

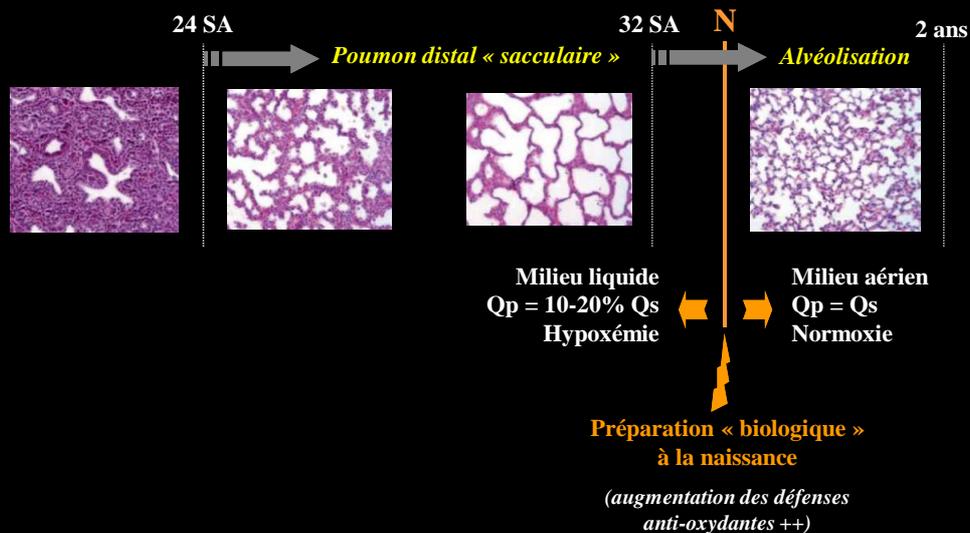
# Dysplasie bronchopulmonaire

## Devenir respiratoire

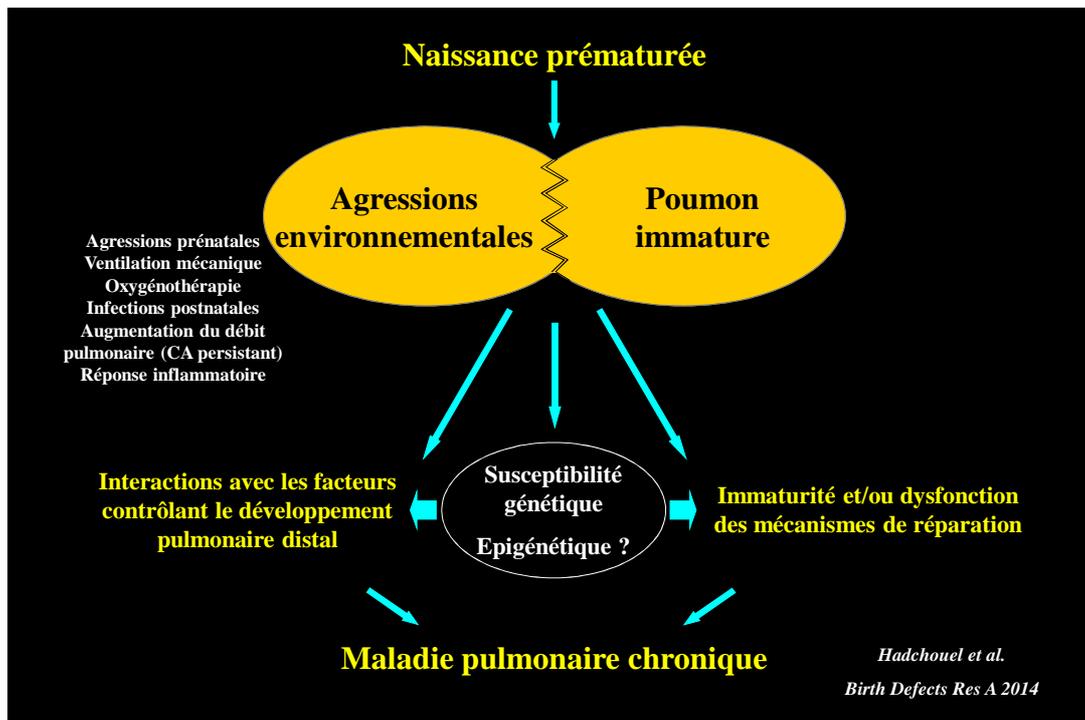
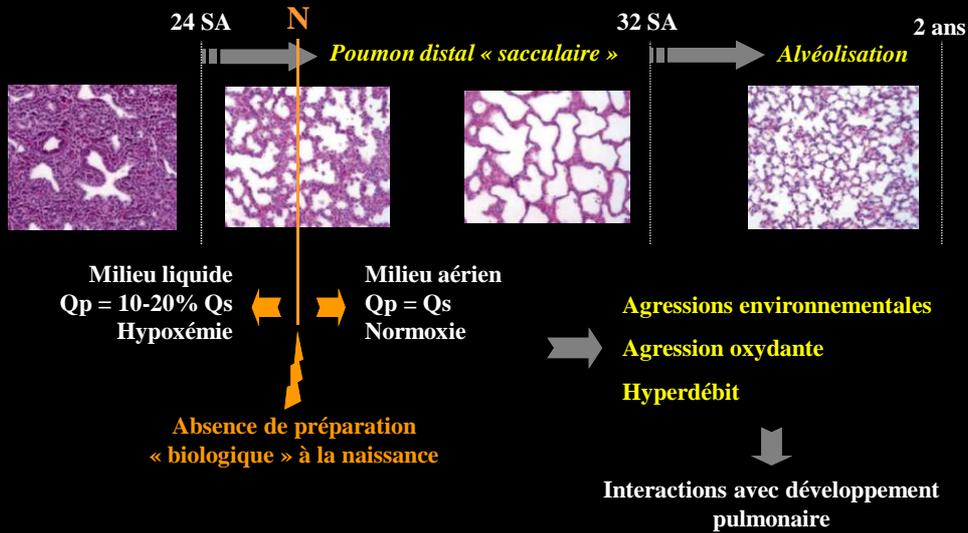
Christophe Delacourt



Prématurité = rupture dans le développement pulmonaire



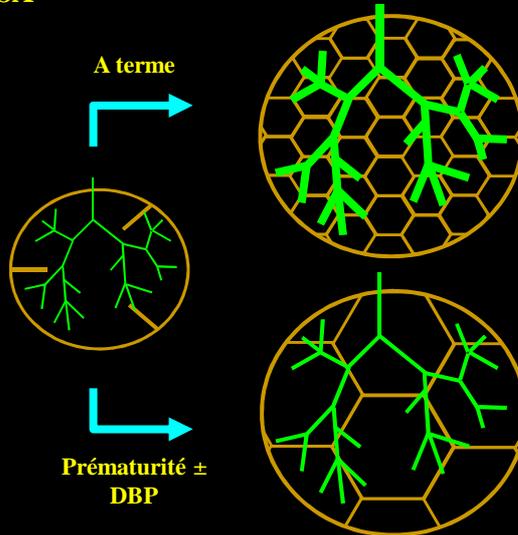
**Prématurité = rupture dans le développement pulmonaire**



## Prématurité : conséquences potentielles à long terme

24 SA

Poumon adulte



A terme

Prématurité ±  
DBP

*Croissance par distension*

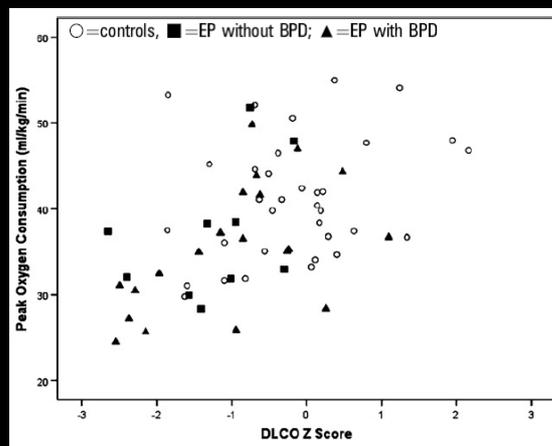
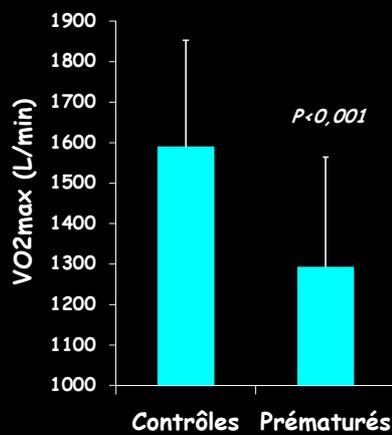
*Hypoalvéolisation persistante*

*Réduction de la surface d'échange*

*Anomalies de croissance en calibre  
des voies aériennes*

## HYPOALVÉOLISATION ET TOLÉRANCE À L'EFFORT

Cohorte EPICure : 38 prématurés < 26 SA nés en 1997 (27 DBP à 36 SA) testés sur bicyclette à 11 ans et comparés à 38 contrôles à terme



Welsh et al. Thorax 2010

## PRÉMATURITÉ ET ADAPTATION A L'EFFORT

Cohorte EPICure : 38 prématurés < 26 SA nés en 1997 (27 DBP à 36 SA) testés sur bicyclette à 11 ans et comparés à 38 contrôles à terme *Welsh et al. Thorax 2010*

	Extremely preterm (EP) n = 31	Control n = 30	p Value
<b>Exercise perception questionnaire</b>			
<b>Q1</b> Compared with your friends, how easy do you find physical activity? (0 cm: very difficult, 10 cm: very easy)	6.7 (5.8–7.6)	8.4 (7.3–9.5)	0.01
<b>Q2</b> When exercising, do you find it difficult to breathe? (0 cm: very difficult, 10 cm: not at all)	5.7 (4.5–6.9)	7.9 (6.6–9.3)	0.01
<b>Q3</b> When exercising, do you notice that you have a cough? (0 cm: all the time, 10 cm: never)	8.2 (7.3–9.2)	9.0 (8.3–9.8)	0.24

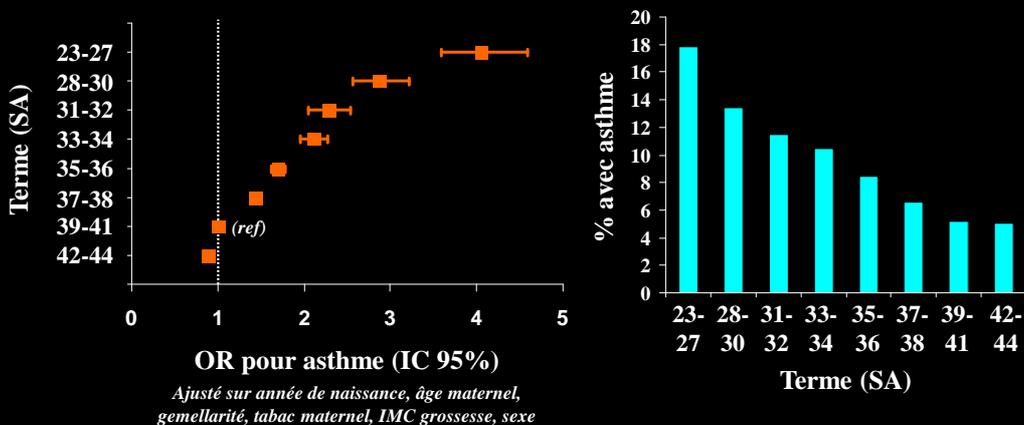
36 jeunes adultes (moy. 28 ans)

*Lovering et al. J Appl Physiol 2013*

	CONT, n = 12	PRE, n = 12	BPD, n = 12
Self-reported exercise, days/wk	4.5 ± 1.6 <sup>2</sup>	3.1 ± 1.9 <sup>1</sup>	3.3 ± 2.8 <sup>1</sup>

## MORBIDITE RESPIRATOIRE A LONG TERME

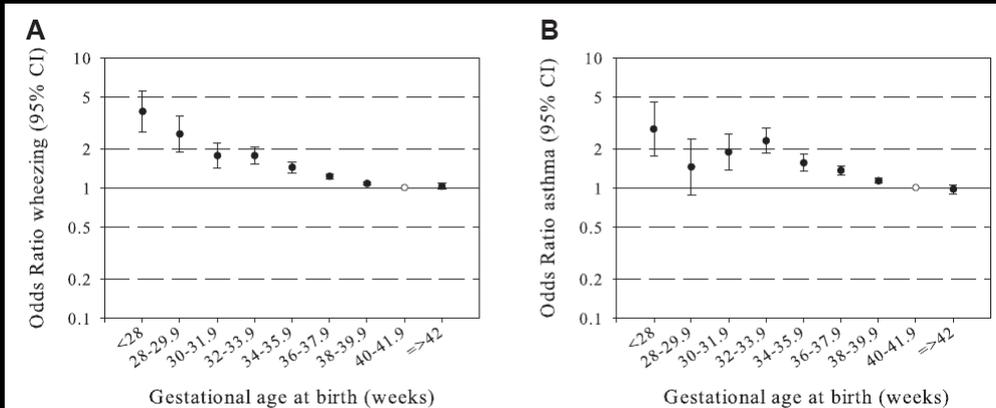
Registre suédois : association entre données périnatales (n=765792) et « asthme » estimé par au moins 5 renouvellements de traitements anti-asthmatiques. Âge du diagnostic: 2-11 ans.



*Kallen et al. Eur Respir J 2012*

## MORBIDITE RESPIRATOIRE A LONG TERME

Individual participant data meta-analysis for 147,252 children of 31 birth cohort studies to determine the associations of birth and infant growth characteristics with the risks of preschool wheezing (1-4 years) and school-age asthma (5-10 years)

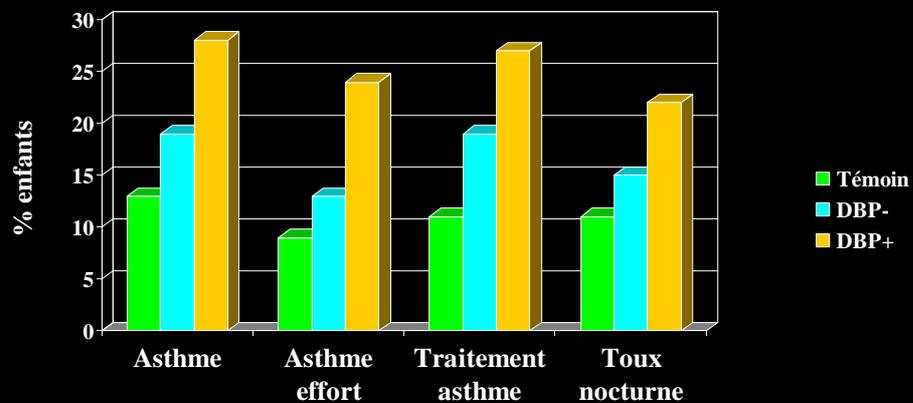


Sommenschein-van der Voort et al. JACI 2014

## MORBIDITE RESPIRATOIRE A LONG TERME

### Prévalence asthme x 2,5

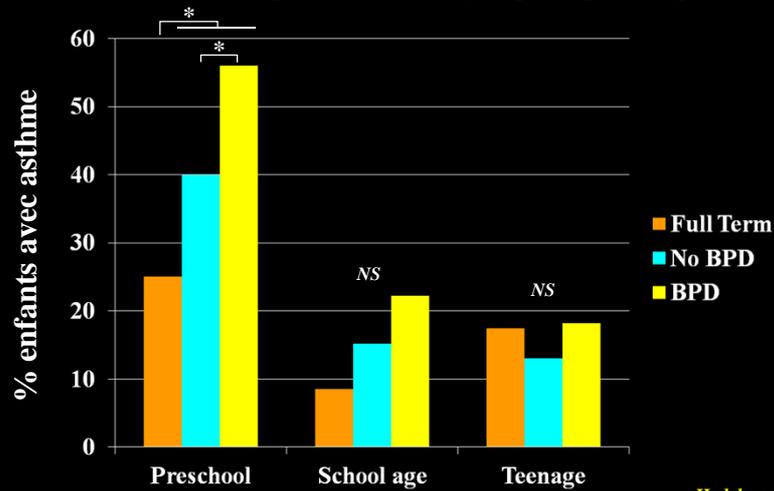
Cohorte EPICure : 182 prématurés < 26 SA nés en 1997 (129 DBP à 36 SA) évalués à 11 ans et comparés à 162 contrôles à terme



Fawke et al. AJRCCM 2010

## EIPAGEADO : RESULTATS A 15 ANS

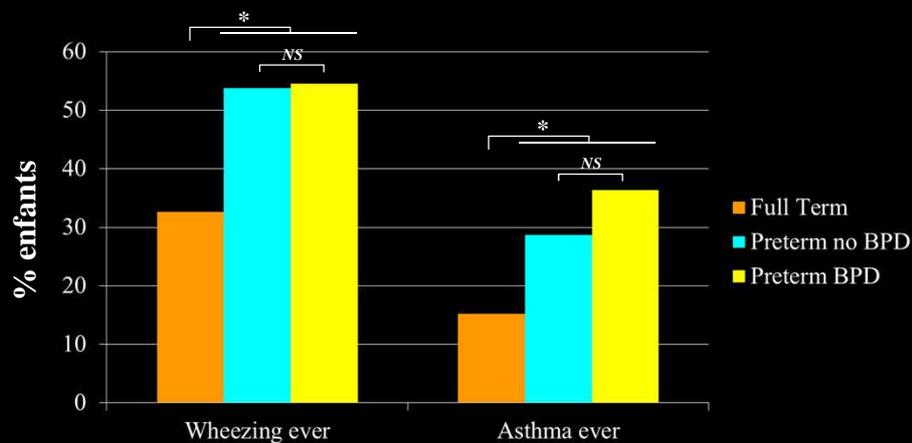
cohorte EIPAGE (enfants < 33 SA nés en 1997 + témoins 39-40 SA) : évaluation à 15 ans de la santé respiratoire (inclusions sur 4 régions des enfants ayant participé à l'enquête de 8 ans, n=351)



Hadchouel et al. soumis

## EIPAGEADO : RESULTATS A 15 ANS

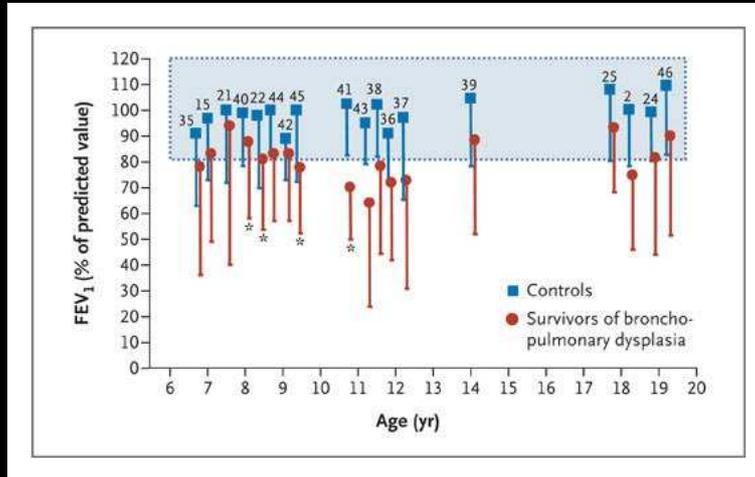
cohorte EIPAGE (enfants < 33 SA nés en 1997 + témoins 39-40 SA) : évaluation à 15 ans de la santé respiratoire (inclusions sur 4 régions des enfants ayant participé à l'enquête de 8 ans, n=351)  
Questionnaire ISAAC (n=47 à terme, 249 prémés sans DBP, 55 prémés avec DBP)



Hadchouel et al. soumis

## PRÉMATURITÉ ET FONCTIONS RESPIRATOIRES

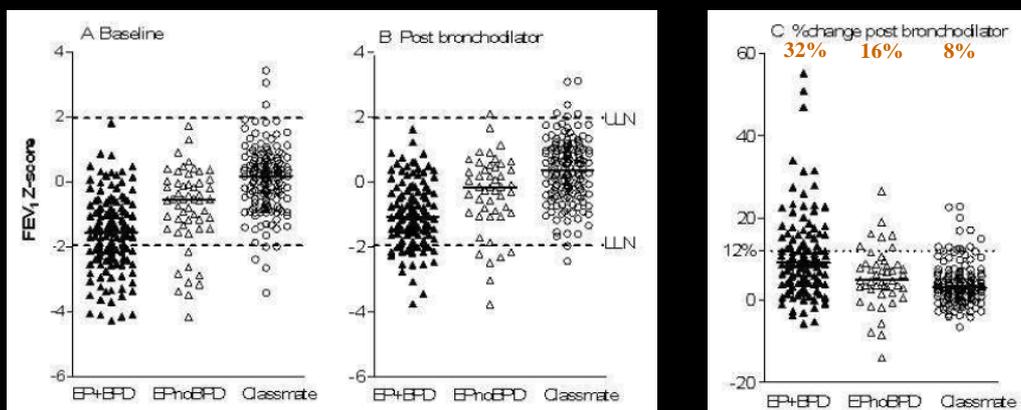
Comparaison du VEMS entre DBP+ et contrôles (à terme) dans 18 études



Baraldi & Filippone. NEJM 2007

## NOUVELLES GENERATIONS ET FONCTIONS RESPIRATOIRES

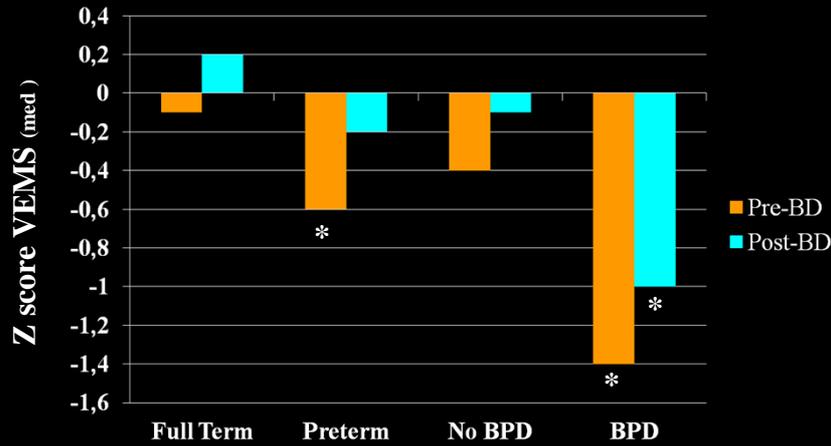
Cohorte EPICure : 182 prématurés < 26 SA nés en 1997 (129 DBP à 36 SA) évalués à 11 ans et comparés à 162 contrôles à terme



Fawke et al. AJRCCM 2010

## EIPAGEADO : RESULTATS A 15 ANS

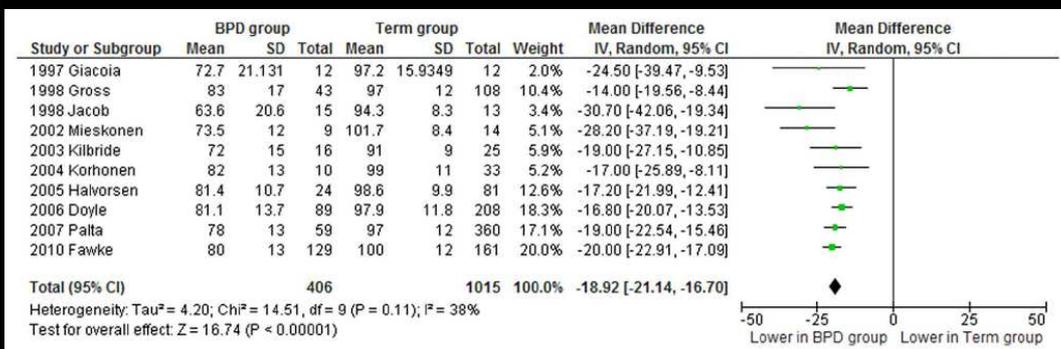
cohorte EIPAGE (enfants < 33 SA nés en 1997 + témoins 39-40 SA) : évaluation à 15 ans de la santé respiratoire (inclusions sur 4 régions des enfants ayant participé à l'enquête de 8 ans, n=351)



Hadchouel et al. soumis

## MORBIDITE RESPIRATOIRE A LONG TERME

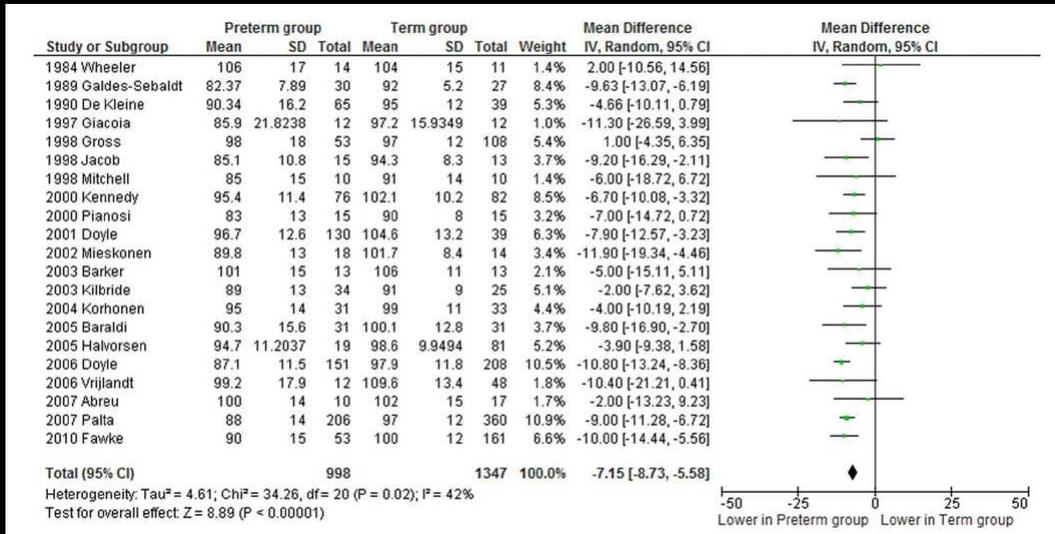
%FEV1: premature group with BPD 36 wks vs term control group



Kotecha et al. Thorax 2013

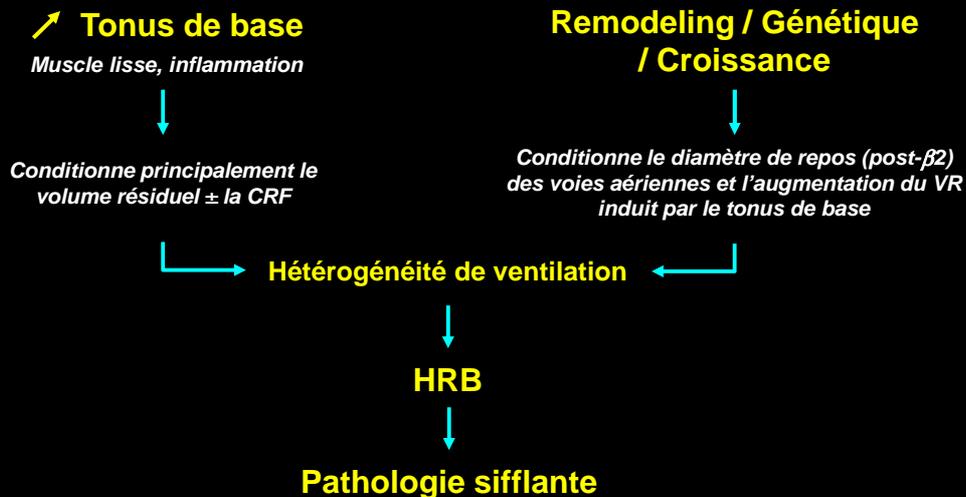
## MORBIDITE RESPIRATOIRE A LONG TERME

### %FEV1: premature group (no BPD) vs term control group



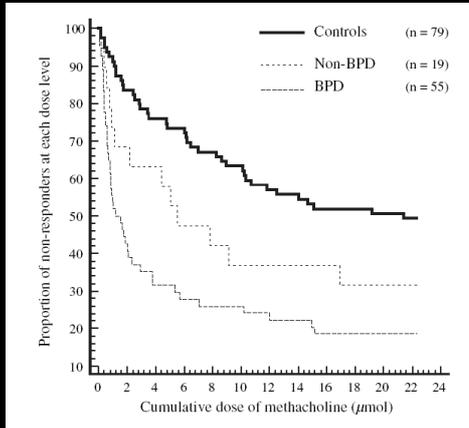
Kotecha et al. Thorax 2013

## Hyperréactivité bronchique : le chaînon entre petites voies aériennes et la pathologie sifflante



## PREMATURITE ET HYPER-REACTIVITE BRONCHIQUE

81 prématurés ≤ 28 SA ou ≤ 1000 g et 81 appariés à terme : métacholine à 10 ans ou 17 ans

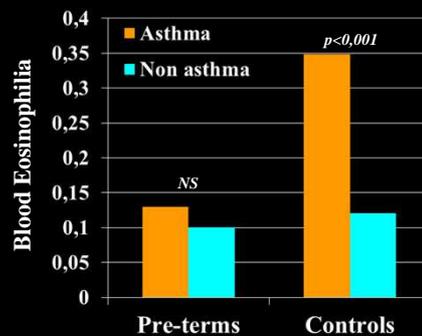
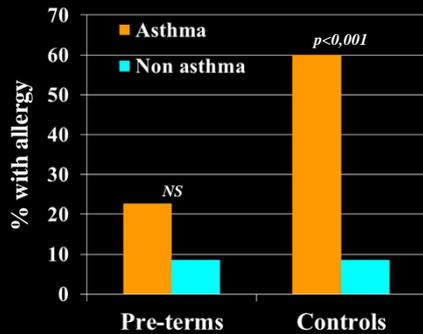


Halvorsen et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2005

	DRS to methacholine, geometric means (95% CI)				Tests of interaction, p values†
	Pre-terms (n = 74)	p*	Controls (n = 79)	p*	
Allergy‡					
Yes	10.2 (2.4, 65.5)	0.317	4.4 (1.4, 13.9)	0.019	0.557
No	6.4 (3.4, 10.3)		1.4 (0.9, 2.0)		
B-Eos					
High§	8.6 (2.9, 25.8)	0.642	5.2 (2.3, 11.8)	<0.001	0.049
Low	6.7 (3.9, 11.5)		1.2 (0.8, 1.7)		
S-ECP					
High§	3.3 (1.2, 9.3)	0.088	2.4 (1.1, 5.2)	0.329	0.074
Low	8.6 (5.0, 14.7)		1.6 (1.0, 2.4)		
U-EPX					
High§	4.4 (1.6, 12.1)	0.281	2.7 (1.1, 6.6)	0.014	0.017
Low	8.1 (4.6, 14.0)		1.0 (0.7, 1.4)		
U-LTE <sub>4</sub>					
High§	5.6 (1.9, 16.6)	0.634	2.2 (0.9, 5.2)	0.090	0.208
Low	7.3 (4.3, 12.5)		1.1 (0.8, 1.6)		

## PREMATURITE ET HYPER-REACTIVITE BRONCHIQUE

81 prématurés ≤ 28 SA ou ≤ 1000 g et 81 enfants à terme (appariés), testés par métacholine à 10 ans ou 17 ans



Halvorsen et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2005

## EPIPAGEADO : INTERACTIONS ASTHME ET EFR

**Modèles multivariés : Interactions entre VEMS pre-β2, DBP, et asthme par groupes d'âge.**  
Ajustement sur tabac grossesse, tabac passif < 2 ans, atopie, sexe, niveau socio-économique

	n	mean (SD)	βa (95% CI)	p
<b>Modèle 1: Preschool (N=240)</b>	<b>BPD</b>			
	No	225	-0.4 (1.2)	0
	Yes	49	-1.4 (1.2)	-1.0 (-1.4 to -0.6)
	<b>Preschool asthma</b>			
	No	153	-0.3 (1.1)	0
	Yes	109	-0.8 (1.2)	-0.5 (-0.8 to -0.2)
<b>Modèle 2: School age (N=235)</b>	<b>BPD</b>			
	No	225	-0.4 (1.2)	0
	Yes	49	-1.4 (1.2)	-1.1 (-1.5 to -0.7)
	<b>School age asthma</b>			
	No	216	-0.5 (1.3)	0
	Yes	45	-1.0 (1.2)	-0.4 (-0.8 to -0.1)
<b>Modèle 3: Teenage (N=246)</b>	<b>BPD</b>			
	No	225	-0.4 (1.2)	0
	Yes	49	-1.4 (1.2)	-1.1 (-1.5 to -0.7)
	<b>Teenage asthma</b>			
	No	232	-0.5 (1.2)	0
	Yes	40	-0.7 (1.4)	-0.1 (-0.5 to 0.3)

*Hadchouel et al. soumis*

## EPIPAGEADO : INTERACTIONS ASTHME ET EFR

**Modèles multivariés : Interactions entre VEMS pre-β2, DBP, et asthme par groupes d'âge.**  
Ajustement sur tabac grossesse, tabac passif < 2 ans, atopie, sexe, niveau socio-économique

### VEMS pre-β2

### VEMS post-β2

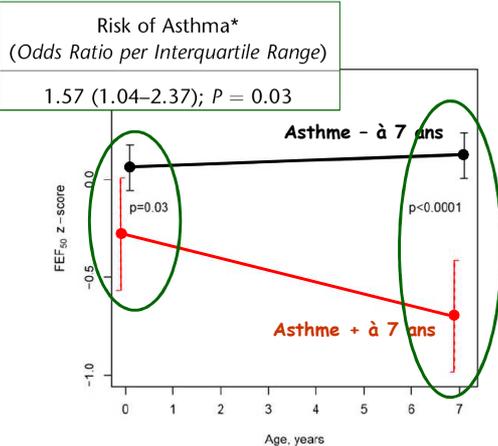
	βa (95% CI)	p	βa (95% CI)	p
<b>BPD</b>		<0.001		<0.001
No	0		0	
Yes	-1.0 (-1.4 to -0.6)		-0.9 (-1.3 to -0.5)	
<b>Preschool asthma</b>		0.01		0.01
No	0		0	
Yes	-0.4 (-0.8 to -0.1)		-0.5 (-0.8 to -0.1)	
<b>School age asthma</b>		0.22		0.62
No	0		0	
Yes	-0.3 (-0.7 to 0.2)		-0.1 (-0.6 to 0.4)	
<b>Teenage asthma</b>		0.50		0.78
No	0		0	
Yes	0.1 (-0.3 to 0.6)		0.1 (-0.4 to 0.5)	

*Hadchouel et al. soumis*

## Asthme et croissance des voies aériennes

### Cohorte danoise 0-7 ans

411 nouveau-nés de mère avec asthme après 7 ans : EFR à 1 mois et suivi jusqu'à 7 ans

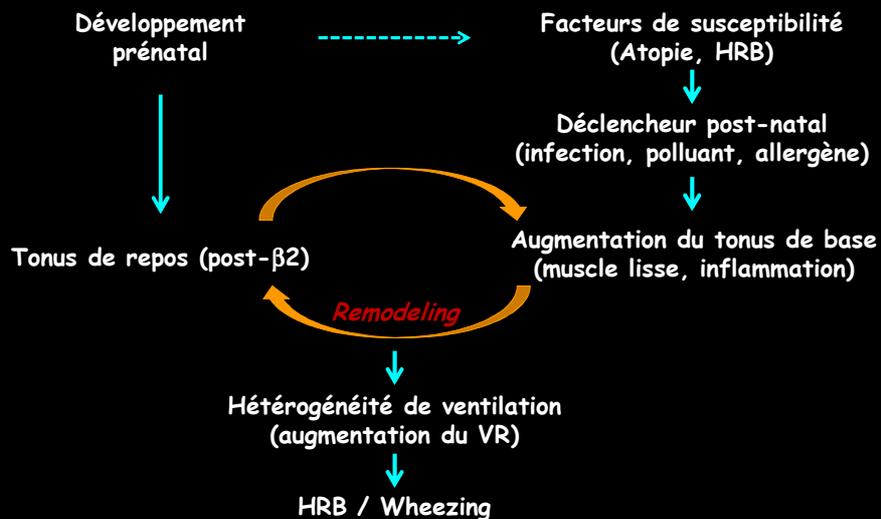


#### L'asthme à 7 ans :

- ➔ Est favorisé par une obstruction « développementale » des voies aériennes
- ➔ Aggrave ce déficit initial

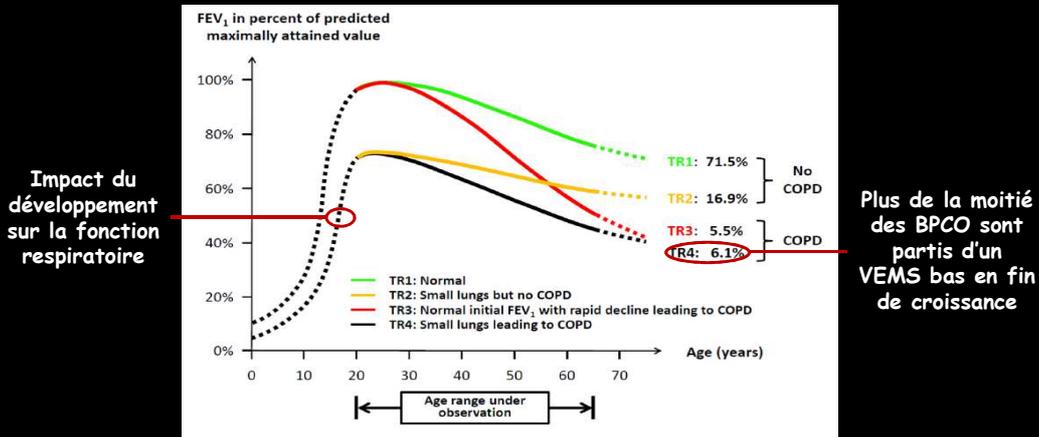
Bisgaard et al. AJRCCM 2012

## DETERMINANTS DE L'HYPER-REACTIVITE BRONCHIQUE



## PREMATURITE : FACTEUR DE RISQUE DE BPCO ?

Risque d'évolution vers BPCO dans 3 cohortes (Framingham Offspring Cohort, Copenhagen City Heart Study, Lovelace Smokers Cohort), avec 1<sup>ère</sup> évaluation < 40 ans (n=2864)

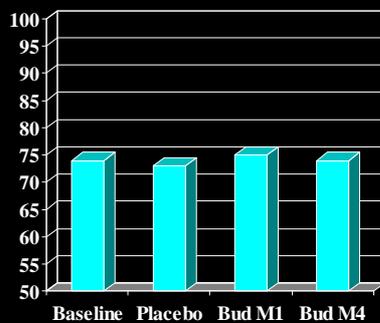


Lange et al. NEJM 2015;373:111-22

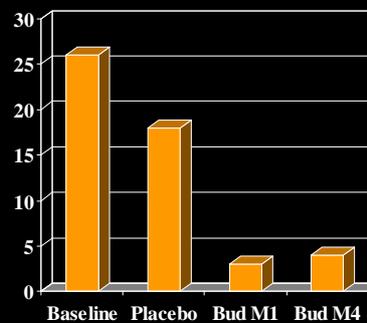
## INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE INHALEE ?

18 enfants d'âge médian 10 ans (terme médian 28 SA et PN médian 1025 g), et ayant au moins 1 des critères suivants : VEMS < 80%,  $\Delta$ VEMS post- $\beta$ 2  $\geq$  15%, variation DEP diurne  $\geq$  20% : placebo 2 sem. puis Budésonide 0,8 mg/m<sup>2</sup>/j 1 mois, puis 0,4 mg/m<sup>2</sup>/j 3 mois

VEMS (%)



Score symptomatique



Pelkonen et al. Respir Med 2001

## CONCLUSIONS

- **La grande prématurité interfère avec la croissance pulmonaire**

*Diminution calibre voies aériennes et de la surface d'échange*

- **La DBP est un facteur aggravant, clinique et fonctionnel**

- **L'asthme est un facteur additionnel d'altération fonctionnelle**

- **Une surveillance respiratoire est indispensable pour :**

*Dépister les symptômes cliniques*

*Dépister les anomalies fonctionnelles et évaluer leur réversibilité*

*Proposer les traitements adaptés*

*Favoriser l'adaptation à l'exercice*

- **La prématurité pourrait être un facteur prédisposant à la BPCO**