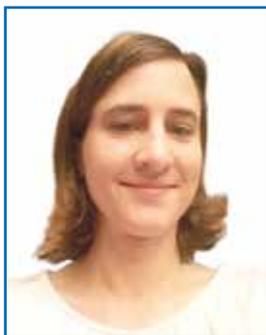


## Le dossier – Pneumologie pédiatrique

# Conséquences respiratoires de la prématurité sans maladie respiratoire néonatale

**RÉSUMÉ :** Les conséquences respiratoires de la prématurité ne sont pas limitées à la période néonatale et la naissance prématurée est associée à une morbidité respiratoire tout au long de la vie, même en l'absence de maladie respiratoire néonatale. L'impact clinique est essentiellement représenté par une augmentation de la fréquence de l'asthme et, dans une moindre mesure, d'une moins bonne tolérance à l'effort. L'impact fonctionnel correspond surtout à des valeurs de VEMS un peu abaissées. Enfin, la persistance d'anomalies radiologiques est également bien décrite. Les mécanismes en cause dans l'ensemble de ces processus sont encore incomplètement connus. Un calibre réduit des voies aériennes, mais aussi des phénomènes inflammatoires actifs persistants et une sénescence cellulaire accélérée pourraient être à l'origine des complications observées.



**A. HADCHOUEL-DUVERGÉ**

Service de Pneumologie pédiatrique,  
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

### ■ Manifestations cliniques

La naissance prématurée est associée à un plus grand taux de réhospitalisation pour cause respiratoire aux cours des deux premières années de vie. Ainsi, dans une population de nourrissons nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) et évalués entre 18 et 22 mois, Ehrenkranz *et al.* retrouvent un taux de réhospitalisation pour cause respiratoire de 24 % parmi les 885 nourrissons sans dysplasie bronchopulmonaire (DBP). 27 % d'entre eux ont reçu des traitements "pulmonaires" [1].

Les données du suivi à 9 mois de la cohorte EPIPAGE (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) retrouvent un taux de réhospitalisation de 43,6 % parmi les 259 nourrissons de la cohorte sans DBP, dont plus de la moitié pour cause respiratoire [2]. Chez l'enfant plus grand, toutes histoires néonatales confondues, les données de la cohorte EPIPAGE retrouvent une prévalence de

l'asthme à 5 ans 2,4 fois plus élevée chez les enfants nés avant 28 SA (20,9 *versus* 8,8 %), et 2 fois plus élevée chez ceux nés entre 28 et 32 SA (19,2 % *versus* 8,8 %) par rapport à des enfants contrôlés nés à terme [3].

L'étude de la cohorte britannique EPICure retrouve des résultats équivalents à 11 ans dans l'ensemble de la population d'enfants nés prématurés, avec un risque 1,5 fois plus élevé d'être asthmatique parmi les anciens prématurés sans DBP [4]. De plus, le risque d'asthme augmente lorsque le terme de naissance diminue [5].

Certaines études ont également mis en évidence une moins bonne tolérance à l'effort chez les enfants nés prématurés. Ainsi, Welsh *et al.* ont comparé les réponses aux questionnaires sur l'activité physique d'enfants de 11 ans de la cohorte EPICure à celles de camarades de classe nés à terme [6]. Les enfants nés prématurés percevaient significative-

ment plus de difficulté à faire des efforts et à respirer au cours d'un effort que leurs camarades de classe nés à terme.

Ces conséquences semblent se poursuivre à l'âge adulte. Les données disponibles sont moindres et à interpréter avec précaution car elles concernent des individus nés avant l'ère du surfactant exogène. Ainsi, une étude néerlandaise comparant 509 adultes nés avant 32 SA en 1983 à 1310 individus contrôles nés la même année à terme, retrouve une prévalence d'asthme 2,3 plus élevée chez les anciens prématurés sans DBP par rapport aux contrôlés, et également une proportion plus importante de dyspnée d'effort [7].

## ■ Prématurité et fonctions respiratoires

Les enfants et jeunes adultes nés prématurés, même en l'absence de DBP, ont des altérations persistantes de leurs fonctions respiratoires, qui touchent essentiellement les débits expiratoires. Une méta analyse publiée en 2013 a mis en évidence un VEMS moyen normal chez les anciens prématurés sans DBP, mais avec cependant une différence moyenne significative de 7,2 % de ce débit parmi les 21 études qui comparaient le VEMS moyen entre des anciens prématurés sans DBP et des individus contrôles nés à terme, avec des âges d'évaluation s'étalant de 5 à 23 ans [8].

Les études fonctionnelles menées à différents âges de la vie permettent de mettre en évidence une persistance des altérations observées sans rattrapage au cours du temps. Ainsi, un travail réalisé sur un petit groupe de nourrissons (26 nourrissons nés entre 30 et 30 SA comparés à 24 nés à terme) a montré une diminution persistante des débits expiratoires chez les nourrissons nés prématurés à 1 an et 2 ans, avec une évolution linéaire dans les 2 groupes entre les 2 évaluations sans amorce de rattrapage dans le groupe des anciens prématurés.

Une étude similaire a été réalisée dans 2 cohortes parallèles entre 10 et 18 ans pour l'une et entre 18 et 25 ans pour l'autre [9]. Des résultats comparables étaient retrouvés avec la persistance d'un VEMS plus bas chez les anciens prématurés par rapport aux contrôles nés à terme sans rattrapage du groupe prématuré vers les valeurs du groupe contrôle entre les 2 évaluations.

Les mécanismes en cause dans ces altérations fonctionnelles persistantes sont incomplètement élucidés. Plusieurs études ont suggéré un calibre réduit des voies aériennes chez les anciens prématurés, reflété par le caractère souvent non réversible de l'éventuelle obstruction bronchique. Une étude plus récente réalisée chez la souris est favorable à l'existence de phénomènes dynamiques. En effet, l'exposition de souriceaux de la naissance à J7 à 65 % de FiO<sub>2</sub>, mimant l'agression hyperoxique possiblement subie en réanimation néonatale, provoque une hyperplasie du muscle lisse bronchique et une diminution du nombre de points d'attachement bronchiolo-alvéolaires, favorisant ainsi la fermeture des bronchioles à l'expiration [10].

Deux autres études ont également apporté des arguments en faveur de la persistance de phénomènes actifs dans les voies aériennes des anciens prématurés.

>>> L'une a mis en évidence la présence des taux élevés de 8-isoprostane exhalé chez des adolescents nés prématurément, indépendamment du statut DBP à la naissance, en comparaison à des contrôles nés à terme [11]. Cela traduirait la persistance d'un stress oxydatif dans les bronches des adolescents anciens prématurés.

>>> La seconde étude a retrouvé une association entre des télomères plus courts, reflétant une sénescence cellulaire accélérée, et des débits distaux plus faibles chez les adolescents de la cohorte EPIPAGE nés avant 28 SA, indépendamment des événements périnataux [12].

En dehors des débits expiratoires, plusieurs études retrouvent des valeurs de DL<sub>CO</sub> significativement plus basses chez les anciens prématurés [13-15]. Concernant l'adaptation à l'effort, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les anciens prématurés sans DBP et les individus contrôles nés à terme [16].

## ■ Anomalies radiologiques

La naissance prématurée est associée à la persistance d'anomalies radiologiques mais qui ne sont pas associées à l'existence et à la sévérité de manifestations cliniques éventuelles. Les anomalies classiquement observées au scanner thoracique sont des segments distendus hyperclairs donnant un aspect du parenchyme pulmonaire en mosaïque, des opacités linéaires correspondant à des troubles de ventilation, des bulles sous-pleurales ainsi que des opacités sous-pleurales rétractiles donnant un aspect de triangles sous-pleuraux (*fig. 1*) [17].

Ces anomalies persistent avec l'âge [17]. Leur importance est associée à la sévérité de l'histoire néonatale, même si ces anomalies existent chez les anciens prématurés sans DBP, et également à la sévérité fonctionnelle chez l'enfant et l'adulte [17-18].

## ■ Conclusions et principes de prise en charge

La naissance prématurée est associée à une morbidité respiratoire clinique et fonctionnelle tout au long de la vie ainsi qu'à des anomalies radiologiques persistantes.

Le dépistage des manifestations cliniques et leur traitement sont essentiels afin de maintenir une qualité de vie et des activités normales et de ne pas augmenter le risque d'altération et de déclin à long terme des fonctions respiratoires.

## Le dossier – Pneumologie pédiatrique



**Fig. 1:** Anomalies radiologiques caractéristiques chez un enfant né prématuré. Les anomalies caractéristiques sont des zones hyperclaires correspondant à des zones de piégeage, des opacités linéaires et des triangles sous-pleuraux correspondant à des zones de rétraction. Même si ces anomalies sont plus fréquentes et plus importantes en cas de DBP, elles peuvent être visualisées chez un enfant né prématuré sans DBP.

La lutte contre tous les autres facteurs de risque respiratoires est essentielle dans cette population plus vulnérable.

Les principales mesures de prévention reposent sur les prophylaxies anti-infectieuses chez les plus jeunes (précautions d'hygiène, vaccination antigrippale), la lutte contre le tabagisme environnemental à tout âge et contre le tabagisme actif à partir de l'adolescence, ainsi que l'éviction à d'autres expositions environnementales toxiques et irritantes. Le maintien d'une activité physique et sportive régulière participe également à cette prise en charge.

### BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. LAMARCHE-VADEL A, BLONDEL B, TRUFFER P *et al.* Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta Paediatr*, 2004;93:1340-1345.
3. RENARD M-E, TRUFFERT P, Groupe EPIPAGE. [Clinical respiratory outcome of very preterm newborn at 5 years. The EPIPAGE cohort]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*, 2008;15:592-594.
4. 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.
5. SONNENSCHIN-VAN DER VOORT AMM, ARENDS LR, DE JONGSTE JC *et al.* Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1317-1329.
6. WELSH L, KIRKBY J, LUM S *et al.* The EPICure study: Maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* [Internet]. 2009 Dec 8; Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19996340](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19996340)
7. VRIJLANDT EJ, GERRITSEN J, BOEZEN HM *et al.* Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res*, 2005;6:117.
8. KOTECHA SJ, EDWARDS MO, WATKINS WJ *et al.* Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2013; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604458>
9. VOLLSÆTER M, RØKSUND OD, EIDE GE *et al.* Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax*; 2013;68:767-776.
10. O'REILLY M, HARDING R, SOZO F. Altered Small Airways in Aged Mice following Neonatal Exposure to Hyperoxic Gas. *Neonatology*, 2014;105:39-45.
11. FILIPPONE M, BONETTO G, CORRADI M *et al.* Evidence of unexpected oxidative stress in airways of adolescents born very pre-term. *Eur Respir J*, 2012;40:1253-1259.
12. HADCHOUËL A, MARCHAND-MARTIN L, FRANCO-MONTOYA M-L *et al.* Salivary Telomere Length and Lung Function in Adolescents Born Very Preterm: A Prospective Multicenter Study. Morty RE, editor. *Plos One*, 2015;10:e0136123.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. EDWARDS MO, KOTECHA SJ, LOWE J *et al.* Effect of preterm birth on exercise capacity: A systematic review and meta-analysis: Systematic Review of V'O2max in Preterm Born Survivors. *Pediatr Pulmonol*, 2015;50:293-301.
17. 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.
18. MAHUT B, DE BLIC J, EMOND S *et al.* Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Child Fetal Neonatal Ed*, 2007;92:F459-464.

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