

Développement-Asthme-Allergies

24

Profil d'expression génique de l'épithélium nasal dans la maladie allergique respiratoire de l'enfant

L. Giovannini-Chami^{a,b}, T. Bourrier^b, D. Crenesse^c,
M. Albertini^b, L. Castillo^d, J.F. Michiels^e, P. Rostagno^a,
V. Virolle^a, P. Barbry^{a,*}

^a Laboratoire de physiologie génomique des eucaryotes, UMR 6097 CNRS/UNSA, institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, 06560 Sophia-Antipolis, France

^b Unité de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, service de pédiatrie, hôpital de l'Archet, CHU de Nice, 06202 Nice cedex 03, France

^c Service d'explorations fonctionnelles pédiatriques, hôpital de l'Archet, CHU de Nice, 06202 Nice cedex 03, France

^d Consultation d'ORL pédiatrique, hôpital de l'Archet, CHU de Nice, 06202 Nice cedex 03, France

^e Service d'anatomopathologie, hôpital de l'Archet, CHU de Nice, 06202 Nice cedex 03, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : barbry@ipmc.cnrs.fr (P. Barbry)

Introduction. – L'asthme est la maladie chronique de l'enfant la plus fréquente. La rhinite allergique a été décrite comme facteur de risque de développer un asthme. L'objectif de l'étude était d'évaluer la contribution de l'épithélium respiratoire au développement de la rhinite et de l'asthme et d'identifier les mécanismes moléculaires faisant évoluer une rhinite vers l'asthme.

Méthodes. – À l'aide d'une puce pangénomique humaine couvrant 25 342 gènes distincts, nous avons établi les profils d'expression génique de prélèvements cellulaires obtenus par brossages de l'épithélium nasal issus de quatre groupes expérimentaux distincts d'enfants présentant une rhinite allergique aux acariens : (1) isolée ($n = 6$), (2) associée à une hyperréactivité bronchique ($n = 6$), (3) associée à un asthme ($n = 10$), et (4) un groupe témoin ($n = 10$).

Résultats. – Parmi les 196 gènes significativement modulés dans l'épithélium nasal entre les asthmatiques et les témoins, 35 sont situés sur les *loci* de susceptibilité de l'asthme et 35 ont déjà été reliés à l'asthme dans la littérature. Plusieurs d'entre eux ont déjà été identifiés comme

modulés dans l'épithélium bronchique de patients asthmatiques, ce qui renforce le concept de rhinobronchite allergique. Une analyse supervisée a permis de déterminer un set de 20 gènes (*CST4*, *CCL26*, *CD44*, *CLCA1*...) permettant de classer correctement neuf asthmatiques sur dix et dix témoins sur dix. La classification prédictive des rhinites sans asthme avec ce set de gènes montre une distribution bimodale, certains sujets se rapprochant du phénotype des patients asthmatiques et d'autres celui des témoins, indépendamment du statut d'hyperréactivité bronchique.

Conclusion. – La technique que nous avons développée permet l'analyse pangénomique de faibles nombres de cellules (~500 000) issues de patients aux profils cliniques caractérisés. Cette analyse confirme la place centrale jouée par l'épithélium respiratoire dans le remodelage asthmatique et identifie un phénotype épithélial proche de celui des asthmatiques chez certains patients rhinitiques pour lesquels le suivi clinique permettra d'évaluer l'évolution.

25

Évolutifs des allergies aux protéines de lait de vache (APLV)

T. Khelifi-Touhami

Cabinet de pneumoallergologie pédiatrique, 5, rue Bastandji, 25000 Constantine, Algérie

Objectifs. – Rapporter les caractères diagnostiques ainsi que les particularités évolutives à moyen et long terme des enfants atteints d'APLV.

Matériels et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective ayant regroupé l'ensemble des malades atteints d'APLV colligés sur la période allant de 1996 à 2005. Trente-cinq dossiers de malades ont ainsi été regroupés représentés par 20 garçons et 15 filles. Deux malades perdus de vue juste après introduction avec succès du lait de vache.

Résultats. – Cinquante-quatre pour cent des enfants ont des antécédents familiaux de premier degré d'atopie, l'âge moyen de découverte est de quatre mois (trois jours à huit mois), 95 % sont nés par voie basse et 43 % ont reçu le premier biberon de lait en maternité (*first bottle*). Les manifestations cliniques se présentent de la manière suivante : respiratoires bronchiques 54 %, ORL 50 %, cutanées 54 %,

digestives 42 %, systémiques 31 %. Il y a eu retard diagnostique dans 22 % malgré une symptomatologie éloquent. Des tests cutanés en *prick* ont pu être réalisés chez 77 % des malades et ont montré les sensibilisations suivantes : lait de vache 66,6 %, les œufs 37 %, les pneumallergènes 80 %. Des explorations immunologiques plus poussées n'ont pu être réalisées. Tous nos malades ont reçu un lait de régime à base d'hydrolysats de lait de vache avec éviction des dérivés de lait de vache bien toléré dans 95 % des cas. Il y'a eu substitution par les parents des hydrolysats par le lait de chèvre à l'insu du médecin soldé dans un cas par une urticaire dans l'autre par un état de choc compensé. L'introduction du lait de vache a eu lieu en milieu hospitalier dans 95 % des cas. L'âge d'introduction a varié de 12 mois à trois ans. Dans 9 % des cas il y a eu allergie fixe. À moyen et long terme 58 % de nos malades ont développé un asthme et/ou une rhinite allergique.

Commentaires. – l'APLV constitue une des plus fréquentes allergies alimentaires. Son diagnostic doit être évoqué à temps devant le risque de manifestations systémiques. Dans notre série il n'a pas été possible de pousser les explorations immunologiques parfois nécessaires pour différencier l'allergie de l'intolérance bien que le tableau clinique et les *pricks* tests aient été éloquents dans la majorité des cas. Les manifestations néonatales nous font évoquer une sensibilisation anténatale comme rapporté par plusieurs auteurs, aussi toute APLV doit faire rechercher d'autres sensibilisations alimentaires mais aussi aux pneumallergènes et doit faire appliquer des mesures d'évictions dès la naissance parfois même auprès de la fratrie. La similitude antigénique entre le lait de vache et les laits de chèvre, de chamelles, d'ânesse, contre-indique leur usage en cas d'APLV.

26

ER'Asthme : niveau de contrôle de l'asthme chez 1410 enfants de moins de 15 ans consultant en médecine générale

D. Huas^a, J. de Blic^b, P. Godard^c, I. Boucot^d, C. Pribil^d

^a Département de médecine générale, faculté Denis-Diderot Paris-VII, France

^b Service de pneumoallergologie pédiatrique, hôpital des Enfants-Malades, Paris, France

^c Service de pneumologie, CHU A.-de-Villeneuve, Montpellier, France

^d Laboratoire GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France

La notion de contrôle est aujourd'hui prépondérante dans les recommandations nationales et internationales. Peu de données, notamment chez l'enfant de moins de 15 ans sont disponibles en France sur la réalité de ce contrôle en médecine générale (MG). L'observatoire ER'Asthme est destiné à mesurer le contrôle de l'asthme des patients suivis en MG et à étudier les déterminants cliniques et thérapeutiques.

Patients et méthode. – Étude épidémiologique descriptive transversale, sur 16 580 asthmatiques (H-F : 54 sur 46 %), de plus de six ans, consultant spontanément, inclus par 3691 médecins généralistes (MG). Les données

recueillies rapportent l'appréciation spontanée par le patient de son état de santé, les critères du contrôle de l'asthme (évalué par le MG en trois niveaux : optimal, acceptable et inacceptable), et l'observance (questionnaire PMAQ3w) sur les quatre dernières semaines. Une analyse sur le sous-groupe de 1410 enfants (G-F : 65 sur 35 %) de moins de 15 ans a été réalisée a posteriori.

Résultats. – Les pathologies associées à l'asthme étaient : dans 57 % des cas une rhinite allergique, 27 % une dermatite atopique, 23 % une conjonctivite allergique et 9 % une allergie alimentaire. Quatorze pour cent des enfants ont consulté en urgence au cours des quatre dernières semaines. Quarante-vingt-quatre pour cent des enfants recevaient un traitement de fond, 13 % prenaient uniquement un bêta₂ stimulant de courte durée d'action. À la question « comment va votre asthme ? » 62 % des enfants (ou des parents) ont déclaré que leur asthme allait « parfaitement bien » ou « bien », 31 % « moyennement bien » et 7 % « mal ». Cependant, le médecin jugeait que le contrôle n'était optimal que pour 27 % des patients, acceptable pour 7 % et inacceptable pour 66 %. La concordance entre l'évaluation du contrôle de l'asthme par les patients et par le MG est médiocre : coefficient de Kappa égal à 33,5 % ; intervalle de confiance : [30,2-36,7%]. Le niveau de contrôle de l'asthme était significativement lié au type de traitement ($p < 0,0001$). Seuls 57 % des patients ont déclaré une observance totale de leur traitement de fond, avec une proportion significativement plus élevée chez les plus jeunes six-12 ans vs les 13-14 ans (respectivement 60 et 52 %, $p = 0,008$).

Conclusion. – Les enfants asthmatiques de moins de 15 ans (ou leurs parents) surestiment spontanément leur niveau de contrôle qui reste insuffisant. Les adolescents de 13-14 ans sont moins observants que les plus jeunes. Le type de traitement antiasthmatique est un facteur influençant le contrôle.

27

Délivrance du dipropionate de béclo mé tasone HFA avec Babyhaler[®] et Vortex[®]

V. Voernung, V. Andrieu, J.C. Dubus

Laboratoire de pharmacie galénique, faculté de pharmacie, et unité de médecine infantile, EA 3287-IFR 125, CHU de la Timone-Enfants, Marseille, France

Objectifs. – Comparaison in vitro de la délivrance du dipropionate de béclo mé tasone HFA en aérosol doseur pressurisé (Becotide[®] 250 µg par bouffée, laboratoires GlaxoSmithKline, et Nexxair[®] 100 µg par bouffée, laboratoires Schwarz Pharma) utilisé seul ou avec une chambre d'inhalation de type Babyhaler[®] (laboratoires GlaxoSmithKline) ou Vortex[®] (Pari).

Méthodes. – Détermination selon les recommandations de la pharmacopée européenne par tube collecteur de la dose délivrée et par impacteur en cascade de la dose fine respirable (quantité de particules de diamètre inférieur à 5 µm), du diamètre aérodynamique massique médian (MMAD) et de la

déviations standard géométriques (GSD). Le dosage de béclo-métasone se fait par HPLC. La comparaison des résultats (moyenne \pm déviation standard) entre les groupes se fait par Anova ou test de Student-Newman-Keuls.

Résultats

| Becotide® 250 µg | AD seul | Babyhaler® | Vortex® |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Dose émise | 218 \pm 5,9 µg | 83 \pm 11,3 µg | 104 \pm 10,2 µg |
| Dose fine respirable | 57 \pm 2,5 µg | 76 \pm 2,0 µg | 84 \pm 4,8 µg |
| MMAD | 2,94 \pm 0,02 µm | 2,94 \pm 0,02 µm | 3,35 \pm 0,08 µm |
| GSD | 1,79 \pm 0,06 | 1,51 \pm 0,05 | 1,48 \pm 0,02 |

| Nexxair® 100 µg | AD seul | Babyhaler® | Vortex® |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Dose émise | 77 \pm 2,1 µg | 47 \pm 4,0 µg | 53 \pm 3,5 µg |
| Dose fine respirable | 49 \pm 2,3 µg | 54 \pm 2,9 µg | 59 \pm 3,6 µg |
| MMAD | 1,17 \pm 0,09 µm | 1,15 \pm 0,05 µm | 1,29 \pm 0,09 µm |
| GSD | 1,87 \pm 0,10 | 1,71 \pm 0,05 | 1,73 \pm 0,06 |

Avec pour la dose émise : Vortex® > Babyhaler® > AD pour les deux produits ($p < 0,05$).

Avec pour la dose fine respirable : Vortex® > Babyhaler® > AD pour les deux produits ($p < 0,05$).

Avec pour MMAD : AD = Babyhaler® < Vortex® ($p < 0,05$)

Conclusion. – Vortex® permet de délivrer plus de dipropionate de béclo-métasone HFA que Babyhaler® in vitro, mais avec un MMAD plus important. Il est probable que ceci n'induit aucune différence de réponse clinique entre les deux chambres d'inhalation.

Remerciements à la société Pari pour l'aide logistique fournie pour cette étude

28

Évaluation de la prise en charge d'une crise d'asthme aux urgences pédiatriques de l'hôpital Tahar, Sfar de Mahdia en Tunisie

R. Bousoffara^a, B. Mahjoub^a, M. Braham^a, A. Bedoui^a, S. Lahmar^b, W. Sbaa^a, A. Morjane^b, M.T. SFAR^a

^a Service de pédiatrie, CHU T.-Sfar, Mahdia, Tunisie

^b Service des urgences, CHU T.-Sfar, Mahdia, Tunisie

Introduction. – L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente de l'enfant. Malgré une prise en charge bien codifiée, la morbidité reste importante et des cas de décès sont rapportés chaque année.

Objectif. – Évaluer la prise en charge d'une crise d'asthme aux urgences du CHU de Mahdia (Tunisie).

Matériel et méthode. – Étude prospective menée aux urgences pédiatriques sur six mois du 1^{er} janvier au 30 juin 2004 sur questionnaire et qui a concerné 50 enfants âgés en moyenne de sept ans (1–15 ans). La conduite du médecin a

été jugée selon la conformité aux recommandations du dernier consensus et s'est fondée sur des scores cliniques, paracliniques, de la conduite thérapeutique et de la prise en charge de la maladie. Le score d'évaluation de la sévérité de la crise : clinique (FR, FC, TA, dyspnée, tirage, conscience, parole, colorisation) : 0–8 ; paraclinique (GDS, SaO₂, DEP) : 0–3 ; stade de sévérité (correct 1, incorrect 0). L'évaluation est jugée bonne (score \geq 6), moyenne (score 4–5), mauvaise (< 4). Le score d'évaluation de la conduite thérapeutique : utilisation (O2–B2 et corticoïdes), si nécessaire et faite correctement 2, si nécessaire et faite incorrectement 1, si nécessaire et non faite 0. La conduite thérapeutique est jugée bonne (score 6), moyenne (score 4–5) et mauvaise (score < 4). Le score d'évaluation de la prise en charge de la maladie asthmatique (traitement à la sortie, entretien à propos du traitement de fond et celui de la crise à domicile) Si fait 1, si non fait 0. Le score d'évaluation de la prise en charge globale. Concernant l'évaluation de la sévérité, l'attitude thérapeutique et la prise en charge de la maladie. Bonne si score \geq 15, moyenne (score 11–14) et mauvaise (score < 11).

Résultats. – L'attitude de l'interne concernant l'évaluation de la sévérité a été jugée bonne dans 6,3 % des cas, moyenne dans 76,5 % des cas et mauvaise dans 17 % des cas. L'attitude thérapeutique a été jugée bonne dans 34 % des cas, moyenne dans 36 % des cas et mauvaise dans 30 % des cas. La prise en charge de la maladie asthmatique a été jugée bonne dans 28 % des cas, moyenne dans 20 % des cas et mauvaise dans 52 % des cas. L'évaluation globale de la prise en charge a été jugée bonne dans 24 % des cas, moyenne dans 24 % des cas et mauvaise dans 52 % des cas.

Conclusion. – Afin d'améliorer la prise en charge de la crise d'asthme aux urgences, des protocoles écrits doivent être délivrés aux internes.

29

Mesure de l'hyperréactivité bronchique chez les enfants d'âge préscolaire par le test à la méthacholine. Comparaison de trois méthodes : pression transcutanée d'oxygène, mesure des résistances par interruption de débit et mesure des résistances spécifiques des voies aériennes pléthysmographiques

J. Bouguila^a, M. Le Bourgeois^b

^a Service de pédiatrie, Msaken, Tunisie

^b Service de pneumopédiatrie Necker-Enfants-Malades, Paris, France

Introduction. – Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent l'évaluation objective de la fonction pulmonaire. Elles sont indispensables dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies respiratoires de l'enfant mais leur réalisation se pose dans des conditions bien différentes selon l'âge de l'enfant. L'enfant d'âge préscolaire pose des problèmes particuliers. Il est trop âgé pour avoir des tests respiratoires avec endormissement spontané ou provoqué mais

n'est pas assez coopérant pour la réalisation répétée fiable de tests standard. C'est pourtant à cet âge que se posent le plus souvent des problèmes de diagnostics d'asthme et que l'apport d'un test fiable d'hyperréactivité bronchique à la métacholine peut être une aide diagnostique.

Objectif. – Le but de notre étude est d'évaluer deux méthodes en les comparant à la mesure de la pression transcutanée d'oxygène lors d'un test de provocation bronchique à la métacholine. Il s'agit de la mesure des résistances respiratoires par la technique d'interruption (Rint) et des résistances spécifiques des voies aériennes pléthysmographiques (sRwa).

Patients et méthodes. – Quarante enfants sont adressés pour la réalisation d'un test à la métacholine pour évaluation diagnostique d'une toux chronique. Trente enfants âgés de 2,5 à six ans (âge moyen = $4,4 \pm 0,97$ ans) ont pu effectuer le test à la métacholine et la réversibilité aux bêta2 mimétiques. Les Rint exp (Rint mesurés pendant l'expiration), sRaw et la PtcO₂ sont mesurées avant le début du test (valeur de base), après l'inhalation de sérum physiologique, à chaque palier de métacholine et en fin de test après dix minutes d'inhalation de bronchodilatateur. Le test de provocation bronchique à la métacholine est considéré comme positif à la dose qui provoque une diminution de 20 % de la PtcO₂ de sa valeur de base (PD20PtcO₂).

Résultats. – Vingt-deux enfants ont diminué leur PtcO₂ de 20 % pendant le test et sont considérés comme positifs au test à la métacholine avec des doses variants de 100 µg à 800 µg (dose moyenne égale à 445,5 µg). La PtcO₂ moyenne de base ($85 \pm 6,94$ mmHg) a diminué de façon significative lors du test à la métacholine (66 ± 10 mmHg) ($p < 0,001$). Après l'inhalation de salbutamol la PtcO₂ a augmenté à $80 \pm 9,3$ mmHg. L'augmentation des Rint exp après la dose maximale de métacholine est statistiquement significative ($B = 0,71 \pm 0,1$ kPa/l par seconde et $Ch = 0,98 \pm 0,32$ kPa/l par seconde) ($p = 0,001$). L'inhalation des bronchodilatateurs à la fin du test provoque une diminution des résistances respiratoires avec une moyenne de $0,72 \pm 0,15$ kPa/l par seconde. De même pour les sRaw, l'augmentation des résistances à la fin du test ($12,92 \pm 2$ cmH₂O.s) est statistiquement significative par rapport à la valeur de base ($5,83 \pm 0,99$ cmH₂O.s) ($p < 0,001$). Après bronchodilatateur, les sRaw diminuent à $5,95 \pm 0,82$ cmH₂O.s. La sensibilité et la spécificité de chaque technique de mesure a été calculé ainsi que l'indice de Youden (IY) égal à sensibilité + spécificité – 1 ($0 < IY < 1$). Les résultats respectifs de la sensibilité, spécificité et l'indice de Youden pour une augmentation des Rint exp de plus de 40 % à la fin du test de provocation (Rint 40 %) et de plus de 35 % (Rint 35 %) et des sRaw sont : Rint 40 % : 59 %, 75 % et 0,34, Rint 35 % : 68 %, 62 % et 0,3 et sRaw : 100 %, 75 % et 0,75.

Conclusion. – Notre étude confirme la supériorité de la mesure des résistances spécifiques des voies aériennes dans la détection de l'hyperréactivité bronchique lors d'un test à la métacholine par rapport à la technique d'interruption et la

bonne performance du seuil d'augmentation des sRaw de 100 % par rapport à sa valeur de base.

30

Réseau Asthme 44 URCAM-ARH : l'implication des médecins libéraux dans l'éducation thérapeutique du patient asthmatique

V. David^a, M. Anton^a, J.M. Aroun^b, P. Le Vaillant^b, I. Mollé^a, O. Pinard^a, U. de Pontbriand^a, M.-D. Morisson^b

^a Clinique médicale pédiatrique, CHU de Nantes, quai Moncousu, 44093 cedex, France

^b 1, place Beaumanoir, 44000 Nantes, France

Adresse e-mail : asthme44@wanadoo.fr.

Ce réseau est financé depuis janvier 2005. Il est l'aboutissement de huit ans d'école hospitalière de l'asthme. Sa philosophie est de permettre aux patients asthmatiques, adultes et enfants, de Loire-Atlantique de bénéficier de séances d'éducation thérapeutique collective en proposant aux médecins du secteur libéral de ces patients de participer activement au fonctionnement du réseau. Le budget accordé pour la première année permet l'adhésion de 50 médecins et 150 patients. Ce sont les médecins libéraux qui adressent les patients au réseau et ils réalisent la première étape de la démarche éducative (diagnostic éducatif) après avoir suivi une soirée de formation à l'éducation (rémunérée). Le patient bénéficie ensuite des sessions collectives qui permettent de réaliser la plupart des objectifs déterminés lors du diagnostic éducatif ; le suivi du contrat et l'évaluation à un an sont faits par le médecin libéral. Pour la première année (diagnostic éducatif et consultations d'évaluation), le médecin libéral perçoit un forfait de 100 euros. Les animateurs des sessions sont aussi rémunérés (médecins, kinésithérapeute) 180 euros par séance. À six mois du démarrage, deux soirées d'information sur l'existence du réseau ont été réalisées (allergologues, pédiatres, pneumologues, médecins généralistes) ; trois soirées de formation au diagnostic éducatif ont été organisées pour 49 médecins ; 48 médecins ont retourné la charte signée ; 53 patients ont suivi des sessions d'éducation (33 enfants, 20 adultes) et ont tous signé la charte du patient ; 13 médecins ont adressé un ou plusieurs patients ; 55 patients sont en attente de sessions collectives ; le réseau emploie trois permanents (un médecin neuf heures par semaine, un secrétaire à 75 % et une infirmière à 80 %). Les animateurs des sessions sont l'infirmière, le médecin et les pédiatres, allergologues, pneumologues adultes qui réalisaient les sessions d'éducation en milieu hospitalier avant la création du réseau. Les responsables du réseau se réunissent une fois par mois ; le réseau est constitué d'une équipe pluridisciplinaire avec en particulier un représentant des pharmaciens et le directeur du comité régional d'éducation pour la santé ; le président de l'association créée pour le réseau est un médecin généraliste ; l'évaluation portera sur la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action et sur celle de

corticoïdes inhalés, sur le nombre de crises, de consultations en urgence, le nombre d'hospitalisations, le nombre de jours d'absentéisme scolaire ou professionnel ; les patients sont évalués à l'entrée dans le réseau sur leur asthme l'année précédente et les mêmes critères seront revus un an après ; le questionnaire qualité de vie Juniper est rempli au début des sessions et un an après. En conclusion, ce réseau a démarré très vite avec une forte implication des médecins libéraux ce qui tend à prouver leur intérêt à l'éducation du patient. Nous pensons élargir éventuellement à la dermatite atopique et à l'allergie alimentaire dans les prochaines années.

31

Prolifération des fibres musculaires lisses néonatales humaines en culture : modèle de l'asthme de l'enfant

M. Fayon, M. Rebola, P. Berger, J.L. Taupin, R. Marthan
Laboratoire de physiologie cellulaire respiratoire, Inserm E-0356, université Victor-Segalen Bordeaux-2, France

Introduction. – L'asthme est une pathologie pulmonaire fréquente qui s'accompagne d'une inflammation des voies aériennes, d'une hyperréactivité bronchique et d'une obstruction réversible. En l'absence de prise en charge adéquate, un remodelage des voies aériennes avec augmentation de la masse des fibres musculaires lisses (fml) peut rendre irréversible l'obstruction. En effet, les fml des sujets atteints d'asthme sont capables de proliférer plus rapidement que les fml témoins, en raison notamment d'absence d'un facteur de transcription antiprolifératif, le C/EBP α .

But de l'étude. – Évaluer la prolifération spontanée et après stimulation (par des facteurs de croissance ou des mitogènes (PDGF), des fibres musculaires lisses (fml) humaines néonatales et adultes en culture.

Matériel et méthodes. Du tissu pulmonaire humain était obtenu lors d'une autopsie chez les nouveau-nés et lors d'une résection chirurgicale pour tumeur chez des adultes. Après dissection et culture, des fml pures étaient obtenues. La prolifération était évaluée par incorporation par les fml de [méthyl-3 H] thymidine, en présence de milieu contenant de l'ITS, du sérum de veau foetal (SVF 10 %) ou du PDGF-AA (15 ng/ml). Après extraction des protéines à partir des cellules en culture, l'expression du C/EBP α était évaluée par western blot.

Analyse statistique. – Les résultats sont exprimés en moyenne \pm erreur standard. Un test *t* de Student bilatéral non apparié (logiciel NCSS) a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée significative.

Résultats. – 1) En milieu ITS, l'incorporation de thymidine tritiée était similaire dans les deux groupes (immature : $440,9 \pm 147,4$ ($n = 5$) et adultes : $449,1 \pm 89,4$ ($n = 6$) coups par minute à j1 d'incubation en milieu ITS) (NS). 2) Après stimulation par l'ensemble des cytokines-facteurs de croissance contenus dans le SVF 10 %, les fml immatures ont proliféré nettement plus : cinq fois plus qu'en milieu ITS ; et

deux fois plus que les fml adultes ($p < 0,05$, immature vs adulte) [24 heures après la synchronisation des cycles cellulaires]. 3) Une réponse similaire, mais moins marquée a été observée après stimulation des fml par du PDGF-AA : augmentation de la prolifération $\times 2,6$, et $\times 1,5$ (vs. ITS) chez les fml immatures et adultes, respectivement ($p < 0,05$; immature vs adulte). 4) Il n'y avait pas de différence d'expression de C/EBP α entre les deux groupes.

Conclusion. – Les fml immatures stimulées pourraient contribuer plus au remodelage par rapport aux fml adultes. Cette propriété n'est pas liée à une différence d'expression de C/EBP α

32

Valeurs spirométriques de référence chez des enfants algériens de six à 16 ans

L. Smati-Bourtel, R. Boukari, K.N. Benhalla-Djadoun, M. Baghriche

Service de pédiatrie, hôpital N.-El-Atassi SS, Bologhine, Alger, Algérie

L'évaluation fonctionnelle respiratoire est à présent un élément incontournable dans la prise en charge des maladies respiratoires. Or l'existence de différences raciales et ethniques des paramètres ventilatoires est un fait bien établi d'où la nécessité pour comparer les mesures effectuées chez un sujet de les comparer à des valeurs de référence d'une population similaire. Nous avons étudié la relation entre les volumes et débits respiratoires et les différentes variables anthropométriques dans une population d'enfants sains algériens et établi des équations de prédiction. Les enfants sains sont sélectionnés après questionnaire et examen physique en accord avec les critères de la GAP conférence. Les paramètres anthropométriques sont la taille debout, la taille assis, le poids et la surface corporelle. Un spiromètre à cloche avec analyseur d'hélium a permis la mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF He), la capacité vitale (CV), la capacité vitale forcée (CVF), le débit expiratoire moyen (DEM) et la capacité pulmonaire totale (CPT). Les critères d'acceptabilité et de reproductibilité sont ceux de l'American Thoracic Society (ATS). La relation entre paramètres ventilatoires et mesures anthropométriques est étudiée à partir d'équation de régression linéaire simple puis multiple conduites pas à pas. À partir des 7363 enfants scolarisés dans les établissements retenus, un groupe de 815 enfants (420 filles et 385 garçons) est interrogé et examiné. Parmi les 411 enfants sains retenus, un groupe de 274 (132 filles et 142 garçons) constitue l'échantillon final étudié. L'étude a été menée de la même manière dans le groupe des garçons et celui des filles. Pour les deux sexes la taille debout reste le meilleur prédicteur, suivi par le poids, la taille assis et l'âge. Les valeurs moyennes spirométriques sont statistiquement différentes chez les filles et les garçons pour tous les paramètres, excepté le DEM pour lequel les valeurs des filles sont numériquement supérieures à celles des garçons mais

sans différence statistique. Les équations de références établies dans cette population de 274 enfants sains algériens sont comparées à celles d'enfants d'autres races et ethnies.

33

Implication des rétinoides dans le développement pulmonaire : apport du modèle lapin

K. Coste^a, D. Gallot^{a,b}, G. Marceau^a, J. Jani^b, A. Labbé^a, V. Sapin^a

^a Ardemo JE2447, université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand

^b Université catholique de Louvain, Belgique

Objectifs. – Le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est un modèle animal validé pour l'étude du développement pulmonaire des mammifères. Sa taille permet la réalisation de techniques chirurgicales (hernie de coupole diaphragmatique) et possède un temps de gestation relativement court (31 jours). La vitamine A et ses dérivés (acides rétinoides) sont impliqués dans le développement pulmonaire normal. Le traitement par acide rétinoidique a aussi montré une amélioration des lésions de dysplasie bronchopulmonaire secondaires à une oxygénothérapie chez le rat et une régénération alvéolaire après un traitement par dexaméthasone chez la souris (Hind et Maden, 2004). Les acides rétinoides sont-ils impliqués dans le développement pulmonaire du lapin ?

Matériel et méthodes. – Clonage partiel et étude des acteurs moléculaires de la voie des rétinoides (récepteurs nucléaires aux rétinoides RAR et RXR) aux quatre stades du développement pulmonaire du lapin. Détection des ARNm des RAR et RXR par RT-PCR et des protéines par immunohistochimie aux stades pseudoglandulaire, canaliculaire, sacculaire et alvéolaire.

Résultats. – Seuls les RAR α,β et RXR α,β ont été détectés au niveau des ARNm et des protéines. Leur profil d'expression est identique aux différents stades du développement pulmonaire et chez l'adulte. Il n'existe pas de différence entre poumon droit et gauche. L'étude des séquences indique une importante identité (ARNm : 90 à 97 % pour RAR et 83 à 97 % pour RXR–protéines : 94 à 100 % pour RAR et 92 à 100 % pour RXR) entre la souris, le rat, l'homme et le lapin.

Conclusion. – La mise en évidence de quatre récepteurs aux rétinoides (RAR γ,β et RXR γ,β) aux différents stades du développement pulmonaire du lapin suggère l'implication des rétinoides lors de l'organogenèse pulmonaire du lapin. Leur profil d'expression est proche de celui de la souris (absence RXR γ) et du rat (absence de RAR γ). La forte homologie de séquence des gènes codant les RARs et RXRs avec la souris, le rat et l'homme est retrouvée au niveau protéique. Le lapin apparaît donc comme un modèle d'étude intéressant pour l'implication de la voie des rétinoides lors du développement pulmonaire tout comme le sont actuellement la souris et le rat.

34

Devenir respiratoire clinique et fonctionnel de prématurés au cours de la septième année (cohorte EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais)

O. Marteletti^a, M.E. Renard^b, C. Thumerelle^a, A. Deschildre^a, P. Truffert^b, R. Matran^c

^c Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, 59000 Lille, France

^b Service de médecine néonatale, hôpital Jeanne-de-Flandre, 59000 Lille, France

^c Service d'explorations fonctionnelles respiratoires pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, 59000 Lille, France

Le but de cette étude était d'évaluer le devenir respiratoire clinique et fonctionnel d'enfants âgés de six à sept ans, nés avant 29 SA, issus de la cohorte EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais. Nous avons réalisé des explorations fonctionnelles respiratoires (CRF par dilution à l'hélium, résistances par interruption de débit (Rint), courbes débit–volume et test de réversibilité aux bêta2-mimétiques) et confronté les résultats aux données cliniques. Soixante-dix enfants étaient inclus, âgés en moyenne de 6,7 ans. Au cours de la septième année, 30 enfants (43 %) se plaignaient de manifestations respiratoires chroniques dont 25 (35 %) de gêne à l'effort. Trente enfants (43 %) avaient un syndrome obstructif défini par des Rint supérieures ou égales à 150 % des valeurs théoriques (VT) et 12 (17 %) une distension thoracique définie par une CRF hélium supérieure ou égale 150 % VT. Vingt et un enfants (30 %) avaient une réactivité bronchique exacerbée aux bêta2-mimétiques. Quatorze pour cent des enfants n'avaient aucune anomalie respiratoire clinique ou fonctionnelle. Les manifestations respiratoires et les anomalies fonctionnelles étaient liées aux antécédents personnels ou familiaux d'asthme ou d'atopie ainsi qu'aux infections respiratoires les premières années de vie. Les événements périnataux et la notion de dysplasie bronchopulmonaire (définie par la durée d'oxygénodépendance) n'étaient pas corrélés à la morbidité respiratoire clinique ou fonctionnelle à six–sept ans. Il n'y avait pas de corrélation entre les manifestations respiratoires cliniques et les anomalies fonctionnelles au cours de la septième année. Les anomalies respiratoires étaient fréquentes au cours de la septième année mais restaient modérées. Elles n'étaient pas corrélées aux événements respiratoires de la période périnatale.

35

Malformations des arcs aortiques : analyse de 52 observations recueillies au CHRU de Lille de 1974 à 2004

S. Morillon-Le Goué^a, C. Thumerelle^a, S. Flammarion^c, G.M. Brévière^b, R. Matran^c, C. Santos^a, A. Deschildre^a

^a Unité de pneumologie–allergologie pédiatrique, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^b Service de cardiologie infantile, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^c Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

Les anomalies des arcs aortiques sont une cause rare de manifestations respiratoires chez l'enfant.

But de l'étude. – Évaluation clinique et fonctionnelle des patients présentant une malformation des arcs aortiques diagnostiqués au CHRU de Lille entre 1974 et 2004.

Méthodes. – Les patients présentant un double arc aortique (DAA) ou un arc aortique droit étaient inclus. La première partie de l'étude était rétrospective et s'intéressait à l'anamnèse, à la méthode diagnostique et à la prise en charge thérapeutique. Puis, nous avons évalué prospectivement les patients par un questionnaire téléphonique ou en consultation couplée à des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

Résultats. – Cinquante-deux patients étaient inclus dont 63 % DAA. L'âge médian au diagnostic était de 5,5 mois (0-96 mois). Dans 92 % des cas, le mode de révélation était des manifestations respiratoires. Un stridor était rapporté dans 63 % des cas et la survenue de malaise dans 40 %. Le transit œsophagien (42 patients) permettait toujours le dépistage de la malformation aortique, tandis que l'échographie cardiaque (34 patients) avait une rentabilité de 56 %. Le diagnostic de certitude était établi par TDM dans 42 % des cas (72,5 % entre 1990 et 2004), angiographie dans 46 % (27,5 % entre 1990 et 2004) et IRM dans 4 % (toutes entre

1990 et 2004). Vingt-trois patients (44 %) étaient opérés. Trente-cinq patients (dont 17 opérés) étaient évalués dans un délai médian de dix ans après le diagnostic, 12 par questionnaire téléphonique et 23 lors d'une consultation. Seuls neuf patients (25 %) étaient asymptomatiques. Vingt patients (58 %) avaient des manifestations respiratoires chroniques et six patients (17 %) des symptômes occasionnels. Quatorze avaient une toux chronique (40 %), huit un stridor (23 %), dix des symptômes d'asthme (28 %), 22 des infections respiratoires basses récidivantes (63 %), 13 une dyspnée d'effort (37 %) dont dix décrivaient une gêne dans la vie quotidienne (28 %). L'évolution n'était pas significativement différente selon le type de malformation vasculaire ni selon la prise en charge thérapeutique initiale. Dix-huit EFR ont été analysées. Il existait une obstruction proximale des voies aériennes dans 78 % des cas. Les résultats des EFR n'étaient corrélés ni aux symptômes cliniques, ni au type de malformation, ni au traitement.

Conclusion. – La morbidité respiratoire à long terme des malformations des arcs aortiques est précoce et peut persister quelle que soit la stratégie thérapeutique. La chirurgie, formelle en cas de signe de gravité clinique, doit être discutée dans les autres situations au cas par cas et avec une équipe expérimentée. Si le transit œsophagien et l'endoscopie permettent le dépistage, l'apport de l'imagerie moderne par angio-TDM ou IRM est indispensable au diagnostic anatomique.