

# Quel devenir respiratoire à moyen et long terme ?

**RÉSUMÉ :** La grande prématurité s'accompagne de séquelles respiratoires à moyen et long terme. Il s'agit de symptômes sifflants, pseudo-asthmatiques, de toux chronique, d'altérations fonctionnelles respiratoires à type d'obstruction des voies aériennes, et de limitation de l'aptitude physique aérobie à l'exercice.

Ces séquelles sont d'autant plus fréquentes et plus marquées que la grande prématurité s'est compliquée de dysplasie bronchopulmonaire.

L'amélioration de la prise en charge néonatale ne semble pas modifier de façon importante le devenir à moyen terme des grands prématurés, faisant supposer un rôle direct de la prématurité dans ces séquelles.

La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est essentielle pour le suivi et la prise en charge thérapeutique de ces enfants.



→ C. DELACOURT

Service de Pneumologie Pédiatrique,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
PARIS.

La naissance prématurée compromet le développement pulmonaire harmonieux, a *fortiori* en cas de grande ou très grande prématurité. Les conséquences mesurables, en termes de symptômes ou d'altérations fonctionnelles respiratoires, vont être liés à deux phénomènes : d'une part les anomalies de croissance pulmonaire directement induites par la prématurité, et d'autre part les lésions secondaires aux différentes agressions pulmonaires post-natales (oxygénothérapie, ventilation, infections, anomalies de débit...).

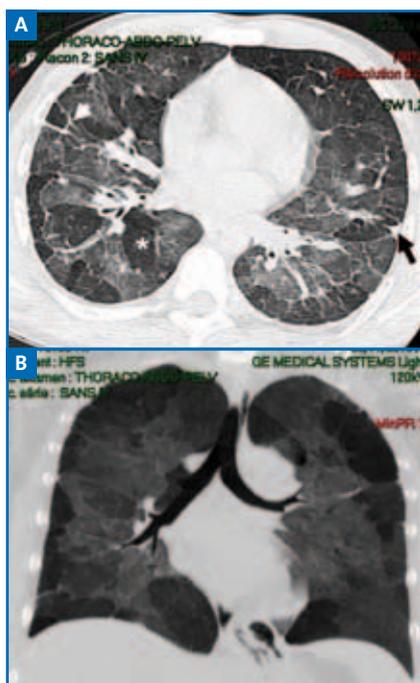
Le rôle important de ces agressions dans la physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) (voir chapitre spécifique) explique les modifications majeures dans la présentation clinique et radiologique à court terme de cette pathologie, parallèlement à l'amélioration des techniques et des soins.

Les formes sévères, avec insuffisance respiratoire prolongée et taux élevé de mortalité, sont devenues l'exception.

Cette évolution, en apparence favorable, s'est aussi accompagnée de la survie d'enfants de plus en plus immatures, parfois nés au terme de 23-24 semaines d'aménorrhée (SA), et donc plus à risque d'altérations de leur croissance pulmonaire. Les séquelles respiratoires à long terme décrites dans les cohortes d'enfants n'ayant pas bénéficié de la prise en charge optimale actuelle étaient dominées par une pathologie des voies aériennes avec symptômes d'asthme et obstruction fonctionnelle. Elles ont souvent été interprétées comme le résultat de l'agression massive de ces voies aériennes par une ventilation à forte pression et des concentrations d'oxygène élevées. Elles pouvaient donc voir leur fréquence diminuée dans les générations actuelles, dont les études d'imagerie ou histologique témoignent de la quasi-disparition de ces lésions bronchiques [1-3]. Les premières données, issues notamment des cohortes EPIPAGE en France ou EPICURE en Grande-Bretagne, ne confirment pas cette hypothèse, suggérant que l'impact des conséquences

# LE DOSSIER

## Dysplasie bronchopulmonaire



**FIG. 1:** Images tomographiques typiques de DBP chez un enfant de 5 ans. A. Coexistence sur coupe axiale de plages d'hypodensités hétérogènes (étoile), de triangles sous-pleuraux de rétraction (flèche noire) et de bandes irrégulières de fibrose (tête de flèche blanche). B. Illustration de l'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire en technique de reconstruction mIP.

de la grande prématurité elle-même sur la croissance pulmonaire est désormais l'élément déterminant du devenir respiratoire à moyen et long terme.

### Symptômes respiratoires

La grande prématurité, indépendamment de la DBP, est une source importante de morbidité respiratoire sévère durant les deux premières années [4, 5]. Plus de 25 % des grands prématurés, avec ou sans DBP, sont réhospitalisés au moins une fois pour cause respiratoire durant les deux premières années [4, 6]. Les formes les plus sévères de DBP, avec oxygénothérapie à domicile, restent plus à risque d'hospitalisations multiples [4]. Passé les deux premières années de vie, les enfants prématurés, et plus particulièrement ceux ayant développé une

DBP, gardent des épisodes de *wheezing* et de toux plus fréquents que les enfants à terme. Les enfants nés avec un poids inférieur à 1500 g dans les années 80, avant l'utilisation de surfactant exogène, ont à 8-15 ans des symptômes d'asthme 2 à 2,5 fois plus souvent que chez les enfants témoins, nés à terme [7-9].

L'amélioration de la prise en charge ne semble pas modifier significativement ces différences. Un même centre de néonatalogie a ainsi comparé le devenir respiratoire à 8 ans chez leurs anciens prématurés ( $\leq 1500$  g) nés à deux périodes séparées, selon la disponibilité ou non de surfactant exogène. Les fréquences de *wheezing* sont très peu différentes, respectivement de 24 % chez les enfants ayant reçu du surfactant et 28 % chez ceux n'en ayant pas reçu [9]. La cohorte EPIPAGE confirme ces données, en montrant que 20 % des anciens prématurés nés en 1997 ( $< 33$  SA) ont eu une crise d'asthme entre 4 et 5 ans, comparé à 9 % chez les enfants à terme [10]. La cohorte EPICURE, qui concerne les très grands prématurés, nés en 1995 avant le terme de 26 SA, apporte des résultats similaires. A 6 ans, 32 % des anciens prématurés ont présenté des sifflements durant l'année passée, comparativement à 13 % du groupe témoin. A 11 ans, 25 % de ces très grands prématurés gardent un asthme actif [11]. La DBP augmente clairement leur risque de symptômes, la fréquence d'asthme à 11 ans étant de 28 % chez les anciens prématurés avec DBP, 19 % chez ceux sans DBP et 13 % chez les témoins non prématurés [11].

### Altérations fonctionnelles au repos

Les études réalisées chez les enfants prématurés nés dans les années 80 témoignent d'une obstruction durable des voies aériennes, avec des valeurs plus basses de VEMS, de VEMS/CV, et des valeurs plus élevées de résistance et de volume résiduel [7, 12-15]. Les anciens

prématurés avec DBP ont les valeurs de VEMS les plus basses, 15 à 20 % inférieures à celles des enfants témoins, nés à terme. Les anciens prématurés sans DBP ont également des valeurs diminuées de VEMS, mais seulement de 7 à 10 % par rapport aux témoins [12-15]. L'obstruction des voies aériennes n'est réversible que pour une minorité d'enfants [14]. Ce profil obstructif reste inchangé chez les enfants ayant reçu du surfactant exogène [11, 16, 17].

A 11 ans, les différences de VEMS entre enfants à terme et grands prématurés avec ou sans DBP sont totalement superposables aux générations antérieures [11]. Ces différences persistent significativement après inhalation d'un bronchodilatateur, témoignant du caractère majoritairement fixé de cette obstruction [11]. Seulement un tiers des grands prématurés avec DBP ont une amélioration supérieure ou égale à 12 % de leur VEMS après bronchodilatateur [11]. Cette obstruction est acquise dès les premiers mois de vie, et reste stable ensuite, sans rattrapage [17]. La persistance de ce profil fonctionnel obstructif dans les nouvelles générations de grands prématurés contraste avec la disparition des profils de distension thoracique préablement observés. Les volumes pulmonaires désormais mesurés sont plutôt diminués, avec une normalisation progressive avec l'âge [3, 17].

### Altérations fonctionnelles à l'effort

Une limitation de l'aptitude physique aérobie est mesurée chez les anciens prématurés nés dans les années 80, avec une diminution de la consommation maximale d'oxygène ( $VO_2$ max) et une utilisation augmentée des réserves ventilatoires [12, 15, 18]. La majoration de cette limitation par la DBP est inconstamment retrouvée [15, 18]. Une diminution de la capacité de diffusion du CO est associée à ces altérations [12, 15].

Les premières données obtenues dans les nouvelles générations ne montrent aucune modification de ces altérations, avec une diminution d'environ 20 % de la VO<sub>2</sub>max chez les anciens prématurés [19]. Une corrélation existe entre la diminution de la capacité de diffusion du CO et celle de la consommation d'oxygène à l'effort [19]. Surtout, les enfants eux-mêmes ressentent une limitation de leurs capacités à l'effort, comparative-ment à leurs camarades [19]. Ce dernier point peut contribuer à un déconditionnement progressif de ces enfants, par manque de pratique sportive, et aggraver la mauvaise adaptation à l'exercice secondaire à leur pathologie.

### **Hyperréactivité bronchique**

La réactivité des voies aériennes à l'histamine est augmentée dans une large proportion des anciens prématurés, pouvant atteindre 70 % des enfants lorsqu'une DBP est associée [14, 20]. Cette hyper-réactivité bronchique (HRB) est prolongée au moins jusqu'à l'adolescence [21]. Elle est associée à la survenue de symptômes respiratoires [14, 20]. L'atopie personnelle augmente le risque d'HRB chez les anciens prématurés, mais ne représente pas le facteur prédisposant majeur, l'HRB étant principalement corrélée aux valeurs de VEMS [20].

### **Interprétation et conséquences pour la prise en charge et les enjeux à long terme**

Malgré une prise en charge optimisée, les grands prématurés gardent à moyen et long terme une fréquence élevée de symptômes respiratoires, associés à la persistance d'un profil fonctionnel obstructif. Ces altérations sont d'autant plus marquées qu'il existe une DBP. L'assimilation de ces séquelles à un "asthme" classique paraît inappropriée. En effet, l'HRB des anciens

prématurés, contribuant à leurs manifestations sifflantes, semble principalement liée à la réduction constitutionnelle de calibre des voies aériennes au repos, plutôt qu'à des manifestations inflammatoires comparables à celles observées dans l'asthme. Les valeurs de NO expiré sont basses chez les anciens prématurés, alors qu'elles sont élevées chez les asthmatiques [16]. Par ailleurs, la réversibilité partielle de l'obstruction des voies aériennes après bronchodilatateur témoigne de son caractère fixé. Il est démontré que la prématurité par elle-même est capable d'induire une diminution fixée des débits expiratoires forcés, reflétant le calibre des voies aériennes [22]. Ces altérations de la croissance fonctionnelle touchent non seulement le calibre des voies aériennes, mais également les alvéoles. La persistance d'une diminution de la capacité à l'exercice témoigne potentiellement d'une diminution de la surface d'échange gazeux par défaut de croissance alvéolaire. La normalisation progressive des volumes pulmonaires, associée à la persistance d'anomalies des mesures de diffusion du CO est en faveur d'une croissance en volume s'effectuant plus par distension du tissu existant que par construction de nouvelles parois alvéolaires [23].

La prise en charge respiratoire des anciens prématurés doit tenir compte de ces spécificités. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) représentent l'examen essentiel, et devraient être proposées systématiquement à partir de l'âge de 3 ans aux anciens grands prématurés. La mise en évidence d'une obstruction réversible, *a fortiori* si elle s'accompagne de symptômes sifflants, représente une bonne indication des corticoïdes inhalés [24]. Dans cette situation, qui ne concerne qu'une minorité d'enfants, et par extrapolation de ce qui est connu dans l'asthme pédiatrique, les corticoïdes inhalés peuvent diminuer l'HRB, améliorer les fonctions respiratoires et réduire le nombre d'exacerbations sifflantes. Il

est dommage de constater qu'environ la moitié des grands prématurés ayant ce profil fonctionnel ne bénéficient pas d'un traitement potentiellement efficace [11]. En présence d'une obstruction non réversible, situation la plus fréquente, l'efficacité des corticoïdes inhalés reste mal évaluée. Les rares données disponibles suggèrent qu'ils n'ont aucun effet bénéfique sur les fonctions respiratoires [24]. Ils peuvent être réservés aux enfants symptomatiques, comme traitement d'épreuve sur quelques mois.

Le rythme des EFR est à adapter selon les différentes situations, mais il semble raisonnable de proposer une évaluation systématique chez les grands prématurés à 3-4 ans, 6 ans et 8-9 ans. La réalisation d'une épreuve d'effort à 8-9 ans est également souhaitable, car la mise en évidence d'une limitation importante doit conduire à un programme de réhabilitation à l'exercice qui améliorera significativement les capacités de l'enfant et son vécu par rapport à ses camarades. La réalisation systématique d'EFR précoces, chez le nourrisson, ne peut être recommandée. Outre la réalisation plus difficile de cet examen à cet âge, les données disponibles montrent que le résultat obtenu n'est pas corrélé à la symptomatologie clinique, et ne contribue que peu à la prise en charge thérapeutique [3]. Il faut donc réserver cet examen précoce aux cas les plus difficiles, dans le cadre d'une évaluation spécialisée. De même, un scanner thoracique n'a pas d'intérêt à titre systématique. Les lésions observées sont plus corrélées à l'histoire néonatale qu'à la symptomatologie en cours [3, 25]. De plus, les lésions sont durables, et restent observées chez plus de 90 % des enfants à 18 ans [25]. L'intérêt du scanner est donc essentiellement diagnostique, permettant dans des situations complexes d'affirmer le diagnostic de DBP sur l'association de lésions caractéristiques (**fig. 1**) et d'éliminer de potentiels diagnostics différentiels.

La présence d'un syndrome obstructif fixé pose la question chez ces enfants

# LE DOSSIER

## Dysplasie bronchopulmonaire

d'une éventuelle prédisposition aux pathologies obstructives chroniques de l'adulte. Il n'y a pas actuellement de réponse claire à cette importante question, mais plusieurs arguments concordent pour exercer des actions préventives maximales. Si l'on admet que le poids de naissance est un marqueur de la qualité de la croissance anténatale, au moins trois larges études dans trois pays différents ont démontré un lien significatif entre le poids de naissance et le VEMS à l'âge adulte, indépendamment du sexe, du tabagisme ou de l'exercice physique [26-28]. En cas de tabagisme actif associé, la perte de VEMS est d'autant plus importante que le poids de naissance est petit, au moins chez les garçons [27]. Une surmortalité par BPCO a été associée aux poids de naissance les plus petits, et surtout au poids atteint à l'âge d'un an [26]. Il est donc essentiel d'optimiser les fonctions respiratoires des anciens prématurés, lorsque cela est possible, et de décourager précocement tout début de tabagisme actif à l'adolescence.

### Conclusion

Une surveillance respiratoire au long cours des grands prématurés est nécessaire pour dépister les symptômes cliniques et les anomalies fonctionnelles, au repos et à l'effort. Un traitement adapté peut être nécessaire, notamment en cas de réversibilité. La prévention énergétique de tout tabagisme actif à l'adolescence concerne tous ces enfants.

### Bibliographie

1. COALSON JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*, 2003; 8: 73-81.
2. HUSAIN AN, SIDDIQUI NH AND STOCKER JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*, 1998; 29: 710-717.
3. MAHUT B, DE BLIC J, EMOND S *et al*. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007; 92: F459-464.
4. HENNESSY EM, BRACEWELL MA, WOOD N *et al*. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child*, 2008; 93: 1037-1043.
5. WADE KC, LORCH SA, BAKEWELL-SACHS S *et al*. Pediatric care for preterm infants after NICU discharge: high number of office visits and prescription medications. *J Perinatol*, 2008; 28: 696-701.
6. EHRENKRANZ RA, WALSH MC, VOHR BR *et al*. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 2005; 116: 1353-1360.
7. ANAND D, STEVENSON CJ, WEST CR *et al*. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child*, 2003; 88: 135-138.
8. KITCHEN WH, OLINSKY A, DOYLE LW *et al*. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*, 1992; 89: 1151-1158.
9. PALTA M, SADEK-BADAWI M, SHEEHY M *et al*. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol*, 2001; 154: 521-529.
10. RENARD ME AND TRUFFERT P. Clinical respiratory outcome of very preterm newborn at 5 years. The EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr*, 2008; 15: 592-594.
11. FAWKE J, LUM S, KIRKBY J *et al*. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182: 237-245.
12. JACOB SV, LANDS LC, COATES AL *et al*. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155: 1925-1929.
13. KENNEDY JD, EDWARD LJ, BATES DJ *et al*. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 30: 32-40.
14. PELKONEN AS, HAKULINEN AL, TURPEINEN M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 156: 1178-1184.
15. VRIJLANDT EJ, GERRITSEN J, BOEZEN HM *et al*. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173: 890-896.
16. BARALDI E, BONETTO G, ZACCHELLO F *et al*. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 68-72.
17. FAKHOURY KF, SELLERS C, SMITH EO *et al*. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 2010; 125: e1441-1447.
18. KILBRIDE HW, GELATT MC AND SABATH RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*, 2003; 143: 488-493.
19. WELSH L, KIRKBY J, LUM S *et al*. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*, 2010; 65: 165-172.
20. CHAN KN, ELLIMAN A, BRYAN E *et al*. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birthweight. *Pediatr Pulmonol*, 1989; 7: 251-258.
21. KOUMBOURLIS AC, MOTOYAMA EK, MUTICH RL *et al*. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*, 1996; 21: 28-34.
22. FRIEDRICH L, PITREZ PM, STEIN RT *et al*. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176: 1269-1273.
23. BALINOTTI JE, CHAKR VC, TILLER C *et al*. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: 1093-1097.
24. PELKONEN AS, HAKULINEN AL, HALLMAN M *et al*. Effect of inhaled budesonide therapy on lung function in schoolchildren born preterm. *Respir Med*, 2001; 95: 565-570.
25. AUKLAND SM, HALVORSEN T, FOSSE KR *et al*. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol*, 2006; 187: 1012-1018.
26. BARKER DJ, GODFREY KM, FALL C *et al*. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*, 1991; 303: 671-675.
27. CANOY D, PEKKANEN J, ELLIOTT P *et al*. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax*, 2007; 62: 396-402.
28. PEI L, CHEN G, MI J *et al*. Low birth weight and lung function in adulthood: retrospective cohort study in China, 1948-1996. *Pediatrics*, 2010; 125: e899-905.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.