



Dysplasie broncho-pulmonaire du prématuré

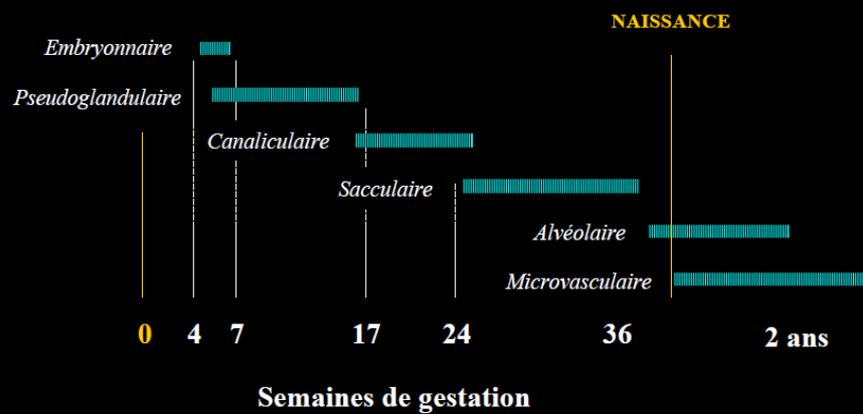
*Isabelle Pin, CHU de Grenoble
Avec l'aide du Pr André Labbé, CHU de Clermont Ferrand*

Plan de l'exposé

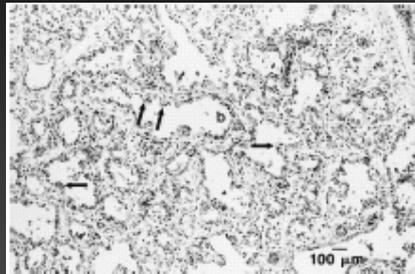
- Développement pulmonaire et histologie
- Définitions
- Épidémiologie
- Facteurs de risque
- Prévention et prise en charge en néonatalogie
- Pris en charge après la néonatalogie

Développement pulmonaire et histologie

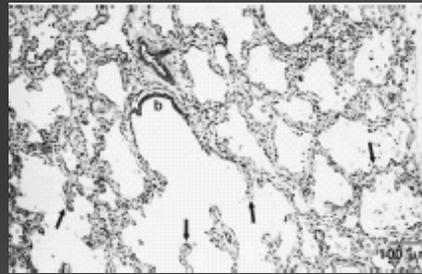
Développement pulmonaire



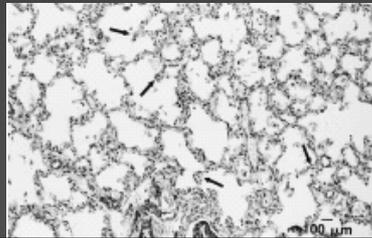
Développement pulmonaire



24 SA

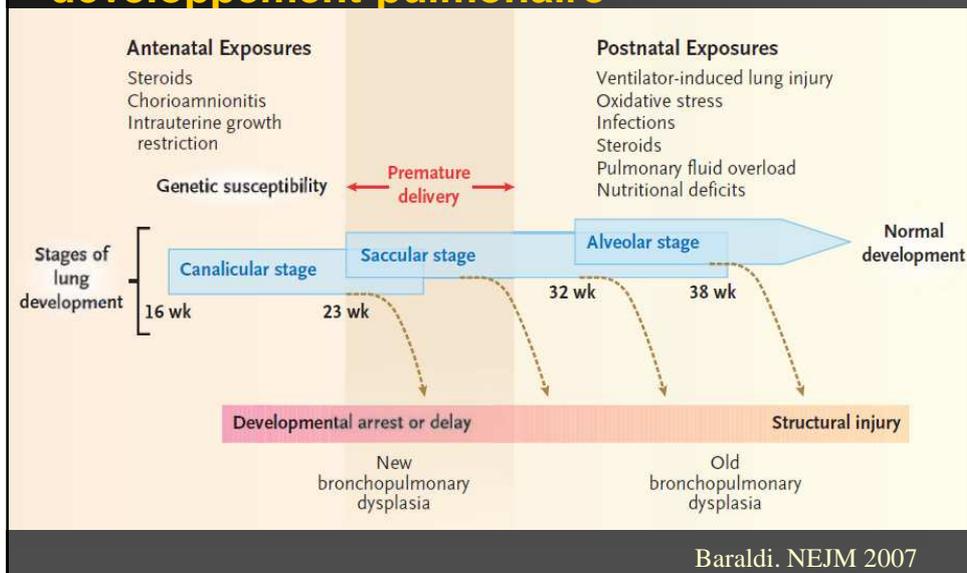


32-33 SA

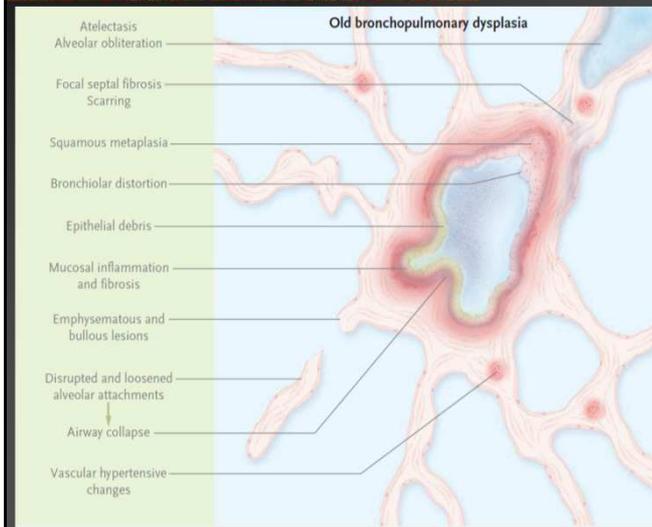


38 SA

Impact de la prématurité sur le développement pulmonaire



Ancienne DBP: histologie

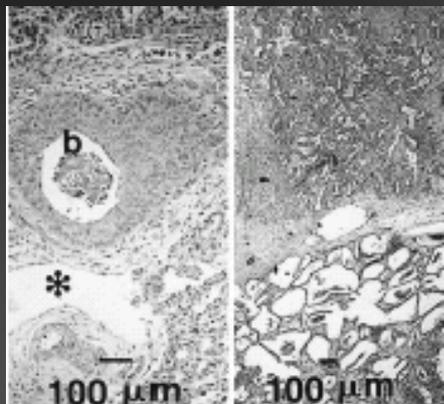


Ancienne DBP

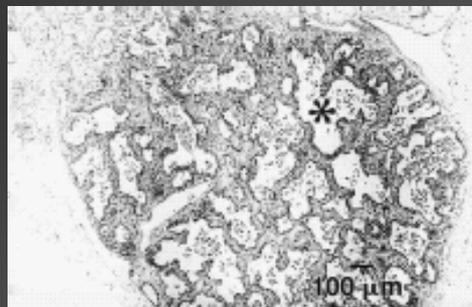
- Zones d'atélectasie et de distension
- Lésions épithéliales sévères
- Hyperplasie musculaire lisse
- Fibrose extensive
- Lésions vasculaires hypertensives
- Lésions bronchiolaires
- Défaut d'alvéolisation

Baraldi. NEJM 2007

Ancienne DBP: histologie



34 SA, DCD à 4 mois

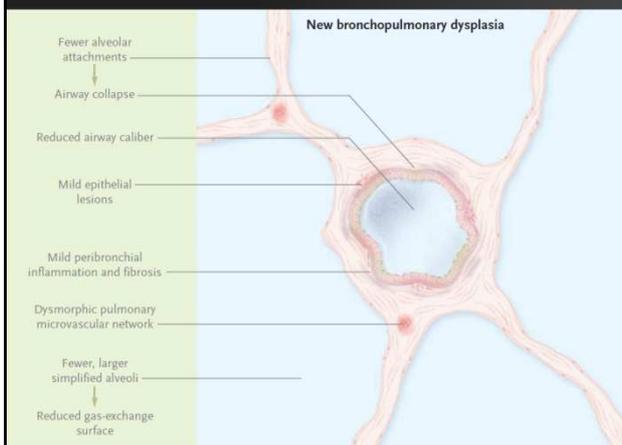


28 SA, DCD à 3 mois

Nouvelle DBP

- Corticoïdes anténataux, surfactant artificiel, modes de ventilation, modifications de la prise en charge

Nouvelle DBP

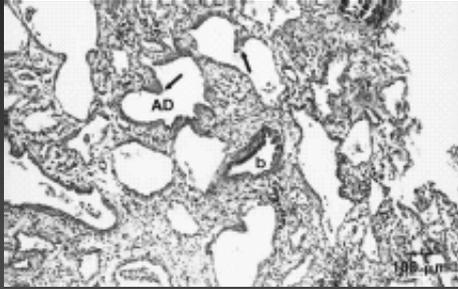


■ Histologie

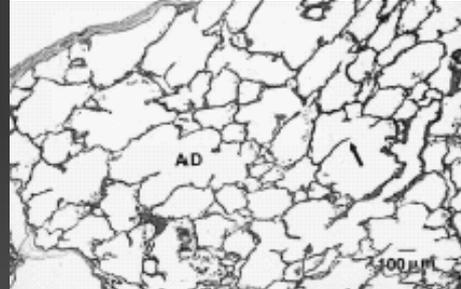
- Défaut d'alvéolisation
- Anomalie des capillaires pulmonaires, mais lésions artériolaires moins sévères
- Fibrose interstitielle variable
- Lésions épithéliales minimales
- Hyperplasie variable des muscles lisses
- Lésions bronchiolaires minimales

Baraldi. NEJM 2007

Nouvelle DBP



28 SA, biopsie à 1 mois



28 SA, biopsie à 8 mois

Définitions

Définitions cliniques de la DBP

■ Ont évolué avec le temps

■ Northway, NEJM 1967:

- Maladie pulmonaire chronique
- NN ventilé en pression positive
- Oxygénothérapie de longue durée
- 4 stades radiologiques et histologiques

■ Première révision: Bancalari, J Pediatr 1979

- Ventilation mécanique d'au moins 3 jours
- Persistance de SC à J 28
- Nécessité d'O₂ pour maintenir la P_{O2} > 50 mm Hg
- Anomalies radiologiques persistantes à J 28
 - Atélectasie des sommets et emphysème des bases

Définitions cliniques de la DBP

■ Limites

■ O₂ dépendance à 28 j de vie: DBP

- limites:

- DRNN moins sévère
- DRNN variable: peut s'aggraver puis s'améliorer

■ O₂ dépendance à 36 semaines post conception: maladie respiratoire chronique du nné (CLD)

- Formes les plus graves
- Pénalise les prémats les plus âgés

■ Dépendent de la définition de l'O₂ dépendance

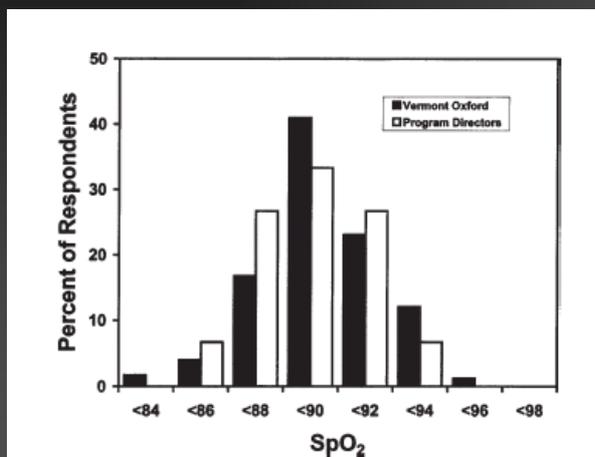
Définitions cliniques actuelles

■ Jobe et Bancalari (AJRCCM 2001)

Age gestationnel	< 32 SA	≥ 32SA
Période d'évaluation	36 SPC ou dom	> 28 j et < 56 j ou dom
Traitement avec O2 pdt au moins 28 j +		
DBP bénigne	Air ambient	Air ambient
DBP modérée	Besoin de < 30 % FiO2	Besoin de < 30 % FiO2
DBP sévère	Besoin de ≥ 30 % FiO2 ou assistance vent	Besoin de ≥ 30 % FiO2 ou assistance vent

Variabilité des indications d'OLD

181 pédiatres néonatalogistes et 31 directeurs de programme



Variabilité SaO2
limite basse
pour indication
d'OLD

→ Limite de ce
critère pour
définir la DBP
ou la CLD

Ellsburly. J Pediatr 2000

Définition de l'oxygéo-dépendance J28

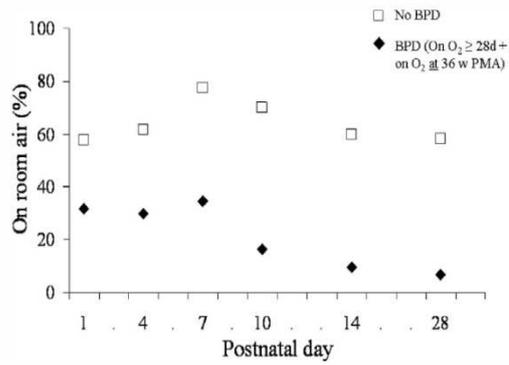


Figure 1 Proportion of infants breathing room air during the first 28 days (n = 441 newborns, GA: 23-30 w, years: 2002-2004, alive at 36 w PMA).

Bancalari. Semin Perinatol 2006

Définition de l'oxygéo-dépendance J28

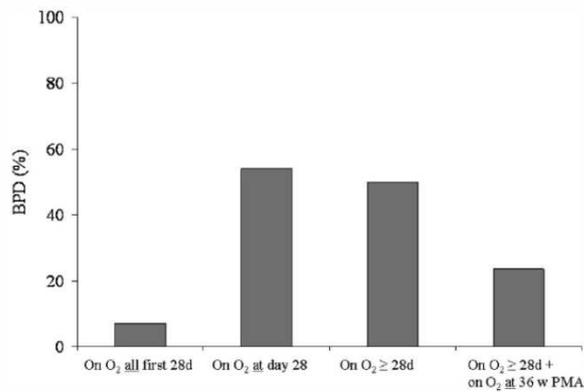


Figure 2 Incidence of BPD by diagnostic criteria (n = 441 newborns, GA: 23-30 w, years: 2002-2004, alive at 36 w PMA).

Bancalari. Semin Perinatol 2006

Définition de l'oxygéo-dépendance J28

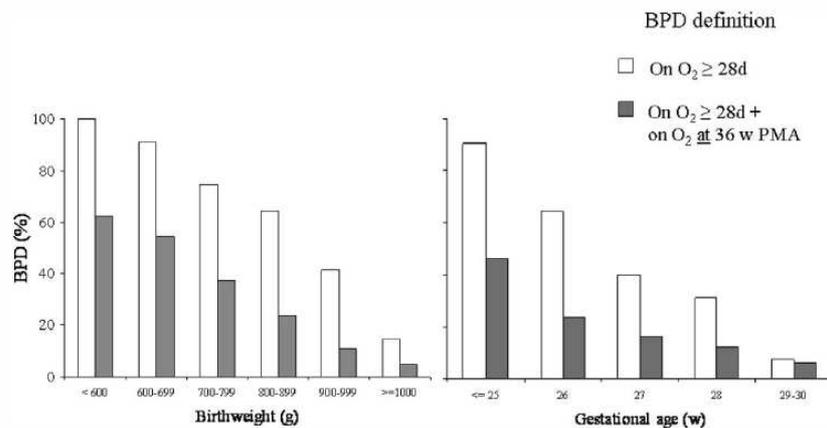


Figure 3 Incidence of BPD by diagnostic criteria across birth weight and gestational age (n = 441 newborns, GA: 23-30 w, years: 2002-2004, alive at 36 w PMA).

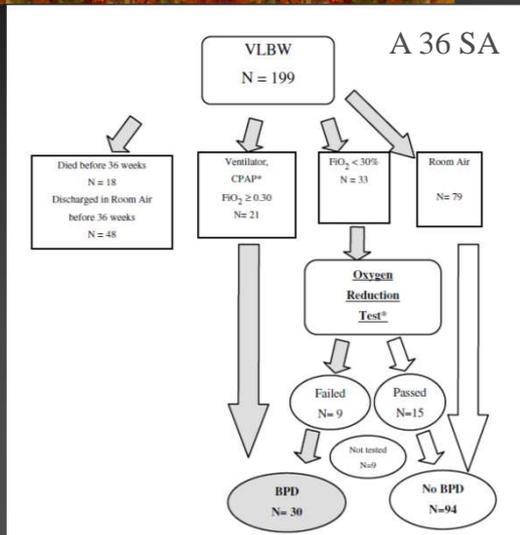
Bancalari. Semin Perinatol 2006

Définition de l'oxygéo-dépendance

■ Évaluation: test de Walsh (*J Perinat* 2003)

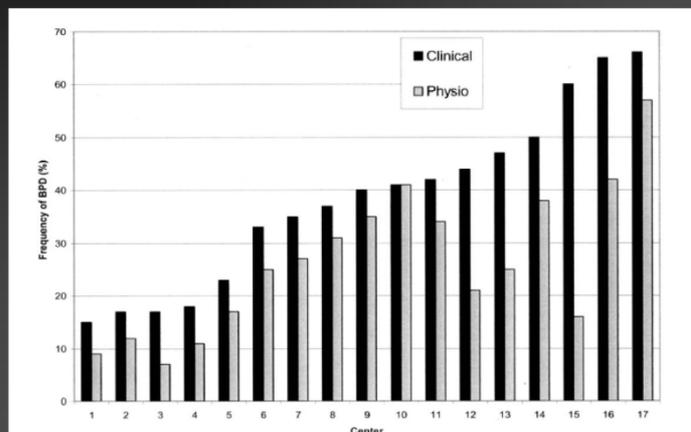
- N'est proposé qu'aux patients sevrés de tout support mécanique et ayant une FiO₂ < 30 %.
- Au moins ½ h après 1 repas
- Le test comporte une réduction de 2 en 2 % de la FiO₂ toutes les 10 minutes
- L'enfant est déclaré non dysplasique s'il maintient une saturation constamment > 88 % en air ambiant pendant 60 minutes.
- Test arrêté si la SaO₂ est < 80 % plus de 1 min et < 87 % plus de 5 min

Définition physiologique de la DBP



Walsh. J Perinatol 2003

Comparaison des 2 définitions

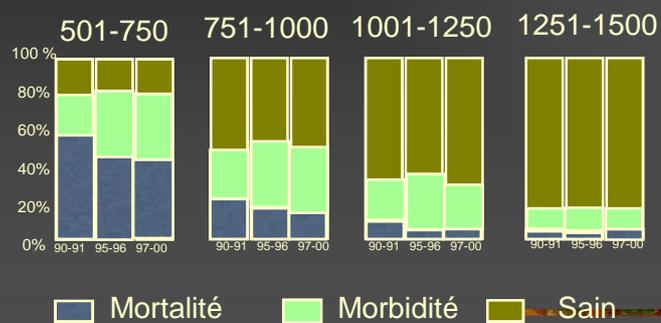


Walsh. Pediatrics 2004

Epidémiologie

Epidémiologie

- Pas de diminution de la fréquence de la DBP, car survie d'enfants plus prémés.
- Changement avec le temps de la mortalité, morbidité, et survie sans problème



Fanaroff. Am J Obstet Gynecol 2007

Epidémiologie

■ Effet de la prématurité

TABLE 2
Morbidity for very low birthweight infants born in the NICHD Neonatal Research Network between Jan. 1, 1997 and Dec. 31, 2002

	Morbidity, % (range)*				
	501-750 g (n = 4046)	751-1000 g (n = 4266)	1001-1250 g (n = 4557)	1251-1500 g (n = 5284)	501-1500 g (n = 18,153)
Respiratory distress syndrome ¹	71 (51-98)	55 (39-75)	37 (22-65)	23 (11-44)	44 (30-60)
Surfactant therapy	88 (67-99)	74 (50-93)	52 (32-75)	32 (17-52)	58 (42-74)
Postnatal steroids	45 (12-64)	25 (7-46)	7 (<1-16)	2 (<1-4)	17 (4-29)
Pneumothorax	13 (1-19)	6 (3-10)	3 (0-6)	2 (<1-4)	5 (1-7)
O ₂ at 28 days	66 (39-90)	37 (15-70)	14 (3-32)	5 (<1-18)	25 (11-41)
Bronchopulmonary dysplasia	46 (25-81)	33 (11-62)	14 (3-46)	6 (2-23)	22 (10-50)
Patent ductus arteriosus	49 (20-83)	38 (11-60)	23 (9-48)	13 (7-33)	29 (13-50)
Indomethacin for PDA	84 (62-98)	81 (56-98)	75 (47-96)	67 (40-88)	79 (53-91)
Surgery for PDA	29 (8-53)	21 (7-53)	10 (2-30)	6 (0-16)	19 (8-35)
Growth failure ²	97 (92-100)	93 (85-100)	87 (74-96)	86 (66-98)	91 (83-98)
Discharged home on O ₂	28 (<1-75)	18 (1-53)	9 (0-36)	4 (0-23)	11 (<1-37)
Sonogram done	96 (91-100)	98 (92-100)	95 (57-100)	85 (37-99)	93 (67-100)
Grade I IVH	10 (5-16)	11 (5-22)	10 (4-24)	11 (5-29)	11 (7-23)
Grade II IVH	7 (2-15)	6 (1-11)	4 (0-16)	2 (0-6)	4 (<1-11)
Grade III IVH	12 (3-19)	9 (4-22)	6 (1-9)	4 (0-9)	7 (3-11)
Grade IV IVH	12 (9-21)	5 (1-10)	3 (0-5)	1 (0-6)	5 (3-8)
Periventricular leukomalacia	4 (0-10)	3 (0-14)	2 (0-5)	1 (0-3)	3 (1-5)
NEC, proven	11 (4-25)	9 (3-18)	5 (3-9)	3 (1-8)	7 (4-11)
Late-onset septicemia	44 (29-58)	30 (16-46)	17 (8-27)	7 (1-15)	22 (12-32)

Fanaroff. Am J Obstet Gynecol 2007

Epidémiologie

- Cohorte MOSAIC, incluant plusieurs centres en Ile de France.
- 4908 prémas < 32 SA

TABLE 3 Crude and Standardized Rates of Neurologic and Respiratory Morbidity, Per 100 Very Preterm Infants Who Survived to Discharge

Country	Region	Total Infants	No. With Missing Data	No. With Diagnosis	Crude Rate Per 100	Standardized Rate ^a	
						Per 100	95% CI
IVH III/IV or cystic PVL							
Belgium	Flanders	461	0	43	9.3	10.0	7.7-12.4
Denmark	Eastern	288	21	7	2.6 ^b	2.6 ^b	0.7-4.5
France	Ile-de-France	733	7	28	3.9 ^b	3.8 ^b	2.4-5.1
Germany	Hesse	551	1	42	7.6	6.8	4.8-6.8
Italy	Lazio	360	4	42	11.8 ^b	12.5 ^b	9.0-16.0
Netherlands	Eastern and Central	307	0	18	5.9	6.1	3.5-8.8
Poland	Wielkopolska and Lubuskie	283	3	44	15.7 ^b	16.7 ^b	12.3-21.2
Portugal	Northern	228	1	18	7.9	8.1	4.6-11.5
United Kingdom	Northern	353	15	26	7.7	6.7	4.1-9.3
United Kingdom	Trent	649	6	39	6.1	6.2	4.4-8.1
All regions		4213	58	307	7.4	—	6.6-8.2
BPD							
Belgium	Flanders	461	0	65	14.1	14.6	11.7-17.5
Denmark	Eastern	288	16	28	10.3 ^b	11.4 ^b	8.1-14.6
France	Ile-de-France	733	17	100	14.0	13.8	11.4-16.2
Germany	Hesse	551	19	100	18.8	15.7	13.0-18.4
Italy	Lazio	360	2	34	9.5 ^b	10.5 ^b	7.6-13.4
Netherlands	Eastern and Central	307	1	34	11.1	11.9	8.4-15.4
Poland	Wielkopolska and Lubuskie	283	34	39	15.7	15.5	11.2-19.8
Portugal	Northern	228	12	26	12.0	12.8	9.0-16.5
United Kingdom	Northern	353	31	81	25.2 ^b	21.8 ^b	17.9-25.7
United Kingdom	Trent	649	2	137	21.2 ^b	21.0 ^b	18.3-23.7
All regions		4213	134	644	15.8	—	14.7-16.9

Zeitlin. Pediatrics 2008

Epidémiologie

Table 2. Multivariate regression analysis of risk factors of BPD in the MOSAIC cohort

	OR	p
GA, weeks		
<26	36.8 (23.8–56.7)	<0.01
26	22.4 (14.8–34.2)	
27	11.5 (7.6–17.3)	
28	7.8 (5.3–11.6)	
29	3.0 (2.0–4.6)	
30	2.2 (1.5–3.6)	
31	1	
Gender		
Male	1.5 (1.2–1.8)	<0.01
Female	1	
Maternal hypertension	1.6 (1.1–2.4)	<0.01
PROM	0.8 (0.7–1.0)	n.s.
SGA (<P10)	4.4 (3.3–6.0)	<0.01
Apgar <7 at 5 min	1.8 (1.4–2.3)	<0.01
IT, Lazio	0.5 (0.3–0.9)	<0.05
DK, Eastern	0.8 (0.5–1.3)	n.s.
PO, Northern	0.8 (0.5–1.3)	n.s.
PL, Wielko./Lubuskie	0.9 (0.6–1.4)	n.s.
BL, Flanders	0.9 (0.6–1.4)	n.s.
FR, Ile-de-France	1	–
NL, Eastern & Central	1.0 (0.7–1.6)	n.s.
GE, Hesse	1.1 (0.8–1.6)	n.s.
UK, Trent	1.9 (1.4–2.7)	<0.01
UK, Northern	1.9 (1.3–3.0)	<0.01

- Cohorte MOSAIC, incluant plusieurs centres en Ile de France.
- 4908 prématurés < 32 SA
- Facteurs de risque de DBP
 - Prématurité
 - Sexe masculin
 - HTA maternelle
 - RCIU
 - Apgar à 5 min

Gortner. Neonatology 2011

Taux de complications respiratoires stables chez les prématurissimes

Variable	1991–1992 (N=225)	1997 (N=151)	2005 (N=170)
Perinatal characteristic			
Antenatal glucocorticoids — no. (%)	160 (71)	134 (89)	145 (85)†
Multiple pregnancy — no. (%)	73 (32)	30 (20)	37 (22)†
Gestational age — wk completed	25.9±1.1	25.6±1.2	25.8±1.2
Birth weight — g	891±176	824±177	867±195‡
Male — no. (%)	113 (50)	82 (54)	86 (51)
Birth-weight z score	-0.26±0.88	-0.53±0.83	-0.33±0.86‡
Exogenous surfactant — no. (%)	97 (43)	127 (84)	148 (87)†
Postnatal glucocorticoids — no. (%)	91 (40)	70 (46)	39 (23)‡
Duration of assisted ventilation or oxygen therapy — days			
Assisted ventilation			
Median	30	48	44†
Endotracheal ventilation			
Median	21	19	10
Nasal CPAP			
Median	5	24	31.5‡
Supplemental oxygen			
Median	42.5	45	53.5
Oxygen dependence at 36 wk — no. (%)	104 (46)	65 (43)	96 (56)‡

Doyle. NEJM 2017

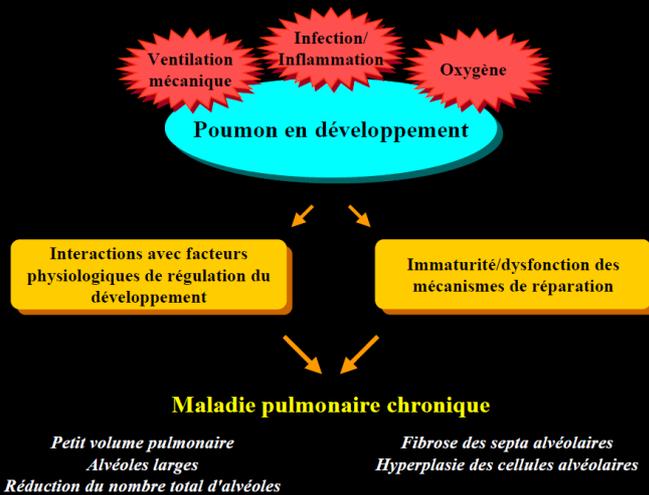
Prédiction de la DBP

- Chez des prématurissimes (23-30 SA)
 - 3636 nnés.
 - DBP définie à 36 SA suivant les critères actuels prenant en compte la def physiologique
 - 6 variables associés à la survenue d'une DBP
 - AG, PN, race et ethnicité, sexe, niveau d'assistance respiratoire, FiO2
 - Définition de scores applicables à J1, J3, J7, J14, J28
 - Site: <https://neonatal.rti.org/>
 - Prédiction > 0.8

Laughton AJRCCM 2011

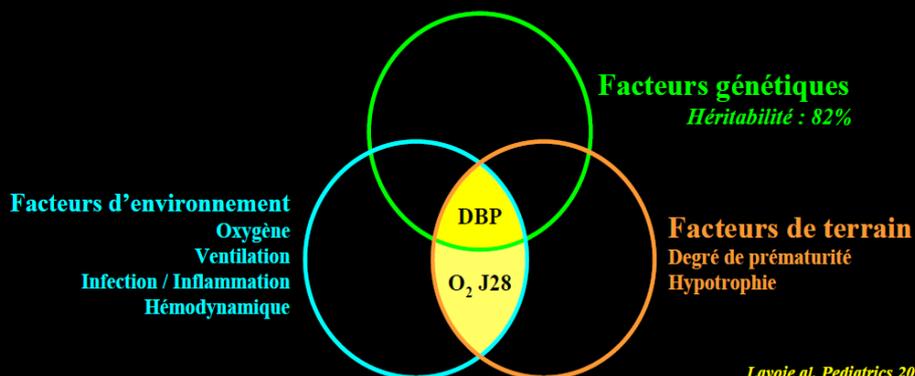
Facteurs de risque en néonatalogie

Facteurs de risques



D'après Delacourt C.

Facteurs de risques



Lavoie al. Pediatrics 2008

D'après Delacourt C.

Fragilité du poumon immature

- Immaturité jonctions cellulaires
- Déficit qualitatif ou quantitatif en surfactant
- Taux bas des systèmes anti-oxydants
- Déséquilibre protéase-antiprotéase
- Concentration faible en facteurs de différenciation
- Concentration faible en facteur de régénération

Rôle de l'infection/inflammation

- **Chorio-amnionite**
 - Concentration élevée dans le liquide amniotique
 - IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF alpha
 - Deux conséquences
 - Déclenchement de l'accouchement
 - Réaction inflammatoire foetale
 - Risque accru
 - DBP
 - Leucomalacie périventriculaire
- **Syndrome inflammatoire foetal**
 - Afflux de polynucléaires neutrophiles
 - Présence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1,6,8...)
 - Taux élevé de leucotriènes et PG
 - Augmentation expression molécules d'adhésion
 - Intervention de facteurs de croissance (TGFB, GM-CSF...)
 - Rôle de facteurs chimiotactiques (MIP1-alpha, MCP-1)

Rôle de l'infection/inflammation

■ Bio-traumatisme:

- Rôle délétère de l'oxygène, de la ventilation mécanique et du volo-traumatisme (canal artériel)
- Sécrétion d'interleukines pro-inflammatoires
- Déséquilibre de la balance oxydant/anti-oxydant

Facteurs de risque génétiques

- Concordance de la DBP chez les jumeaux homoZ > diZ (*Bandhari. Pediatrics 2006, Lavoie. Pediatrics 2008*).
- Héritabilité estimée > 50 %
- Associations démontrées avec PMP de gènes candidats, pas toujours répliquées:
 - TNF α
 - Protéine du surfactant SP-B
 - Facteur de croissance vasculaire: VEGF
 - ...

Facteurs de risque génétiques (pas à jour)

- Associations à large échelle (sans hypothèse à priori):
 - Signal sur une métallo-protéase: MMP16 (Hadchouel. PloS One 2008).
 - Variant fonctionnel, exprimé dans les bronches fœtales
 - ARNm associé au développement pulmonaire
 - Signal sur SPOCK2 (Hadchouel. AJRCCM 2011)
 - ARNm exprimé pendant la phase d'alvéolisation
 - Expression augmentée sous O₂

Prévention et prise en charge en néonatalogie

En anténatal

- Prévenir la prématurité
- Améliorer le traitement des M.A.P
- Traitement AB des chorio-amniotites
- Utilisation des corticoïdes
 - Bétaméthasone > Dexaméthasone
 - Pas d'intérêt des doses multiples

En salle de naissance

- Utilisation d'un mélangeur air-oxygène
- Diminution rapide FiO₂
- Limiter la pression d'inspiration
- Utilisation de dispositif type NEOPUFF®
- CPAP
- Administration précoce de surfactant
- Administration de budésonide avec le surfactant?

Dans la première semaine de vie

- **Supplémentation en oxygène:**
 - Viser une SAO₂ < 95 % I A
- **Stratégie ventilatoire**
 - Éviter si possible intubation I A
 - Administration précoce surfactant I A
 - Temps inspiratoire court (0.24-0.45 s) I A
 - FR rapide (40-60/mn) I A
 - PIP basse (14-20 cm H₂O) III B
 - PEEP basse (4-6 cm H₂O) III B
 - Volume courant (4 à 6 ml/kg) III B
 - Extubation rapide ou relais CPAP II B
 - pH cible : 7,25-7,35 I A
 - PO₂ cible: 40-60 mm Hg III B
 - PCO₂ cible : 45-55 mm Hg III B
 - HFO en remplacement VC si échec I C

Bandhari. Pediatrics 2009

Dans la première semaine de vie

- **Sur le plan nutritionnel**
 - Utilisation de caféine: améliore les chances d'extubation IA
 - Vitamine A 5000 U 3F/S IA
 - Apport liquidien Restriction hydrique II-2 B
 - Nutrition Apport énergétique correct I B
- **Sur le plan respiratoire**
 - Intérêt du budésonide instauré dans la première semaine de vie?
(Bassler, NEJM 2015)

Bandhari. Pediatrics 2009

Dans la phase précoce de J7 à 36 SA

- Supplémentation en oxygène:
 - viser une Sat O₂ < 95 % I A
- Support ventilatoire
 - Si possible CPAP nasale I A
 - pH cible entre 7,25 et 7,35 III B
 - PaO₂ cible entre 50 et 70 mm Hg III B
 - PaCO₂ cible entre 50 et 60 mm Hg III B
- Caféine évite les pauses respiratoires I A
- Corticoïdes: facilite le sevrage ventilatoire I A
- Corticoïdes inhalés inefficaces Cochrane 2017
- Diurétiques: furosémide, thiazidique spirono I B
- Nutrition: apport énergétique suffisant I B

Bandhari. Pediatrics 2009

Cibles pour l'oxygénothérapie

- 4 études bien faites
 - Tin et coll (*Arch Dis Child Fetal Ped* 2001): comparaison de différents centres avec différentes cibles de SpO₂
 - STOP-ROP (*Pediatrics* 2000): randomisation de 2 niveaux de SpO₂ cible en cas de rétinopathie débutante
 - BOOST (*NEJM* 2003): randomisation aveugle de 2 niveaux de SpO₂ cibles
 - SUPPORT (*Carlo, NEJM* 2010): randomisation aveugle de 2 niveaux de SpO₂
- Résultats concordants:
 - Cible de SpO₂ entre 92 et 95 %
 - Cibles plus hautes: atteinte respiratoire plus sévère
 - Cibles plus basses: augmentation du risque de DC



Prévention et prise en charge après la néonatalogie

Critères de sortie

- Croissance normale
- Homéostasie thermique
- Alimentation:
 - en tétées complètes sans problème au cours de la prise des tétées
 - \pm AEN
- Stables: pas d'apnée ou de désaturation ou de bradycardie depuis au moins 5 jours (ou plus).
- Evaluation des conditions socio-familiales, éducation parentale
- Equipement à domicile: assistance respiratoire et éventuellement nutritionnelle
- Education de la famille
- Organisation du suivi

Prise en charge respiratoire

- Dans la cadre du réseau Naître et Devenir
- Rythme du suivi respiratoire spécialisé
 - 2 premières années
 - Toutes les 6 semaines pour les enfants sous O2
 - Toutes les 12 semaines ensuite
 - Variable suivant la gravité de l'atteinte
 - Bilan approfondi à 4-5 ans, puis à 7-8 ans
- CS de DBP au CHU de Grenoble
 - Mixte néonatalogiste (PA puis CE)- pneumopédiatre (IP)
 - Mensuelles
 - DBP moyennes et sévères

Clinique

- Symptômes:
 - 50 % dans la 1ère année, 36 % dans la 2^{ème}, associé
 - à la sévérité de la DBP
 - à l'existence d'une HRB chez les parents
 - à une exposition au tabagisme passif
 - au mode de garde en collectivité
 - Polypnée, gêne respiratoire, Tirage
 - Prise alimentaire
 - Toux, encombrement
 - Sifflements
 - Aggravés par les infections des VAS

Clinique

■ Evènements

- Malaises graves
- RGO
- Trachéomalacie, sténoses bronchiques et trachéales
- Difficultés nutritionnelles

Clinique

■ Hospitalisations

- 36 à 50 % dans la première année pour les <32 SA (X 10 p/r à des enf à terme)
- DBP: risque X 2
- Atteinte des VAI: 65 % des admissions
- VRS: 15-30 %

Infections à VRS

- **Infection respiratoire à VRS**
 - rhinite, bronchiolite
 - Infection fréquente, le plus souvent bénigne.
 - non immunisante
- **Facteurs de risque**
 - tabagisme passif
 - niveau socio-économique, famille monoparentale
 - fratrie
 - naissance entre septembre et novembre
 - prématurité
 - maladies sous jacentes

Formes graves d'infection à VRS

- **Critères: H, VA, décès**
- **Populations à risque:**
 - Nourrissons < 3 mois
 - enfants porteurs de pathologies sous jacentes:
 - taux estimé d'hospitalisation pour infection à VRS: pour 1000 enf. avant 1 an (*Boyce et al J Pediatr 2000*):
 - 30 si pas de facteurs de risque
 - 57 si 33-36 SA, 62 si 29-32 SA, 70 si ≤ 28 SA, 388 si maladie pulmonaire chronique (CLD)
 - 92 si cardiopathie congénitale

Etudes	N	Conditions	Hospitalisations pour VRS (%)	USI	VA
Impact-RSV (placébo) USA/GB (1999)	500	Enfants inclus	10,6	3	0,2
		AG < 36	8,1		
		CLD	12,8		
Joffé USA (1999)	1751	AG < 36 sem	3,2		
		AG < 32 sem	7,3		
		AG 33-36 sem	1,8		
		AG 29-32 sem	6,2		
		AG 23-28 sem	11,1		
CLD	14,5				
Clarke GB (2000)	656	AG < 36 sem	6,2 (VRS ?)		
		CLD + O2	15,3 (VRS ?)		
Thomas GB (2000)	99	AG < 32 sem	4,0		
		AG 29-32 pas CLD	0		
		CLD arrêt récent O2	7,0		
		CLD + O2	14,0		
Greenough GB (2001)	235	AG < 32 sem + CLD	19	4,7	
Jacquemot France (2002)	455	AG < 36 sem	2,4		
		AG entre 29 et 32 sem	4,3		
		sem	3		
		AG < 29 sem			

En France: PrimVèReS

- Cohorte de 3636 (dont 2813 analysables) prématurés
 - < 33 sem,
 - nés entre 1er avril et 31 décembre 2000,
- DBP: 24 % à J28, 9 % à 36 sem
- Taux d'hospitalisation pour infections à VRS: 7 %
- facteurs de risque:
 - Mère vivant seule
 - RCIU
 - Age gestationnel < 31 S

Clinique

- **Examen clinique**
 - CSP
 - Déformation thoracique
 - Fréquence respiratoire, tirage
 - Sibilants, crépitants
 - SpO₂ transcutanée à chaque CS:
 - mesurée sous O₂ éventuellement
 - et après 5 minutes d'arrêt de l'O₂

Surveillance

- **Hématose:**
 - SpO₂:
 - mesure ponctuelle à l'éveil à chaque CS
 - Enregistrements prolongés de plusieurs heures, incluant temps de sommeil et d'alimentation avec et pas O₂, à domicile
 - Oxymètre à domicile pour les plus graves
 - Objectifs: SpO₂ entre 92 et 95 %
 - Rythme:
 - toutes les 2 à 4 semaines chez les enfants sous O₂
 - Ponctuellement chez les enfants en AA, si ralentissement vitesse de CSP
 - PCO₂
 - Gaz veineux ou TcPCO₂

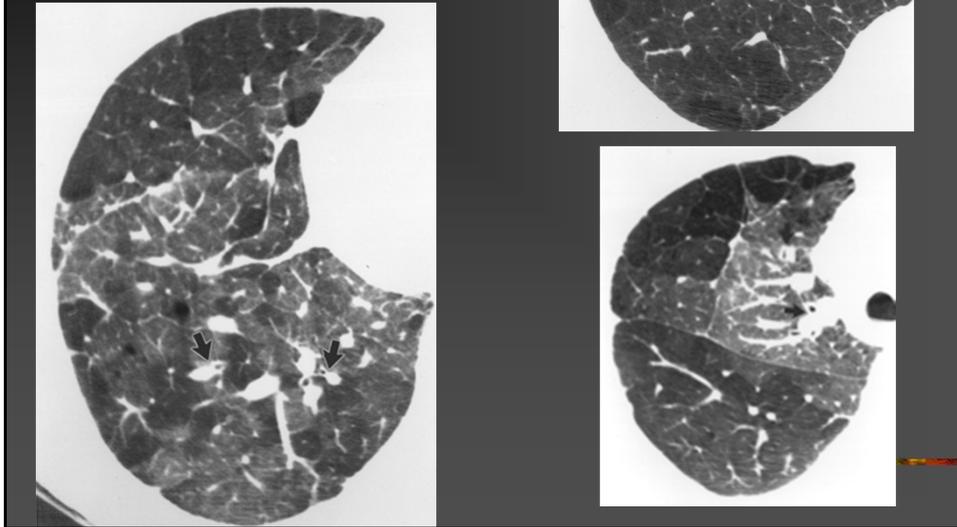
Surveillance

- **Echographie cardiaque**
 - Toutes les 4 semaines chez les enfants ayant une HTAP ou des anomalies cardiaques à la sortie
- **Radiographie pulmonaire**
 - Peu intéressant pour la surveillance
 - Un cliché au début
 - Puis en cas de complication respiratoire
 - Lésions d'infiltration interstitielle ± atélectasie ± opacités parenchymateuses
 - S'améliore avec l'âge
 - Non sensible pour évaluer les séquelles

Surveillance

- **TDM thoracique**
 - Lésions résiduelles
 - À 4-5 ans, puis éventuellement à 7-8 ans si lésions significatives
 - Présentes à différents degrés chez 90 % des enfants avec DBP
 - Association:
 - Lésions de fibrose/distorsion
 - Atélectasies linéaires
 - Opacités sous pleurales triangulaires
 - Zones emphysémateuses
 - Eventuellement bulleuses,
 - mieux visibles en exp: mosaïque

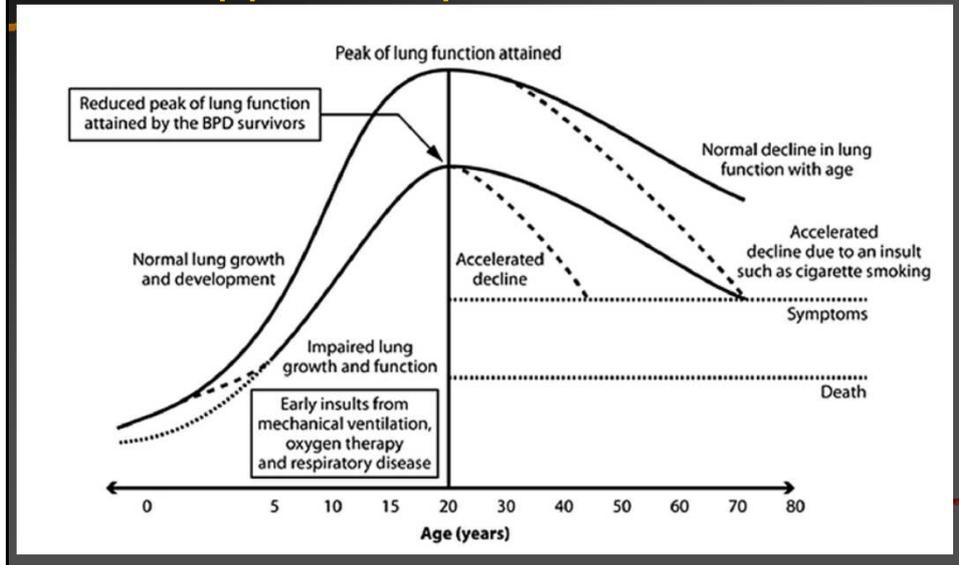
TDM thoracique



Intérêt TDM + précoce?

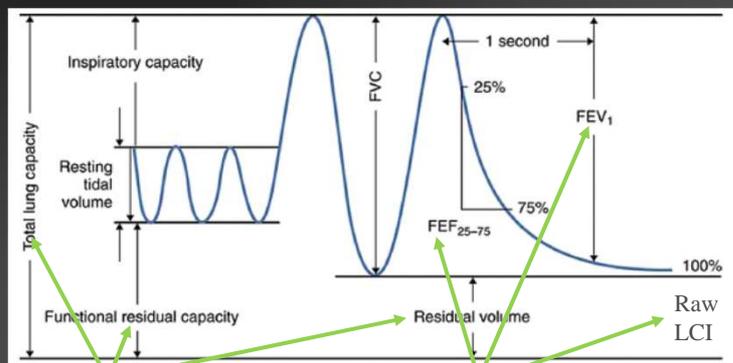
- **Evaluation avant 2 ans**
 - **Score TDM > EFR pour différencier les enfants porteurs d'une CLD par rapport aux enfants contrôle** (*Sarría et al. ERJ 2011*)
 - **Corrélation de la présence des opacités en bande et épaissements sous pleuraux avec durée d'oxygénothérapie et la valeur de la CRF** (*Mahut. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2007*)

Développement pulmonaire



Exploration fonctionnelle respiratoire

■ Mesures des volumes et débits



■ Volumes:

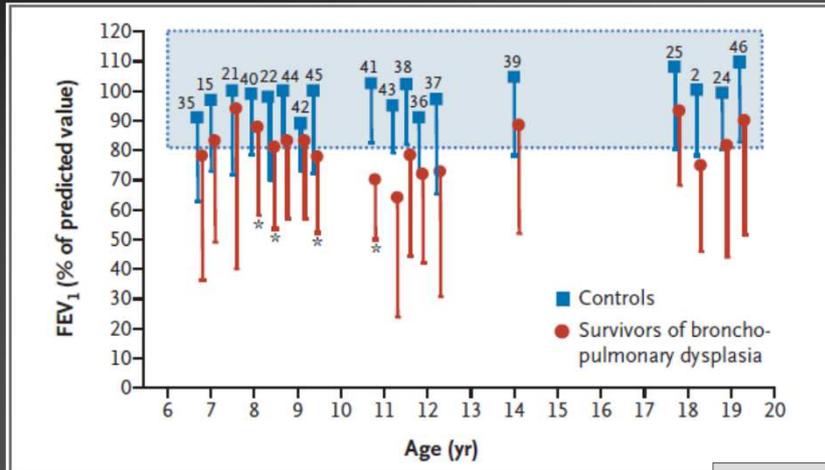
- distension thoracique
- syndrome restrictif

■ Débits

- syndrome obstructif

Exploration fonctionnelle respiratoire

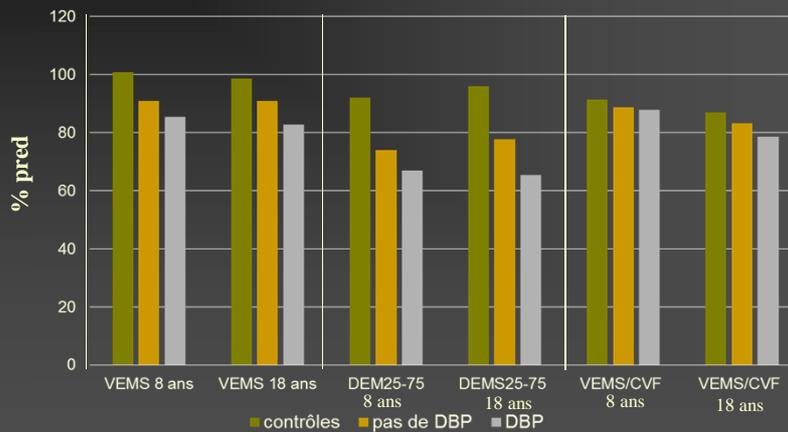
Mesures des débits



Baraldi. NEJM 2007

Exploration fonctionnelle respiratoire

Evolution de la spirométrie entre 8 et 18 ans



Différence entre les groupes à 8 et 18 ans
 Détérioration entre 8 et 18 ans, surtout pour le groupe BPD

Doyle. Thorax 2017

Exploration fonctionnelle respiratoire

■ En fonction des cohortes

Variable	1991-1992 (N=183)	1997 (N=112)	2005 (N=123)
FEV ₁			
Percent of predicted value	87.9±13.4	92.0±15.7	85.4±14.4†
FVC			
Percent of predicted value	89.6±14.9	94.4±14.9	91.0±14.2
FEV ₁ :FVC			
Percent of predicted value	98.3±10.0	96.8±10.1	93.4±9.2‡
FEF _{25-75%}			
Percent of predicted value	69.2±21.6	72.2±21.9	72.3±23.4

Doyle. NEJM 2017

Pas d'amélioration des fonctions respiratoires malgré les modifications de la prise en charge néonatale

Prise en charge respiratoire

■ Mesures générales

- Mode de garde individuelle ++
- Éviction tabagisme passif
- Éducation des parents pour détecter une exacerbation
- Traitement RGO

Oxygénothérapie

■ Bénéfices démontrés

- Survie?
- État nutritionnel
- Résistances vasculaires pulmonaires/HTAP
- Prévention des malaises graves
- Qualité du sommeil
- Développement neurologique?

Oxygénothérapie

■ Objectifs

- SpO₂ comprise entre 92 et 95 %
- Lunettes nasales pour nné
- Débit d'O₂ souvent faible 0,1 à 0,3 l/min
- 24 h/24 au début

■ Sources d'O₂

- gazeux: bouteilles 3 m³ ou extracteur
- + déambulation: bouteille 0,3 m³
- exceptionnellement liquide

Oxygénothérapie

■ Sevrage

- Surveillance sur enregistrements SpO₂ avec et pas O₂ à domicile
- sevrage progressif à l'éveil, puis pendant sommeil
- Désappareillage au bout de 2 mois si enregistrement bon et CSP OK

Traitement inhalé

■ Dispositifs

- Chambre d'inhalation
- Rarement nébulisation humide

■ Bronchodilatateurs: béta2 mimétiques

- Efficaces chez certains enfants
- Attention à la tolérance:
 - Aggravation de l'obstruction bronchique
 - Aggravation de l'hypoxémie
- Seulement au moment des symptômes

■ Corticoïdes inhalés

- Efficace à la période néonatale, mais moins que les CO
- Efficacité dans la DBP symptomatique?
- Utilisation par assimilation à l'asthme du NRS
 - Fluticasone: 100-125 µg x 2 /j

Prophylaxie de l'infection à VRS

Palivizumab:

- Ac monoclonal anti VRS d'origine murine humanisé
- Fixation sur la glycoprotéine de fusion F
- Efficacité in vitro sur les sous types A et B
- Protection de l'infection à VRS dans des modèles murins, corrélée aux taux d'Ac neutralisants transmis
- plus efficace que les gammaglobulines hyperimmunes

Étude IMpact-RSV

Pediatrics 98; 102: 531-7

- Palivizumab (1002 prémats) vs placebo (500)

	Placebo	Palivizumab	Réduction Relative Absolue	
Hospitalisation pour VRS				
Préma simple	10,8 %	4,8 %	55 %	5,8 %
BPD	12,8 %	7,9 %	39 %	5,1 %
Hospitalisation non VRS	14 %	13 %		
USIP	3 %	1,3 %		
DC	0	2		

Rapport coût-bénéfice du Synagis chez les prématurés

■ À partir de l'étude Impact

- 100 000 \$ par hospitalisation prévenue
- nombre d'enfants à traiter pour éviter une hospitalisation: 16

■ A partir d'autres études : Joffé Pediatrics 99

AG	BPD	Sortie	Coût/hosp prévenue	N nécessaires à traiter
23-32	oui	sept-nov	12000	7,4
		déc-août	39000	17
	non	sept-nov	56000	23
		déc-août	160000	59
33-36	oui	sept-nov	38000	17
		déc-août	110000	41
	non	sept-nov	150000	57
		déc-août	420000	152

Indications du Synagis® proposées au CHU Grenoble pour la saison 2017-2018

Ont évolué avec le temps

- Prémás nés < 30 SA et/ou ayant un PN≤1000g et nés à partir du 1^{er} janvier de l'année en cours.
- Prémás nés entre 30 et 31 SA + 6 jours, de moins de 6 mois au début de la période épidémique et ayant au moins un de ces facteurs de risque :
 - Détresse respiratoire néonatale traitée par Surfactant
 - CPAP pendant plus de 7 jours
 - DBP définie par une oxygénodépendance à J28
 - Exposition au tabagisme
 - Fratrie
 - Enfant gardé en collectivité
- Autres indications :
 - Enfants de moins de 2 ans au début de la période épidémique et présentant :
 - une DBP sous O2 à domicile ou O2 arrêté depuis moins de 3 mois
 - ou une DBP symptomatique malgré un traitement de fond bien conduit (bronchites récidivantes, obstruction bronchique)
 - le jumeau même non dysplasique si l'autre est traité

Le palivizumab en pratique

- Prescription et délivrance hospitalières
- injections peuvent être faites par les médecins traitants
- 15 mg / kg en IM tous les mois pendant 5 mois
- Ampoules de 50 et 100 mg,
 - à faire éventuellement en 2 fois,
 - Sous EMLA + antalgiques
- Protection optimale à la deuxième injection

Vaccination anti-grippale

- Vaccination de l'entourage avant 6 mois
- Après 6 mois et avant 3 ans
 - Primo-vaccination: 2 injections d'1/2 dose à 3 semaine d'intervalle
 - Puis 1/2 dose les années suivantes
- Après 3 ans: 1 injection dose entière