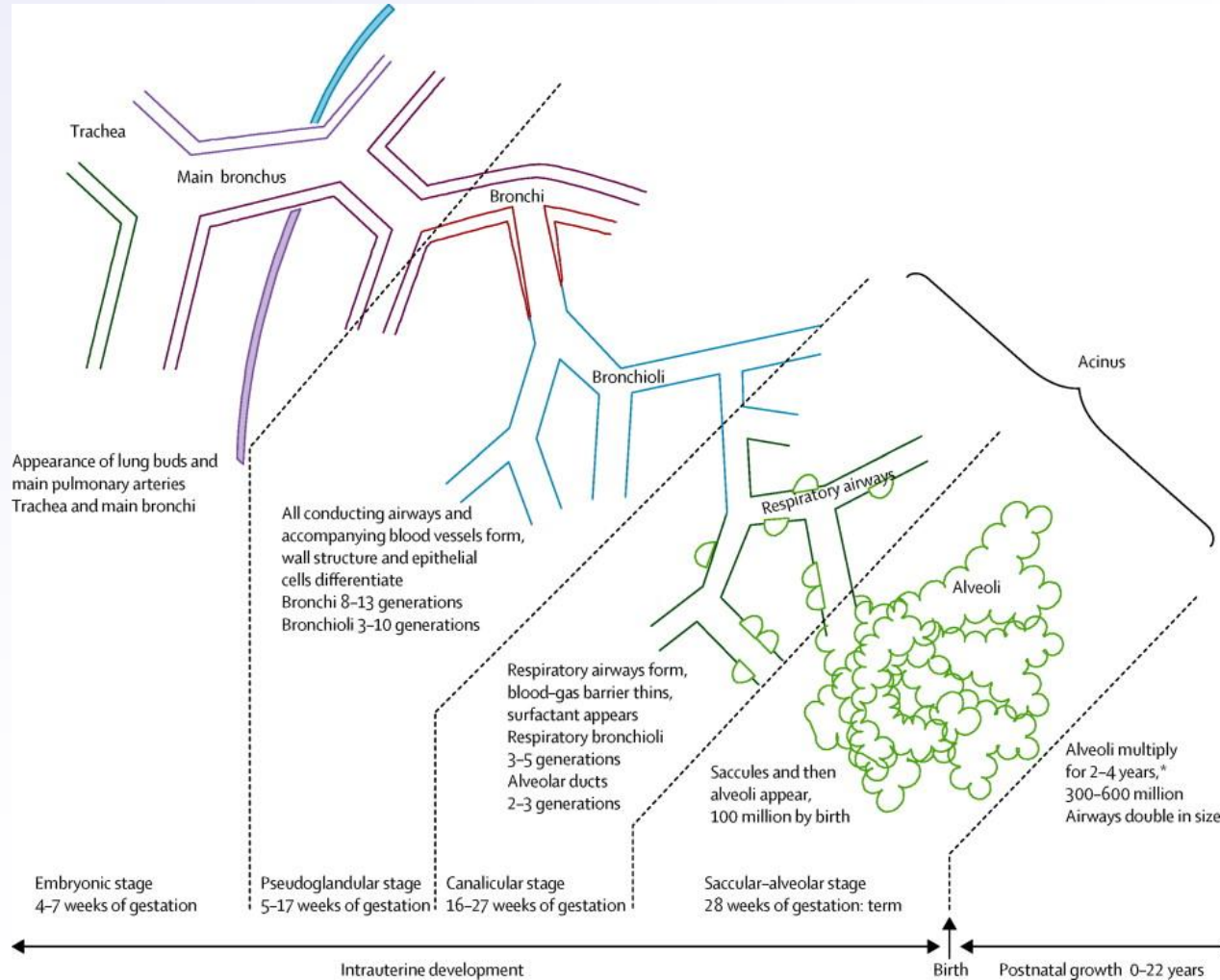


Effet des agressions (virales ou iatrogènes) sur la croissance pulmonaire

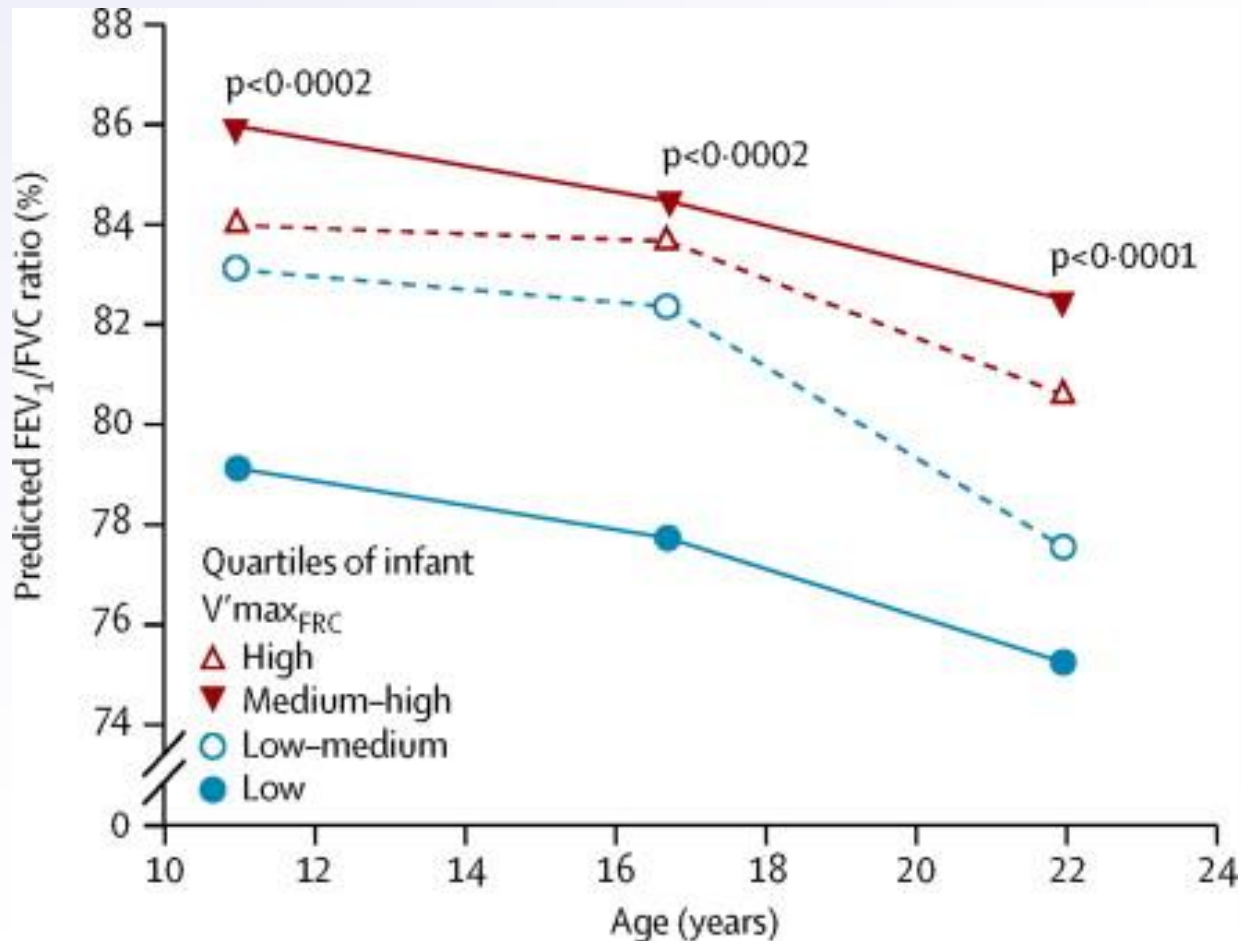
Ralph Epaud

Centre de Référence des
Maladies Respiratoires Rares
CHIC

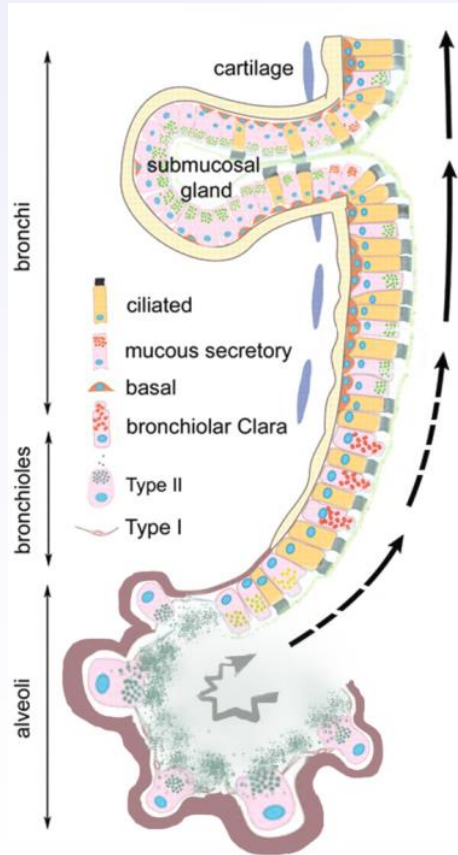
Effet des agressions sur la croissance pulmonaire



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire



Virus et Bactéries

Oxygène et ventilation

Chimiothérapie et radiothérapie

Pollution

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « sévère »

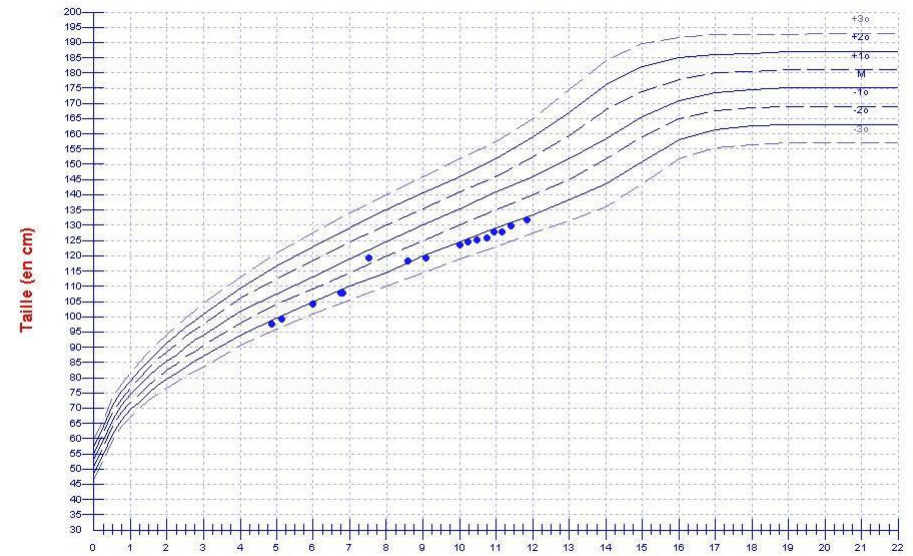
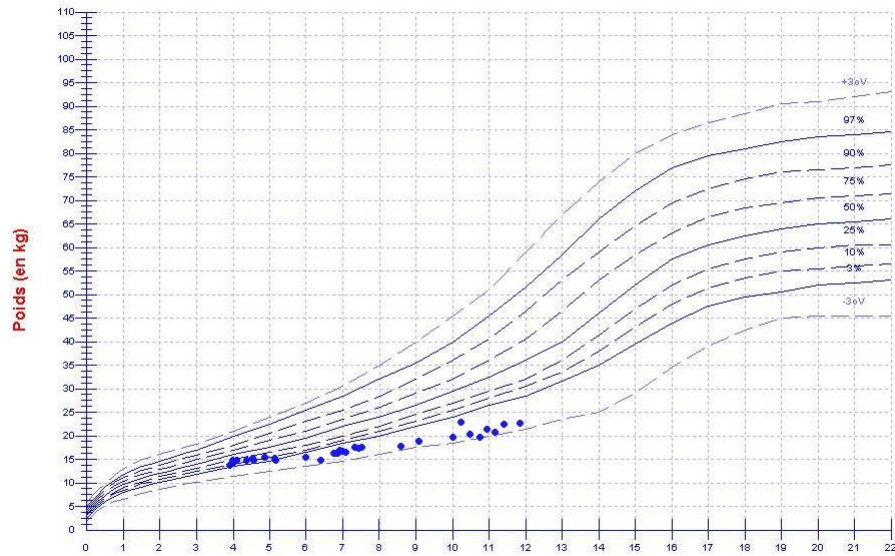
Noor

- Naissance à 34 SA PN= 2.18 Kg TN 45cm (75e p)
PC 32.5cm, grossesse gémellaire bichoriale bi-amniotique.
- Période néonatale simple
- Bronchiolite avec hypoxémie réfractaire à VRS à 3 semaines de vie
- Ventilation prolongé avec AREC, VHF etc...
- Trachéotomie jusqu'à l'âge de 4 ans
- Multiples hospitalisations pour décompensations respiratoires.
- Bolus mensuels de Solumédrol de septembre 2012 à juin 2013.
- NEDC par gastrostomie jusqu'à 6 ans.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

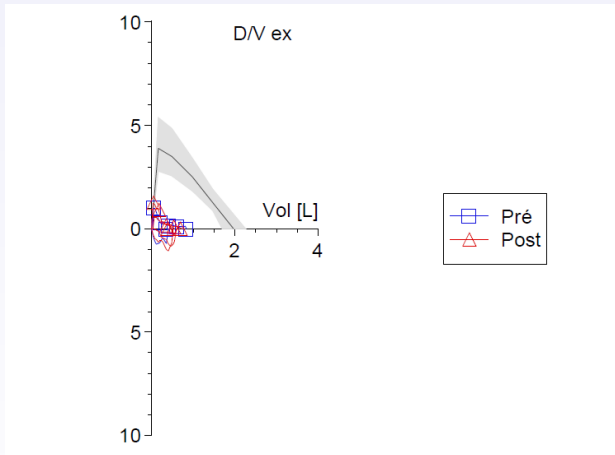
Virus et bactérie « aiguë »

Noor



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « aiguë »



	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post
Date test		02.10.17		02.10.17		
Heure test		11:24		11:47		
Substance				Salbutamol		
CVI	2.04	0.69	34			
CV EX	2.04	0.99	49			
CV	2.04	0.99	49			
CI	1.41	0.76	54			
VRE	0.64	0.23	36			
VT	0.36	0.38	106			
CRFpl	1.33	4.47	336			
VR	0.69	4.24	612			
CPT	2.75	5.23	190			
VR%CPT	25.84	81.10	314			
CVF	1.96	0.82	42	0.70	36	-15
VEMS	1.65	0.35	21	0.39	24	13
VEMS%CV	85.23	42.29	50	55.94	66	32
VEMS%CF	85.23	42.29	50	55.94	66	32
DPE	3.86	1.02	26	1.26	33	23
DEM75	3.50	0.29	8	0.90	26	212
DEM50	2.47	0.16	6	0.13	5	-17
DEM 25	1.26	«0.09	7	«0.09	7	-5
DEMM 25/75	2.13	0.16	7	0.19	9	25
VEM 6				0.70		
VIMS				0.51		
SR AW	0.53	7.38	1384			
RAW	0.40	1.58	395			
SG AW		0.14				

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « aiguë »

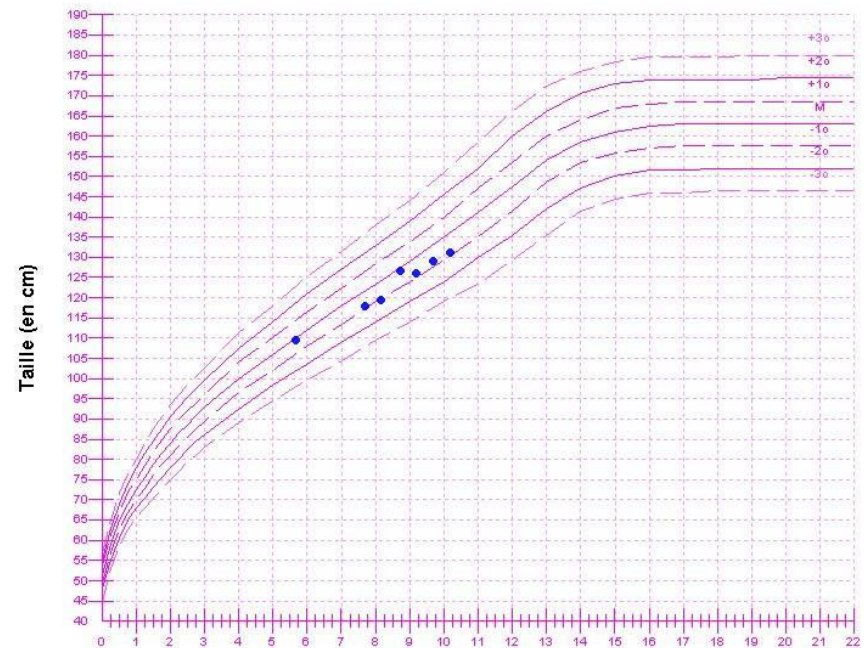
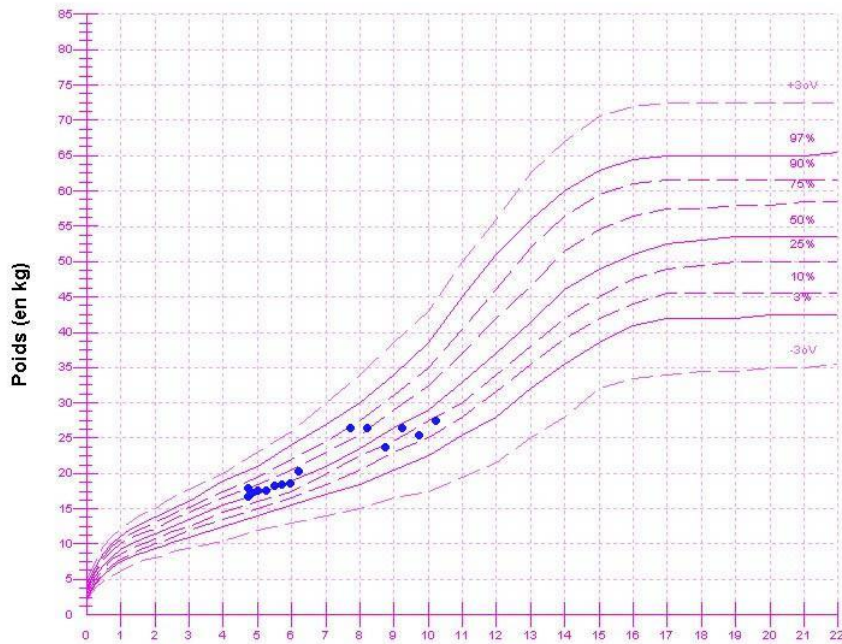
Erell

- Naissance à terme PN= 4520g TN= 51cm.
- Epilepsie partielle idiopathique en aout 2010,
- Bronchiolite oblitérante secondaire à une infection à Mycoplasme pneumonie diagnostiquée fin mai 2011.
- Bolus de corticoïdes mensuels pendant 3 ans.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

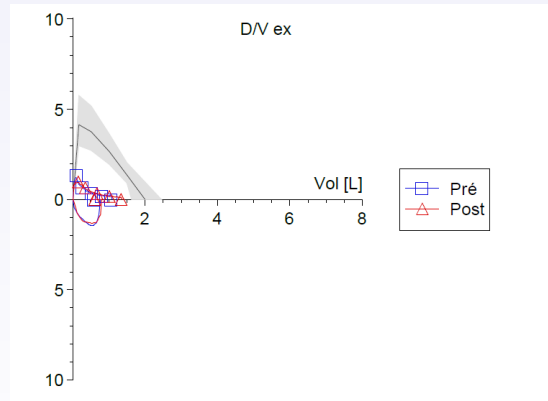
Virus et bactérie « aiguë »

Ereil



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « aiguë »

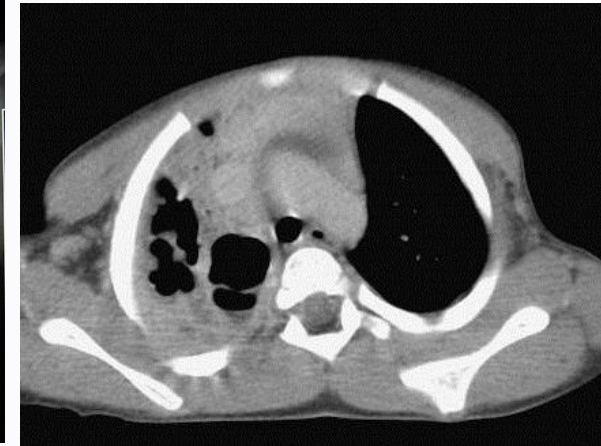
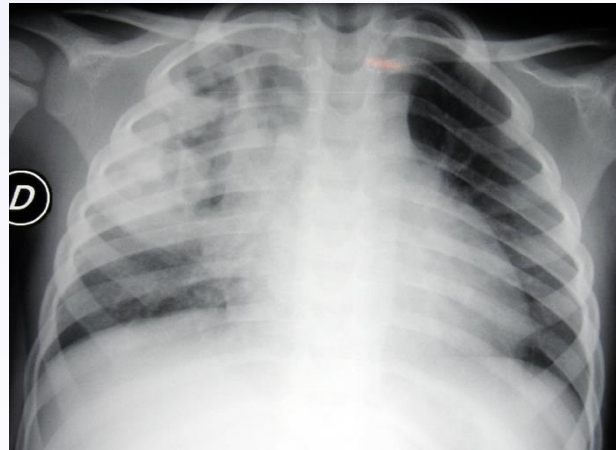
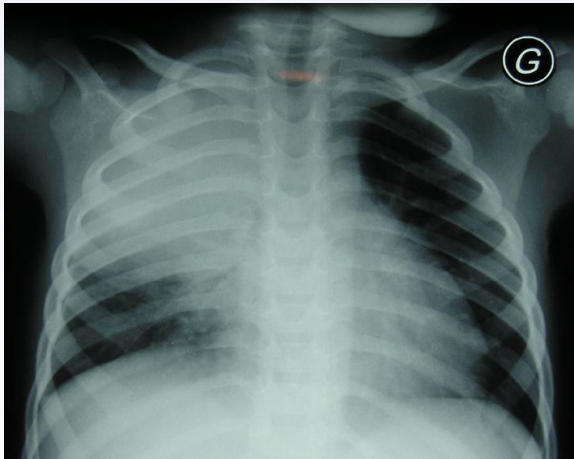


	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post
Date test		06.07.17		06.07.17		
Heure test		13:44		14:16		
Substance				Salbutamol		
CVI	2.08	0.94	45			
CV EX	2.08	1.11	53			
CV	2.08	1.11	53			
CI	1.41	0.71	50			
VRE	0.68	0.40	59			
VT	0.38	0.58	154			
CRFpl	1.38	3.15	229			
VR	0.73	2.75	376			
CPT	2.81	3.86	137			
VR%CPT	25.57	71.25	279			
CVF	1.99	1.05	53	1.33	67	26
VEMS	1.72	0.57	33	0.60	35	6
VEMS%CV	85.06	53.86	63	45.14	53	-16
VEMS%CF	85.06	53.86	63	45.14	53	-16
DPE	4.14	1.33	32	0.96	23	-28
DEM75	3.74	0.67	18	0.62	17	-6
DEM50	2.64	0.34	13	0.31	12	-10
DEM 25	1.35	0.19	14	0.15	11	-19
DEMM 25/75	2.29	0.32	14	0.30	13	-7
VEM 6						
VIMS						
SR AW	0.51	7.28	1428			
RAW	0.37	2.12	572			
SG AW		0.14				

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « aiguë »

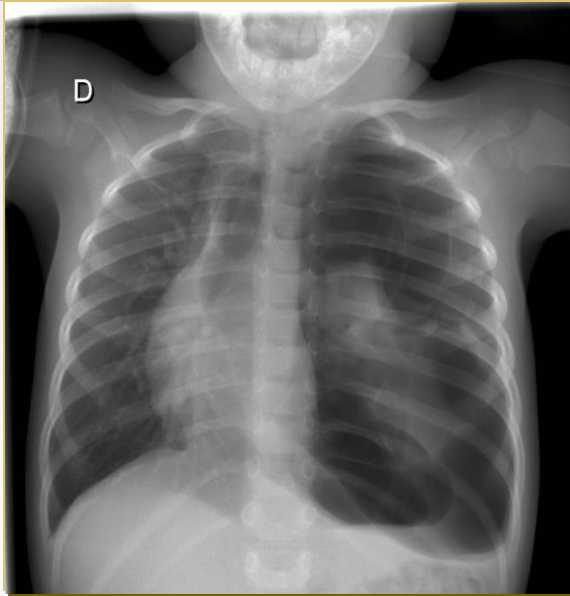
Fièvre à 40, persistante (oscillante) sous antibiotiques



Pneumocoque, pneumonie nécrosante

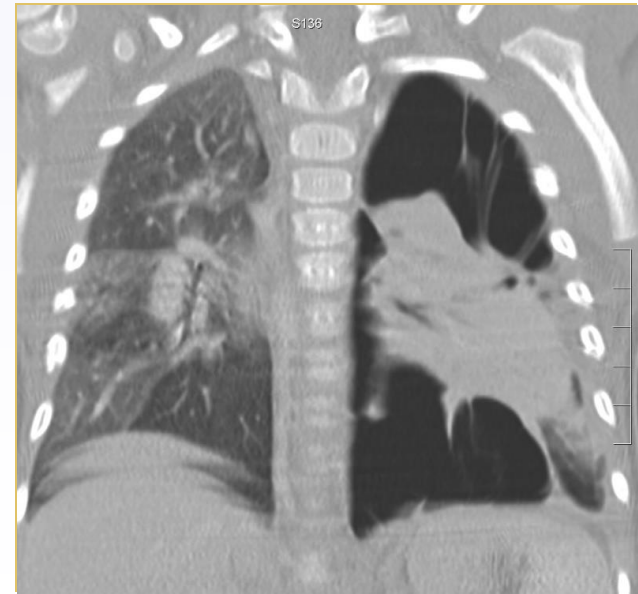
Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « aiguë »



8 mois, infection à...

VRS ! Pneumonie nécrosante



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

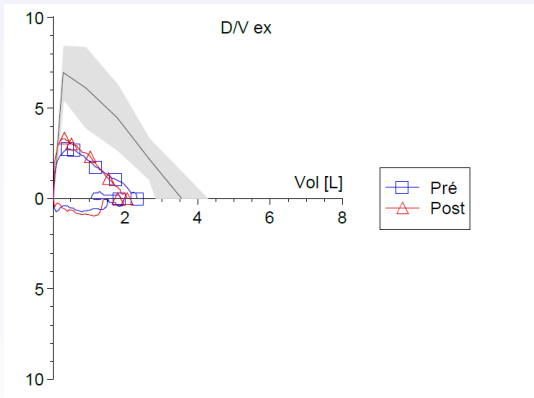
Virus et bactérie « répétées »

Tiphanie

- Naissance à 39 SA PN= 2.620kg TN=47.5 cm.
- Période néonatale apgar 10/10.
- 1^{ère} manifestation respiratoire à l'âge de 4 mois $\frac{1}{2}$
- A l'âge de 9 mois : avait déjà fait 4 bronchiolites.
- A l'âge de 6 ans : hospitalisée en réanimation à Trousseau pour Asthme aigu grave.
- Pas d'infection ORL à répétition dans l'enfance.
- Courbe staturo-pondérale régulière à -0.5DS pour le poids et à la moyenne pour la taille.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « répétées »



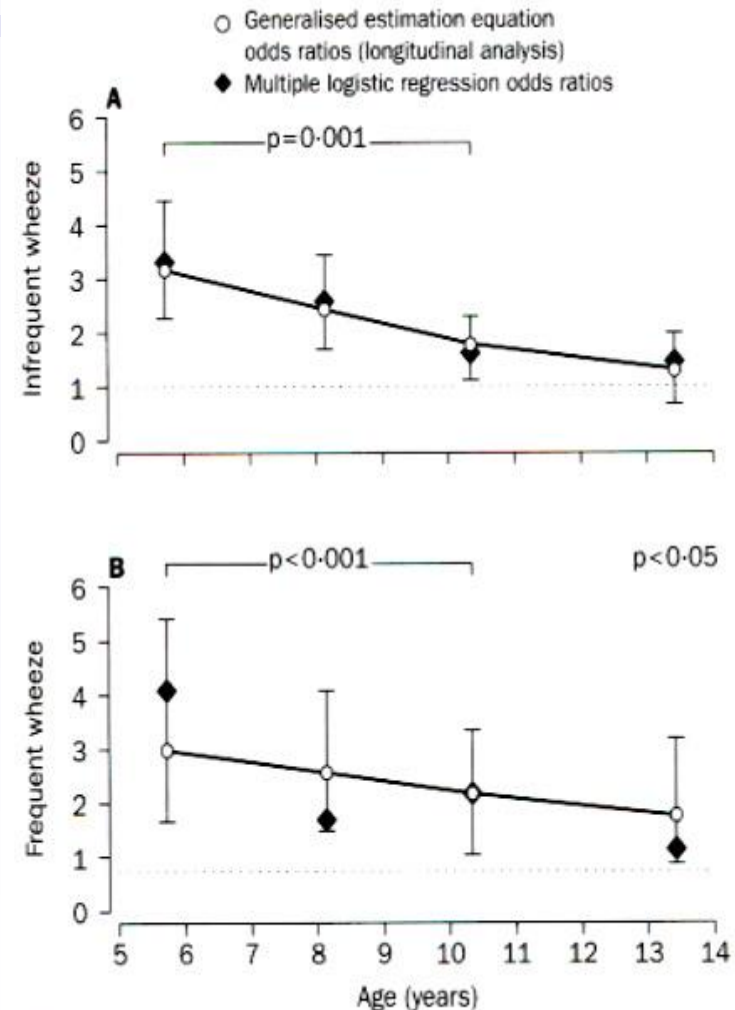
	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post
Date test		15.05.17		15.05.17		
Heure test		13:30		14:04		
Substance				Salbutamol		
CVI	3.58	1.51	42			
CV EX	3.58	1.42	40			
CV	3.58	1.51	42			
CI	2.26	1.21	53			
VRE	1.31	0.31	23			
VT	0.41	0.53	128			
CRFpl	2.61	2.43	93			
VR	1.30	2.13	164			
CPT	4.77	3.64	76			
VR%CPT	27.46	58.41	213			
CVF	3.55	2.32	65	2.03	57	-12
VEMS	3.10	1.83	59	1.79	58	-2
VEMS%CV	84.35	78.70	93	87.87	104	12
VEMS%CF	84.35	78.70	93	87.87	104	12
DPE	6.94	2.73	39	3.31	48	21
DEM75	6.13	2.67	44	2.99	49	12
DEM50	4.46	1.74	39	2.30	52	32
DEM 25	2.17	1.05	48	1.07	50	2
DEMM 25/75	4.07	1.67	41	1.99	49	19
VEM 6		2.32		1.92		-17
VIMS		1.02		0.89		-13
SR AW	0.96	1.27	132			
RAW	0.30	0.47	157			
SG AW	1.04	0.79	76			

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Virus et bactérie « chronique »

The Tucson study

- Cohorte de 888 enfants
- 207 enfants avec atteinte modérée des VAI à VRS <3ans (non hospitalisés)
- Groupe témoin enfants sans atteinte VAI jusqu'à l'âge de 3 ans (41,5% cohorte)
- Risque relatif de sifflements fréquents est significativement augmenté jusqu'à l'âge de 11 ans ($p < 0,01$)



Adjusted odds ratios (95% CI) for infrequent and frequent

Stein RT et al. Lancet, 1999

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

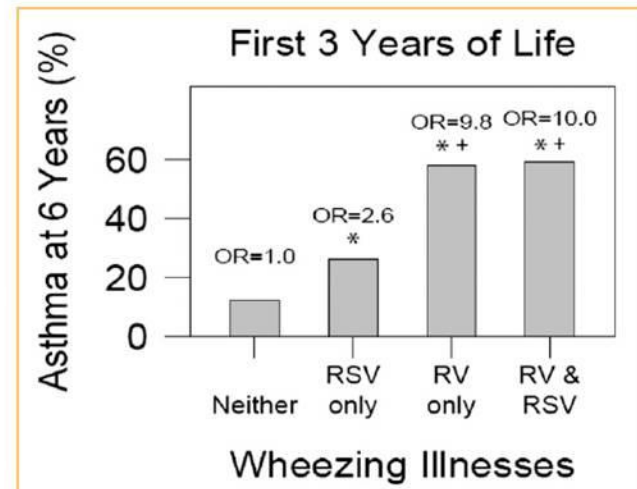
Virus et bactérie « chronique »

Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children

Daniel J. Jackson^{1,2}, Ronald E. Gangnon^{3,4}, Michael D. Evans³, Kathy A. Roberg¹, Elizabeth L. Anderson¹, Tressa E. Pappas¹, Magnolia C. Printz¹, Wai-Ming Lee¹, Peter A. Shults⁵, Erik Reisdorf⁵, Kirsten T. Carlson-Dakes¹, Lisa P. Salazar¹, Douglas F. DaSilva¹, Christopher J. Tisler¹, James E. Gern¹, and Robert F. Lemanske, Jr.^{1,2}

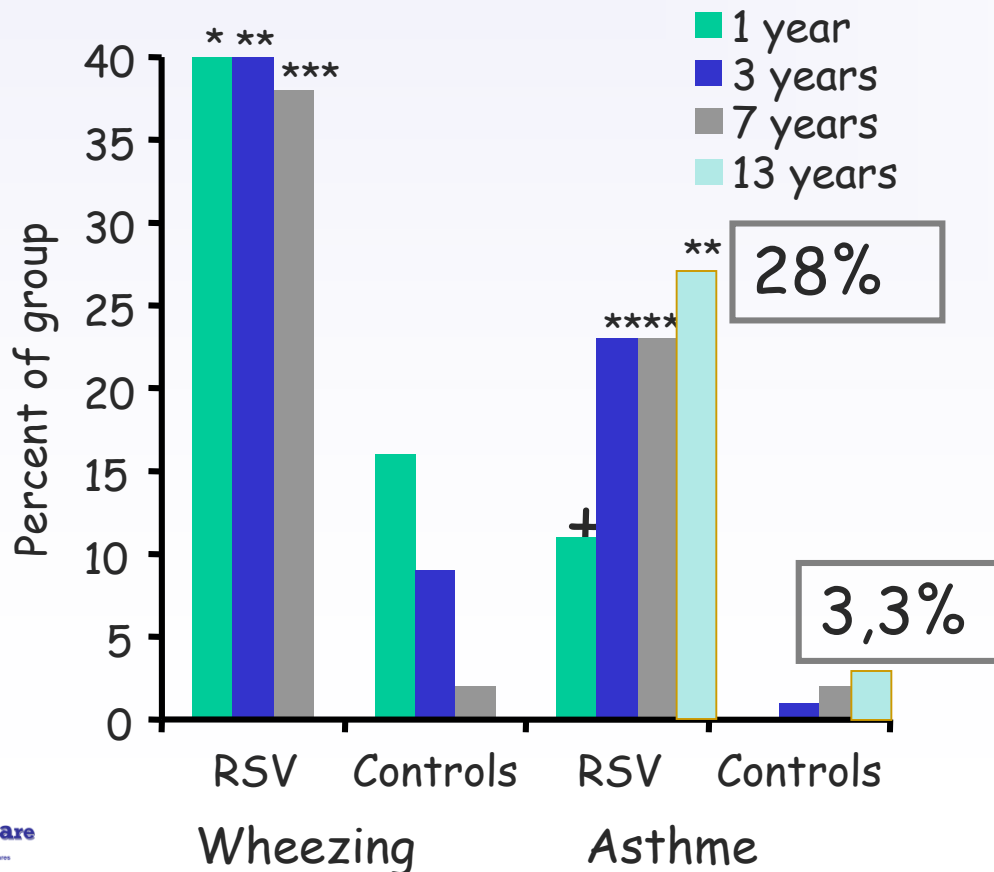
Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 667-672, 2008

- Naissance à 6 ans
- Asthme à 6 ans // wheeze viro-induit entre 0 et 3 ans
- A 1 an : wheeze hRV (OR 2.8) multiplie le risque d'asthme X 6
- A 3 ans hRV (OR 25.6)
- Parmi les enfants siffleurs avec hRV à 3 ans = 90% avec asthme 6 ans



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire Virus et bactérie « chronique »

- 47 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à VRS avant 1 an
- 2 témoins par inclus, même âge, même sexe (n = 93)
- Suivis jusqu'à 13 ans



The Swedish study

A 7,5 ans en multivarié:
Asthme OR 12,7

*p=0.003; **p<0.001
***p<0.0001; †p=0.004

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

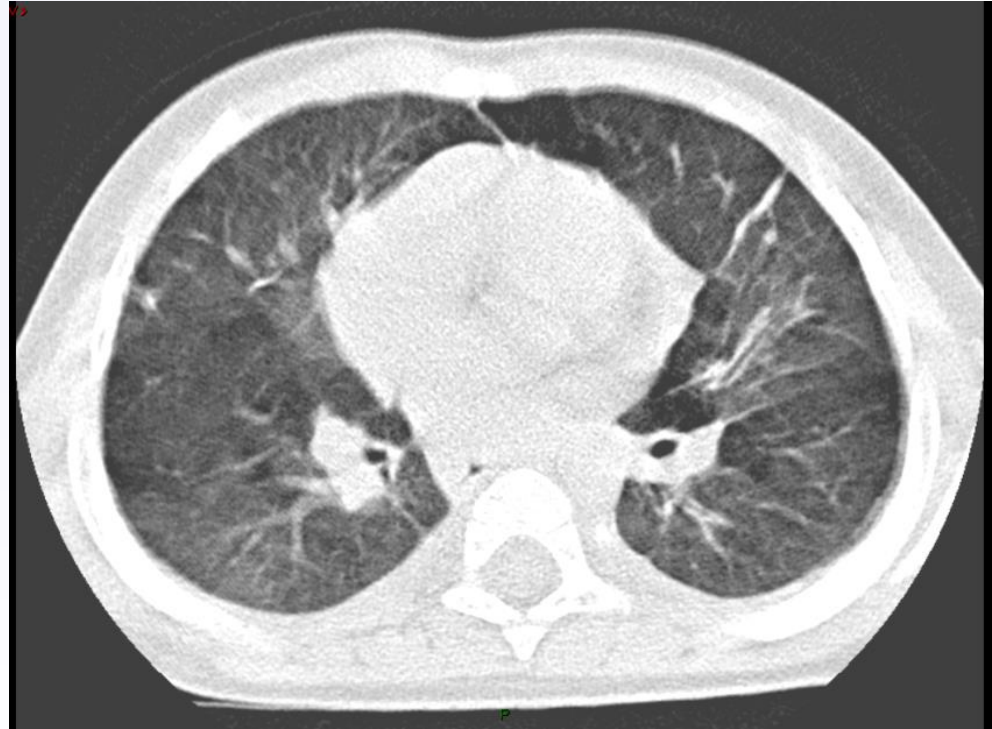
Oxygène et ventilation

Mathumita

- Naissance à 25 SA, PN: 680gr, PC: 21cm, Apgar: 8/10.
- Détresse respiratoire => intubation à M1, Curosurf® à M5.
- MMH évoluant vers une dysplasie bronchopulmonaire
- Ventilation mécanique de J0 à J41, VNI jusqu'à J69, oxygène jusqu'à J110
- Bolus de corticoïdes

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

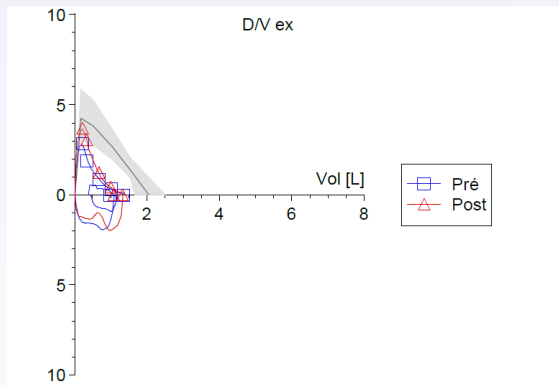
Oxygène et ventilation



Mathumita, 3 ans

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Oxygène et ventilation



	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post
Date test		22.03.17		22.03.17		
Heure test		09:50		10:16		
Substance				Salbutamol		
CVI	2.12	1.33	63			
CV EX	2.12	1.34	63			
CV	2.12	1.34	63			
CI	1.44	0.49	34			
VRE	0.69	0.86	123			
VT	0.38	0.38	99			
CRFpl	1.40	1.61	115			
VR	0.74	0.76	102			
CPT	2.87	2.10	73			
VR%CPT	25.50	36.02	141			
CVF	2.03	1.35	66	1.32	65	-2
VEMS	1.75	0.97	56	1.06	61	9
VEMS%CV	85.02	72.19	85	80.48	95	11
VEMS%CF	85.02	72.19	85	80.48	95	11
DPE	4.22	2.83	67	3.67	87	30
DEM75	3.80	1.91	50	3.04	80	59
DEM50	2.68	0.85	32	1.21	45	42
DEM 25	1.37	0.29	21	0.42	31	43
DEMM 25/75	2.33	0.68	29	0.96	41	42
VEM 6						
VIMS						
SR AW	0.51	1.53	300			
RAW	0.36	0.85	234			
SG AW		0.65				

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Oxygène et ventilation

Evolution clinique

études	<i>Gross, 1998</i>		<i>Doyle, 2001</i>	<i>Anand, 2003</i>	<i>Vrijlandt, 2005</i>	
age	7 ans		14 ans	15 ans	19 ans	
population	terme \leq 32SA	terme \leq 32SA	PN \leq 1500g	PN \leq 1500g	terme \leq 32SA et/ou PN \leq 1500g	terme \leq 32SA et/ou PN \leq 1500g
Antécédent de DBP	non	DBP modérée	-	-	non	DBP modérée
Critères augmentés (p<0.05) par rapport aux patients nés à terme et eutrophe	- Wheezing -Toux chronique	-Wheezing -Toux chronique -Pneumonie -Utilisation de Beta2+	AUCUN	-Wheezing -Toux -Asthme	-Wheezing aigu -Gène à l'effort -Asthme	-Wheezing persistant -Wheezing aigu -Gène à l'effort -Asthme

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Oxygène et ventilation

Evolution des EFR

	<i>Absence de DBP</i>	<i>DBP légère</i>		<i>DBP modérée</i>			<i>DBP sévère</i>	
étude	<i>Gross, 1998</i>	<i>Koumbourlis, 1996</i>		<i>Gross, 1998</i>	<i>Doyle, 1996</i>	<i>Halvorsen, 2004</i>	<i>Robin, 2004</i>	<i>Jacob, 1998</i>
PN	1179g	1100g		1173g	1000g	887g	900g	1100g
Terme	28SA	29SA		28SA	27 SA	27 SA	26,4 SA	28SA
VM / O2	6j/7j	10j / 40j		34j / 77j	23j / 85j	25j / 72j	51j / 306j	56j / 631j
Age à l'évaluation	7 ans	8 ans	15 ans	7 ans	11 ans	17,7 ans	5,6 ans	10 ans
CV	104%	95%	103%	93%	-	101%	91,6%	83%
VEMS	98%	98%	97%	83%	89%	87,8%	76,3%	63%
DEM 25-75	84%	73%	77%	66%	75%	78,4	74%	40%
VR	130%	125%	113%	133%	104%	123,5%	124,5%	180%

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

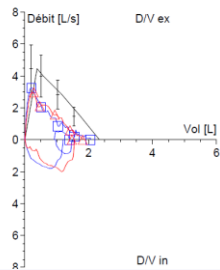
Oxygène et ventilation

Nathan

Né au terme de 40 semaines d'aménorrhée. Inhalation méconiale avec pneumothorax ayant entraîné une hypoxémie réfractaire ayant nécessité une ventilation de type AREC pendant 4 jours.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Oxygène et ventilation

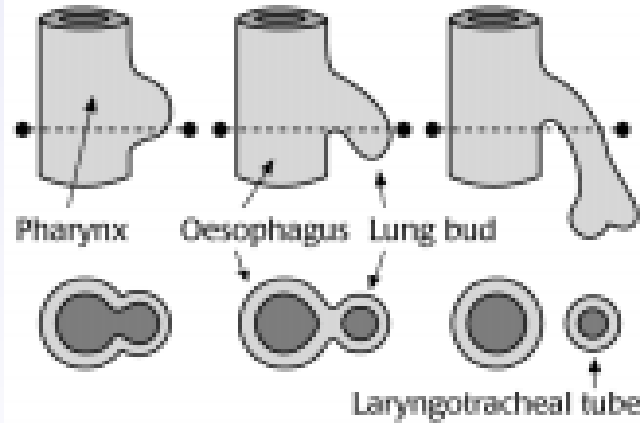


		Théo	Pré	%Théo	Post	%Théo)	D%Post/Pré
Date			10/02/16		10/02/16		
Heure			11:03:32		11:25:45		
Substance					VENTO		
VT	[L]	0.40	0.51	129			
CV MAX	[L]	2.40	2.06	86	1.81	75	-12
CVF	[L]	2.34	2.06	88	1.81	78	-12
VEMS	[L]	1.96	1.40	72	1.47	75	5
VEMS % CV MAX	[%]	84.85	67.98	80	81.16	96	19
VEMS % CVF	[%]	84.85	67.98	80	81.16	96	19
FEV6	[L]						
DEP	[L/s]	4.44	3.24	73	2.96	67	-9
DEMM 25/75	[L/s]	2.45	0.82	34	1.23	50	49
DEM 75	[L/s]	3.98	2.04	51	2.10	53	3
DEM 50	[L/s]	2.81	0.84	30	1.57	56	86
DEM 25	[L/s]	1.44	0.19	13	0.58	40	210
DIP	[L/s]		1.80		2.02		12
DIM 50	[L/s]		1.68		1.62		-4
VIMS	[L]				1.35		
CRF-He	[L]	1.46	1.52	104			
VRE	[L]	0.77	0.27	35			
VR-He	[L]	0.78	1.25	160			
CPT-He	[L]	3.20	3.28	102			
VR % CPT-He	[%]	25.30	38.08	151			

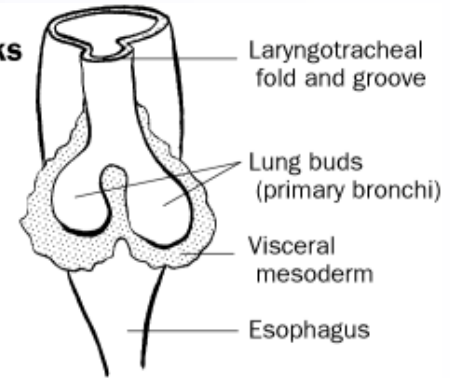
Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Chirurgie

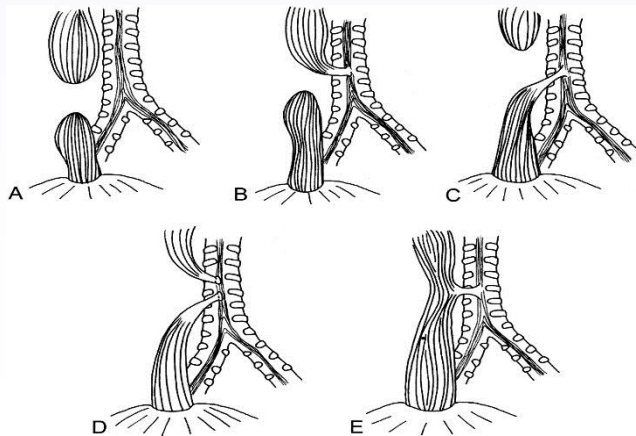
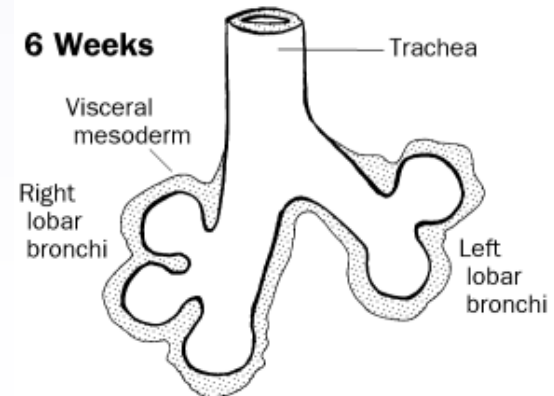
Development of Trachea



5 Weeks



6 Weeks



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

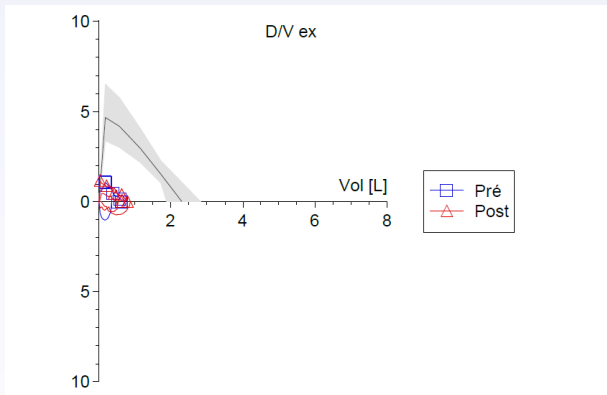
Chirurgie + ventilation

Cas n°1

- prématurité de 28 semaines d'aménorrhée.
- Atrésie de l'œsophage type III.
- Gastrostomie et ligature de fistule œso-trachéale à J2.
- Cure chirurgicale d'atrésie en décembre à J75.
- Dysplasie bronchopulmonaire.
- Trachéotomie.
- Ablation trachéotomie à 3 ans

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Chirurgie + ventilation



	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post
Date test		12.06.17		12.06.17		
Heure test		14:23		14:55		
Substance				Salbutamol		
CVI	2.38	0.78	33			
CV EX	2.38	0.63	26			
CV	2.38					
CI	1.61	0.54	34			
VRE	0.78	0.24	31			
VT	0.41	0.34	81			
CRFpl	1.57					
VR	0.82					
CPT	3.20					
VR%CPT	25.10					

CVF	2.30	0.63	27	0.80	35	27
VEMS	1.97	0.54	28	0.62	31	14
VEMS%CV	84.78	69.51	82	73.01	86	5
VEMS%CF	84.78	86.34	102	77.60	92	-10
DPE	4.67	1.08	23	1.15	25	7
DEM75	4.17	1.04	25	0.86	21	-17
DEM50	2.94	0.45	15	0.44	15	-4
DEM 25	1.51	0.16	10	0.39	26	151
DEMM 25/75	2.58	0.60	23	0.54	21	-10
VEM 6						
VIMS		0.34		0.62		80
SR AW	0.51					
RAW	0.32					
SG AW						

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Chirurgie + infection sévère/répétées

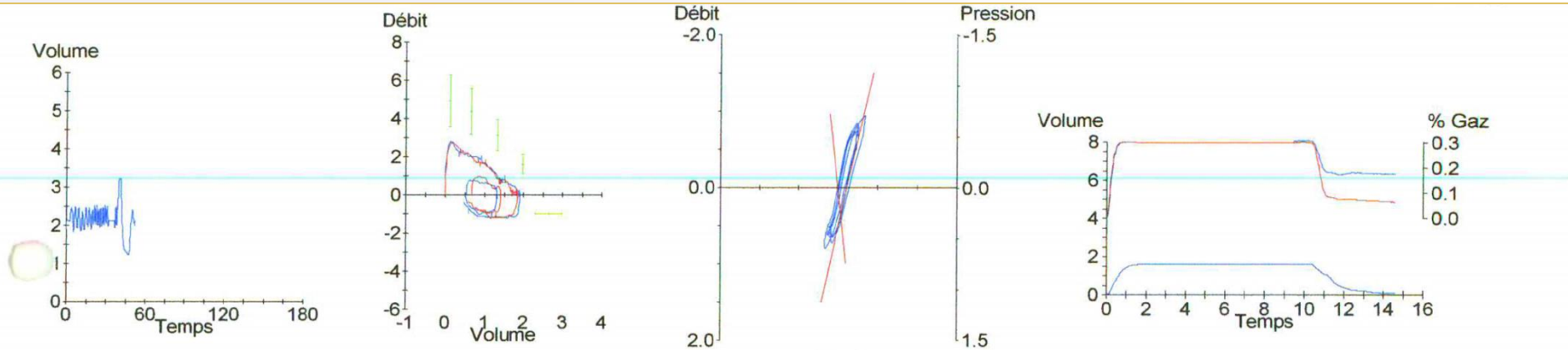
Cas N°2

- Né à Terme
- Atrésie de l'œsophage type III
- Anastomose termino-terminale avec suture fistule œsotrachéale à J1
- Hospitalisation en février 2002 pour bronchiolite ayant nécessité une ventilation et un séjour en réanimation
- encombrement chronique avec exacerbations fréquentes (BPCO)
- 10 ans

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Chirurgie + infection sévère/répétées

Case N°2

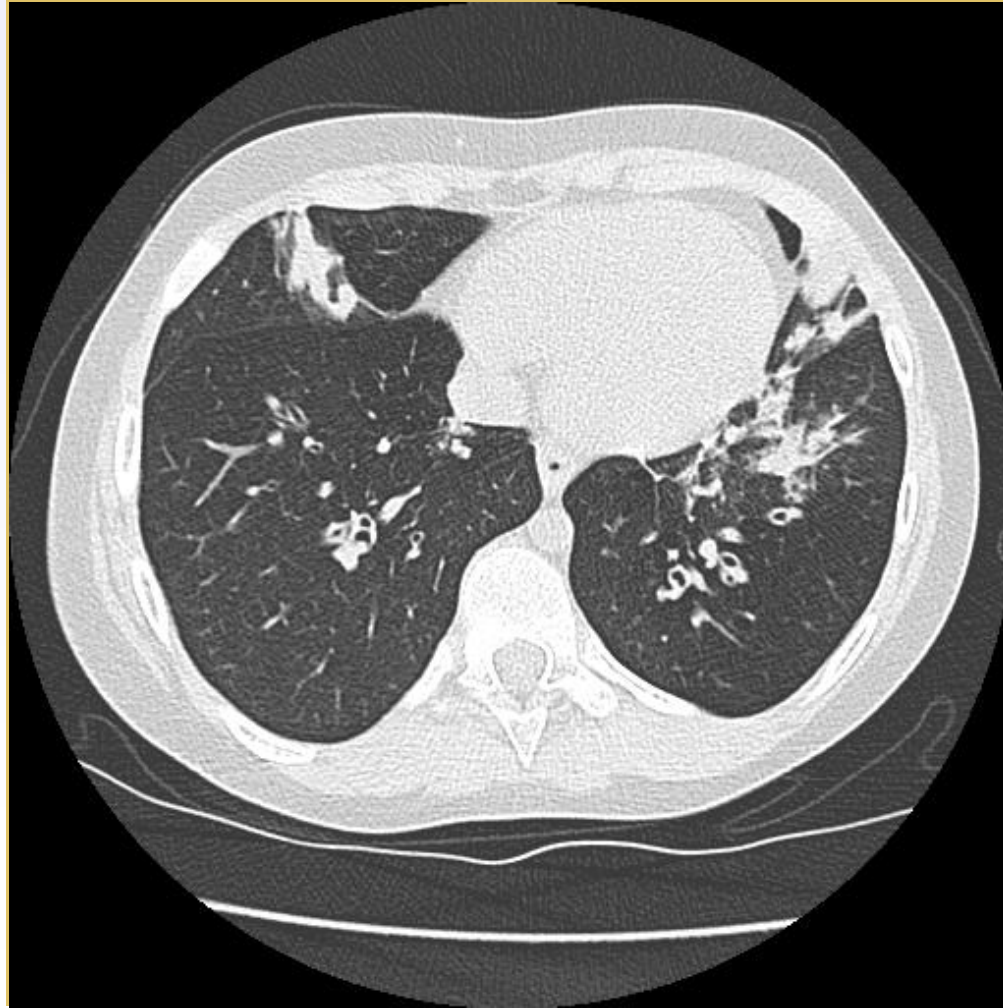


Spirométrie		Réf	40 ml	Pré	% Réf	Post	% Réf	%Modif
CVF	Litres	2.64	(2.3 - 3.0)	1.94	73	1.87	71	-4
VEMS	Litres	2.21	(2.0 - 2.4)	1.48	67	1.52	69	3
VEMS/CVF	%	85	(80.1 - 89.2)	77		82		
VEMS/CVL	%			74				
DEM25/75	L/sec	2.58		1.35	52	1.47	57	9
DEM75	L/sec	4.36	(3.2 - 5.6)	2.02	46	2.32	53	15
DEM50	L/sec	3.08	(2.2 - 3.9)	1.74	56	1.70	55	-2
DEM25	L/sec	1.58	(1.1 - 2.1)	0.72	46	0.81	51	11
DEP	L/sec	4.90	(3.5 - 6.3)	2.78	57	2.71	55	-2
VIMS	Litres			1.10				

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Chirurgie + infection sévère/répétées

Case N°2

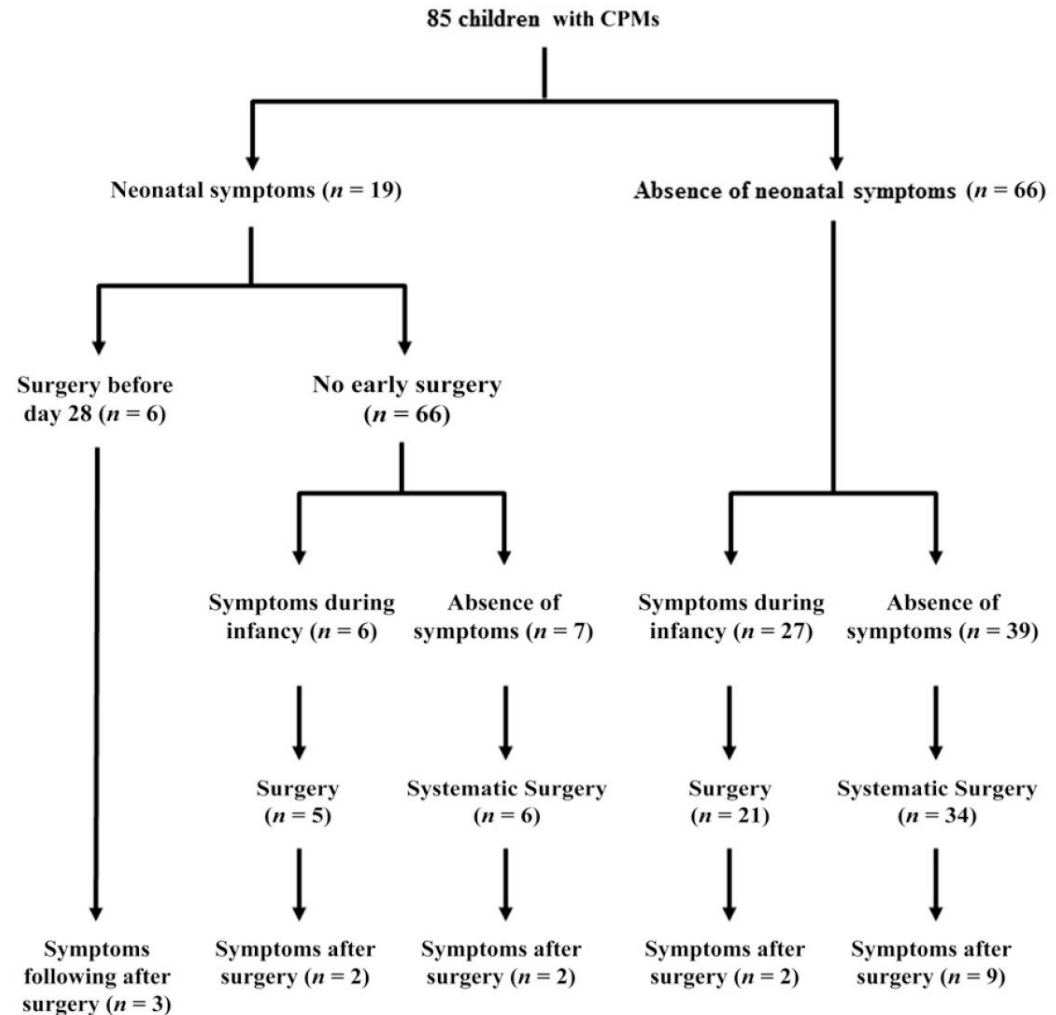


Effet des agressions sur la croissance pulmonaire Chirurgie

85 enfants suivis jusqu'à 2 ans.

- Wheezing ++ (24/79 [30%])
- 66 enfants = chirurgie et 40% symptomatiques après l'intervention : 6 pneumonies et 10 pectus excavatum (thoracotomie)

Delestrain, Pediatrics, 2017



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Radiothérapie et Chimiothérapie

France, 15 ans

- Rhabdomyosarcome infra-temporal droit paraméningé stade IV avec métastases pulmonaires, découvert en octobre 2000.

- Traitement

Chimiothérapie

+ radiothérapie locale, 55 grays

+ ablation de 3 métastases pulmonaires
du LID

- En rémission

CVF	
VEMS	83%
RVA	216%
DEP	88%
TLCO	69%
PO2 (mm Hg)	81
PCO2 (mm Hg)	35

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Radiothérapie et Chimiothérapie

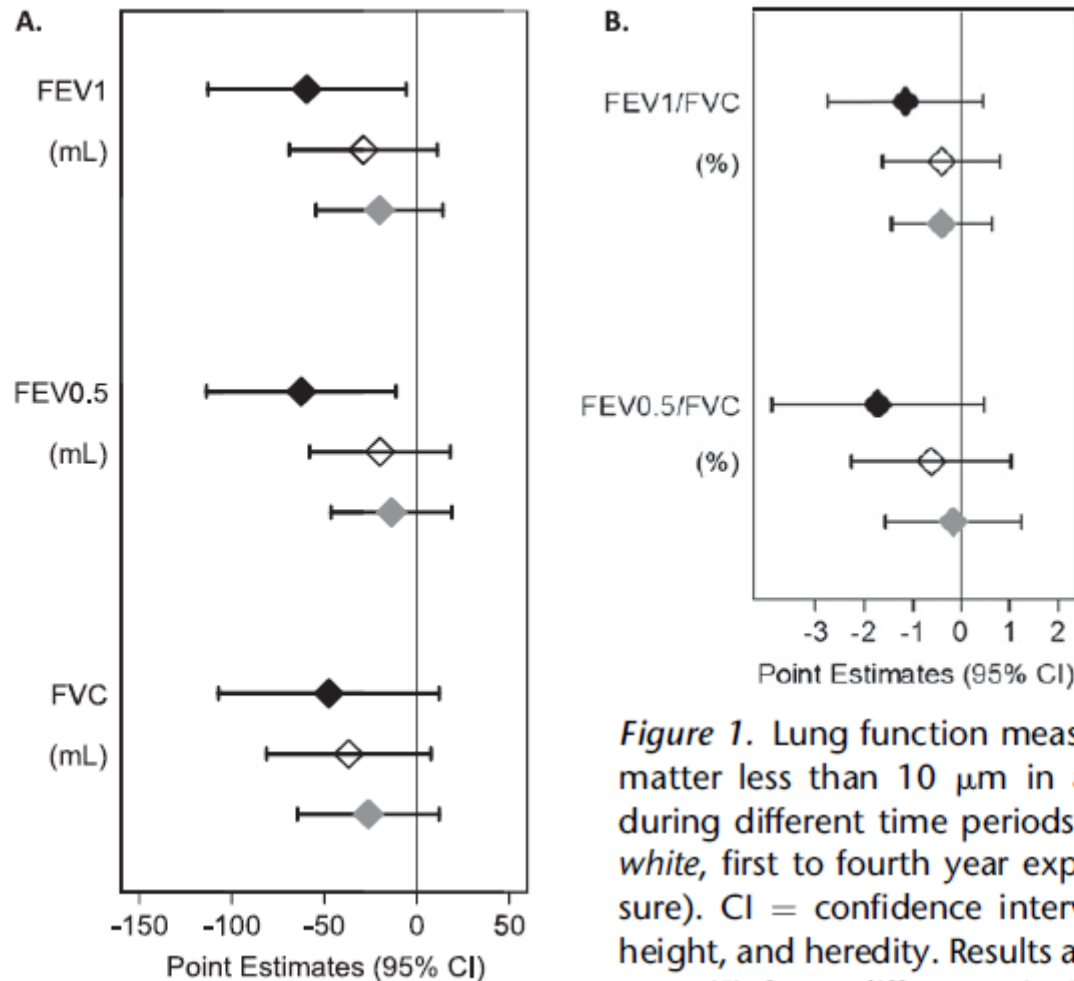
1,392 enfants, RADTOX-registry.

- 295 avec irradiation sur le poumon, information sur 228 patients.
- 179 patients documentés pour toxicité tardive (\geq grade 1: $n=28$).
- Après irradiation, 28 patients ont développé une toxicité aiguë (grade 1: $n=26$; grade 2: $n=1$; grade 3: $n=1$).
- 28 patients ont développé une toxicité tardive \geq grade 1 (grade 1: $n=19$; grade 2: $n=5$; grade 3: $n=4$)
- **Conclusion :**
- Toxicité aiguë ou tardive avec des plus grand volume d'irradiation et petite doses
- V5, V10, V15 and V20 doivent les plus basses possible (e.g., at least $V5 < 50\%$, $V10$ and $V15 < 35\%$ and $V20 < 30\%$) chez enfant et adolescents pour diminuer la toxicité.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Pollution

Asthme/Pollution extérieure



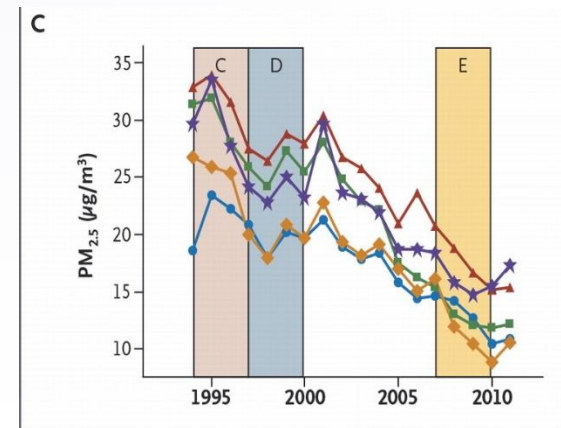
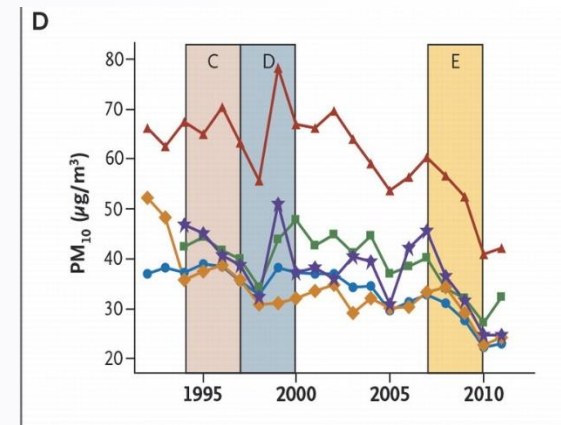
1900 enfants
cohorte suédoise
BAMSE

Figure 1. Lung function measurements in relation to traffic particulate matter less than 10 μm in aerodynamic diameter (PM_{10}) exposure during different time periods of life (*black*, first year of life exposure; *white*, first to fourth year exposure; *gray*, fourth to eighth year exposure). CI = confidence interval. Adjusted for municipality, sex, age, height, and heredity. Results are presented in milliliters (A) and percentages (B) for a difference in PM_{10} level from 5th to 95th percentile, corresponding to $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Pollution

- 2220 enfants âgés de 11 à 15 ans
- ✓ Mesure répétées fonction respiratoire
- ✓ Une des 3 cohortes de la Children Health study (californie du sud)
- ✓ Sur 3 périodes (C,D, E) puis sur 5 sites géographiques
- Association également observée avec les PM_{10} et $PM_{2,5}$
- Diminution de la concentration de polluants dans l'air au cour du temps

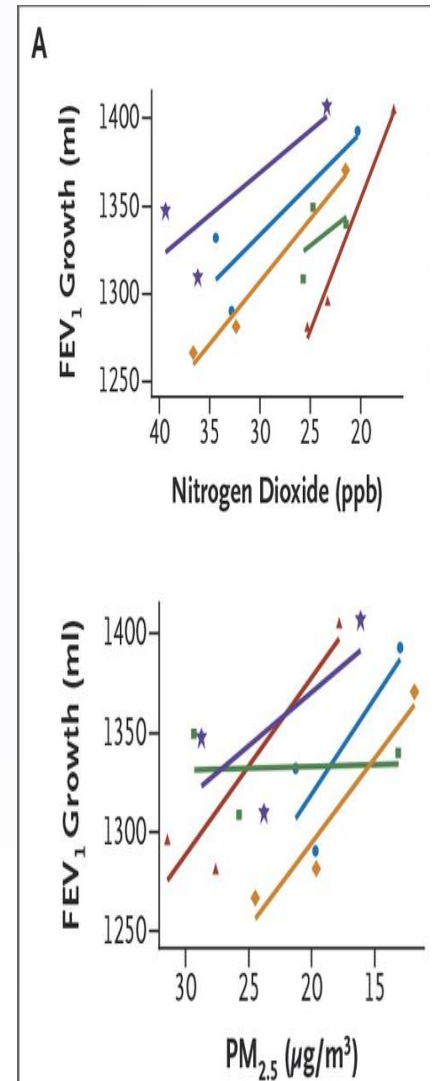


Effet des agressions sur la croissance pulmonaire

Pollution

- Diminution de 14 ppb de NO₂ associée à :
 - ✓ Un niveau augmenté du VEMS de 119 ml (76-162) et 210 ml (156-265) à 11 et 15 ans
 - ✓ Une croissance accélérée du VEMS sur 4 ans de 91 ml (48-135), $p < 0,001$
- Association aussi observée avec les PM₁₀ et PM_{2,5}
 - ✓ Proportion d'enfants avec un VEMS < 80 % à 15 ans : 8, 6 et 4 % pour les périodes C, D et E

La croissance moyenne de la fonction respiratoire
Sur 4 ans inversement associée à la concentration
des polluants atmosphériques



Effet des agressions sur la croissance pulmonaire Tabac

Rôle du tabagisme passif

- Tabagisme passif pendant la grossesse augmente les risques:
 - de sifflements précoces (Strachan Thorax 1998)
 - d'asthme après 5 ans (OR 2,5 dans l'étude MAS) (Illi JACI 2001)
 - d'infections des voies aériennes (Li Ped Pulmonol 99)
 - de sensibilisation allergique ?
 - méta analyse plutôt négative: (Strachan Thorax 98)
 - OR 2,27 dans l'étude MAS (Illi JACI 2001)

- Tabagisme passif pendant l'enfance augmente:
 - la gravité de l'asthme: symptômes, hospitalisations
 - la décroissance de la fonction respiratoire chez les asthmatiques (Sherill ARRD 92)

Effet des agressions sur la croissance pulmonaire Tabac

- Retentissement important des agressions chez l'enfant
- Virus, Bactérie
- Dépend du terrain (prématurité, génétique, chirurgie)
- Agression aigue (virus, iatrogène) ou répétées (virus, pollution)

Merci !!

ralph.epaud@chicreteil.fr