



Ancien prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire : quelle prise en charge en 2014 ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 430-4

**A. Mornand
M. Roth-Kleiner
G. Hafen
C. Barazzone
Argiroffo
I. Rochat**

Former preterm infant with bronchopulmonary dysplasia: how will this be cared for in 2014?

Major improvements in perinatal care have led to increased survival after premature birth and have allowed the survival of very young and immature newborns. Bronchopulmonary dysplasia is a serious complication of prematurity and has become a developmental lung disorder, hardly preventable due to its multiple causes. The treatment serves to maintain a normal growth, reduce the respiratory workload, and prevent further complications, by trying not to interfere with postnatal lung development. Bronchopulmonary dysplasia may be associated with bronchial hyperreactivity and an obstructive bronchial pattern that may lead to frequent hospital admissions for reactive airway disease in the small child, and contribute to the persistence of chronic lung disease mainly as a new chronic obstructive pulmonary disease phenotype in adulthood.

D'énormes progrès dans la prise en charge périnatale ont permis d'améliorer la survie lors de naissance prématurée, et d'assurer la survie de nouveau-nés encore moins matures. La dysplasie bronchopulmonaire, conséquence pulmonaire grave de la prématurité, est devenue une pathologie développementale, difficilement prévisible car multifactorielle. Le traitement vise à assurer une croissance staturo-pondérale normale, diminuer le travail respiratoire chronique et éviter le développement de complications secondaires en interférant le moins possible avec le développement pulmonaire postnatal. La dysplasie bronchopulmonaire peut être associée à une hyperréactivité bronchique avec atteinte obstructive précoce pouvant conduire à des hospitalisations fréquentes pour exacerbations respiratoires chez le petit enfant, et contribuer à l'apparition d'un nouveau phénotype de bronchopneumopathie obstructive chez l'adulte.

INTRODUCTION

Les pratiques actuelles en médecine périnatale permettent une meilleure survie des nouveau-nés prématurés < 32 semaines (*very preterm* (VP)) et de très petit poids de naissance (*very low birth weight* (VLBW) < 1500 g). L'utilisation anténatale de glucocorticoïdes chez la mère, l'administration de surfactant immédiatement après la naissance, une ventilation moins agressive (CPAP, volume garanti), ainsi qu'une meilleure surveillance de la saturation en oxygène (SpO₂) ont permis de diminuer significativement la mortalité de ces nouveau-nés. En Suisse, elle se situe autour de 12%.¹ Cependant, l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP), complication respiratoire la plus fréquente de la prématurité, est pratiquement restée constante. Inversement proportionnelle à l'âge gestationnel, la DBP concerne environ 13% des nouveau-nés VP,² et jusqu'à 32% des enfants nés avant 26 semaines d'âge gestationnel (SAG).³ Les nouveau-nés prématurés avec DBP quittent souvent la néonatalogie après une longue hospitalisation, souffrant de potentielles comorbidités qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire en collaboration étroite avec le médecin de premier recours. Cet article décrit la pathophysiologie de la DBP et aborde les différents aspects du traitement, du suivi ambulatoire et de l'évolution fonctionnelle.

DÉFINITION

La DBP est une pathologie pulmonaire chronique qui découle de multiples agressions anté ou postnatales sur un poumon immature. Décrite dès la fin des années 60, elle survenait chez des prématurés avec maladie des membranes hyalines sur déficit en surfactant, après ventilation à pressions et volumes élevés et fortes concentrations d'oxygène (O₂) («ancienne» DBP).⁴ Suite aux progrès en médecine périnatale, elle a fait place à la «nouvelle» DBP caractérisée par une perturbation du développement pulmonaire normal pendant l'alvéolarisation et la croissance vasculaire (tableau 1).^{5,6}



Tableau 1. Différences histopathologiques entre «ancienne» et «nouvelle» dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)
(Adapté de réf.⁸).

«Ancienne» DBP	«Nouvelle» DBP
Fibrose interstitielle	Altérations épithéliales minimales
Hypertrophie du muscle lisse bronchique	Peu d'anomalies du muscle bronchique
Zones d'atélectase et d'hyperinflation	Lésions pulmonaires plus homogènes
Diminution de la surface alvéolaire	Alvéoles plus larges et moins nombreuses
Lésions vasculaires hypertensives	Vascularisation pulmonaire anormale

La définition communément utilisée aujourd'hui date de 2001.⁷ Elle se caractérise par la nécessité d'une oxygénothérapie (> 21% O₂) pendant au minimum 28 jours après la naissance, et la sévérité est évaluée à 36 SAG en fonction du support ventilatoire et des besoins en O₂ encore nécessaires (tableau 2).

PATHOPHYSIOLOGIE

La formation des alvéoles est un phénomène qui débute autour de 32 SAG et dure au-delà de la petite enfance. En cas de grande prématurité, le poumon, encore au stade sacculaire, est particulièrement vulnérable. Toutefois, seule une minorité de nouveau-nés VP va évoluer vers une DBP. De multiples paramètres, liés à l'enfant lui-même et à son environnement, sont susceptibles d'influencer l'évolution vers une DBP.^{8,9} Le premier facteur, et peut-être le plus important, reste l'immaturation pulmonaire avec une exposition précoce à de l'air contenant des concentrations plus ou moins grandes d'O₂. De plus, l'incidence de la DBP augmente significativement lors de retard de croissance *in utero*. Par ailleurs, des facteurs de susceptibilité génétique sont impliqués puisque de nombreux gènes candidats interviennent dans la régulation du développement alvéolaire, de la réponse inflammatoire et anti-infectieuse, des défen-

Tableau 2. Critères diagnostiques de dysplasie bronchopulmonaire
(Adapté de réf.⁷).

	Age gestationnel < 32 SAG	Age gestationnel ≥ 32 SAG
	O ₂ pendant au minimum 28 jours de vie	
	ET	
Légère	Air ambiant à 36 SAG	Air ambiant à 56 jours de vie
Modérée	FiO ₂ < 30% à 36 SAG	FiO ₂ < 30% à 56 jours de vie
Sévère	FiO ₂ > 30% ou support ventilatoire (CPAP) à 36 SAG	FiO ₂ > 30% ou support ventilatoire (CPAP) à 56 jours de vie
SAG: semaines d'âge gestationnel.		

ses antioxydantes, des processus de réparation, migration et prolifération cellulaires.¹⁰ De nombreuses études indiquent que l'expression de gènes essentiels au développement pulmonaire, et de leurs protéines, est modifiée par les interventions périnatales.⁸ En plus, l'exposition à certains germes lors d'infections pré et postnatales est significativement corrélée au risque de DBP. Enfin, des facteurs hémodynamiques (canal artériel persistant, remplissages vasculaires répétés) jouent aussi un rôle favorisant.

La plupart des prématurés ne présentent qu'une DBP légère, mais ceux qui développent une DBP modérée à sévère vont requérir des traitements et soins spécifiques détaillés ci-après.

NUTRITION

Les nouveau-nés VP/VLBW sont à haut risque de développer un retard staturo-pondéral multicausal: dépenses caloriques accrues, hypoxémie, travail respiratoire augmenté, immaturité digestive, trouble de la déglutition, reflux gastro-œsophagien. Or, la sous-nutrition prétérite le développement de nouvelles alvéoles et la réparation pulmonaire, augmente les effets toxiques de l'O₂ et favorise les infections. Il est donc primordial de fournir des apports nutritionnels qui permettent une croissance normale, en général 110-135 kcal/kg/jour. Ceci peut être obtenu en enrichissant le lait maternel ou en complétant par du lait de formule. La diversification alimentaire devrait ensuite se faire selon l'âge chronologique.¹¹

DIURÉTIQUES

La présence d'un œdème interstitiel et d'une surcharge volumique contribuent à la pathogenèse de la DBP. C'est pourquoi, en néonatalogie, les nouveau-nés avec DBP sont souvent soumis à une restriction liquidienne (140 ml/kg/jour), qui ne s'applique plus à la sortie. Le recours aux diurétiques peut permettre de réduire la charge hydrique excessive et d'améliorer la compliance pulmonaire, favorisant l'arrêt progressif de l'O₂. Leur utilisation n'a toutefois pas eu d'impact positif à long terme sur l'incidence de la DBP.¹² La dose usuelle d'hydrochlorothiazide est de 1 à 3 mg/kg/jour, associé ou non à la spironolactone au même dosage. Bien qu'il n'y ait pas de donnée dans la littérature concernant le sevrage, les doses ne sont généralement plus adaptées au poids dès l'amélioration continue de la détresse respiratoire et de la ventilation (pCO₂), avec une croissance staturo-pondérale satisfaisante. Le traitement peut être arrêté lorsqu'une dose < 0,5 mg/kg/jour est atteinte. Les complications liées à l'administration de diurétiques (perturbations électrolytiques, ostéopénie, ototoxicité) doivent être surveillées.

OXYGÉNOTHÉRAPIE

L'administration d'O₂ pendant la phase néonatale aiguë n'est pas abordée ici. Rappelons néanmoins qu'avant le terme, une SpO₂ trop haute augmente la morbidité pulmonaire et le risque de rétinopathie de la prématurité. Après le terme, l'oxygénothérapie vise à favoriser la croissance, à

éviter l'hypoxémie et la vasoconstriction pulmonaire qui peuvent mener au développement d'une hypertension pulmonaire.^{13,14} Lorsqu'un nouveau-né avec DBP ne peut pas maintenir une $SpO_2 \geq 92\%$ à l'air ambiant ou qu'il présente des désaturations fréquentes sans O_2 , un retour à domicile sous O_2 est à envisager si le gain staturo-pondéral est suffisant, les besoins d' O_2 stables et s'il n'y a plus de bradycardies-désaturations/apnées graves. Lorsqu'il s'agit d'une oxygénothérapie de courte durée (<3 mois), des bonbonnes d' O_2 peuvent être prescrites. Néanmoins, la prescription d'un concentrateur d' O_2 , ou d' O_2 liquide, avec débitmètre pédiatrique, est préférable. Un système d' O_2 pour le transport doit aussi être fourni, et les canules nasales doivent être adaptées à la taille de l'enfant. Un saturomètre est généralement prescrit pour des contrôles ponctuels, y compris nocturnes. Le sevrage d' O_2 se fait graduellement, d'abord à l'éveil puis au sommeil, après documentation d'une croissance staturo-pondérale régulière et d'une $SpO_2 \geq 92\%$ à l'air ambiant au moyen d'une oxymétrie nocturne.¹⁵⁻¹⁷

VACCINATIONS/PRÉVENTION

La naissance prématurée limite le transfert transplacentaire d'anticorps maternels, qui a lieu essentiellement durant le dernier trimestre de grossesse. Les nouveau-nés VP présentent donc un risque accru d'infections, tant bactériennes que virales. De plus, leur système immunitaire est immature, mais sa maturation est accélérée par la naissance et il a été démontré que la vaccination en fonction de l'âge chronologique est efficace.¹⁸ Le plan de vaccination de l'OFSP 2013 recommande d'initier la vaccination de base et contre les pneumocoques dès l'âge postnatal de 60 jours chez les enfants nés < 33 SAG, et d'appliquer un schéma accéléré à trois et quatre mois pour les doses suivantes.¹⁹ Au vu du risque d'apnées chez les nourrissons VP, majoré par la persistance d'une oxygénothérapie et des antécédents d'apnées, une surveillance cardiorespiratoire de 48 heures s'impose lors de la primo-vaccination. Elle n'est plus nécessaire à la deuxième dose s'il n'y a pas eu de bradycardies-désaturations/apnées.

Le vaccin contre la grippe est recommandé dès six mois pour les enfants avec DBP, puis annuellement jusqu'à 36 mois. De plus, la vaccination adéquate de l'entourage proche permet d'établir une immunité «cocon» et de diminuer le risque d'exposition.

L'immaturité immunitaire et des voies aériennes de calibre réduit suite à la prématurité rendent les nourrissons avec DBP plus à risque de développer une infection sévère à RSV (virus respiratoire syncytial). L'immunoprophylaxie mensuelle par palivizumab (anticorps monoclonaux contre le RSV, Synagis) d'octobre à avril, a démontré une réduction significative du taux d'hospitalisations et de la sévérité de l'infection chez les enfants avec DBP.²⁰ En Suisse, ce traitement coûteux est réservé aux anciens prématurés avec DBP sévère ou modérée < 12 mois au début de la saison RSV.²¹ L'administration intramusculaire peut se faire au cabinet (15 mg/kg/dose); les effets secondaires sont très rares. Nous recommandons d'obtenir au préalable la garantie de paiement par l'assurance-maladie du patient.

ÉVOLUTION RESPIROTOIRE À LONG TERME

Les nourrissons prématurés avec DBP présentent une symptomatologie de toux et de *wheezing* plus fréquente que leurs pairs non DBP.²² Ils font face à une morbidité à moyen et long termes significativement plus élevée. Durant les deux premières années de vie, ils ont une susceptibilité accrue aux exacerbations respiratoires avec épisodes obstructifs récurrents, et jusqu'à 40% d'hospitalisations pour infection des voies respiratoires.²³ Ces exacerbations reflètent l'altération structurelle et fonctionnelle du système respiratoire, d'autant plus marquée que l'adaptation périnatale a été difficile (figure 1). La mesure des fonctions pulmonaires met en évidence une atteinte obstructive et une hyperréactivité bronchique qui n'est que partiellement réversible.²⁴ C'est pourquoi, en cas de symptômes obstructifs récidivants, ces patients peuvent être traités avec des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs au besoin. Même si la toux, les sifflements et le recours aux traitements antiasthmatiques sont encore fréquents à l'âge préscolaire et scolaire, ceci tend à s'estomper à l'adolescence. Par contre, l'atteinte fonctionnelle s'améliore peu, témoignant d'un rattrapage médiocre de la croissance pulmonaire et laissant suspecter un processus de remodelage précoce et irréversible des voies aériennes. Les études fonctionnelles

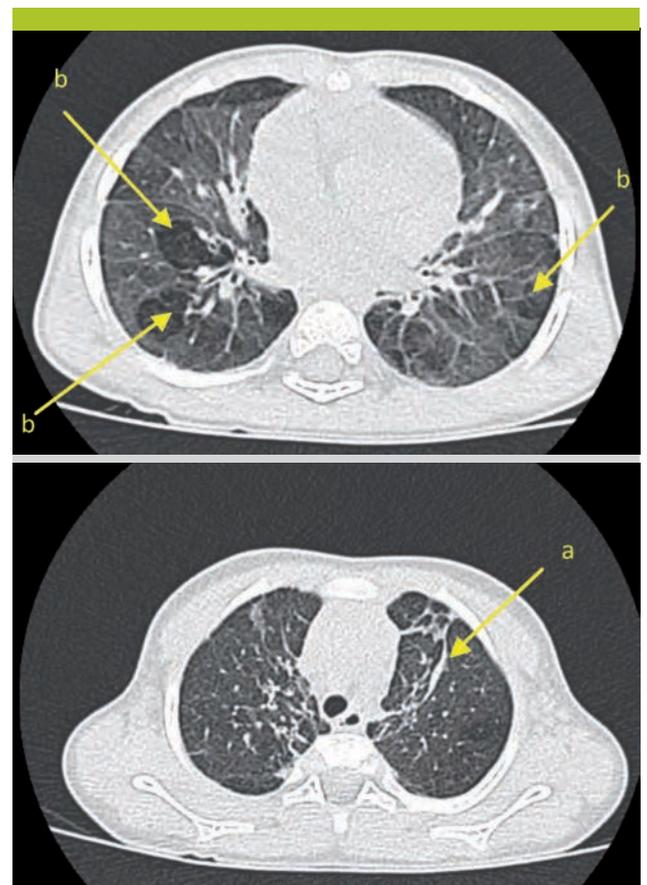


Figure 1. Séquelles pulmonaires d'une dysplasie bronchopulmonaire sévère: évaluation par CT thoracique à l'âge de deux ans

Tractus fibreux (a) associés à des zones «en mosaïque» correspondant à des zones de raréfaction du parenchyme pulmonaire (b).



réalisées à l'âge scolaire et plus tard confirment que ces patients conservent une atteinte obstructive significative, ceci même au sein des cohortes de «nouvelle» DBP.²⁵

Les données sont plus rares à l'âge adulte et se réfèrent le plus souvent à l'ancienne forme de DBP. Ces patients rapportent plus de symptômes respiratoires, et notamment une moins bonne tolérance à l'effort, que les contrôles sains.²⁶ Les études fonctionnelles chez les individus ayant présenté une DBP retrouvent la persistance d'un syndrome obstructif et, du fait du déclin progressif du VEMS avec l'âge, il est à craindre que ces patients atteignent plus rapidement une valeur critique avec apparition de symptômes. Bien que les études longitudinales à l'âge adulte fassent encore défaut, il est raisonnable de s'attendre à un phénotype nouveau de BPCO, possiblement exacerbée par l'exposition au tabagisme.²⁷

SUIVI

Dans notre pratique, les patients avec DBP modérée à sévère et leurs parents sont vus avant leur départ de néonatalogie, conjointement par le néonatalogue et le pneumologue pédiatre. La première consultation spécialisée ambulatoire a lieu deux à quatre semaines après le retour à domicile, puis mensuellement lorsqu'ils sont encore sous traitement, en collaboration avec le médecin de premier recours. Les rendez-vous sont espacés après l'arrêt des diurétiques et de l'O₂. Il est important de les revoir à l'âge préscolaire pour réaliser des fonctions pulmonaires.

CONCLUSION

Malgré l'amélioration de la survie des nouveau-nés VP et VLBW, la DBP demeure une complication pulmonaire significative, pouvant même avoir des conséquences fonctionnelles à l'âge adulte. Ceci souligne l'importance d'un traitement adéquat de ces patients en cas de morbidité respiratoire déjà dans l'enfance, et d'un suivi à long terme. La prévention de l'exposition aux facteurs de risque pou-

vant accélérer le déclin fonctionnel, tels que le tabagisme, est primordiale. De la même manière, ceci démontre que non seulement les pédiatres mais aussi les médecins d'adultes devront faire de plus en plus face aux séquelles de la prématurité. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) reste une cause significative de séquelles respiratoires à long terme malgré l'amélioration de la prise en charge périnatale des prématurés
- > Il s'agit d'une perturbation du développement pulmonaire normal pendant l'alvéolarisation et la croissance vasculaire
- > En l'absence de traitement efficace établi à ce jour, la prise en charge reste principalement préventive et symptomatique en période néonatale immédiate puis à moyen et long termes
- > En tant que maladie chronique, elle nécessite un suivi multidisciplinaire coordonné entre l'équipe de néonatalogie, le pédiatre traitant et les différents spécialistes, ainsi qu'un suivi spécifique se poursuivant à l'âge adulte

Adresses

Dr Anne Mornand
Pr Constance Barazzone Argiroffo
 Unité de pneumologie pédiatrique
 Hôpital des enfants
 HUG, 1211 Genève 14
 anne.mornand@hcuge.ch

Dr Matthias Roth-Kleiner
 Service de néonatalogie
Drs Gaudenz Hafen et Isabelle Rochat
 Unité de pneumologie pédiatrique
 Département médico-chirurgical de pédiatrie
 CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne

Bibliographie

- 1 Ruegger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU, Swiss Neonatal N. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012;12:17.
- 2 Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, et al. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2005;164:292-7.
- 3 Fischer N, Steurer MA, Adams M, Berger TM, Swiss Neonatal N. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age <26 weeks) in Switzerland: Impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F407-13.
- 4 Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 5 ** Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;123:1562-73.
- 6 Jobe AJ. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
- 7 * Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 8 Hayes D, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010;79:425-36.
- 9 Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The «new» bronchopulmonary dysplasia: Challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:345-57.
- 10 Roth-Kleiner M, Post M. Similarities and dissimilarities of branching and septation during lung development. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:113-34.
- 11 Société suisse de nutrition SSN SsdP. Introduction des aliments chez le nourrisson. *Paediatrica* 2011;22.
- 12 ** Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr* 2012;2012:598-606.
- 13 Meau-Petit V, Thouvenin G, Guillemot-Lambert N, et al. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary arterial hypertension of very preterm infants. *Arch Pediatr* 2013;20:44-53.
- 14 Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: Pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329-37.
- 15 Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev* 2005;81:171-9.
- 16 Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. *Paediatr Respir Rev* 2013; epub ahead of print.
- 17 Spiegler J, Schlaud M, König IR, et al. Very low birth weight infants after discharge: What do parents describe? *Early Hum Dev* 2013;89:343-7.
- 18 * Siegrist CA. Quand et comment vacciner les prématurés? *Med Hyg* 2000;58:350-3.
- 19 Office fédéral de la santé publique (OFSP), Unité de direction Santé publique DMt. Plan de vaccination suisse 2013. 2013.
- 20 Suresh G. IMPact-RSV Study Group report. *Pediatrics* 1999;104:993; author reply 995.
- 21 Aebi CB, Günthardt J, Hammer J, et al. Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé



monoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica* 2004;15: 17-9.

22 Pramana IA, Latzin P, Schlapbach LJ, et al. Respiratory symptoms in preterm infants: Burden of disease in the first year of life. *Eur J Med Res* 2011;16:223-30.

23 Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2007;150:256-61.

24 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;182:237-45.

25 ** Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev* 2009;85(Suppl. 10):S1-3.

26 Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in

young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:890-6.

27 Doyle LW, Faber B, Callanan C, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006;118: 108-13.

* **à lire**

** **à lire absolument**