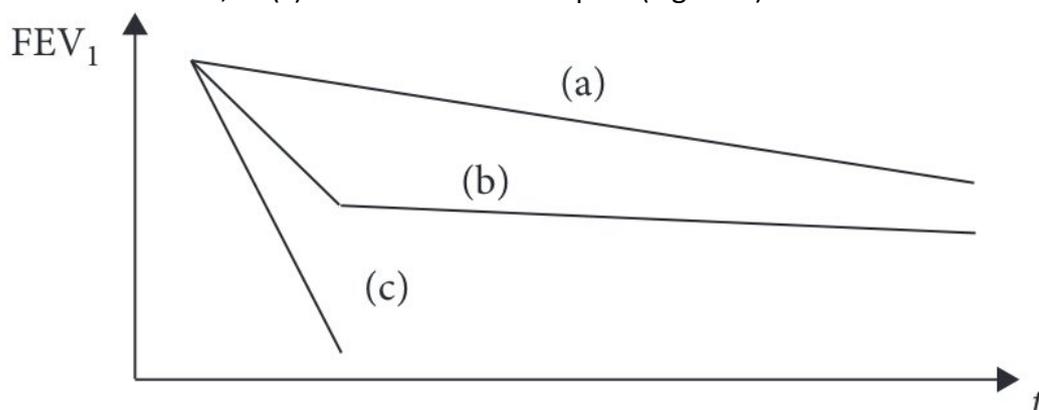


Figure 8 : Étapes de progression de la BOPI. Jerkic et al. (2).

L'étude des fonctions respiratoires peut être une aide au diagnostic et au suivi de la pathologie, mais aussi un complément afin de prédire le devenir fonctionnel de ces enfants à long terme (29).

L'étude des fonctions respiratoires dans le cadre de la BOPI est actuellement discutée :

- Au diagnostic, étant donné l'âge jeune lors de la déclaration de la maladie, il est difficile de réaliser des EFR.
- Concernant le suivi à long terme, peu d'études ont pu s'intéresser au devenir des fonctions respiratoires, notamment en Occident du fait de l'incidence faible de cette pathologie.

1.2.2.1. La spirométrie

Elle montre (figure 9) :

- Une obstruction fixée ou irréversible. Il n'y a pas ou peu de réponse aux bronchodilatateurs,
 - o Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) diminué,
 - o Volume expiratoire maximal par seconde / capacité vitale forcée (VEMS/CVF) réduit,
 - o Débit expiratoire de fin d'expiration ou débit expiratoire moyen à 25 % de la capacité vitale (DEM25) diminué.
- Une augmentation des résistances,
- Une capacité pulmonaire totale (CPT) normale ou augmentée,
- Une augmentation du volume résiduel (VR) due à la distension et au trappage.

Cependant, à un stade précoce, la spirométrie peut être normale.

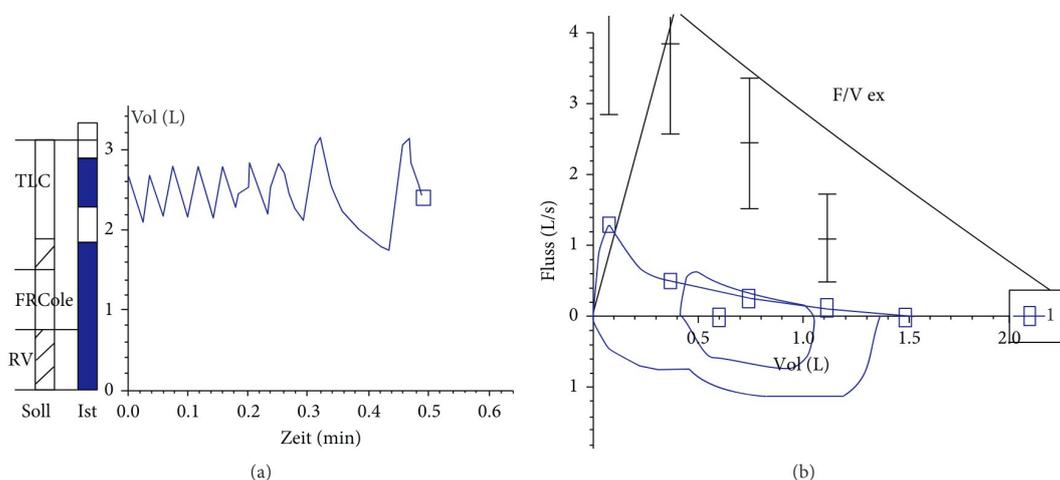


Figure 9 : Exemple de spirométrie dans le cadre d'une BOPI. Jerkic et al. (2).

1.2.2.2. La technique d'oscillation forcée (FOT)

C'est une méthode non invasive permettant de mesurer la mécanique respiratoire (30). L'ERS a formé un groupe de travail conjoint qui a conduit à la publication d'une directive pratique sur l'application clinique de la FOT (2003) (figure 10) : la FOT présente l'avantage sur la spirométrie de ne pas nécessiter l'exécution de manœuvres respiratoires en raison des petites

oscillations de pression superposées à la respiration normale. De plus, contrairement à la spirométrie où une inspiration profonde est nécessaire, la technique des oscillations forcées nécessite une coopération minimale et ne modifie pas le tonus du muscle lisse des voies respiratoires.

C'est donc un examen de choix pour les enfants d'âge préscolaire et les enfants incapables de réaliser avec succès une spirométrie.

Actuellement, il n'existe pas d'études sur la faisabilité de la FOT dans la BOPI ; cependant, ce serait un outil intéressant à examiner chez les enfants d'âge préscolaire atteints de BOPI. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer si la FOT est une technique complémentaire utile pour identifier et évaluer les patients pédiatriques atteints de BOPI.

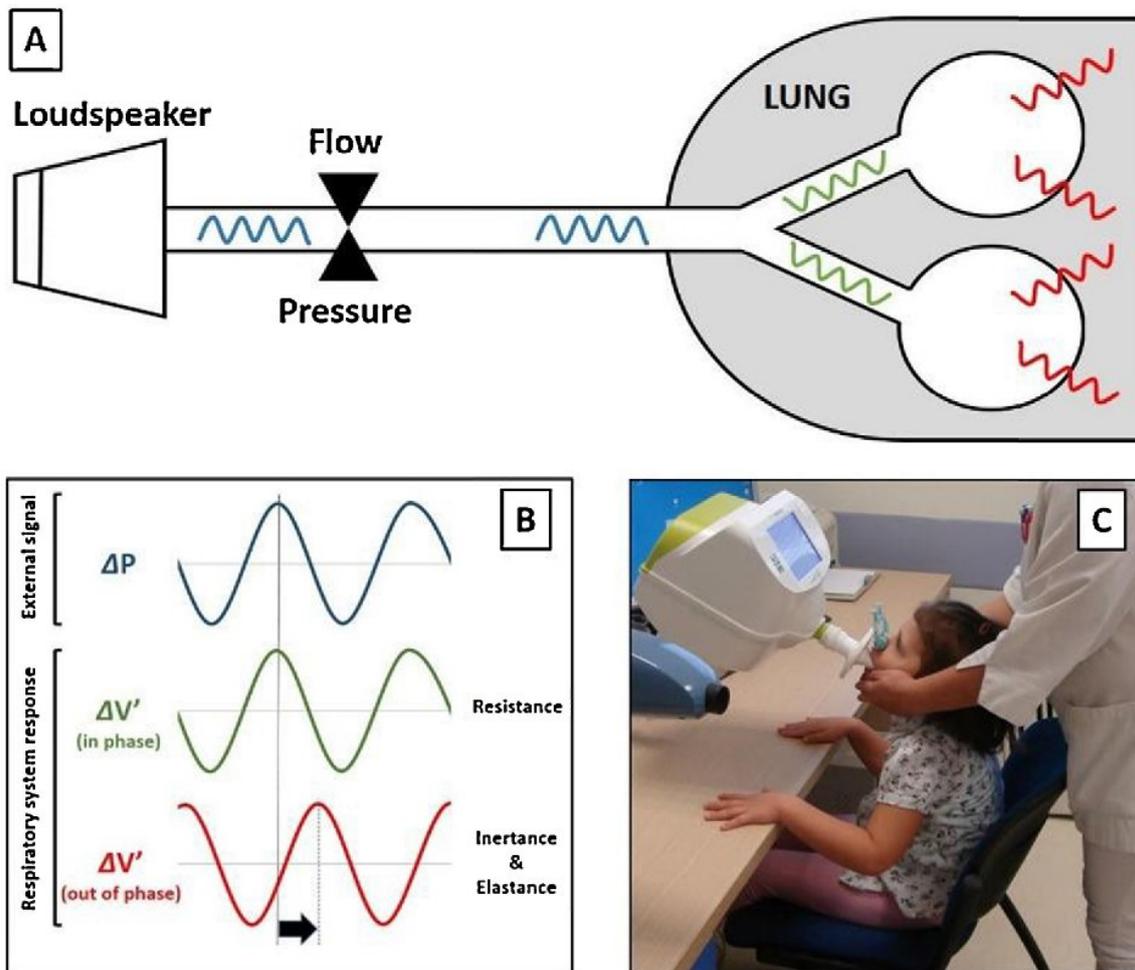


Figure 10 : A : Présentation schématique d'une configuration d'oscillométrie d'entrée. B : Relation entre les changements de pression (ΔP : signal externe) et le débit ($\Delta V'$: réponse du système respiratoire). Les changements de débit qui sont en phase avec les changements de pression représentent la composante de l'impédance respiratoire attribuée à la résistance des voies aériennes, tandis que les changements de débit qui ne sont pas en phase avec la pression représentent la composante attribuée à l'élasticité et à l'inertance. C : Procédure de mesure par la technique d'oscillation forcée (FOT). Skylogianni et al. (31).

1.2.3. Imagerie

Les radiographies thoraciques peuvent être normales ou montrer une hyperclarté, des parois bronchiques fines et des bronchectasies (figure 11).

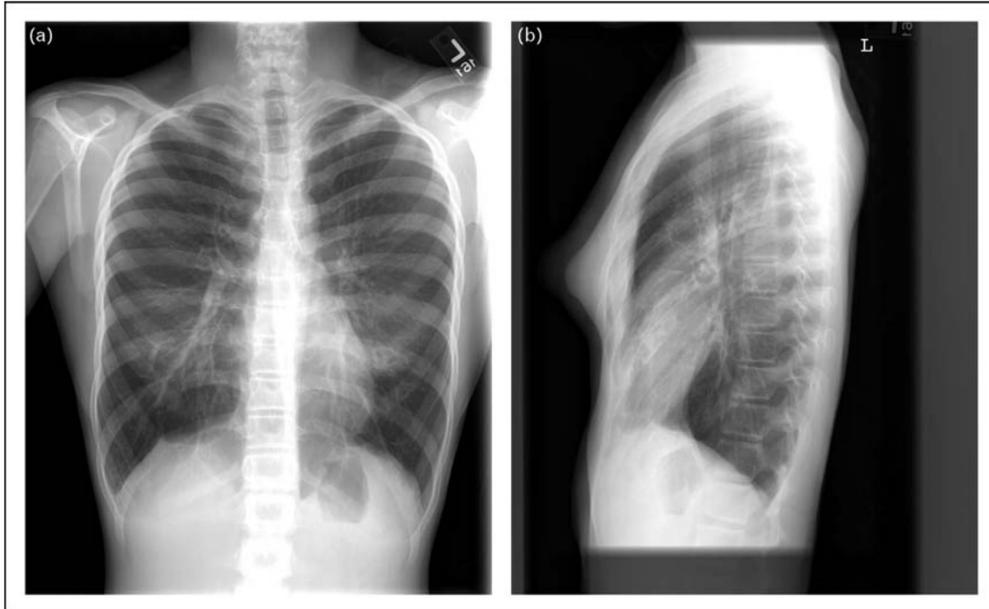


Figure 11 : Radiographies thoraciques d'une jeune fille de 11 ans atteinte de BOPI. Les vues postéro-antérieure (a) et latérale (b) montrent un épaississement péri-bronchique accru et une hyperinflation marquée. Moonnumakal et al. (32).

La tomodensitométrie thoracique haute résolution (HRCT) est actuellement l'examen d'imagerie de référence (33) (figures 12-14).

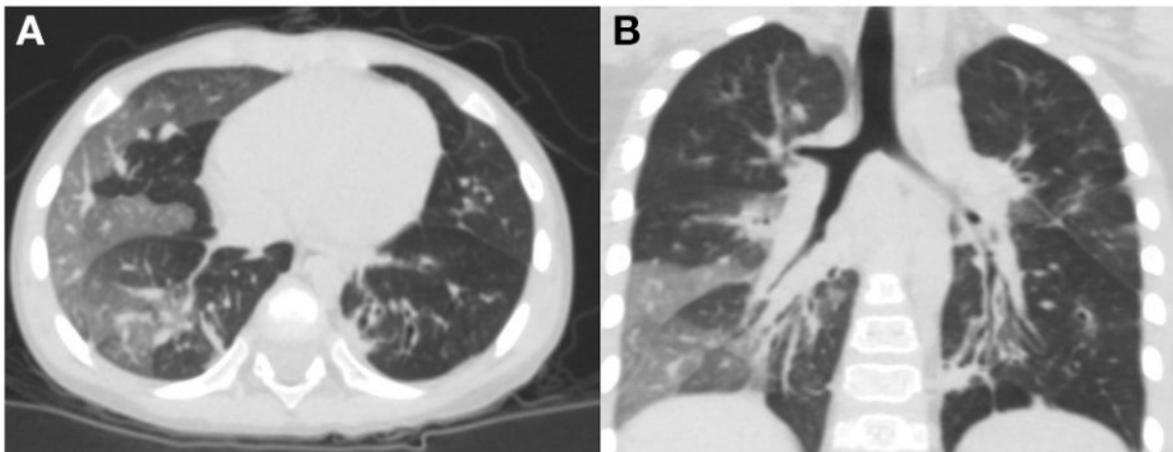


Figure 12 : HRCT du thorax d'un garçon de 2 ans atteint de BOPI. (A) Aspect en mosaïque. (B) Épaississement de la paroi bronchique et dilatation bronchique (reconstruction en 3D). Yu et al. (34).

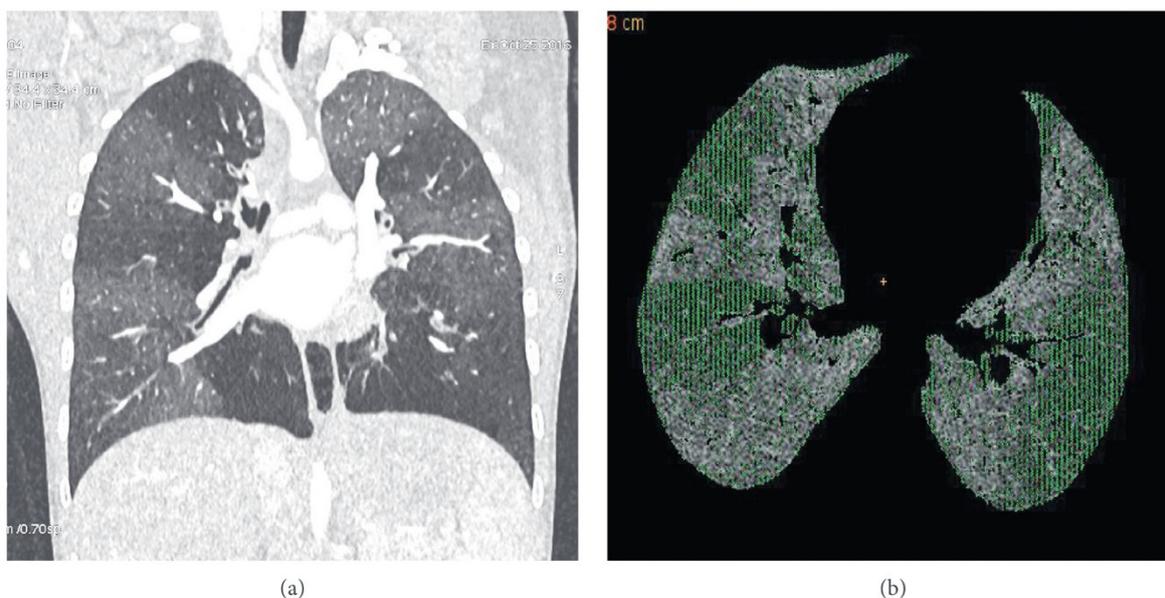


Figure 13 : Aspect en mosaïque. Jerkic et al. (2).

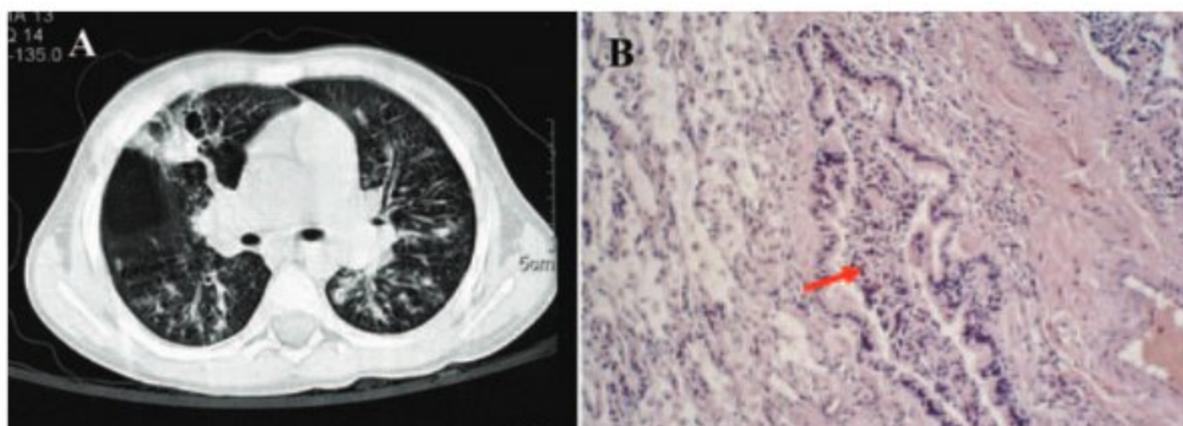


Figure 14 : Corrélation entre un HRCT et les lames histologiques chez un garçon de 24 mois : (A) : HRCT réalisé 8 mois après une rougeole montrant une atténuation en mosaïque, une bronchiectasie et un épaississement des parois bronchiques dans le lobe inférieur droit. (B) : lame d'une biopsie du lobe inférieur droit : dilatation bronchique, remplissage de la lumière bronchiolaire avec un exsudat inflammatoire, et infiltrations de cellules inflammatoires péri-bronchiolaires. Koh et al (9).

1.3. Prise en charge thérapeutique

Actuellement, il n'existe pas de recommandations internationales ou nationales concernant la prise en charge thérapeutique de la BOPI.

1.3.1. Corticostéroïdes

Dans la BOPI, les corticostéroïdes inhalés et systémiques sont utilisés pour lutter contre la part inflammatoire, bien que leur efficacité clinique reste incertaine. Il est supposé que l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes pour traiter la BOPI ne peut pas inverser l'obstruction des voies respiratoires préexistante, mais peut réduire l'hyperréactivité des

voies respiratoires et la sténose bronchique (35). Une autre étude a suggéré que les glucocorticoïdes pourraient ralentir la progression de la BOPI (36). La corticothérapie dans la phase précoce de la BO pourrait modifier la réponse fibroblastique (36). Les corticostéroïdes peuvent également inhiber l'apoptose des neutrophiles (37). Certaines études ont démontré que la corticothérapie en bolus pourrait être une approche sûre et alternative à la corticothérapie systémique orale prolongée chez les enfants atteints de BO. S'ils sont utilisés, ils doivent être administrés de manière précoce dans l'histoire de la maladie, avant que la fibrose pulmonaire soit complète. Le traitement se fait par bolus de méthylprednisolone, de 10-30mg/kg sur 3 jours, répétés tous les mois pendant 3 à 6 mois (rythme identique au traitement des pathologies interstitielles pulmonaires) (35).

La combinaison de corticoïdes per os avec de l'azithromycine a été évaluée dans une étude par Li et al. (38) : on note une efficacité à six mois de ce traitement chez 85.7 % des patients atteints de BOPI. L'efficacité du traitement dans cette étude est définie par : une diminution du wheezing de plus de 50 %, une augmentation de l'activité physique et des EFR stables. D'autres études recommandent la prise d'une dose d'azithromycine à visée immuno-modulatrice comme pour la prise en charge d'autres pathologies pulmonaires chroniques (32). Enfin, l'étude récente de Chen et al. (39) a démontré que la thérapie combinée : budésonide, montélukast et azithromycine améliore la fonction pulmonaire et les symptômes respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans atteints de BOPI.

1.3.2. Bronchodilatateur

Bien que, théoriquement, une réponse au bronchodilatateur devrait être absente chez les enfants présentant une obstruction fixe des voies respiratoires, une réponse positive au bronchodilatateur allant de 10 % à 42,9 % a été observée chez les enfants atteints de BOPI (40–42). L'utilisation d'un bronchodilatateur agoniste bêta-2 doit être appliquée de manière individuelle en fonction de la réponse au bronchodilatateur.

1.3.3. Bromure de tiotropium

Récemment, il a été démontré que le bromure de tiotropium, un agent anticholinergique, diminue l'obstruction des voies respiratoires et la rétention d'air pendant 24 heures chez les enfants atteints de BOPI (43).

1.3.4. L'oxygénothérapie longue durée

L'oxygénothérapie pourrait être utilisée chez les patients présentant une hypoxémie (44).

1.3.5. La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire reste un traitement de dernière intention dans le stade terminal de la BOPI.

1.4. Pronostic

Le pronostic de la BO est variable et dépend de la cause sous-jacente.

Le pronostic de la BOPI semble être meilleur que celui de la BO suivant une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une transplantation pulmonaire. La gravité de l'atteinte est hétérogène en fonction de l'agent causal et de l'âge de l'épisode infectieux aigu. Il existe quelques rapports sur l'évolution clinique de la BOPI. Dans le rapport de Zhang et al. (40), il a été collecté de manière rétrospective des informations sur la période précédant le diagnostic, puis des informations recueillies après le diagnostic. L'évolution clinique a été évaluée sur une période de suivi de 3,5 ans, au cours de laquelle 22,6 % des cas sont entrés en rémission, 67,7 % ont présenté des symptômes respiratoires persistants, et 9,7 % sont décédés.

D'autres études montrent des résultats similaires avec une mortalité à moyen terme faible, variant entre 0 et 10 % (9-49). Ces estimations ont également été faites sur des séries ayant un recueil de suivi inférieur à cinq ans.

Cependant, morbidité est importante durant les premières années : wheezing récidivant ou persistant, surinfections, trouble ventilatoire (46). Par la suite, l'évolution clinique semble directement liée à l'étendue des lésions de BO. Dans la majorité des cas de BOPI, la morbidité diminue (contrairement aux bronchiolites oblitérantes post transplantation) : les manifestations d'insuffisance respiratoire chronique, s'il y en avait initialement, peuvent s'amender (disparition des épisodes de désaturations, sevrage en oxygène etc...). Cette amélioration clinique semble être favorisée par la croissance pulmonaire et l'alvéolisation des zones pulmonaires non atteintes. Elle ne s'accompagne pas d'une amélioration significative des anomalies fonctionnelles ou radiographiques. Dans les formes sévères et étendues, les symptômes peuvent persister et l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique avec hypertension artérielle pulmonaire peut conduire à une transplantation pulmonaire (40).

De ce fait, le pronostic de la BOPI est difficile à déterminer : des revues sur la BOPI post adénovirus ont souligné que ces patients développaient fréquemment une maladie pulmonaire chronique (15–17). Des études de cas plus larges seront nécessaires pour fournir plus de données sur l'état pulmonaire et la qualité de vie des patients en convalescence d'une BOPI notamment en population pédiatrique.

2. Objectifs de la thèse :

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer l'évolution du nombre d'exacerbations présentées par des enfants atteints d'une BOPI à 6, 12, 18 et 24 mois du diagnostic, traités ou non par boli de corticoïdes IV à fortes doses.

Les objectifs secondaires sont de caractériser le besoin en corticostéroïdes inhalés des enfants atteints de BOPI à 6, 12, 18 et 24 mois du diagnostic, ainsi que l'évolution de leurs fonctions respiratoires aux âges de 6 ans et 10 ans.

Nous nous intéresserons également au sous-groupe d'enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) au sein de cette cohorte.

3. Matériels et méthodes

3.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée au sein du Département de Pédiatrie Médicale du CHU de Rouen.

3.2. Population de l'étude

Les données de la cohorte ont été recueillies via l'EDSaN (Entrepôt de Données de Santé Normand) du CHU de Rouen.

Les critères d'inclusion étaient : enfants avec le diagnostic de BOPI entre janvier 2009 et janvier 2024, traités ou non par boli de corticoïdes IV.

Les critères d'exclusion étaient : diagnostic d'asthme, de mucoviscidose, de dyskinésie ciliaire primitive, DBP sévères (définies par la nécessité d'un traitement par boli de corticoïdes IV) ou de déficit immunitaire (DI).

3.3. Sélection des variables d'intérêt

Une fois la population incluse, nous avons effectué une revue de leur dossier médical, clinique et biologique, afin de retenir les variables suivantes :

- Les données démographiques (date de naissance, sexe).
- Les antécédents néonataux (prématurité, poids de naissance, détresse respiratoire immédiate, malformation néonatale : DBP, hypoplasie pulmonaire, hernie diaphragmatique, malformation cardiaque type Communication Inter-Auriculaire (CIA), Communication Inter-Ventriculaire (CIV), Canal Artériel Persistant (CAP) et atrésie œsophagienne.
- Les facteurs environnementaux (tabagisme, logement sain, atopie familiale définie par la présence au premier degré d'une dermatite atopique ou d'allergie respiratoire type asthme allergique et rhino-conjonctivite allergique).

- L'âge au diagnostic de la BOPI.
- La symptomatologie clinique persistante 4 à 6 semaines après un épisode de bronchiolite aiguë, ayant permis de définir la BOPI.
- Le résultat de la PCR multiplex associée à cette bronchiolite aiguë.
- Le nombre de bronchiolites aiguës avant le diagnostic de BOPI, et le nombre d'hospitalisations conventionnelles voire en soins intensifs/réanimation (définis par la nécessité d'un support ventilatoire type Pression Positive Continue (PPC), Ventilation Non Invasive (VNI), voire Ventilation Mécanique (VM)).
- Nécessité d'Oxygène longue durée (OLD).
- Les résultats des examens complémentaires : HRCT, fibroscopie bronchique avec réalisation d'un Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA), recherche de DI, recherche d'une hyperéosinophilie, échographie transthoracique (ETT).
- La quantité de CSI au diagnostic de BOPI.
- Le nombre de boli de corticoïdes IV à hautes doses.
- Le nombre d'exacerbations défini par : épisode aigu ayant nécessité l'utilisation de BDCA, ou d'une corticothérapie orale courte, ou d'une hospitalisation ou de l'apparition voire de la majoration des symptômes respiratoires.

M0 correspond au moment du diagnostic de BOPI chez les enfants, et du début des boli de corticoïdes. Le suivi des enfants a été effectué par les pneumo-pédiatres du CHU de Rouen à 6 (M6), 12 (M12), 18 (M18) et 24 mois (M24).

Les variables suivantes ont été retenues dans le cadre du suivi :

- Nombre d'exacerbations relevé à chaque temps d'évaluation, soit :
 - A M0 : le nombre d'exacerbations présentées par le patient au moment du diagnostic.
 - Puis à chaque temps de suivi : M6, M12, M18 puis M24.
- Dose de CSI utilisée à chaque temps de suivi, soit :
 - A M0 : la dose de CSI quotidienne reçue par le patient à l'inclusion.
 - Puis à chaque temps de suivi : M6, M12, M18 puis M24.

Enfin, des EFR ont été recueillies à 6 ans puis à 10 ans avec :

- Recherche de trouble ventilatoire obstructif (TVO), défini par un VEMS/CVF < 70 %,
- Recherche de réversibilité, définie par une augmentation de 12 % et 200 ml du VEMS. Elle est considérée comme complète s'il y avait normalisation du VEMS/CVF et VEMS > 80 %.

3.4. Définitions

Dans cette étude, la BOPI a été définie par :

- La persistance de symptômes respiratoires au-delà de 4 à 6 semaines d'un épisode de bronchiolite aiguë,
- Des images scanographiques typiques,
- L'exclusion de diagnostics différentiels (asthme, mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive, immunodéficience).

Les enfants atteints de DBP légère (définis par une oxygénodépendance les 28 premiers jours de vie et : un sevrage à moins de 36 semaines d'aménorrhée chez les prématurés nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée ou un sevrage à moins de 56 jours de vie chez les prématurés nés à plus de 32 semaines d'aménorrhée) ont également été inclus dans cette étude.

Le protocole de boli de corticoïdes IV hautes doses correspond à des injections mensuelles de 300mg/m²/jour d'équivalent prednisone pendant 3 jours. La première réévaluation se fait à 3 mois, puis l'arrêt des boli est programmé lorsque l'enfant ne présente plus de symptôme respiratoire au repos ou à l'effort.

3.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide des logiciels de statistiques DATAtab et EasyMedStat.

Les variables binaires sont présentées en valeur absolue avec leur pourcentage.

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne avec leur déviation standard.

Concernant la comparabilité des deux groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP » : elle a été évaluée en comparant les données démographiques de base. La normalité et l'hétéroscédasticité des données continues ont été évaluées respectivement avec les tests de Shapiro-Wilk et de Levene. Les résultats continus ont été comparés avec le test t de Student pour les échantillons indépendants, le test t de Welch ou le test U de Mann-Whitney selon la distribution des données. Les résultats discrets ont été comparés avec le test du chi-carré ou le test exact de Fisher.

Une analyse de la variance (ANOVA) à un facteur avec répétition des mesures a été réalisée pour le critère de jugement principal avec :

- H0 (hypothèse nulle) : Le nombre moyen d'exacerbations relevées à chaque temps de réévaluation est équivalent.
- H1 (hypothèse alternative) : au moins une des cinq valeurs relevées à chaque temps de réévaluation est différente des autres valeurs.

Pour les critères de jugement secondaires, des analyses de variance (ANOVA) à un et à deux facteurs avec répétition des mesures ont été réalisées avec :

- Pour l'ANOVA à un facteur :
 - H0 (hypothèse nulle) : La dose de CSI à chaque temps de réévaluation est équivalente.
 - H1 (hypothèse alternative) : Au moins une des cinq valeurs relevées à chaque temps de réévaluation est différente des autres valeurs.
- Pour l'ANOVA à deux facteurs :
 - H0 (hypothèses nulles) :
 - Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes à chaque temps de réévaluation (facteur A).
 - Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP » (facteur B).
 - Les facteurs A et B n'interagissent pas entre eux.

- H1 (hypothèses alternatives) :
 - Il y a une différence significative entre les groupes à chaque temps de réévaluation (facteur A).
 - Il y a une différence significative entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP » (facteur B).
 - Les facteurs A et B interagissent entre eux.

Les résultats sont considérés comme significatifs pour une valeur de p-value < 0,05.

La statistique F correspond à un rapport entre la variance intra-groupe et la variance inter-groupe. Une valeur F augmentée indique que les moyennes entre les groupes sont éloignées les unes des autres (cela indique que la variance inter-groupe est plus grande que la variance intra-groupe).

Un test post-Hoc de Bonferroni a été réalisé si le test ANOVA a été considéré comme significatif.

3.6. Éthique

Cette étude a été soumise à la commission de qualification des projets de recherche du CHU de Rouen. Elle ne rentre pas dans le champ d'application de la Loi Jardé. L'ensemble des dossiers a été anonymisé.

4. Résultats

4.1. Description de la population à l'inclusion

Les caractéristiques à l'inclusion de la population initiale sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

Au total, 57 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi les 57 patients atteints de BOPI, nous avons distingué deux groupes : « BOPI avec DBP » (n = 13) et « BOPI sans DBP » (n= 44).

L'âge du début des symptômes respiratoires chroniques était significativement différent entre les deux groupes avec un début plus précoce dans le groupe « BOPI sans DBP » ($p = 0.041$).

Les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP » étaient également significativement différents pour le terme de naissance, le poids moyen à la naissance, la présence d'une détresse respiratoire néonatale et l'âge du début des symptômes respiratoires chroniques ($p < 0.05$). La majorité de la cohorte avait une dose forte en CSI à l'inclusion. Concernant les résultats des examens complémentaires réalisés au diagnostic, on note une différence significative concernant le pourcentage de PNN présent dans le LBA avec un pourcentage plus élevé dans le groupe « BOPI sans DBP » ($p = 0.04$).

Le reste des caractéristiques au diagnostic est similaire entre les deux groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la cohorte totale au diagnostic, et comparaison entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »

Caractéristiques initiales	Cohorte totale (n = 57)	Avec DBP (n = 13)	Sans DBP (n = 44)	P
Sexe				> 0.999
Féminin	17 (30 %)	4 (31 %)	13 (30 %)	
Masculin	40 (70 %)	9 (69 %)	31 (70 %)	
Age (mois) moyen de diagnostic de BOPI	9.45 ± 8.47	8.88 ± 4.05	9.61 ± 9.51	0.219
Age (mois) du début des symptômes chroniques	4.44 ± 4.36	5.31 ± 3.52	4.19 ± 4.63	0.041
Age (mois) de la 1^{ère} bronchiolite aiguë	4.11 ± 4.02	4 ± 4.46	4.5 ± 2.29	0.119
Nombre de bronchiolites aiguës	2.4 ± 1.6	2.6 ± 1.5	2.3 ± 1.68	0.378
Nombre moyen d'hospitalisations (M±SD)				
Unité conventionnelle	1.1 ± 0.92	1.3 ± 0.855	1.1 ± 0.95	0.203
Réanimation	0.4 ± 0.59	0.5 ± 0.519	0.4 ± 0.625	0.689
Dose de CSI au diagnostic (µg) (M±SD)	1810 ± 552	2000 ± 0	1755 ± 625	0.168
Traitement par boli de corticoïdes IV	51 (90 %)	13 (100 %)	38 (86 %)	0.319
Age (mois) moyen de diagnostic de BOPI chez les patients traités par boli	7 ± 3.66	8.88 ± 4.05	6.42 ± 3.34	0.772
Age (mois) du premier bolus	7.9 ± 3.92	9.5 ± 4.56	7.3 ± 3.64	0.071
Nombre moyen de boli	5.7 ± 3.86	6.9 ± 4.6	5.2 ± 3.61	0.158
Terme de naissance	34.2 ± 4.97	33.9 ± 5.10	34.1 ± 6.71	<0.001
A terme (≥ 37 SA)	29 (51 %)	0 (0 %)	28 (64 %)	
Prématurité	28 (49 %)	13 (100 %)	16 (36 %)	
Poids de naissance	2340 ± 1056 (n = 47)	1259 ± 834 (n = 12)	2710 ± 874 (n = 35)	<0.001
Détresse respiratoire néonatale	21 (37 %)	12 (92 %)	9 (20 %)	<0.001
Pathologie néonatale				
DBP	13 (23 %)	13 (100 %)	0 (0 %)	
Atrésie œsophage	4 (7 %)	1 (8 %)	3 (7 %)	0.999
Malformation cardiaque	9 (16 %)	3 (23 %)	6 (14 %)	0.412
Hernie diaphragmatique	1 (2 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	0.228
Hypoplasie pulmonaire	1 (2 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	0.228
Symptômes respiratoires				
Sibilants	34 (60 %)	8 (62 %)	26 (59 %)	>0.999
Crépitations	6 (11 %)	2 (15 %)	4 (9 %)	0.611
Toux	30 (53 %)	9 (69 %)	21 (48 %)	0.216
Signes de lutte	52 (93 %)	12 (92 %)	40 (91 %)	>0.999
Polypnée	53 (93 %)	12 (92 %)	41 (93 %)	>0.999
Oxygénothérapie	7 (12 %)	2 (15 %)	5 (11 %)	0.653
Retard staturo-pondéral initial	26 (46 %)	8 (62 %)	18 (41 %)	0.22

Les résultats sont exprimés en n (%) ou en moyenne ± déviation standard

Tableau 2 : Résultat des investigations complémentaires de la cohorte totale au diagnostic, et comparaison entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »

Caractéristiques initiales	Cohorte totale (n = 57)	Avec DBP (n = 13)	Sans DBP (n = 44)	P
Résultats virologiques :				
PCR positive	39 (68 %)	9 (69 %)	30 (68 %)	>0.999
Co-détection	16 (28 %)	8 (61 %)	8 (18 %)	0.12
Virologie négative	18 (32 %)	4 (31 %)	14 (32 %)	>0.999
VRS positive	21 (37 %)	4 (31 %)	17 (39 %)	0.748
VRS seul	15 (72 %)	1 (25 %)	14 (82 %)	0.15
Co-détection VRS/HRV	3 (14 %)	1 (25 %)	2 (12 %)	0.547
Co-détection VRS/autre	3 (14 %)	2 (50 %)	1 (6 %)	0.547
HRV positive	11 (19 %)	4 (31 %)	7 (16 %)	0.251
HRV seul	3 (27 %)	0 (0 %)	3 (43 %)	>0.999
Co-détection HRV/autre	8 (73 %)	4 (100 %)	4 (57 %)	0.547
ADV positive	5 (9 %)	2 (15 %)	3 (7 %)	0.319
ADV seul	2 (40 %)	0 (0 %)	2 (67 %)	>0.999
Co-détection ADV/HRV	1 (20 %)	1 (50 %)	0 (0 %)	0.228
Co-détection ADV/autre	2 (40 %)	1 (50 %)	1 (33 %)	0.407
LBA : (M±SD)	(n = 51)	(n = 12)	(n = 38)	
Cellularité totale (10 ⁵ cellules/ml)	1.43 ± 1.35	1.06 ± 1.24	1.54 ± 1.4	0.302
Lymphocytes (%)	4.38 ± 3.45	4.46 ± 4.07	4.36 ± 3.35	0.885
Macrophages (%)	58.85 ± 24.71	67.08 ± 17.19	56.32 ± 26.57	0.244
Neutrophiles (%)	26.27 ± 30.93	18.67 ± 29.47	28.55 ± 31.74	0.044
Éosinophiles (%)	0.27 ± 1.21	0.167 ± 0.444	0.308 ± 1.37	0.766
Culture bactérienne positive*	31 (57 %)	5 (38 %)	18 (41 %)	0.191
Immunoglobulines : (g/L)	(n = 47)	(n = 10)	(n = 37)	
IgG	5.31 ± 2.32	5.72 ± 3.18	5.18 ± 2.09	0.517
IgA	0.44 ± 0.31	0.315 ± 0.29	0.475 ± 0.32	0.047
IgM	0.86 ± 0.42	0.932 ± 0.60	0.835 ± 0.37	0.856
Polynucléaires neutrophiles sanguins (G/L)	0.27 ± 0.27	0.265 ± 0.29	0.297 ± 0.21	0.318
Anomalie à la bronchoscopie :				
Inflammation	33 (58 %)	7 (54 %)	26 (59 %)	0.47
Malformation anatomique	30 (53 %)	6 (46 %)	24 (55 %)	0.521
Malacie	4 (7 %)	2 (15 %)	2 (5 %)	0.144
Hypersécrétion	18 (32 %)	4 (31 %)	14 (32 %)	0.593
	8 (14 %)	2 (15 %)	6 (14 %)	0.63
TDM thoracique anormal :				
Atelectasie	48 (84 %)	11 (85 %)	37 (84 %)	>0.999
Mosaïque	24 (42 %)	7 (54 %)	17 (39 %)	0.357
	9 (16 %)	1 (8 %)	8 (18 %)	0.668

Trappage	32 (56 %)	9 (69 %)	23 (52 %)	0.35
Bronchectasie	10 (18 %)	2 (15 %)	8 (18 %)	>0.999
Autre	10 (18 %)	4 (31 %)	6 (14 %)	0.213
ETT : HTAP	2 (4 %) (n = 36)	0 (0 %) (n = 12)	2 (5 %) (n= 24)	NA

Malformations à la bronchoscopie : sténose, fistule. Malformations cardiaques : CIA : 3, CIV : 4, Tétralogie de Fallot : 1, CAP : 1. Anomalies autres au TDM thoracique : 5 condensations pulmonaires, 1 nodule, 1 kyste, 2 anomalies vasculaires, 1 dilatations des bronches (DDB). M = moyenne ; SD : standard deviation.

Tous les patients inclus dans notre étude ont pu bénéficier d'un test virologique par PCR.

Le virus le plus fréquemment rencontré dans notre étude était le VRS, puis le rhino/entérovirus (HRV) et enfin l'adénovirus. La PCR multiplex était négative dans un quart des cas dans les 2 groupes. Les pourcentages de co-détectations virales étaient de 18% dans le groupe « BOPI avec DBP » et de 61% dans le groupe « BOPI sans DBP ».

Dans la cohorte totale, l'HRV, le bocavirus, les coronavirus, le parainfluenzae et l'adénovirus sont retrouvés majoritairement en co-détection. Le VRS, le métapneumovirus et les virus de grippe sont majoritairement mono-détectés (figure 15).

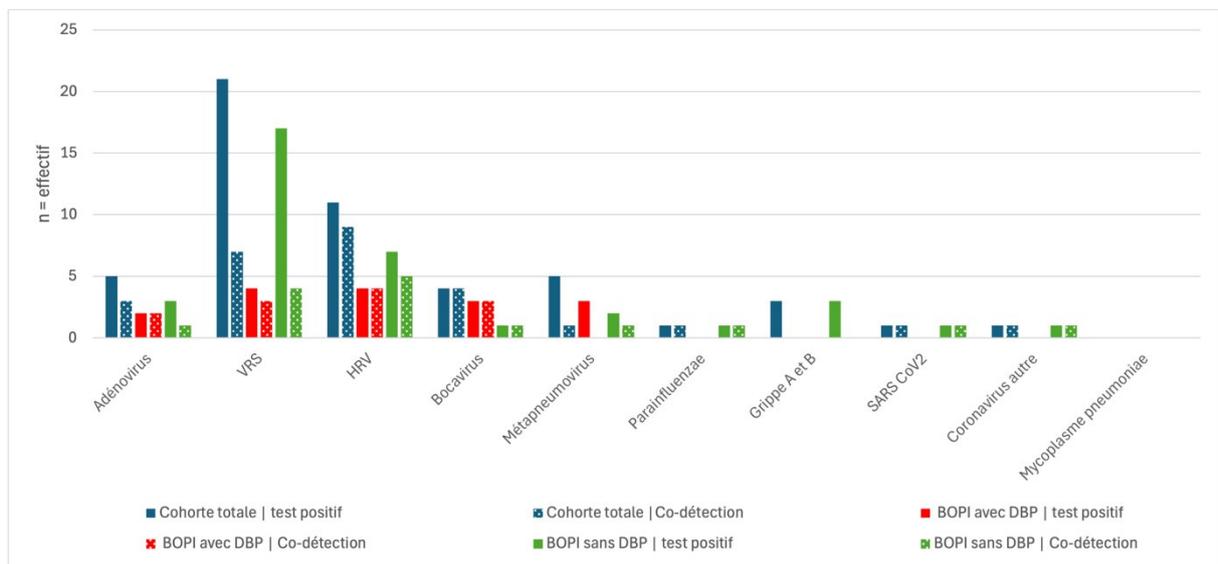


Figure 15 : Répartition des tests positifs et de la co-détection au sein des trois groupes

4.2. Évolution du nombre d'exacerbations dans la cohorte totale, puis dans les sous-groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »

Parmi les 57 patients inclus dans notre étude, seuls 41 ont pu être suivis sur une période de 24 mois, dont 11 patients avec DBP.

Dans la cohorte totale, à l'inclusion, les nourrissons avaient eu en moyenne 2.34 exacerbations avant leur prise en charge par bolus de corticoïdes hautes doses IV. On note une différence significative concernant le nombre d'exacerbations lors du suivi de la cohorte totale ($p < 0.001$) (tableau 3, figure 16). Nous avons donc réalisé une analyse post-hoc afin de savoir quelle moyenne du nombre d'exacerbations diffère des autres (tableau 4). Nous mettons en évidence une diminution significative du nombre d'exacerbations sur les périodes « inclusion – réévaluation à 6 mois », « inclusion – réévaluation à 12 mois », « inclusion – réévaluation à 18 mois » et « inclusion – réévaluation à 24 mois ». Il n'y a pas de différence significative sur les autres périodes d'évaluation ($p = 1$).

Nous notons également que plus le temps passait, moins les nourrissons présentaient d'exacerbations (tableau 5). De façon concomitante, le nombre d'hospitalisations pour une exacerbation respiratoire a diminué avec le temps (tableau 10 en annexe) et les enfants oxygéno-requérants ont pu être sevrés dès la réévaluation à 6 mois.

Dans l'analyse en sous-groupe, nous ne retrouvons pas de différence significative entre le groupe « BOPI avec DBP » et le groupe « BOPI sans DBP » concernant l'évolution du nombre d'exacerbations au cours du suivi ($p = 0.772$) (tableau 3, figure 17). Nous ne mettons pas en évidence d'interaction entre la variable « BOPI avec/sans DBP » et le « nombre d'exacerbations au cours du temps » ($p = 0.191$). De ce fait, nous n'avons pas réalisé de test post-hoc.

Tableau 3 : Variation du nombre d'exacerbations sur les périodes de suivi

Période d'évolution	Nombre d'exacerbations dans la cohorte totale (M ± SD)	Nombre d'exacerbations dans le groupe A : BOPI sans DBP (M ± SD)	Nombre d'exacerbations dans le groupe A : BOPI avec DBP (M ± SD)
Avant l'inclusion	2.34 (± 1.59)	2.17 (± 1.6)	2.82 (±1.54)
M0-M6	1.00 (± 1.28)	1.23 (±1.41)	0.36 (±0.5)
M6-M12	0.78 (± 1.35)	0.9 (±1.49)	0.45 (±0.82)
M12-M18	1.07 (± 1.51)	1 (±1.58)	1.27 (±1.35)
M18-M24	1.22 (± 1.68)	1.23 (±1.77)	1.18 (±1.47)

Effect	F Value	P
Exacerbation cohorte totale	8.24	<0.001
DBP	0.08	0.772
A x B	1.55	0.191

Tableau 4 : Résultats des tests post-hoc concernant l'évolution du nombre d'exacerbations au sein de la cohorte totale

Période d'évolution	Mean difference IC95%	P
M0-M6	1.34 [0.81-1.87]	<0.001
M0-M12	1.56 [0.99-2.13]	<0.001
M0-M18	1.27 [0.59-1.95]	0.005
M0-M24	1.12 [0.44-1.81]	0.02
M6-M12	0.22 [-0.39-0.82]	1

Tableau 5 : Nombre de patients sans exacerbation sur les périodes de suivi

N = 41	M0-M6	M6-M12	M12-M18	M18-M24
Aucune exacerbation (n)	16 (39 %)	25 (61 %)	19 (46 %)	19 (46 %)
En cours de traitement par boli de corticoïdes IV (n)	14 (34 %)	7 (17 %)	3 (7 %)	1 (2 %)

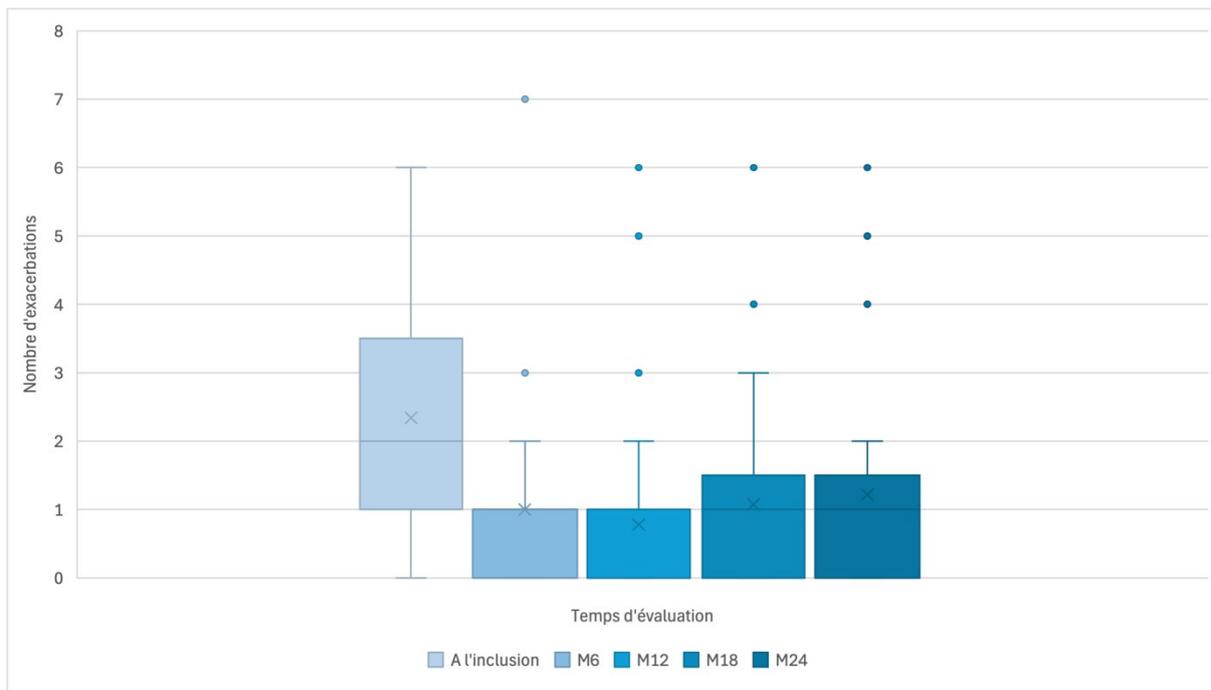


Figure 16 : Évolution du nombre d'exacerbations dans la cohorte totale au cours du temps

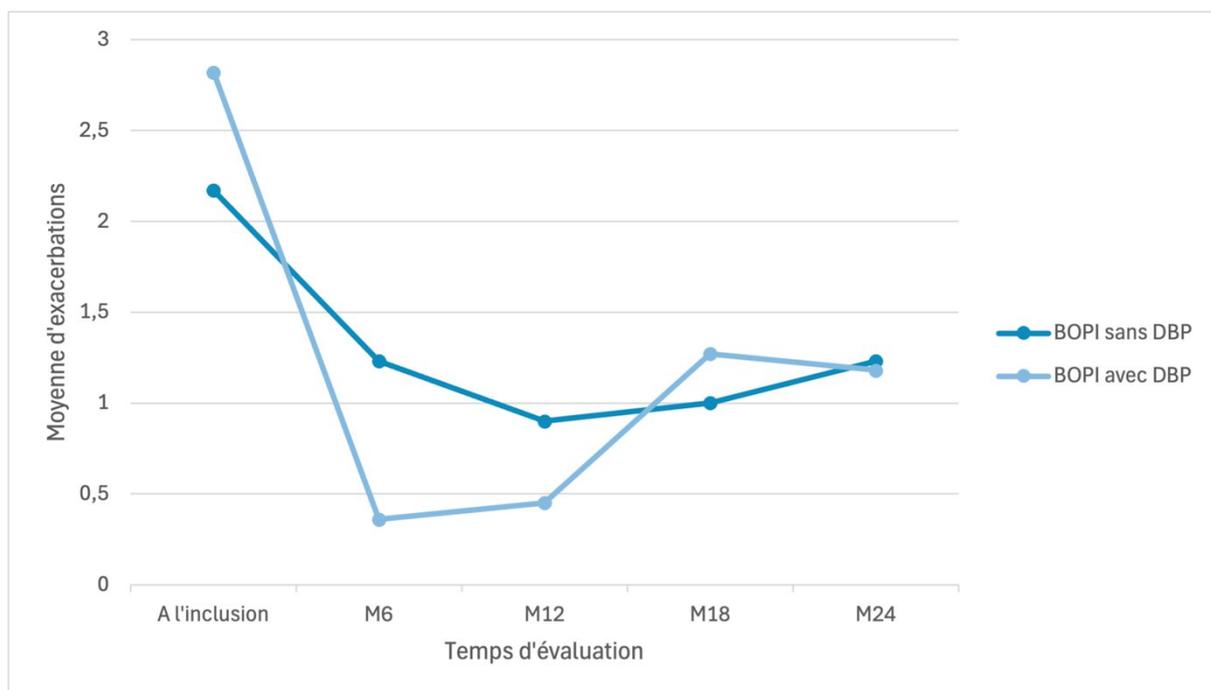


Figure 17 : Évolution du nombre d'exacerbations dans les groupes « BOPI sans DBP » et « BOPI avec DBP »

4.3. Évolution de la dose moyenne de CSI dans la cohorte totale puis dans les sous-groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »

Dans la cohorte totale, les nourrissons avaient de fortes doses de CSI à l'inclusion : il n'y a pas de dispersion de la population à cette période (figure 18). On note une diminution significative de la dose de CSI lors du suivi de la cohorte totale ($p < 0.001$) (tableau 6, figure 18). Nous avons donc réalisé une analyse post-hoc afin de savoir à quels temps la dose de CSI diffère des autres (tableau 11 en annexe). Elle montre une différence significative, avec une diminution constante de la dose de CSI entre la période d'inclusion et la réévaluation à 24 mois.

Dans l'analyse en sous-groupe, aucune différence significative entre le groupe « BOPI avec DBP » et le groupe « BOPI sans DBP » n'est retrouvée concernant l'évolution de la dose moyenne de CSI au cours du temps ($p = 0.092$). Il n'y a pas d'interaction entre la variable « BOPI avec/sans DBP » et la « dose moyenne de CSI au cours du temps » ($p = 0.206$). Nous n'avons donc pas réalisé de test post-hoc. Cependant, nous mettons en évidence une décroissance rapide de la dose de CSI notamment dans le groupe « BOPI avec DBP » (figure 19).

Tableau 6 : Variation de la dose CSI sur les périodes de suivi

Période d'évolution	Dose moyenne de CSI dans la cohorte totale (M ± SD)	Dose moyenne de CSI dans le groupe A : BOPI sans DBP (M ± SD)	Dose moyenne de CSI dans le groupe B : BOPI avec DBP (M ± SD)
Avant l'inclusion	1824 (± 540)	1760 (± 622)	2000 (± 0)
M0-M6	1733 (± 605)	1635 (± 684)	2000 (± 0)
M6-M12	1177 (± 832)	1218 (± 817)	1065 (± 902)
M12-M18	878 (± 806)	816 (± 769)	1047 (± 919)
M18-M24	491 (± 600)	340 (± 379)	901 (± 878)

Effect	F Value	Pr > F
CSI	35.27	<0.001
DBP	2.99	0.092
A x B	1.5	0.206

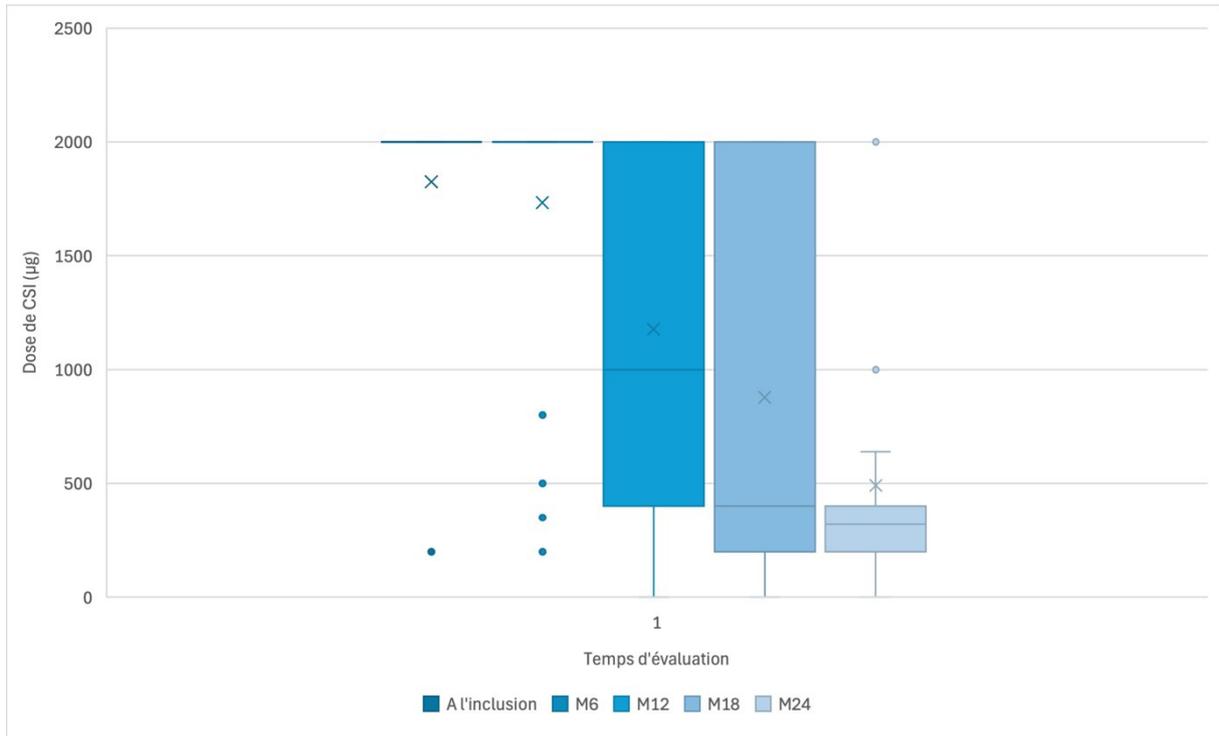


Figure 18 : Évolution de la dose de CSI dans la cohorte totale

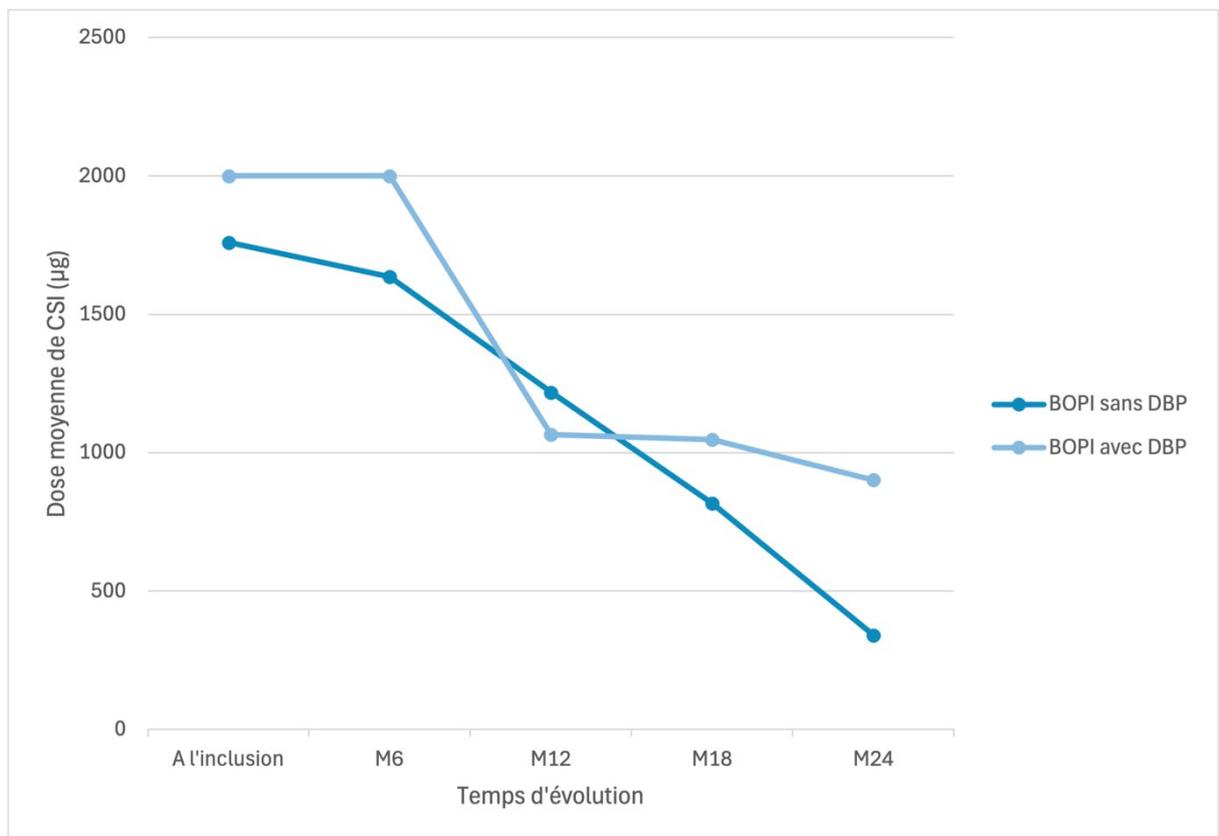


Figure 19 : Évolution de la dose de CSI dans les groupes « BOPI sans DBP » et « BOPI avec DBP »

4.4. Évaluation des fonctions respiratoires

À 6 ans, 26 patients avaient réalisé une spirométrie (tableau 7).

À 10 ans, 11 patients parmi les 26 avaient réalisé une spirométrie (tableau 7).

Tableau 7 : Spirométrie à 6 ans et à 10 ans

	VEMS/CVF (%)	VEMS pré (%)	VEMS post (%)	DEP (%)	DEM 25 (%)	DEMM (%)
6ans (n = 26)						
m±DS (min-max) 95%[IC]	105 ± 19 (73-166) [97 - 112]	95 ± 17 (55-120) [88 - 102]	98 ± 19 (61-124) [88 - 107]	82 ± 21 (42-110) [73 - 90]	96 ± 46 (16-203) [77-114]	99 ± 35 (30-172) [85 - 114]
10 ans (n = 11)						
m±DS (min-max) 95%[IC]	100 ± 10 (81-117) [93 - 106]	93 ± 16 (63-115) [82 - 103]	84 ± 35 (53-122) [59 - 109]	80 ± 23 (50-118) [64 - 94]	70 ± 25 (32-126) [53 - 87]	75 ± 17 (40-99) [64 - 87]

Tableau 8 : comparaison des résultats d'EFR dans les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP »

EFR à 6 ans			
Variable (M ± DS)	Avec DBP N = 7	Sans DBP N = 19	p-Value
VEMS/CVF (%)	99 (± 17)	107 (± 19)	0.543
VEMS pré-BD (%)	89 (± 21)	97 (± 16)	0.435
VEMS post-BD (%)	NC	NC	NC
DEP (%)	75 (± 24)	84 (± 19)	0.37
DEM 25 (%)	73 (± 44)	104 (± 44)	0.131
DEMM (%)	84 (± 36)	105 (± 33)	0.163
EFR à 10 ans			
Variable (M ± DS)	Avec DBP N = 6	Sans DBP N = 5	p-Value
VEMS/CVF (%)	102 (± 12)	97 (± 6)	0.497
VEMS pré-BD (%)	94 (± 13)	91 (± 20)	0.772
VEMS post-BD (%)	75 (± 43)	93 (± 26)	0.447
DEP (%)	77 (± 29)	83 (± 13)	0.702
DEM 25 (%)	75 (± 31)	64 (± 18)	0.505
DEMM (%)	75 (± 22)	76 (± 8)	0.942

Nous n'observons aucune différence significative entre les groupes « BOPI avec DBP » et « BOPI sans DBP » (tableau 8). Bien qu'à 6 ans les débits sont plus altérés dans le groupe « BOPI avec DBP », les différences ne sont pas significatives. À 10 ans, les résultats des EFR du groupe « BOPI sans DBP » sont proches de ceux du groupe « BOPI avec DBP ».

5. Discussion

Notre étude a permis de décrire les caractéristiques cliniques et fonctionnelles d'une cohorte de 57 enfants atteints de bronchiolites oblitérantes post-infectieuses et traités par bolus de méthylprednisolone. Notre objectif principal était de déterminer l'évolution dans les deux premières années de vie. Nous avons comparé l'évolution clinique de ces enfants dans les 24 mois suivant le diagnostic de BOPI, puis collecté les données spirométriques aux âges de 6 et 10 ans.

A notre connaissance, nous rapportons une des rares cohortes européennes (47), la plupart des articles étant d'origine sud-américaines et asiatiques (48). Le diagnostic de BOPI a été posé selon les critères actuellement reconnus (2), et 85% de nos patients ont eu une TDM avec la présence d'anomalies signant une atteinte bronchiolaire.

Les caractéristiques démographiques de nos patients étaient comparables à celles décrites dans la littérature. En effet, la moyenne d'âge de diagnostic de la BOPI était inférieure à 12 mois (17). Bien que le sexe masculin n'ait pas été identifié comme un facteur de risque pour le développement de la BOPI (17), plus des deux tiers de la cohorte sont des garçons, à l'instar de ce qui a été observé dans d'autres séries (49). Ce ratio est beaucoup plus élevé que celui observé dans d'autres maladies respiratoires du nourrisson (50,51). Nous avons mis en évidence que la présence de comorbidités malformatives pulmonaires est non négligeable dans cette cohorte, notamment la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire associée. En effet, la moitié de notre cohorte était prématurée, et 20% d'entre elle avait présenté une DBP. Tomikawa et al. (35) rapporte 12,5% de prématurés dans sa cohorte de 40 enfants. De plus, dans le sous-groupe de DBP, le début des symptômes respiratoires chroniques était plus tardif. Bien que la différence soit statistiquement significative, la différence de quelques semaines ne nous apparaît pas cliniquement pertinente. Nous mettons également en évidence un diagnostic de BOPI plus tardif de 2 mois chez les enfants suivis pour DBP avec cependant un délai diagnostique semblable entre les 2 groupes.

Nous rapportons que la première étiologie virale identifiée est le VRS et en seconde position, les rhino-entérovirus, l'adénovirus n'arrivant qu'en troisième position. Cette fréquence

respecte les descriptions épidémiologiques que nous avons rapportées dans une large étude de bronchiolites aiguës (52). Il est connu que tous les virus ont été associés à une bronchiolite oblitérante (48), mais la prédominance du VRS n'a pas été rapportée. Dans l'étude allemande de Jerkic et al. (47), le VRS ne représentait que 2 cas sur 21. Également, la fréquence des co-infections, rencontrées dans plus d'un cas sur quatre, est moins fréquente dans le groupe des DBP. Le taux de co-détection virale dans notre étude est important notamment pour l'HRV et le bocavirus, et notamment dans le groupe « BOPI avec DBP ». Plusieurs études mettent en évidence que la présence d'une co-détection virale n'augmente pas la gravité de l'infection (53). En effet, les études réalisées sur la technique de PCR ont montré que les virus peuvent être excrétés pendant une période prolongée sans symptôme clinique associé (54,55). Par conséquent, une co-détection n'est pas systématiquement synonyme de co-infection (55). D'autres études démontrent que le pronostic des infections respiratoires peut être modifié, positivement ou négativement (56), par des interactions virales spécifiques (57). Dans un tiers des cas, aucun virus n'a été détecté, ce qui est décrit dans d'autres cohortes (47).

Nous rapportons une cohorte traitée par des boli de méthylprednisolone, avec un début précoce du traitement, d'une durée moyenne de 6 mois. Nous observons une réduction de 58% du nombre d'exacerbations dès les 6 premiers mois, qui se maintient pendant les 2 années de suivi. De façon concomitante, nous mettons également en évidence qu'à 6 mois et 12 mois de réévaluation, le nombre d'enfants ne présentant pas d'exacerbation durant la période de suivi augmente de 39 % à 61 % et se stabilise pour 50 % de la population à 18 et 24 mois. Parmi ces patients ne présentant pas d'exacerbation, environ 90 % avaient été traités par boli de corticoïdes IV. Les études rapportant une efficacité des boli de méthylprednisolone sont très peu nombreuses. Seul Tomikawa (35) décrit le nombre d'exacerbations : il montre une réduction pendant les 6 premiers mois, qui se maintient au décours jusqu'à 18 mois. Dans cette série, seulement 33 % des patients ne présentaient plus aucune exacerbation à 24 mois. Ceci peut s'expliquer par des populations différentes : dans l'étude de Tomikawa, les patients étaient plus hétérogènes en âge et le délai diagnostique était beaucoup plus long (jusqu'à 32 mois). Dans notre étude, cette diminution rapide des exacerbations est importante, car les exacerbations sont démontrées comme étant un facteur majeur dans l'altération durable des fonctions respiratoires. En parallèle, nous mettons en évidence une diminution de la dose de

CSI administrée aux enfants au cours de la période de suivi. Cette diminution devient significative à partir de 12 mois, reflétant de la part des prescripteurs une consolidation de l'effet thérapeutique des boli à 6 mois. Enfin, nous mettons en évidence une diminution rapide et durable des hospitalisations en lien avec une exacerbation et un sevrage en oxygène rapide dans notre cohorte traitée par boli de méthylprednisolone.

Bien que la comparaison des deux sous-groupes avec et sans DBP ne montre pas d'interaction de la DBP dans l'évolution de la maladie en termes de réponse aux traitements, nous observons une réponse plus rapide et une diminution des doses de CSI également plus rapide. Ces résultats sont inattendus au regard d'études montrant l'absence de réponse des patients dysplasiques aux CSI. Cependant, ces résultats sont à mettre en regard avec la présence de moins de polynucléaires neutrophiles observés chez les DBP, inflammation réputée peu cortico-sensible. En effet, l'inflammation est centrale dans le développement de la DBP (58) : de nombreux facteurs pro-inflammatoires sont présents dans les espaces aériens des nourrissons prématurés ventilés, et ces facteurs sont trouvés en concentrations plus élevées dans les espaces aériens des nourrissons qui développent ensuite une DBP.

Les courbes débit/volume ont été réalisées chez 26 enfants à 6 ans et 11 d'entre eux à 10 ans. À 6 ans, le groupe « BOPI avec DBP » présente une dégradation plus marquée des EFR que le groupe « BOPI sans DBP ». À 10 ans, la différence entre les 2 groupes est moins importante. Nous mettons donc en évidence une atteinte bronchiolaire distale persistante au cours du temps. Cette dégradation des fonctions respiratoires dans l'enfance pourrait être une entrée dans la bronchopneumopathie chronique obstructive de l'adolescent, puis de l'adulte. En effet, notre étude va dans le même sens que les articles publiés sur la BPCO de l'adulte, notamment celles portant sur les facteurs prédictifs de la BPCO. L'étude de Bui et al. (59) porte sur l'évolution de la fonction respiratoire de la petite enfance à l'âge adulte, et met en évidence des facteurs de risque de développer une BPCO modérée à sévère, notamment la présence d'asthme, mais aussi la répétition d'infections respiratoires à type de bronchite ou pneumopathie dans la petite enfance.

Cette étude présente des forces et des faiblesses. La force est de présenter une population homogène en âge et dans sa prise en charge. Les données sont également exhaustives grâce à l'entrepôt de données de santé du CHU de Rouen. De plus, la taille de notre cohorte est importante (seules de petites cohortes ont été publiées dans la littérature), avec une période d'inclusion et un suivi long (quinze ans). Les caractéristiques de patients atteints d'une DBP légère et d'une BOPI ont été décrites, ce qui n'est pas le cas dans la littérature. En effet la présence d'une DBP a souvent été un diagnostic différentiel ou d'élimination. Cependant, sur les dernières années, nous avons pu voir des enfants, ex-prématurés et ayant développé une DBP légère, présenter une BOPI à la suite d'une infection respiratoire aiguë virale grave.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, elle reste rétrospective et observationnelle, sans groupe témoin comparatif. Puis, le nombre de perdus de vue a été important entre le moment où le diagnostic de BOPI a été posé et les différents temps de suivi (n = 16 (28 %)). Concernant les caractéristiques à l'inclusion, les patients perdus de vue sont comparables à la cohorte totale (tableau 12 en annexe). Surtout, on note un grand nombre de perdus de vue pour la réalisation des EFR à 6 ans et à 10 ans (respectivement n = 31 (54 %) et n = 46 (81 %)). Dans la majorité des cas, ce sont des patients qui ont arrêté d'eux-mêmes leur suivi. Un seul patient est décédé durant le suivi, sans lien avec sa pathologie respiratoire (décès lié à un choc septique). Ce biais de sélection s'explique probablement par l'amélioration clinique de ces patients qui n'ont plus jugé nécessaire de poursuivre leur suivi. Aussi, dans cette étude, nous avons inclus les résultats des EFR à des moments spécifiques (6 ans et 10 ans). Par conséquent, elle est limitée pour fournir des informations sur les changements chronologiques de la fonction pulmonaire chez les enfants atteints de BOPI. Il faut noter que seules des spirométries ont été relevées dans cette étude. La réalisation d'une pléthysmographie aurait été également intéressante afin d'évaluer les volumes pulmonaires non mobilisables et donc la présence d'une distension pulmonaire, souvent retrouvée dans les BPCO. Il aurait été également intéressant de pouvoir avoir des EFR au diagnostic de la BOPI (27). Cependant, devant la difficulté de réalisation à l'âge du diagnostic, ceux-ci ne sont pas réalisés dans notre centre. Enfin, concernant la méthode de détection virale par PCR : la réalisation de PCR multiplex est relativement récente dans notre centre et a remplacé la

réalisation de PCR ciblée à un voire deux virus. De ce fait, parmi les tests virologiques dits « négatifs », un certain nombre de PCR n'était pas une PCR multiplex.

6. Conclusion

Cette étude, monocentrique, rétrospective, incluant 57 nourrissons atteints de BOPI entre 2009 et 2024, a permis de mettre en évidence une efficacité rapide et durable des corticoïdes IV, avec une diminution marquée du nombre d'exacerbations au décours. L'amélioration clinique s'est accompagnée d'une diminution de la pression thérapeutique, avec des doses en CSI progressivement diminuées au cours du suivi. Ces résultats ont été observés dans le sous-groupe de patients atteints de DBP, qui représentaient 23% de notre effectif total. De plus, nous avons suivi ces patients, et avons mis en évidence des altérations marquées des fonctions respiratoires à long terme (6 et 10 ans).

7. Annexes

Tableau 9 : Caractéristiques virologiques à l'inclusion

Caractéristiques initiales	Cohorte totale (n = 57)	Avec DBP (n = 13)	Sans DBP (n = 44)	P
Résultats virologiques :				
<u>Adénovirus</u>	5 (9 %)	2 (15 %)	3 (7 %)	0.319
Co-détection adénovirus - autre	3 (60 %)	2 (100 %)	1 (33 %)	
Adénovirus et Bocavirus et HRV	1 (33 %)	1 (50 %)	0 (0 %)	
Adénovirus et VRS	2 (67 %)	1 (50 %)	1 (100 %)	0.748
<u>VRS</u>	21 (37 %)	4 (31 %)	17 (37 %)	
Co-détection VRS - autre	7 (33 %)	3 (75 %)	4 (24 %)	
VRS - HRV	3 (43 %)	1 (33 %)	2 (50 %)	
VRS - HRV - Bocavirus	1 (14 %)	1 (33 %)	0 (0 %)	
VRS - métapneumovirus	1 (14 %)	0 (0 %)	1 (25 %)	
VRS - Adénovirus	2 (29 %)	1 (34 %)	1 (25 %)	
<u>HRV</u>	11 (19 %)	4 (31 %)	7 (16 %)	0.251
Co-détection HRV - autre	9 (82 %)	4 (100 %)	5 (71 %)	
HRV - VRS	3 (33 %)	1 (25 %)	2 (40 %)	
HRV - VRS - Bocavirus	1 (11 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	
HRV - Bocavirus	2 (22 %)	1 (25 %)	1 (20 %)	
HRV - Bocavirus - adénovirus	1 (11 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	
HRV - Parainfluenzae	1 (11 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	
HRV - coronavirus	1 (11 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	
<u>Bocavirus</u>	4 (7 %)	3 (23 %)	1 (2 %)	0.034
Co-détection Bocavirus - autre	4 (100 %)	3 (100 %)	1 (100 %)	
Bocavirus - HRV	1 (25 %)	1 (34 %)	0 (0 %)	
Bocavirus - SARSCoV2	1 (25 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	
Bocavirus - HRV - adénovirus	1 (25 %)	1 (33 %)	0 (0 %)	
Bocavirus - VRS - HRV	1 (25 %)	1 (33 %)	0 (0 %)	0.072
<u>Métapneumovirus</u>	5 (9 %)	3 (23 %)	2 (4 %)	
Co-détection métapneumovirus - autre (VRS)	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (50 %)	> 0.999
<u>Parainfluenzae</u>	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Co-détection parainfluenzae - autre (HRV)	1 (100 %)		1 (100 %)	> 0.999
<u>Grippe A et B</u>	3 (5 %)	0 (0 %)	3 (7 %)	
<u>SARS CoV2</u>	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	> 0.999
Co-détection SARS- CoV2 – autre (bocavirus)	1 (100 %)		1 (100 %)	
<u>Coronavirus autre</u>	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	> 0.999
Co-détection coronavirus - autre (HRV)	1 (100 %)		1 (100 %)	
<u>Mycoplasme pneumoniae</u>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	> 0.999
- <u>Virologie négative</u>	18 (32 %)	4 (31 %)	14 (32 %)	> 0.999

Tableau 10 : Variation du nombre d'hospitalisation pour exacerbation sur les périodes de suivi

	M0-M6	M6-M12	M12-M18	M18-M24
Nombre d'hospitalisation	0.56 ± 0.98	0.15 ± 0.48	0.27 ± 0.59	0.15 ± 0.38

Valeurs exprimées en moyenne ± déviation standard

Tableau 11 : Résultats des tests post-hoc concernant la dose de CSI au sein de la cohorte totale

Période d'évolution	Mean difference IC95%	P
M0-M6	91 [-182.74-365.67]	1
M0-M12	647 [315.9-978.25]	0.003
M0-M18	946 [605.15-1287.05]	<0.001
M0-M24	1333 [1067.47-1559.36]	<0.001
M6-M12	556 [289.12-822.1]	0.001
M6-18	854 [583.39-1125.87]	<0.001
M6-M24	1242 [994.99-1488.91]	<0.001
M12-M18	299 [70.89-527.15]	0.115
M12-M24	686 [433.49-939.19]	<0.001
M18-M24	387 [170.87- 603.77]	0.08

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion de la cohorte totale avec les perdus de vue

Caractéristiques initiales	Cohorte totale (n = 57)	PDV (n = 16)	P
Sexe			0.619
Féminin	17 (30 %)	4 (25 %)	
Masculin	40 (70 %)	12 (76 %)	
Age (mois) de diagnostic de BOPI	9.4 ± 8.5	9.5 ± 7.7	0.846
Age (mois) du début des symptômes chroniques	4.4 ± 4.4	6.1 ± 5.4	0.592
Age (mois) de la 1^{ère} bronchiolite aiguë	4.1 ± 4	7.8 ± 7	0.08
Nombre de bronchiolite aiguë	2.4 ± 1.6	2.6 ± 1.5	0.378
Nombre d'hospitalisations (M±SD)			
Unité conventionnelle	1.1 ± 0.9	1.3 ± 0.9	0.525
Réanimation	0.4 ± 0.59	0.56 ± 0.53	0.766
Dose de CSI au diagnostic (µg) (M±SD)	1810 ± 552	1775 ± 615	0.558
Traitement par boli de corticoïdes IV	51 (90 %)	14 (86 %)	NA
Age (mois) du premier bolus	7.9 ± 3.9	7.7 ± 3	0.312
Nombre moyen de boli	5.7 ± 3.86	4.9 ± 3.9	0.45
Terme de naissance (M±SD)	34.2 ± 5	35 ± 4.9	0.27
Poids de naissance (M±SD)	2340 ± 1056 (n = 47)	2572 ± 1145	0.297
Détresse respiratoire néonatale	21 (37 %)	4 (25 %)	0.247
Pathologie néonatale			
DBP	13 (23 %)	2 (12 %)	0.247
Atrésie œsophage	4 (7 %)	1 (6 %)	0.887
Malformation cardiaque	9 (16 %)	2 (12 %)	0.671
Hernie diaphragmatique	1 (2 %)	0 (0 %)	0.529
Hypoplasie pulmonaire	1 (2 %)	0 (0 %)	0.529
Symptômes respiratoires chroniques			
Sibilants	34 (60 %)	11 (69 %)	NA
Crépitants	6 (11 %)	2 (12 %)	0.762
Toux	30 (53 %)	9 (56 %)	0.733
Signes de lutte	52 (93 %)	15 (94 %)	0.674
Polypnée	53 (93 %)	15 (94 %)	0.885
Oxygénothérapie	7 (12 %)	2 (47 %)	0.975
Retard staturo-pondéral initial	26 (46 %)	7 (44 %)	0.86

8. Bibliographie

1. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children: Expert Review of Respiratory Medicine: Vol 13, No 5 [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2019.1586537>
2. Jerkic SP, Brinkmann F, Calder A, Casey A, Dishop M, Griese M, et al. Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Diagnostic Workup and Therapeutic Options: A Workshop Report. *Can Respir J*. 31 janv 2020;2020:1-16.
3. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. mars 2005;39(3):193-208.
4. Myers JL, Colby TV. PATHOLOGIC MANIFESTATIONS OF BRONCHIOLITIS, CONSTRUCTIVE BRONCHIOLITIS, CRYPTOGENIC ORGANIZING PNEUMONIA, AND DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS. *Clin Chest Med*. 1 déc 1993;14(4):611-22.
5. Ala K. Acute lung injury patterns : diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Katzenstein Askins Surg Pathol Non-Neoplast Lung Dis*. 1997;14-47.
6. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: Diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. oct 1998;2(5):321-34.
7. Histology of childhood bronchiolitis obliterans* - Mauad - 2002 - Pediatric Pulmonology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.10097>
8. Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM. Bronchoalveolar Lavage as a Tool to Predict, Diagnose and Understand Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Transplant*. 1 mars 2013;13(3):552-61.
9. Koh YY, Jung DE, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar Cellularity and Interleukin-8 Levels in Measles Bronchiolitis Obliterans. *Chest*. 1 mai 2007;131(5):1454-60.
10. Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Robaldo J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J Pediatr*. mai 1994;124(5 Pt 1):714-20.
11. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*. oct 2001;120(4):1101-6.
12. Mallol J, Aguirre V, Espinosa V. Increased oxidative stress in children with post infectious Bronchiolitis Obliterans. *Allergol Immunopathol (Madr)*. sept 2011;39(5):253-8.
13. Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Pediatr*. déc 2015;58(12):459-65.
14. Becroft DMO. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol*. 1 févr 1971;24(1):72-82.
15. Wenman WM, Pagtakhan RD, Reed MH, Chernick V, Albritton W. Adenovirus Bronchiolitis in Manitoba: Epidemiologic, Clinical, and Radiologic Features. *CHEST*. 1 mai 1982;81(5):605-9.
16. Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with Serious Sequelae in Children with Evidence of Adenovirus Type 21 Infection. *Br Med J*. 11 janv 1969;1(5636):73-9.
17. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. juin 2006;61(6):503-6.

18. Gold R, Wilt JC, Adhikari PK, Macpherson RI. Adenoviral pneumonia and its complications in infancy and childhood. *J Can Assoc Radiol.* déc 1969;20(4):218-24.
19. Teper A, Marcos CY, Theiler G, Colom A, Fainboim L. Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2004;169:A382.
20. Mistchenko AS, Koch ER, Kajon AE, Tibaldi F, Maffey AF, Diez RA. Lymphocyte subsets and cytokines in adenoviral infection in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 1998;87(9):933-9.
21. Omar A. Bronchiolitis obliterans in children - A report of six cases.
22. Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: Think again. *J Paediatr Child Health.* 1999;35(5):497-8.
23. Redding G, Singleton R, Lewis T, Martinez P, Butler J, Stamey D, et al. Early radiographic and clinical features associated with bronchiectasis in children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(4):297-304.
24. Isles AF, Masel J, O'Duffy J. Obliterative bronchiolitis due to Mycoplasma pneumoniae infection in a child. *Pediatr Radiol.* 1 févr 1987;17(2):109-11.
25. Trimis G, Theodoridou M, Mostrou G, Kakavakis K. Swyer-James (MacLeod's) Syndrome Following Pertussis Infection in an Infant. *Scand J Infect Dis.* 1 janv 2003;35(3):197-9.
26. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children: Bronchiolitis Obliterans Diagnosis. *Pediatr Pulmonol.* nov 2009;44(11):1065-9.
27. Lee E, Yoon J, Cho HJ, Hong SJ, Yu J. Respiratory reactance in children aged three to five years with postinfectious bronchiolitis obliterans is higher than in those with asthma. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2017;106(1):81-6.
28. Colom AJ, Maffey A, Bournissen FG, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax.* 1 févr 2015;70(2):169-74.
29. Lee E, Park S, Yang HJ. Pulmonary Function in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 14 déc 2022;11(12):1538.
30. E O. ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice : methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22:1026-41.
31. Skylogianni E, Douros K, Anthracopoulos MB, Fouzas S. The Forced Oscillation Technique in Paediatric Respiratory Practice. *Paediatr Respir Rev.* 1 mars 2016;18:46-51.
32. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr.* juin 2008;20(3):272.
33. Zhang L, Irion K, da Silva Porto N, e Silva FA. High-Resolution Computed Tomography in Pediatric Patients With Postinfectious Bronchiolitis Obliterans. *J Thorac Imaging.* avr 1999;14(2):85.
34. Yu X, Wei J, Li Y, Zhang L, Che H, Liu L. Longitudinal Assessment of Pulmonary Function and Bronchodilator Response in Pediatric Patients With Post-infectious Bronchiolitis Obliterans. *Front Pediatr [Internet].* 19 mai 2021 [cité 3 juill 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2021.674310/full>
35. Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LVRF, Leone C, Rodrigues JC. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 15 août 2014;9(1):128.
36. Moran TJ, Hellstrom HR. Bronchiolitis obliterans: an experimental study of the pathogenesis and the use of cortisone in modification of the lesions. *AMA Arch Pathol.* déc

1958;66(6):691-707.

37. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol.* 1 mai 1995;154(9):4719-25.
38. Li YN, Liu L, Qiao HM, Cheng H, Cheng HJ. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr.* 25 sept 2014;14(1):238.
39. Chen X, Shu J, Huang Y, Long Z, Zhou X. Therapeutic effect of budesonide, montelukast and azithromycin on post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Exp Ther Med [Internet].* 9 juill 2020 [cité 31 août 2023]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8983>
40. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* mai 2000;29(5):341-50.
41. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(4):381-90.
42. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol.* déc 2010;45(12):1180-5.
43. Teixeira MFC, Rodrigues JC, Leone C, Adde FV. Acute Bronchodilator Responsiveness to Tiotropium in Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children. *Chest.* 1 sept 2013;144(3):974-80.
44. Uyan ZS, Turan I, Ay P, Cakir E, Ozturk E, Gedik AH, et al. Sleep disordered breathing and sleep quality in children with bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(3):308-15.
45. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: Clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(3):129-33.
46. Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. Postinfectious Bronchiolitis obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration.* 2003;70(4):371-5.
47. Jerkic SP, Koc-Günel S, Herrmann E, Kriszeleit L, Eckrich J, Schubert R, et al. Long-term course of bronchial inflammation and pulmonary function testing in children with postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* sept 2021;56(9):2966-72.
48. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol.* févr 2019;54(2):212-9.
49. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. 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.
50. Hermann C, Westergaard T, Pedersen BV, Wohlfahrt J, Høst A, Melbye M. A Comparison of Risk Factors for Wheeze and Recurrent Cough in Preschool Children. *Am J Epidemiol.* 15 août 2005;162(4):345-50.
51. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early Life Risk Factors for Current Wheeze, Asthma, and Bronchial Hyperresponsiveness at 10 Years of Age. *Chest.* 1 févr 2005;127(2):502-8.
52. Petat H, Gajdos V, Angoulvant F, Vidalain PO, Corbet S, Marguet C, et al. High Frequency of Viral Co-Detections in Acute Bronchiolitis. *Viruses.* 26 mai 2021;13(6):990.
53. Scotta MC, Chakr VCBG, De Moura A, Becker RG, De Souza APD, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* juill 2016;80:45-56.
54. Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, Tolfvenstam T, Öhrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical Utility of PCR for Common Viruses in Acute Respiratory Illness. *Pediatrics.* 1 mars 2014;133(3):e538-45.

55. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. *J Infect Dis.* 15 août 2015;212(4):516-24.
56. Petat H, Schuers M, Marguet C, Humbert X, Le Bas F, Rabiaza A, et al. Positive and negative viral associations in patients with acute respiratory tract infections in primary care: the ECOVIR study. *Front Public Health* [Internet]. 24 nov 2023 [cité 20 sept 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1269805/full>
57. da Silva ER, Pitrez MCP, Arruda E, Mattiello R, Sarria EE, de Paula FE, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co-detection as risk factors. *BMC Infect Dis.* 25 janv 2013;13(1):41.
58. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 1995;73(1):F1-3.
59. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med.* juill 2018;6(7):535-44.

Résumé :

Évolution clinique et devenir fonctionnel à 6 et 10 ans d'enfants suivis pour une bronchiolite oblitérante post-infectieuse.

Introduction :

La BOPI est une cause sous-estimée de bronchopathie chronique obstructive, qui survient secondairement à une infection respiratoire sévère, et est caractérisée par des phénomènes inflammatoires et fibrosants au niveau des bronchioles terminales, aboutissant à leur oblitération. Nos objectifs étaient d'évaluer le nombre d'exacerbations et le recours aux corticostéroïdes inhalés (CSI) au décours du diagnostic de BOPI, et d'étudier le devenir fonctionnel à long terme.

Patients et méthodes :

Étude observationnelle, rétrospective, et monocentrique (CHU de Rouen). Les critères d'inclusion étaient : enfants avec diagnostic de BOPI entre 2009 et 2024, traités ou non par boli de corticoïdes IV. Un sous-groupe d'enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) a été identifié. Les EFR aux âges de 6 et 10 ans ont été recueillies.

Résultats :

57 patients ont été inclus. Nous avons mis en évidence une diminution significative des exacerbations des patients traités par boli de corticoïdes, dès 6 mois ($p < 0.001$), et persistant à 24 mois ($p = 0.02$), ainsi qu'une diminution de la dose de CSI dès 12 mois ($p = 0.03$). Des altérations des fonctions respiratoires ont été notées à 6 et 10 ans sans différence significative entre les groupes « avec DBP » et « sans DBP ».

Conclusion :

Notre cohorte a montré une efficacité rapide et durable des corticoïdes IV dans le traitement de la BOPI. Cependant, chez les patients atteints de DBP comme ceux non atteints, nous avons mis en évidence des anomalies fonctionnelles respiratoires à 6 et 10 ans.