



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SYNTHÈSE N° 3

Bronchites chroniques obstructives de l'enfant : un concept émergent

C. Marguet^{1,*}, H. Petat¹, I. Michelet¹,
M. Lubrano¹, L. Couderc¹

¹Pneumologie, allergologie & CRCM pédiatrique. Département de pédiatrie médicale, Centre hospitalier universitaire de Rouen, EA2656 université de Normandie, UNIRouen, F-7600 Rouen, France

Introduction

La bronchite chronique obstructive en pédiatrie est de diagnostic difficile dans la mesure où la définition fonctionnelle de l'adulte est difficilement applicable, la toux chronique en est le principal symptôme sans être spécifique et les pathologies sifflantes de l'enfant les précèdent ou se chevauchent. Dans les années 1990, les études de la toux montraient une association variable de celle-ci avec la présence d'une hyperréactivité bronchique [1] considérée comme un gold standard de l'asthme, une inflammation cellulaire non spécifique et variable, [2,3] et s'était révélé comme un symptôme associée à l'asthme [4,5]. L'asthme étant la première maladie chronique de l'enfant, un traitement d'épreuve d'asthme en l'absence de diagnostic différentiel évident est proposé face à une toux chronique. D'autre part, le diagnostic de BPCO a émergé à partir des suivis longitudinaux des cohortes pédiatriques, dont le « wheezing » était le symptôme clef [6-14]. Tout ceci conduit à un syndrome mal défini et peut être sous-estimé ou diagnostiqué comme asthme quand les corticoïdes inhalés (CSI) sont efficaces.

Quelle définition de la BPCO chez l'enfant et l'adolescent ?

La BPCO est définie comme une maladie respiratoire chronique associée à une obstruction bronchique permanente, et trois composantes ont été identifiées : les

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.marguet@chu-rouen.fr (C. Marguet).

atteintes des petites voies aériennes, la bronchite chronique et l'emphysème. L'obstruction est incomplètement réversible, et causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés [15].

L'approche fonctionnelle

La définition de l'obstruction est un VEMS/CVF < 0,7 pour GOLD [15] et dans ce contexte, il s'agit d'une pathologie rare en pédiatrie. A l'inverse, la notion de VEMS/CVF au-dessous de la limite inférieure à la normale (Z-score < 1.64 ; z-score < 1.96), non réversible, comme le recommandent l'ATS et l'ERS élargit les possibilités diagnostiques [16]. En effet, si on se rapporte aux valeurs attendues chez l'enfant et l'adolescent, ceux-ci n'ont pas atteint la phase plateau qui survient vers 20-25 ans, et une altération prolongée de ces paramètres devient par conséquent anormale (Fig. 1).

Les études longitudinales ou la preuve de l'obstruction bronchique séquelle des pathologies respiratoires de l'enfant

Les cohortes prospectives néonatales se sont attachées au wheezing comme symptôme singulier. Celles-ci ont étudié particulièrement la période de vie de 0 à 6 ans, et celle très précoce de 0 à 3 ans [17]. Environ 50 % ne présentent aucun épisode de sibilants, plusieurs phénotypes évolutifs ont été rapportés, dont un dénommé « siffleurs transitoires », survenant avant 18 mois et absent après 6 ans [18]. Ces nourrissons ayant une pathologie transitoire avaient paradoxalement des fonctions respiratoires les plus altérées pendant les premiers

mois de vie et un syndrome obstructif persistant à 6 et 10 ans et à l'adolescence [17,19,20]. Le suivi de ces cohortes a montré la réapparition de symptômes à l'âge adulte parmi les asthmatiques et ceux qui avaient une hyperréactivité bronchique, avec une altération des fonctions respiratoires persistante chez des jeunes adultes [11]. L'hyperréactivité bronchique constatée précocement à 1 mois étant un facteur de risque indépendant [21] reflétant la géométrie bronchique et celle à partir d'un an étant prédictive d'un asthme [22]. Par ailleurs, l'atopie a été également identifiée comme un facteur associé à la persistance d'une altération précoce des fonctions respiratoires compliquant l'interprétation [23]. Ceci révélait que certains enfants altéraient précocement et de façon irréversible leurs fonctions respiratoire, et que le constat peut se faire tardivement ou à l'âge adulte à l'occasion de la réapparition de symptômes, sans que le lien soit fait. En effet, la lecture clinique et fonctionnelle de ces cohortes longitudinales montrent que ceux qui gardent des fonctions altérées sont plus souvent symptomatiques, mais ils ne le sont pas tous [13]. Il existe des périodes de rémissions de durée variable et encore insuffisamment étudiées.

Les premières cohortes ont suivi des enfants asthmatiques d'âge scolaire (7-10 ans) jusqu'à la cinquantaine actuellement [12,14]. Les interventions thérapeutiques dans l'enfance étaient très limitées et la corticothérapie inhalée non implantée. Dans un premier temps, il a été démontré que les asthmes sévères avec un VEMS altéré ne récupéraient pas leur fonction respiratoire, développant la notion d'irréversibilité et de remodelage bronchique par la mesure du VEMS/CVF post-beta2, évalué à 7 % environ à 18 ans et à 26 ans, et 5 % aux deux âges, plus souvent chez le garçon [24]. Plus récemment, ces cohortes ont été catégorisées en fonction d'un diagnostic clinique, absence de pathologie obstructive, asthme en rémission, asthme actif, BPCO [7,13,25]. Les deux premiers groupes ont une conservation de leur fonction respiratoire évaluée par le VEMS/CVF, les groupes asthme

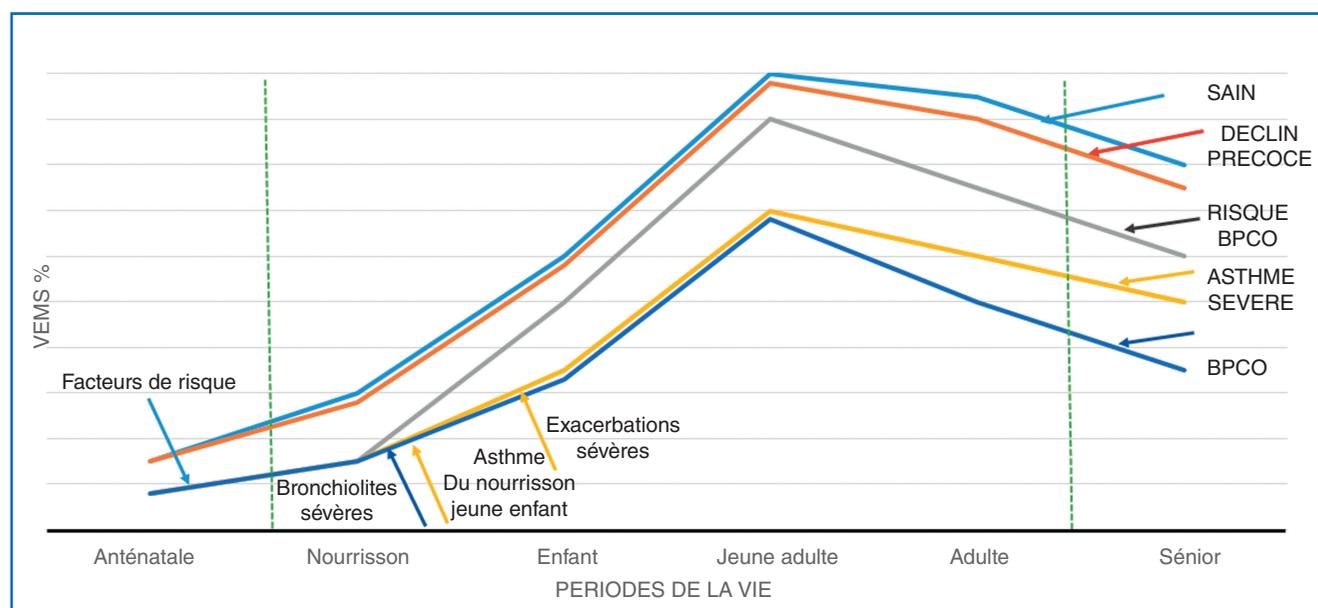


Figure 1. Représentation schématique des trajectoires fonctionnelles respiratoires en fonction des facteurs de risques anténataux et des événements de la jeune enfance d'après [13-15,24]

en rémission et asthme actif une altération de celle-ci, le groupe BPCO ayant une altération précoce la plus sévère (Fig. 1). L'asthme et l'asthme sévère étant un facteur de risque associé identifié. Dans l'étude de Lange et al. [12], parmi ceux qui avaient un VEMS < 80 % avant 40 ans, 26 % développent une BPCO, contre 7 % dans le groupe avec un VEMS > 40 %, confirmant l'impact de préserver le capital respiratoire précocement.

Les résultats du suivi longitudinal d'enfants asthmatiques de 5-12 ans (Étude CAMP) jusqu'à 23 ans avec une mesure ultime de leurs fonctions respiratoires à cet âge ont été récemment publiés [8]. Ces enfants étaient initialement inclus dans une étude thérapeutique randomisée en 3 groupes : CSI vs placebo vs nédocromil. Seuls 25 % de ces jeunes adultes ont une évolution du VEMS régulière et normale, 25 % ont des fonctions normales avec un déclin précoce, et 50 % ont une croissance bronchique diminuée dont la moitié (soit 25 %) avec un déclin précoce. Sur le plan clinique, 11 % de ces jeunes adultes ont un diagnostic de BPCO précoce, et font partie préférentiellement des groupes avec une croissance bronchique ralentie. Ces auteurs avaient montré dans cette même cohorte que tous les enfants n'avaient pas la même évolution fonctionnelle dans les 4 ans, 25 % ayant un déclin précoce, plus fréquent chez les garçons et les plus jeunes, et ceux dont le VEMS post-beta2 était le plus élevé [26]. Cette étude est la première avec une évolution sous traitement, et apporte de nouveaux arguments sur l'impact des pathologies obstructives dans l'enfance, initialement classées comme légère ou modérée, et interroge sur la place très précoce des interventions pour préserver le capital respiratoire et leur efficacité à modifier l'évolution naturelle.

En conclusion, les études de cohortes ont mis en évidence par leur analyse que des enfants ayant des pathologies respiratoires « sifflantes » avec une toux également fréquente, dont des nourrissons asthmatiques transitoires et des réels asthmatiques développent ou ont précocement un tableau de BPCO. Ceci réinterroge sur la définition nosologique choisie pour nommer ces pathologies respiratoires précoces.

La définition clinique de l'adulte n'est pas validée chez l'enfant et l'adolescent

Chez l'adulte on retrouve la notion de toux associée à une expectoration pendant au moins 3 mois de l'année deux années consécutives pour le diagnostic de BPCO. Cette

définition clinique n'a jamais été évaluée chez l'enfant, même si la constatation entre bronchite chronique et altération des fonctions respiratoires a pu être rapportée. À ce jour il n'existe pas de définition pédiatrique universelle de toux chronique [27]. La durée de 4 semaines est la plus souvent retenue, et la récurrence mal précisée. Récemment, une étude phénotypique a identifié un groupe d'enfant qui toussait en dehors des épisodes de rhumes. La question est pertinente, mais cette même étude montrait que le groupe était hétérogène et non reproductible dans d'autres cohortes, en particulier à cause de l'association avec des sifflements dans au moins un quart des cas [28]. De plus, les étiologies sont variables et ont leur signes spécifiques, apparaissant et devenant chroniques au long de l'évolution et en fonction de la sévérité de celle-ci.

Une pathologie acquise ou conséquence d'anomalies du développement

Le terme de séquelles de virose est fréquemment utilisé pour interpréter des syndromes obstructifs persistants et qui ne sont pas de l'asthme. Ce terme s'avère assez peu précis sur le plan nosologique. Les pathologies suivantes sont effectivement post virales : les bronchiolites oblitérantes, certaines dilatations des bronches, les hyperréactivités bronchiques révélée ou transitoire, et peut être le syndrome de Swyer-James-McLeodS petit poumon hypovasculaire avec des zones de trappage voire emphysème.

On peut donc définir trois groupes de bronchite chronique obstructive devant une toux [29,30], les maladies congénitales génétiques, les pathologies acquises (Tableau 1), les maladies du développement pulmonaire.

Les bronchopathies obstructives chroniques génétiques

La mucoviscidose et les maladies respiratoires liées au CFTR et autres canaux ioniques (eNaC) est une bronchopathie chronique obstructive autosomique récessive avec une toux productive associée à l'atteinte d'autres organes dans la forme classique. Les infections virales et surtout bactériennes sont à l'origine des exacerbations, et de la gravité de la maladie. Les bactéries ont la particularité d'être des

Tableau 1. Classification de causes identifiées de BPCO en pédiatrie

GÉNÉTIQUES	ACQUIS	DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE
Mucoviscidose (CFTR) Dyskinésie ciliaire primitive Maladie des canaux ENaC	Infections respiratoires virales récurrentes (asthme du nourrisson) Bronchiolite oblitérante (virale, hémopathies) Dilatation des bronches non génétiques	Prématurité : • Bronchodysplasie du prématuré Malformations du système respiratoire : • Atrésie œsophage avec fistule • Hernie diaphragmatique • Retour veineux pulmonaire anormal Cardiopathies : • Congénitale complexe • Avec shunt G/D

germes d'environnement opportuniste, multi-résistants ou le devenant ; *pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus aureus* sont les plus prévalents. Elle fait l'objet de recommandations de prise en charge spécifique au sein d'une filière de soins maladie rare monothématique. C'est une étiologie à rechercher systématiquement devant une toux chronique avec bronchorrhée ou diarrhée chronique, ou devant des dilatations des bronches. Le diagnostic repose sur le test de la sueur (chlorurométrie) et la génétique. En effet, il existe des mutations associées à des expressions cliniques modérées ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Le déclin des fonctions respiratoires est inégalement, progressif et variable selon les patients [31,32].

Les dyskinésies ciliaires primitives s'expriment également par une toux chronique productive, des dilatations des bronches et une polypose nasale et otitique. Il existe fréquemment une malformation cardiaque associée. Son dépistage se fait sur le NO nasal, le diagnostic sur un recueil des cils, une étude de leur mobilité et une analyse morphologique en microscopie électronique. Le diagnostic génétique est complexe, et se fait au cas par cas. D'expression variable, le diagnostic peut se faire à tout âge. Sa prise en charge est mal codifiée, calquée sur celle de la mucoviscidose, avec une attention particulière aux surinfections bactériennes, dont *pseudomonas aeruginosa*. Le déclin du VEMS et de la CVF est régulier avec une atteinte obstructive franche à l'âge adulte et indépendamment de la prise en charge précoce [33].

Les pathologies acquises

Les infections respiratoires précoces récurrentes

La récurrence est définie par au moins trois épisodes sur deux ans, et définit par la même l'asthme du nourrisson, entité qui se révèle un syndrome avec plusieurs phénotypes évolutifs et de gravité [34]. Cette définition a l'avantage de reconnaître la survenue d'une pathologie chronique et de parler d'exacerbations au-delà. La fréquence est élevée. Dans la cohorte néonatale de Paris, 21,6 % ont sifflé au moins une fois à 12 mois, et 7 % ont des épisodes récurrents fréquents, marqueur de sévérité et de recours aux hospitalisations 5 à 6 fois plus fréquent que l'adulte [35,36]. Ces infections sont essentiellement virales et tous les virus respiratoires, VRS, rhinovirus/enterovirus, métapneumovirus, parainfluenzae, adenovirus, coronavirus sont mis en cause, le VRS reste le virus le plus agressif au regard de sa responsabilité dans les hospitalisations. Si on reprend les cohortes, le nombre d'exacerbations (donc d'infections virales) chez l'enfant apparaît comme un facteur de gravité clinique et de risque pertinent d'altération persistante des fonctions respiratoires [9,13] et ont effectivement une atteinte précoce des petites voies aériennes plus importante [37]. Les pneumonies précoces sont également des facteurs possibles d'obstruction bronchique persistante [38]. Dans une étude finlandaise, 21 % de ceux qui avaient eu une bronchiolite et 9 % de ceux après une pneumonie avaient un syndrome obstructif persistant à 29 ans [39]. Dans les formes sévères, outre d'assurer l'absence de diagnostic différentiel en particulier malformatif, la recherche par dosage pondéral d'un déficit

humoral en IgG, IgA, IgM est systématique, car c'est un facteur favorisant 'infections récurrentes. Les études, déjà anciennes, avaient montré qu'il existait un facteur de prédisposition anténatale probable mise en évidence par un syndrome obstructif fonctionnel précédant la survenue de la première bronchiolite. Les autres facteurs favorisant sont discutés après.

Dans ce cadre, deux grandes présentations cliniques sont observées dans notre expérience : La première est une évolution transitoirement favorable, avec parfois une période de transition plus ou moins longue. Les symptômes réapparaissent à type d'essoufflement à l'effort, de fatigue, de baisse de qualité de sommeil. La toux n'est pas au premier plan ou absente, l'auscultation retrouve une diminution du murmure vésiculaire, et l'altération des fonctions respiratoires est marquée. La réponse à un traitement par CSI et bronchodilatateurs est partielle ou absente. Un exemple est donné dans la **figure 2**. La seconde présentation, est celle de toux chronique, souvent par épisodes récurrents, avec troubles du sommeil. Dans une population de 61 enfants, âgés de 4 à 8 ans, la réponse au traitement par CSI et bronchodilatateurs était partielle ou absente (**Tableau 2**). Les fonctions respiratoires sont (encore) normales ou limitées à une atteinte des petites voies aériennes. Il existe une inflammation cellulaire. L'azithromycine avait montré une efficacité clinique dans 80 % des cas à 12 mois (**Fig. 3**). L'analyse plus fine de cette population montre une hétérogénéité dans leur présentation clinique (certains sifflent encore), et lésionnelle (atélectasie chronique), et inflammatoire. Ces jeunes enfants cependant ont toutes les caractéristiques de prédisposition à une BPCO débutante ou future, correspondant au phénotype d'asthme non atopique sévère [40].

Les bronchiolites oblitérantes post-virales

Diagnostic clinique, elles se traduisent par une atteinte des petites voies aériennes suffisamment conséquentes pour provoquer des symptômes quotidiens associant polypnée, détresse respiratoire, sibilants, toux et altération état général. Les lésions au TDM sont les plages de verre dépoli, les lésions distales bronchiolaires, l'épaississement bronchique, des zones de trappage. Celles-ci sont variables et inconstantes. Le point de départ est une infection virale, et les nourrissons sont les plus vulnérables. A moyen terme, ces patients gardent une altération de leur fonction respiratoire avec un syndrome obstructif sur les petites voies aériennes, une distension thoracique parfois importante, des anomalies de ventilation sans anomalies de perfusion, et une réponse aux beta-2 variable [41,42]. Certains restent symptomatiques et entrent dans la définition de la BPCO de l'adulte avec une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique. D'autres étiologies de bronchiolite oblitérante sont décrites : toxiques en particulier dans le cadre des prises en charges héματο-oncologiques.

Les dilatations des bronches non liées au CFTR

Elles se révèlent souvent après une infection sévère qui ne guérit pas : persistance d'une toux chronique, productive, pouvant s'accompagner de pics fébriles inexplicables, et de symptômes variables. Le propos n'est pas d'énumérer toutes

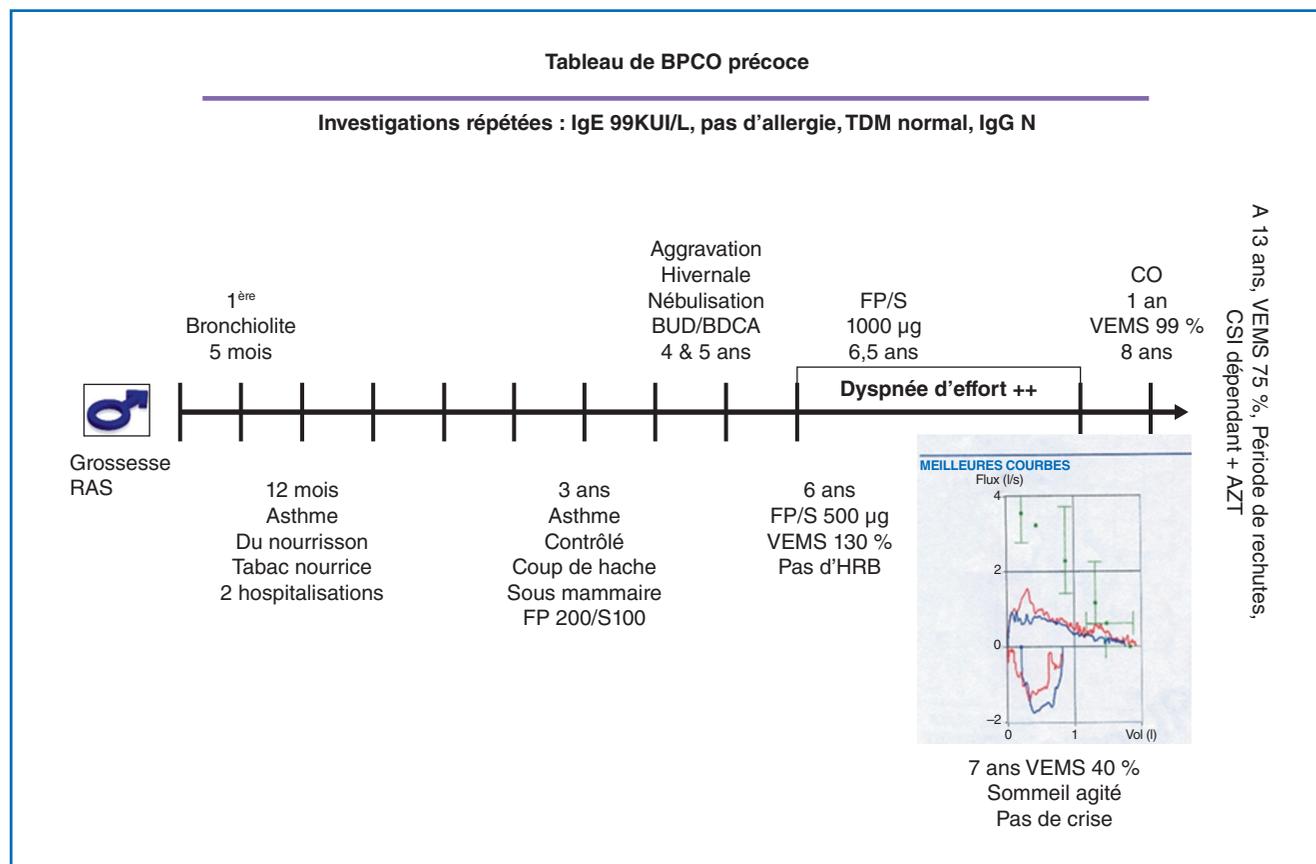


Figure 2. Cas clinique d'un enfant ayant eu des bronchiolites, puis un asthme du nourrisson sévère, contrôlé, avec apparition progressive d'une fatigue inexplicable et d'une dyspnée d'effort sans aucun autre symptôme. Découverte d'un syndrome obstructif sévère, avec recours à une corticothérapie orale progressivement efficace. Traité actuellement par azithromycine, ipratropium, CSI dépendant. CSI : corticothérapie inhalée, AZT : azithromycine.

les causes. Comme pour les infections virales récurrentes une pathologie associée favorisante doit être recherchée, en particulier un déficit humoral en Immunoglobulines IgG, IgA, IgM. Les études fonctionnelles à moyen terme chez l'enfant sont rares, mais sont en faveur de la survenue possible d'un syndrome obstructif bronchique fixé [43].

Les pathologies du développement pulmonaire Prématurité et bronchodysplasie

Il est acquis que la prématurité est une cause interrompant le développement pulmonaire et s'accompagne de séquelles fonctionnelles respiratoires. La bronchodysplasie, définie par une oxygénodépendance de plus de 28 jours et jusqu'à 36SA chez le grand prématuré. La gravité est évaluée selon les besoins en oxygène, et paradoxalement peu sur la symptomatologie. Le poumon du prématuré se caractérise par une diminution de la surface d'échange avec un défaut d'alvéolisation, une diminution du calibre bronchique, et une compliance thoracique augmentée. La bronchodysplasie a changé de forme depuis les prises en charges anténatales par une corticothérapie administrée à la mère pour favoriser la maturation pulmonaire et l'administration du surfactant à la naissance (débutée dès 1992) et une large utilisation

de la VNI. Ainsi, les premières descriptions associaient fibrose, lésions vasculaires et remodelage bronchique, avec des lésions d'emphysème persistantes. Ce tableau fixé peut évoluer vers une BPCO très précoce. Les formes actuelles, parfois très sévères, retrouvent un défaut du développement alvéolaire, de la microvascularisation et peu d'atteinte du développement bronchique. La survenue de cette complication est favorisée par un retard de croissance intra-utérine, les agressions périnatales : chorioamniotite, persistance d'un canal artériel favorisant une augmentation du débit pulmonaire, entérocolite, ventilation invasive, maladie des membranes hyalines sévère [33,44]. Il existerait une susceptibilité génétique à développer cette complication, avec la persistance d'un stress oxydatif et un vieillissement pulmonaire précoce identifiée par un raccourcissement des télomères [45]. Mais les causes sont évidemment multifactorielles pour ces prématurés. L'évolution montre qu'ils sont plus souvent hospitalisés pour problèmes respiratoires (25 %) que les nouveau-nés à terme, et présentent des infections virales récurrentes. La persistance d'un syndrome obstructif marqué (VEMS/CVF ; z score < 1,64) est constatée chez 13 % et une diminution du DEM25-75 % chez 18 % des grands prématurés (24-32SA), et atteint 23 % et 18 % pour un z-score < 1,96, soulignant l'atteinte des petites voies aériennes [45,46]. Les altérations des fonctions respiratoires sont plus

Tableau 2. Caractéristiques de 61 patients touseurs chroniques résistant au CSI et ayant reçu de l'azithromycine (données personnelles)

Âge à l'introduction (années) :	5 [4-8]
Âge au diagnostic (mois) :	17,1 [1-23,25]
Sexe Ratio :	2,1
Prématurité: n (%)	12 (19)
Otitites moyennes aiguës répétées : n (%)	17 (28)
RGO : n (%)	7 (11)
Atopie : n (%)	28 (46)
Phénotype « tousseur » : n (%)	46 (75)
Phénotype « tousseur + siffleur » : n (%)	14 (23)
Phénotype « siffleur seul » : n (%)	1 (2)
Non contrôlés : n (%)	61 (100)
Nombre exacerbation(s) (/patient/an) :	4,04
Nombre hospitalisation(s) (/patient/an) :	1,32
Corticoïdes inhalés (médiane, µg/j) :	1 000 [500-1 000]
Corticoïdes oraux (nombre de cures/semestre) :	1 [0-6]
LBA (n = 42) :	
Cellularité totale (G/l) :	0,89 [0,5175-2]
Profil cellulaire normal : n (%)	14 (33)
Profil macrophagique : n (%)	8 (19)
Profil neutrophilique : n (%)	20 (48)
TDM thoracique (n = 56)	
normal :	14 (25)
atteinte bronchiolaire :	28 (50)
atélectasie (s) :	14 (25)

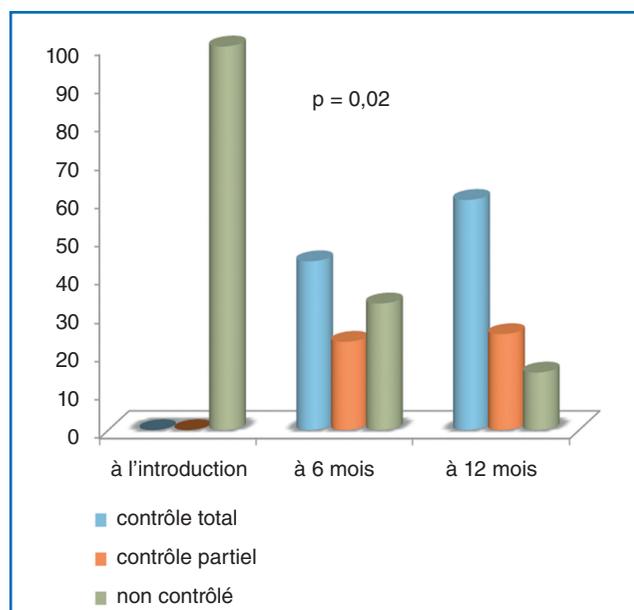


Figure 3. Efficacité de l'azithromycine en alternance chez 61 enfants touseurs chroniques (toux non productive). Une amélioration complète ou significative (partielle) est obtenue dans 2/3 des cas.

marquées chez les bronchodysplasiques [47], et persistent à l'âge adulte pour les plus grands prématurés [48]. Aux altérations fonctionnelles s'ajoutent les lésions qui sont par ordre décroissant : les opacités linéaires ou triangulaires sous pleurales, soient distales, les aspects en mosaïque et les zones de trappage (hypoperfusion), les bronchiectasies par traction [49]. L'épaississement bronchique, marqueur d'inflammation persistante n'était présente que chez 5 % de ces patients.

Les anomalies de la croissance pulmonaires liées à des causes malformatives

Certaines ont été argumentées sur le plan fonctionnelle, telles atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-œsophagienne (1/3 000 naissances), hernie diaphragmatique (1-5/10 000 naissances), retour veineux pulmonaires anormaux sont des maladies rares. Toutes peuvent se compliquer d'un syndrome obstructif persistant [50-52]. L'atrésie de l'œsophage avec fistule est associée à une trachéomalacie quasi constante, de sévérité variable. Dans une étude cas témoins [51], les anomalies des fonctions respiratoires à moyen terme sont retrouvées dans la moitié des cas, avec soit un syndrome restrictif ou obstructif avec une atteinte associée des petites voies aériennes. On retrouve les facteurs associés comme les infections, une hyperréactivité bronchique dans presque la moitié des cas et l'asthme apparaît plus fréquent que dans la population générale.

Les cardiopathies congénitales complexes, avec shunt Gauche-Droit

Elles sont associées à plus d'infections virales, les communications auriculaires sont associées à plus de symptômes

(ce qui avait été montré dans la BPCO avec la persistance d'un foramen ovale). Paradoxalement, ces enfants ont une comorbidité respiratoire et les fonctions respiratoires peu étudiées. Une large étude chez l'adulte [53] montre une évolution vers des syndromes restrictifs, présent dans 47 % des cas, sévère dans 30 %. L'atteinte sévère rapportée des débits (VEMS% = 57 % n'éliminent pas des formes combinées. Les mécanismes sont mal définis, mais il existe une altération des bronches initiales soient par compression extrinsèque, soit intrinsèques, par des mécanismes d'hyperdébit pulmonaires au niveau des capillaires favorisant une hyperréactivité bronchique.

Les facteurs associés à une modification de la croissance pulmonaire, favorisant la morbidité respiratoire (Tableau 3)

Les effets des événements des périodes anténatales et néonatales sur le devenir respiratoire chez l'enfant et à l'âge adulte sont de mieux en mieux argumentés.

Dans une étude de 24,938 enfants de 24 cohortes de nouveau-nés, Les CVF, VEMS et DEM_{75%} ont été analysés à un âge moyen de 8,5 ans en fonction du terme de naissance, du poids et de la taille de naissance (rapportés au terme), et de la croissance pondérale pendant les deux premières années [54]. La prématurité est associée à une diminution de ces trois paramètres en accord avec l'atteinte de la croissance et une réduction du calibre bronchique, qui se retrouve également à l'âge adulte. Le petit poids de naissance est également associé à une réduction du calibre bronchique mais uniquement après 32 SA. À l'opposé, un plus gros poids de naissance est associé à un VEMS plus bas et à une CVF plus grande en accord avec un mécanisme de dysanapsis, soit un décalage entre une croissance pulmonaire plus rapide que celle bronchique. L'atteinte des petites bronches (reflétée par le DEM_{75%}) est également associée à un plus gros poids, uniquement chez les nouveau-nés à terme, suggérant un mécanisme différent. Celui-ci pourrait se rapporter aux hypothèses liées à l'adiposité et l'inflammation associée.

Tableau 3. Les facteurs associés à une modification précoce des débits bronchiques

- La prématurité
- Le petit poids de naissance (terme > 32 SA)
- Un gros poids de naissance ou une croissance pondérale excessive précoce
- Un tabagisme maternel pendant la grossesse
- La pollution atmosphérique (NO₂, PM 2.5, PM10, SO₂, hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- Les antibiotiques, paracétamol
- L'obésité maternelle
- La diététique maternelle : carence en acides gras poly-insaturés, vit D, vit E
- L'altération du microbiome digestif, respiratoire (?)

Cette étude confirme que la prématurité, le petit poids de naissance chez le nouveau-né à terme et une croissance pondérale excessive précoce [55] marquée sont des facteurs de risque associé à la survenue de sifflement pendant l'enfance. L'atteinte précoce des petites bronches apparaît comme le facteur de risque physiopathologique le plus important, rappelant que la majorité des maladies bronchiques obstructives chez l'enfant sont des atteintes des petites voies aériennes.

Le tabagisme pendant la grossesse et ses effets in utero

Le tabagisme préférentiellement lors du premier trimestre est un facteur bien étudié [56,57]. Il existe un effet direct sur la croissance pulmonaire de la nicotine, avec une réduction du volume pulmonaire, moins d'alvéoles mais plus large et une raréfaction de la vascularisation. Il existe également un effet indirect en favorisant un petit poids de naissance. Les effets sont précoces avec une réduction des débits et des volumes, qui persistent à l'âge de 7 ans et à l'adolescence [58].

La pollution atmosphérique

Une revue récente fait le point sur les principales études qui concordent pour la plupart pour constater une association avec une altération des débits et volume respiratoires, et l'augmentation des symptômes respiratoires, ce de façon très précoce dès l'âge de 5 semaines, le nourrisson et la petite enfance, indépendamment du tabagisme pendant la grossesse. Le NO₂, les PM_{2,5} et PM₁₀, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le SO₂ ont été étudiés. Les polluants agissent par leur passage systémique via l'alvéole et l'endothélium. Ces résultats ne sont que les prémices d'une approche qui nécessite des études complémentaires, au regard des difficultés méthodologiques complexes de ces études qui limitent leur comparaison entre elles : mesure à la maison, distance des zones polluées, mesure de la pollution atmosphérique, différence entre pollution pré et postnatale et facteurs de comorbidités. La pollution est un facteur associé à la prématurité et à un petit poids de naissance, eux-mêmes facteurs associés à des modifications de la croissance pulmonaire [59]. On peut également citer, les antibiotiques, le paracétamol.

Les hypothèses mécanistiques [60] de ces agressions toxiques sont chez la mère, une augmentation du stress oxydatif, une perturbation des fonctions placentaires, immunologique et nutritionnelle et un effet direct de ces nanoparticules. Ceci provoquerait chez certains fœtus, un petit poids de naissance, des perturbations immunitaires, une action directe sur la croissance bronchique majorant la morbidité respiratoire. Une des autres hypothèses sont les modifications épigénétiques provoquées par ces conditions environnementales, via les miRNA. En effet, les études génomiques ont modélisé le contrôle génétique par exemple des fonctions respiratoires [61], où l'on retrouve les gènes de la matrice extracellulaire qui jouent également un rôle dans le développement pulmonaire [62,63]. D'autres facteurs

influençant le devenir respiratoire comme l'obésité maternelle, la croissance pondérale excessive des nouveau-nés, nourrissons, [55] dont une hypothèse serait le rôle inflammatoire de l'adiponectine ; la diététique maternelle (carences en acides gras polyinsaturés, vit D, Vit E), ou le microbiome digestif ou respiratoire [60].

Cependant, cette prédisposition à une altération des fonctions respiratoires et une augmentation de la morbidité clinique respiratoire n'est pas spécifique à une évolution vers la BPCO, la majeure partie de ces études ayant préférentiellement étudié l'asthme ou le wheezing. Le chevauchement ou l'apparition successive d'asthme et de tableau évocateur de BPCO rend difficile le diagnostic chez l'enfant et l'adolescent.

Proposition d'une démarche diagnostique de la BPCO de l'enfant et de l'adolescent

Les progrès dans l'asthme de l'enfant et l'amélioration des connaissances physiopathologiques permettent une approche diagnostique de la BPCO de l'enfant et de l'adolescent. Les antécédents et la réponse au traitement de l'asthme sont primordiaux dans le raisonnement, et doivent être cherchés à l'âge adulte. Cette approche suit un raisonnement similaire à celui de la toux chronique [64]. Cette démarche est proposée dans la figure 4.

L'approche thérapeutique est plus complexe. Il n'existe aucune recommandation et les traitements étudiés chez l'adulte ne l'ont pas été chez l'enfant. Il s'agit de maladies

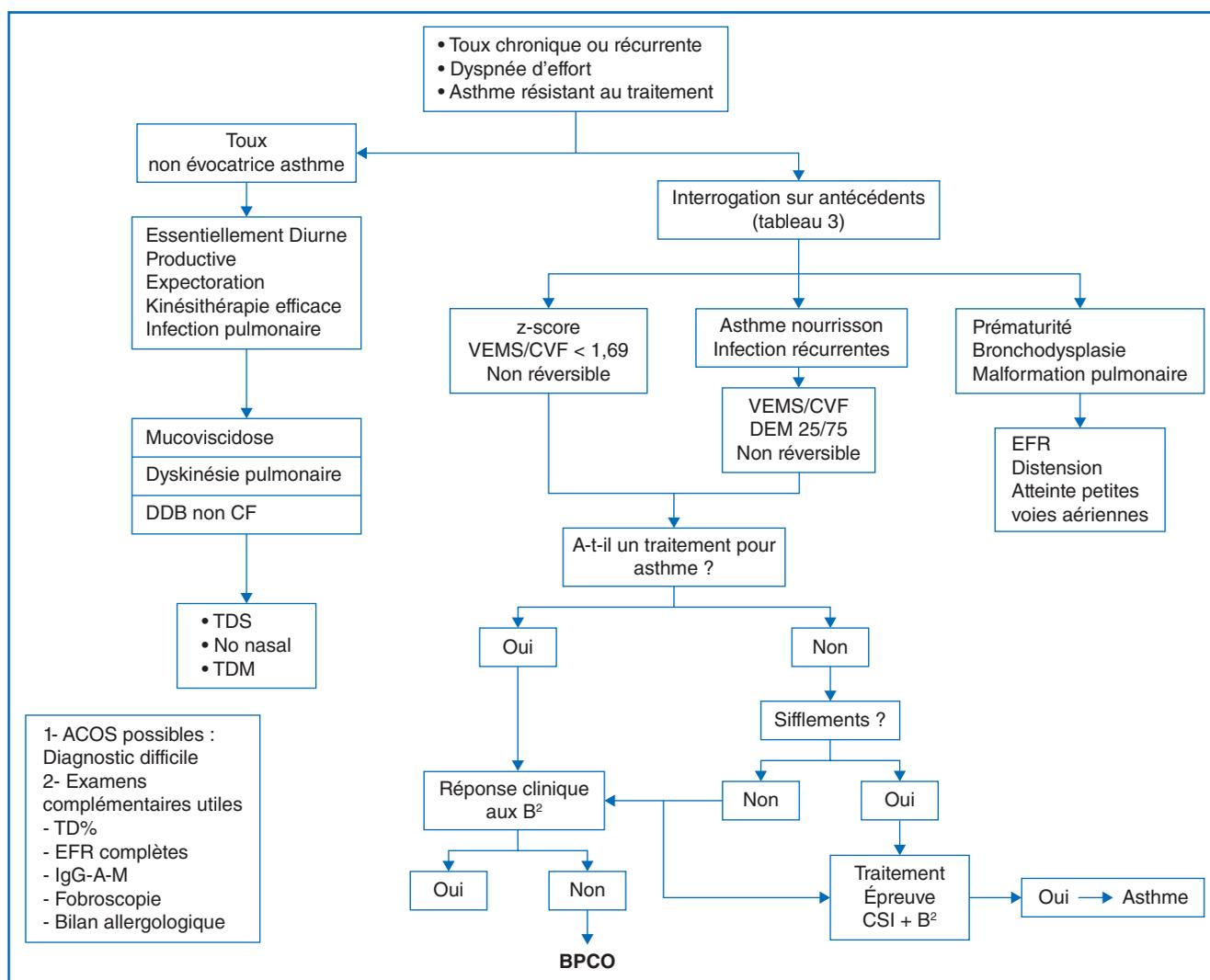


Figure 4. Proposition d'arbre diagnostique d'une BPCO chez l'enfant et l'adolescent.

orphelines. La mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive ont fait l'objet de recommandations ou de revue d'experts. Une étude a montré un bénéfice de l'ipratropium chez des enfants ayant une obstruction bronchique post bronchiolite oblitérante [65]. L'azithromycine est (trop) largement utilisée sans étude randomisée.

Conclusion

Il est maintenant bien établi que les pathologies bronchiques précoces de l'enfant sont une étiologie des BPCO du jeune adulte, hors tabac. Les tableaux de bronchite chronique obstructive existent chez l'enfant, la prévalence est mal connue, les étiologies étant multiples et le diagnostic souvent non fait. La problématique reste la définition clinique et/ou fonctionnelle. Celle-ci est d'autant plus complexe que les facteurs de risque initiaux sont communs à l'asthme et à une future BPCO, et que l'asthme sévère peut également évoluer vers une BPCO.

Liens d'intérêts

- C. Marguet : non transmis.
- H. Petat : non transmis.
- I. Michelet : non transmis.
- M. Lubrano : non transmis.
- L. Couderc : non transmis.

Références

- [1] Chang, A.B., et al. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1935-9.
- [2] Marguet, C., et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
- [3] Fitch, P.S., et al. Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000;16:1109-14.
- [4] Clough, J.B. and S.T. Holgate. Episodes of respiratory morbidity in children with cough and wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:48-53.
- [5] Powell, C.V. and R.A. Primhak. Stability of respiratory symptoms in unlabelled wheezy illness and nocturnal cough. *Arch Dis Child* 1996;75:385-91.
- [6] Sears, M.R. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:411-3.
- [7] Tagiyeva, N., et al. Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis. A 50-Year Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:23-30.
- [8] McGeachie, M.J., et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
- [9] Duijts, L., et al. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence. *Eur Respir J* 2016;47:510-9.
- [10] Stern, D.A., et al. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
- [11] Stern, D.A., et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
- [12] Lange, P., et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
- [13] Phelan, P.D., C.F. Robertson, and A. Olinsky. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
- [14] Tai, A., et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014;69:805-10.
- [15] Postma, D.S., A. Bush, and M. van den Berge. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
- [16] Quanjer, P.H., et al. Implications of adopting the Global Lung Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J* 2013;42:1046-54.
- [17] Martinez, F.D., et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- [18] Savenije, O.E., et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1505-12 e14.
- [19] Bisgaard, H., S.M. Jensen, and K. Bonnelykke. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1183-9.
- [20] Morgan, W.J., et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
- [21] Turner, S.W., et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:921-7.
- [22] Cox, D.W., et al. Longitudinal assessment of airway responsiveness from 1 month to 18 years in the PIAF birth cohort. *Eur Respir J* 2015;46:1654-61.
- [23] Lodrup Carlsen, K.C., et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:917-923 e7.
- [24] Rasmussen, F., et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-8.
- [25] Tai, A. Childhood asthma and chronic obstructive pulmonary disease: outcomes until the age of 50. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:169-74.
- [26] Covar, R.A., et al. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:234-41.
- [27] Chang, A.B., et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.025> [in press]
- [28] Spycher, B.D., M. Silverman, and C.E. Kuehni. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1130-41.
- [29] Seear, M. and D. Wensley. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? *Eur Respir J*, 1997;10:342-5.
- [30] Marchant, J.M., et al. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax* 2006;61:694-8.
- [31] Keating, C., et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros* 2017;16:78-84.

- [32] Vandenbranden, S.L., et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:135-43.
- [33] Marthin, J.K., et al. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1262-8.
- [34] allergologie, H.S.p.d.p.e. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. www.sp2a.fr, 2009.
- [35] Clarisse, B., et al. Bronchial obstructive phenotypes in the first year of life among Paris birth cohort infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:126-33.
- [36] Delmas, M.C., et al. Les hospitalisations pour asthme chez l'enfant en France, 2002-2010. *Arch Pediatr*, 2013;20:739-47.
- [37] Sonnappa, S., et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:519-26 e1-7.
- [38] Chan, J.Y., et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015;135:607-16.
- [39] Backman, K., et al. Irreversible airway obstruction in adulthood after bronchiolitis in infancy: evidence from a 30-year follow-up study. *Respir Med* 2014;108:218-23.
- [40] Just, J., et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J* 2012;40:55-60.
- [41] Tomikawa, S.O., et al. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:128.
- [42] Rosewich, M., J. Eckrich, and S. Zielen. Long-term lung function in postinfectious bronchiolitis obliterans. *Thorax* 2015;70:792.
- [43] Bastardo, C.M., et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function. *Thorax* 2009;64:246-51.
- [44] Aukland, S.M., et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1012-8.
- [45] Hadchouel, A., et al. Salivary Telomere Length and Lung Function in Adolescents Born Very Preterm: A Prospective Multicenter Study. *PLoS One* 2015;10:e0136123.
- [46] Fawke, J., et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:237-45.
- [47] Kotecha, S.J., et al. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012;67:54-61.
- [48] Gibson, A.M., et al. Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:987-94.
- [49] Mahut, B., et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F459-64.
- [50] Spoel, M., et al. Lung function in young adults with congenital diaphragmatic hernia; a longitudinal evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:130-7.
- [51] Pedersen, R.N., et al. Long-term pulmonary function in esophageal atresia-A case-control study. *Pediatr Pulmonol* 2013;52:98-106.
- [52] Delacourt, C., et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One* 2007;2:e1180.
- [53] Alonso-Gonzalez, R., et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013;127:882-90.
- [54] den Dekker, H.T., et al. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study. *Chest* 2015;148:607-17.
- [55] Duijts, L. Growing large and fast: is infant growth relevant for the early origins of childhood asthma? *Thorax*, 2016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209061. [Epub ahead of print]
- [56] Duijts, L., et al. Maternal smoking in prenatal and early postnatal life and the risk of respiratory tract infections in infancy. The Generation R study. *Eur J Epidemiol* 2008;23:547-55.
- [57] Zacharasiewicz, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Res* 2016;2.
- [58] Hollams, E.M., et al. Persistent effects of maternal smoking during pregnancy on lung function and asthma in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:401-7.
- [59] Korten, I., K. Ramsey, and P. Latzin. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev* 2017;21:38-46.
- [60] Carraro, S., et al. Early-life origins of chronic respiratory diseases: understanding and promoting healthy ageing. *Eur Respir J* 2014;44:1682-96.
- [61] Kreiner-Moller, E., H. Bisgaard, and K. Bonnelykke. Prenatal and postnatal genetic influence on lung function development. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1036-42 e15.
- [62] Obeidat, M., et al. Molecular mechanisms underlying variations in lung function: a systems genetics analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:782-95.
- [63] Gharib, S.A., et al. Integrative pathway genomics of lung function and airflow obstruction. *Hum Mol Genet* 2015;24:6836-48.
- [64] Yilmaz, O., et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. *Chest* 2014;145:1279-85.
- [65] Teixeira, M.F., et al. Acute bronchodilator responsiveness to tiotropium in postinfectious bronchiolitis obliterans in children. *Chest* 2013;144:974-80.