

## La bronchiolite oblitérante post-infectieuse : une entité bien définie chez l'enfant

### Post-infectious bronchiolitis obliterans: a well-defined entity in children

**S. Hamouda, A. Boussetta, F. Khalsi, M. Ben Romdhane, F. Tinsa, Kh. Boussetta**

Service de Médecine Infantile B Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis Bab Saadoun 1007 Tunis

#### Résumé

**Introduction :** La bronchiolite oblitérante (BO) post-infectieuse est une pathologie rare mais grave. Elle est sous diagnostiquée et sa prise en charge n'est pas codifiée.

**Observations :** Nos quatre patients, âgés en moyenne de 20 mois, ont présenté un épisode viral initial sévère, dû au virus influenza dans deux cas. La persistance des manifestations respiratoires obstructives, oxygène-dépendantes et répondant mal aux broncho-dilatateurs, a motivé des investigations supplémentaires (test de la sueur, bilan immunitaire, échographie cardiaque), revenues normales. Le scanner thoracique a révélé un aspect en mosaïque dans tous les cas. Le diagnostic de BO post-virale était alors retenu. Le traitement s'est basé essentiellement sur une corticothérapie générale à forte dose, l'azithromycine et l'oxygénothérapie de longue durée. Une amélioration était observée dans deux cas. Un patient continuait à présenter des exacerbations graves. Le dernier avait une insuffisance respiratoire chronique.

**Conclusion :** Bien que les arguments du diagnostic de la BO post-virale chez l'enfant soient bien définis, sa prise en charge reste difficile et non codifiée.

#### Abstract:

**Introduction:** Post-infectious Bronchiolitis obliterans (BO) is a rare but serious condition. It is often misdiagnosed and its management is not codified. We reported four cases of pediatric BO.

**Observation:** The mean age of our four patients was 20 months. They presented an initial severe viral pneumonia, due to the influenza virus in two cases and continued to demonstrate obstructive respiratory events which did not respond to bronchodilators. They were oxygeno-dependent. Further investigations (sweat test, immune explorations, and echocardiography) were normal. Chest CT scan showed a mosaic perfusion in all cases. The diagnosis of post-viral BO was made. The treatment consisted on a high dose corticosteroids, azithromycin and long-term oxygen therapy. An improvement was observed in both cases. One patient continued to have serious exacerbations and another chronic respiratory failure.

**Conclusion:** The diagnosis of post-viral BO in children is well defined; however its management remains difficult and not codified.

**Mots clés :** Bronchiolite oblitérante ; Enfant ; Virus respiratoires ; Scanner thoracique.

**Keywords :** Bronchiolitis obliterans; Child; Respiratory virus; Chest CT scan.

---

Auteur correspondant :

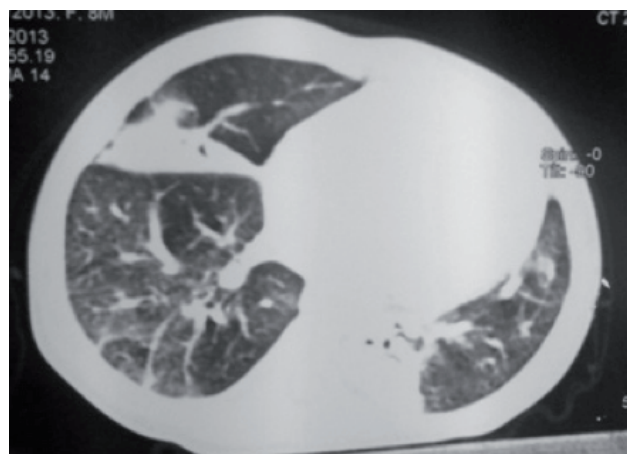
**Samia Hamouda** / E-Mail : samia.hamouda@gmail.com

## Introduction

La bronchiolite oblitérante (BO) post-infectieuse est une cause rare, mais grave, de bronchopathie chronique obstructive chez l'enfant. Elle représente une séquelle respiratoire d'une broncho-pneumopathie sévère, le plus souvent virale, survenant durant les trois premières années de vie [1]. Le diagnostic de BO repose sur la confrontation d'arguments cliniques, virologiques tomodensitométriques et fonctionnelles respiratoires. Le traitement est symptomatique. Les formes les plus sévères évoluent vers l'insuffisance respiratoire chronique [2]. A travers quatre observations pédiatriques, nous analysons les étapes du diagnostic positif de la BO, notamment en l'absence de preuve virologique, et les difficultés de la prise en charge thérapeutique, en l'absence de conduite consensuelle.

### Observation n° 1

N.H., de sexe féminin, sans antécédents particuliers, était hospitalisée à l'âge de deux mois pour une bronchiolite sévère compliquée d'un pneumothorax bilatéral. La recherche virale au niveau nasal était négative. Le traitement était symptomatique en milieu de réanimation avec une ventilation mécanique durant 14 jours. Depuis cet épisode sévère, N.H. a présenté huit autres de gravité variable et espacés de quatre semaines en moyenne avec une oxygénothérapie au domicile en inter-critique. Un bilan étiologique, dont un test de la sueur, un bilan immunitaire et une échographie cardiaque, était normal en dehors d'une communication inter-auriculaire minime. Le scanner thoracique (ST) a éliminé une anomalie des arcs aortiques et a montré différentes lésions dont un aspect en mosaïque (Figure 1).



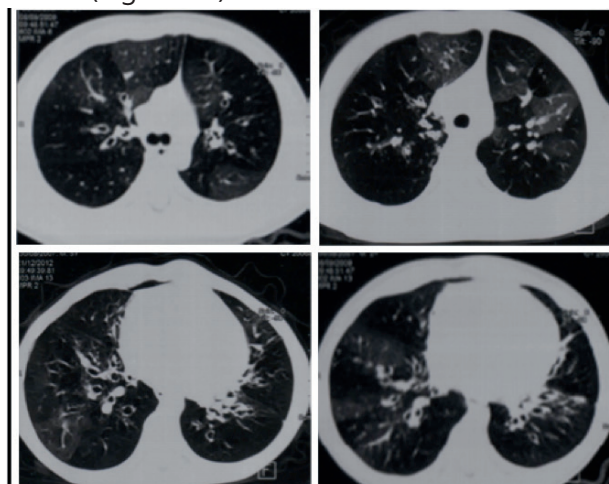
**Figure 1 :** Scanner thoracique de l'observation n°1 : atélectasie du lobe moyen, de multiples condensations alvéolaires, des zones emphysémateuses et des plages de verre dépoli réalisant l'aspect en mosaïque

Le diagnostic de BO post-infectieuse était ainsi retenu à l'âge de dix mois. N.H. était traitée par trois séries trimestrielles de bolus de méthylprednisolone à la dose de 1g/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle du-

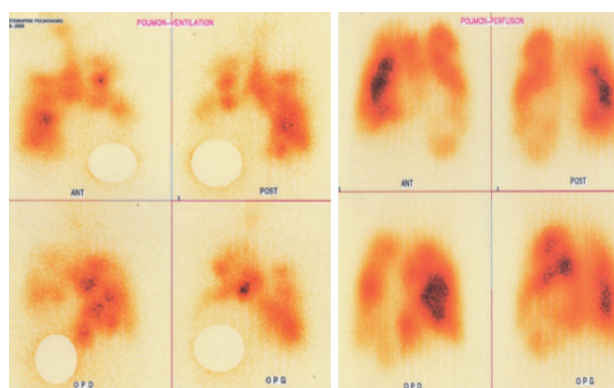
rant trois jours. Ces cures étaient espacées d'un mois chacune. La prescription d'azithromycine un jour sur deux était rajoutée devant les exacerbations sévères. L'amélioration clinique était progressive avec un sevrage en oxygène à l'âge de 18 mois. Le recul évolutif actuel est égal à deux ans et demi. N.H. est eutrophique et asymptomatique sous une corticothérapie inhalée à dose moyenne.

### Observation n° 2

M.B., de sexe masculin, était adressé pour une myocardite aiguë à l'âge de deux ans. Il avait des antécédents d'hospitalisation pour une bronchiolite aiguë à l'âge de six et 12 mois et a gardé une toux chronique et un wheezing en inter-critique. L'examen physique a trouvé une déformation thoracique en coup de hache, des signes d'insuffisance cardiaque aiguë et des râles sibilants bilatéraux. L'échographie cardiaque a conclu à un cœur pulmonaire chronique avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à 60 mm Hg. La radiographie thoracique a montré des opacités alvéolaires et des images de bronchectasies bilatérales. Le ST a révélé la présence d'une distension pulmonaire importante avec un aspect en mosaïque diffus, et des dilatations de bronches proximales (Figure 2a). La scintigraphie pulmonaire a trouvé une atteinte bilatérale, plus marquée en ventilation qu'en perfusion (Figure 2b).

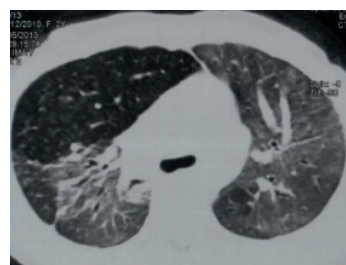


(a)



(b)

**Figure 2 :** Explorations thoraciques de l'observation n°2 : Scanner thoracique (a) : distension pulmonaire, aspect en mosaïque, dilatations des bronches proximales, et bande d'atélectasie au niveau de la lingula ; Scintigraphie pulmonaire (b) : une atteinte bilatérale, plus marquée en ventilation qu'en perfusion de verre dépoli réalisant l'aspe



Le test de la sueur était négatif. Le bilan immunitaire était normal. Il n'y avait pas d'arguments en faveur d'une dyskinésie ciliaire primitive (stérilité dans la famille, manifestations oto-rhinologiques). Ainsi, le diagnostic de BO était retenu. Le patient était traité par des bronchodilatateurs, une corticothérapie inhalée, des séances de kinésithérapie respiratoire, une oxygénothérapie de longue durée (OLD), et une antibiothérapie en cas de surinfection bronchique. L'évolution était marquée par une exacerbation sévère après cinq mois de traitement motivant une ventilation mécanique durant trois jours en réanimation. Ensuite, l'enfant s'est stabilisé avec une meilleure tolérance de l'effort, une nette diminution du wheezing et de l'HTAP (40 mmHg). A l'âge de sept ans, une dégradation respiratoire s'est installée avec un hippocratisme digital. Les explorations fonctionnelles respiratoires étaient impossibles à pratiquer. L'HTAP s'est élevée à 60 mmHg avec une hypercapnie chronique entre 53 et 59 mmHg. L'enfant était toujours oxygéo-dépendant. M.B. a reçu six séries de Bolii de méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg/j associé à de l'azithromycine. Une ventilation non invasive était instaurée. Le stade évolutif de son insuffisance respiratoire chronique était resté stable avec six mois de recul.

### Observation n° 3

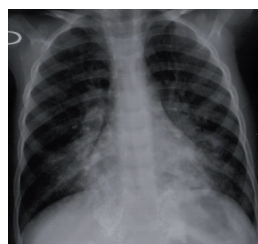
G.J., une fille de parents consanguins de premier degré, était admise à l'âge de deux ans pour une toux fébrile. Elle avait un antécédent d'une broncho-pneumopathie bilatérale traitée par cefotaxime et vancomycine pendant dix jours à l'âge de neuf mois. L'examen clinique a montré une dyspnée expiratoire cyanogène et des râles sibilants bilatéraux. La virologie des sécrétions nasales a trouvé une grippe H1N1. Le traitement était symptomatique. Cependant, depuis cet épisode, le nourrisson présentait des exacerbations spastiques, rapprochées, sévères, imprévisibles, et empêchant le sevrage de l'oxygénothérapie. Les premières investigations ne révélaient aucune anomalie (test de la sueur, bilan immunitaire, échocardiographie cardiaque). Le ST a objectivé un aspect de verre dépoli diffus à gauche associé à une hyper-clarté du lobe moyen (Figure 3).

**Figure 3 :** Scanner thoracique de l'observation n°3 : aspect en verre dépoli à gauche et hyper-clarté du lobe moyen

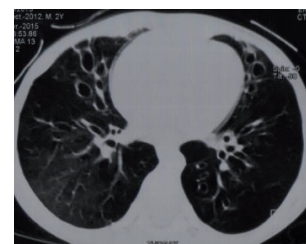
Le lavage broncho-alvéolaire, effectué lors d'une fibroscopie bronchique, a montré des filaments aspergillaires par la coloration de Grocott. La sérologie et l'antigénémie aspergillaires étaient positives. Le traitement par voriconazole était inefficace. Aucune mutation des protéines de surfactant n'a été retrouvée. L'histoire clinique, les épisodes obstructifs répondants partiellement aux bronchodilatateurs, l'aspect en mosaïque au ST, et la négativité des explorations concordaient avec le diagnostic de BO post-grippale. La patiente a été mise sous azithromycine et des nébulisations de budésonide durant deux ans. L'amélioration était progressive. G.J., est âgée actuellement de cinq ans, et est asymptomatique sous corticothérapie inhalée à dose moyenne. Des explorations fonctionnelles respiratoires sont prévues à six ans.

### Observation n°4

S.D., un garçon âgé de deux ans et demi, sans antécédents pathologiques, était hospitalisé pour une pneumopathie bilatérale hypoxémiante (Figure 4a). La virologie des sécrétions nasales a identifié un virus influenza de type B. L'hémoculture a isolé un *Haemophilus influenzae* de type b sensible. L'évolution initiale était favorable sous antibiotiques (céphalosporine de 3ème génération et vancomycine) durant dix jours. Un mois plus tard, S.D. était réadmis dans un tableau de dyspnée sifflante sévère compliquée de pneumo-médiastin. Après son transfert en réanimation, l'amélioration clinique était partielle sous ventilation non invasive, bronchodilatateurs, sulfate de magnésium, et corticothérapie à 2 mg/kg/j. Devant la persistance d'une dyspnée sifflante et d'une oxygéo-dépendance, un bilan étiologique était pratiqué (un test de la sueur, une échographie cardiaque et un bilan immunitaire) et était revenu normal. Le ST a mis en évidence des bronchectasies diffuses, un épaississement bronchique important, et du verre dépoli (Figure 4b).



(a)



(b)

**Figure 4 :** Imagerie thoracique de l'observation n°4 : Radiographie du thorax initiale (a) : pneumopathie étendue bilatérale ; Scanner thoracique (b) : bronchectasies diffuses, diminution de la vascularisation parenchymateuse, et aspect en verre dépoli.

Ces anomalies appuyaient fortement le diagnostic de BO post-grippale. Le patient a été mis sous OLD, azithromycine et des bolus mensuels de méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg/j. Après un recul de six mois, il a eu deux exacerbations sévères, répondant mal aux broncho-dilatateurs, et nécessitant une fois le recours à la ventilation mécanique en réanimation.

## DISCUSSION

Nos quatre observations soulèvent les difficultés diagnostiques et thérapeutiques liés à la BO. En effet, le diagnostic de BO est un diagnostic d'élimination, et ce particulièrement dans l'observation n°1 et 2. Même en la présence d'un virus respiratoire identifié, le diagnostic peut ne pas être évident comme était le cas de l'observation n°3. Dans ce cas, la gravité du tableau clinique initial, les images en verre dépoli au ST faisaient craindre initialement une pneumopathie interstitielle, motivant la réalisation d'un LBA. Ce dernier, en retrouvant des filaments aspergillaires, a fait errer le diagnostic et le traitement. Il s'agissait au final d'une colonisation chronique aspergillaire sur des séquelles graves de virose respiratoire. D'autre part, étant donné que la prise en charge de la BO n'est pas standardisée, les attitudes thérapeutiques étaient différentes et adaptées au cas par cas. En cas de forme évolutive sévère (observation n°2 et 4), tous les moyens étaient utilisés. Le retard du diagnostic positif de la BO dans l'observation n°2 était probablement un des facteurs influents.

La BO, décrite depuis cent ans, est mieux connue depuis les deux dernières décennies. Elle est rare mais grave par sa lourde morbidité. Elle correspond à une bronchopathie chronique obstructive caractérisée par des phénomènes inflammatoires et fibrosants au niveau des petites voies aériennes (les bronchioles terminales et respiratoires). Elle peut s'observer après une transplantation d'organe ou une exposition à des toxiques [2]. Cependant, l'origine post-infectieuse reste l'étiologie la plus fréquente notamment chez l'enfant. Sa pathogénie est encore mal élucidée. Des facteurs génétiques seraient incriminés devant l'importance de son incidence dans certaines populations (l'Argentine, la Corée du sud). L'implication du virus lui-même dans la pérennisation l'inflammation est également rapportée.

Le diagnostic de BO repose sur un ensemble d'éléments cliniques et para-cliniques : un enfant âgé de moins de trois ans, bien portant auparavant, et qui présente au décours d'une pneumopathie virale sévère des manifestations respiratoires obs-

tructives (toux chronique, dyspnée sifflante) persistantes au-delà de quatre à six semaines. Une amélioration initiale transitoire est possible. Les données du ST, idéalement en inspiration et en expiration, sont essentielles et comportent des images de piégeage d'air, d'hypo-vascularisation, et de verre dépoli réalisant l'aspect caractéristique, mais non spécifique, en mosaïque [3]. Le diagnostic ne peut être, cependant, retenu qu'après avoir éliminé les étiologies habituelles de broncho-pneumopathies récidivantes sifflantes (mucoviscidose, déficit immunitaire, etc.).

Nos observations correspondaient à cette entité bien définie. Signalons toutefois, que le mode de révélation par une HTAP dans l'observation n°2 est inhabituel, et que le doute sur une aspergilliose invasive dans l'observation n°3 a erré le diagnostic initialement et a retardé le traitement.

La BO était secondaire aux virus de la grippe dans les observations n°3 et 4. Dans la littérature, la documentation virologique de l'épisode infectieux initial ou antérieur n'est pas aisée et peut manquer, comme dans les observations n°1 et 2 [4]. Le virus de la grippe fait partie des virus respiratoires incriminés dans la survenue de BO. Cependant, aucune publication pédiatrique à nos connaissances n'a imputé le type H1N1. L'agent le plus pourvoyeur de séquelles respiratoires graves est l'adénovirus, particulièrement les sérotypes 3, 7 et 21. Dans une série pédiatrique espagnole incluant 22 cas de BO post-infectieuse, le premier virus incriminé était l'adénovirus (n=3), suivi du virus influenzae (n=2), parainfluenza (n=2), le virus respiratoire syncytial (n=1) et le rhinovirus (n=1) [10]. Une autre étude cas-témoin a comparé 109 patients ayant une bronchiolite suivie de BO et 99 autres ayant une bronchiolite sans BO. Deux facteurs associés à la survenue de BO ont été retenus : la bronchiolite à adénovirus (OR= 49) et la ventilation mécanique (OR=11) [5]. Par ailleurs, le Mycoplasme pneumoniae et la rougeole, à moindre degré de nos jours, peuvent aussi être en cause [1,6].

Dans l'observation n°4, il y avait une coïnfection virale et bactérienne. Selon Colom et al [5], les facteurs de risque de survenue d'une BO post-infectieuse sont représentés par le type du pathogène en cause, principalement l'adénovirus, et la sévérité de l'épisode initial. Ni l'âge de survenue, le sexe, les co-infections virales ou bactériennes, le tabagisme passif ne sont significatifs [7]. Le bas niveau socio-économique paraît faciliter la transmission des virus. La ventilation mécanique lors de l'épisode initial fait multiplier le risque de BO par dix [5]. La patiente de l'observation n°1 avait besoin initialement d'une ventilation assistée durant 14 jours.

En dehors de l'aspect en mosaïque retrouvé chez tous nos patients, le ST peut montrer d'autres lésions en faveur de la BO. Ainsi, dans une méta-analyse récente, l'étude de 250 scanners thoraciques d'enfants atteints de BO, a mis en évidence des bronchectasies (96%), un piégeage d'air (92%),

un aspect en mosaïque (88%), un épaississement bronchique (78%), des atélectasies (66%), et des impactions mucoïdes (58%) [3]. Des atélectasies et/ou des dilatations de bronches proximales ont été notées dans les observations n°1, n°2 et n°4.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de protocoles standardisés. La prise en charge est symptomatique. Le recours à l'OLD est fréquent. Les bronchodilatateurs sont peu efficaces, d'autant plus qu'aux explorations fonctionnelles respiratoires, il existe un syndrome obstructif, essentiellement distal, très peu réversible ou irréversible après inhalation de 2-mimétiques. Les corticoïdes systémiques, particulièrement les bolus de méthylprednisolone, peuvent contribuer à lutter contre l'inflammation au décours de l'épisode aigu ou lors des exacerbations. Cependant, leur bénéfice n'est ni prouvé ni certain. Leurs doses sont arbitraires en fonction des auteurs, mais toujours fortes [8]. Ayant démontré son apport dans la BO post-greffe, l'azithromycine est également administrée. Il était particulièrement efficace dans l'observation n°3. Enfin, en cas de dilatations des bronches, l'antibiothérapie et la kinésithérapie sont largement prescrites [1].

Chez nos enfants, la prise en charge était difficile. Malgré ces différentes thérapeutiques, les patientes des observations n°1 et 3 étaient très instables et imprévisibles au début de leur maladie. Les deux autres patients avaient mal répondu au traitement. En effet, des exacerbations fréquentes, imposant le recours à la réanimation, étaient rapportées dans l'observation n°4. Dans l'observation n°2, le traitement n'a pas empêché l'évolution de la BO vers une HTAP persistante et une insuffisance respiratoire chronique nécessitant une ventilation non invasive au domicile associée à l'OLD. Notons par ailleurs que les meilleurs résultats étaient observés chez les filles (observation n°1 et 3), et que la précocité de l'épisode infectieux initial n'avait pas de rapport avec le profil évolutif de la maladie (l'âge de 2 et 6 mois dans l'observation n°1 et 2 contre 2 et 2,5 ans dans la n°3 et 4).

Il est vrai que la BO est connue pour sa morbidité élevée durant les premières années (wheezing récidivants ou persistants, surinfections broncho-pulmonaires), et que sa prévalence est plus élevée chez les garçons que chez les filles [9], mais, son pronostic est directement lié à l'étendue des lésions au ST. L'imagerie a montré une atteinte importante chez tous nos patients. Selon la méta-analyse de Champs et al [2], l'évolution de la BO est variable. La maladie peut s'améliorer dans 5 à 65% des cas, rester symptomatique dans 35 à 84% des cas, et être mortelle dans 3 à 17% des cas.

### Conclusion :

La BO post-infectieuse est une pathologie méconnue. Son diagnostic est souvent tardif à cause de la non-spécificité des signes cliniques. Il doit être évoqué devant l'association d'une séquence clinique particulière (enfant sain, broncho-pneumo-

pathie sévère, signes d'obstruction persistants) et de l'aspect en mosaïque au ST. Le traitement n'est pas consensuel. L'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique est à craindre.

### REFERENCES :

- [1] Blic J., Deschildre A., Chinet T. -Bronchiolite oblitérante post-infectieuse. *Rev. Mal. Respir.*, 2013; 30: 152-160.
- [2] Champs N.S., Lasmar L.M., Camargos P.A., & al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children. *J. Pediatr. (Rio J)*, 2011; 87: 187-98.
- [3] Fischer G.B., Sarria E.E., Mattiello R., & al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010., 11: 233-9
- [4] Alharbi S., Caesele P.V., Consunji-Araneta R., & al. -Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC. Infect. Dis.*, 2012; 12: 55-62. 0
- [5] Colom A.J., Teper A.M., Vollmer W.M., & al. - Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax.* 2006.,61: 503-6.
- [6] Chiu C.Y., Wong K.S., Huang Y.C., & al. - Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow up. *J. Paediatr. Child. Health.* 2008., 44: 129-33.
- [7] Murtagh P., Giubergia V., Viale D., & al. -Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr. Pulmonol.* 2009., 44: 450-6.
- [8] Tomikawa S.O., Adde F.V., da Silva Filho L.V., & al. -Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2014; 9:128.
- [9] Li Y.N., Liu L., Qiao H.M., & al. -Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC. Pediatr.*, 2014; 14: 238.
- [10] Sardón O., Pérez-Yarza E.G., Aldasoro A., & al. -Bronchiolitis obliterans: outcome in the medium term. *An. Pediatr. (Barc)*, 2012; 76: 58-64.