

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

BENKADDOUSS SAKINA
Née le 18 mars 1985 à Ivry sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2013

***EFFETS DE LA MODULATION DU TONUS MUSCULAIRE LISSE BRONCHIQUE
SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE CHEZ DES ENFANTS AYANT UNE TRACHEO-
BRONCHOMALACIE SECONDAIRE A UNE ATRESIE DE L'ŒSOPHAGE.***

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Hubert LARDY
Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE
Monsieur le Professeur François LABARTHE
Madame le Docteur Véronique DIAZ
Madame le Docteur Isabelle GIBERTINI
Monsieur le Docteur Eric BOISSINOT

RESUME

Introduction : La trachéobronchomalacie (TBM) est très fréquente chez les enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage (AO) à la naissance. Des effets paradoxaux des bronchodilatateurs et bronchoconstricteurs sur la fonction respiratoire ont été décrits chez quelques nourrissons atteints exclusivement de TBM. L'objectif de l'étude est de déterminer les conséquences de l'inhalation du salbutamol et de la métacholine sur l'obstruction bronchique chez des plus grands enfants ayant une TBM secondaire à une AO.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une 1^{ère} étude rétrospective puis une 2^{ème} étude prospective chez des enfants atteints d'une TBM secondaire à une AO. Les enfants inclus âgés de plus de 2 ans dans la 1^{ère} étude et de plus de 6 ans dans la 2^{ème} étude ont réalisé une EFR avec soit un test de provocation bronchique à la métacholine soit un test de bronchodilatation au salbutamol. Les effets du salbutamol et de la métacholine ont été étudiés sur les variations des RINT (âge <6 ans) et du VEMS (âge > 6 ans) par rapport aux valeurs de base.

Résultats : 28 et 11 enfants ont été inclus respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude. Parmi les enfants ayant eu un test de réversibilité au salbutamol : 2/14(17%) ont eu une obstruction bronchique réversible et 3/14(21%) ont eu un effet paradoxal. Parmi les enfants ayant eu un test de provocation bronchique à la métacholine : 12/14(89%) et 5/11(45%) ont eu une hyper réactivité bronchique respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude et d'autre part, 5/14 (36%) et 2/11 (18%) ont eu un effet paradoxal respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude. Les effets paradoxaux concernaient surtout les plus jeunes enfants sans lien avec la sévérité clinique de la TBM.

Conclusion : Des effets paradoxaux du salbutamol et de la métacholine sur la fonction respiratoire ont bien été retrouvés chez une partie des enfants étudiés ce qui témoigne de la persistance d'une TBM chez ces enfants.

MOTS CLES : Trachéobronchomalacie, atrésie de l'œsophage, enfants, EFR, salbutamol, métacholine

ABSTRACT

EFFECTS OF MODULATION OF BRONCHIAL SMOOTH MUSCLE TONE ON RESPIRATORY FUNCTION IN CHILDREN WITH TRACHEO-BRONCHOMALACIA SECONDARY TO THE ESOPHAGUS ATRESIA

Introduction: tracheobronchomalacie (TBM) is very common in children operated on for esophageal atresia (OA) at birth. Paradoxical effects of bronchodilators and bronchoconstrictors on lung function have been reported in some infants with only TBM. The objective of the study was to determine the effects of inhaled salbutamol and methacholine on bronchial obstruction in older children with secondary TBM to AO.

Patients and Methods: We conducted a first retrospective study with children more 2 years and a second retrospective study with children more 6 years and all were suffering from secondary TBM to AO. The study conducted with an EFR is a bronchial provocation test with methacholine or bronchodilator test with salbutamol. The effects of salbutamol and methacholine were studied changes of RINT (age < 6 years) and FEV (age > 6 years) compared to baseline.

Results: 28 and 11 children were included in the first and second study, respectively. Among children who had a reversibility test to salbutamol: 2/14 (17%) had a reversible airway obstruction and 3/14 (21 %) had a paradoxical effect. Among children who had a bronchial provocation test with methacholine: 12/14 (89%) and 5/11 (45 %) had bronchial hyperreactivity in the first and second study, respectively and secondly, 5/14 (36%) and 2/11 (18 %) had a paradoxical effect in the first and second study, respectively. The paradoxical effects related especially to younger children unrelated to the clinical severity of the TBM.

Conclusion: Paradoxical effects of salbutamol and methacholine on lung function have been found in some of the studied children, reflecting the persistence of TBM.

Key words: tracheobronchomalacie, esophageal atresia, children, EFR, salbutamol, methacholine

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GNIÉS
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P. BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - A. GOUAZE - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J.
LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD - J.C. ROLLAND - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM. ALISON Daniel Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
ARBEILLE Philippe Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
Mme BARILLOT Isabelle Cancérologie ; Radiothérapie
M. BARON Christophe Immunologie
Mme BARTHELEMY Catherine Pédiopsychiatrie
MM. BAULIEU Jean-Louis Biophysique et Médecine nucléaire
BERNARD Louis Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian Chirurgie infantile
BONNET Pierre Physiologie
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
MM. BOUGNOUX Philippe Cancérologie ; Radiothérapie
BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent Radiologie et Imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain Pédiatrie
COLOMBAT Philippe Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
CORCIA Philippe Neurologie
COSNAY Pierre Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne Gastroentérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie

DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FAUCHIER Laurent Cardiologie
FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard Médecine physique et de Réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
FUSCIARDI Jacques Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
GAILLARD Philippe Psychiatrie d'Adultes
GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
GOUDEAU Alain Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe Rhumatologie
GRUEL Yves Hématologie ; Transfusion
GUILMOT Jean-Louis Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
GUYETANT Serge Anatomie et Cytologie pathologiques
HAILLOT Olivier Urologie
HALIMI Jean-Michel Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
HERAULT Olivier Hématologie ; transfusion
HERBRETEAU Denis Radiologie et Imagerie médicale
Mme HOMMET Caroline Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM. HUTEN Noël Chirurgie générale
LABARTHE François Pédiatrie
LAFFON Marc Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
LARDY Hubert Chirurgie infantile
LASFARGUES Gérard Médecine et Santé au Travail
LEBRANCHU Yvon Immunologie
LECOMTE Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne Pneumologie
LESCANNE Emmanuel Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent Dermato-Vénérologie
MAILLOT François Médecine Interne
MARCHAND Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie
MARRET Henri Gynécologie et Obstétrique
MEREGHETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain O.R.L.
MULLEMAN Denis Rhumatologie
PAGES Jean-Christophe Biochimie et biologie moléculaire

PAINAUD Gilles Pharmacologie fondamentale,
 Pharmacologie clinique
 PATAT Frédéric Biophysique et Médecine
 nucléaire
 PERROTIN Dominique Réanimation médicale ;
 médecine d'urgence
 PERROTIN Franck Gynécologie et Obstétrique
 PISELLA Pierre-Jean Ophtalmologie
 QUENTIN Roland Bactériologie-Virologie ;
 Hygiène hospitalière
 ROBIER Alain Oto-Rhino-Laryngologie
 ROINGEARD Philippe Biologie cellulaire
 ROSSET Philippe Chirurgie orthopédique et
 traumatologique
 ROYERE Dominique Biologie et Médecine du
 développement et de la Reproduction
 RUSCH Emmanuel Epidémiologie, Economie de la
 Santé et Prévention
 SALAME Ephrem Chirurgie digestive
 SALIBA Elie Biologie et Médecine du
 développement et de la Reproduction
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria Biophysique et
 Médecine Nucléaire
 MM. SIRINELLI Dominique Radiologie et
 Imagerie médicale
 THOMAS-CASTELNAU Pierre Pédiatrie
 Mme TOUTAIN Annick Génétique
 MM. VAILLANT Loïc Dermato-Vénérologie
 VELUT Stéphane Anatomie
 WATIER Hervé Immunologie.
**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE
 MEDECINE GENERALE**
 Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine
 Générale
PROFESSEURS ASSOCIES
 MM. HUAS Dominique Médecine Générale
 LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
 MALLET Donatien Soins palliatifs
 POTIER Alain Médecine Générale
**MAITRES DE CONFERENCES DES
 UNIVERSITES - PRATICIENS
 HOSPITALIERS**
 Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie
 fondamentale ; pharmacologie clinique :
 addictologie
 BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine
 nucléaire
 M. BERTRAND Philippe Biostatistiques,
 Informatique médical et Technologies de
 Communication
 Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie
 cellulaire
 BLASCO Hélène Biochimie et biologie
 moléculaire
 MM. BOISSINOT Eric Physiologie
 DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et
 mycologie
 Mme DUFOR Diane Biophysique et Médecine
 nucléaire
 M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale

Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie
 Anatomie et Cytologie pathologiques
 GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie -
 Virologie ; Hygiène hospitalière
 GOUILLEUX Valérie Immunologie
 MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du
 développement et de la reproduction
 GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
 HOARAU Cyrille Immunologie
 HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
 Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique
 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 LE GUELLEC Chantal Pharmacologie
 fondamentale ; Pharmacologie clinique
 MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie
 pathologiques
 MARUANI Annabel Dermatologie
 MM. PIVER Eric Biochimie et biologie
 moléculaire
 ROUMY Jérôme Biophysique et médecine
 nucléaire in vitro
 Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et
 Droit de la santé
 M. TERNANT David Pharmacologie – toxicologie
 Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie
 Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
 M. VOURC'H Patrick Biochimie et Biologie
 moléculaire
MAITRES DE CONFERENCES
 Mmes BOIRON Michèle Sciences du Médicament
 ESNARD Annick Biologie cellulaire
 MM. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques,
 Informatique médicale et Technologies de
 Communication
 LEMOINE Maël Philosophie
 Mme MONJAUZE Cécile Sciences du langage -
 Orthophonie
 M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire
MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE
 Mmes HUAS Caroline Médecine Générale
 RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale
 M. ROBERT Jean Médecine Générale
CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM
 M. BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche
 INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche
 INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM
 – UMR CNRS-INSERM 930
 MM. COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS
 – U 618
 GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS
 – UMR CNRS 7292
 GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche
 CNRS – UMR CNRS 7292
 Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche
 INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche
 INSERM – U 618

MM. LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
POULIN Ghislaine Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste
MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Merci à Monsieur le Professeur LARDY pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Votre intérêt porté aux enfants nés avec une atrésie de l'œsophage et vos connaissances en la matière apporteront certainement beaucoup à ce travail. J'ai eu le privilège d'apprendre à vos cotés et d'apprécier vos compétences autour de cas compliqués qui relevaient à la fois du domaine de la pédiatrie et de la chirurgie viscérale pédiatrique. Avec tout mon respect et mon admiration.

Merci à Madame le Docteur DIAZ d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Votre rigueur ainsi que votre disponibilité m'ont beaucoup aidé à la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir assuré ce rôle et j'espère en être digne. Merci aussi de m'avoir accueillie dans votre service pendant six mois où j'ai pu me former à vos cotés à la pneumologie pédiatrique et apprécier d'avantage cette sur-spécialité. Voyez en ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

Merci à Monsieur le Professeur CHANTEPIE pour m'avoir apporté votre aide tout au long de mon cursus à Tours. Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury. Veuillez trouver dans ce travail toute mon estime et mon profond respect.

Merci à Monsieur le Professeur LABARTHE d'avoir accepté de juger cette thèse. Vous avez toujours été très présent et pédagogue ce qui m'a permis de beaucoup apprendre à vos cotés. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

Merci à Madame le Docteur GIBERTINI d'avoir accepté de juger cette thèse. Votre aide précieuse, votre disponibilité et vos encouragements ont contribué à la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Merci à Monsieur le Dr BOISSINOT de m'avoir aidé à la réalisation de cette étude au laboratoire des EFR à Bretonneau. Avec tout mon respect et ma reconnaissance.

A tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail,

Merci à toute l'équipe des EFR de Poitiers : Véronique, Nelly, Maryse, Monique, Patricia, Bruno pour votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris pendant les six mois passés à vos cotés.

Merci aux techniciennes des EFR de Tours : Sylvie, Agnès, Nathalie J et Nathalie R pour votre gentillesse et votre aide qui ont fortement contribué à la réalisation de ce travail.

Merci à Monsieur le Docteur VILLEMAGNE pour m'avoir aidé dans mes recherches lors du recrutement des enfants de Tours.

Merci aux enfants et aux parents qui ont accepté de participer à cette étude pour leur gentillesse et leur motivation.

A mes maitres d'internat,

Merci à Madame le Dr MULLIEZ – PETITPAS de m'avoir fait découvrir et apprécier la pneumologie et allergologie pédiatrique. Ton bon sens clinique et ta gentillesse font partie de tes qualités très appréciables.

Merci à Madame le Dr WILLOT de m'avoir beaucoup appris lors de mon stage en gastrologie pédiatrique. Ta rigueur et ta gentillesse ont été très appréciables.

Merci à l'équipe de pneumologie d'Orléans pour votre accueil et votre compétence qui m'ont permis d'apprécier mon stage chez les adultes et d'apprendre beaucoup à vos cotés.

A ma famille,

Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragée et sur lesquels je peux toujours compter ! Merci particulièrement pour votre soutien ces derniers mois difficiles.

Merci à mon grand petit frère pour son soutien inconditionnel et aussi d'avoir toujours cru en moi.

Merci à mes grands parents maternels d'être venus m'encourager pour ce jour important pour moi.

Merci à mes grands parents paternels qui certes loin (Maroc) m'ont toujours encouragée et poussée à réaliser mes ambitions.

Merci à mes amis,

Co internes : Dalila, Aurélie, Alexandra, Adeline, Lolita, Mylène et Oriane pour tous ces bons moments passés ensemble pendant ces quatre « longues » années d'internat.

Constance, Laila et Donia que la distance nous a séparées mais je pense à vous.

Merci à Carmen de m'avoir soutenue (et supportée) ces derniers mois, j'espère que c'est le début d'une longue amitié.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	2
ABSTRACT	3
LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE	4
SERMENT D'HIPPOCRATE	8
REMERCIEMENTS	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	14
ETUDE RETROSPECTIVE	17
I) PATIENTS ET METHODES	17
1. PATIENTS	17
2. METHODES	18
A) Dans le groupe des PETITS	18
B) Dans le groupe des GRANDS	20
3. ANALYSES STATISTIQUES	23
II) RESULTATS	24
1. GROUPE DES PETITS	24
A) Test de bronchodilatation au salbutamol : groupe des PETITS + salbutamol	24
B) Test de provocation bronchique à la métacholine : groupe des PETITS + métacholine.....	28
2. GROUPE DES GRANDS	33
A) Test de bronchodilatation au salbutamol : groupe des GRANDS + salbutamol	33
B) Test de provocation bronchique à la métacholine : groupe des GRANDS + métacholine.....	36
ETUDE PROSPECTIVE	44
I) PATIENTS ET METHODES.....	44
1. PATIENTS	44
2. METHODES	46
3. ANALYSES STATISTIQUES	49
II) RESULTATS	50
DISCUSSION	59
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES	71

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Evolution individuelle des RINT après salbutamol dans le groupe des PETITS + salbutamol	27
Figure 2 : Evolution individuelle des RINT au cours du test à la métacholine dans le groupe des PETITS + métacholine	32
Figure 3 : Evolution individuelle du VEMS après salbutamol dans le groupe des GRANDS + salbutamol	36
Figure 4 : Evolution individuelle du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe des GRANDS + métacholine.	42
Figure 5 : Evolution individuelle du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe d'enfants de l'étude prospective.....	58
Tableau 1 : Caractéristiques néonatales du groupe des PETITS + salbutamol	24
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques du groupe des PETITS + salbutamol	25
Tableau 3 : Caractéristiques néonatales du groupe des PETITS + métacholine	28
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques du groupe des PETITS + métacholine.....	29
Tableau 5 : Evolution de la moyenne des RINT après métacholine groupe PETITS + métacholine...	31
Tableau 6 : Caractéristiques néonatales du groupe des GRANDS + salbutamol.....	33
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques du groupe des GRANDS +salbutamol	34
Tableau 8 : Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés groupe des GRANDS + salbutamol ..	35
Tableau 9 : Caractéristiques néonatales du groupe des GRANDS + métacholine.....	37
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques du groupe des GRANDS + métacholine	38
Tableau 11 :Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés groupe des GRANDS+métacholine.	39
Tableau 12 :Evolution de la moyenne du VEMS après métacholine groupe GRANDS+métacholine.	40
Tableau 13 : Caractéristiques néonatales du groupe d'enfants de l'étude prospective	50
Tableau 14 : Antécédents respiratoires, digestifs et croissance staturo- pondérale étude prospective..	51
Tableau 15 : Caractéristiques actuelles du groupe d'enfants de l'étude prospective	53
Tableau 16 : Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés dans l'étude prospective	55
Tableau 17 : Evolution de la moyenne du VEMS après métacholine dans l'étude prospective	57
Annexe 1 : Protocole utilisé pour le test à la métacholine	71
Annexe 2 : Courrier envoyé aux parents.....	72
Annexe 3 PNDS Atrésie de l'œsophage HAS Octobre 2008	73
Annexe 4 : Feuille de recueil de l'étude prospective remplie le jour des EFR.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

AO : atrésie de l'œsophage

BDLA : B2 - mimétiques de longue durée d'action

BM : bronchomalacie

CIV : communication inter- ventriculaire

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CVL : capacité vitale lente

CVF : capacité vitale forcée

DEM 25% : débit expiratoire à 25% de la CVF

DEMM 25-75% : débit expiratoire moyen entre 25% et 75% de la CVF

DEM 50% : débit expiratoire à 50 % de la CVF

DEM 75% : débit expiratoire à 75% de la CVF

DEP : débit expiratoire de pointe

DS : déviations standards

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

HAS : haute autorité de santé

PNDS : protocole national de suivi

RINT : résistances bronchiques par la technique d'interruption du flux expiratoire

RGO : reflux-gastro-œsophagien

TBM : trachéobronchomalacie

TM : trachéomalacie

VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde

Vmax CRF : débit expiratoire maximal à la capacité résiduelle fonctionnelle

INTRODUCTION

La malacie se définit par une réduction du calibre des voies aériennes de plus de 50 % lors de l'expiration forcée ou par un rapport entre l'épaisseur de la couche cartilagineuse et l'épaisseur de la couche musculo - membraneuse inférieur à 3 [1]. L'examen de référence pour le diagnostic est la bronchoscopie souple [2]. Cependant chez l'enfant le diagnostic de trachéobronchomalacie (TBM) est souvent clinique avec une valeur prédictive positive de 74% [2]. Les signes cliniques les plus fréquents sont le stridor, les infections broncho-pulmonaires à répétition, la toux chronique et les accès de cyanose [3]. Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent aider au diagnostic et montrent un aspect classique concave des boucles débits volumes et une limitation des débits expiratoires forcés [4]. Il existe 3 types de TBM. Le type I correspond aux anomalies trachéales cartilagineuses congénitales ou intrinsèques avec ou sans fistule trachéo- œsophagienne, comprenant l'atrésie de l'œsophage (AO). Le type II correspond à la compression extrinsèque par des structures cardiovasculaires, des tumeurs, des adénopathies ou d'autres masses. Le type III correspond à la malacie acquise suite à une infection et/ou à une inflammation chronique (polychondrite) ou de cause iatrogène [5].

L'une des causes les plus fréquentes de TBM est l'atrésie de l'œsophage (AO) [2]. Dans la littérature, la TBM est retrouvée chez 75% à 78% des enfants nés avec une AO [6 ; 7]. En effet, la TBM est une complication majeure survenant chez la majorité des enfants opérés d'une AO [8]. Elle entraîne dans les formes sévères des épisodes de détresse respiratoire aggravés par les pleurs ou les efforts de toux pouvant se compliquer de malaise anoxique et de bradycardie [9]. Aucun traitement n'a prouvé son efficacité et les formes graves sont traitées au cas par cas [9].

Dans la trachéobronchomalacie, la paroi de la trachée et des bronches a la particularité d'être trop souple ou trop « compliante » [10]. Il en résulte que la compression des structures bronchiques au cours de l'expiration forcée entraîne une diminution du calibre des voies aériennes pouvant aller jusqu'au collapsus bronchique [1]. Par ailleurs, la compliance de la paroi de la trachée et des bronches dépend de l'épaisseur et de la qualité des couches cartilagineuses, des couches musculo-membraneuses ainsi que du tonus du muscle lisse de l'arbre trachéo-bronchique [11 ; 12]. Les conséquences des variations de pressions intra thoraciques sur la paroi trachéale et sur les bronches dépendent donc de ces paramètres [13]. L'intérêt porté au tonus du muscle lisse bronchique réside dans le fait qu'il peut modifier la compliance de la paroi bronchique lorsqu'il est stimulé. En effet, une contraction tonique modérée du muscle lisse bronchique peut apporter un certain degré de rigidité à la paroi bronchique et ainsi améliorer sa stabilité [10]. Mais bien sur, au-delà d'une certaine intensité, la contraction du muscle lisse bronchique peut entraîner une réduction du calibre des bronches [10]. La qualité et l'épaisseur du cartilage trachéo-bronchique jouent donc un rôle déterminant dans la compliance de la trachée et des bronches [11] de même que le muscle lisse bronchique [14] sur lequel une action des modulateurs du tonus musculaire lisse bronchique est possible.

La stimulation du muscle lisse trachéo-bronchique par un bronchoconstricteur permettrait-elle d'améliorer la stabilité des voies aériennes en diminuant la compliance et les résistances intra bronchiques ?

A l'opposé, la relaxation du muscle lisse par les bronchodilatateurs favoriserait-elle le collapsus trachéo-bronchique lors de manœuvres expiratoires forcées ?

C'est ce que suggèrent les résultats obtenus chez 3 nourrissons atteints de formes sévères de TBM dans une étude datant de 1990 [10]. Cette étude a montré que l'administration de

métacholine s'accompagne d'une augmentation des débits expiratoires forcés alors que l'administration de bronchodilatateurs entraîne une diminution des débits expiratoires forcés [10]. En effet, après l'inhalation de métacholine le débit expiratoire maximal à la capacité résiduelle fonctionnelle (Vmax CRF) augmente significativement de 88,6%, 129,1% et 14,4% respectivement chez les 3 nourrissons [10]. A l'opposé, l'inhalation d'albutérol réalisée après le test à la métacholine entraîne une diminution des Vmax CRF vers une valeur proche de la valeur de base ou en dessous [10]. Une autre étude réalisée chez 27 nourrissons ayant une malacie ou des épisodes de wheezing récurrents a montré une diminution du Vmax CRF après inhalation de β_2 agoniste avec respectivement dans chaque groupe une réduction de 6,3% et de 13,1% [15]. Enfin, une étude réalisée chez 45 enfants âgés de 6 à 16 ans ayant une TBM a montré chez certains d'entre eux, une réduction du débit expiratoire de pointe (DEP) et du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) après bronchodilatateurs [16]. Cependant ces études ont été principalement réalisées chez des nourrissons. Or les enfants atteints de TBM sont souvent moins symptomatiques en grandissant [9]. De plus, ces études ont concerné des nourrissons atteints de TBM d'origine diverse.

L'objectif de l'étude était donc de déterminer les conséquences de l'inhalation d'un bronchodilatateur et d'un bronchoconstricteur sur la limitation des débits expiratoires forcés et sur l'obstruction bronchique chez des plus grands enfants atteints d'une TBM secondaire à une AO.

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude rétrospective mais les premiers résultats obtenus étaient insuffisants pour répondre à la question posée. Une deuxième étude prospective a donc été réalisée afin de répondre au mieux à l'objectif de l'étude.

ETUDE RETROSPECTIVE

I) PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique réalisée chez des enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage à la naissance ces vingt dernières années et pris en charge aux CHU de Tours et de Poitiers. Tous les enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage en période néonatale et ayant réalisé une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) entre mai 2001 et février 2013 ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient : l'âge < 2 ans, l'absence d'antécédent de trachéobronchomalacie et l'absence de test de réactivité bronchique.

Nous avons recueilli pour chaque patient à partir des dossiers médicaux les données suivantes :

- L'anamnèse néonatale : le type d'atrésie de l'œsophage, la présence d'une fistule trachéo-œsophagienne associée, le délai entre la naissance et l'intervention de remise en continuité, la durée d'intubation post opératoire ou totale pour les enfants opérés à distance de la naissance, le terme de naissance, le poids de naissance et la présence de malformations associées.
- Les complications respiratoires : les antécédents de trachéobronchomalacie (TBM) confirmés ou non par l'endoscopie bronchique, les antécédents d'infections broncho-pulmonaires à répétition, les hospitalisations pour pathologies respiratoires, les diagnostics d'asthme et les complications sévères telles que l'insuffisance respiratoire chronique et les dilatations des bronches.
- Les allergies connues : principalement aux pneumallergènes et alimentaires.
- Les antécédents de reflux gastro-oesophagien (RGO) : ayant nécessité un traitement médical seul ou une intervention chirurgicale anti-reflux de type Nissen.

- L'évaluation de la croissance staturo-pondérale : le poids et la taille mesurés le jour des EFR.

2. METHODES

Nous avons défini 2 groupes d'enfants :

- Le **groupe des PETITS** : les plus jeunes enfants incapables de réaliser des manœuvres d'expiration forcées reproductibles et interprétables.
- Le **groupe des GRANDS** : les enfants de plus de 6 ans et capables d'effectuer des manœuvres expiratoires forcées reproductibles et interprétables.

A) Dans le groupe des PETITS :

1) Mesure de la fonction respiratoire en conditions de base :

La fonction respiratoire a été évaluée par la mesure des résistances bronchiques par la technique d'interruption du flux expiratoire (RINT). Les spiromètres utilisés sont le SpiroDyn'R® 3.2.0.5 (Muret, France) au CHU de Tours et le SpiroDyn'R® 2.064 (Muret, France) au CHU de Poitiers.

Les EFR ont été réalisées dans un laboratoire équipé d'un mobilier adapté et accueillant pour les enfants avec des sièges et tables de petite taille. Elles ont été effectuées par un personnel habitué au contact des enfants, rassurant, distrayant et faisant preuve de patience. Les enfants ont été explorés assis, dos droit, pieds au sol et pince-nez mousse sur le nez. Lors des mesures, l'enfant a le plancher buccal et la bouche soutenus par les mains d'un adulte placé derrière lui pour diminuer la compliance des voies aériennes supérieures et limiter les fuites [17]. Il respire normalement à travers un embout buccal et un filtre Microguard®. La valeur médiane de 10 interruptions au minimum est rendue avec un coefficient de dispersion de 10%. Les valeurs mesurées sont interprétées en fonction des valeurs normales établies chez des

enfants du même âge et avec des techniques comparables. Dans les appareils utilisés les normes sont issues de l'étude de Zapletal A et al [18]. L'unité de mesure des RINT est en kPa/l/sec et elles sont exprimées en pourcentage par rapport à la norme. L'obstruction bronchique est définie par des RINT > 120% de la norme.

2) Le test de bronchodilatation au salbutamol :

Après la mesure des RINT de base, 200µg de Salbutamol ont été administrés en spray à l'aide d'une chambre d'inhalation de type Aérochamber® ou Babyhaler®, sans masque facial et avec occlusion nasale. Le spray de salbutamol a été secoué au moins 5 secondes avant d'être placé à l'extrémité de la chambre d'inhalation. L'enfant recouvre complètement de ses lèvres l'embout de la chambre d'inhalation pour éviter les fuites. Une pulvérisation de salbutamol a été administrée par l'opérateur qui appuyait d'une main sur le spray et maintenait de l'autre main la chambre d'inhalation. Après 10 mouvements respiratoires calmes, une 2^{ème} pulvérisation a été administrée et l'enfant respire encore 10 fois avant que la chambre d'inhalation soit retirée. Puis les mesures des RINT sont répétées selon la même technique que celle utilisée en conditions de base. L'obstruction bronchique est significativement réversible lorsque les RINT diminuent de plus de 30% après salbutamol par rapport à la valeur de base.

3) Le test de provocation bronchique à la métacholine :

Après les mesures des RINT de base, des doses successives et croissantes de métacholine ont été administrées pour atteindre les doses cumulées suivantes : 50 µg, 100 µg, 200 µg, 400 µg, 800 µg puis 1600 µg (Annexe 1). Après chaque nouvelle dose les RINT ont été réévaluées. Ce test était interrompu si les mesures de RINT augmentaient de plus de 30% par rapport à la valeur de base ou bien pour une dose maximale cumulée de 1600 µg de métacholine. Puis

200 µg de salbutamol ont été administrés systématiquement selon la technique d'inhalation décrite plus haut et les mesures ont été répétées après l'inhalation de salbutamol.

La métacholine a été administrée à l'aide d'un nébuliseur Mediprome® FDC 88 (Paris, France) et exclusivement au CHU de Poitiers. La concentration de métacholine était de 20 mg / ml et a été obtenue après dilution d'une ampoule de 2 g de métacholine dans 100 ml de sérum physiologique. L'embout du nébuliseur était placé dans la bouche de l'enfant qui devait le recouvrir totalement de ses lèvres pour éviter les fuites. L'enfant a respiré calmement dans l'embout du nébuliseur, le nez occlus par un pince - nez puis le nébuliseur a été retiré lorsque la dose complète de métacholine était administrée.

Des valeurs de RINT > 170% de la norme en conditions de base contre indiquaient la réalisation de ce test.

B) Dans le groupe des GRANDS :

1) Mesure de la fonction respiratoire en conditions de base :

Ces mesures ont été effectuées exclusivement au laboratoire des EFR du CHU de Poitiers avec les appareils de pléthysmographie Sensormedics® Spectra Software version 12.1 (Yorbalinda, CA 92 887) Vmax Autobox® et Medisoft® Expair 2010 (Sorinnes, Belgium) Bodybox ®Model 5500. La hauteur du siège de la cabine de pléthysmographie était réglée selon la taille de l'enfant. Le personnel était habitué à prendre en charge des grands enfants pour la réalisation des explorations fonctionnelles respiratoires. L'enfant était assis dans la cabine de pléthysmographie, le nez occlus par un pince- nez. Il devait placer dans sa bouche un embout en plastique relié au pléthysmographe et le mordre pour limiter les fuites. Il respirait par la bouche à travers cet embout buccal relié par un filtre au pneumotachographe de la cabine de pléthysmographie.

La fonction respiratoire a été évaluée par :

- la mesure des volumes pulmonaires :

Pour ces mesures, la porte de la cabine était fermée. L'enfant était encouragé à respirer calmement à travers l'embout buccal. A la fin d'une expiration calme, une valve occluant le circuit respiratoire juste après le pneumotachographe était actionnée. L'enfant était alors encouragé à effectuer des mouvements respiratoires rapides et superficiels, puis une inspiration et une expiration maximale lente. Le volume gazeux thoracique était calculé par le logiciel du pléthysmographe à partir des courbes de pression-volume obtenues pendant ces cycles de halètement.

Nous avons ainsi pu mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et la capacité pulmonaire totale (CPT). Ces valeurs ont été comparées aux valeurs normales établies par Zapletal et al [19] chez des enfants du même âge et avec des techniques comparables. Les volumes pulmonaires sont exprimés en litre et en pourcentage par rapport à la valeur normale.

- la mesure des débits expiratoires forcés :

La porte de la cabine était cette fois ouverte. L'enfant était encouragé à effectuer une inspiration profonde et lente suivie d'une expiration forte et rapide et la plus longue possible. Plusieurs mesures ont ainsi été enregistrées en encourageant l'enfant jusqu'à l'obtention de deux mesures reproductibles c'est-à-dire dont la capacité vitale forcée (CVF) ne différait pas de plus de 0.15 litres. Puis la meilleure des boucles débit-volume était choisie selon les critères suivants : un débit de pointe initial précoce survenant après un volume expiré <5% de la CVF sans artefact de toux et une capacité vitale lente (CVL) et une CVF ne différant pas de plus de 0.3 litres.

Nous avons ainsi recueilli pour chaque enfant le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), les débits expiratoires forcés distaux : à 75% de la CVF (DEM 75%), à 50 % de la CVF (DEM 50%), à 25% de la CVF (DEM 25%), le débit moyen entre 25% et 75% de la CVF (DEMM 25-75%) et le débit expiratoire de pointe (DEP). Les valeurs mesurées sont

interprétées en fonction des normes de l'étude de Zapletal et al [19] établies chez des enfants du même âge et avec des techniques comparables. Les valeurs des débits expiratoires forcés sont exprimées en litres par secondes et en pourcentage par rapport à la valeur normale. L'obstruction bronchique est définie par un rapport de Tiffeneau $< 70\%$ qui est lui-même défini par le rapport VEMS / CVF.

2) Le test de bronchodilatation au salbutamol :

Après les mesures obtenues en conditions de base, 200 μg de salbutamol ont été administrés selon la même technique d'inhalation utilisée dans le test de bronchodilatation des plus jeunes enfants. Puis les mêmes mesures ont été répétées selon la même technique que celle utilisée en conditions de base. L'obstruction bronchique est considérée comme significativement réversible lorsque le VEMS augmente de plus de 12 % par rapport à la valeur du VEMS de base.

3) Le test de provocation bronchique à la métacholine:

Après les mesures de base, des doses successives et croissantes de métacholine ont été administrées pour atteindre les doses cumulées suivantes : 50 μg , 100 μg , 200 μg , 400 μg , 800 μg , 1600 μg puis 2400 μg (Annexe 1). Après chaque nouvelle dose le VEMS a été réévalué. Ce test était interrompu si le VEMS diminuait de plus de 20% par rapport à la mesure de base ou bien pour une dose cumulée de 1600 μg de métacholine (enfants de moins de 12 ans) ou pour une dose cumulée de 2400 μg (enfants de plus de 12 ans). Puis 200 μg de salbutamol ont été administrés systématiquement selon la technique d'inhalation décrite plus haut et les mesures ont été répétées après l'inhalation de salbutamol. Nous avons utilisé la même technique d'administration et la même concentration de métacholine que pour le test de

provocation bronchique chez les plus jeunes enfants. Une valeur de VEMS $< 70\%$ de la norme en conditions de base contre indiquait la réalisation de ce test.

3. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne +/- (écart type) [valeur minimale – valeur maximale]. Pour les enfants venus plusieurs fois au laboratoire des EFR pour un examen, nous avons utilisé dans notre étude la première EFR réalisée pour chacun. Les effets du salbutamol et de la métacholine ont été étudiés pour chaque enfant sur les variations des RINT par rapport à la valeur de base dans le groupe des PETITS et sur les variations du VEMS par rapport à la valeur de base dans le groupe des GRANDS. Ces variations sont exprimées en pourcentage par rapport à la valeur de base des RINT et du VEMS. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel informatique Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

II) RESULTATS

1. GROUPE DES PETITS :

A) Test de bronchodilatation au salbutamol : groupe des PETITS + salbutamol

1) Description de la population

12 enfants ont eu un test de bronchodilatation dont 5 tests ont eu lieu au CHU de Tours et 7 tests au CHU de Poitiers.

Ces enfants sont âgés en moyenne de 6,7 ans (+/- 3,1) [3,4 ; 12,8] le jour du test. Les caractéristiques néonatales et cliniques de ces enfants sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Terme naissance (SA)	37,2 (+/- 4) [28 - 42]
Poids de naissance (Kg)	2,6 (+/-0,8) [1,04- 3,29]
Malformation associées (nombre d'enfants)	5 (42%)
Cardiaque	1 (8%)
Rénale	1 (8%)
Anale	1 (8%)
diastème laryngé	2 (16%)
anomalie congénitale ou syndrome malformatif	2(16%)
Type atrésie œsophage (nombre d'enfants)	
type 1	2 (16%)
type 2	1(8%)
type 3	8 (67%)
type 4	1(8%)
Délai intervention remise en continuité (j)	49 (+/-66) [1-153]
Fistule trachéo-oesophagienne (nombre d'enfants)	10 (83%)
1 fistule	10 (83%)
0 fistule	0
Durée intubation post opératoire (j)	135 (+/-366) [1- 1080]

Tableau 1 : Caractéristiques néonatales du groupe des PETITS + salbutamol

Trachéo-bronchomalacie (nombre d'enfants)	12 (100%)
Fibroscopie bronchique (nombre d'enfants)	5 (42%)
Asthme (nombre d'enfants)	5 (42%)
Infections à répétition (Bronchites, pneumopathies) (nombre d'enfants)	12 (100%)
Hospitalisation pour pathologie respiratoire (nombre d'enfants)	6 (50%)
Insuffisance respiratoire chronique (nombre d'enfants)	1 (8%)
Dilatation des bronches (nombre d'enfants)	2 (17%)
RGO (nombre d'enfants)	12 (100%)
Nissen (nombre d'enfants)	7 (58%)
Allergies (alimentaires, pneumallergènes et médicamenteuses) (nombre d'enfants)	3(25%)
Traitements de fond le jour des EFR (nombre d'enfants)	10 (83%)
B2 - mimétiques de longue durée d'action (BDLA)	3 (25%)
Corticothérapie inhalée seule ou en association aux BDLA	10 (83%)
Kinésithérapie respiratoire	3 (25%)
Anti leucotriènes	2 (17%)
Antibiothérapie continue alternée	1 (8%)
Ventilation non invasive	1 (8%)
Indice Taille /Age selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,3 (+/-2,0) [-3,6 ; +2,4]
Indice Poids /Taille selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,3 (+/- 0,6) [-1,77 ; +0,6]

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques du groupe des PETITS + salbutamol

Nous avons constaté parmi les 12 enfants : (tableau 2)

- une trachéo-bronchomalacie (TBM) modérée et symptomatique les deux premières années de vie chez 7 enfants (58%).
- une TBM sévère chez 5 enfants (42%). Ces mêmes 5 enfants (42%) ont eu une fibroscopie bronchique qui a confirmé le diagnostic de TBM et mis en évidence une fistule trachéo-œsophagienne méconnue pour un enfant.

- des dilatations des bronches chez 2 enfants (17%) compliquées d'une insuffisance respiratoire chronique chez 1 seul enfant (8%). Ces deux enfants ont eu une forme sévère de TBM ainsi qu'un RGO sévère ayant nécessité un Nissen
- un retard de croissance statural important avec un rapport taille/âge égal à -3,6 DS chez 1 enfant (8%) âgé de 11 ans. Cet enfant est celui qui a une insuffisance respiratoire chronique ainsi qu'un syndrome CHARGE associé.

2) Résultats des RINT en conditions de base :

Nous avons constaté que tous les enfants excepté un (92%) avaient un syndrome obstructif défini par des RINT > 120% de la norme.

La moyenne des RINT de base était de 1,3 kPa/l/sec (+/-0,6) [0,501 ; 2,817] correspondant à 173% de la norme (+/50%) [114% ; 281%].

5 enfants (42%) ont une obstruction bronchique majeure (RINT > 160% de la norme) et correspondent aux enfants ayant eu une TBM sévère excepté pour 1 enfant.

De plus, pour les deux enfants les plus obstructifs, nous avons retrouvé les durées de ventilation invasive les plus longues en période néonatale respectivement de 70 jours et 3 ans. Ces résultats sont illustrés dans la figure 1.

3) Résultats du test de bronchodilatation au salbutamol :

Après inhalation de 200 µg de salbutamol, les RINT diminuent en moyenne de 12% (+/-20%) [+32% ; -44%] par rapport à la mesure de base.

De plus, nous avons constaté parmi les 11 enfants obstructifs : (figure 1)

- une obstruction significativement réversible (diminution des RINT > 30 %) chez seulement deux d'entre eux (18%) dont un avait un diagnostic d'asthme.

- une diminution non significative des RINT chez 7 enfants (63%) et une normalisation des RINT (<120% des valeurs attendues) chez trois enfants (27%).

D'autre part, nous avons observé parmi les 12 enfants étudiés: (figure 1)

- une augmentation paradoxale des RINT chez 3 enfants (25%), allant jusqu'à + 32 % pour l'un d'eux. Ces enfants sont âgés respectivement de 9 ans et 12 ans. Il ne s'agissait pas des enfants ayant eu une forme sévère de TBM.
- aucun effet chez 2 enfants (17%). L'un de ces enfant a le syndrome obstructif le plus important et une TBM sévère compliquée d'une insuffisance respiratoire chronique.

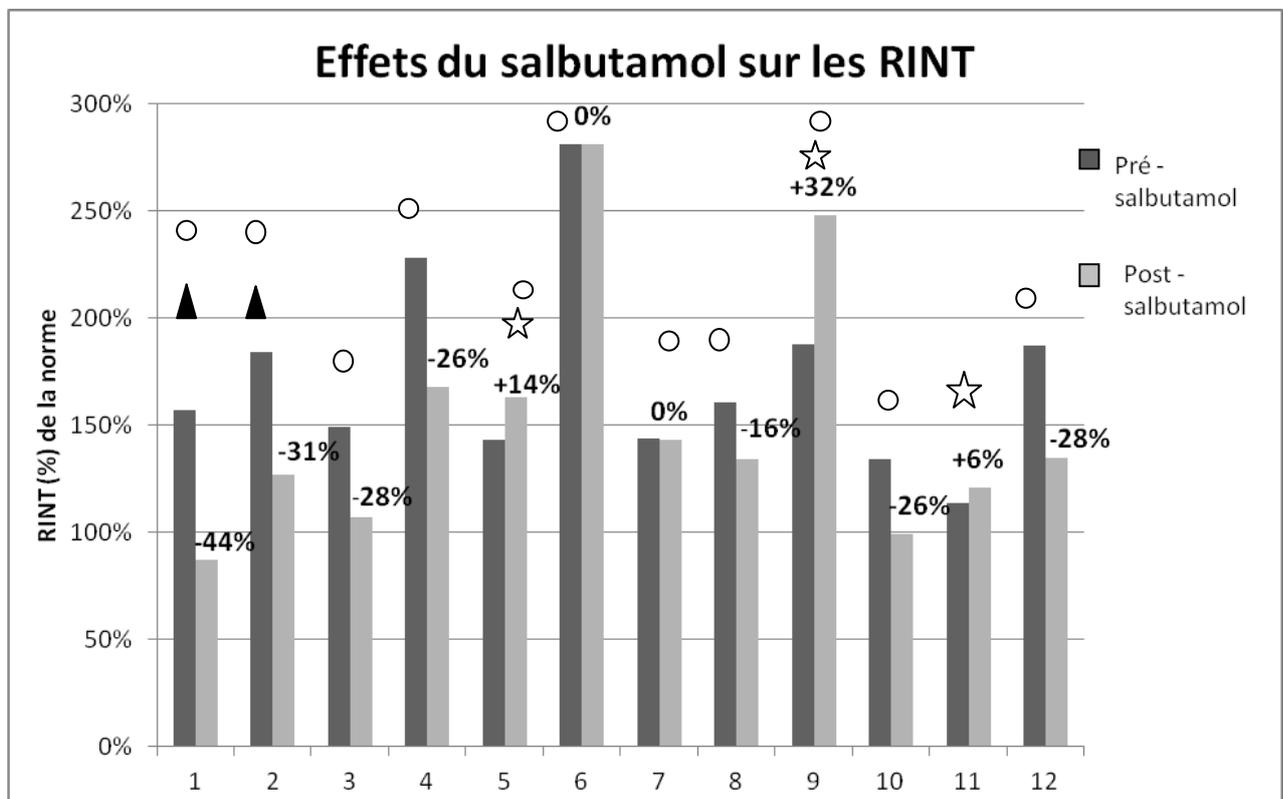


Figure 1 : Evolution individuelle des RINT après salbutamol dans le groupe des PETITS + salbutamol

▲ : Diminution des RINT > 30% 0% : Pas d'effet ☆ : Augmentation paradoxale des RINT

○ : Obstruction bronchique

Valeurs au dessus des barres(en pourcentage) : variations des RINT après salbutamol

B) Test de provocation bronchique à la métacholine : groupe des PETITS + métacholine

1) Description de la population

10 enfants (tous au CHU de Poitiers) ont eu un test à la métacholine.

Ces enfants sont âgés en moyenne de 7,9 ans (+/-2,5) [3,8 ; 11,8] le jour du test. Il y a 7 garçons (70%) et 3 filles (30%). Les caractéristiques néonatales et cliniques de ces enfants sont décrites dans les tableaux 3 et 4.

Terme naissance (SA)	38,8 (+/- 3,2) [33 - 41]
Poids de naissance (Kg)	2,9 (+/- 0,9) [1,3 -3,94]
Malformation associées (nombres d'enfants)	4 (40%)
Cardiaque	1 (10%)
Rénale	2 (20%)
Anale	1 (10%)
diastème laryngé	0
anomalie congénitale ou syndrome malformatif	1 (10%)
Type atrésie œsophage (nombres d'enfants)	
type 1	1 (10%)
type 2	0
type 3	8 (80%)
Type 4	1 (10%)
Délai intervention remise en continuité (j)	26 (+/- 51) [0 - 123]
Fistule trachéo-œsophagienne (nombres d'enfants)	9 (90%)
1 fistule	9 (90%)
0 fistule	1 (10%)
Durée intubation post opératoire (j)	17 (+/- 40,3) [1 - 131]

Tableau 3 : Caractéristiques néonatales du groupe des PETITS + métacholine

Trachéo-bronchomalacie (nombres d'enfants)	10 (100%)
Fibroscopie bronchique (nombres d'enfants)	3 (30%)
Asthme (nombres d'enfants)	3 (30%)
Infections à répétition (Bronchites, pneumopathies) (nombres d'enfants)	8 (80%)
Hospitalisation pour pathologie respiratoire (nombres d'enfants)	2 (20%)
Insuffisance respiratoire chronique (nombres d'enfants)	0
Dilatation des bronches (nombres d'enfants)	0
RGO (nombres d'enfants)	10 (100%)
Nissen (nombres d'enfants)	3 (30%)
Allergies (alimentaires, pneumallergènes et médicamenteuses) (nombres d'enfants)	2(20%)
Traitements de fond le jour des EFR (nombres d'enfants)	5 (50%)
B2 - mimétiques de longue durée d'action (BDLA)	0
Corticothérapie inhalée seule ou en association aux BLDA	4 (40%)
Kinésithérapie respiratoire	1 (10%)
Anti leucotriènes	3 (30%)
Antibiothérapie continue alternée	1 (10%)
Ventilation non invasive	0 (0%)
Indice Taille /Age selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,1 (+/-1,5) [-2,3 ; 2,5]
Indice Poids /Taille selon le Z score en déviations standard (DS)	+ 0,4 (+/- 1,1) [-0,7 ; 2,6]

Tableau 4: Caractéristiques cliniques du groupe des PETITS + métacholine

Parmi ces 10 enfants, nous avons observé : (tableau 4)

- une TBM modérée et symptomatique les 2 premières années de vie chez 7 enfants (70%).
- une TBM sévère chez 3 enfants (30%). Tous ont eu une fibroscopie bronchique confirmant le diagnostique. Parmi eux, 1 enfant a eu un Nissen pour un RGO sévère.
- un retard de croissance staturale important à -2,3 DS non associé à une symptomatologie sévère de TBM chez 1 enfant de 9 ans et demi ayant eu une hypotrophie néonatale modérée.

2) Résultats des RINT en conditions de base :

La moyenne des RINT de base était de 0.90 kPa/L/sec (+/-0,2) [0,73 ; 1,15] correspondant à 131% de la norme (+/- 27,5%) [97% ; 164%].

Aucun enfant n'avait un syndrome obstructif sévère. Parmi eux nous avons constaté :

- des RINT normales (<120 % de la théorique) chez 4 enfants (40%).
- un syndrome obstructif fréquent chez 6 enfants (60%) défini par des RINT >120% en conditions de base.
- un syndrome obstructif plus important chez 2 enfants (20%) avec des RINT compris entre 160% et 170% de la normale. Pour ces 2 enfants, il n'y avait pas de corrélation avec la sévérité de la TBM, le diagnostic d'asthme associé ainsi qu'avec la présence d'un traitement de fond le jour du test.

3) Résultats du test de provocation à la métacholine :

Le test de provocation bronchique s'est avéré positif pour tous les 10 enfants (100%).

En effet nous avons observé :

- une augmentation des RINT de plus de 30 % chez 9 enfants (90%).
- une diminution de la PO₂ transcutanée à 78mmHG pour 1 enfant (10 %)

De plus, au cours de ces tests de provocation, nous avons constaté une diminution paradoxale des RINT chez 4 (40%) enfants après inhalation de 50µg et persistante jusqu'à la dose cumulée de 400µg chez l'un des enfants. Plus aucune amélioration paradoxale des résistances n'était observée au-delà d'une dose cumulée de 400µg de métacholine.

Les 4 enfants chez lesquels nous avons constaté ces améliorations paradoxales des RINT étaient respectivement âgés de 4 ans, 6 ans, 11 ans et 12 ans. Un seul d'entre eux a eu une TBM sévère et 2 d'entre eux recevaient un traitement de fond pour un asthme.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 5 et la figure 2.

doses métacholine	50 µg	100µg	200µg	400µg	800µg	1600µg
Nombre d'enfants	10	9	6	3	2	1
Variation des RINT	+8%	+24%	+22%	+19%	+50%	+88%
+/- écart type	+/-20%	+/-20%	+/-30%	+/-20%	+/-60%	/
valeur minimale	-14%	-4%	-8%	-5%	+14%	/
valeur maximale	+67%	+42%	+49%	+31%	+120%	/
Nombre de tests positifs	1	3	3	0	2	1
Nombre d'arrêts des tests	1	3	3	0	2	1

Tableau 5 : Evolution de la moyenne des RINT au cours du test à la métacholine dans le groupe des PETITS + métacholine.

Toutes les valeurs de RINT sont rapportées à la valeur de base des RINT obtenues en début de test.

Nous avons observé après l'administration de salbutamol à la fin du test à la métacholine (figure 2):

- un retour des RINT à une valeur inférieure ou égale aux valeurs obtenues en conditions de base chez 9 enfants (90%).
- la persistance d'une obstruction avec des RINT restant supérieures aux valeurs de base chez 1 seul enfant (10%).

La diminution moyenne des RINT était de 15% (+/-12%) [-36% ; +8%] par rapport aux valeurs de base après l'administration de salbutamol à la fin du test à la métacholine.

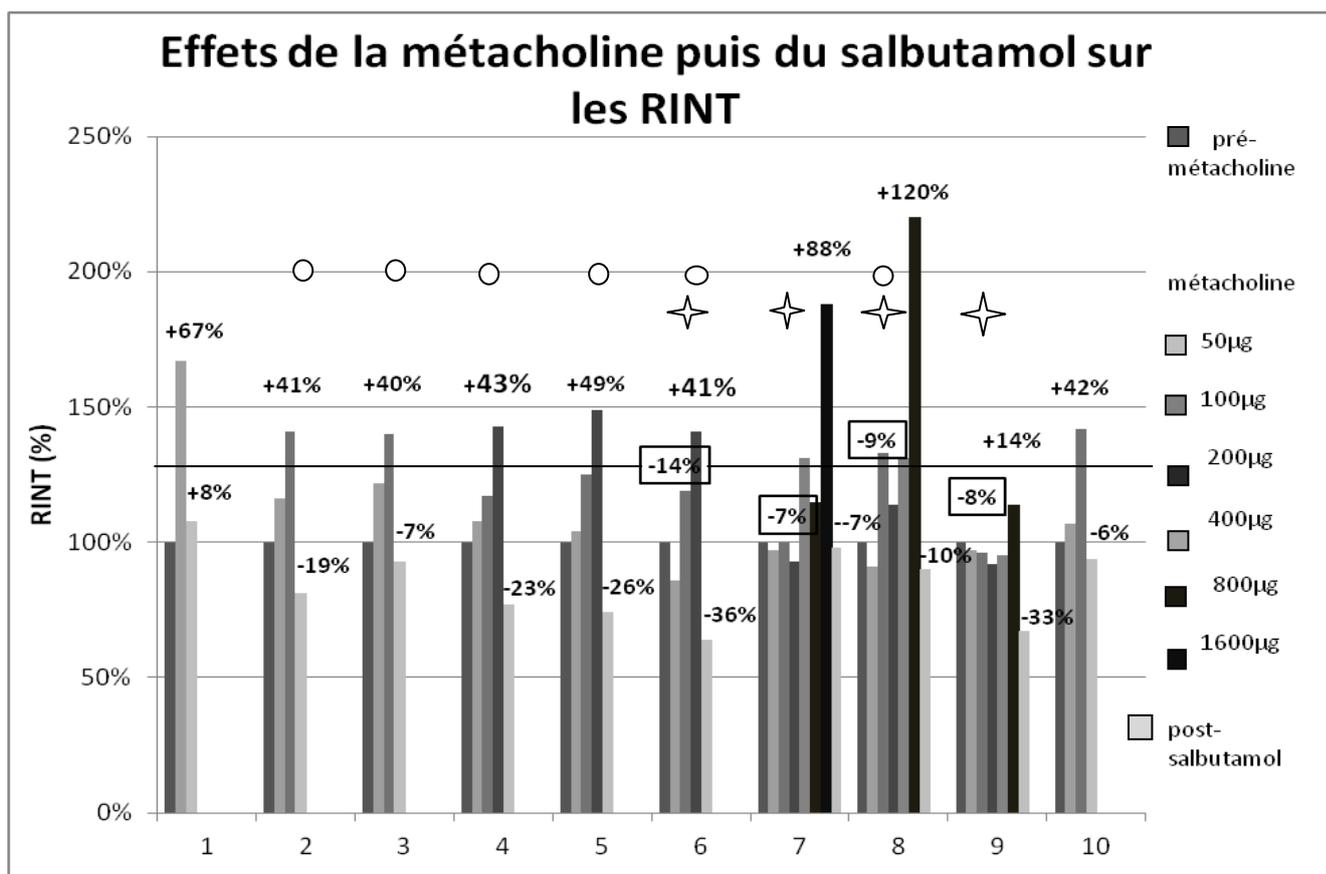


Figure 2 : Evolution individuelle des RINT au cours du test à la métacholine dans le groupe des Petits + métacholine.

Toutes les valeurs de RINT sont rapportées à la valeur de base des RINT obtenue en début de test et exprimées en pourcentage de cette valeur de base.

○ : Obstruction bronchique initiale

☆ : Diminution paradoxale des RINT

Valeurs encadrées (en pourcentage): diminution paradoxale maximale des RINT après la métacholine pour les 4 enfants concernés.

Valeurs extrêmes au dessus des barres (en pourcentage): variations des RINT en fin de test à la métacholine et après l'inhalation de salbutamol par rapport à la valeur de base.

Ligne horizontale au sein de la figure : seuil à 130% de la norme au dessus duquel le test à la métacholine est positif.

L'enfant n° 9 est le seul enfant qui n'a pas eu d'augmentation de plus de 30% des RINT au cours du test à la métacholine mais qui a eu une PO₂ transcutanée diminuée à 78mmHG à la dose cumulée de 800µg ayant fait arrêter le test (tableau 5 et figure 2).

2. GROUPE DES GRANDS :

Les enfants de ce groupe ont tous été explorés au CHU de Poitiers.

A) Test de bronchodilatation au salbutamol : groupe des GRANDS+ salbutamol

1) Description de la population :

Seuls deux enfants de sexe masculin, âgés respectivement de 7 ans et 8 ans le jour du test, ont eu un test de bronchodilatation au salbutamol.

Les caractéristiques néonatales et cliniques sont décrites dans les tableaux 5 et 6.

	Enfant 1	Enfant 2
Terme naissance (SA)	41	34
Poids de naissance (Kg)	2,53	1,84
Malformation associées	0	1 (CIV)
Type atrésie œsophage	3	1
Délai intervention remise en continuité (j)	1	113
Fistule trachéo-oesophagienne	1	0
Durée intubation post opératoire (j)	16	70

Tableau 6 : Caractéristiques néonatales du groupe des GRANDS + salbutamol

Pour ces 2 enfants nous avons observé plusieurs caractéristiques communes : (tableau 7)

- une trachéo-bronchomalacie sévère confirmée à la fibroscopie bronchique réalisée à 20 jours (enfant 1) et à 29 mois (enfant 2).
- un diagnostic d'asthme associé avec une association de corticoïdes inhalés + BLDA en traitement de fond
- des complications respiratoires : infections répétées et hospitalisations.
- un retard de croissance staturale modéré mesuré à -1,6 DS (Enfant 1) et à -1,8 DS (Enfant 2).

	Enfant 1	Enfant 2
Trachéo-bronchomalacie	1	1
Fibroscopie bronchique	1	1
Asthme	1	1
Infections à répétition (Bronchites, pneumopathies)	1	1
Hospitalisation pour pathologie respiratoire	1	1
Insuffisance respiratoire chronique	0	0
Dilatation des bronches	0	0
RGO	1	1
Nissen	0	1
allergies (alimentaires, pneumallergènes et médicamenteuses)	0	1
Traitement de fond le jour du test	1	1
Association Corticothérapie inhalée +BLDA	1	1
Indice Taille/Âge selon le Z score en déviations standard (DS)	-1,8	-1,6
Indice Poids /Taille selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,6	-0,4

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques du groupe des GRANDS + salbutamol

2) Résultats de la fonction respiratoire en conditions de base :

Les valeurs des volumes pulmonaires et des débits expiratoires forcés sont inscrits dans le tableau 8.

Le 2^{ème} patient avait une obstruction bronchique illustrée par :

- une boucle débit volume d'allure concave
- une limitation des débits expiratoires forcés distaux avec un DEMM 25-75% abaissé à 44% de la norme.

Nous retrouvons chez cet enfant une anamnèse néonatale plus compliquée : prématurité, malformation cardiaque associée, délai d'intervention plus long et durée d'intubation prolongée. De plus l'enfant 2 a eu un RGO sévère ayant nécessité un Nissen.

	Enfant 1	Enfant 2
CRF	105%	102%
CPT	80%	85%
VEMS	79%	78%
CVF	84%	91%
DEP	90%	76%
DEM 75	90%	59%
DEM 50	91%	52%
DEM 25	88%	40%
DEMM 25-75	85%	44%
Tiffeneau	85%	73%
Aspect boucle Débit/Volume	normale	concave

Tableau 8: Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés en conditions de base dans le groupe des GRANDS+ salbutamol.

3) Résultats du test de bronchodilatation au salbutamol :

Nous avons obtenu après 200 µg de salbutamol : (figure 3)

- une augmentation du VEMS chez les 2 enfants (100%) non significative car inférieure à 12%. En effet, le VEMS augmente respectivement pour chaque patient de 3 % et 8 % par rapport aux VEMS de base qui étaient à la limite inférieure de la normale pour les 2 enfants.
- aucune diminution paradoxale du VEMS.

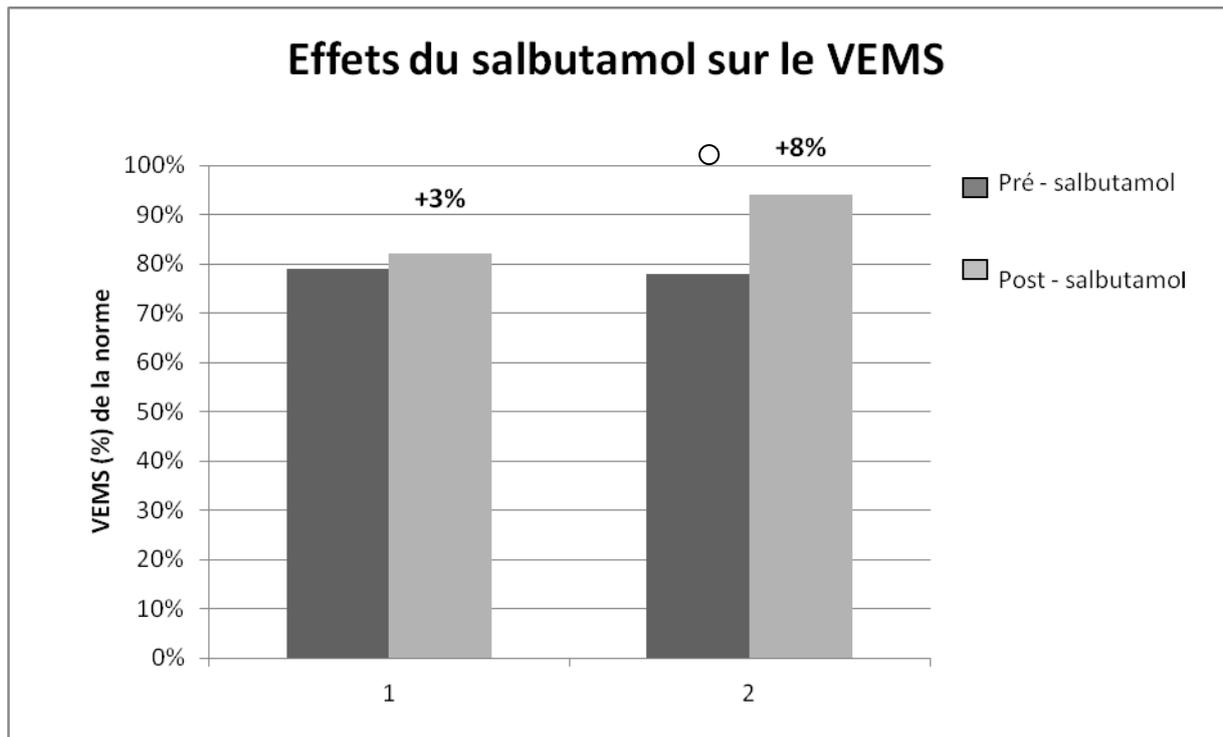


Figure 3 : Evolution individuelle du VEMS après salbutamol dans le groupe des GRANDS+ salbutamol

○ : Obstruction bronchique

Valeurs au dessus des barres (en pourcentage) : variations du VEMS après salbutamol.

B) Test de provocation bronchique à la métacholine : groupe des GRANDS + métacholine

1) Description de la population

4 enfants dont 2 garçons (50%) et 2 filles (50%) ont eu un test de provocation bronchique.

Ces enfants sont âgés en moyenne de 14 ans (+/-5,2) [8,5 ; 20] le jour du test.

Les caractéristiques néonatales et cliniques sont décrites dans les tableaux 9 et 10.

.

Terme naissance (SA)	37,5 (+/-2,4) [36-41]
Poids de naissance (Kg)	2,25 (+/-0,4) [1,79-2,28]
Malformation associées (nombre d'enfants)	2 /4
Cardiaque	1 /4
Rénale	1 /4
Anale	0/4
diastème laryngé	0/4
anomalie congénitale ou syndrome malformatif	1 /4
Type atrésie œsophage (nombre d'enfants)	
type 1	0
type 2	0
type 3	3 /4
Type 4	1 /4
Délai intervention remise en continuité (j)	1,25 (+/-0,2) [0-4]
Fistule trachéo-œsophagienne (nombre d'enfants)	4 /4
1 fistule	4 /4
0 fistule	0
Durée intubation post opératoire (j)	7,3 (+/- 9,5) [1-21]

Tableau 9: Caractéristiques néonatales du groupe des GRANDS + métacholine

Parmi ces 4 grands enfants : (Tableau 10)

- Tous ont eu une trachéobronchomalacie modérée et symptomatique les premières années de vie.
- 1/4 enfant a un diagnostic d'asthme associé et a eu plus de complications respiratoires que les autres enfants du groupe (infections broncho-pulmonaires répétées et hospitalisation).
- Aucun enfant n'avait de traitement de fond le jour du test y compris l'enfant ayant été le plus symptomatique.

Trachéo-bronchomalacie (nombre d'enfants)	4 /4
Fibroscopie bronchique (nombre d'enfants)	0/4
Asthme (nombre d'enfants)	1/4
Infections à répétition (Bronchites, pneumopathies) (nombre d'enfants)	2 /4
Hospitalisation pour pathologie respiratoire (nombre d'enfants)	1 /4
Insuffisance respiratoire chronique (nombre d'enfants)	0/4
Dilatation des bronches (nombre d'enfants)	0/4
RGO (nombre d'enfants)	4 /4
Nissen (nombre d'enfants)	1 /4
Allergies (alimentaires, pneumallergènes et médicamenteuses) (nombre d'enfants)	0/4
Traitement de fond le jour du test (nombre d'enfants)	0/4
Indice Taille /Age moyen selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,1 (+/- 1,3) [-1,5; 1,7]
Indice Poids /Taille moyen selon le Z score en déviations standard (DS)	+2,46 (+/- 2) [-0,1 ; 4,6]

Tableau 10: Caractéristiques cliniques du groupe des GRANDS + métacholine

2) Résultats de la fonction respiratoire en conditions de base :

Les volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés de ces enfants sont décrits dans le tableau 11. Parmi ces 4 enfants, nous avons constaté :

- aucune distension thoracique.
- une tendance restrictive avec une CPT et une CRF <80 % de la norme chez 2/4 enfants âgés de 20 ans et 11 ans. Chez ces 2 enfants nous ne retrouvons pas l'enfant ayant eu le plus de complications respiratoires ni des antécédents de chirurgie orthopédique pour déformation thoracique ou scoliose.
- une obstruction bronchique illustrée par des boucles débits – volumes d'allure concave, une limitation des débits expiratoires forcés et un DEMM 25-75 mesuré à 62% de la norme chez les 2 autres enfants incluant celui ayant fait le plus de

complications respiratoires. Le VEMS était anormal pour l'un d'entre eux mesuré à 73% de la norme.

- aucun syndrome obstructif sévère.

CPT	91 (+/-14) [77-109]
CRF	84 (+/-18) [64-108]
VEMS	81,5 (+/-6,4) [73-88]
CVF	88 (+/-4) [84-91]
DEP	82 (+/-9) [70-93]
DEM 75	72 (+/-5) [67-78]
DEM 50	73 (+/-19) [51-98]
DEM 25	68 (+/-18) [48-91]
DEMM 25-75	70(+/-10) [62-85]
Tiffeneau	81 (+/-4) [75-87]

Tableau 11 : Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés en conditions de base dans le groupe des GRANDS + métacholine.

(En pourcentage par rapport à la norme sauf pour le rapport de tiffeneau exprimé en valeur brute).

1) Résultats du test de provocation bronchique à la métacholine

Le test de provocation à la métacholine s'est avéré positif chez 2/4 enfants âgés de 8 ans et 15 ans avec une diminution du VEMS supérieure à 20%, respectivement aux doses de 400µg et 1600 µg de métacholine. Ces 2 enfants correspondent aux enfants ayant un syndrome obstructif initial.

De plus, nous avons observé une augmentation paradoxale du VEMS de 6% chez 1/4 enfant à la dose de 50 µg de métacholine. Il s'agissait de l'enfant avec le VEMS le plus bas.

Enfin, très peu d'effet a été observé chez 1/4 enfant dont les variations du VEMS ont été comprises entre -2% et -6% par rapport au VEMS de base jusqu'à la dose cumulée de 2400µg de métacholine. Cet enfant n'avait pas d'obstruction bronchique initiale.

Ces résultats sont illustrés dans le tableau 12 et la figure 4.

doses métacholine	50 µg	100µg	200µg	400µg	800µg	1600µg	2400µg
Nombres d'enfants	4	4	4	4	3	3	1
Variations du VEMS	+1%	-4%	-5%	-12%	-11%	-13%	-4%
écart type	+/-4%	+/-5%	+/-3%	+/-9%	+/-6%	+/-9%	/
valeur minimale	-1%	-11%	-9%	-22%	-17%	-22%	/
valeur maximale	+6%	+1%	-2%	-3%	-6%	-4%	/
Nombre de tests positifs	0	0	0	1	0	1	0
Nombre d'arrêts des tests	0	0	0	1	0	2	1

Tableau 12: Evolution de la moyenne du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe des GRANDS + métacholine.

Toutes les valeurs de VEMS sont rapportées à la valeur de base des VEMS obtenus en début de test.

A noter que chez l'un des enfants âgé de 11 ans, le test a été arrêté pour une dose cumulée de 1600µg alors que le test était négatif car la dose cumulée maximale pour l'âge était atteinte (tableau 12).

Nous avons observé après l'administration de salbutamol à la fin du test à la métacholine (figure 4):

- un retour du VEMS à une valeur supérieure ou égale aux valeurs obtenues en conditions de base chez 2 /4 enfants.

- la persistance d'une obstruction avec un VEMS restant inférieur aux valeurs de base chez 2/4 enfants respectivement à - 9 % et - 2 %.

La variation moyenne du VEMS était de -3% (+/-4,5%) [-9% ; +1%] par rapport aux valeurs de base après l'administration de salbutamol à la fin du test à la métacholine.

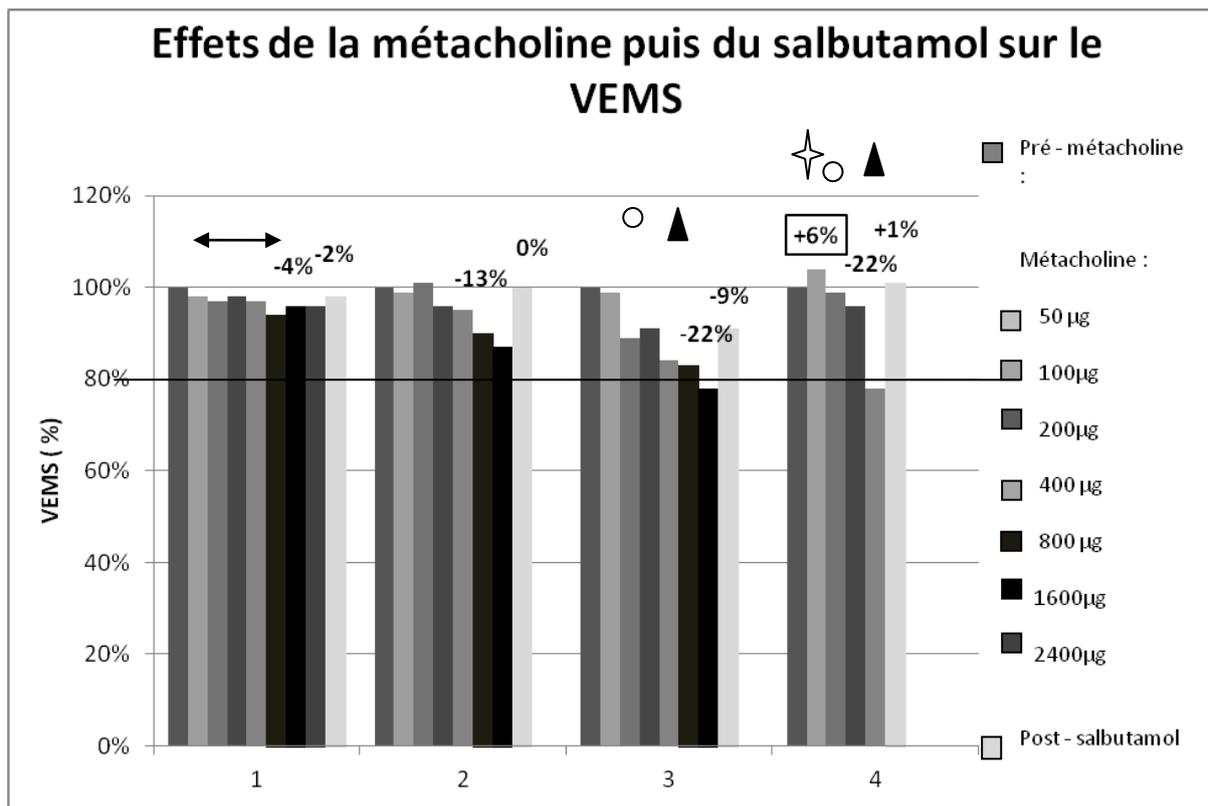


Figure 4 : Evolution individuelle du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe des GRANDS +métacholine.

Toutes les valeurs de VEMS sont rapportées à la valeur de base du VEMS obtenue en début de test.

- : Obstruction bronchique initiale
- ☆ : Augmentation paradoxale du VEMS
- ↔ : Peu d'effet
- ▲ : Test à la métacholine positif

Valeurs encadrées (en pourcentage): augmentation paradoxale du VEMS après la métacholine pour l'enfant concerné.

Valeurs extrêmes au dessus des barres (en pourcentage): variations du VEMS en fin de test à la métacholine et après l'inhalation de salbutamol par rapport à la valeur de base.

Ligne horizontale au sein de la figure : seuil à 80% de la norme en dessous duquel le test à la métacholine est positif.

Au total, nous avons constaté chez les 28 enfants étudiés atteints de TBM secondaire à une atrésie de l'œsophage:

- une obstruction bronchique initiale très fréquente surtout chez les plus jeunes : 20 enfants (71%) (17 PETITS/ 3 GRANDS). Plus cette obstruction était importante plus elle était associée à une TBM sévère, une durée de ventilation invasive post opératoire longue, un RGO sévère, et à une symptomatologie respiratoire sévère.
- une faible réversibilité de l'obstruction après le salbutamol : 2 /12 (17%) enfants ayant un syndrome obstructif. Un enfant sur les 2 avait un diagnostic d'asthme associé.
- une fréquente hyper réactivité bronchique à la métacholine qui a été retrouvée chez 12/14 (86%) enfants et notamment chez tous les PETITS. Pour les GRANDS l'hyper réactivité bronchique était liée à une obstruction bronchique initiale et à une symptomatologie respiratoire plus importante.

Enfin, les effets paradoxaux sur l'obstruction bronchique observés de façon épisodique dans la littérature ont été retrouvés chez quelques uns de nos patients et surtout chez les plus jeunes:

- 3/14 enfants (21%) appartenant tous au groupe des PETITS ont eu une dégradation paradoxale de la fonction respiratoire après salbutamol sans lien avec la sévérité clinique de la TBM ou des symptômes respiratoires.
- 5/14 enfants (36%) ont eu une amélioration paradoxale après métacholine : (4 PETITS / 1 GRANDS). Cette réponse était associée à une obstruction bronchique importante chez les GRANDS.

Ces résultats sont cependant insuffisants pour permettre de conclure en raison des faibles effectifs surtout chez les GRANDS et du caractère rétrospectif de l'étude. Ainsi, il semblait donc nécessaire de réaliser une 2ème étude prospective.

ETUDE PROSPECTIVE

1) PATIENTS ET METHODES

1. PATIENTS :

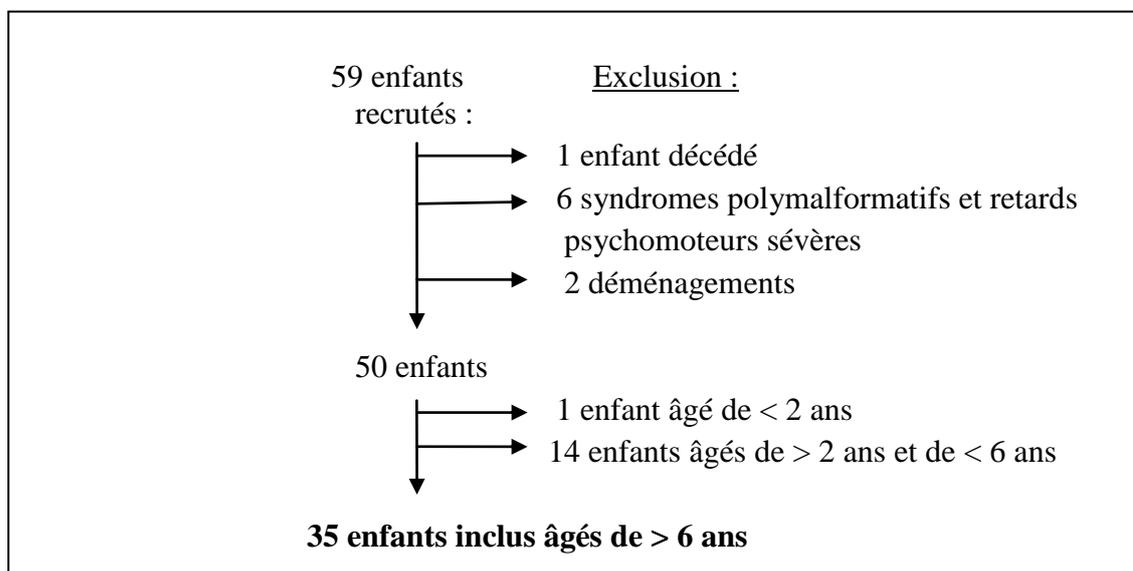
Cette étude prospective a été réalisée au CHU de TOURS dans le laboratoire des EFR de l'hôpital de Bretonneau du 26 juillet au 29 août 2013.

Les enfants inclus étaient tous les enfants âgés de plus de 6 ans opérés d'une atrésie de l'œsophage en période néonatale ces 20 dernières années au CHU de Tours ou ayant été opérés dans un autre centre et pris en charge au CHU de Tours pour leur suivi.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de trachéobronchomalacie, la présence d'un syndrome polymalformatif sévère ou d'un retard psychomoteur sévère, les décès, l'âge inférieur à 6 ans et les déménagements dans une autre région.

Le recrutement des enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage entre le 1/01/1992 et le 31/12/2011 au CHU de TOURS a été réalisé à partir des listes de codages informatisées. 2 enfants ont été recrutés à partir des consultations de chirurgie viscérale pédiatrique et de pneumologie pédiatrique.

Figure 1 : Premières inclusions réalisées

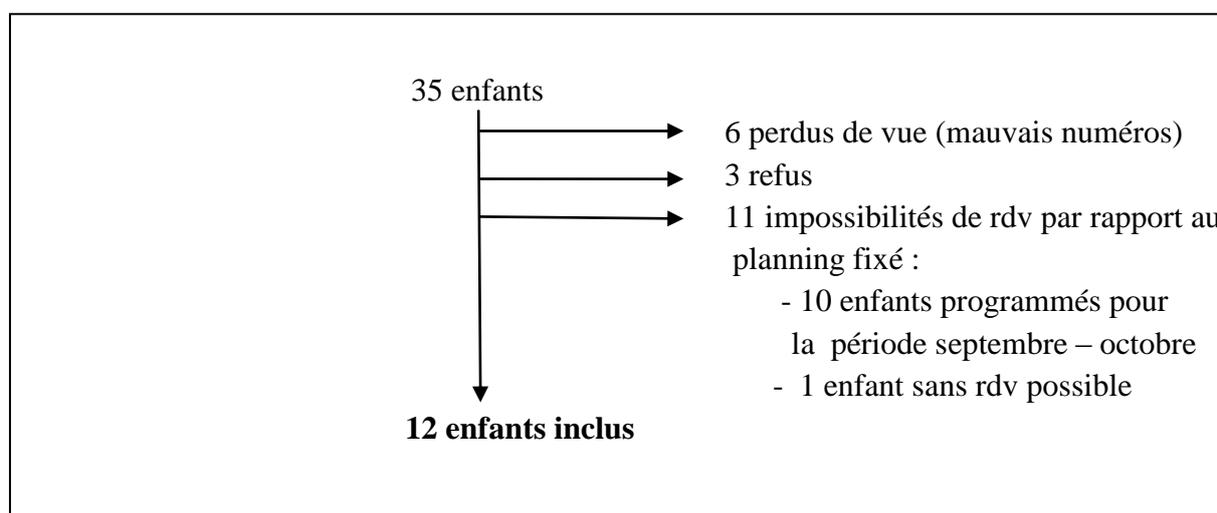


Un courrier a été adressé aux parents des 35 enfants au mois de juin 2013 (Annexe 2). Nous avons proposé aux parents de réaliser chez leur enfant une évaluation pneumologique comprenant une exploration fonctionnelle respiratoire associée à une consultation dans le cadre des recommandations de la haute autorité de santé (HAS) de 2008. Dans ces recommandations, une EFR doit être systématiquement réalisée à partir de l'âge scolaire chez les enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage à la naissance (Annexe 3).

Puis un planning a été établi avec le service des EFR à l'hôpital de Bretonneau pour la période juillet – août 2013 comprenant 4 sessions de 2 à 3 rendez vous d'enfants par après midi.

Les parents ont été ensuite contactés par téléphone pour donner les explications nécessaires, obtenir leur accord et fixer un rendez vous. Une convocation écrite a été par la suite adressée aux parents par le service des EFR.

Figure 2 : Inclusions finales



2.METHODES :

1) Déroulement des EFR :

Les EFR ont été réalisées au laboratoire des EFR du CHU de Tours avec l'appareil de pléthysmographie SENSORMEDICS® Vmax (ENCORE, CA) et la cabine Vmax autobox®. A leur arrivée dans le laboratoire, les enfants ont été pris en charge les techniciennes qui ont fait preuve de dynamisme et de patience nécessaire pour réaliser des manœuvres expiratoires forcées reproductibles et interprétables chez ces enfants âgés au minimum de 7 ans et les motiver malgré la fatigabilité en fin de test. Tous les enfants ont été mesurés et pesés avant de démarrer les EFR. La hauteur du siège de la cabine de pléthysmographie pouvait s'adapter à la taille de l'enfant. Les EFR se sont déroulées avec le même matériel et de façon identique à ce qui est pratiqué chez l'adulte. L'enfant était assis sur une chaise dont la hauteur est réglable dans la cabine de pléthysmographie, le nez occlus par un pince-nez. Il devait placer dans sa bouche un embout buccal en plastique relié au pléthysmographe par l'intermédiaire d'un filtre. Il devait mordre l'embout buccal pour limiter les fuites.

Les EFR ont duré entre 30 et 45 minutes au total. Pour tous les enfants inclus, les EFR comprenaient une mesure de la fonction respiratoire de base et un test de provocation bronchique à la métacholine.

2) Mesure de la fonction respiratoire de base :

- la mesure des volumes pulmonaires :

Pour ces mesures, la porte de la cabine était fermée. L'enfant était encouragé à respirer calmement à travers l'embout buccal. A la fin d'une expiration calme, une valve occluant le circuit respiratoire juste après le pneumotachographe était actionnée. L'enfant était alors encouragé à effectuer des mouvements respiratoires rapides et superficiels, puis une inspiration et une expiration maximale lente. Le volume gazeux thoracique était calculé par le

logiciel du pléthysmographe à partir des courbes de pression-volume obtenues pendant ces cycles de halètement.

Nous avons ainsi pu mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et la capacité pulmonaire totale (CPT). Ces valeurs ont été comparées aux valeurs normales établies par Zapletal et al [19] chez des enfants du même âge et avec des techniques comparables. Les volumes pulmonaires sont exprimés en litre et en pourcentage par rapport à la valeur normale.

- la mesure des débits expiratoires forcés :

La porte de la cabine était cette fois ouverte. L'enfant était encouragé à effectuer une inspiration profonde et lente suivie d'une expiration forte et rapide et la plus longue possible. Plusieurs mesures ont ainsi été enregistrées en encourageant l'enfant jusqu'à l'obtention de deux mesures reproductibles c'est-à-dire dont la capacité vitale forcée (CVF) ne différait pas de plus de 0.15 litres. Puis la meilleure des boucles débit-volume était choisie selon les critères suivants : un débit de pointe initial précoce survenant après un volume expiré <5% de la CVF sans artefact de toux et une capacité vitale lente (CVL) et une CVF ne différant pas de plus de 0.3litres.

Nous avons ainsi recueilli pour chaque enfant le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), les débits expiratoires forcés distaux : à 75% de la CVF (DEM 75%), à 50 % de la CVF (DEM 50%), à 25% de la CVF(DEM 25%), le débit moyen entre 25% et 75% de la CVF (DEMM 25-75%) et le débit expiratoire de pointe (DEP). Les valeurs mesurées sont interprétées en fonction des normes de l'étude de Zapletal et al [19] établies chez des enfants du même âge et avec des techniques comparables. Les valeurs des débits expiratoires forcés sont exprimées en litres par secondes et en pourcentage par rapport à la valeur normale. L'obstruction bronchique est définie par un rapport de Tiffeneau < 70% qui est lui-même défini par le rapport VEMS / CVF.

3) Test de provocation bronchique à la métacholine :

Après les mesures de base, des doses successives et croissantes de métacholine ont été administrées pour atteindre les doses cumulées suivantes : 50 µg, 100 µg, 200 µg, 400 µg, 800 µg, 1600 µg puis 2400 µg (Annexe 1). Après chaque nouvelle dose le VEMS a été réévalué. Ce test était interrompu si le VEMS diminuait de plus de 20% par rapport à la mesure obtenue en condition de base ou bien pour une dose cumulée de 1600 µg de métacholine (enfants de moins de 12 ans) ou pour une dose cumulée de 2400 µg (enfants de plus de 12 ans). Puis 400 µg de salbutamol ont été administrés systématiquement selon la technique d'inhalation décrite plus haut et les mesures ont été répétées après l'inhalation de salbutamol. Nous avons utilisé la même technique d'administration et la même concentration de métacholine que dans l'étude rétrospective. Une valeur de VEMS < 70% de la norme en condition de base contre indiquait la réalisation de ce test.

4) Consultation :

Après la réalisation des EFR, les enfants et leurs parents ont été reçus en consultation d'une demi-heure environ. Une feuille de recueil (Annexe 4) a été complétée grâce à l'interrogatoire et les données du carnet de santé.

Nous avons recueilli comme dans l'étude rétrospective :

- les antécédents respiratoires
- les antécédents de RGO
- les antécédents d'allergie

Les antécédents néonataux ont été recueillis à partir des dossiers médicaux et complétés par les données du carnet de santé.

De plus nous avons recueilli de manière prospective :

- le type de scolarisation : normale ou adaptée
- l'activité physique scolaire et extra scolaire et si temps > 2h par semaine.
- les symptômes respiratoires actuels : toux chronique rauque, voix rauque, dyspnée ou toux à l'effort, wheezing ou sifflements et respiration bruyante.
- le traitement pneumologique actuel
- l'efficacité ou l'aggravation ou l'absence d'effet clinique du salbutamol.

Enfin, lors de cette consultation un examen clinique a été réalisé recherchant précisément :

- une auscultation pulmonaire anormale
- des signes de lutte, une dyspnée
- une déformation thoracique
- une scoliose
- un hippocratisme digital

De plus, un examen général a été réalisé comprenant une auscultation cardio- pulmonaire, une palpation abdominale, une otoscopie, un examen de la gorge et un examen cutané- muqueux. Cet examen s'est avéré normal chez tous les enfants.

3. ANALYSES STATISTIQUES:

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart type) [valeur minimale – valeur maximale]. Les effets de la métacholine et du salbutamol ont été étudiés pour chaque enfant sur les variations du VEMS par rapport à la valeur obtenue en conditions de base. Ces variations sont exprimées en pourcentage par rapport à la valeur de base du VEMS. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel informatique EXCEL (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

II) RESULTATS

1) Description de la population

11 enfants dont 8 garçons (72%) et 3 filles (27%) ont finalement été inclus et ont réalisé un test de provocation bronchique à la métacholine. Un enfant a été exclu en raison de l'absence d'antécédent de trachéobronchomalacie.

Les tests ont été réalisés sur le même pléthysmographe au CHU de TOURS entre le 26/07/2013 et le 29/08/2013.

Les enfants sont âgés en moyenne de 13 ans (+/-3,5) [7,9 ; 17,9] le jour du test.

Les caractéristiques néonatales, les principaux antécédents respiratoires et digestifs et les caractéristiques cliniques actuelles sont décrits respectivement dans les tableaux 13, 14 et 15.

Terme naissance (SA)	40 (+/- 1,6) [36 ; 41]
Poids de naissance (Kg)	3,1 (+/-0,5) [2,4 ; 4,1]
Malformation associées (nombres de patients)	
cardiaque	5 (45%)
rénale	2 (18%)
anale	1(9%)
diastème laryngé	0
anomalie congénitale ou syndrome malformatif	1(9%)
	4(36%)
Type atrésie œsophage (nombres d'enfants)	
type 1	1(9%)
type 2	0
type 3	9 (82%)
type 4	1(9%)
Délai intervention remise en continuité (j)	38 (+/- 123) [0 ; 409]
Fistule trachéo-oesophagienne (nombres d'enfants)	10 (91%)
1 fistule	10(91%)
0 fistule	1 (8%)
Durée intubation post opératoire (j)	6 (+/- 10) [1; 30]

Tableau 13 : Caractéristiques néonatales du groupe d'enfants de l'étude prospective

Trachéo-bronchomalacie (nombres d'enfants)	11 (100%)
Fibroscopie bronchique (nombres d'enfants)	1 (9%)
Asthme (nombres d'enfants)	5 (45%)
Infections à répétition (Bronchites, pneumopathies) (nombres d'enfants)	10 (91%)
Hospitalisation pour pathologie respiratoire (nombres d'enfants)	6 (54%)
Insuffisance respiratoire chronique (nombres d'enfants)	0
Dilatation des bronches (nombres d'enfants)	0
RGO (nombres d'enfants)	10 (91%)
Nissen (nombres d'enfants)	2 (18%)
Allergies (alimentaires et pneumallergènes) (nombres d'enfants)	2 (18%)
Indice Poids /Taille selon le Z score en déviations standard (DS)	0,8 (+/- 1,8) [-1,2 ; 5,5]
Indice Taille /Age selon le Z score en déviations standard (DS)	-0,1 (+/-1,2) [-2,1 ; 1,5]
Inhalation ancienne ou récente de Salbutamol (nombres d'enfants)	7 (64%)
Efficacité clinique	3 (27%)
Aggravation clinique	0
Pas d'effet clinique	4 (36%)

Tableau 14 : Antécédents respiratoires, digestifs et croissance staturo- pondérale du groupe d'enfants de l'étude prospective.

Parmi ces enfants nous avons constaté : (tableau 13 et 14)

- une TBM sévère chez 1 seul enfant (9%) qui a eu une fibroscopie bronchique à 8 jours de vie pour des difficultés d'extubation en post opératoire. La fibroscopie bronchique réalisée avait montré la TBM ainsi qu'une paralysie laryngée bilatérale. De plus cet enfant a été opéré d'un Nissen pour un RGO sévère
- une TBM modérée symptomatique les deux 1ère années de vie chez 10 enfants (91%).

- une histoire néonatale compliquée chez 1 enfant (9%) ayant une AO de type 1 qui a été opéré d'une oesophagoplastie colique à 1 an de vie après échec de la première intervention.
- un retard de croissance statural modéré chez 3 enfants (27%) dont un garçon de 10 ans atteint d'un syndrome CHARGE.
- un retard de croissance pondérale modéré chez 1 enfant (9%) correspondant à celui qui a eu une TBM sévère.
- aucune aggravation clinique après inhalation de salbutamol parmi les enfants ayant déjà utilisé du salbutamol.

Scolarisation	10 (91%)
Normale	9 (82%)
Adaptée	1 (9%)
Temps d'activité physique / semaine > 2h	9 (82%)
Activité physique scolaire	10 (91%)
Activité physique extra - scolaire	9 (82%)
Toux chronique rauque	5 (45%)
Voix rauque	2 (18%)
Dyspnée et/ou Toux à l'effort	4 (36%)
Wheezing / sifflements	1 (9%)
Respiration bruyante	3 (27%)
Déformation thoracique	1 (9%)
Scoliose	0
Signes de lutte, Dyspnée	0
Auscultation pulmonaire anormale	0
Hippocratisme digital	0
Traitement de fond le jour du test	3 (27%)
B2 - mimétiques de longue durée d'action (BDLA)	0
Corticothérapie inhalée seule ou en association aux BDLA	2 (18%)
Kinésithérapie respiratoire	1 (9%)
Anti leucotriènes	1 (9%)
anti histaminiques locaux ou généraux	2 (18%)
Immunothérapie spécifique	1 (9%)

Tableau 15 : Caractéristiques actuelles du groupe d'enfants de l'étude prospective.

(En nombre d'enfants)

Parmi ces enfants nous avons constaté: (tableau 15)

- une symptomatologie respiratoire actuelle légère à modérée (≤ 2 symptômes respiratoires) chez la majorité des enfants (9 enfants (82%)) sans lien avec l'âge y compris chez l'enfant ayant eu une TBM sévère. Parmi eux, 3 enfants seulement (27%) ont un traitement de fond le jour de l'EFR.
- une absence totale de symptôme respiratoire chez 2 enfants (18%).
- une toux chronique rauque secondaire à la TBM fréquente car elle persiste chez 5 enfants (18%).
- une déformation thoracique importante chez 1 enfant (9%) correspondant à l'enfant ayant eu une TBM sévère.
- une absence de scolarisation chez un enfant appartenant à la communauté des gens du voyage et un suivi scolaire adapté de type SESSAD en raison de troubles de l'audition pour un enfant porteur d'un syndrome CHARGE.

2) Résultats de la fonction respiratoire en conditions de base :

Les résultats des mesures obtenues en condition de base sont décrits dans le tableau 16.

Nous avons donc constaté chez ces enfants:

- aucune distension thoracique : les CRF et CPT étaient $<120\%$ des valeurs attendues chez tous les enfants.
- un syndrome restrictif modéré chez un seul enfant (9%) âgé de 8 ans : la CRF et la CPT ont été mesurés respectivement à 76% et 70 % de la norme. Cet enfant a été opéré d'une hémivertèbre lombaire bilatérale à l'âge de 2 ans.
- aucun syndrome obstructif sévère
- une obstruction bronchique peu fréquente concernant les 4 plus jeunes enfants (36%) pour lesquels nous observons des boucles débits - volume ayant un aspect concave et

une limitation des débits expiratoires forcés dont des DEMM 25-75 compris entre 26 et 39% de la norme. Un de ces enfants avait un syndrome mixte. Parmi ces 4 enfants, nous retrouvons l'enfant ayant eu une TBM sévère ainsi que 2 enfants présentant une toux et/ou une dyspnée à l'effort.

- une fonction respiratoire normale en conditions de base chez donc 7 enfants (64%).

CPT	86 (+/-11) [70; 107]
CRF	91 (+/-9) [76;111]
VEMS	90 (+/-16) [74;127]
CVF	89 (+/-12) [70;115]
DEP	80(+/- 19) [57;129]
DEM 50	86 (+/-33) [55;171]
DEM 25	83 (+/-43) [31;182]
DEMM 25-75	60(+/-31) [27;133]
Tiffeneau	85 (+/-6) [77;94]

Tableau 16: Volumes pulmonaires et débits expiratoires forcés mesurés en conditions de base dans le groupe d'enfants de l'étude prospective.

(En pourcentage par rapport à la norme sauf pour le rapport de tiffeneau exprimé en valeur brute)

1) Résultats du test de provocation à la métacholine :

Les résultats des tests de provocation à la métacholine sont décrits dans le tableau 17 et la figure 5.

Tout d'abord, le test de provocation à la métacholine s'est avéré positif chez quasiment la moitié des enfants (45%) avec une diminution du VEMS supérieure à 20%, respectivement aux doses cumulées de 50 µg, 100 µg, 200 µg, 400 µg et 800 µg de métacholine. Il était négatif chez les 6 autres enfants (55%).

Nous retrouvons parmi les 5 enfants ayant une hyper réactivité bronchique :

- l'enfant ayant eu une histoire néonatale compliquée
- 3 /5 enfants avec un diagnostique d'asthme associé
- 2/5 enfants avec une obstruction bronchique initiale

De plus, parmi les 11 enfants étudiés nous avons constaté une augmentation paradoxale du VEMS chez 2 enfants (18%) :

- à la dose de 50 µg de métacholine pour un enfant.
- à partir de la dose cumulé de 100 µg pour le deuxième enfant qui persiste jusqu'à la dose cumulée de 400µg de métacholine. Au-delà de 400µg il n'y a pas eu d'autre augmentation paradoxale.

Les enfants chez lesquels nous avons constaté cette augmentation paradoxale du VEMS étaient âgés tous les deux de 8 ans. Il s'agissait des deux plus jeunes enfants de cette étude. En revanche l'enfant ayant eu une TBM sévère ne fait pas partie de ces enfants.

Enfin, nous avons constaté très peu d'effet de la métacholine chez 2 /11 (18%) enfants âgés de 11 et 16 ans ayant pourtant eu tous les deux un diagnostique d'asthme associé.

doses métacholine	50 µg	100µg	200µg	400µg	800µg	1600µg	2400µg
Nombres d'enfants	11	10	9	8	7	6	3
Variations VEMS	-2%	-6%	-9%	-7%	-8%	-4%	-8%
écart type	+/- 8%	+/-10%	+/-9%	+/-12%	+/-10%	+/-5%	+/-8%
valeur minimale	-21%	-24%	-26%	-31%	-26%	-11%	-2%
valeur maximale	+10%	+9%	+2%	+11%	+3%	+3%	-18%
Nombre de tests positifs	1	1	1	1	1	0	0
Nombre d'arrêts des tests	1	1	1	1	1	3	3

Tableau 17 : Evolution de la moyenne du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe d'enfants de l'étude prospective.

Toutes les valeurs de VEMS sont rapportées à la valeur de base des VEMS obtenus en début de test.

En fin de test de provocation à la métacholine, que l'enfant ait réagi ou non, l'administration de 400 µg de salbutamol a entraîné une diminution moyenne du VEMS de -3% (+/-8%) [-12%; +14%] par rapport à la valeur de base.

De plus, nous avons observé : (figure 5)

- un retour du VEMS à une valeur supérieure ou égale aux valeurs obtenues en conditions de base chez seulement 3 enfants (27%). Parmi eux, 1 enfant avait décrit une efficacité clinique de l'inhalation de salbutamol.
- la persistance d'une obstruction avec un VEMS restant inférieur aux valeurs de base chez la majorité d'entre eux : 8/11 (73%) enfants. Parmi ces 8 enfants, on retrouve 3 enfants qui avaient décrit une absence d'efficacité clinique du salbutamol.

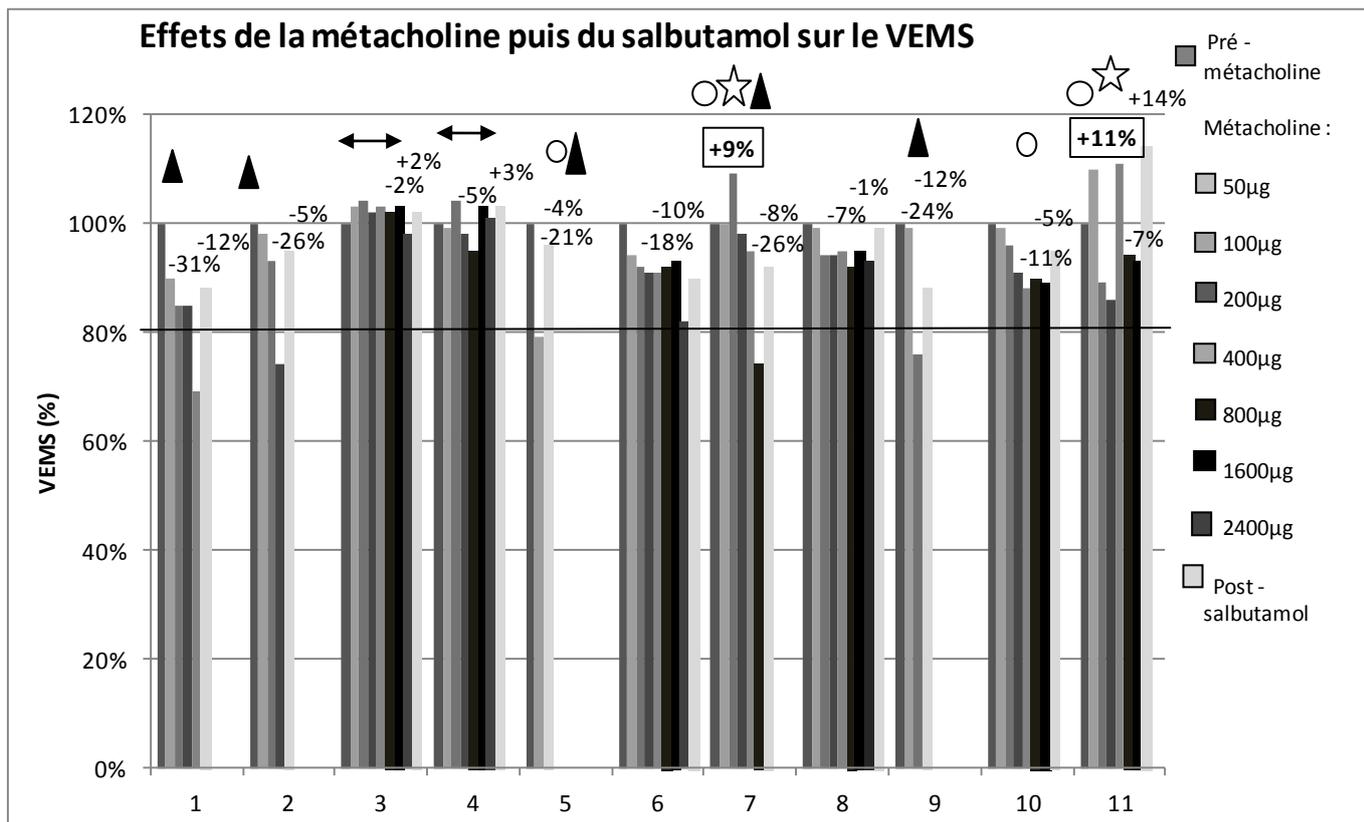


Figure 5: Evolution individuelle du VEMS au cours du test à la métacholine dans le groupe d'enfants de l'étude prospective.

Toutes les valeurs de VEMS sont rapportées à la valeur de base du VEMS obtenue en début de test.

○: Obstruction bronchique initiale

☆: Augmentation paradoxale maximale du VEMS pour les 2 enfants concernés

↔: Peu d'effet de la métacholine

▲: Test à la métacholine positif

Valeurs encadrées (en pourcentage): augmentation paradoxale maximale du VEMS après métacholine.

Valeurs extrêmes au dessus des barres (en pourcentage): diminution du VEMS en fin de test à la métacholine et variation du VEMS après l'inhalation de salbutamol.

Ligne horizontale au sein de la figure : seuil à 80% de la norme en dessous duquel le test à la métacholine est positif.

DISCUSSION

Dans ces deux études, la première menée de façon rétrospective et la deuxième de façon prospective, nous avons observé chez ces enfants atteints de trachéobronchomalacie secondaire à une atrésie de l'œsophage :

- une obstruction bronchique inter critique fréquente chez 71% et 36% des enfants respectivement dans l'étude rétrospective et prospective.
- une obstruction bronchique réversible chez seulement 17% des enfants obstructifs dans l'étude rétrospective car non évaluée dans la deuxième étude.
- une hyper réactivité bronchique importante chez 86% et 45% des enfants respectivement dans la première et la deuxième étude.
- un effet paradoxal du salbutamol dans 21% des cas dans l'étude rétrospective.
- un effet paradoxal de la métacholine dans 36 % et 18% des cas respectivement dans l'étude rétrospective et prospective.

Symptomatologie clinique des enfants :

Parmi les enfants sélectionnés ayant été opérés d'une atrésie de l'œsophage, tous avaient une trachéobronchomalacie à l'exception d'un qui a été exclu. Ceci est conforme aux résultats retrouvés dans la littérature [6 ; 7]. Dans notre étude, le diagnostique de TBM a été porté sur les symptômes cliniques sauf pour les formes sévères qui ont eu une fibroscopie bronchique confirmant le diagnostique. Mais cette attitude pouvait se justifier par l'existence d'une bonne valeur prédictive du diagnostique clinique (74%) [2].

Nous avons retrouvé les signes cliniques classiquement décrits dans la TBM : une toux chronique rauque, un wheezing, un encombrement bronchique chronique et des infections respiratoires à répétition comme dans les études précédentes [2 ; 20]. De plus, nous avons observé des formes modérées de TBM et quelques cas de formes sévères correspondant aux

enfants les plus symptomatiques. L'étude de Delacourt et al [20] a aussi décrit des conséquences cliniques variables chez ces enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage. Nous avons montré que chez les enfants de plus de 8 ans, les symptômes respiratoires persistent chez la majorité des enfants (82%) alors que l'étude de Fayon et al [9] décrit une amélioration de la trachéobronchomalacie après l'âge de 18 à 24 mois. Néanmoins, la persistance des symptômes respiratoires a bien été retrouvée chez les grands enfants [7 ; 21] et chez les adultes [22 ; 23]. Ceci souligne l'importance de réaliser un suivi clinique avec des EFR jusqu'à l'âge adulte.

Nous avons constaté une prévalence des symptômes respiratoires actuels plus importante que dans l'étude de Malmstrom et al [7] alors que les enfants ont un âge comparable. Ceci s'explique probablement parce que nous avons considéré les enfants comme symptomatiques pour des critères plus sévères (voix rauque et respiration bruyante).

Par ailleurs, une partie des symptômes respiratoires observés peut être liée à un asthme associé et à un RGO. Nous avons retrouvé un asthme associé chez 11/28 (39%) enfants et 5/11 (45%) enfants respectivement dans la première et deuxième étude ainsi qu'un RGO très fréquent car présent chez tous les enfants excepté un dans l'étude prospective. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature [24]. De plus, nous avons constaté que les RGO sévères étaient liés à une TBM sévère et à une obstruction bronchique sévère comme cela a déjà été décrit [8].

Méthodes d'évaluation de la compliance de la paroi bronchique.

Nous avons évalué de façon indirecte les conséquences des variations de la compliance de la paroi bronchique sur les débits expiratoires car il n'existe pas de méthode de mesure in vivo de la compliance de la paroi bronchique.

Pendant l'expiration, la paroi thoracique exerce de façon plus ou moins active une compression de l'ensemble des structures intra-thoraciques, y compris des bronches. Les conséquences sur le calibre des bronches dépendent de l'intensité de l'effort expiratoire et de la compliance de la paroi bronchique. Pour évaluer l'obstruction bronchique, nous avons dû utiliser des techniques adaptées à l'âge.

Chez les grands enfants, nous avons pu mesurer les débits expiratoires au cours d'efforts expiratoires forcés. L'effort expiratoire exerçait alors sur les bronches une compression dite dynamique qui comprime et donc diminue le diamètre des bronches éventuellement jusqu'au collapsus. L'intensité de la réduction du calibre bronchique dépendait de l'intensité de l'effort expiratoire et du degré de compliance des parois bronchiques. Il en résultait une obstruction dynamique se traduisant par une limitation des débits expiratoires forcés.

Chez les plus jeunes enfants ne réussissant pas à effectuer des manœuvres expiratoires forcées nous n'avons pas pu étudier les débits selon les critères habituellement utilisés chez l'adulte.

De ce fait, l'obstruction bronchique a été évaluée par la mesure des résistances par interruption du flux expiratoire. Or, cette mesure se fait en respiration calme. Il n'y avait donc pas de compression dynamique des bronches mais juste une fluctuation de leur calibre avec les oscillations de pression intra-thoracique en ventilation calme. Cette méthode d'évaluation était certainement moins sensible pour démasquer une bronchomalacie. Cependant là encore, une augmentation de la compliance de la paroi bronchique pouvait s'accompagner d'une accentuation de la réduction de calibre de la bronche pendant l'expiration.

Fonction respiratoire en conditions de base :

Tout d'abord, nous avons observé une obstruction bronchique inter critique chez 71% des enfants dans l'étude rétrospective et chez 36% des enfants dans l'étude prospective.

L'obstruction bronchique que nous avons observée chez les petits comme chez les grands pourrait résulter soit d'une bronchomalacie soit d'un asthme. Ces premières mesures ne permettent en effet pas de distinguer la cause de cette réduction de calibre.

On note que l'obstruction était observée même chez les plus jeunes enfants en respiration calme par la méthode des résistances par interruption du flux expiratoire.

La disparité entre les taux d'obstruction bronchique retrouvés dans ces deux études est vraisemblablement due au fait que les enfants de la 1^{ère} étude étaient plus jeunes (22 PETITS et seulement 6 GRANDS) que ceux de la 2^{ème} étude (moyenne d'âge de 13 ans). Une étude histologique des parois bronchiques d'enfants décédés de cause non respiratoire a permis de mettre en évidence qu'entre 22 semaines d'aménorrhée et 8 mois d'âge post natal, on assiste à une augmentation de la surface de cartilage et de muscle lisse [25]. Nous n'avons pas retrouvé d'étude sur la maturation de la paroi bronchique au-delà de 8 mois mais il paraît raisonnable de penser que cette maturation se poursuit. Ces modifications entraîneraient une plus grande stabilité de la paroi bronchique chez les plus grands enfants et moins de conséquences de la trachéobronchomalacie sur la fonction respiratoire. De plus, ces modifications pourraient expliquer que les plus jeunes enfants soient plus symptomatiques que les grands et qu'ils aient une obstruction bronchique inter critique plus fréquente. Aucune autre étude n'a mis en avant l'existence d'une corrélation entre l'obstruction bronchique et le jeune âge dans cette pathologie.

De plus, dans les études concernant des grands enfants [7] et des adultes [26] les taux d'obstruction bronchique étaient compris entre 25 et 30% et se rapprochaient donc des résultats de notre étude 2^{ème} étude. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé d'étude réalisée chez les plus jeunes enfants pour lesquels l'obstruction bronchique a été évaluée par la mesure des RINT.

Enfin, nous avons montré un syndrome restrictif chez 2/6 (33%) enfants dans l'étude rétrospective et chez seulement 1/11 (9%) enfant dans l'étude prospective. Le syndrome restrictif est plus fréquent dans littérature que dans notre travail car il est présent chez 32% à 80% des enfants de plus de 6 ans [21; 7]. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que nous n'avons pas étudié les volumes pulmonaires dans le groupe des PETITS et que nous sommes peut être passés à coté de syndromes restrictifs. D'autre part, nous avons constaté qu'un seul enfant a eu une intervention chirurgicale sur le rachis, associée dans son cas à un syndrome restrictif. Or l'évolution des volumes pulmonaires peut être influencée par la présence de malformation sur le rachis ainsi que par des interventions sur le rachis et sur le thorax qui diffèrent d'une équipe à l'autre et s'améliorent avec les années.

Effet bronchodilatateur du salbutamol en cas d'obstruction bronchique :

On peut imaginer que l'effet du salbutamol sur l'obstruction bronchique va dépendre de la cause de cette obstruction. Si l'obstruction est en rapport avec une malacie, le salbutamol ne diminuera pas cette obstruction, voir risque même d'accentuer cette obstruction en majorant la compliance de la paroi bronchique. A l'inverse, si l'obstruction est due à une bronchoconstriction, le salbutamol diminuera l'obstruction. Enfin, d'autres paramètres peuvent moduler l'effet du salbutamol sur l'obstruction bronchique telle que l'inflammation de la paroi bronchique.

Parmi les enfants obstructifs de l'étude prospective, seulement 2/12 (17%) d'entre eux ont eu une obstruction significativement réversible dans le groupe des PETITS et aucun dans le groupe des GRANDS. Ainsi la majorité des enfants obstructifs n'étaient pas améliorés par le salbutamol. Nos résultats sont comparables à ceux décrits dans deux études réalisées chez des enfants de plus de 7 ans qui ont montré qu'il n'y avait pas de diminution significative de

l'obstruction bronchique après le test de bronchodilatation [21 ; 16]. Cependant nous ne pouvons pas conclure quant au mécanisme de l'obstruction bronchique chez ces enfants. De plus, à la fin du test de provocation à la métacholine, nous avons observé après l'inhalation de salbutamol une obstruction bronchique persistante chez (1/10) 10% PETITS et 2/4 (50%) GRANDS dans l'étude rétrospective et chez 8/11 (73%) enfants de l'étude prospective. Ces résultats pourraient correspondre soit à une levée incomplète du tonus broncho-constricteur induit par la métacholine, soit à un effet paradoxal du salbutamol. Nous n'avons pas retrouvé de résultats semblables dans la littérature. Enfin, nous avons constaté une absence de réversibilité de l'obstruction bronchique chez quelques uns de nos patients diagnostiqués asthmatiques. Ces résultats soulignent la difficulté à différencier les symptômes en rapport avec l'asthme et ceux en rapport avec la TBM comme cela a déjà été suggéré [26].

Effets paradoxaux du salbutamol :

Nous avons observé une réponse paradoxale au salbutamol :

- lors des mesures avec les RINT : chez 3/12 (25%) enfants obstructif du groupe des PETITS + salbutamol
- lors des mesures avec les débits expiratoires forcés : chez aucun des 2 enfants du groupe des GRANDS+ salbutamol.

Ces effets paradoxaux ont déjà été montrés chez des nourrissons [15] et également chez certains enfants de plus de 7 ans pour lesquels une diminution paradoxale du VEMS a été observée [16]. Ces résultats suggèrent donc que le relâchement du muscle lisse bronchique dans la TBM peut s'accompagner d'une augmentation de la compliance de la paroi bronchique entraînant une limitation du débit expiratoire forcé chez les plus grands et non forcé chez les plus petits.

Effet bronchoconstricteur de la stimulation du muscle lisse bronchique par l'inhalation de métacholine :

Nous avons constaté une hyper réactivité bronchique fréquente mais deux fois plus importante dans l'étude rétrospective. (86% des cas) que dans l'étude prospective (45% des cas). Nous n'expliquons pas cette différence d'autant plus qu'il y avait autant de diagnostique d'asthme associé dans les études.

La fréquence de l'hyper réactivité bronchique chez les grands enfants et adultes ayant été opérés d'une AO est variable (22% à 41%) selon les études [22 ; 27].

De plus, nous avons constaté une absence d'hyper réactivité bronchique chez certains enfants ayant un diagnostique d'asthme associé. Ceci suggère comme précédemment, que le diagnostique d'asthme pourrait être rediscuté chez certain de ces enfants.

Effets paradoxaux de la stimulation du muscle lisse bronchique par l'inhalation de métacholine :

Nous avons observé des effets paradoxaux de la métacholine :

- lors des mesures avec les RINTS : chez 4/10 (40%) enfants du groupe des PETITS + métacholine
- lors des mesures avec les débits expiratoires forcés : chez 1/4 (25%) enfants du groupe GRANDS + métacholine et chez 2/11 (18%) enfants dans l'étude rétrospective.

Ces effets paradoxaux ont déjà été montrés chez 3 nourrissons atteints d'une forme sévère de trachéobronchomalacie dans l'étude de Panitch [10].

Ces résultats suggèrent que la stimulation du muscle lisse bronchique dans la TBM peut s'accompagner d'une diminution de la compliance et entraîner une diminution de l'obstruction bronchique. Cependant, nous ne pouvons pas déterminer si les effets paradoxaux observés dans notre étude étaient plus ou moins importants que ceux constatés dans l'étude de

Panitch et al [10] car la technique utilisée et les mesures effectuées chez les nourrissons étaient très différentes (technique de la jaquette gonflable et mesure du Vmax à la CRF). De plus, contrairement à ce qui était attendu, nous avons mis en évidence plus d'effets paradoxaux avec la mesure des RINT en respiration calme qu'avec avec la mesure des débits expiratoires forcés lors des manœuvres expiratoires forcées. Ceci suggère donc que la TBM était plus importante chez ces jeunes enfants puisque la variation du calibre des bronches est minime en ventilation calme.

Enfin, ces effets paradoxaux ont concerné les plus jeunes enfants pour chaque groupe étudié y compris dans l'étude rétrospective. Cette différence liée à l'âge pourrait être due à une amélioration de la quantité et de la qualité de cartilage dans la paroi des voies aériennes [25] ce qui entraînerait une meilleure stabilité bronchique chez les plus grands enfants.

Limites de l'étude :

Les principales limites étaient ses faibles effectifs surtout chez les plus grands enfants dans l'étude rétrospective et le caractère rétrospectif de notre première étude. La deuxième étude réalisée en prospectif a donc permis d'augmenter les effectifs et la vraisemblance des résultats.

Conclusion :

Au sein de cette population nous avons donc observé des enfants se comportant sur le plan fonctionnel :

- plutôt comme des asthmatiques : obstruction bronchique réversible après test au salbutamol et hyper réactivité bronchique après test à la métacholine.
- plutôt comme des trachéobronchomalaciques : aggravation de la fonction respiratoire après inhalation de salbutamol et amélioration transitoire de la fonction respiratoire après inhalation de métacholine.
- ni comme des asthmatiques et ni comme des trachéobronchomalaciques : absence de réversibilité de l'obstruction bronchique et absence de réponse paradoxale après salbutamol et d'autre part absence d'hyper réactivité bronchique et absence de réponse paradoxale après métacholine.

La clinique ne permet pas de les distinguer mais les réponses paradoxales concernent probablement plutôt les plus jeunes enfants. Nous pouvons donc proposer de réaliser une EFR avant l'utilisation du salbutamol. Ces résultats soulignent l'importance des EFR dont l'indication pourrait être élargie à tous les autres enfants atteints de trachéobronchomalacie. Il n'existe pas actuellement de traitements validés dans la prise de la trachéobronchomalacie. Donc au vu de ces résultats, il reste important d'évaluer l'effet des bronchodilatateurs au cas par cas pour chaque enfant.

Enfin, la métacholine utilisée dans notre travail n'est pas un médicament et ne peut donc pas être utilisée en pratique d'autant plus que le maniement des doses semble délicat en raison d'un effet dose - dépendant différent selon chaque enfant. De plus, il n'existe pas de médicament stimulant le muscle bronchique comme la métacholine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wittenborg MH, Gyepes MT, Crocker D. Tracheal dynamics in infants with respiratory distress, stridor, and collapsing trachea. *Radiology*. 1967 Apr;88(4):653-62.
2. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest*. 2005 Mar;127(3):984-1005.
3. Couvreur J, Grimfeld A, Tournier G, Autier C, Le Moing G, Gaultier C, Gerbeaux J. Tracheal dyskinesia (tracheomalacia) in infants and children. Study of 127 cases diagnosed through endoscopic examination (author's transl). *Sem Hop*. 1981 Apr 8-15;57(13-14):688-97.
4. Abramson AL, Goldstein MN, Stenzler A, Steele A. The use of the tidal breathing flow volume loop in laryngotracheal disease of neonates and infants. *Laryngoscope*. 1982 Aug;92(8 Pt 1):922-6
5. Mair EA, Parsons DS. Pediatric tracheobronchomalacia and major airway collapse. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992 Apr;101(4):300-9.
6. Wailoo MP, Emery JL. The trachea in children with tracheo-oesophageal fistula. *Histopathology*. 1979 Jul;3(4):329-38.
7. Malmström K, Lohi J, Lindahl H, Pelkonen A, Kajosaari M, Sarna S, Malmberg LP, Mäkelä MJ. Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *J Pediatr*. 2008 Sep;153(3):396-401.
8. Kovesi T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update. *Dis Esophagus*. 2013 May-Jun;26(4):413-6.
9. Fayon M, Donato L. Tracheomalacia (TM) or bronchomalacia (BM) in children: conservative or invasive therapy. *Arch Pediatr*. 2010 Jan;17(1):97-104.

10. Panitch HB, Keklikian EN, Motley RA, Wolfson MR, Schidlow DV. Effect of altering smooth muscle tone on maximal expiratory flows in patients with tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol.* 1990;9(3):170-6.
11. Moreno RH, McCormack GS, Brendan J, Mullen M, Hogg JC, Bert J, Paré PD. Effect of intravenous papain on tracheal pressure-volume curves in rabbits. *J Appl Physiol.* 1986 Jan;60(1):247-52.
12. Penn RB, Wolfson MR, Shaffer TH. Effect of tracheal smooth muscle tone on collapsibility of immature airways. *J Appl Physiol.* 1988 Aug;65(2):863-9.
13. Baxter JD, Dunbar JS. Tracheomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1963 Dec;72:1013-23
14. Penn RB, Wolfson MR, Shaffer TH. Developmental differences in tracheal cartilage mechanics. *Pediatr Res.* 1989 Nov;26(5):429-33.
15. Hofhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, de Jongste JC, Merkus. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze *Arch Dis Child.* 2003 Mar; 88(3):246-9.
16. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3391-7.
17. Beydon N, Guide pratique de pneumologie pédiatrique. B Dautzenberg, 3^{ème} édition, Collection Médiguides, 2006, 184 pages
18. Zapletal A, Paul T, Samánek M. Lung function in children and adolescent, Methods, Reference values. *Prog Respir Res.* 1987; 1-220.
19. Zapletal A, Chalupová J. 5. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003 Mar;35(3):200-7.

20. Delacourt C, Hadchouel A, Toelen J, Rayyan M, de Blic J, Deprest J. Long term respiratory outcomes of congenital diaphragmatic hernia, oesophageal atresia, and cardiovascular anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr; 17(2):105-11.
21. Agrawal L, Beardsmore C S, MacFayden U M. Respiratory function in childhood following repair of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Arch Dis Child* 1999;81:404-408
22. Sistonen S, Malmberg P; Malmstrom K, Haahtela T, Sarna S, Rintala R.J, Pakarinen M.P, Repaired oesophageal atresia : respiratory morbidity and pulmonary function in adults. *Eur Respir J* 2010; 36: 1106-1112.
23. Gatzinski V, Jonsson L, Ekerljung L, Friberg L G, Wennergren G. Long-term respiratory symptoms following oesophageal atresia. *Acta Paediatrica* 2011 Jan: 100, pp.1222-1225.
24. Yalcin E, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N, Aslan AT, Gozaçan A. Tracheomalacia and bronchomalacia in 34 children : clinical and radiologic profiles and associations with other diseases. *Clin Pediatr (Phila).* 2005 Nov-Dec; 44(9): 777-81.
25. Hislop AA, Haworth SG. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Dec;140(6):1717-26.
26. Chetcuti P, Phelan P D, Greenwood R. Lung function abnormalities in repaired oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Thorax* 1992; 47 :1030-1034.
27. Couriel JM, Hibbert M, Olinsky A, Phelan PD. Long term pulmonary consequences of oesophageal atresia with trachea-oesophageal fistula. *Acta Paediatr Scand.* 1982 Nov. 71(6):973-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole utilisé pour le test à la métacholine.

Les doses successives sont les suivantes :

	Dose (μg)	dose cumulée (μg)
1	50	50
2	50	100
3	100	200
4	200	400
5	400	800
6	800	1600
7	800	2400

DOSE MAXIMALE CUMULEE SELON L'AGE

3-6ans :	jusqu' à 800 μg
6-12 ans :	jusqu' à 1600 μg
>12 ans :	jusqu' à 2400 μg

Annexe 2 : Courrier envoyé aux parents.

Professeur Hubert LARDY
Chef de Service
hubert.lardy@univ-tours.fr

Mme et Mr

Tours, le 14 juin 2013

Madame, Monsieur,

Votre enfanta été opéré à la naissance d'une atrésie de l'œsophage dans le service de Chirurgie Viscérale Pédiatrique du CHU de Tours.

Cette pathologie rare nécessite un suivi médical régulier tout au long de sa croissance comme le prévoient les recommandations nationales de la haute Autorité de Santé parues en 2008. Le suivi de la sphère pulmonaire et des complications respiratoires fait partie de ces recommandations nationales.

Le calendrier de suivi hospitalier recommande vers l'âge de 6 ans une consultation d'évaluation de l'état respiratoire lors de l'entrée à l'école primaire et une exploration fonctionnelle respiratoire à partir de l'âge de 7 ans correspondant à un examen du « souffle ».

De plus, l'une de nos internes, Madame Sakina BENKADDOUSS, pneumo-pédiatre en formation, effectue dans le cadre de sa thèse un travail sur l'évolution de ces enfants opérés en particulier au niveau respiratoire. L'objectif de cette étude est d'analyser la prise en charge à long terme afin d'en améliorer les modalités.

.....arrive à l'âge où ce bilan peut lui être proposé.

Nous vous proposons donc une consultation de Pneumologie Pédiatrique associée à une Exploration Fonctionnelle Respiratoire afin de juger de l'évolution de votre enfant. Ainsi vous serez contactés par téléphone pour vous proposer un rendez-vous.

Nous vous remercions par avance pour votre accueil et votre disponibilité et nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de notre considération dévouée.

Dr Isabelle GIBERTINI

Pr Hubert LARDY

Sakina BENKADDOUSS interne

Annexe 3 : PNDS Atrésie de l'œsophage HAS Octobre 2008.

- **À l'âge de 3 mois** : 1re consultation multidisciplinaire : chirurgien + néonatalogue + pédiatre (pédiatre pneumologue et pédiatre gastroentérologue) + orthophoniste + psychologue + diététicienne (information sur la diversification) ;
- **À l'âge de 6 mois** : consultations : pédiatre et/ou chirurgien, +/- orthophoniste +/- psychologue +/- diététicienne;
- **À l'âge de 12 mois** : consultations : pédiatre et/ou chirurgien + orthophoniste + psychologue +/- diététicienne ;
- **À l'âge de 18 mois** : 2e consultation multidisciplinaire : pédiatre + psychologue + chirurgien + orthophoniste : discuter l'arrêt du traitement du reflux gastro-oesophagien ;
- **À l'âge de 24 mois** : Consultations : pédiatre et/ou chirurgien + orthophoniste +/- psychologue +/- diététicienne +/- médecine physique.
- **À l'âge de 3 ans** : Consultations : pédiatre et/ou chirurgien, +/- Psychologue, +/- Médecine physique ;
- **À l'âge de 6 ans** : 3e consultation multidisciplinaire : mise au point sur l'état respiratoire avant l'école primaire ;
- **Entre l'âge de 6 ans et 15 ans** : consultation annuelle ou tous les 2 ans : pédiatre et/ou chirurgien, psychologue, orthophoniste ;
- **Consultation à 16-18 ans** : 4e consultation multidisciplinaire : pédiatre + chirurgien orthopédiste + orthophoniste + psychologue + médecine physique. Assurer le relais avec la médecine adulte.

Examens paracliniques systématiques :

- PH-métrie sans traitement : à l'âge de 2 à 3 ans ;
- Explorations fonctionnelles respiratoires : à l'âge de 7 à 9 ans
- Endoscopie digestive haute et biopsies à l'âge de 16-17 ans.

Ces examens peuvent être prescrits à tout moment du suivi en fonction des éventuels symptômes. Aucun examen biologique n'est prescrit de manière systématique.

Annexe 4 : Feuille de recueil de l'étude prospective remplie le jour des EFR.

Nom : Prénom : DDN :
Sexe : F/M Poids (DS) : Taille (DS) : IMC :
Scolarisation : - normale /classe :
-adaptée/ (CLIS/ IME)
Activité physique : - scolaire
- extra – scolaire : si Oui nbr d'heures/Type activité :

ATCD RESPIRATOIRES

-*Trachéo-bronchomalacie avant 2 ans* : O / N

- Toux chronique, rauque, à l'effort / respiration bruyante, stridor / bronchites à répétition / wheezing, sifflements

-*Asthme* : O / N si oui âge :

- *Infections broncho - pulmonaires à répétition* : O / N

- Pneumopathies / bronchites

- *Hospitalisation pour troubles respiratoires* : O / N si oui âge :

ATCD DIGESTIFS

-*RGO* : O / N si oui traitement médical / NISSEN

ATCD ALLERGIES :

-*allergies connues* : O / N si oui lesquelles :

SYMPTOMES RESPIRATOIRES ACTUELS

- Toux chronique, rauque, à l'effort : O / N
- Voix rauque : O / N
- Dyspnée d'effort : O / N
- Sifflements, wheezing : O / N
- Respiration bruyante : O / N

TRAITEMENT PNEUMOLOGIQUE ACTUEL :

- O / N SI oui lequel(s) :
 - si salbutamol, Efficacité : O / N
- Aggravation : O / N

EXAMEN CLINIQUE

- Normal : O / N

- Déformation thoracique : O / N

- Scoliose : O / N

- Auscultation pulmonaire anormale : O / N

- Signes de lutte, dyspnée : O / N

- Hippocratisme digital : O / N

REMARQUES

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

BENKADDOUSS Sakina

Thèse n°

76 pages – 17 tableaux – 5 figures – 4 annexes

Résumé :

Introduction : La trachéobronchomalacie (TBM) est très fréquente chez les enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage (AO) à la naissance. Des effets paradoxaux des bronchodilatateurs et bronchoconstricteurs sur la fonction respiratoire ont été décrits chez quelques nourrissons atteints exclusivement de TBM. L'objectif de l'étude est de déterminer les conséquences de l'inhalation du salbutamol et de la métacholine sur l'obstruction bronchique chez des plus grands enfants ayant une TBM secondaire à une AO.

Patients et Méthodes : Nous avons réalisé une 1^{ère} étude rétrospective puis une 2^{ème} étude prospective chez des enfants atteints d'une TBM secondaire à une AO. Les enfants inclus âgés de plus de 2 ans dans la 1^{ère} étude et de plus de 6 ans dans la 2^{ème} étude ont réalisé une EFR avec soit un test de provocation bronchique à la métacholine soit un test de bronchodilatation au salbutamol. Les effets du salbutamol et de la métacholine ont été étudiés sur les variations des RINT (âge <6 ans) et du VEMS (âge > 6 ans) par rapport aux valeurs de base.

Résultats : 28 et 11 enfants ont été inclus respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude. Parmi les enfants ayant eu un test de réversibilité au salbutamol : 2/14(17%) ont eu une obstruction bronchique réversible et 3/14(21%) ont eu un effet paradoxal. Parmi les enfants ayant eu un test de provocation bronchique à la métacholine : 12/14(89%) et 5/11(45%) ont eu une hyperréactivité bronchique respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude et d'autre part, 5/14 (36%) et 2/11 (18%) ont eu un effet paradoxal respectivement dans la 1^{ère} et 2^{ème} étude. Les effets paradoxaux concernaient surtout les plus jeunes enfants sans lien avec la sévérité clinique de la TBM.

Conclusion : Des effets paradoxaux du salbutamol et de la métacholine sur la fonction respiratoire ont bien été retrouvés chez une partie des enfants étudiés ce qui témoigne de la persistance d'une TBM chez ces enfants.

Mots clés : Trachéobronchomalacie, atrésie de l'œsophage, enfants, métacholine, salbutamol, EFR

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Hubert LARDY

Membres : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE

Monsieur le Professeur François LABARTHE

Madame le Docteur Véronique DIAZ

Madame le Docteur Isabelle GIBERTINI

Monsieur le Docteur Eric BOISSINOT

Date de la soutenance : 29/10/2013