



Ces ex-prématurés qui deviennent adultes ...

Dr WANIN Stéphanie
UF de pneumologie
Hôpital Robert Debré



Conflits d'intérêts



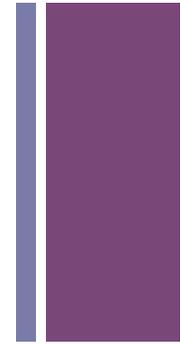
- Participation à des congrès : laboratoires : Novartis, ALK, Stallergènes, GSK, Mead Johnson
- Présentations : laboratoires : Novartis, Phadia

+ Définition de la prématurité

- **Définition** : prématurité = naissance avant 37 SA
 - Différents stades : prématurité moyenne = entre 32 et 37 SA
grande prématurité = entre 28 et 32 SA
extrême prématurité = avant 28 SA
- **La viabilité** du fœtus, qui correspond à l'aptitude à vivre hors du sein maternel est actuellement fixée à 22 SA par l'OMS, et pour un poids > 500 grammes.
 - En réalité, il n'y a quasiment pas de survivants à 22 SA (< 10% à 23 SA) et 10% à 24 SA.
 - À 5 mois (24 SA), le fœtus pèse en moyenne 680 grammes et mesure 33cms et à 28 SA (6 mois), il pèse 1200 grammes et mesure 38cms.



Epidémiologie



- En Europe, le nombre de naissances prématurées est estimé à 500 000 par an (soit environ 7 % des naissances)
- En France, la proportion de naissances avant terme varie entre 6 et 8 % selon les études. Les grands prématurés représentent environ 1,6 % des naissances, soit 10 000 enfants par an.



+ Pathologies aiguës du prématuré

Trouble de la régulation thermique :

Immaturité cutanée → Risque d'hypothermie
Risque de déshydratation

Immaturité digestive :

Troubles de la succion déglutition
Entérocolite ulcéro-nécrosante
Retard de croissance post-natal
Carence vitaminique
RGO

Troubles métaboliques :

Hyperglycémie
Hypocalcémie
Ictère
Anémie ferriprive

Immaturité rénale :

Tubulopathie du prématuré
Insuffisance rénale iatrogénique



Immaturité respiratoire :

Maladie des membranes hyalines
(insuffisance de surfactant)
Apnées centrales
Hémorragie intra-alvéolaire
pneumothorax

Immaturité cardio :

Persistance du canal artériel
Hypotension du prématuré

Immaturité neurologique :

Hémorragie intra-ventriculaire et intra-cérébrale
Anoxie cérébrale
convulsions



Immaturité neuro-sensorielle :

Oculaire
Audition : agression ou toxique

Immaturité immunitaire

Infections :

Infection materno-fœtale
CMV
Infections nosocomiales

Pathologies chroniques du prématuré

Séquelles cutanées :

Cicatrices : escarres
Cathéters
Cicatrices de chirurgie : ECUN, Canal artériel

Séquelles digestive et nutritionnelle :

Troubles de l'oralité
Grêle court/ nutrition parentérale
Retard de croissance post-natal
Carence vitaminique
Alimentation entérale (gastrostomie)
RGO

Anomalies métaboliques :

Risque plus élevé d'insulino-résistance



séquelles rénales :

Insuffisance rénale iatrogénique

Séquelles respiratoires :

Insuffisance respiratoire chronique
Dysplasie broncho-pulmonaire
Trachéotomie/ O₂
Hyperréactivité bronchique
HTAP

Séquelles neurologiques :

Paralysie cérébrale
Leucomalacie périventriculaire
Retard de développement
Dilatation ventriculaire
Hémiplégie
Retard de langage
Hyperactivité
Retard scolaire
épilepsie



Séquelles neuro-sensorielles :

Rétinopathie du prématuré : prothèse oculaire, laser
cécité
Audition : hypoacousie appareillage, surdité

Infections :

Infections virales hospitalisées
(VRS, grippe ...)

Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study

Lancet 2008; 371: 813-20

Béatrice Larroque, Pierre-Yves Ancel, Stéphane Marret, Laetitia Marchand, Monique André, Catherine Arnaud, Véronique Pierrat, Jean-Christophe Rozé, Jean Messer, Gérard Thiriez, Antoine Burguet, Jean-Charles Picaud, Gérard Bréart, Monique Kaminski, for the EPIPAGE Study group*

	Cerebral palsy	Visual deficiency*	Hearing deficiency†	MPC	MPC <85‡	MPC <70
Completed weeks' gestation						
24-25§	11/60 (18%)	5/54 (9%)	1/58 (2%)	88.1 (15.8)	21/48 (44%)	6/48 (13%)
26	13/72 (18%)	6/60 (10%)	1/71 (1%)	89.0 (19.6)	21/57 (37%)	12/57 (21%)
27	16/136 (12%)	6/128 (5%)	0/132	91.3 (19.4)	44/118(37%)	22/118 (19%)
28	24/178 (13%)	4/165 (2%)	2/174 (1%)	90.1 (20.8)	55/150(37%)	31/150 (21%)
29	23/189 (12%)	6/178 (3%)	1/185 (1%)	93.9 (18.2)	57/167(34%)	17/167 (10%)
30	18/288 (6%)	2/280 (1%)	1/285 (<1%)	93.9 (19.2)	89/252(35%)	25/252 (10%)
31	33/379 (9%)	8/348 (2%)	1/376 (<1%)	93.0 (18.4)	106/319(33%)	34/319 (11%)
32	21/510 (4%)	9/484 (2%)	1/503 (<1%)	96.8 (19.6)	110/423(26%)	35/423 (8%)
39-40	0/395	1/389 (<1%)	0/388	106.4 (17.8)	37/320 (12%)	11/320 (3%)
Sex¶						
Male	97/935 (10%)	27/868 (3%)	1/915 (<1%)	93.3 (19.4)	260/786(33%)	102/786 (13%)
Female	62/877 (7%)	19/829 (2%)	7/869 (1%)	94.3 (19.1)	243/748(32%)	80/748 (10%)
p value	0.01	0.51	0.03	0.31	0.67	0.14
Type of pregnancy¶¶						
Single	117/1248 (9%)	36/1163 (3%)	6/1226 (1%)	93.7 (19.7)	342/1058(32%)	130/1058 (12%)
Multiple	42/564 (7%)	10/534 (2%)	2/558 (<1%)	93.7 (18.3)	161/476(34%)	52/476 (11%)
p value	0.22	0.10	0.68	0.94	0.53	0.35

Data are n/N (weighted %) or weighted mean (SD). MPC=mental processing composite. *Less than 3/10 for one or both eyes. †For one or both ears. ‡Percentage with MPC score below 85, including those below 70. §Ten children at 24 weeks. ¶In children born very preterm.

Table 3: Neurodevelopmental outcome by week of gestational age, sex, and type of pregnancy

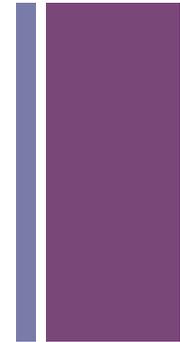


Séquelles respiratoires

- Poumon du prématuré immature
 - Vulnérabilité liée aux lésions secondaires à diverses agressions post-natales : ventilation, oxygène, infections...
 - Amélioration de la Prise En Charge :
 - Diminution des agressions subies (modes ventilatoires, surfactant exogène, cible de SaO₂, canules de ventilation à haut débit...)
 - – Survie des prématurés de plus en plus immatures
- modification des séquelles



Haut risque de séquelle respiratoire



- 2 conséquences principales sur l'avenir respiratoire :
 - – À court et moyen terme :
 - oxygéo-dépendance prolongée
 - hospitalisation prolongée
 - sortie sous O₂/VNI
 - – Moyen et long terme :
 - risque accru de symptomatologie respiratoire

- Conséquences extra respiratoires
 - Croissance
 - Développement neurologique

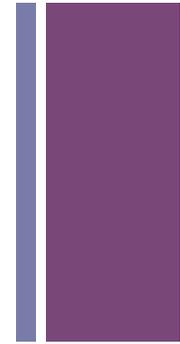
- Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)= séquelle respiratoire la plus caractérisée

+ Définition de la dysplasie broncho-pulmonaire

Age gestationnel	< 32 SA	> 32 SA
Période d'évaluation finale	36 SA ou retour à domicile	56 jours post-natal ou retour au domicile
Supplémentation en O2 pendant > 28j et :		
DBP légère	Air ambiant	
DBP modérée	Supplémentation O2 nécessaire avec FiO2 < 30%	
DBP sévère	Supplémentation O2 nécessaire avec FiO2 ≥ 30% et/ou ventilation en pression positive	



Fréquence

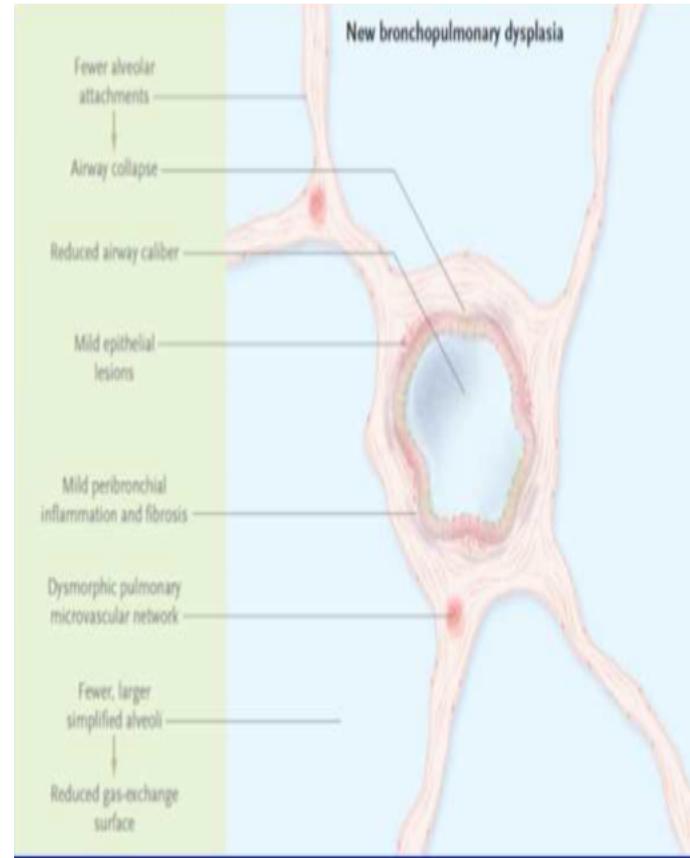
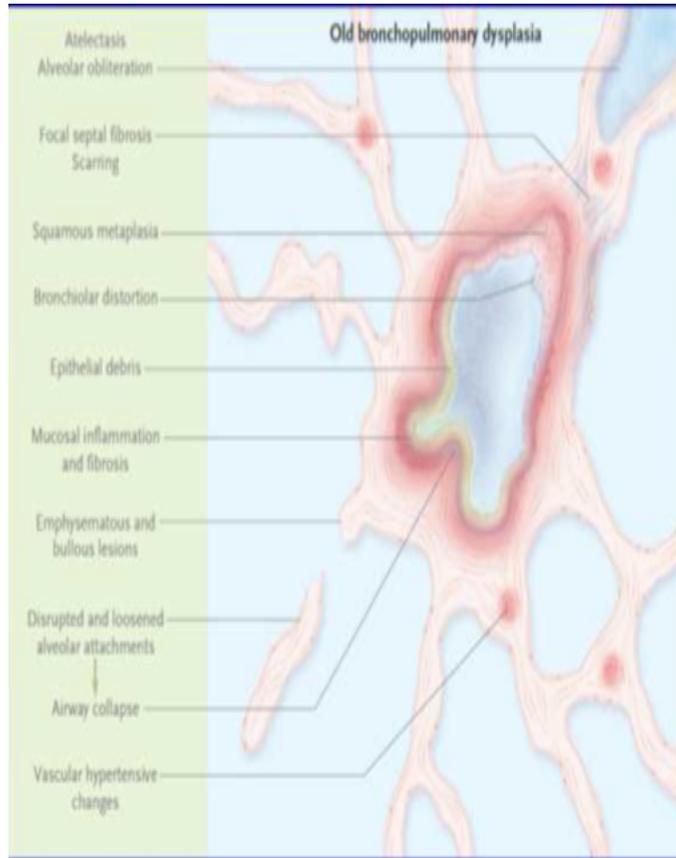


- Taux moyen de DBP à 36 SA en Europe = 15,8% (10,8 à 24,8% en fonction des pays)
- Taux moyen en Ile de France 14,3%



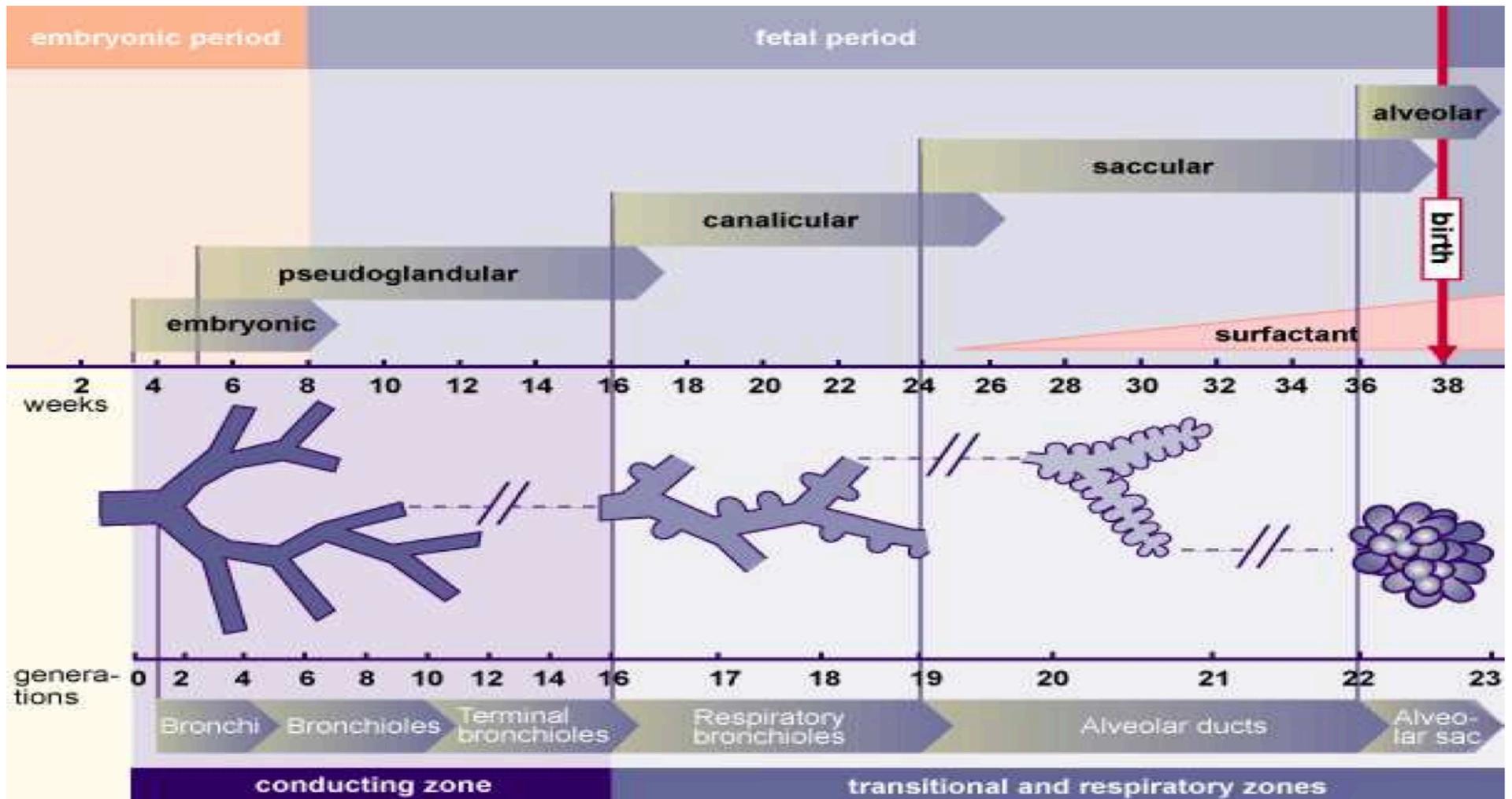
+ Physiopathologie en évolution

Baraldi NEJM 2007



Remodelage bronchique
Fibrose pulmonaire
Lésions vasculaires hypertensives
Emphysème

Défaut d'alvéolisation
Défaut de microvascularisation
Moins de lésions bronchiques



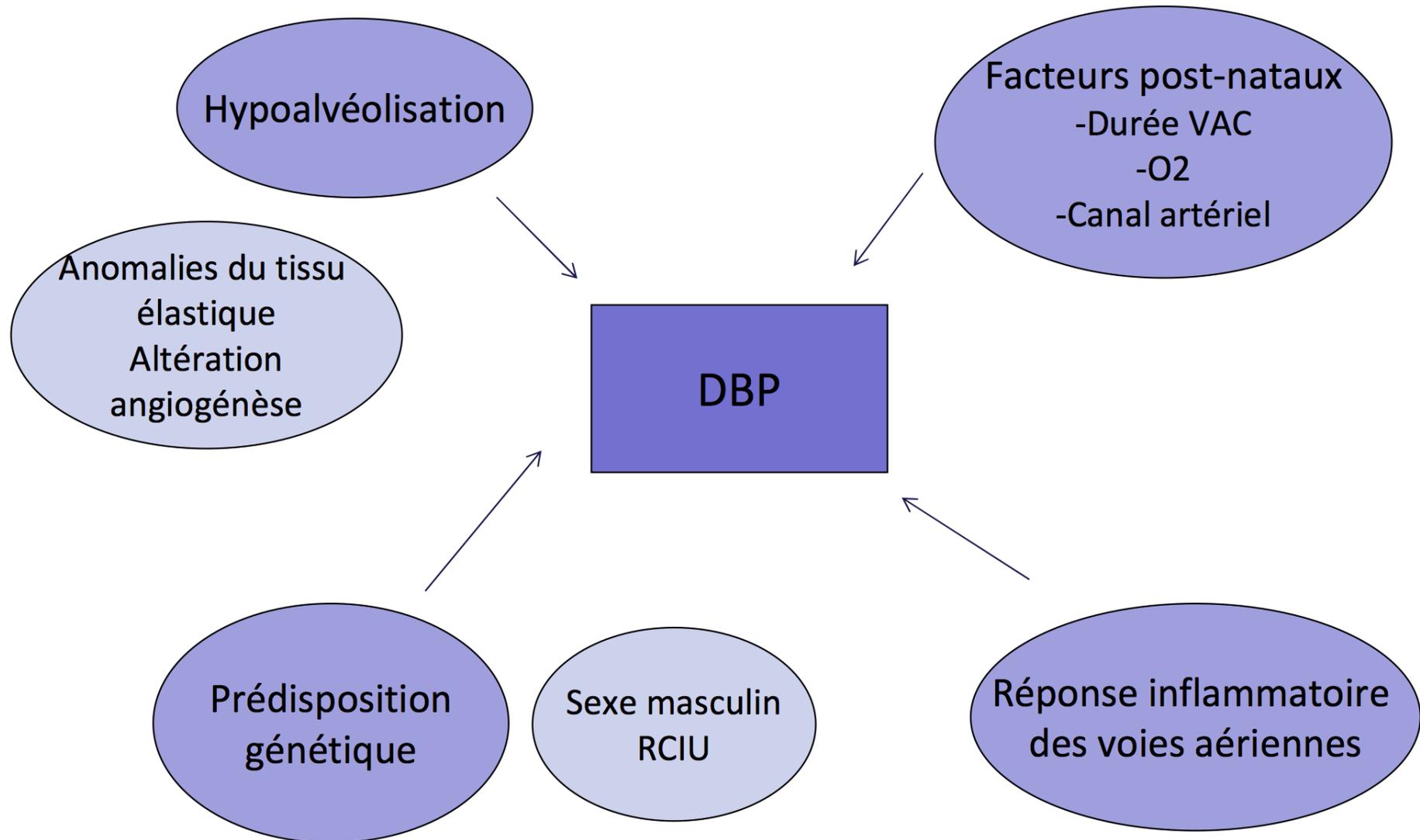
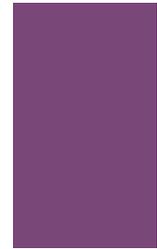
Anomalie du
développement
alvéolaire

Lésions structurelles

À partir de 38 SA jusqu'à 3 ans = alvéolisation + maturation micro-vasculaire
Puis = alvéolisation tardive ?



Conséquence d'agressions



Variable	Gestational age at birth (weeks)		
	≤27	28–31 ^{6/7}	All
<i>N</i> (%)	683 (79)	184 (21)	867
<i>Gestational age at birth (weeks)</i>			
Mean ± s.d.	25.0 ± 1.3	29.2 ± 1.1	25.9 ± 2.1
<i>Birth weight (g)</i>			
Mean ± s.d.	734 ± 189	1209 ± 436	834 ± 325
Median (IQR)	710 (595, 836)	1184 (950, 1391)	755 (620, 965)
<i>Small for gestational age (%)^a</i>			
≤3rd %-ile	9.8	16.3	11.2
≤10th %-ile	20.8	25.5	21.8

<i>Pulmonary status (of infants discharged directly from NICU to home)</i>	
<i>N</i>	432
Supplemental oxygen (%)	67
Mechanical ventilation (%)	3.5
Home apnea/oximetry monitor (%)	70.4
Tracheostomy (%)	4.6
Mean PMA at time of insertion (weeks ± s.d.)	44.7 ± 5.5

DBP modérée



Sortie sous oxygène ?



Suivi pneumologique



**Oxymétrie
Echo cardiaque**

DBP sévère



**Evaluation ventilatoire et
cardiologique**



**Optimisation de la
ventilation**

**Discuter la
corticothérapie**



Essai VNI selon poids



Echec



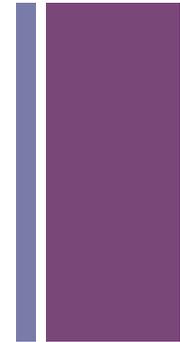
**Discuter
trachéotomie**



**Discuter la
corticothérapie**



Morbidité respiratoire



- Prédomine dans les 2 premières années de vie
- Hospitalisations :
 - 50% dans la 1ère année de vie
 - >25% avant 2ans chez les <32SA
- Infections virales, pneumopathies
- Persistance d'une hyperréactivité bronchique:
 - Wheezing
 - Toux
 - Consommation accrue de traitements inhalés (CSI ou BD)
- EFR : diminution CRF et DLCO

Chronic Lung Disease and Developmental Delay at 2 Years of Age in Children Born Before 28 Weeks' Gestation

Matthew Laughon, MD, MPH^a, Michael T. O'Shea, MD, MPH^b, Elizabeth N. Allred, MS^{c,d,e}, Carl Bose, MD^a, Karl Kuban, MD^f, Linda J. Van Marter, MD, MPH^{g,h,i}, Richard A. Ehrenkranz, MD^j, and Alan Leviton, MD, MS^{c,e} for the ELGAN Study Investigators

Pediatrics. 2009 August ; 124(2): 637–648.

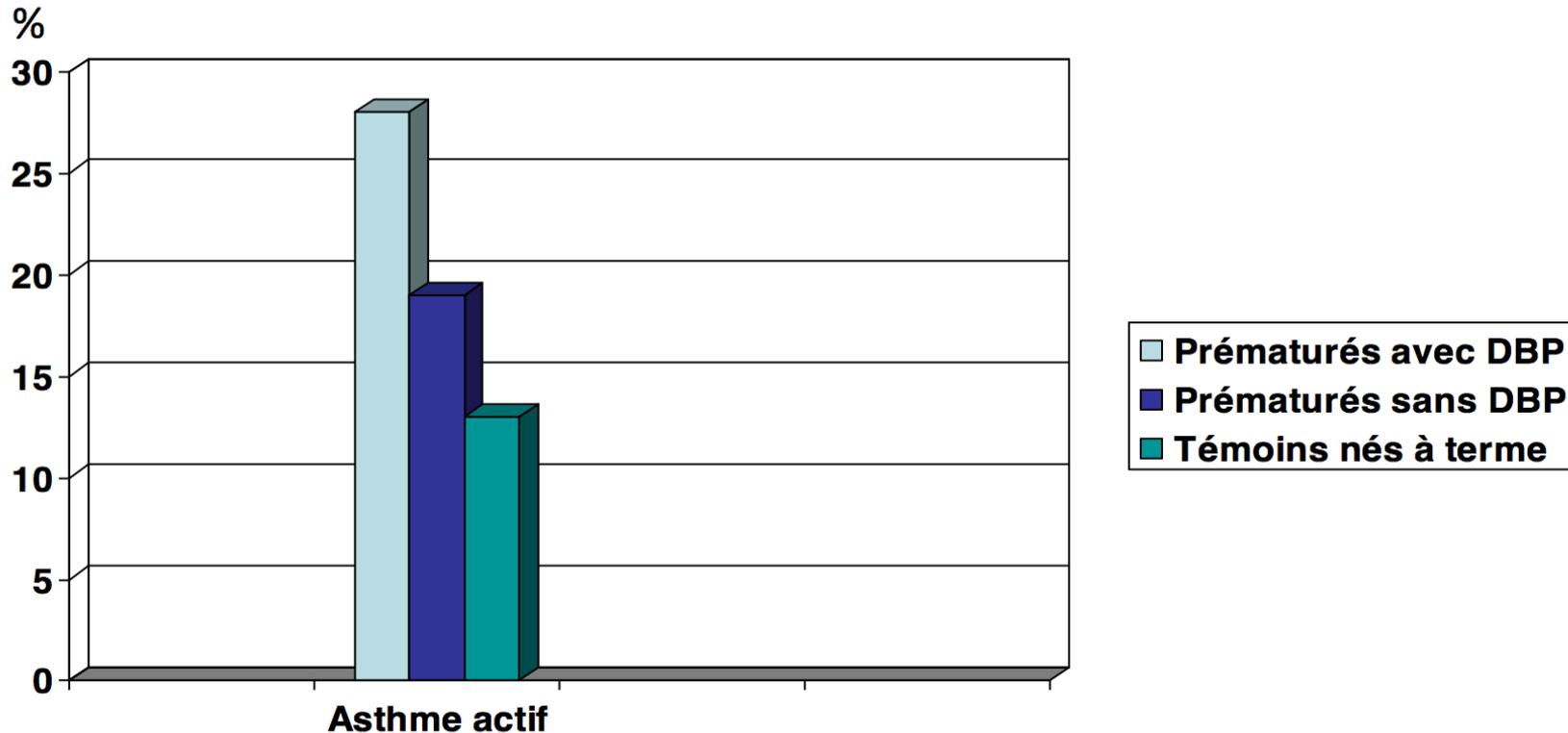
Etude de suivi américaine
3848 prématurés de < 32 SA ayant une DBP
Suivi jusqu'à 22 mois d'AC

Diagnostic Category Comparison	Pulmonary Medications	Rehospitalized Pulmonary Causes
Mild versus None	1.13* (0.93–1.38)	1.16 (0.95–1.42)
Moderate versus None	1.84† (1.53–2.23)	1.61‡ (1.32–1.96)
Severe versus None	2.33‡ (1.88–2.90)	2.08‡ (1.66–2.59)
Moderate versus Mild	1.63‡ (1.37–1.93)	1.38§ (1.16–1.65)
Severe versus Mild	2.06‡ (1.69–2.51)	1.79‡ (1.46–2.19)
Severe versus Moderate	1.27† (1.04–1.54)	1.29† (1.06–1.58)

COHORTE EPICURE

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;182:232-45.

219 enfants nés en 1995 < 26 SA évalués à 11 ans (DBP et non DBP) contre 169 témoins nés à terme (Royaume-Uni)



→ 25% des prématurés ont un diagnostic d'asthme

COHORTE EIPAGE

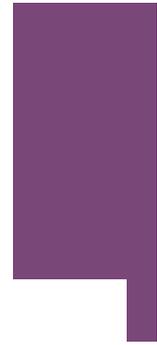
Renard M-E, Truffert P. Pronostic respiratoire clinique à 5 ans du grand prématuré.
Cohorte EIPAGE. Arch Pediatr 2008;15(5)592-4.

AG	< 28SA N = 354	[28-32] N = 1533	[33-34] N = 429	[39-40] N = 396
Crise d'asthme <i>n</i> (%)	74 (20,9)	294 (19,2)	68 (15,9)	35 (8,8)
Toux chronique <i>n</i> (%)	39 (11,2)	155 (10,2)	32 (7,5)	26 (6,7)

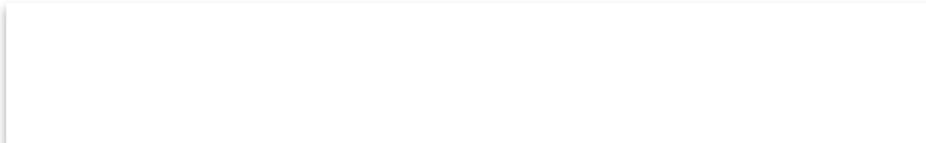
Manifestations respiratoires à 5 ans des enfants nés < 33 SA
comparés aux 33-34 SA et aux 39-40 SA de la cohorte
EIPAGE.



Anomalies de repos : fonction respiratoire



- **Obstruction** durable des voies aériennes :
 - ↓ VEMS
 - ↓ VEMS /CV
 - ↑ résistances et du volume résiduel
- **Réversibilité partielle** après bronchodilatateurs



- Normalisation progressive des volumes mais diminution persistante de la diffusion du CO
 - hypoalvéolisation et distension du tissu pulmonaire

EPICURE : SPIROMETRIE

- Fonction respiratoire anormale = diminution du VEMS, du VEMS/CV, ou du DEM25/75
 - 9% des témoins
 - 32% des prématurés non BDP
 - 66% des prématurés BDP
- Réversibilité (VEMS + 12%) : inconstante
 - 27% chez les prémas
- Parmi les 65% des ex-prématurés ayant été asymptomatiques durant les 12 derniers mois:
 - 48% ont une spirométrie anormale, parmi lesquels 81% sont BDP

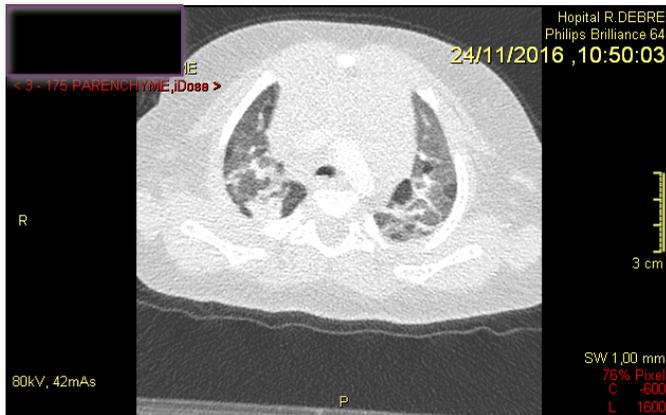
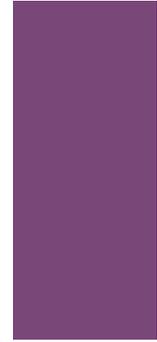
ALTERATIONS FONCTIONNELLES A L'EFFORT

Welsh L, Kirkby J, Lum S, *et al.* The EPICure study : maximal exercise and physical activity in schoolchildren born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-172.

- Diminution de 20% de la VO₂ max chez les anciens prématurés
- Utilisation augmentée des réserves ventilatoires
- Diminution de la DLCO
- Limitation ressentie des capacités à l'effort

+

Histoires cliniques



Rose

Née à 27 SA

DRN, MMH

DBP car O₂ > 30% à 36 AC

Pathologie sifflante associée

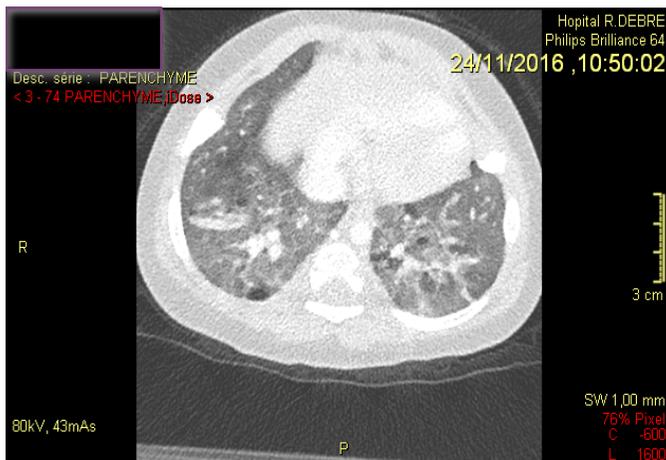
Pathologie d'inhalation

Associée (RGO sévère)

Trouble de l'oralité

2 pneumopathies avec

passage en réanimation



PEC : Nissen + gastrostomie

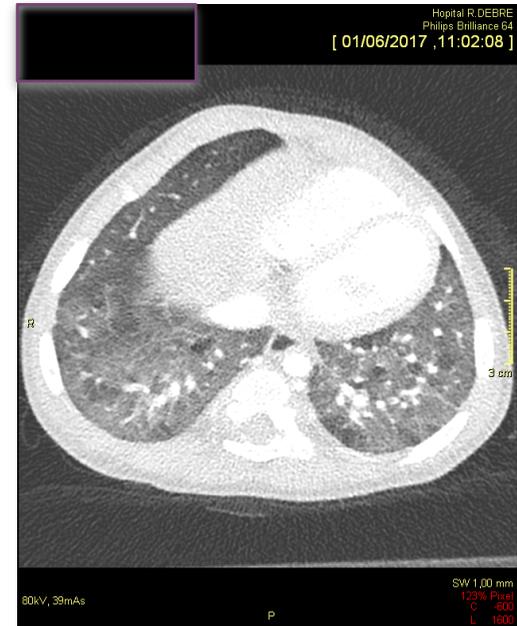
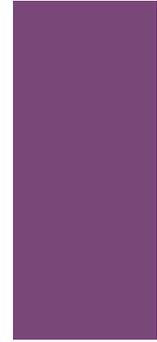
traitement inhalé

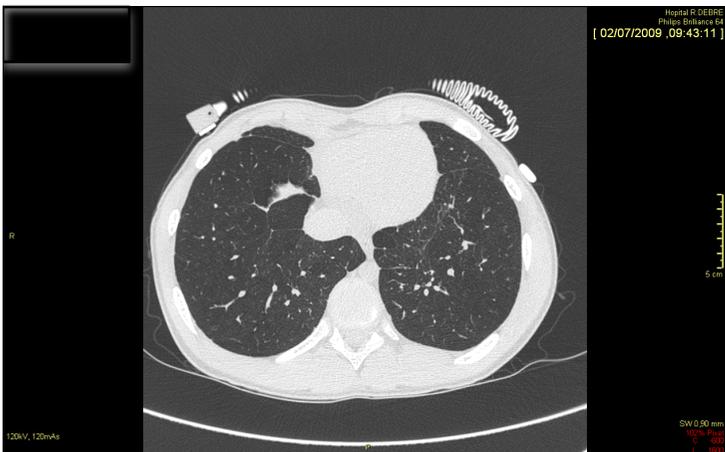
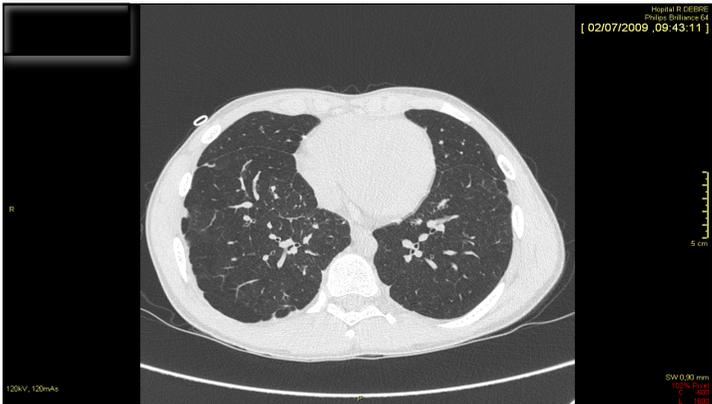
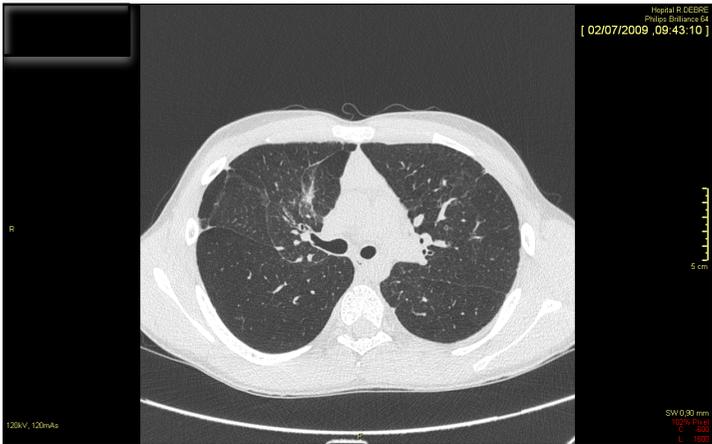
Bolus de CTC 3 X

Sevrage O₂ au décours

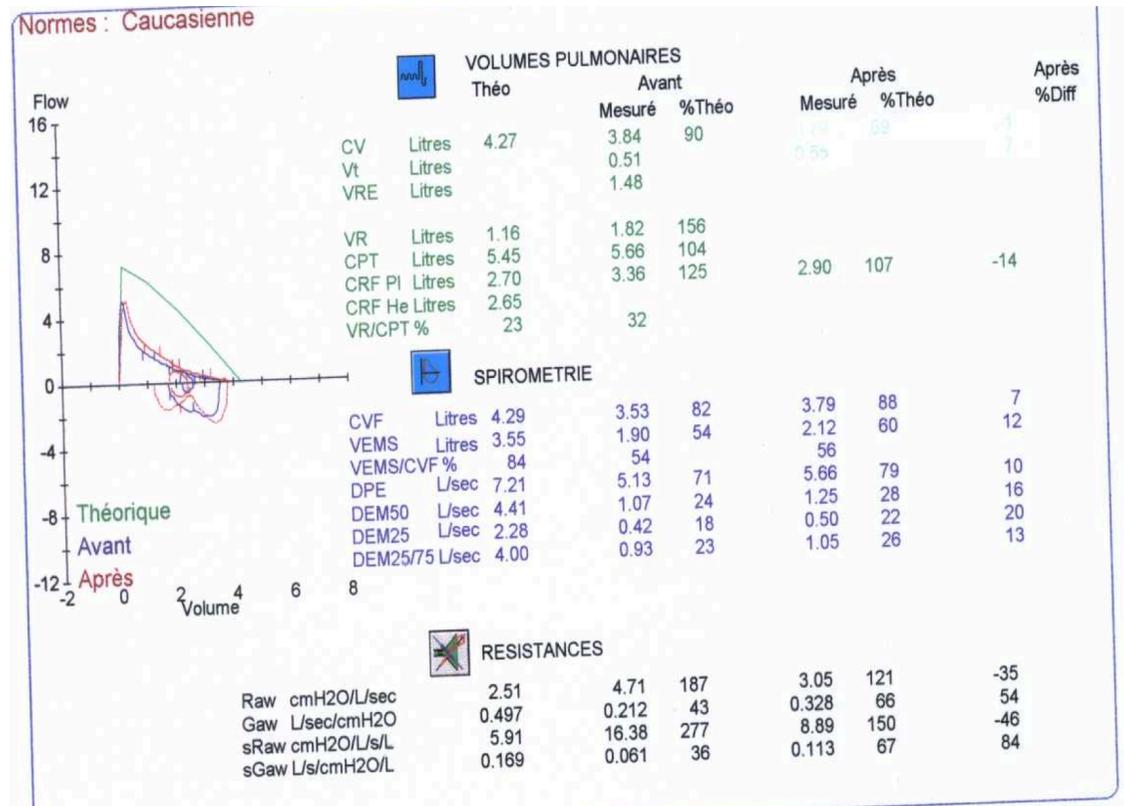
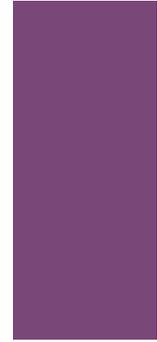
Maintient traitement inhalé

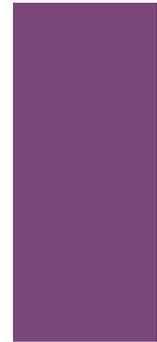
21 mois AC actuel





Emiliano
 23 ans
 Né à 26 SA
 MMH, DBP
 HRB séquellaire
 Obstruction fixée

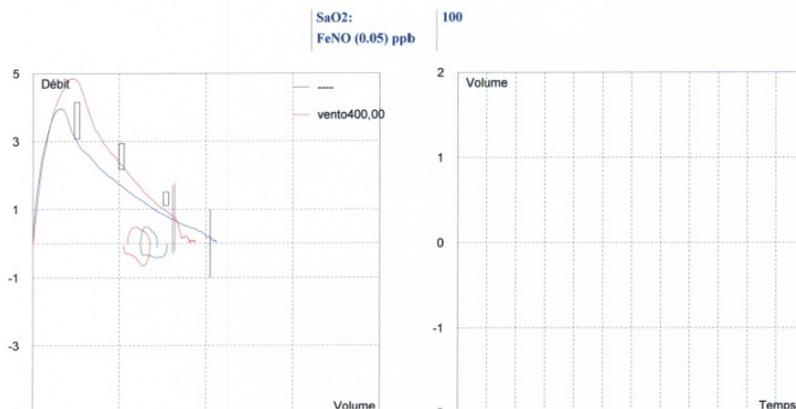




Spiro

06/05/2011 10:42:58

	Norme	Pré		Post	
		Mes.	%Norme	Mes.	%Norme
CV He(L)	2,12	2,00	94	---	---
VT He(L)	---	0,42	---	---	---
VRE He(L)	---	0,39	---	---	---
VRI He(L)	---	1,19	---	---	---
VR He(L)	0,60	0,66	111	---	---
CPT He(L)	2,76	2,66	97	---	---
CRF He(L)	1,29	1,09	85	---	---
VR/CPT He(%)	---	25	---	---	---
CVF(L)	2,05	2,12	103	1,87	91
VEMs(L)	1,72	1,62	94	1,69	98
VEMs/CVF(%)	---	76	---	90	---
DEP(L/S)	4,00	3,98	99	4,85	121
D50(L/S)	2,55	1,59	62	2,54	100
D25(L/S)	1,31	0,73	55	1,20	92
DEM(L/S)	2,21	1,43	65	2,29	103



Sayeh 16 ans

Né à 27 SA, triplés, PN = 1070 gr

MMH, surfactant

DBP

RGO

Hémiplégie gauche, leucomalacie

Périventriculaire

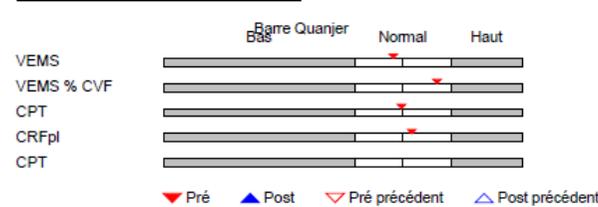
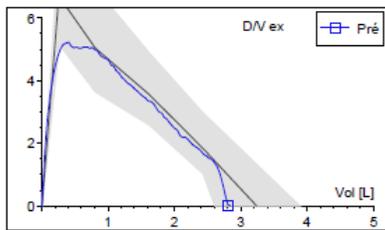
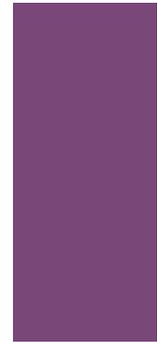
Epilepsie, toxine botulinique pour

Hypertonie

HRB séquellaire, non atopique

Traitements inhalés

En CLIS



Spirométrie +/- bronchodilatateur (salbutamol 400 µg; postBD)
Norme (depuis début avril 2016) : GLI2012, adaptée à l'ethnie

		LIN	Base	% Théo	Z score
VEMS	L	2.33	2.77	96	-0.38
CVF	L	2.60	2.81	87	-1.09
VEMS%CV	%	78.85	98.54	109	1.70
DPE	L/s	5.16	5.24	78	-1.56
DEMM	L/s	2.39	3.58	100	-0.01

Résistances (pléthysmographie et/ou impulsométrie) +/- bronchodilatateur
Normes (depuis sept 2016) :Raw :Koopman2011; sRaw: Kirkby2010 et impulsométrie:Dencker2006

Volumes statiques (pléthysmographie [pl] et/ou dilution [He]) et Capacité Vitale Lente
Norme (depuis sept 2016) : Koopman2011, non adaptée à l'ethnie, non caucasiens: majorer de 10-15%

		LIN	LSN	Base	%Théo	Z score
CPT	L	3.35	4.69	3.96	99	-0.06
CRFpl	L	1.48	2.65	2.15	107	0.35
VR	L	0.51	1.39	1.36	150	1.54
VR%CPT	%	14.08	32.46	34.28	154	1.94
CV	L	2.57	3.71	2.60	84	-1.54
VRE	L	0.59	1.74	0.79	71	-1.02

Sœur de Sayeh, Amal 16 ans
MMH, surfactant

DBP

Symptomatique avec HRB

Traitement inhalé jusqu'à l'âge de
10 ans

Pas d'atteinte neurologique

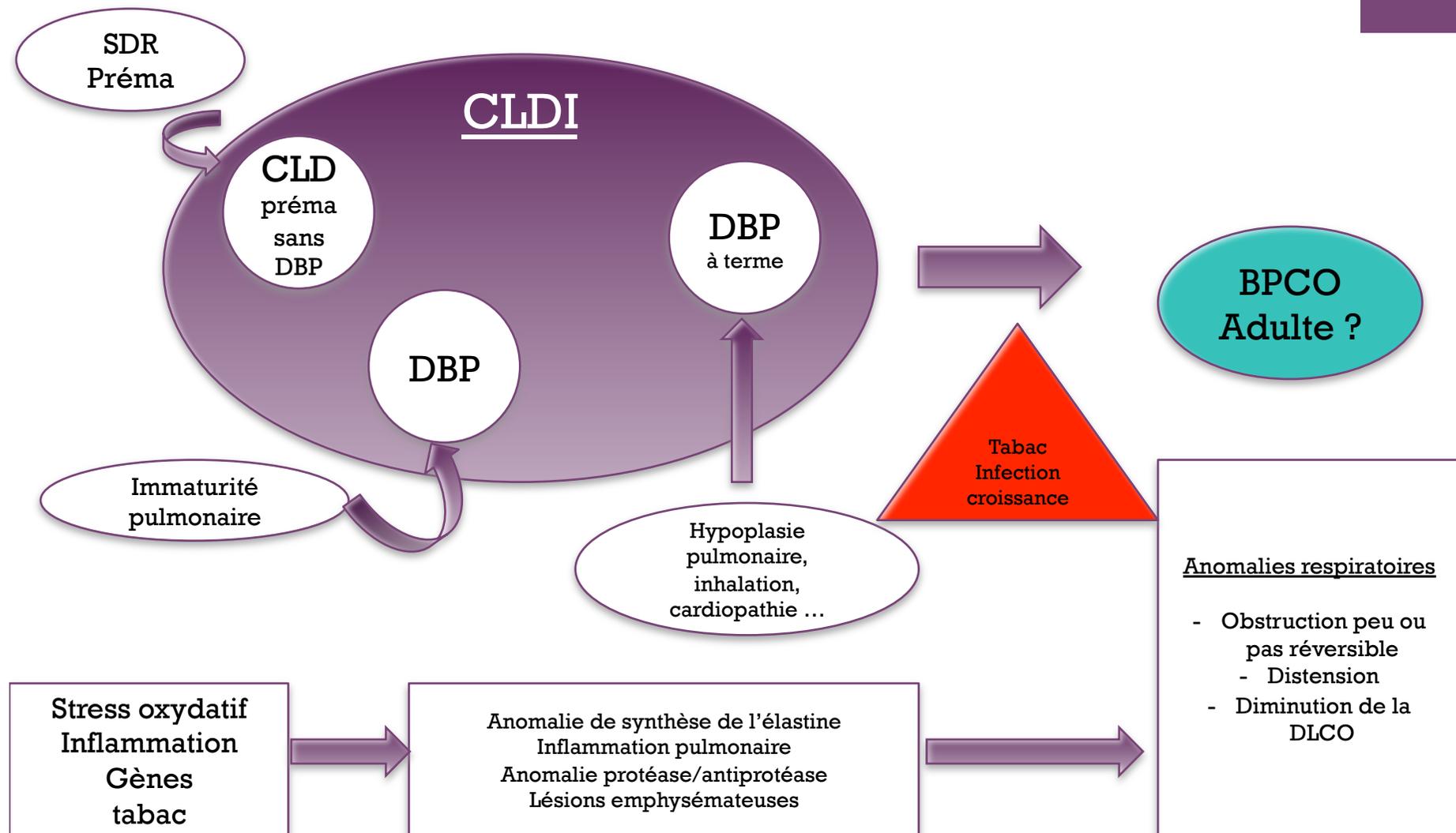
En 2nd

Actuellement asymptomatique

EFR normale

Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire

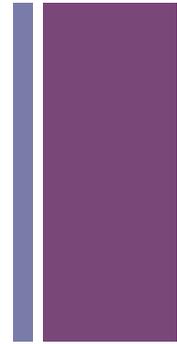
Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 1329–1339

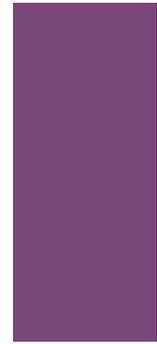




Conclusion

- Pathologie évolutive grâce à l'amélioration de la prise en charge néonatale
- Prise en charge multidisciplinaire précoce (pneumo, gastro, neuro, ophtalmo ...)
- Prise en charge par le pneumo-pédiatre précoce si DBP sévère :
 - O2, VNI
 - HTAP
 - Corticoïdes
 - Préventions : synagis (Ac anti-VRS), vaccinations
- Suivi = clinique, EFR , échographie cardiaque, épreuve d'effort, Radio ?
- Transition vers la médecine adulte à mettre en place





Merci
A vous d'écrire la suite