

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA
FACULTE DE MEDECINE
EL MAHDI SI-AHMED



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

TITRE :

**DEVENIR RESPIRATOIRE DU PREMATURE :
ETUDE PROSPECTIVE DE COHORTE**

Candidat : Dr. Sadi Youssef

Spécialité : Pédiatrie

Lieu d'exercice : Pédiatrie - Clinique Hassiba Benbouali - CHU Blida
Faculté de médecine de Blida

Directrice de thèse : Pr. Boukari Rachida : Pédiatrie - Faculté de médecine d'Alger

Membres du Jury :

- Présidente : Pr. Smati Lella : Pédiatrie – Faculté de médecine d'Alger
- Membres : Pr. Kedji Lila : Pédiatrie – Faculté de médecine de Blida
Pr. Benrabah Ouahba : Néonatalogie – Faculté de médecine d'Alger
Pr. Touri Souad Nabila : Pédiatrie - Faculté de médecine de Blida

Résumé de la thèse :

Mots clés : Prématuré, dysplasie broncho-pulmonaire, maladies pulmonaires chroniques

Titre : Devenir respiratoire du prématuré : étude prospective de cohorte

Introduction : Il est maintenant bien établi que la prématurité est associée à des déficits respiratoires à long terme chez l'enfant et le jeune adulte. Ces déficits sont particulièrement marqués chez ceux qui développent une dysplasie bronchopulmonaire (DBP), souvent aussi appelée maladie pulmonaire chronique du prématuré), mais même ceux qui sont nés à 33–34 semaines de gestation sont également à risque de développer une maladie respiratoire plus tard dans la vie.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence des manifestations respiratoires dans une cohorte de nouveau-nés prématurés hospitalisés à l'unité de néonatalogie, service de pédiatrie, du CHU de Blida et suivis sur une période de 5 années.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective descriptive sur une période de 5 ans avec comme critères d'inclusion tous nouveau-nés avec un âge gestationnel inférieur à 37 SA admis à l'unité de néonatalogie - Service de pédiatrie - Clinique Hassiba Ben Bouali (CHU de Blida) et sorti vivant de cette unité.

Résultats : Nous avons pu inclure 405 prématurés sortis vivants de notre unité (du 1er janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2010). Nous avons exclu 93 prématurés (91 prématurés décédés et 2 prématurés présentant une malformation pulmonaire). Parmi les 405 prématurés suivis, nous avons perdu de vue 33 malades (8.1 %). Les 372 prématurés restants sont suivis jusqu'à l'âge de 5 ans avec comme résultats : L'incidence des manifestations respiratoires des nouveau-nés prématurés à 5 ans de suivi est de 31,5 %, la fréquence des hospitalisations est de 28,2, la fréquence de la bronchiolite est de 34.2 %, l'incidence de la DBP est de 3.5 %, la fréquence de la maladie pulmonaire chronique est 16,9 %, la fréquence de l'asthme et les sifflements récurrents est de 66,7 %, la fréquence de la toux chronique est de 25,4 %.

Les mesures des résistances à l'interruption expiratoire (Rint) retrouvent une fréquence globale de l'obstruction bronchique de 47,4 %, une fréquence des prématurés symptomatiques avec une obstruction bronchique de 66,7 % et une fréquence des prématurés asymptomatiques avec une obstruction bronchique de 23,3 %.

Conclusion : Notre étude étudie, pour la première fois le devenir respiratoire des prématurés en Algérie et évalue les fréquences des manifestations respiratoires aiguës et chroniques du prématuré avec ou sans dysplasie broncho-pulmonaire. Cette étude est d'autant plus importante qu'elle concerne un groupe de prématurés considérés comme à faible risque (âge gestationnel entre 30 à 34 semaines).

Summary of the thesis:

Title: Respiratory Outcomes of prematurity: prospective cohort study

Keywords: prematurity, bronchopulmonary dysplasia, chronic lung diseases

Introduction: It is now well established that prematurity is associated with long-term respiratory deficits in childhood and young adulthood. These deficits are particularly marked in those who develop bronchopulmonary dysplasia (BPD) often also called chronic lung disease of prematurity, but even those who are born at 33–34 weeks of gestation are also at significant risk of developing respiratory disease in later life.

Objective: The main objective of our study is to determine the incidence of respiratory manifestations in a cohort of premature newborns hospitalized in the neonatology unit, paediatrics' department, CHU of Blida and followed up over a period of 5 years.

Methodology: This is a descriptive prospective cohort study over a period of 5 years with the inclusion criteria of all newborns with a gestational age of less than 37 WA admitted to the neonatology unit - Paediatrics' Department - Hassiba Clinic Ben bouali (CHU of Blida) and came out alive from this unit.

Results: We were able to include 405 premature babies released alive from our unit (from January 1, 2010 to December 31, 2010). We excluded 93 premature infants (91 deceased premature infants and 2 premature infants presenting a pulmonary malformation). Among the 405 premature babies followed, we lost sight of 33 patients (8.1%). The remaining 372 premature babies are followed up to the age of 5 with the following results: The incidence of respiratory manifestations in premature newborns at 5 years of follow-up is 31.5%, the frequency of hospitalizations is 28.2, the frequency of bronchiolitis is 34.2%, the incidence of BPD is 3.5%, frequency of chronic lung disease is 16.9%, frequency of asthma and recurrent wheezing is 66.7%, frequency of chronic cough is 25.4 %.

Measurement of pulmonary resistance by interrupting the flow found an overall frequency of bronchial obstruction of 47.4%, a frequency of symptomatic premature babies with bronchial obstruction of 66.7% and a frequency of asymptomatic premature babies with bronchial obstruction of 23.3%.

Conclusion: Our research studies, for the first time, the respiratory outcome of premature babies in Algeria and evaluates the frequencies of acute and chronic respiratory manifestations in premature babies with or without bronchopulmonary dysplasia. This study is all the more important in that it concerns a group of premature babies considered to be at low risk (gestational age between 30 and 34 weeks).

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord m'adresser à ma directrice de thèse, Madame le Professeur R. Boukari : Je vous remercie affectueusement pour avoir accepté de diriger ce travail, de m'encourager, de me conseiller et me guider pendant toutes ces années de recherche. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le professeur L. Smati qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et qui n'a pas cessé de m'encourager et de me soutenir. Veuillez trouver ici ma profonde gratitude et mon profond respect.

A Madame le professeur L. Kedji, ma chef de service et membre de jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le professeur Ouahiba Benrabah, qui a accepté de juger ce travail : Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le professeur S. N. Touri qui m'a beaucoup aidé dans l'interprétation des EFR et qui a accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Je remercie tout particulièrement :

- Madame le Professeur F. Sadaoui, chef de service de Néonatalogie – EPH Douéra qui était d'une aide précieuse dans ma thèse.
- Monsieur le Docteur L. Attif, chef de service d'épidémiologie – EPH Douéra pour sa collaboration pour l'analyse statistique des données.
- Madame le Professeur L. Haridi pour son soutien et encouragements
- Madame le Professeur Benbouabdellah pour son soutien et encouragements
- Madame le professeur Bensaadi et toute l'équipe médicale et paramédical du service de pédiatrie du CHU de Tizi Ouzou
- Madame N. Leblanc pour la réalisation des EFR pour les enfants suivis.
- Mes collègues, du service de pédiatrie du CHU Blida.
- Mes résidents du service de pédiatrie du CHU Blida
- Tout le personnel paramédical du service de pédiatrie du CHU Blida
- Tous mes maîtres et collègues pédiatres
- Une pensée spéciale à monsieur Imade Bouraghda pour son aide précieuse

Un vif remerciement à ma chère épouse et mes deux chères filles pour leur soutien quotidien indéfectible et leur enthousiasme à l'égard de mon travail.

A la mémoire de mes parents. Reposez en paix

A la mémoire du Professeur Kaddache. Vous avez toujours été là pour me soutenir et me conseiller. Reposez en paix.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES FIGURES.....	13
ANNEXES.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS	15
ANALYSE DE LA BIBLIOGRAPHIE ET PROBLEMATIQUE	16
I. Introduction.....	17
1. Définition de la naissance prématurée	17
2. Classes de la prématurité	17
3. Détermination de l'âge gestationnel	17
4. Prématurité et poids de naissance	18
5. Données épidémiologiques	19
6. Prématurité et mortalité néonatale	20
7. Prématurité et morbidité respiratoire	21
8. Prématurité et dysplasie broncho-pulmonaire	21
9. Problématique	22
II. Développement pulmonaire et maladie pulmonaire chronique	23
1. Développement pulmonaire précoce	23
1.1. Les gènes contrôlant l'induction du poumon précoce.....	24
1.2. Complexités de la ramification distale des voies respiratoires	24
1.3. Impact de la pression hydrique et du péristaltisme des voies respiratoires	
1.4. Couplage de l'endothélium avec la morphogenèse épithéliale.....	25
2. Stades histologiques du développement pulmonaire.....	25
2.1. Le stade pseudoglandulaire	26
2.2. Le stade canaliculaire	27
2.3. Le stade du sac terminal	28
2.4. Le stade alvéolaire	29
2.5. Formation de septum alvéolaire.....	29
3. Types de cellules spécifiques dans le poumon	29
4. Cellules souches et progénitrices dans le système respiratoire.....	31
5. Mécanismes moléculaires du développement pulmonaire	31

III. Epidémiologie de la dysplasie broncho-pulmonaire.....32

1. La « nouvelle » dysplasie broncho-pulmonaire	32
2. Incidence de la DBP.....	33
3. Progrès dans la définition de la DBP.....	35
4. Épidémiologie : de Northway à la nouvelle DBP.....	35
4.1. Facteurs de risque démographiques et périnataux.....	35
4.2. Antécédents néonataux.....	35

IV. Évolution des caractéristiques cliniques de la nouvelle DBP.....36

1. Présentation clinique	37
2. Forme sévère de BPD	37
3. Évolution de la DBP sévère	38
4. Forme légère de DBP	39
5. Évolution de la DBP légère	41
6. Diagnostic différentiel de la DBP.....	42
7. Prédiction de la DBP	42

V. Devenir respiratoire à long terme des nourrissons atteints de DBP43

1. Réhospitalisation.....	43
2. Devenir respiratoire	44
2.1. Dépendance chronique à l'oxygène.....	44
2.2. Symptômes respiratoires.....	44
2.3. Atteinte des voies respiratoires supérieures.....	45
2.4. Anomalies sur l'imagerie thoracique.....	45

VI. Devenir respiratoire à long terme des nourrissons prématurés sans DBP

1. Conséquence respiratoire de la prématurité.....	48
1.1. Définition et incidence.....	48
1.2. Risques d'infections respiratoires chez les anciens prématurés.....	48
1.3. Relation entre naissance prématurée et respiration sifflante.....	51
2. Une catégorie négligée : la prématurité tardive.....	53
3. Conséquences respiratoires à l'âge adulte.....	54
3.1. Retentissement clinique	54
3.2. Retentissement fonctionnel respiratoire	54
3.3. Grande prématurité, DBP et BPCO ?.....	55

VII. Anomalies de la fonction pulmonaire chez les nourrissons et les enfants atteints de CLD.....56

1. Volumes pulmonaires statiques - Capacité résiduelle fonctionnelle	56
--	----

2. Mécanique du système respiratoire	57
3. Les manœuvres expiratoires forcées	57
4. Fonction pulmonaire à long terme chez les survivants de DBP et de la prématurité	58

VIII. Prise en charge thérapeutique de la DBP.....61

1. Prévention de la DBP	61
1.1. Interventions prénatales	61
1.2. Interventions postnatales.....	62
2. Traitement de la DBP.....	66
2.1. Glucocorticoïdes postnataux systémiques tardifs.....	66
2.2. Glucocorticoïdes inhalés tardifs.....	67
2.3. Diurétiques.....	67
2.4. Bronchodilatateurs.....	68

IX : Conclusion.....69

PROTOCOLE D'ETUDE.....70

I. Patients et méthodes.....71

1. Objectifs de l'étude	71
1.1. Objectif principal	71
1.2. Objectifs spécifiques	71
1.3. Objectifs secondaires.....	71
2. Méthodologie.....	71
2.1. Type d'étude.....	71
2.2. Population cible.....	71
2.2.1. Critères d'inclusion.....	71
2.2.2. Critère d'exclusion.....	71
2.3. Définition de cas.....	72
2.4. Site de l'étude	72
2.4.1. Unité de néonatalogie	72
2.4.2. Matériel disponible.....	72
2.4.3. Personnel médical et paramédical.....	73
2.5. Critères de jugement	73
2.5.1. Bronchiolite	73
2.5.2. Asthme et sifflements récurrents.....	74
2.5.3. Toux chronique.....	74
2.6. Facteurs de risque étudiés	75
2.6.1. Dysplasie broncho-pulmonaire.....	75
2.6.2. Age gestationnel.....	76
2.6.3. Poids de naissance.....	76

2.6.4. Autres facteurs étudiés.....	76
2.7. Nombre de sujets nécessaires.....	77
2.8. Collecte des données.....	77
2.8.1. Examen clinique.....	77
2.8.2. Mesure de la SaO ₂	78
2.8.3. Les examens radiologiques	78
2.8.4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR).....	80
2.9. Moyens nécessaires.....	82
2.9.1. Personnels	82
2.9.2. Matériels nécessaires pour le suivi	82
2.10. Traitement des données et analyse statistique	82

II. Résultats :.....83

1. Données globales.....	84
1.1. Activité hospitalière durant la période de l'étude.....	84
1.1.1. Nombre total d'hospitalisation.....	84
1.1.2. Prématurité et mortalité hospitalière.....	84
1.1.3. Causes de décès.....	85
1.2 Sélection de la population.....	85
1.3. Analyse de la population.....	86
1.3.1. Données générales.....	86
1.3.2. Données intra-hospitalières.....	90
1.3.3. Suivi à long terme des prématurés.....	94
1.3.4. Evaluation de la fonction respiratoire chez les prématurés..	99
1.4. Analyse bivariée : Facteurs de risque d'une CLD.....	103
1.4.1. Par rapport au premier évènement respiratoire.....	103
1.4.2. Par rapport à la gravité du premier évènement respiratoire	
1.4.3. Par rapport à la présence d'une CLD	105
1.4.4. Par rapport à la présence d'un syndrome obstructif à l'EFR	
1.5. Analyse multivariée : Facteurs de risque d'une CLD.....	106
1.5.1. Par rapport au premier évènement respiratoire.....	106
1.5.2. Par rapport à la gravité du premier évènement respiratoire	
1.5.3. Par rapport à la CLD	107
1.5.4. Par rapport à la présence d'un syndrome obstructif à l'EFR	

III. Discussion et commentaires109

1. Objectifs	110
1.1. Objectif principal.....	110
1.2. Objectifs spécifiques.....	110
1.2.1. Incidence de la DBP.....	110
1.2.2. Incidence de la CLD.....	110
1.2.3. Incidence spécifique des manifestations respiratoires.....	110

1.2.4. Incidence spécifique des manifestations respiratoires en fonction des différents facteurs de risques.....	110
1.2.5. Les facteurs de risque potentiels de développer une première manifestation respiratoire.....	111
1.2.6. Les facteurs de risque potentiels de développer une CLD...111	
1.2.7. Les facteurs de risque potentiels de développer un syndrome bronchique à l'EFR.....	111
1.3. Les points forts de l'étude.....	111
1.4. Les limites de l'étude.....	111
2. Discussion des résultats.....	112
2.1. Choix de la population.....	112
2.2. Variables étudiées.....	113
2.3. Méthodes statistiques.....	113
2.4. Caractéristiques de l'échantillon de l'étude.....	114
2.4.1. Valeurs anthropométriques.....	114
2.4.2. Facteurs de risque anténatal.....	114
2.4.3. Facteurs de risque liés à la pathologie respiratoire	115
2.4.4. Facteurs de risque liés au traitement intra-hospitalier	115
2.5. Incidence des évènements respiratoires et sa comparaison avec la littérature.....	118
2.6. Gravité des évènements respiratoires et sa comparaison avec la littérature : fréquence des hospitalisations.....	118
2.7. Corrélation entre les facteurs de risque anténatal et néonatal et le devenir respiratoire des prématurés	120
2.8. Suivi de la fonction pulmonaire chez les anciens nouveau-nés prématurés.....	121

IV. PROGRAMME DE SUIVI RESPIRATOIRE POUR LES ANCIENS PREMATURES : PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS.....123

1. Justification du programme de suivi respiratoire pour les anciens prématurés	
2. Population concernée par le programme de suivi respiratoire.....	124
3. Cadre du programme de suivi respiratoire pour les anciens prématurés....	124
4. Volet thérapeutique et préventif du programme de suivi respiratoire des anciens prématurés.....	125
4.1. Prévention primaire et secondaire des bronchiolites.....	126

CONCLUSION.....128

BIBLIOGRAPHIE130

ANNEXES.....140

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Naissances vivantes prématurées. 2019. Données MICS6. 2019
- Tableau 2 :** Utilisation des soins de santé et coût des soins chez les nourrissons broncho-dysplasiques au cours des deux premières années après la naissance liés au type de réhospitalisation
- Tableau 3 :** Scénarios physiopathologiques dans les troubles sifflants du prématuré
- Tableau 4 :** Thérapies médicamenteuses pour la prévention du trouble borderline : interventions prénatales
- Tableau 5 :** Prévention de la DBP : interventions postnatales - thérapie par surfactant
- Tableau 6 :** Traitement médicamenteux de la dysplasie bronchopulmonaire
- Tableau 7 :** Définition de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) selon les critères diagnostiques du National Institute of Health
- Tableau 8 :** Taux de mortalité hospitalière chez les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés prématurés
- Tableau 9 :** Taux de mortalité hospitalière chez les nouveau-nés prématurés selon leur âge gestationnel
- Tableau 10 :** Causes de décès chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés
- Tableau 11 :** Répartition des prématurés inclus selon le sexe
- Tableau 12 :** Répartition des prématurés inclus selon le lieu de naissance
- Tableau 13 :** Répartition des prématurés inclus selon la pathologie maternelle
- Tableau 14 :** Répartition des prématurés inclus selon la présence d'une atopie familiale
- Tableau 15 :** Répartition des prématurés inclus selon le nombre de grossesse
- Tableau 16 :** Répartition des prématurés inclus selon la voie d'accouchement
- Tableau 17 :** Répartition des prématurés inclus selon l'âge gestationnel (classe de prématurité)
- Tableau 18 :** Répartition des prématurés inclus selon l'âge gestationnel (moyenne et écart type)
- Tableau 19 :** Taux de corticothérapie anténatale chez les prématurés < 34 SA
- Tableau 20 :** Répartition des prématurés inclus selon la présence ou non d'un RCIU
- Tableau 21 :** Répartition des prématurés inclus selon le poids de naissance (moyenne et écart type)
- Tableau 22 :** Répartition des prématurés inclus selon le poids de naissance (classe de prématurité)
- Tableau 23 :** Répartition des prématurés inclus selon le Score d'Apgar à 5 minutes

Tableau 24 : Répartition des prématurés inclus selon la sévérité de la détresse respiratoire (Score de Silverman)

Tableau 25 : Répartition des prématurés inclus selon la sévérité de la détresse respiratoire (fréquence respiratoire)

Tableau 26 : Répartition des prématurés inclus selon la SpO₂ à l'admission et durant leur séjour

Tableau 27 : Répartition des prématurés inclus selon la pathologie néonatale

Tableau 28 : Répartition des prématurés inclus selon le type d'oxygénothérapie reçue

Tableau 29 : Répartition des prématurés inclus selon la durée d'oxygénothérapie reçue

Tableau 30 : Répartition des prématurés inclus selon l'évolution intra-hospitalière

Tableau 31 : Répartition des prématurés inclus selon la durée de séjour intra-hospitalier

Tableau 32 : Répartition des prématurés inclus selon l'apparition d'un évènement respiratoire durant les 5 ans de suivi

Tableau 33 : Répartition des prématurés inclus selon la fréquence des évènements respiratoires durant les 5 ans de suivi

Tableau 34 : Délai d'apparitions des évènements respiratoires chez les prématurés durant les 5 ans de suivi

Tableau 35 : Fréquence des hospitalisations suite aux évènements respiratoires chez les prématurés suivis

Tableau 36 : Phénotype du premier évènement respiratoire chez les prématurés symptomatiques durant les 5 ans de suivi

Tableau 37 : Phénotype des prématurés présentant une maladie pulmonaire chronique (CLD) durant les 5 ans de suivi

Tableau 38 : Incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire chez les prématurés suivis

Tableau 39 : Caractéristiques des prématurés avec dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et leur comparaison avec les prématurés sans DBP

Tableau 40 : Profil évolutif des prématurés avec DBP

Tableau 41 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés asymptomatiques

Tableau 42 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés symptomatiques sans DBP

Tableau 43 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés avec DBP

Tableau 44 : Comparaison des moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés ayant eu une EFR

Tableau 45 : Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire (Rint) chez les prématurés ayant bénéficiés d'une EFR

Tableau 46 : Caractéristiques des prématurés avec Obstruction bronchique à L'EFR

Tableau 47 : Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à la maladie pulmonaire chronique (avec et sans DBP)

Tableau 48 : Comparaison des fréquences des évènements respiratoires de notre série à la littérature

Tableau 49 : OR pour l'asthme et le sifflement reçurent des prématurés

Tableau 50 : Comparaison des OR des évènements respiratoires dans la littérature

Tableau 51 : Cadre structurel proposé pour le programme de suivi respiratoire des anciens prématurés

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Estimation des taux de prématurité en 2010 à l'échelle mondiale.
Source OMS
- Figure 2 :** Les événements clés de la morphogenèse pulmonaire humaine
- Figure 3 :** Les différentes phases de développement pulmonaire normal
- Figure 4 :** Dépôts d'élastine et septation secondaire
- Figure 5 :** Formation des septa secondaires
- Figure 6 :** DBP et mortalité néonatale
- Figure 7 :** Incidence de la DBP au fil du temps
- Figure 8 :** Radiographie thoracique d'un nourrisson atteint d'une forme sévère de DBP
- Figure 9 :** Évolution des besoins en oxygène dans les deux formes de BPD
- Figure 10 :** Facteurs de risque périnataux et postnatals de DBP
- Figure 11 :** Radiographie thoracique d'un nourrisson de 26 semaines de gestation avec DBP
- Figure 12 :** Conséquences respiratoires de la prématurité
- Figure 13 :** Conséquences pulmonaires à long terme des infections des voies respiratoires chez les prématurés
- Figure 14 :** valeurs VEMS chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes survivants de DBP, par rapport aux témoins nés à terme
- Figure 15 :** Modèle de l'histoire naturelle et des changements temporels du VEMS par âge
- Figure 16 :** Courbe de mesure des résistances à l'interruption chez un enfant suivi dans notre série
- Figure 17 :** Répartition des prématurés hospitalisés selon les mois de l'année 2010
- Figure 18 :** Flow chart de l'étude
- Figure 19 :** Pourcentage des événements respiratoires après 5 ans de suivi
- Figure 20 :** Flow chart de l'étude de fonction respiratoire des prématurés suivis (âge > 36 mois)

ANNEXES

Annexe 1 : Analyse des différents facteurs de risque qualitatifs étudiés par rapport au premier évènement respiratoire

Annexe 2 : Analyse des différents facteurs de risque quantitatifs étudiés par rapport au premier évènement respiratoire

Annexe 3 : Analyse des facteurs de risque qualitatifs des prématurés symptomatiques par rapport à la gravité de l'évènement respiratoire (hospitalisation)

Annexe 4 : Analyse des facteurs de risque quantitatifs des prématurés symptomatiques par rapport à la gravité de l'évènement respiratoire (hospitalisation)

Annexe 5 : Analyse des facteurs de risque qualitatifs par rapport à la présence d'une maladie pulmonaire chronique (CLD) chez les 372 prématurés suivis

Annexe 6 : Analyse des facteurs de risque quantitatifs par rapport à la présence d'une maladie pulmonaire chronique (CLD) chez les 372 prématurés suivis

Annexe 7 : Analyse des facteurs de risque par rapport à la présence d'un syndrome obstructif à l'EFR pour les 97 prématurés ayant eu une EFR (Rint)

Annexe 8 : Analyse multivariée des 9 facteurs de risque par rapport à l'apparition du premier évènement respiratoire par une régression logistique

Annexe 9 : Analyse multivariée des 6 facteurs de risque par rapport à la gravité des évènements respiratoires (hospitalisation) par une régression logistique

Annexe 10 : Fiche (HOSPITALISATION)

Annexe 11 : Fiche (CONTRÔLES)

LISTE DES ABREVIATIONS

- APN** : Asphyxie périnatale
BD : Bronchodilatateur
CI : Intervalle de confiance
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle
DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire
DRT : Détresse respiratoire transitoire
DS : Dérivation standard
ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante
EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire
ERS : Société européenne des maladies respiratoires
FPN : Faible poids de naissance
FR : Fréquence respiratoire
HRB : Hyper réactivité bronchique
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IAS : Infection liée aux soins
INBP : Infection néonatale bactérienne précoce
IQR : Intervalle inter-quantique
IRA : Infections respiratoires hautes
MMH : Maladie des membranes hyalines
MSP : Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière
OD : Odds Ratio
OHF : Ventilation par Oscillations à Haute Fréquence
OB : Obstruction bronchique
OBNR : Obstruction bronchique non réversible
OBR : Obstruction bronchique réversible
PN : Poids de naissance
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
RGO : Reflux gastro-œsophagien
Rint : Résistance par interruptions de débit
RPM : Rupture prématurée des membranes
SA : Semaine d'aménorrhée
SaO₂ : Saturation artérielle d'hémoglobine en oxygène
SDR : Syndrome de détresse respiratoire
SFA : Souffrance fœtale aiguë
SpO₂ : Saturation partielle en oxygène
TFPN : Très faible poids de naissance
TDM : Tomodensitométrie
USIN : Unité de soins intensifs néonataux

VEMS : Volume expiratoire moyen par seconde

VRS : Virus respiratoire syncytial.

X2 : Khi-deux.

ANALYSE DE LA BIBLIOGRAPHIE ET PROBLEMATIQUE

I. INTRODUCTION

1. Définition de la naissance prématurée

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1961) définit la naissance prématurée comme l'accouchement d'un nouveau-né entre 22 et 37 SA révolues (ou 259 jours après le premier jour des dernières règles (DDR) (1). L'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines d'aménorrhée (SA) est défini de façon chronologique à partir du 1er jour des dernières règles (DDR) jusqu'à la naissance (1).

Selon les recommandations de l'OMS de 1977 (2), l'âge limite, pour l'établissement d'un acte de naissance pour des nouveau-nés vivants, correspond au terme de 22 semaines d'aménorrhée (SA) ou à un poids de 500 grammes. Cependant, la limite de viabilité, qui sert à distinguer la naissance prématurée de l'avortement spontané, varie selon les pays : dans de nombreux pays à faibles ressources, 28 SA est un seuil commun pour la viabilité fœtale. Tandis que dans des milieux de ressources plus élevées, 23-24 SA est souvent la norme (Canada, Angleterre, Pays de Galles et aux USA) (3).

En Algérie, la législation en vigueur, Loi N°84-11 modifiée et complétée du 09 juin 1984, article 42, chapitre V de la filiation du code de la famille, indique que le minimum de la durée de grossesse est de six mois et le maximum est de dix mois, soit un minimum de 182,5 jours ou 26 SA (4).

2. Classes de la prématurité

On classe habituellement la prématurité, selon l'âge gestationnel (AG), en 3 classes (5) :

- La très grande (extrême) prématurité (prématurissime < 28 SA)
- La grande prématurité (28 à 31 SA et 6j)
- La prématurité modérée (32 à 36 SA et 6j) ; parmi la prématurité modérée, la prématurité tardive (34 à 36 SA et 6j)

Il est recommandé que le terme « prématurité tardive » remplace « proche du terme » « near-term », en impliquant qu'ils sont « presque matures », il minimise la perception des risques pour ce sous-groupe de nouveau-nés prématurés (5).

3. Détermination de l'âge gestationnel

La détermination de l'AG fait appel à trois méthodes principales : la date des dernières règles (DDR), les mensurations de l'embryon obtenues par une échographie obstétricale précoce (au cours du premier trimestre de grossesse), les scores neurologiques et morphologiques postnataux (scores de Dubowitz, de Farr et de Ballard) ou une combinaison entre la DDR et l'échographie. Chacune

de ces méthodes présente des avantages, des inconvénients et une précision variable (6).

La méthode de détermination de l'AG peut influencer le taux de natalité des prématurées (7). L'utilisation des ultrasons réduit les grandes erreurs aux extrêmes de l'AG et par conséquent les taux de naissances prématurées (8).

Aux USA, l'utilisation de l'échographie en 2014 a entraîné une baisse du taux de la prématurité. Les taux retenus de natalité prématurés officiels sont passés de 11,4% en 2013 à 9,6% en 2014. Les taux de mortalité néonatale chez les prématurées sont très similaires au Canada et aux USA lorsque le taux américain est basé sur l'estimation clinique (DDR), mais considérablement plus bas lorsqu'il est basé sur l'échographie, suggérant l'inclusion de certaines naissances à terme parmi celles classées comme prématurées sur la base de la DDR (8).

4. Prématurité et poids de naissance

Les mesures anthropométriques sont le reflet de l'état nutritionnel et de la santé du fœtus. Elles peuvent aussi être utilisées pour prévoir les aptitudes, l'état de santé et la survie des nouveau-nés.

Il est classique de distinguer (9), en fonction du poids de naissance (PN) du nouveau-né, indépendamment de l'âge gestationnel, quatre groupes

- Faible poids à la naissance (Low birth weight : LBW) définit un poids de naissance < 2500g.
- Très faible poids à la naissance (Very low birth weight : VLBW) définit un poids de naissance < 1500g.
- Poids à la naissance extrêmement faible (Extremely low birth weight : ELBW) définit un poids de naissance < 1000g.

En considérant l'âge gestationnel, on distingue en fonction du poids du prématuré (9) :

- La prématurité simple [équivalent français de Appropriate for Gestational age (AGA)] : Prématuré eutrophique (poids, taille et PC) \geq P10 et < P90.
- Le Petit pour l'Âge Gestationnel (PAG) [équivalent français de Small for Gestational Age (SGA)] : nouveau-né dont le poids à la naissance est inférieur au P10 pour l'âge gestationnel approprié.
- Le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) ou Restriction de la Croissance Intra-utérine [équivalent français de Intra-uterin Growth Restriction ou Intra-utérin Growth Retardation ou (IUGR)] : Un fœtus qui n'a pas atteint son potentiel de croissance en raison de facteurs génétiques ou environnementaux (défaut de croissance pathologique = insuffisance de la croissance fœtale).
- SGA n'est pas synonyme de RCIU, celle-ci désignant un nouveau-né dont le poids, en raison d'un mécanisme pathologique, n'atteint pas une valeur escomptée compte tenu de son potentiel de croissance, ou dévie de la trajectoire attendue de sa croissance. Cette notion de restriction est plus subjective et nécessite une interprétation qualitative. Elle s'appuie sur l'observation à partir de plusieurs mesures échographiques d'une cassure

ou d'un arrêt de croissance, et/ou fait référence à un faible poids associé à une altération du bien-être fœtal (anomalies du Doppler, oligoamnios) (9).

5. Données épidémiologiques

Plus d'un nouveau-né sur 10 naît prématurément et chaque année, environ 12 à 15 millions nouveau-nés naissent avant 37 SA (3).

Les premières estimations mondiales et régionales des naissances prématurées ont été publiées en 2010 par Beck et coll. pour l'année 2005 (10), suivies des estimations en 2012 par Blencowe et coll, pour l'année 2010 (11). Beck et coll. ont identifié des données provenant de 92 pays et ont estimé la prévalence mondiale à 9,6% (IC à 95% : 9,1% à 10,1%). Blencowe et coll. ont identifié des données de 99 pays et ont estimé la prévalence mondiale à 11,1% (IC à 95% : 9,1% à 13,4%) : environ 14,9 millions de naissances prématurées (IC : 12,3–18,1 millions) (Figure 1 (12))

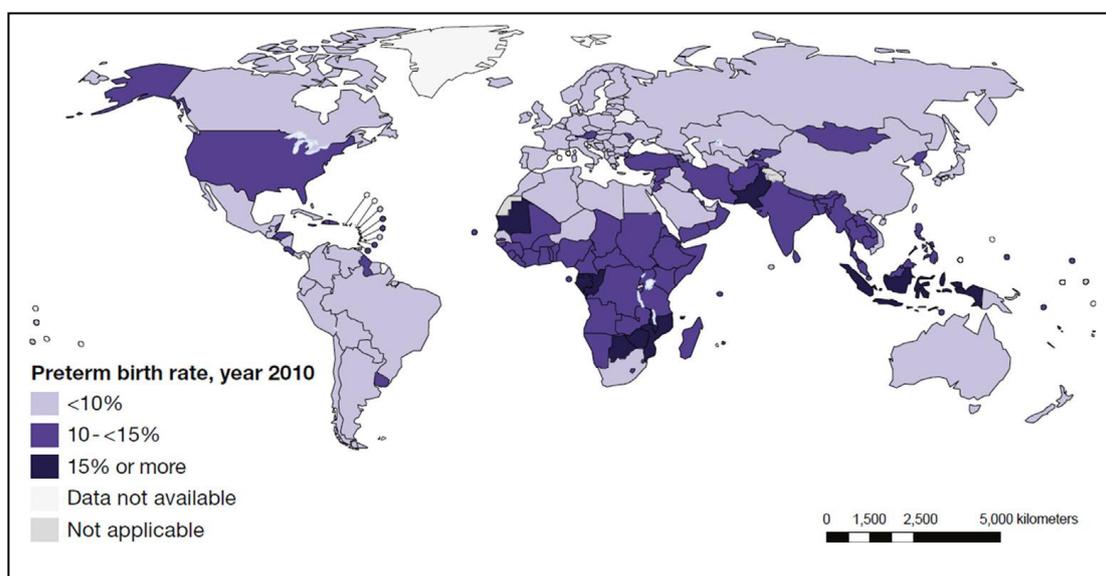


Figure 1 : Estimation des taux de prématurité en 2010 à l'échelle mondiale. Source OMS (Réf. 12)

En Algérie, au 1er janvier 2020, la population résidente totale en Algérie a atteint 43,9 millions d'habitants. Le nombre de naissances enregistré en 2020 était de 992000 naissances vivantes auprès des services de l'état civil, passant sous le seuil d'un million de naissances pour la première fois depuis ces sept dernières années (13).

L'étude des données démographiques issues des enquêtes nationales, régionales et locales ne permet qu'une analyse partielle du profil épidémiologique de ces naissances et particulièrement celle des prématurés (14). Selon le rapport de l'OMS entre 2010-2012, l'Algérie possède une prévalence de la prématurité de 7.4%, occupant la 147eme place mondiale (6).

Les enquêtes MICS 6 (Multiple Indicator Cluster Surveys) de l'UNICEF et MSPRH de 2019 a estimé le taux de prématurité à 5.1% (3% de prématurité

moyenne, 1.7% de grande prématurité et 0.2% pour l'extrême prématurité) (15). Ces naissances prématurées sont réparties différemment selon les différentes régions du pays (Tableau 1 (16))

	Pourcentage	Total des	Pourcentage des naissances vivantes prématurées					Total des
	vivantes des deux dernières années nées à terme ¹	vivantes ayant eu lieu au cours des 2 dernières années	Moyen (32-36 semaines)	Grands prématurés (28-31 semaines)	Prématurés extrêmes (moins de 28 semaines) ²	NSP	Total	vivantes prématurées
Total	94,9	5 686	3,0	1,7	0,2	0,2	5,1	291
Milieu de résidence								
Urbain	94,4	3 231	3,6	1,5	0,1	0,4	5,6	180
Rural	95,5	2 455	2,3	1,8	0,3	0,0	4,5	110
Espace de Programmation Territoriale								
Nord Centre	95,3	1 757	(3.4)	(0.6)	(0.3)	(0.4)	(4.7)	83
Nord Est	90,4	797	3,3	5,7	0,4	0,2	9,6	77
Nord Ouest	97,5	841	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	21
Haut Plateau Centre	93,8	474	4,6	1,3	0,2	0,2	6,2	29
Haut Plateau Est	93,8	845	(3.4)	(2.5)	(0.1)	(0.1)	(6.2)	52
Haut Plateau Ouest	96,1	271	(3.8)	(0.0)	(0.1)	(0.0)	(3.9)	11
Sud	97,5	700	(1.2)	(1.0)	(0.0)	(0.3)	(2.5)	17

Tableau 1 : naissances vivantes prématurées. 2019.
Données MICS6. 2019 (Réf. 16)

Au niveau régional, l'incidence a été estimée entre 5 et 8 % des naissances vivantes au niveau de la wilaya d'Alger (17) et 13.48 % selon la thèse du Pr. Boutaghen (Alger Est) 3.9% au niveau de la wilaya de Sétif en 2016 (18).

6. Prématurité et mortalité néonatale

Le taux de mortalité néonatale (TMN) global moyen est de 18 ‰ (IC 95% : 17,0-19,9) naissances vivantes soit environ 2,5 millions de nouveau-nés (environ 7000 par jour), dont la plupart sont décédés dans la première semaine après la naissance, dont environ 36% sont décédés le jour même de leur naissance et les 3/4 au cours de la première semaine de vie (19). Ce TMN varie considérablement selon les pays et dépend essentiellement du niveau de soins de ce pays (20)

Dans les sociétés où les soins médicaux sont avancés, le taux de survie des nourrissons nés à la 28^e semaine de gestation est d'environ 90 à 95% et à la 24^{ème} semaine de gestation, le taux de survie est d'environ 50 % (21)

En Algérie, les recensements et les enquêtes successives ont révélé une nette amélioration des chances de survie qui restent toutefois insuffisantes pour atteindre l'objectif de réduction des deux tiers de la mortalité des enfants de moins de cinq ans (22).

7. Prématurité et morbidité respiratoire

Le prématuré présente une immaturité multiviscérale, responsable de la morbidité et de la mortalité associées à la prématurité (23).

La détresse respiratoire est la cause la plus fréquente d'admission aux unités de soins intensifs chez les nouveau-nés à terme et les prématurés. Elle survient chez environ 7% des bébés pendant la période néonatale (24), et représente la principale cause de morbidité et de mortalité néonatale précoce (0 à 7 jours). En fait, les nouveau-nés souffrant de détresse respiratoire sont 2 à 4 fois plus susceptibles de mourir que les nouveau-nés sans détresse respiratoire (25).

Les étiologies de la détresse respiratoire sont âges dépendants (26). La maladie des membranes hyaline (MMH) et la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sont les causes les plus fréquentes de la détresse respiratoire chez les nouveau-nés prématurés.

A la naissance, Plus de la moitié des nouveau-nés de prématurés souffriront d'une détresse respiratoire. La MMH est de loin le diagnostic le plus fréquent (51 %), suivi de la tachypnée transitoire du nouveau-né (4 %) et de la pneumonie/septicémie (2 %) (26).

8. Prématurité et dysplasie broncho-pulmonaire

La morbidité respiratoire est une préoccupation importante chez le prématuré. En effet, le suivi des prématurés révèle que l'incidence des symptômes respiratoires est élevée, que les hospitalisations pour pathologie respiratoire sont fréquentes et que lorsque la fonction respiratoire est évaluée, celle-ci est anormale (27).

Il y a plus de 40 ans, le Dr William Northway et ses collègues de Stanford ont décrit les caractéristiques cliniques, radiologiques et pathologiques d'un nouveau trouble pulmonaire, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) (28). Leur phénotypage complet des patients atteints de cette maladie pulmonaire chronique après une naissance prématurée comprenait de nombreuses informations sur la pathogenèse de la maladie, y compris les liens étroits avec l'hyperoxie, les lésions pulmonaires induites par la ventilation, l'inflammation et l'infection, et son évolution dans le temps.

De nos jours, la disponibilité de nouvelles thérapies atténue les problèmes pulmonaires initiaux de ces nourrissons et réduit ainsi le risque de problèmes de santé futurs. D'autre part, la thérapie par surfactant peut avoir contribué à la survie de nourrissons particulièrement malades et vulnérables.

Malgré des différences majeures dans la nature de la DBP qui ont suivi l'introduction de la thérapie par surfactant, des stéroïdes prénatals et des changements dans les soins néonataux, La DBP reste une cause majeure de morbidité et de mortalité néonatales (29).

À mesure que la survie du plus petit des bébés prématurés augmente, de nombreux nourrissons développent encore une altération importante de la fonction pulmonaire, entraînant des cours prolongés de ventilateur et d'USIN, des hospitalisations fréquentes après la sortie de l'USIN, des exacerbations respiratoires récurrentes et des problèmes de maladies cardiorespiratoires tardives (30).

9. Problématique :

En Algérie, la prise en charge du prématuré ne cesse de se développer surtout avec l'apport de la ventilation non invasive, le monitoring continu de l'oxygénation et l'apport récent de la thérapie par surfactant exogène.

Nous assisterons de jour en jour et à travers les différentes structures en Algérie des prématurés de plus en plus jeunes. Cependant, cette prise en charge reste cependant différente de celle des pays développés (ventilation invasive, surfactant exogène, traitement par le monoxyde d'azote), et la morbidité respiratoire des prématurés est sans doute différente.

Le suivi à long terme de cette classe de nouveau-nés immatures devient nécessaire et implique une coordination entre les différentes spécialités.

En Algérie, le devenir respiratoire à long terme de ces prématurés n'est pas connu. A notre connaissance, il n'a pas fait l'objet d'aucune étude à ce jour, et toutes nos données sur ce sujet sont extraites des autres études.

Nous proposons une étude sur le devenir respiratoire d'une cohorte de nouveau-nés prématurés hospitalisés dans notre unité de néonatalogie que nous suivrons pendant une durée de 05 ans.

Notre étude vise à évaluer la fréquence des manifestations respiratoires et les facteurs de risque qui sont associés chez ces prématurés. Nous voulons également évaluer leur état de fonction pulmonaire lorsque c'est possible. Enfin, des informations recueillies sont l'objet d'analyse et de comparaison à ceux obtenus par les études publiées dans la littérature.

II. Développement pulmonaire et maladie pulmonaire chronique

La fonction principale du poumon néonatal humain est d'éliminer rapidement le liquide des voies respiratoires et d'amorcer les échanges des gaz. La surface de diffusion de gaz du poumon néonatal mature a une structure en nid d'abeille, comprenant des conduits largement ramifiés et parfaitement adaptés pour l'air et le sang.

Chez l'homme, la membrane d'échange de gaz, qui est d'environ $1\mu\text{m}$ d'épaisseur, se compose de cellules épithéliales alvéolaires (pneumocytes de type I), de membrane basale et de cellules endothéliales, avec une surface totale qui augmente chez l'adulte jusqu'à environ 70 m^2 . Cette structure vaste et complexe est développée séquentiellement par une ramification précoce du tube épithélial et une septation tardive des sacs aériens terminaux.

La perturbation de ce processus de développement entraîne une structure pulmonaire anormale et, par conséquent, une déficience de la fonction d'échange gazeuse. Ainsi, l'accouchement prématuré interrompt ce processus de développement, et entraîne des lésions qui dépendent du stade de maturité pulmonaire au moment de l'accouchement.

1. Développement pulmonaire précoce

Chez l'homme, le poumon provient de la surface ventrale de l'intestin antérieur primitif à cinq semaines de gestation. L'ébauche pulmonaire émerge comme le sillon laryngo-trachéal, situé dans l'endoderme ventral de l'intestin antérieur, qui s'invagine dans le mésenchyme splanchnique environnant (figure 2) (31).

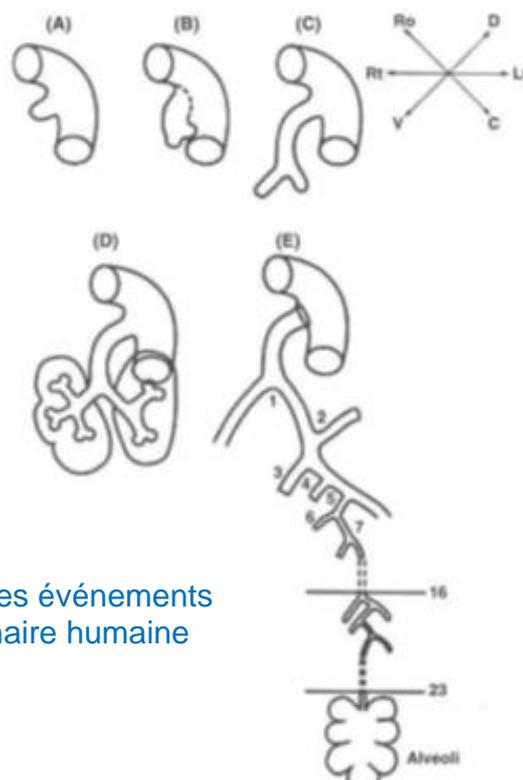


Figure 2 : Diagrammes montrant les événements clés de la morphogénèse pulmonaire humaine (Réf. 31)

Ensuite, une paire de bourgeons primaires évagine du sillon laryngo-trachéal. L'arbre respiratoire se développe ensuite par morphogenèse ramifiée, dans laquelle l'excroissance, l'allongement et la subdivision réitérés de ces bourgeons épithéliaux se produisent selon un schéma bilatéralement asymétrique. Trois lobes du côté droit et deux lobes du côté gauche sont formés dans le poumon humain. Il existe 23 générations de ramification des voies respiratoires chez l'homme. Les 16 premières générations se ramifient de manière stéréotypée et sont donc hautement reproductibles, et ceci est complété à 16 semaines de gestation, tandis que les 7 générations restantes sont aléatoires et se terminent à environ 20 à 24 semaines de gestation.

L'alvéolisation commence vers 20 semaines de gestation chez l'homme et se poursuit après la naissance au moins jusqu'à l'âge de 7 ans.

1.1. Les gènes contrôlant l'induction du poumon précoce (32)

L'induction pulmonaire précoce est sous le contrôle de nombreux produits géniques qui agissent en coopération pour définir avec précision l'emplacement de la formation du sillon laryngo-trachéal et spécifier les axes proximal-distal, dorso-ventral et gauche-droite du poumon en développement.

Les premiers signaux endodermiques essentiels à la morphogenèse intestinale et à la fermeture du tube intestinal sont les facteurs de transcription GATA et le facteur nucléaire des hépatocytes (HNF/Fox).

L'asymétrie gauche-droite est contrôlée par plusieurs produits génétiques, notamment nodal, Lefty-1,2, and Pitx-2.

Les rétinoides et leurs récepteurs de facteurs transcriptionnels jouent également un rôle clé dans l'induction du processus de ramification pulmonaire précoce.

1.2. Complexités de la ramification distale des voies respiratoires

À première vue, les voies respiratoires intrapulmonaires se ramifiant dans le poumon en développement distal par rapport aux bronches primaires semblent devenir de plus en plus compliquées à mesure qu'elles progressent de manière distale et que le nombre de branches individuelles augmente par millions. Mais, une fois que le complexe laryngo-trachéal et la latéralité gauche-droite sont établis, on pense que la ramification distale des voies respiratoires est pilotée par un générateur de branche principale, avec trois sous-générateurs accessoires instruisant une horloge de périodicité qui chronomètre l'apparition des branches suivantes, l'orientation des branches autour de l'axe des voies respiratoires, et enfin la bifurcation (32) .

1.3. Impact de la pression hydrique et du péristaltisme des voies respiratoires

Le poumon embryonnaire est rempli de liquide. La sécrétion active de « cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) » et d'autres canaux d'ions chlorure attire le sodium et crée ainsi un gradient osmotique, qui attire l'eau dans la lumière. Le liquide pulmonaire est produit dès les premiers stades du développement pulmonaire embryonnaire jusqu'à l'accouchement. La pression hydrique dans la lumière pulmonaire est déterminée par le taux de production de liquide ainsi que la fonction de valve à pincement du larynx primitif. L'obstruction de l'écoulement de liquide par clippage ou cautérisation de la trachée embryonnaire augmente la pression intraluminaire d'environ deux à trois fois. Cela s'accompagne d'une multiplication par trois de la ramification des voies respiratoires. Plus particulièrement, le taux d'extension des bourgeons augmente d'environ deux fois alors que la distance entre les bourgeons est réduite de moitié (33).

1.4. Couplage de l'endothélium (capillaires sanguins et lymphatiques) avec la morphogenèse épithéliale

Un couplage étroit du développement endothélial avec le développement épithélial est également clairement important pour un transport efficace des gaz et une clairance des fluides à la naissance. Les plexis capillaires entourent les voies respiratoires primitives dès les premiers stades de développement. La signalisation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de l'épithélium à l'endothélium capillaire en développement est essentielle pour le développement des hémangioblastes capillaires primitifs en réseaux matures d'endothélium capillaire. De même, l'endothélium signale à l'épithélium de coordonner la morphogenèse de ces compartiments tissulaires.

Il existe une relation anatomique stéréotypée constante entre les capillaires pulmonaires en développement, les artères et les veines. Les artères courent le long de la surface supérieure des lobules en développement, tandis que les veines courent le long de la surface intérieure. Les lymphatiques se développent également sous le contrôle du VEGFR3 isoforme du récepteur VEGF et joue un rôle clé dans la régulation du contenu en liquide interstitiel pulmonaire.

2. Stades histologiques du développement pulmonaire

Histologiquement, le développement et la maturation pulmonaire ont été divisés en quatre stades (34) : le stade pseudo-glandulaire, le stade canaliculaire, le stade du sac terminal et le stade alvéolaire (figure 3) (35).

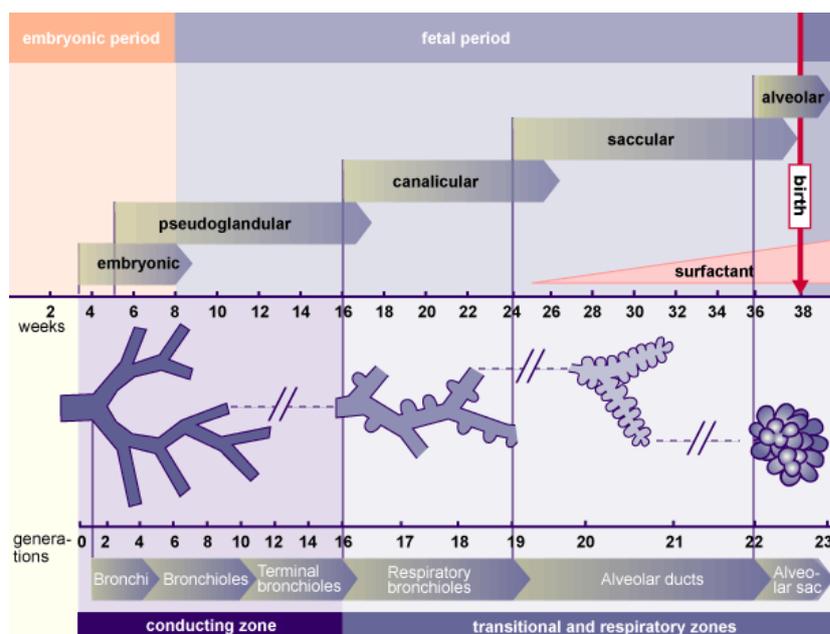


Figure 3 : Les différentes phases de développement pulmonaire normal (Réf. 35)

2.1. Le stade pseudo-glandulaire (5 à 17 semaines de grossesse)

Il s'agit du premier stade de développement pulmonaire au cours duquel le poumon embryonnaire subit une morphogenèse ramifiée développant des structures tubulaires épithéliales avec des cellules épithéliales cuboïdes tapissant qui ressemblent à une glande exocrine. Cependant, cette structure arborescente respiratoire remplie de fluide est trop immature pour effectuer un échange gazeux efficace.

2.2. Le stade canaliculaire (16 à 25 semaines)

La partie crânienne du poumon se développe relativement plus rapidement que la partie caudale, ce qui entraîne un chevauchement partiel entre ce stade et le stade précédent.

Au stade canaliculaire, l'arbre respiratoire est encore élargi en diamètre et en longueur, accompagné d'une vascularisation et d'une angiogenèse le long des voies respiratoires. Une augmentation massive du nombre de capillaires se produit.

Les bronchioles terminales sont ensuite divisées en bronchioles respiratoires et canaux alvéolaires, et les cellules épithéliales des voies respiratoires sont différenciées en cellules squameuses périphériques et en cellules cuboïdes proximales.

2.3. Le stade du sac terminal (24 semaines jusqu'à la fin de la période fœtale)

Il y a un amincissement substantiel de l'interstitium au stade du sac terminal. Cela résulte de l'apoptose ainsi que de la différenciation continue des cellules mésenchymateuses.

De plus, à ce stade, les cellules épithéliales alvéolaires (AEC) sont plus clairement différenciées en pneumocytes squameux matures de type I et en pneumocytes sécrétoires arrondis de type II. Les capillaires se développent également rapidement dans le mésenchyme entourant les saccules pour former un réseau complexe. De plus, le réseau lymphatique dans le tissu pulmonaire devient bien développé.

La paroi épaisse de ces saccules, également appelée septa primaires, comprend des cellules épithéliales tapissant les deux côtés d'un noyau de tissu conjonctif, à l'intérieur duquel se trouve un double réseau parallèle de capillaires. Vers la fin de cette étape, le poumon fœtal peut soutenir l'échange d'air chez les nouveau-nés humains nés prématurément.

Bien que les prématurés humains puissent respirer avec le poumon qui s'est développé jusqu'à la fin du stade terminal du sac, le poumon immature est néanmoins vulnérable aux lésions hyperoxiques et aux barotraumatismes, ce qui explique les phénotypes d'hypoplasie alvéolaire décrits comme la « nouvelle » DBP.

La maturation de la synthèse et de la sécrétion de surfactant est un facteur clé pour déterminer si le poumon du nouveau-né peut soutenir les échanges gazeux sans s'effondrer.

Un autre facteur clé est le passage rapide de la sécrétion de fluide induite par les ions chlorure dans les voies respiratoires à l'absorption de fluide induite par le sodium hors des voies respiratoires. Ce dernier est entraîné par la réponse de naissance du système adrénergique à la coupure du cordon à la naissance.

Le contrôle du développement pulmonaire à ce stade est encore mal connu. La pression hydrostatique à l'intérieur de la lumière des voies respiratoires, qui est due à l'ion chlorure et donc à la sécrétion liquide de l'épithélium dans le poumon en développement, intégrée aux signaux chimiotactiques du mésenchyme tels que le FGF10 semble jouer un rôle important dans la formation des sacs terminaux.

Les facteurs mécaniques jouent également un rôle important. Ainsi, les forces mécaniques générées par l'activité contractile du muscle du diaphragme jouent un rôle important dans la croissance pulmonaire normale à ce stade (36) .

2.4. Le stade alvéolaire (de la fin de la période fœtale à l'enfance)

L'alvéolisation est la dernière étape du développement pulmonaire. La majeure partie de la surface d'échange gazeux se forme lors de cette étape.

L'alvéolisation peut être influencée positivement et négativement par de nombreux facteurs exogènes, notamment la concentration en oxygène, l'étirement des voies respiratoires fœtales, la dexaméthasone et l'acide rétinoïque.

La formation de nouveaux septa dans les sacs terminaux est l'étape clé pour la différenciation du saccule en alvéoles (figure 4). Cela implique une interaction complexe entre les myofibroblastes du mésenchyme, les cellules épithéliales adjacentes des voies respiratoires et les cellules endothéliales vasculaires.

La multiplication et la différenciation contrôlées ainsi que la migration des cellules progénitrices des myofibroblastes dans les parois du sac terminal sont importantes pour la formation de nouveaux septa.

Les myofibroblastes, cellules précurseurs du muscle lisse ayant la morphologie des fibroblastes, migrent vers la position appropriée dans les septa alvéolaires naissants, et synthétisent et déposent de l'élastine (37). Il s'agit de la première étape du développement de nouveaux septa secondaires (figure 5).

Le rôle physiologique des corticostéroïdes semble être de contrôler la terminaison du processus d'alvéolisation en induisant l'amincissement des septa et la fusion des capillaires.

A l'inverse, les rétinoïdes (vitamine A et dérivés, en particulier l'acide rétinoïque) stimulent la septation, augmentent le nombre d'alvéoles, stimulent la production d'élastine par les fibroblastes pulmonaires et exercent un effet antagoniste vis-à-vis des corticostéroïdes.

Au cours de développement, les rétinoïdes doivent donc agir avant les corticostéroïdes. De fait, le poumon fœtal accumule des rétinoïdes sous la forme d'esters de rétinol et les utilise dans la période périnatale pour les convertir en acide rétinoïque.

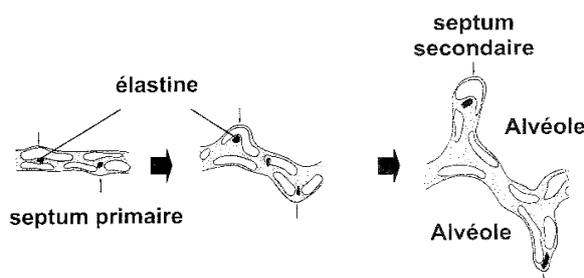


Figure 4 : Dépôts d'élastine et septation secondaire (Réf. 37)

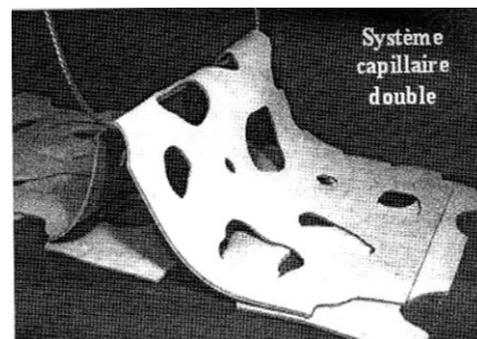


Figure 5 : Formation des septa secondaires (Réf. 37)

D'autres molécules peuvent jouer un rôle dans la maturation pulmonaire et en particulier dans la formation des septa : *platelet-derived growth factor A* (PDGFA), *fibroblast growth factors* (FGF), *vascular-derived growth factor* (VEGF) et les *métalloprotéases de la matrice* (MMP) (38).

De plus, *transforming growth factor β* (TGF- β) est également essentielle pour la formation de septa alvéolaires secondaires (39).

2.5. Formation de septum alvéolaire

Deux processus supplémentaires sont nécessaires dans la différenciation du septum pour former un septum avec une morphologie et une fonction matures finales. L'un est l'amincissement du mésenchyme septal et l'autre est la maturation du réseau capillaire double en un seul lit capillaire.

L'amincissement du tissu mésenchymateux implique l'apoptose de cellules « indésirables » dans le mésenchyme pulmonaire postnatal. Il y a une réduction substantielle du nombre de myofibroblastes interstitiels résultant de l'augmentation de l'apoptose au cours de cette phase d'alvéolisation rapide (40).

Cet amincissement de l'interstitium immature précédemment épaissi se produit simultanément avec l'expansion continue des compartiments épithéliaux, des vaisseaux sanguins et de l'espace aérien dans les septa en développement rapide.

Enfin, le nouveau septum se différencie en une membrane respiratoire fonctionnelle composée d'AECl, de membrane basale et de cellules endothéliales capillaires. La membrane respiratoire fournit une courte distance pour la diffusion des gaz et facilite ainsi un échange gazeux optimal. On estime qu'environ 50 millions d'alvéoles sont présentes dans le poumon néonatal à terme. Cependant, à l'âge de sept à huit ans, lorsque l'alvéolisation est pratiquement terminée, le nombre d'unités alvéolaires dans le poumon a augmenté d'environ six fois, pour atteindre environ 300 millions d'alvéoles.

Il a été démontré que l'acide rétinoïde (AR) augmente le nombre d'alvéoles (41). En outre, les rétinoïdes affectent de multiples fonctions cellulaires impliquées dans la formation du septum alvéolaire telles que la prolifération, la migration et la différenciation temporelle des cellules (42).

3. Types de cellules spécifiques dans le poumon

Plus de 40 types spécifiques de cellules se différencient au cours du développement pulmonaire embryonnaire. Les lignées de cellules épithéliales sont disposées selon un schéma spatial proximal-distal distinct dans les voies respiratoires.

Le cartilage se trouve à l'extérieur de la sous-muqueuse et diminue en quantité à mesure que le calibre des bronches diminue. Le cartilage est présent dans les bronches, mais pas dans les bronchioles. Deux composants cellulaires majeurs de l'épithélium bronchique proximal sont identifiés : les cellules cylindriques ciliées pseudostratifiées et les cellules muqueuses (gobelet). Les deux sont dérivés de cellules basales, mais les cellules ciliées prédominent en nombre.

Les cellules caliciformes libèrent des granules de mucus dans la lumière bronchique pour empêcher le dessèchement des parois et emprisonner les particules.

Les cellules muqueuses commencent à mûrir vers 13 semaines de gestation chez l'homme, lorsque les cellules cylindriques ciliées matures sont déjà présentes.

Le battement des cils entraîne un mouvement céphalique de la couverture de mucus, nettoyant et protégeant ainsi les voies respiratoires.

Dans les lésions chroniques des voies respiratoires, la réparation et l'exposition entièrement expérimentale de l'épithélium à l'IL-9 avant qu'il ne devienne complètement différencié entraînent une hyperplasie des cellules caliciformes. L'exposition à l'IL-9 a entraîné une augmentation de la production de lysozyme et de mucus par l'épithélium (43). IL-4, IL-13 et les allergènes améliorent la libération de TGF- α qui est un ligand du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui stimule également la prolifération des fibroblastes et la différenciation des cellules caliciformes (44).

La majorité de la surface alvéolaire est normalement recouverte de cellules épithéliales de type I.

Les cellules épithéliales de type I ne représentent que 40 % des cellules épithéliales totales des voies respiratoires, même si 95 % de la surface de la paroi alvéolaire est couverte par ce type de cellules. Les 60 % restants des cellules épithéliales sont des cellules arrondies qui ne recouvrent que 3 % de la surface alvéolaire, appelées pneumocytes de type II.

Les pneumocytes de type II sont cubiques et ont un cytoplasme finement pointillé et des microvillosités de surface. Ils fabriquent des phospholipides et des protéines tensioactifs qui réduisent la tension superficielle dans les poumons. Celui-ci égalise les pressions, stabilise et maintient les alvéoles en position ouverte malgré la variation de taille alvéolaire, et prévient l'atélectasie en fin d'expiration. Quatre protéines de surfactant, SP-A, -B, -C et -D, jouent également un rôle essentiel dans le maintien de la fonction pulmonaire. SP-A et -D participent à la défense de l'hôte dans le poumon, tandis que SP-B et -C contribuent aux propriétés d'abaissement de la tension superficielle du complexe lipoprotéique appelé surfactant pulmonaire (45).

Les cellules de type II sont capables de régénération et de remplacement des cellules de type I après une blessure. Les macrophages alvéolaires constituent un faible pourcentage des cellules des alvéoles, mais ils représentent une sentinelle cellulaire majeure du mécanisme de défense de l'hôte dans l'espace alvéolaire. Ils font partie du système phagocytaire mononucléaire et sont principalement dérivés des monocytes sanguins. Cependant, une fois qu'ils pénètrent dans les poumons, leur taux de renouvellement est extrêmement lent.

4. Cellules souches et progénitrices dans le système respiratoire

Les cellules souches et progénitrices respiratoires ont des fonctions importantes dans la réparation de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles endommagés. Cependant, l'identification précise des cellules souches/progénitrices pulmonaires reste incertaine. La grande surface et la géographie hautement ramifiée et pliée du poumon dictent qu'il doit y avoir plusieurs types de cellules souches ou progénitrices dans le système respiratoire.

5. Mécanismes moléculaires du développement pulmonaire

Les facteurs génétiques responsables du développement pulmonaire comprennent :

- Des facteurs de transcription qui modulent directement l'expression des gènes dans le noyau cellulaire,
- Des facteurs de croissance peptidiques et des cytokines ainsi que leurs composants de signalisation intracellulaire associés qui interviennent dans l'interaction cellule-cellule,
- Une matrice extracellulaire (ECM) qui fournit des signaux environnementaux importants pour développer des cellules pulmonaires pour se différencier.

III. Épidémiologie de la dysplasie broncho-pulmonaire

Décrite pour la première fois en 1967 par Northway et ses collègues (28), la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) reste la plus répandue et l'une des plus graves des séquelles à long terme de l'accouchement prématuré. Les améliorations des soins intensifs néonataux qui ont réduit la mortalité, même chez les nourrissons les plus prématurés, n'ont pas été accompagnées d'une diminution de l'incidence de la DBP.

Cette maladie pulmonaire chronique de la prématurité affecte principalement, mais pas exclusivement, les nourrissons qui ont été traités par ventilation mécanique pour un déficit en surfactant ou une immaturité pulmonaire structurelle et sa prévalence est la plus élevée chez les nourrissons extrêmement prématurés et de très faible poids de naissance.

1. La « nouvelle » dysplasie broncho-pulmonaire

Au cours des quatre décennies qui se sont écoulées depuis la première description de la DBP, les grands prématurés ont survécu en nombre progressivement plus élevé, et cette tendance s'est accompagnée de changements dans l'épidémiologie et les caractéristiques pathologiques d'une nouvelle DBP. Ce que la nouvelle DBP partage avec le trouble décrit par Northway est une prévalence substantielle chez les prématurés, dont la plupart ont été traités par ventilation mécanique, et une association avec un besoin prolongé d'oxygène supplémentaire. La nouvelle DBP diffère de la description classique de DBP par la démographie de la population de prématurés touchés et les caractéristiques pathologiques pulmonaires accompagnant le trouble.

À l'ère actuelle, les nourrissons les plus à risque de DBP sont les survivants d'une naissance extrêmement prématurée : les nourrissons nés entre 22 et 26 semaines de gestation dont les poumons présentent un profond sous-développement structurel. Ces nourrissons naissent à l'intersection des phases canaliculaire et sacculaire du développement pulmonaire qui précède sensiblement l'alvéolisation. Des perturbations de l'alvéolisation et de la microvascularisation (46) ont été observées comme séquelles de la DBP dès 1982.

La nouvelle DBP, identifiée pour la première fois dans des échantillons d'autopsie par Hussain et al. (47), se caractérise par un schéma histologique compatible avec un arrêt du développement et un développement alvéolaire altéré : le nombre d'alvéoles est réduit et les alvéoles ont un diamètre supérieur à la normale ; la fibrose, la métaplasie squameuse et la musculature excessive des voies respiratoires sont absentes.

2. Incidence de la DBP

Les taux de DBP varient selon la distribution de l'âge gestationnel et d'autres caractéristiques de la population étudiée, selon la définition appliquée (48), et entre les centres médicaux. Northway (49) a trouvé, parmi les nourrissons nés avant 32 semaines de gestation dans un seul centre (Université de Stanford) pendant plus de 20 ans de l'ère pré-surfactant, un taux constant d'environ 30% de DBP de stade IV. Au cours de cette période, cependant, il y a eu une augmentation de la survie des nourrissons de plus en plus immatures qui avaient des taux très élevés de DBP, ce qui a masqué la baisse des taux de DBP chez les nourrissons nés à un âge gestationnel plus avancé.

Après son introduction en 1991, le traitement par surfactant s'est généralisé et certains centres ont signalé une baisse modeste des taux de DBP peu de temps après (50).

Malgré la disponibilité du surfactant et l'introduction d'autres avancées technologiques dans la prise en charge respiratoire néonatale, l'adoption d'une nouvelle définition de DBP faisant référence au besoin d'oxygène supplémentaire à 36 semaines d'âge gestationnel s'est accompagnée de taux de DBP qui sont ensuite restés stables ou ont augmenté.

Le Shriver National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD Neonatal Network) suggère que l'augmentation des taux de DBP est étroitement liée à l'amélioration progressive de la survie des nourrissons nés à 1000 g ou moins (figure 6) (51). Les taux de DBP les plus élevés surviennent chez les nourrissons du plus faible poids à la naissance et des groupes d'âge gestationnel les plus immatures.

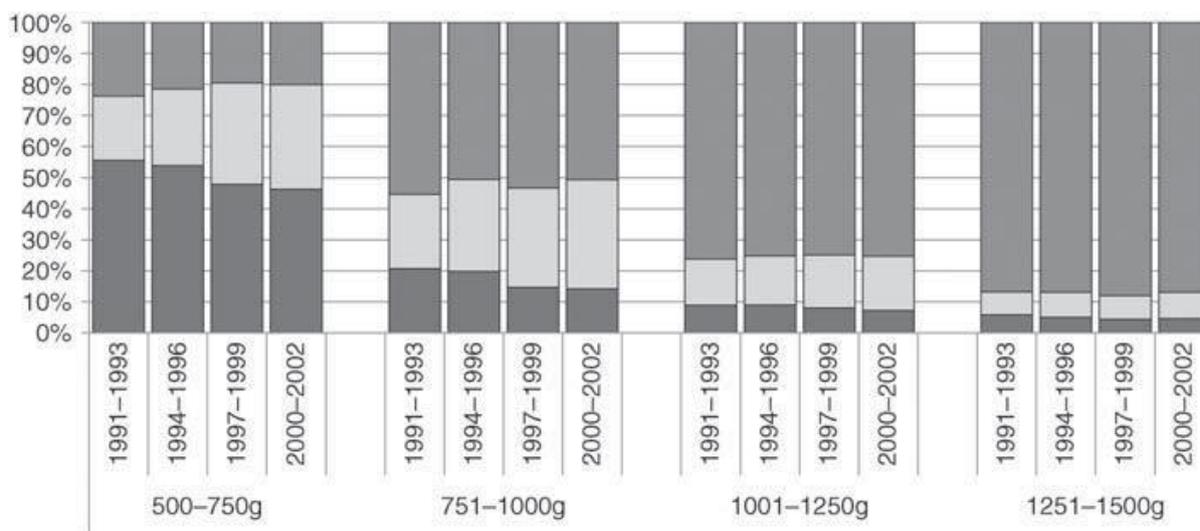


Figure 6 : DBP et mortalité néonatale. Progression dans le temps des taux de DBP et de décès chez les nourrissons dans les centres du réseau néonatal du NICHD (Réf. 55)

En utilisant la définition la plus fréquemment appliquée de DBP, le besoin en oxygène à 36 semaines d'âge corrigé, les deux plus grands réseaux néonataux aux États-Unis, le Vermont Oxford Network et le NICHD Neonatal Network, ont également détecté une variation intercentrique des taux globaux et spécifiques au poids à la naissance de la DBP. Les données du Vermont Oxford Network suggèrent que les différences entre les centres persistent et ne sont pas éradiquées par les efforts visant à réduire les taux de DBP : parmi les nourrissons nés entre 501 et 1 500 g, le taux moyen de DBP parmi les sites du Vermont Oxford Network était de 29 % et les taux sur les sites individuels variaient de 13,4 % à 66 % en 2001 et de 4 % à 58,3 % en 2003, suite à une démarche d'amélioration de la qualité (52).

La variabilité intercentrique des taux de DBP est également observée à l'échelle internationale : parmi 494 463 enfants nés en 2003 entre 24 et 31 semaines de gestation dans des centres situés dans 10 régions européennes, le taux de DBP (besoin en oxygène à 36 semaines d'AG) a été signalé comme variant de 10,5 % à 21,5 % (53).

3. Progrès dans la définition de la DBP

Le diagnostic de DBP a été posé sur la base de critères pathologiques (54), cliniques (55) et radiographiques conventionnels (56). Northway (28) a décrit quatre stades de DBP, définis par des caractéristiques cliniques et des résultats radiographiques : Stade I (2 à 3 jours) MMH ; régénération de stade II (4 à 10 jours) ; transition du stade III (11 à 20 jours) vers une maladie chronique ; maladie chronique de stade IV (>1 mois).

Bancalari et al. (56) ont ensuite défini la DBP comme un trouble survenant chez les nourrissons sous ventilation mécanique pendant au moins trois jours au cours de la première semaine postnatale qui présentaient également des signes respiratoires, tels qu'un besoin d'oxygène supplémentaire à 28 jours postnataux, ainsi que des résultats radiographiques caractéristiques.

Dans un effort pour développer une définition consensuelle qui fournirait une estimation de la gravité de la maladie ainsi que de la présence ou de l'absence de DBP, les participants à un atelier NICHD-NHLBI (57) se sont réunis pour définir la DBP légère, modérée et sévère. En appliquant les critères cliniques d'âge de 28 jours et de 36 semaines d'AG, les participants à l'atelier ont défini la DBP légère comme le besoin d'oxygène supplémentaire à 28 jours ou au-delà, mais pas à 36 semaines d'AG ; Une DPB modérée a été défini comme le besoin d'oxygène supplémentaire à 28 jours, en plus de l'oxygène supplémentaire à FiO₂ égale ou inférieur à 0,30 à 36 semaines d'AG ; et les critères de DBP

sévère comprenaient le besoin d'oxygène supplémentaire à 28 jours et, à 36 semaines d'AG, le besoin de ventilation mécanique et/ou de $FiO_2 > 0,30$.

Walsh et al. (58) ont poussé le concept diagnostique de DBP un peu plus loin en proposant un test physiologique du DBP (besoin en oxygène) à 36 semaines d'AG pour établir le besoin d'oxygène supplémentaire par des critères objectifs.

Dans l'algorithme développé par Walsh et al. (58), les nourrissons bénéficiant d'un soutien mécanique ou $FiO_2 > 0,30$ sont désignés comme ayant une DBP et les nourrissons recevant $FiO_2 < 0,30$ ont reçu un test de provocation qui détermine leur catégorisation diagnostique.

4. Épidémiologie : de Northway à la nouvelle DBP

4.1. Facteurs de risque démographiques et périnataux

Des études épidémiologiques descriptives de DBP ont identifié de nombreux facteurs qui modifient le risque de DBP. Les facteurs endogènes liés à la DBP comprennent l'immaturation gestationnelle, un faible poids à la naissance, le sexe masculin, la race blanche ou non noire, des antécédents familiaux d'asthme et un RCIU. Les facteurs de risque périnataux de DBP comprennent l'absence de traitement maternel aux glucocorticoïdes, des scores d'Apgar bas, l'asphyxie périnatale et la MMH (59).

4.2. Antécédents néonataux

De nombreux facteurs liés à la santé néonatale et à l'état pulmonaire, ainsi qu'à l'assistance respiratoire et à d'autres interventions médicales, ont été associés au risque de DBP.

Les marqueurs indiquant une plus grande gravité de la maladie pulmonaire initiale, y compris le pneumothorax, l'emphysème interstitiel pulmonaire et une atélectasie plus grave, sont associés à un risque accru de DBP (60).

Un plus grand risque de DBP a également été lié à une multitude d'autres influences néonatales précoces, notamment la persistance du canal artériel, l'œdème pulmonaire, un apport liquidien plus élevé ajusté au poids, l'utilisation précoce de lipides parentéraux et durée de l'oxygénothérapie (60).

Chez les nourrissons à risque, la durée et/ou les caractéristiques de la ventilation mécanique, y compris une FiO_2 élevée (61), sont également associés à la DBP, relations qui pourraient être causales ou simplement refléter une confusion par la gravité de la maladie respiratoire aiguë.

La colonisation ou l'infection par *Ureaplasma urealyticum* et la septicémie postnatale semblent également prédisposer à la DBP (62).

IV. Évolution des caractéristiques cliniques de la dysplasie broncho-pulmonaire

La présentation clinique et la gravité de la DBP varient considérablement, allant d'une forme bénigne observée chez les petits prématurés qui ont besoin de faibles niveaux d'oxygène supplémentaire et de ventilation mécanique pendant quelques semaines à des cas plus graves qui restent dépendants du ventilateur pendant des mois ou des années ou qui meurent au cours de leur vie en raison d'une insuffisance cardiopulmonaire grave.

Ces dernières années, cependant, avec l'utilisation plus large des stéroïdes prénataux, l'introduction de surfactants exogènes et l'amélioration des soins respiratoires, cette forme de DBP sévère est devenue moins courante, mais a été remplacée par des formes plus bénignes de maladie pulmonaire chronique qui sont observées plus fréquemment chez les petits prématurés qui survivent après une assistance respiratoire prolongée (30).

Ce changement de présentation au fil des ans est illustré dans la figure 7 (63) montrant une incidence relativement constante lorsque toutes les formes de DBP sont combinées, tandis que l'incidence de DBP sévère diminue avec le temps.

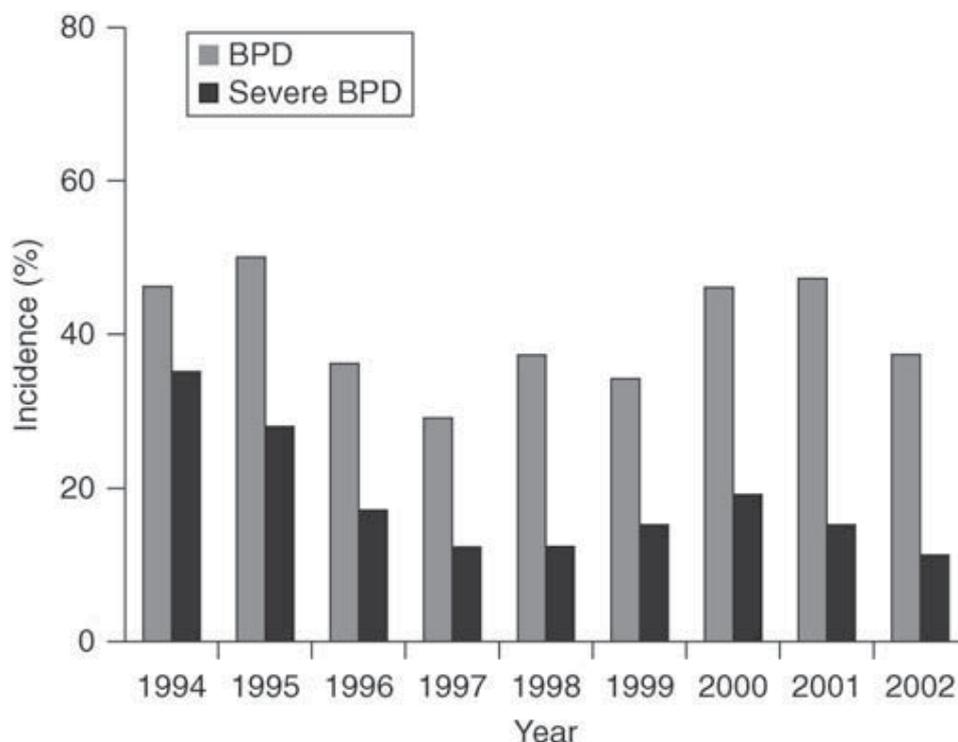


Figure 7 : Incidence de la DBP au fil du temps chez les nourrissons nés avant 29 semaines de gestation, vivants à 36 semaines d'âge post-natal. (Réf. 94)

Une grande proportion de nourrissons qui développent la forme la plus bénigne de lésions pulmonaires chroniques n'ont eu aucun SDR ou un SDR léger qui s'améliore rapidement après l'administration de surfactant.

Ces nourrissons ne sont donc pas exposés à des pressions respiratoires élevées ou concentrations d'oxygène inspirées, mais leur évolution hospitalière est souvent compliquée par des affections telles que des infections nosocomiales et une persistance prolongée du canal artériel (PCA), qui ont toutes deux été identifiées comme des facteurs pathogènes pouvant contribuer au développement de la DBP (30).

1. Présentation clinique

Le développement de DBP est plus susceptible de se produire lorsque la ventilation mécanique et la supplémentation en oxygène se prolongent au-delà de 10 à 14 jours. Néanmoins, les caractéristiques radiographiques définitives ne se développent généralement que plus tard dans le cours, généralement vers la troisième ou la quatrième semaine après la naissance. Il existe un large éventail de présentations cliniques allant d'une maladie très bénigne où les modifications pulmonaires sont minimales à des formes plus sévères, similaires à celles décrites à l'origine par Northway et al.

2. Forme sévère de BPD

La forme originale de DBP était courante avant l'utilisation plus large des stéroïdes prénatals et de la thérapie par surfactant exogène, et est généralement observée après une MMH sévère ou une pneumonie néonatale. La plupart de ces nourrissons ont besoin d'une ventilation mécanique avec des pressions élevées dans les voies respiratoires et une concentration d'oxygène inspirée au cours de la première semaine de vie, et leur évolution est souvent compliquée par des fuites de gaz et un emphysème pulmonaire interstitiel (EPI). Ces complications nécessitent une assistance respiratoire accrue et des concentrations élevées d'oxygène inspiré, qui aggravent encore les lésions pulmonaires. D'autres complications telles qu'une perméabilité persistante d'un canal artériel, avec insuffisance cardiaque et œdème pulmonaire associés, ainsi que des infections pulmonaires ou systémiques se développent fréquemment chez ces patients et peuvent contribuer à la progression de la sévérité des lésions pulmonaires.

Malgré tous les efforts thérapeutiques, ces nourrissons restent dépendants du ventilateur pendant plusieurs semaines et des changements radiographiques chroniques, tels que des densités, des opacités linéaires réticulaires et, dans certains cas, des changements kystiques, commencent à apparaître à ce stade. Ces nourrissons restent généralement dépendants de l'oxygène et présentent des modifications radiographiques pulmonaires caractérisées par une hyperinflation et une atelectasie inégale (figure 8).

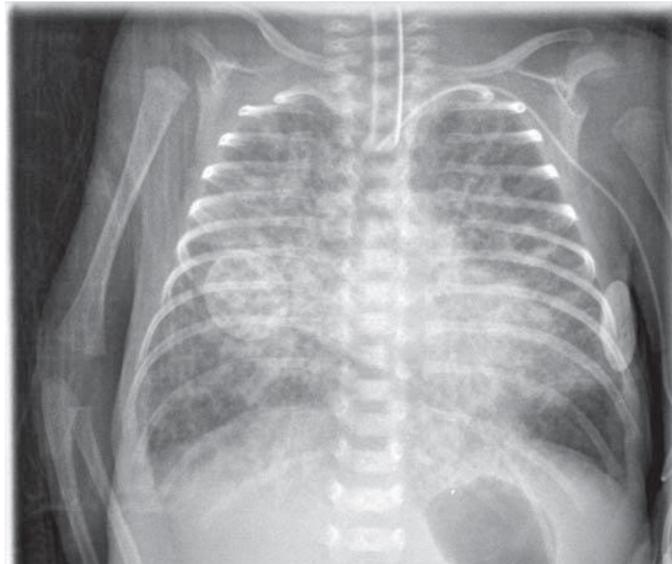


Figure 8 : Radiographie thoracique d'un nourrisson atteint d'une forme sévère de DBP (Réf. 31)

La progression radiographique de la DBP à travers la séquence de quatre étapes, initialement décrite par Northway et al. (28) est maintenant rare. L'apparition du stade I est essentiellement indiscernable de celle de la MMH non compliqué. L'opacification parenchymateuse dense, telle que décrite dans la DBP de stade II, est généralement due à d'autres processus tels que l'insuffisance cardiaque congestive due à une PCA, une surcharge liquidienne ou une hémorragie pulmonaire.

Les images en forme de bulle de DBP de stade III n'est pas toujours visible et, lorsqu'il se produit, il ne suit pas toujours une période d'opacité parenchymateuse. Enfin, le développement radiographique de la forme la plus avancée de DBP (stade IV) peut être plus insidieux que décrit à l'origine, et il apparaît généralement après plusieurs semaines de ventilation mécanique. Les principales caractéristiques de la DBP de stade IV incluent une hyperinflation principalement dans les zones basales et une non-homogénéité du parenchyme pulmonaire, avec de multiples densités fines ou plus grossières s'étendant jusqu'à la périphérie (Fig. 9). À ce stade, il existe fréquemment une cardiomégalie due à une hypertrophie ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire.

Malgré l'administration de surfactant, une MMH grave peut parfois évoluer vers cette forme de lésions pulmonaires graves. Dans la plupart des cas, l'administration de surfactant produit une amélioration rapide de l'oxygénation et de la compliance pulmonaire chez les nourrissons atteints de MMH (64).

L'hémorragie pulmonaire est une autre complication associée à une PCA et à un traitement par surfactant exogène, qui est plus fréquente chez les nourrissons plus immatures (65). Lorsque l'hémorragie est grave, le sang pénètre dans les

espaces aériens et inactive le surfactant, ce qui entraîne une aggravation de l'insuffisance respiratoire et un besoin accru d'assistance respiratoire.

D'autres causes d'insuffisance respiratoire sévère initiale telles que la pneumonie, la septicémie, l'hypoplasie pulmonaire et l'aspiration de méconium sont également associées au développement de DBP. La septicémie entraîne souvent une défaillance de plusieurs systèmes d'organes et une insuffisance respiratoire qui prolongent encore le besoin de ventilation mécanique et d'oxygène supplémentaire. Radiographiquement, la pneumonie néonatale ne peut pas être distinguée d'une MMH sévère, mais la réponse au remplacement du surfactant est généralement de courte durée ou absente, nécessitant une assistance respiratoire agressive pendant des périodes prolongées.

3. Évolution de la DBP sévère

En raison des lésions pulmonaires graves, ces nourrissons présentent des signes d'insuffisance respiratoire chronique, tels que tachypnée, rétractions thoraciques et épisodes fréquents d'hypoxémie, en particulier avec des procédures d'agitation et d'allaitement. La figure 9 (66) illustre le schéma typique des besoins en oxygène de ces nourrissons au cours du premier mois de vie. Le besoin en oxygène est élevé pendant l'insuffisance respiratoire initiale sévère, puis reste modérément élevé dans le temps, généralement pendant plusieurs semaines.

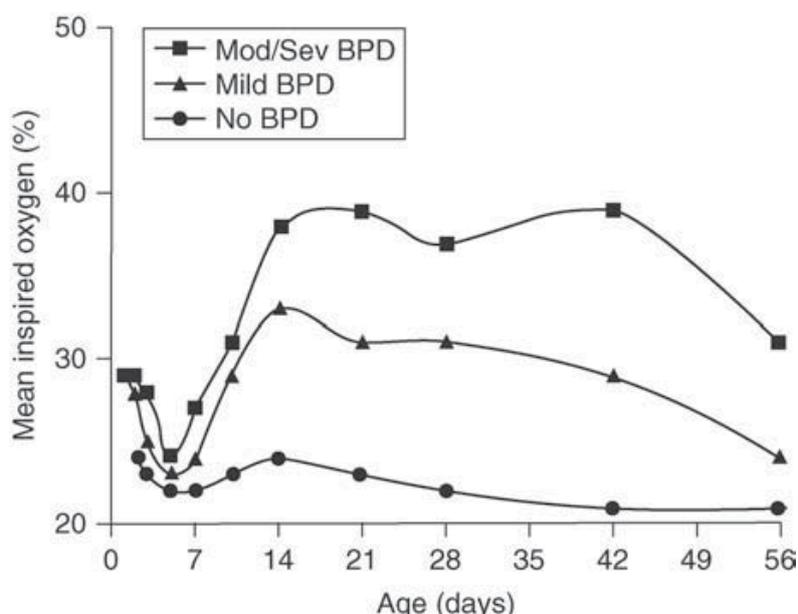


Figure 9 : Évolution des besoins en oxygène dans les deux formes de BPD. Nourrissons nés à l'Université de Miami / Jackson Memorial Medical Center des années 1996 à 2002, poids à la naissance de 500 à 1000 g, vivants à 36 SA (Réf. 66)

Un œdème pulmonaire se développe fréquemment chez ces nourrissons, compliquant leur évolution respiratoire. Cela peut être associé à la réouverture du canal artériel ou il peut s'agir d'une manifestation de lésions pulmonaires, avec une fuite capillaire associée et une augmentation du liquide pulmonaire.

Ces patients présentent fréquemment des crépitations à l'auscultation et la radiographie thoracique révèle des opacités pulmonaires. La restriction hydrique, les diurétiques et une intervention rapide pour fermer le CA améliorent généralement cette condition.

Une infection pulmonaire aiguë, bactérienne ou virale, complique fréquemment l'évolution de la maladie, entraînant parfois une insuffisance respiratoire grave et même la mort chez les nourrissons présentant de graves lésions pulmonaires.

Les nourrissons atteints de DBP sévère présentent fréquemment des signes d'insuffisance cardiaque droite secondaire à l'hypertension pulmonaire, avec cardiomégalie, hépatomégalie et rétention d'eau (67).

4. Forme légère de DBP

Contrairement aux nourrissons atteints de DBP sévère, ces nourrissons ont généralement besoin d'une ventilation mécanique avec de faibles taux de ventilation et des pressions maximales des voies respiratoires et une faible concentration d'oxygène inspiré, et ne sont donc pas exposés au même degré de barotraumatisme et de toxicité de l'oxygène. Ces nourrissons ont besoin de concentrations initiales d'oxygène faibles ou modérées pour le traitement du MMH légère qui répond généralement favorablement au surfactant exogène.

Ceci est souvent suivi de quelques jours avec un besoin minimal ou nul d'oxygène supplémentaire ("lune de miel"). Après cela, nombre de ces nourrissons présentent cependant une détérioration progressive de leur fonction pulmonaire qui persiste dans le temps, dans laquelle leurs besoins en ventilateur et en oxygène augmentent, accompagnés de signes d'insuffisance respiratoire (tachypnée, rétractions, etc.). Cette détérioration est fréquemment déclenchée par des infections bactériennes ou virales pulmonaires ou systémiques ou une insuffisance cardiaque et un œdème pulmonaire secondaire à une PCA.

Chez ces patients, les modifications pulmonaires fonctionnelles et radiographiques sont généralement légères, ne montrant parfois qu'un flou diffus qui persiste dans le temps, sans les changements plus grossiers d'inflation non uniforme et de nature kystique qui sont souvent observés dans la forme sévère classique originale de DBP.

La tomodensitométrie thoracique chez ces nourrissons peut encore montrer des zones hyperclaires, des opacités linéaires et des opacités sous-pleurales triangulaires, mais contrairement à la DBP sévère, ces nourrissons ne présentent pas d'atteinte bronchique (68).

Des études épidémiologiques visant à identifier les principaux facteurs de risque qui prédisposent ces nourrissons au DBP ont révélé qu'outre la prématurité, la MMH sévère, la présence d'épisodes de PCA symptomatique et les infections systémiques étaient associés à un risque significativement plus élevé de développement de DBP (69), comme le montre la figure 11.

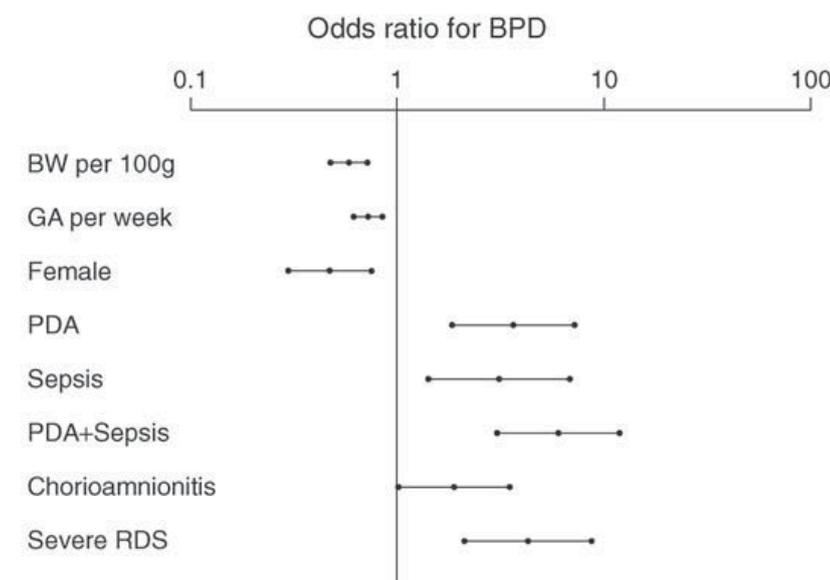


Figure 10 : Facteurs de risque périnataux et postnatals de DBP (28 jours d'oxygène) chez les prématurés nés à l'Université de Miami/Jackson Memorial Medical Center des années 1995 à 2000, poids à la naissance de 500 à 1000 g, âge gestationnel (AG), 23 à 32 semaines, en vie au jour 28 (Réf. 74)

Il existe également des preuves irréfutables qui appuient le rôle de l'infection et de l'inflammation prénatales et postnatales dans la pathogenèse de DBP.

L'exposition prénatale à l'infection et à la colonisation par des microorganismes spécifiques tels que Cytomégalovirus et Ureaplasma urealyticum ont également été associés à un risque accru de DBP.

5. Évolution de la DBP légère

Comme chez les nourrissons atteints de DBP sévère, mais à un degré moindre, les nourrissons atteints de DBP légère présentent également des signes d'insuffisance respiratoire chronique, tels que tachypnée, rétractions de la paroi

thoracique et épisodes fréquents d'hypoxémie, en particulier avec agitation, et hypercapnie légère.

Ces nourrissons peuvent présenter des signes d'augmentation de la résistance des voies respiratoires (rétraction, respiration sifflante, avec ronchi dispersés ou diffus à l'auscultation, distension des poumons sur la radiographie thoracique et hypercapnie), mais cela n'est généralement pas aussi prononcé que chez les nourrissons atteints de DBP sévère. Certains nourrissons atteints de DBP légère peuvent également avoir une atélectasie lobaire ou segmentaire, résultant des sécrétions retenues et de l'obstruction des voies respiratoires.

6. Diagnostic différentiel de la DBP

De toutes les possibilités de diagnostic différentiel, le syndrome de Mikity - Wilson a probablement engendré la plus grande confusion avec le BPD, en particulier avec les nouvelles formes plus légères de BPD (70). Il est probable que les cas décrits à l'origine par Mikity et Wilson correspondent à la forme plus légère de DBP observée aujourd'hui chez les nourrissons plus petits. Les similitudes radiographiques et cliniques entre les deux conditions ont amené certains chercheurs à associer ces deux entités. Comme dans le nouveau BPD, les patients atteints du syndrome de Mikity-Wilson avaient généralement une évolution initialement bénigne, avec un début insidieux d'insuffisance respiratoire et d'anomalies radiographiques. En revanche, les patients atteints de la forme sévère de BPD ont un degré plus élevé d'insuffisance respiratoire aiguë dès le début et un plus grand besoin de concentrations élevées d'oxygène inspiré et d'assistance respiratoire.

7. Prédiction de la DBP

Un certain nombre d'études ont été réalisées pour développer des scores qui peuvent prédire le risque de DBP chez les prématurés ventilés (60) (71). La plupart de ces scores incluent l'état de la maturité du nourrisson et les facteurs qui reflètent la sévérité de l'insuffisance respiratoire initiale, et sont donc plus utiles pour identifier les formes sévères de DBP que les formes plus bénignes plus courantes observées aujourd'hui.

Ces scores sont utiles pour identifier les patients pour les essais cliniques visant à prévenir la DBP et pourraient devenir plus utiles à l'avenir à mesure que des thérapies préventives plus efficaces deviennent disponibles.

V. Devenir respiratoire à long terme des nourrissons atteints de DBP

Les patients qui ont développé une DBP présentent souvent une insuffisance respiratoire sévère au cours de la période néonatale. Ils présentent également davantage de complications aiguës non pulmonaires telles qu'une hémorragie intracérébrale, ce qui aurait nui à leur évolution à long terme. De nos jours, les nourrissons peuvent devenir chroniquement dépendants de l'oxygène malgré une détresse respiratoire minime, voire nulle, immédiatement après la naissance et sont décrits comme souffrant de « nouvelle » DBP (72). Ces nourrissons souffrent moins d'inflammation pulmonaire et de fibrose mais ont une alvéolisation réduite (72).

1. Réhospitalisation

Au cours des deux premières années suivant la naissance, la réhospitalisation est courante chez les nourrissons broncho-dysplasiques avec des taux variant de 40 % à 60 % (73). Au cours de la première année, le taux de réhospitalisation est au moins le double de celui des enfants nés prématurément sans DBP (74). La réhospitalisation est généralement pour des problèmes respiratoires (75) (tableau 2) (76)

Table 1 Health Care Utilization and Cost of Care in BPD Infants in the First Two Years After Birth Related to Type of Rehospitalization

	RSV proven (n = 45)	Probable bronchiolitis (n = 24)	Other respiratory (n = 60)	Non- respiratory (n = 106)
Hospital admission rate per infant	4 (1-20)	2 (1-11)	3 (1-14)	0 (0-5)
Days in hospital	21 (4-282)	6.5 (1-70)	8 (1-114)	0 (0-25)
Total cost of care (£) (mean, 95% CI)	12,638 (8041, 17,235)	6059 (3427, 8690)	5683 (3427, 6775)	2461 (2074, 2849)

Data are presented as median (range).

Abbreviation: RSV, respiratory syncytial virus.

Source: From Ref. 6.

Tableau 2 : Utilisation des soins de santé et coût des soins chez les nourrissons broncho-dysplasiques au cours des deux premières années après la naissance liés au type de réhospitalisation (Réf. 76)

La maladie réactive des voies respiratoires, la pneumonie et l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) étaient responsables de 65 % des admissions

la première année et de 81 % la deuxième année (77). La durée totale du séjour à l'hôpital au cours de la période de deux ans était associée à la gravité de la DBP et à la durée totale de la dépendance à l'oxygène (77). Les admissions multiples sont courantes ; 73 % des nourrissons bronco-dysplasiques ont eu besoin d'au moins une réadmission et 27 % ont eu trois réadmissions ou plus au cours des deux premières années (75).

2. Devenir respiratoire

2.1. Dépendance chronique à l'oxygène

Les nourrissons broncho-dysplasiques nés prématurément peuvent avoir un besoin d'oxygène supplémentaire pendant de nombreux mois, voire des années (78). Ceux qui ont une dépendance prolongée à l'oxygène sont souvent renvoyés chez eux avec de l'oxygène supplémentaire.

Les directives de l'American Academy of Pediatrics pour les soins de santé pédiatriques à domicile ont suggéré l'utilisation d'oxygène supplémentaire chez les nourrissons atteints de DBP avec des niveaux de saturation en oxygène inférieurs à 95 % et que la thérapie devrait viser à maintenir les niveaux de saturation entre 95 % et 98 % (79). De même, l'American Thoracic Society, dans une déclaration sur les soins de l'enfant atteint de maladie pulmonaire chronique de la petite enfance et de l'enfance, a recommandé que les niveaux de saturation en oxygène soient maintenus supérieurs à 94 % une fois que le risque de rétinopathie du prématuré (ROP) était passé (80).

Une fois sous oxygène à domicile, l'oxygène cible pour atteindre la saturation variait également de plus de 84 % à plus de 98 %.

2.2. Symptômes respiratoires

Les symptômes respiratoires récurrents nécessitant un traitement sont fréquents chez les nourrissons, les enfants et les jeunes adultes nés prématurément atteints de DBP. La DBP était un facteur de risque significatif de respiration sifflante au cours des deux premières années (81) [odds Ratio (OR) 6,0, intervalles de confiance (IC) à 95 % 2,6.13,6] chez les nourrissons nés après 26 semaines de gestation ; 20% de ceux qui avaient une MMH avaient une respiration sifflante.

De même, l'examen de 492 nourrissons nés avant 29 semaines d'âge gestationnel de la United Kingdom Oscillation Study a révélé que 27 % toussaient et 20 % avaient une respiration sifflante à 6 et 12 mois, 6 % toussaient et 3 % avaient une respiration sifflante plus d'une fois par semaine, et 14 % avaient pris des bronchodilatateurs et 8 % des stéroïdes inhalés (81). Il a été démontré que la

DBP est un facteur de risque significatif pour la respiration sifflante (OR 2,7) et le besoin de médicaments (OR 2,4) (81).

La respiration sifflante au cours des deux premières années suivant la naissance chez les nourrissons nés prématurément est associée à des anomalies de la fonction pulmonaire, notamment une résistance élevée des voies respiratoires et un piégeage des gaz (82). Chez les nourrissons nés très prématurément, y compris ceux qui avaient une DBP, le nombre de jours de respiration sifflante était significativement corrélé au degré de piégeage des gaz, comme en témoigne un volume pulmonaire fonctionnel (mesuré par dilution gazeuse) réduit (mesuré par pléthysmographie) (83).

Les anomalies de la fonction pulmonaire chez les nourrissons et les enfants broncho-dysplasiques sont décrites en détail dans un autre chapitre.

À l'âge préscolaire, les symptômes respiratoires restent fréquents. Environ un tiers des enfants d'âge préscolaire nés prématurément, quel que soit leur statut de DBP, ont toussé au cours des 12 derniers mois et plus de 10 % ont eu une respiration sifflante (84).

À l'âge scolaire, les enfants nés prématurément, en particulier s'ils avaient une DBP, sont plus susceptibles d'être symptomatiques que leurs collègues de classe nés à terme (84). De même, dans une étude de suivi nationale aux Pays-Bas, la prévalence de l'asthme diagnostiqué était significativement plus élevée chez les jeunes de 19 ans nés avant 32 semaines d'âge gestationnel avec ou sans DBP que chez les témoins appariés selon l'âge.

2.3. Atteinte des voies respiratoires supérieures

Les nourrissons atteints de DBP nécessitent fréquemment une intubation prolongée et sont à risque de sténose laryngo-trachéale, de laryngomalacie, de trachéomalacie, de paralysie unilatérale des cordes vocales et de tissu de granulation, et de formation de kystes sous-glottiques (85). La prévalence de la trachéo-bronchomalacie chez les nourrissons nés prématurément atteints de DBP a été rapportée comme variant de 16 % à 45 %. L'incidence de la sténose laryngo-trachéale a diminué au cours des 10 dernières années, mais constitue un facteur de risque important pour la nécessité d'une trachéotomie (86).

2.4. Anomalies sur l'imagerie thoracique

Les anomalies sévères des radiographies thoraciques décrites par Northway chez les nourrissons atteints de DBP classique sont maintenant rares. L'examen des radiographies thoraciques obtenues à 28 jours et 36 semaines d'âge postnatal

(APN) de 60 nourrissons nés avant 29 semaines de gestation a toutefois démontré qu'il n'y avait aucune anomalie sur seulement trois des radiographies thoraciques (87). L'hyperinflation et les ombres interstitielles mais non kystiques étaient courantes (87) (figure 11)

Lors du suivi, les examens tomodensitométriques (TDM) du thorax sont particulièrement utiles, démontrant que la majorité des enfants et des jeunes adultes atteints de DBP et d'insuffisance respiratoire persistante présentent des anomalies marquées. Dans une série (88), les 23 enfants d'un âge moyen de 4 mois (extrêmes 2–13) avaient des aspects tomodensitométriques anormaux avec des zones multifocales d'hyperexpansion, des opacités linéaires et des opacités sous-pleurales triangulaires.



Figure 11 : Radiographie thoracique d'un nourrisson de 26 semaines de gestation qui, à l'âge de deux mois, était dépendant de la CPAP et nécessitait 30 % d'oxygène, bien qu'il ait eu besoin d'un soutien minimal pendant la période périnatale (Réf. 31)

De même, l'examen des résultats de la tomodensitométrie de 41 nourrissons atteints de DBP âgés de 10 à 20 mois a démontré qu'aucun n'avait de résultats normaux ; 88 % présentaient des zones hyperclaires, 95 % des opacités linéaires et 63 % des opacités sous-pleurales triangulaires (68). Des corrélations ont été trouvées entre les résultats du scanner et la durée de la ventilation mécanique et de l'exposition néonatale à l'oxygène (68).

VI. Devenir respiratoire à long terme des nourrissons prématurés (maladie pulmonaire chronique sans DBP)

Grâce à l'amélioration des soins prénataux et soins intensifs néonataux, il y a eu une augmentation de la survie des nouveau-nés prématurés de faible âge gestationnel au cours des dernières décennies. On a également observé un phénomène d'augmentation du nombre de nouveau-nés peu prématurés en raison d'une augmentation du nombre de césariennes itératives, d'une augmentation du nombre d'enfants nés après des techniques de procréation assistée et d'une augmentation de l'âge des mères (89).

L'enjeu principal concernant les risques à long terme pour l'appareil respiratoire d'un prématuré est représenté par la pathologie pulmonaire spécifique du nouveau-né lié soit à l'immaturité, propre au nouveau-né prématuré : maladie des membranes hyalines (MMH), tachypnée transitoire du nouveau-né ou pathologie pulmonaire non spécifique du prématuré (pneumonie ou pneumothorax) (Figure 12) (90). Les maladies pulmonaires représentent le diagnostic d'admission le plus fréquent en unité de soins intensifs néonataux.

Toutes ces maladies affectent un poumon immature et, ainsi, des conséquences à court et à long terme apparaîtront (91).

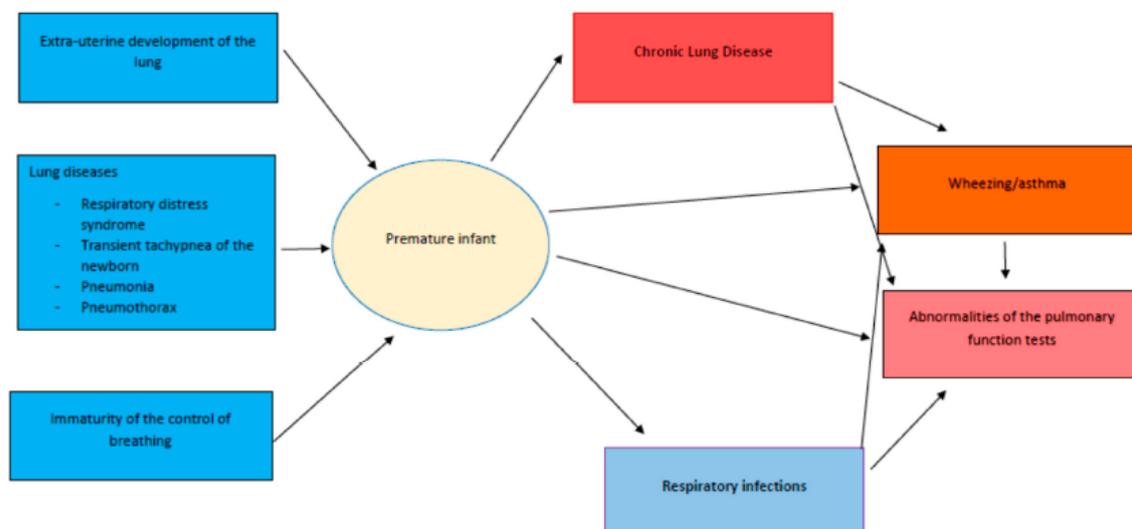


Figure 12 : Conséquences respiratoires de la prématurité (Réf. 90)

1. Conséquence respiratoire de la prématurité

1.1. Définition et incidence

Le devenir des enfants nés après 32 SA a longtemps été considéré comme semblable à ceux nés à terme. La morbi-mortalité touche principalement les grands prématurés (naissance avant 32 SA), dont le nombre reste relativement stable, en particulier pour les extrêmes prématurés (naissance avant 28 SA, 0,4 % des naissances) (53).

En Europe, la naissance prématurée entre 24 et 31 SA représente de 7,6 à 13 naissances pour 1000 naissances vivantes selon les pays, avec un taux de survie de 64,1 à 117,1 pour 10 000 naissances et un taux de DBP de 10,5 à 21,5 % (53).

1.2. Risques d'infections respiratoires chez les anciens prématurés

Les anciens prématurés sont à risque d'infections des voies respiratoires au cours des premières années de leur vie. Dans une étude publiée en 2003, Doyle et al ont constaté que les TFPN (PN < 1000 g) ont significativement plus de réadmissions à l'hôpital que les enfants dont le poids à la naissance est supérieur à 2499 g (92). Les résultats ont montré que, pendant trois intervalles de temps : 1980-1982, 1991-1992 et 1997, le taux de réadmission était significativement plus élevé et constant pour les nouveau-nés de TFPN, autour de 50 % (52-66 %). Selon le même groupe, les maladies respiratoires étaient la cause la plus fréquente de réadmission dans ce groupe de patients (55-69 %) (92).

Ce fait est également confirmé par d'autres études, qui ont trouvé que 2 sur 3 des réadmissions de prématurés étaient d'origine respiratoire (93). Le nombre de jours d'hospitalisation était plus élevé chez les nourrissons de TFPN par rapport à leurs témoins (nouveau-nés à terme) (93) ; plus de 2 jours contre environ 1,3 jours. La tendance à des taux d'hospitalisation plus élevés se maintient dans cette catégorie de nouveau-nés jusqu'à l'âge de 8 à 10 ans (93).

Deux agents pathogènes sont responsables de la plupart des infections respiratoires chez les anciens prématurés : le virus respiratoire syncytial (RSV) et le rhinovirus humain (HRV). Même si le VRS a été étudié plus en détail, les rhinovirus constituent une part importante de la pathologie des nouveau-nés prématurés. Dans une étude de cohorte réalisée en Argentine, 65 % des FPN (PN < 1 500 g) les nourrissons avaient des infections des voies respiratoires causées par des rhinovirus humains (94). Dans la même étude, 40 % des nourrissons atteints de bronchiolite avaient une infection par le VRH et seulement 7 % par le VRS (94) (il convient de mentionner que la population à l'étude n'a pas reçu de

prophylaxie au palivizumab). Le risque était plus élevé chez les nourrissons atteints de dysplasie bronchopulmonaire (94).

Des études d'immunologie (95) ont montré les effets du HRV à différents niveaux dans les poumons. Ainsi, après infection par le HRV chez le jeune enfant, il y a une production accrue de remodelage par les cellules Th2 (T helper 2) (IL (interleukine) 4 et IL 13) et Th17 (T helper 17) (IL 17 [42], des facteurs de croissance pour les voies respiratoires (HGF (Hepatic Growth Factor) et $TGF\alpha$ (transforming Growth Factor α) et des ratios modifiés dans d'autres facteurs (MMP-9 inférieur (matrice métalloprotéinase 9/TIMP-2 (tissu inhibiteur métalloprotéinase) et MMP -2 (rapports de métalloprotéinase matricielle 2) /TIMP-2 et augmentation de MMP-10 (métalloprotéinase matricielle 10)/TIMP-1 (rapports de métalloprotéinase 1 inhibitrice tissulaire) .

En plus, une autre étude a montré que lors d'infections à HRV, les enfants gravement prématurés (âge gestationnel < 32 semaines, selon les auteurs) ont une sécrétion accrue des cytokines produites (96). Les prématurés présentant une sécrétion accrue de cytokines Th2 et Th17 dans les voies respiratoires lors d'infections à RV ont présenté une morbidité respiratoire plus importante au cours des deux premières années de vie. Les enfants prématurés présentant des niveaux élevés d'IL4 nasal lors d'infections naturelles à RV étaient associés à une probabilité 8 fois plus élevée d'avoir au moins une admission en USIP au cours des deux premières années de vie.

La figure 13 résume les mécanismes et les risques de conséquences pulmonaires à long terme des infections des voies respiratoires chez les anciens prématurés.

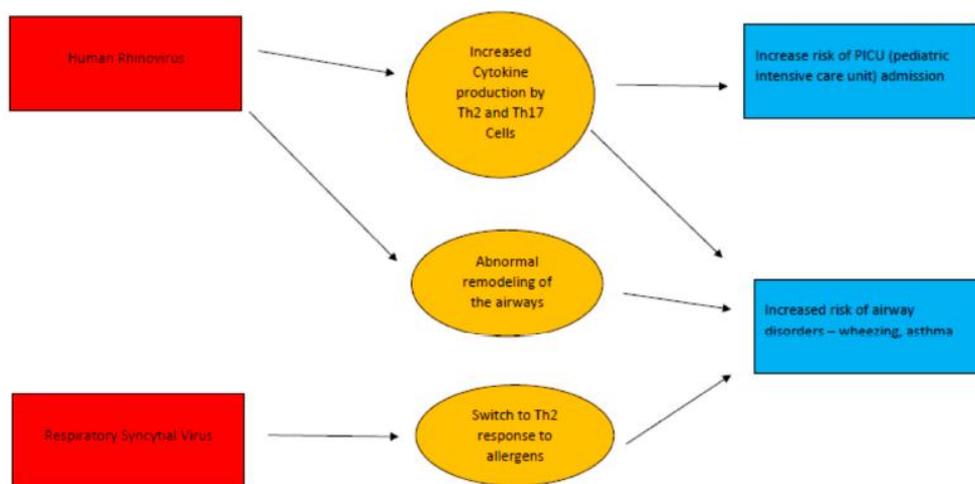


Figure 13 : Conséquences pulmonaires à long terme des infections des voies respiratoires chez les prématurés (Réf. 90)

La prématurité représente un facteur de risque à la fois pour l'infection par le VRS et pour sa forme la plus grave, la bronchiolite. Ainsi, un enfant prématuré a un facteur de risque multiplié par sept de bronchiolite virale aiguë lors de la première saison à VRS après sa naissance (81). Les conséquences à long terme de la bronchiolite aiguë à VRS chez le nouveau-né prématuré sont représentées par une augmentation du risque de respiration sifflante et peut-être de l'asthme à l'avenir (97).

Compte tenu de cela, il existe un débat sur la question de savoir si la prophylaxie au palivizumab améliore le devenir du prématuré en ce qui concerne le risque de respiration sifflante ou d'asthme récurrent. La question n'est pas encore claire. Une étude publiée en 2013, a indiqué qu'il y avait une réduction de 65 % du nombre total de jours de respiration sifflante au cours de la première année de vie dans le groupe de prévention du VRS, et la proportion de patients avec une respiration sifflante était de 10 % inférieure dans le groupe palivizumab que le groupe placebo (98). Les patients étaient des nourrissons prématurés, âgés de 33 à 35 semaines de gestation, qui ont reçu une prophylaxie au cours de la première année de vie. Cette étude a également révélé qu'une petite proportion des enfants atteints d'infections respiratoires aiguës avaient le VRS et que le taux de co-infection était plus élevé dans le groupe recevant la prophylaxie au palivizumab, probablement en raison de l'absence de modifications locales de l'environnement pulmonaire secondaires aux infections à VRS qui empêchaient d'autres agents pathogènes d'infecter le poumon.

La même cohorte a été réévaluée pour le risque d'asthme à l'âge de 6 ans (99). Il a été observé une diminution du nombre de cas d'asthme auto-déclarés par les parents dans le groupe de prévention par rapport au groupe placebo [48], mais pas de différence dans les cas diagnostiqués par les médecins à l'âge de 6 ans. Il n'y avait pas de différence dans les tests de la fonction pulmonaire (99). Une autre découverte intéressante est que si, à la fin de la première année, la proportion de enfants ayant une respiration sifflante était plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe prévention, la proportion de nouveaux cas de respiration sifflante après la première année était la même dans les deux groupes (99).

Il est intéressant de noter que la prophylaxie par le VRS diminue le risque d'asthme chez les enfants non atopiques mais pas chez les enfants atopiques (98) ; probablement, l'atopie et les infections à VRS agissent comme des facteurs de risque indépendants et l'atopie en soi est suffisante pour augmenter le risque d'asthme chez les anciens prématurés. Il semble que le mécanisme par lequel le

VRS agit dans l'augmentation du risque de respiration sifflante et d'asthme récurrents soit représenté par une induction d'une réponse à prédominance Th2 aux allergènes respiratoires (95).

1.3. Relation entre naissance prématurée et respiration sifflante

Une grande partie de la littérature médicale aborde le thème de l'hyperréactivité bronchique et des troubles sifflants directement liés à la prématurité. En outre, un certain nombre de revues ont donné plus de puissance statistique à cette association.

Une revue systématique publiée en 2014 (100) ont trouvé un risque accru de 1,71 de troubles de la respiration sifflante chez les bébés prématurés avec une corrélation inverse entre l'âge gestationnel à la naissance et le risque de respiration sifflante. Les auteurs reconnaissent le fait qu'il existait une hétérogénéité considérable entre les études, probablement due au fait qu'il existe une variabilité entre les médecins et les parents dans la reconnaissance et la définition de la respiration sifflante, et aussi parce que plusieurs déterminants de l'accouchement prématuré tels que la pollution, le tabagisme maternel et l'hygiène sont facteurs qui ont été précédemment liés indépendamment aux troubles de la respiration sifflante.

De tels résultats soutiennent l'idée que la relation entre les états asthmatiques et la prématurité est une relation complexe et multifactorielle et qu'il faut être conscient d'autant de ces aspects que possible afin d'être en mesure de trouver la meilleure approche médicale chez un ancien enfant prématuré avec la respiration sifflante récurrente.

Une autre revue, publiée en 2018 (101), a une approche plus globale, abordant les mécanismes physio-pathologiques qui sous-tendent la relation entre la prématurité et l'hyperréactivité bronchique. Ainsi deux scénarios sont formulés concernant les mécanismes physiopathologiques (tableau 3).

Le « scénario de maladie structurelle » classique considéré comme une conséquence directe des blessures liées au syndrome de détresse respiratoire du nourrisson et à la dysplasie bronchopulmonaire dans laquelle des réseaux élastiques et fibreux altérés causés par l'hyperoxie et la ventilation à pression positive entraînent une perte de recul élastique et un manque d'antagonisme à la bronchoconstriction. Le tableau clinique induit par ce mécanisme diffère de celui de l'asthme classique en ce qui concerne l'absence de réponse éosinophile et une moindre réponse aux médicaments bronchodilatateurs.

Le deuxième « scénario de maladie active » est encore controversé, nécessitant davantage de données pour lier l'hypermétabolisme bronchique aux marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires. Le schéma éosinophile classique de l'asthme bronchique est absent.

Scénario de maladie structurelle	Scénario de maladie active
Mécanisme : réseaux élastiques et fibreux altérés	Mécanisme : inflammation chronique
Causes possibles: - Hyperoxie - Ventilation à pression positive	Causes possibles : - Réponse immunitaire déficiente - Décalage Th2 - Stress - Stimulation chimiosensorielle prématurée

Tableau 3. Scénarios physiopathologiques dans les troubles sifflants du prématuré (Réf. 90)

Un certain nombre de facteurs extrinsèques ont été associés au risque de développement de la prématurité et/ou de l'asthme. Le stress a longtemps été soupçonné d'être à la fois une cause d'accouchement prématuré et un facteur de risque de développer des réponses immunologiques anormales chez la progéniture, conduisant ainsi à l'atopie et à l'asthme. Une vaste étude de cohorte d'un facteur de stress puissant, une panne du système électrique pendant 45 jours lors d'une tempête de verglas au Québec en 1998, a révélé des proportions plus importantes de naissances prématurées et de dérèglements immunologiques chez la progéniture des femmes enceintes à cette époque (102).

Un certain nombre d'essais cliniques ont donné des résultats intéressants, trouvant des associations statistiquement significatives entre l'atopie et/ou la respiration sifflante d'une part et, d'autre part, les conditions associées à la prématurité telles que le diabète maternel, la ventilation mécanique et l'utilisation d'antibiotiques plutôt qu'avec la prématurité en soi (103).

Un certain nombre d'indices liés à la détresse respiratoire dans la période néonatale ont été associés à l'asthme dans les essais médicaux. Ainsi, une exposition accrue à l'oxygène dans les premiers jours de la vie, un nombre plus élevé d'épisodes hypoxiques et un niveau de saturation en oxygène plus faible ont été associés à un risque plus élevé d'asthme dans une étude de cohorte de bébés prématurés < 28 semaines de gestation (104).

D'autres études ont postulé que le stress oxydatif causé par l'hyperoxie à la suite d'épisodes hypoxiques ou indépendamment pourrait provoquer un stress oxydatif et des lésions pulmonaires chez les bébés prématurés (100).

Dans l'ensemble, nous pouvons conclure qu'il existe une association certaine entre la prématurité et les caractéristiques de type asthmatique. Bien que certains facteurs supplémentaires (infections, ventilation mécanique, exposition à l'oxygène, antécédents familiaux) semblent influencer cette relation ; lors de l'évaluation d'un bébé prématuré, il faut aussi tenir compte non seulement de son âge gestationnel ou de son poids à la naissance, mais aussi de tous les facteurs périnataux additionnels qui influenceront certainement sa morbidité future à court comme à long terme.

2. Une catégorie négligée : la prématurité tardive

La prématurité tardive est définie comme une naissance entre 34 semaines et 36 SA + 6 jours (5). Ils représentent 7 à 9 % du nombre de nouveau-nés nés aux États-Unis et 70 % des prématurés (105). Les études ont montré que cette catégorie de nouveau-nés est à risque de plus de complications en période néonatale : nécessité de réanimation, instabilité thermique, détresse respiratoire, problèmes d'alimentation, hyperbilirubinémie et un risque de décès accru par rapport aux nouveau-nés à terme (105).

Ces nourrissons sont également à risque de problèmes de santé à moyen et à long terme, à la fois neurologiques et respiratoires (106). Le risque de séquelles respiratoires est dû, selon la littérature médicale actuelle, à des facteurs développementaux et infectieux (106) ; les nouveau-nés peu prématurés naissent à la fin de la phase sacculaire et au début de la phase alvéolaire du développement pulmonaire. Deux processus se produisent simultanément au cours de cette phase : la formation des alvéoles et la fixation des voies respiratoires. La formation anormale des alvéoles et l'attache déficiente des voies respiratoires entraînent un dysfonctionnement des voies respiratoires et le risque d'infections pulmonaires.

Plusieurs études ont évalué les problèmes respiratoires à long terme de la prématurité tardive. Dans une grande cohorte, les auteurs ont constaté un doublement du nombre d'hospitalisations chez les enfants modérément prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme (107). Les différences se maintenaient également à l'âge préscolaire (plus de toux ou de respiration sifflante pendant un rhume ou sans rhume, et plus d'utilisation de médicaments chez les nouveau-nés modérément prématurés) (107). Des facteurs de risque de ces symptômes dans la catégorie des prématurés modérés ont également été identifiés : tabagisme passif, antécédents familiaux d'asthme et classe sociale élevée (107).

En ce qui concerne le risque d'infection par le VRS, les taux d'hospitalisation pour infections à VRS sont similaires entre les nourrissons nés à 33-35 semaines d'âge gestationnel et les nourrissons nés à moins de 32 semaines (108). Un examen de deux études a montré que le risque d'infections graves par le VRS chez les nourrissons nés entre 33 et 35 semaines d'âge gestationnel est similaire à celui des nourrissons de moins de 32 semaines d'âge gestationnel (108).

Comme on peut le voir, cette catégorie d'anciens prématurés, oubliée dans presque tous les programmes de suivi, présente des facteurs de risque importants et des pathologies importantes durant la petite enfance et l'enfance, tous deux comparables aux anciens prématurés précoces (moins de 32 semaines). Tous les nouveau-nés peu prématurés doivent être examinés à la sortie du point de vue des risques respiratoires. Les patients inclus dans le programme de suivi neurologique seront également suivis du point de vue respiratoire.

3. Conséquences respiratoires à l'âge adulte

Les conséquences respiratoires à long terme de la prématurité en particulier chez les non dysplasiques sont peu connues.

3.1. Retentissement clinique

Narang et al. (109) ont montré une augmentation significative des symptômes respiratoires à l'âge adulte (toux, wheezing et asthme) chez d'anciens prématurés non dysplasiques.

Dans une étude norvégienne, la prématurité sans DBP était un facteur de risque indépendant d'asthme, de recours aux bêta2-agonistes et d'hospitalisation pour affections respiratoires (110).

Enfin Walter et al. (111) dans une très large étude rétrospective (près de 5000 patients) ont montré une augmentation de 1,8 % du risque d'hospitalisation pour affection respiratoire (asthme, infection, défaillance respiratoire) des anciens prématurés sans dysplasie par rapport à des sujets témoins nés à terme.

3.2. Retentissement fonctionnel respiratoire

3.2.1. Syndrome obstructif et distension

Chez les anciens prématurés non atteints de DBP, un syndrome obstructif avec hyperréactivité bronchique et tendance à l'hyperinflation semble persister à l'âge adulte. Cela pourrait être un facteur de risque de développer une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (110).

3.2.2. Capacité d'exercice et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (CO)

Une étude chez d'anciens prématurés évalués à 21 ans montre une anomalie des transferts gazeux et du débit pulmonaire au repos, et une CRF augmentée au cours de l'exercice, probablement en raison d'une bronchoconstriction d'effort (112).

3.3. Grande prématurité, DBP et BPCO ?

De plus en plus d'arguments font penser que la BPCO prend naissance dans l'enfance (113) (114). On incrimine le rôle du stress oxydatif, du développement d'une inflammation chronique des voies aériennes ou d'anomalies touchant la synthèse d'élastine. Le rôle de gènes impliqués dans la différenciation de l'épithélium des voies aériennes au cours du développement a également été suggéré.

Enfin, l'hypothèse d'une sénescence cellulaire accélérée en réponse au stress oxydatif a été évoquée comme à l'origine de la BPCO. Au niveau respiratoire, cette sénescence s'accompagne d'une diminution des fonctions respiratoires, d'une augmentation de l'inflammation pulmonaire et de lésions d'emphysème.

L'exposition in utero au tabac pourrait être un facteur de risque non négligeable de BPCO, mais la prématurité également. La DBP est connue pour s'accompagner, comme la BPCO, d'un stress oxydatif, d'une inflammation chronique des voies aériennes et d'anomalies de la synthèse de l'élastine (115). On sait aussi qu'à l'âge adulte, on retrouve, comme décrit plus haut, chez les anciens prématurés, avec ou sans DBP, une tendance au déclin des débits pulmonaires avec distension et relative dégradation de la diffusion du CO (116).

Un poumon présentant des anomalies de développement, comme une hypo-alvéolisation liée à la prématurité, pourrait prédisposer à une perte de l'homéostasie de celui-ci par déséquilibre de la balance protéase/anti-protéase et favoriser une sénescence cellulaire accélérée (114). La prématurité semble donc un réel facteur de risque de développement d'une BPCO. Actuellement aucune donnée ne permet de penser qu'un quelconque traitement puisse en modifier l'histoire naturelle.

Il est raisonnable de proposer une surveillance clinique, fonctionnelle et morphologique adaptée à ce type de population à risque.

La prise en charge pour l'instant ne diffère guère de celle de la BPCO classique : essentiellement éviction primordiale du tabac, traitements inhalés selon les symptômes, vaccinations, réhabilitation, prise en charge précoce des exacerbations.

VII. Anomalies de la fonction pulmonaire chez les nourrissons et les enfants atteints de maladie pulmonaire chronique

Un effort scientifique considérable a été produit au cours des dernières décennies pour élargir nos connaissances dans le domaine de la fonction pulmonaire chez les nouveau-nés et les nourrissons nés prématurément, avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Malgré un fort engagement de recherche et la production de grandes quantités de données, une incertitude considérable entoure encore un certain nombre d'aspects du développement pulmonaire après une naissance prématurée.

Lorsque la DBP a été décrite pour la première fois, l'équipement technique nécessaire pour évaluer la fonction pulmonaire chez les enfants non coopératifs n'était pas encore facilement disponible, et c'est pourquoi la DBP a été initialement décrit simplement comme une entité clinique et pathologique, sans aucun corrélat fonctionnel.

Cependant, il est vite devenu évident que des mesures objectives de la fonction pulmonaire étaient nécessaires chez les nourrissons broncho-dysplasiques pour évaluer l'étendue et la gravité de leur maladie pulmonaire, pour suivre son évolution naturelle et pour évaluer les effets de toute mesure préventive ou thérapeutique, comme c'est couramment le cas chez les enfants plus âgés souffrant d'asthme ou d'autres maladies pulmonaires chroniques (117).

Des approches innovantes d'évaluation de la fonction pulmonaire chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants ont été progressivement développées et appliquées aux nourrissons nés à terme et prématurés, en bonne santé ou malades (117)

1. Volumes pulmonaires statiques - Capacité résiduelle fonctionnelle

Le seul volume pulmonaire statique facilement mesurable chez les nourrissons et les jeunes enfants est la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), c'est-à-dire le volume pulmonaire au repos à la fin de l'expiration (118).

La plupart des informations disponibles sur la CRF à l'âge néonatal proviennent d'études chez des nourrissons ventilés pour MMH. Comme prévu, la CRF de ces patients est inférieure à celle des cohortes de référence de nourrissons en bonne santé respirant spontanément (119), mais les données sont difficiles à interpréter car différentes conditions de mesure influencent considérablement les résultats.

D'autres preuves de nourrissons atteints de MMH ayant une CRF réduite proviennent d'études évaluant les effets du traitement par surfactant, qui induit

une réponse clinique rapide associée à une augmentation significative de la CRF (120) avant toute amélioration de la compliance du système respiratoire. On pense que le traitement par surfactant réduit l'instabilité alvéolaire typique du SDR, facilitant le recrutement ultérieur d'alvéoles nouvellement aérées.

Dans plusieurs études, les nourrissons atteints de DBP Lors d'un suivi pendant deux à trois ans, ont de faibles valeurs de CRF qui a persisté pendant les premiers mois de la vie, mais une augmentation progressive et une normalisation finale ont été observées par la suite. Cela a été interprété comme une preuve de récupération pulmonaire au fil du temps chez les sujets atteints de DBP, avec un rattrapage de la croissance pulmonaire au cours de la première année de vie, suivi d'une augmentation de la CRF jusqu'à ce qu'elle soit parallèle à celle des témoins normaux à l'âge de trois ans (121).

2. Mécanique du système respiratoire

Les indices les plus importants de la mécanique respiratoire sont la compliance ($D_{\text{volume}}/D_{\text{pression}}$) et la résistance ($D_{\text{pression}}/D_{\text{débit}}$), généralement mesurés à l'aide de techniques dynamiques et passives, respectivement pendant le cycle respiratoire ou en l'absence de tout effort respiratoire.

Les données d'études de suivi prospectives sur la mécanique respiratoire montrent que les nourrissons atteints de DBP ont une observance réduite et des valeurs de résistance accrues au début de leur vie ; une récupération significative se produit au fil du temps avec la croissance et le développement continus des poumons, conduisant à des valeurs presque normales de la mécanique pulmonaire à l'âge de deux à trois ans (121) (122).

Cependant, l'altération de la compliance et de la résistance pourrait en partie provenir d'un modèle perturbé de développement pulmonaire, acquis pendant la période périnatale en raison de la prématurité et/ou de ses causes. En conséquence, la compliance dynamique et la résistance ont montré des changements comparables chez les nouveau-nés très immatures (24 à 25 semaines de gestation) avec et sans MMH, étudiés longitudinalement jusqu'à 35 semaines d'APN, suggérant que l'immaturité pulmonaire l'emporte sur la MMH pour perturber la fonction pulmonaire chez ces sujets (123).

3. Les manœuvres expiratoires forcées

Plusieurs études ont suggéré que les survivants de DBP présentent des anomalies importantes du débit d'air qui persistent tout au long de leurs premières années de vie, malgré une amélioration progressive de la mécanique

du système respiratoire. La diminution progressive documentée de la résistance reflète probablement le développement structurel et fonctionnel progressif des grandes voies respiratoires extrathoraciques chez ces nourrissons.

Les données recueillies transversalement ou longitudinalement montrent invariablement une $V_{max}CRF$ plus faible chez des sujets atteints de DBP par comparaison avec des valeurs normatives ou des groupes témoins de prématurés ou à terme en bonne santé (68).

La première étude a été publiée en 1986 par Tepper et al. (125), qui ont étudié un groupe de 20 nourrissons atteints de DBP, dont certains ont été suivis jusqu'à un âge postnatal d'environ 12 mois : ces nourrissons avaient une $V_{max} CRF$ qu'un groupe témoin de prématurés et nés à terme en bonne santé au cours de leur première année de vie, et la différence de $V_{max} CRF$ les valeurs entre les cas de DBP et les nourrissons en bonne santé ont augmenté vers la fin de l'étude, indiquant que la DBP était associée à une mauvaise croissance des voies respiratoires.

D'autres études ont montré une prévalence élevée de limitation significative du débit d'air chez les survivants de DBP jusqu'à l'âge de deux ans (126)

Enfin, un $V_{max} CRF$ faible indiquant une obstruction persistante des voies respiratoires a été enregistrée chez une série d'enfants dépendants de la technologie atteints de DBP jusqu'à l'âge de quatre ans (127).

4. Fonction pulmonaire à long terme chez les survivants de DBP et de la prématurité

La spirométrie est considérée comme la « norme de référence » pour comprendre la physiologie respiratoire, détecter les obstructions des voies respiratoires et fournir des informations pronostiques (128).

Le débit d'air expiratoire est fonction de l'effort musculaire, du recul élastique des poumons et de la poitrine, de la fonction des petites et grandes voies respiratoires et de l'interdépendance entre les petites voies respiratoires et les attaches alvéolaires environnantes. Avec un encadrement adéquat, des enfants aussi jeunes que quatre ans peuvent apprendre à effectuer la manœuvre d'expiration forcée nécessaire à la spirométrie.

VEMS et le VEMS/FVC ratio sont les paramètres les plus reproductibles pour détecter la limitation du débit d'air. Idéalement, la spirométrie devrait être effectuée en série pour identifier les enfants à risque d'altération du développement de la fonction pulmonaire.

La figure 14 résume les valeurs de VEMS rapportées dans 18 études publiées depuis 1990 dans lesquelles des cohortes de survivants de DBP âgés de 6 à 19 ans ont été comparées à des groupes témoins d'individus sains nés à terme (129). Les résultats de ces études montrent clairement que les survivants de DBP ont une obstruction significative des voies respiratoires à tout âge : leur VEMS moyennes sont généralement autour ou en dessous de 80% prédit, et une fonction pulmonaire gravement compromise a été signalée chez des individus dans pratiquement toutes les cohortes.

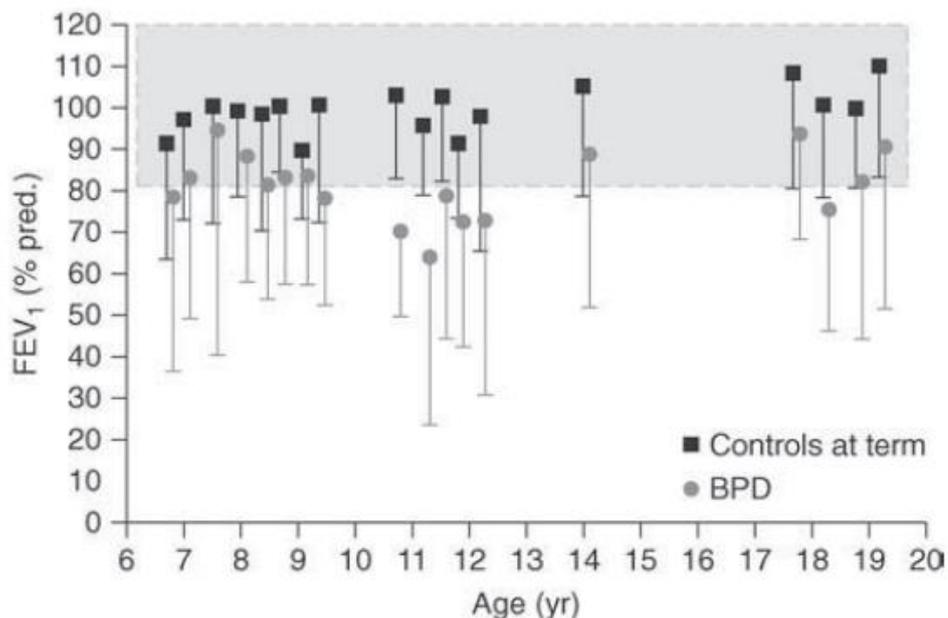


Figure 14 : valeurs VEMS chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes survivants de DBP, par rapport aux témoins nés à terme. Données (présentées sous forme de moyenne -2ET) (Réf. 129)

D'autres anomalies importantes de la fonction pulmonaire signalées chez les survivants de DBP jusqu'à la fin de l'adolescence sont (80):

- Un volume résiduel plus élevé et un rapport volume résiduel/capacité pulmonaire totale, suggérant un piégeage d'air
- Une réserve ventilatoire limitée pendant l'effort
- Une hyperréactivité significative des voies respiratoires à l'histamine, à la méthacholine ou à l'exercice.

Les maladies respiratoires dans l'enfance peuvent être associées à une obstruction chronique des voies respiratoires plus tard dans la vie, et un taux de déclin plus rapide de la fonction pulmonaire a été signalé chez les personnes qui

ont eu une bronchite sifflante dans l'enfance, même si leur fonction pulmonaire est devenue normale au début de l'âge adulte (103).

La figure 16 (129) schématise un modèle de l'histoire naturelle et des changements temporels du VEMS selon l'âge. Les courbes VEMS théorique chez les sujets sains normaux et les survivants de DBP (zone grise). Les survivants de DBP peuvent avoir une limitation variable du débit d'air dès les premières années de vie avec peu de signes de croissance de « rattrapage » de la fonction pulmonaire. La plupart de ces patients n'atteignent pas un niveau maximal de VEMS au début de l'âge adulte et commencera la phase de déclin à partir de valeurs VEMS considérablement réduites. Les lignes pointillées représentent l'impact potentiel du tabagisme chez les sujets sensibles sur le taux de déclin du VEMS. Les débits expiratoires forcés au cours des trois premières années de vie sont extrapolés à partir des mesures du débit maximal à la capacité résiduelle fonctionnelle.

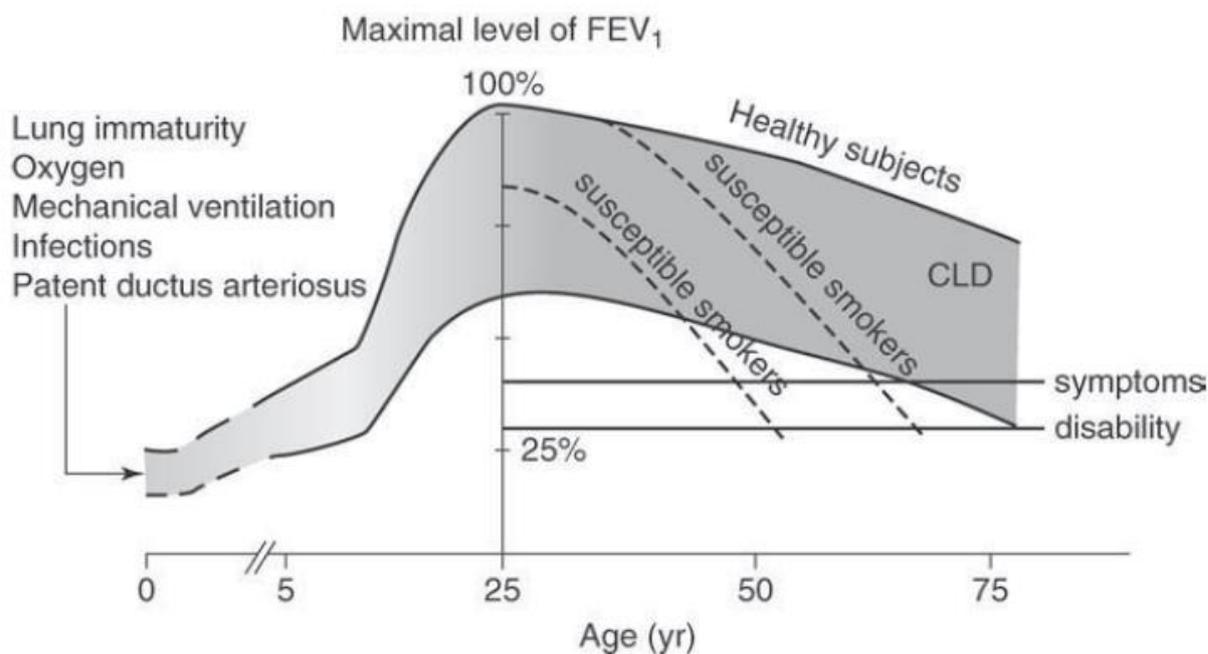


Figure 15 : Modèle de l'histoire naturelle et des changements temporels du VEMS par âge (Réf. 129)

VIII. Prise en charge thérapeutique de la DBP

Les médicaments susceptibles d'influencer la modélisation et le remodelage pulmonaires peuvent être divisés en trois groupes :

1. Ceux administrés avant la naissance pour induire la maturation pulmonaire, réduisant ainsi le besoin de ventilation mécanique et d'exposition à l'oxygène
2. Ceux administrés après la naissance pour prévenir ou minimiser l'initiation et les effets des stimuli inflammatoires
3. Ceux qui peuvent influencer la réponse inflammatoire pour limiter le remodelage des voies respiratoires

1. Prévention de la DBP

1.1. Interventions prénatales

1.1.1. Prévention de l'accouchement prématuré

Cette mesure de prévention sera difficile à réaliser car il existe de nombreuses causes d'accouchement prématuré. La plupart des études ont ciblé les femmes à risque telles que celles ayant déjà accouché avant terme. Les programmes d'intervention pour prévenir le travail prématuré basés sur l'identification des femmes à risque n'ont aucun effet sur la fréquence des naissances prématurées (132). La progestérone a également été utilisée pour prévenir les naissances prématurées chez les femmes à risque. Une revue systématique et une méta-analyse de la supplémentation en progestérone pour prévenir les naissances prématurées ont identifié sept essais contrôlés randomisés (133) (tableau 4).

Intervention (Ref.)	Outcome	No. of studies	No. of subjects	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Progesterone (12)	Preterm birth	7	1020	0.58 (0.48–0.70)	8 (5–14)
Antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria (14)	Low birth weight	14	1923	0.66 (0.49–0.89)	20 (13–50)
Treatment of bacterial vaginosis before 20 wk (15)	Preterm birth	5	2387	0.63 (0.48–0.84)	37 (29–50)
Antibiotics for preterm, prelabor rupture of membranes (16)	Preterm birth	3	4931	1.00 (0.97–1.03)	–
	BPD 28 day	4	5597	0.75 (0.53–1.06)	–
	BPD 36 wk	1	4809	0.91 (0.70–1.17)	–
Prenatal glucocorticoids (21)	RDS	21	4038	0.66 (0.59–0.73)	11 (9–15)
	BPD	6	818	0.86 (0.61–1.22)	–
Prenatal thyrotropin-releasing hormone (33)	BPD 28 day	5	2511	1.01 (0.85–1.19)	–
	Death/BPD 28 day	6	3694	1.08 (0.94–1.25)	–

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RDS, respiratory distress syndrome.

Tableau 4 : Thérapies médicamenteuses pour la prévention du trouble borderline : interventions prénatales (Réf. 133)

Le traitement antibiotique de la bactériurie asymptomatique réduit l'incidence des bébés de faible poids à la naissance (RR 0,66 ; IC à 95 %, 0,49-0,89), mais pas les naissances prématurées (134). Cependant, chez les femmes ayant déjà accouché prématurément, le traitement de la vaginose bactérienne n'affecte pas le risque d'accouchement prématuré ultérieur (RR 0,89 ; IC à 95 %, 0,71-1,11) ni le risque de rupture prématurée des membranes avant le travail. Cependant, le traitement à moins de 20 semaines de grossesse peut réduire les naissances prématurées (RR 0,63 ; IC à 95 %, 0,48-0,84) (135).

1.1.2. Prévention de la MMH - Glucocorticoïdes prénataux

Les glucocorticoïdes prénataux favorisent la maturation du système tensioactif, augmentent la capacité antioxydante et l'activité de monoxyde d'azote synthase endothéliale pulmonaire, et la maturation pulmonaire histologique avec une taille accrue des espaces aériens et un épithélium plus mince et plus mature. Le résultat net est une diminution du risque de maladie des membrane hyaline (MMH) (RR 0,66 ; IC à 95 %, 0,59-0,73) (136). Les glucocorticoïdes doivent être administrés entre 1 et 7 jours avant la naissance. Cependant, bien que l'effet sur la MMH soit bien établi, il n'y a aucune preuve claire que les CTC réduisent le risque de DBP (RR 0,86 ; IC à 95 %, 0,61-1,22) (136).

1.2. Interventions postnatales

1.2.1. Thérapie par surfactant

Depuis son introduction au début des années 1990, la thérapie par surfactant a amélioré la survie, en particulier pour les plus petits prématurés qui sont les plus à risque de développer une DBP. Le surfactant permet également des formes de ventilation plus douces avec moins de pneumothorax et, par conséquent, plus de nouveau-nés survivent avec principalement de nouvelle DBP. Cela a biaisé la population de nourrissons atteints de DBP vers l'extrémité la plus prématurée de l'échelle. Les premiers essais de surfactant montrent une augmentation de la survie sans DBP. La prévalence de DBP à l'âge de 28 jours est d'environ 40 % chez les nourrissons dont le poids à la naissance est compris entre 500 et 1 000 g et qui nécessitent une ventilation (30). Plusieurs méta-analyses (137) de diverses approches de remplacement des surfactants ont été réalisées (tableau 5). Le traitement par surfactant réduit significativement la mortalité, mais sans effet statistiquement significatif sur les taux de DBP.

Intervention (Ref.)	Outcome	No. of studies	No. of subjects	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Progesterone (12)	Preterm birth	7	1020	0.58 (0.48–0.70)	8 (5–14)
Antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria (14)	Low birth weight	14	1923	0.66 (0.49–0.89)	20 (13–50)
Treatment of bacterial vaginosis before 20 wk (15)	Preterm birth	5	2387	0.63 (0.48–0.84)	37 (29–50)
Antibiotics for preterm, prelabor rupture of membranes (16)	Preterm birth	3	4931	1.00 (0.97–1.03)	–
	BPD 28 day	4	5597	0.75 (0.53–1.06)	–
	BPD 36 wk	1	4809	0.91 (0.70–1.17)	–
Prenatal glucocorticoids (21)	RDS	21	4038	0.66 (0.59–0.73)	11 (9–15)
	BPD	6	818	0.86 (0.61–1.22)	–
Prenatal thyrotropin-releasing hormone (33)	BPD 28 day	5	2511	1.01 (0.85–1.19)	–
	Death/BPD 28 day	6	3694	1.08 (0.94–1.25)	–

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RDS, respiratory distress syndrome.

Tableau 5 : Prévention de la DBP : interventions postnatales - thérapie par surfactant (Réf. 137)

1.2.2. Glucocorticoïdes postnataux systémiques précoces

Au début des années 1980, la dexaméthasone à forte dose était utilisée pour sevrer avec succès les bébés atteints de DBP de la ventilation (138). L'évolution prolongée était associée à moins de séquelles neurodéveloppementales à long terme et, par conséquent, la dexaméthasone à forte dose est devenue une pratique presque courante au cours des années 1990. Il y a eu des effets indésirables aigus tels que l'hypertension, l'hyperglycémie, les saignements gastro-intestinaux, les infections, l'hypertrophie cardiaque et une croissance médiocre, mais ceux-ci ont été jugés gérables et réversibles une fois le traitement interrompu.

Cela a changé après 1998 avec la publication de trois études de suivi rapportant une augmentation des séquelles neurodéveloppementales indésirables, y compris la paralysie cérébrale, chez les nourrissons qui avaient été traités avec de la dexaméthasone (139). En 2001 et 2002, l'Association européenne de médecine périnatale (140) et l'American Academy of Pediatrics avec la Société canadienne de pédiatrie (141) ont recommandé que les glucocorticoïdes ne soient pas utilisés pour le traitement des prématurés.

1.2.3. Glucocorticoïdes postnataux inhalés précocement

Ceux-ci offrent une option intéressante pour obtenir les effets pulmonaires bénéfiques des glucocorticoïdes tout en évitant les effets secondaires systémiques indésirables. Plusieurs études sur les glucocorticoïdes inhalés chez les nouveau-nés à risque de développer une DBP ont comparé la bécloétasone, le budésonide, le flunisolide et la fluticasone à un placebo (142). Certaines études ont montré une tendance à réduire le temps de ventilation et le besoin d'oxygène à 36 semaines, mais elles n'étaient pas suffisamment puissantes pour détecter des différences significatives. Une revue systématique des glucocorticoïdes inhalés administrés au cours des deux premières semaines de vie a montré une tendance à une réduction de la mortalité, une extubation plus précoce et une réduction de la DBP sans effets secondaires significatifs, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (142).

1.2.4. Bronchodilatateurs

Une étude sur le salbutamol 200 µg inhalé administré toutes les quatre heures ou un placebo pendant 28 jours à partir du 10^e jour à 173 prématurés à risque de développer une DBP n'a montré aucune différence statistiquement significative dans la durée de l'assistance ventilatoire ou l'âge du sevrage de l'assistance respiratoire (143).

1.2.5. Caféine

La caféine et des médicaments similaires connus sous le nom de méthylxanthines sont utilisés depuis plus de 35 ans pour traiter l'apnée du prématuré. L'Etude Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) a recruté 2006 nourrissons prématurés entre 1999 et 2004 et a comparé 1000 nourrissons témoins recevant un placebo à 1006 nourrissons traités avec une dose initiale de 20 mg/kg de citrate de caféine. À 36 semaines d'âge corrigé, il y avait une réduction significative de la DBP dans le groupe traité à la caféine (RR 0,22 ; IC à 95 %, 0,13-0,30 ; NNT 10 ; IC à 95 %, 7-18) (144), probablement en raison du placebo groupe ayant une exposition plus longue à la ventilation à pression positive.

1.2.6. Traitement antibiotique de la chorioamniotite

L'infection par *Ureaplasma urealyticum* est spécifiquement liée à un risque accru ultérieur de DBP, et cela est particulièrement vrai chez les nourrissons pesant moins de 1000 g (145). La colonisation par l'*ureaplasma* est associée à un

risque accru de développer une DBP (RR 1,72 ; IC à 95 %, 1,50-1,96) par rapport aux nouveau-nés non colonisés. Cependant, les études sur le traitement à l'érythromycine ne montrent aucune réduction de la DBP (146).

1.2.7. Thérapie antioxydante

Étant donné que les nourrissons immatures sont déficients en antioxydants pulmonaires endogènes et sont exposés à de multiples sources de stress oxydatif, un certain nombre de thérapies antioxydantes ont été utilisées pour prévenir la DBP (vitamines A et E, la superoxyde dismutase et l'allopurinol).

A ce jour, seul le traitement à la vitamine A a montré des résultats encourageants, avec un effet statistiquement significatif avec une réduction modeste de la DBP (RR 0,89 ; IC à 95 %, 0,80 à 0,99) chez les bébés traités avec de la vitamine A intramusculaire (147).

1.2.8. Monoxyde d'azote inhalé

Le NO inhalé (iNO) est un vasodilatateur pulmonaire sélectif inversant l'hypertension pulmonaire et améliorant l'oxygénation sans affecter la circulation systémique.

Chez les bébés prématurés atteints d'une maladie pulmonaire précoce, l'iNO peut réduire la résistance vasculaire pulmonaire et augmenter de manière sélective le flux sanguin vers les zones pulmonaires correctement ventilées, améliorant ainsi l'oxygénation et réduisant les besoins ventilatoires et le risque de toxicité de l'oxygène.

Les études récentes sur l'iNO chez les prématurés ont été évalués en trois groupes : prophylaxie précoce, sauvetage précoce et traitement tardif (148). Seuls les nourrissons traités avec une prophylaxie précoce ont tiré un bénéfice avec une réduction des IVH/PVL sévères (RR 0,70 ; IC à 95 %, 0,53-0,91), des décès (RR 0,77 ; IC à 95 %, 0,61-0,98) et des décès ou de la DBP (RR 0,92 ; 0,85 à 0,99). Cependant, la DBP à 36 semaines n'a pas été significativement réduite (RR 0,92 ; IC à 95 %, 0,83-1,02) dans cette méta-analyse la plus récente.

1.2.9. Cytokines et Anticytokines

Les futures interventions préventives pour la DBP comprendront probablement des thérapies ciblées à base de cytokines ou d'anticytokines visant à réguler à la hausse les facteurs humoraux bénéfiques et à bloquer les facteurs humoraux nocifs. D'autres candidats pour de futures thérapies comprennent les agents anti-

inflammatoires (tels que l'interleukine-10), les protéines tensioactives, la protéine sécrétoire des cellules de Clara et les molécules bloquant la bombésine.

2. Traitement de la DBP

Les principaux facteurs de risque postnatal de DBP sont l'hyperventilation, l'infection nosocomiale, le stress oxydatif et la PCA.

Éviter la surcharge hydrique et maintenir une bonne nutrition sont importants pour réduire les lésions pulmonaires et faciliter la réparation.

L'objectif de la prise en charge des nourrissons prématurés a toujours été de maintenir les saturations artérielles en oxygène dans la plage normale pour un bébé né à terme (94 à 97 %) estimant que cela est optimal pour la croissance et le développement du cerveau et pour favoriser la fermeture du canal artériel. Ces saturations sont bien supérieures à celles nécessaires au maintien du bien-être in utero. L'acceptation de saturations en oxygène plus faibles pourrait réduire le risque de DBP.

2.1. Glucocorticoïdes postnataux systémiques tardifs

Deux revues systématiques des nombreuses études examinant les avantages et les risques des glucocorticoïdes systémiques pour les bébés atteints de DBP ou en développement sont basées sur le moment du traitement après naissance : traitement modérément précoce (7–14 jours) et traitement tardif (>3 semaines) (149) (Tableau 10).

Intervention (Ref.)	Outcome	No. of studies	No. of patients	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Moderately early glucocorticoids (55)	BPD 28 day	6	623	0.87 (0.81–0.94)	9 (6–20)
	BPD 36 wk	5	247	0.62 (0.47–0.82)	5 (3–11)
Late glucocorticoids (56)	BPD 36 wk	1	118	0.76 (0.58–1.00)	6 (3–100)
	Death or BPD 36 wk	1	118	0.73 (0.58–0.93)	5 (3–14)

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; NNT, number needed to treat; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

Tableau 6 : Traitement médicamenteux de la dysplasie bronchopulmonaire (Réf. 149)

Avec des glucocorticoïdes modérément précoces, il y a une réduction de la mortalité néonatale avant 28 jours et une nette tendance à la réduction de la mortalité avant la sortie chez les bébés traités.

Le traitement débuté entre 7 et 14 jours facilite également une extubation plus précoce et réduit significativement le risque de DBP à 36 semaines. Cependant, les effets secondaires comprennent l'hypertension et l'hypertrophie cardiaque.

Les glucocorticoïdes systémiques tardifs conduisent également à un sevrage plus rapide de la ventilation mécanique mais la mortalité n'est pas affectée et il existe également un risque accru d'effets secondaires.

Le traitement global aux glucocorticoïdes exerce des effets bénéfiques à court terme sur le poumon néonatal, avec une amélioration de la mécanique pulmonaire et des échanges gazeux facilitant une extubation plus précoce, peut-être par une réduction de l'inflammation pulmonaire.

L'avantage supplémentaire d'une réduction de l'oxygène supplémentaire ne se produit que lorsque le traitement est administré dans les 14 premiers jours de la vie. Les effets secondaires surviennent quel que soit le moment du traitement.

2.2. Glucocorticoïdes inhalés tardifs

Les glucocorticoïdes inhalés sont une méthode alternative pour délivrer localement une activité antiinflammatoire sans risques associés à une administration systémique.

Ils semblent être aussi efficaces que les stéroïdes systémiques pour sevrer les bébés du respirateur (150).

2.3. Diurétiques

Deux revues Cochrane ont évalué les effets des diurétiques de l'anse entérale (tels que le furosémide) et ceux agissant sur le tubule rénal distal (tels que les thiazides et la spironolactone) dans la prévention ou le traitement de DBP chez les prématurés (151).

Bien que les deux types de diurétiques entraînent des améliorations à court terme de la compliance pulmonaire, il existe peu de preuves de réductions de l'assistance ventilatoire, de la durée du séjour à l'hôpital ou d'autres résultats importants à long terme. Leur utilisation dans la DBP reste empirique, bien qu'ils puissent améliorer la compliance pulmonaire et la résistance des voies respiratoires en tant que mesure à court terme lors d'exacerbations aiguës.

2.4. Bronchodilatateurs

Les nourrissons atteints de DBP sévère ont fréquemment une hypertrophie et une hyperréactivité des muscles lisses des voies respiratoires, et des bronchodilatateurs systémiques et inhalés ont été utilisés pour les traiter.

Cependant, la plupart de la littérature traite des effets à court terme sur la fonction pulmonaire, et peu de nouvelles recherches ont été effectuées.

Il n'existe pas de preuves à jour d'un bénéfice à long terme des bronchodilatateurs à la fois dans la prévention et le traitement de DBP (152).

IX : CONCLUSION

Cela fait plus de 40 ans que Northway et al. (28) ont publié la description classique de la DBP en 1967. La DBP continue d'être une complication majeure de l'accouchement prématuré ainsi qu'un défi thérapeutique majeur.

Il est de plus en plus clair que la réduction du développement pulmonaire et bronchique suivant une naissance prématurée peut être corrélée à un défaut de développement, à l'atteinte pulmonaire initiale et à l'effet des traitements. L'amélioration des soins à la période néonatale et la prévention de la prématurité sont aussi fondamentales pour le développement et la maturation pulmonaire que les nouvelles stratégies de ventilation néonatale.

Les développements futurs dépendront d'une combinaison de la compréhension de l'interaction entre les lésions pulmonaires et le développement pulmonaire, et du développement de nouveaux traitements pour interrompre la pathogenèse de la DBP et traiter ses séquelles.

Il est peu probable qu'une seule intervention soit trouvée pour prévenir la DBP (157), mais il est plus probable que les traitements impliquent une association d'agents anti-inflammatoires, antioxydants et anti-apoptotiques.

Étant donné que les facteurs génétiques et prénataux sont importants dans la pathogenèse, les interventions postnatales peuvent être trop tardives (157), bien que les études cohortes suggèrent qu'une combinaison de surfactant précoce, de CPAP nasale à l'accouchement, objectifs de saturation en oxygène abaissés, et l'administration précoce d'acides aminés peut diminuer le taux de BPD (158).

Bien que l'évolution respiratoire à moyen terme de la DBP soit le plus souvent favorable, les inquiétudes à long terme concernent d'abord le risque d'hyperréactivité bronchique puis celui de l'insuffisance respiratoire chronique favorisée par les perturbations précoces du développement alvéolaire.

La recherche scientifique fondamentale combinée à des essais cliniques appropriés mènera, espérons-le, à la prévention ou à l'amélioration des effets de la DBP à l'avenir.

Il est important que toutes les interventions soient testées dans des essais de taille adéquate avec un suivi pulmonaire et neurodéveloppemental à long terme.

PROCOLE D'ETUDE

I. PATIENTS ET METHODES

1. Objectifs de l'étude

1.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est de déterminer l'incidence des manifestations respiratoires dans une cohorte de nouveau-nés prématurés hospitalisés à l'unité de néonatalogie, service de pédiatrie, du CHU de Blida et suivis sur une période de 5 années.

1.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer l'incidence spécifique de chaque type de manifestation respiratoire.
- Déterminer l'incidence des manifestations respiratoires en fonction :
 - du degré de la prématurité ;
 - du type de l'oxygénothérapie ;
 - de la pathologie respiratoire associée ;
 - de la corticothérapie anténatale reçue.
- Etudier le risque de survenue des manifestations respiratoires en fonction du temps.
- Etudier les facteurs de risque potentiels de développer une manifestation respiratoire.

1.3. Objectifs secondaires

- Proposer un protocole de suivi des prématurés sur le plan respiratoire et standardiser les explorations.
- Etablir un score pronostique de survenue des manifestations respiratoires à 5 ans.

2. Méthodologie

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective descriptive sur une période de 5 ans.

2.2. Population cible

2.2.1. Critères d'inclusion

Tous nouveau-nés avec un âge gestationnel inférieur à 37 SA admis à l'unité de néonatalogie - Service de pédiatrie - Clinique Hassiba Ben bouali (CHU de Blida) et sorti vivant de cette unité. Les nouveau-nés sont inclus dans la cohorte

à partir du 1er janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2010 par ordre chronologique jusqu'à atteindre le nombre de sujets nécessaires.

2.2.2. Critère d'exclusion

- Nouveau-nés prématurés atteints de pathologie pulmonaire malformative.
- Nouveau-nés décédés durant leur séjour en unité de néonatalogie.

2.3. Définition de cas

Une naissance prématurée se définit comme l'accouchement d'un nouveau-né entre 22 et 37 SA révolues (ou 259 jours après le premier jour des dernières règles (DDR) (1).

L'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines d'aménorrhée (SA), il se définit de façon chronologique à partir du 1er jour des dernières règles (DDR) jusqu'à la naissance (1).

La détermination de l'âge gestationnel (AG) fait appel à l'un de ces trois méthodes (6) :

- La date des dernières règles (DDR)
- Les mensurations de l'embryon obtenues par une échographie obstétricale précoce (au cours du premier trimestre de grossesse)
- Les scores neurologiques et morphologiques postnataux (scores de Dubowitz, de Farr).

2.4. Site de l'étude

2.4.1. Unité de néonatalogie

L'unité de néonatalogie (Service de pédiatrie – Clinique Hassiba Benbouali) a une capacité globale de 42 postes répartis en :

- Une unité de soins intensifs néonataux (USIN) pour nouveau-nés à terme comprenant 8 postes
- Une USIN pour nouveau-nés prématurés comprenant 6 postes
- Deux boxes de soins généraux avec une capacité de 8 postes pour chaque box
- Deux boxes pour prématurés (élevage) avec une capacité de 6 postes pour chaque box
- Une biberonnerie
- Une salle de consultation extériorisée à l'intérieur de l'hôpital

2.4.2. Matériel disponible

- 02 incubateurs de soins intensifs
- 02 incubateurs ouverts
- 15 incubateurs fermés (couveuses)
- 15 berceaux
- 01 radio mobile
- 06 dispositifs de ventilation non invasive (02 type Bubble CPAP® et 04 type medijet®)
- 01 Poste de photothérapie intensive (PTI)
- 04 postes de photothérapie conventionnelle (PTC)
- 04 moniteurs à 4 paramètres type Colin ®
- 04 moniteurs à 2 paramètres (oxymètre de pouls) type Massimo

2.4.3. Personnel médical et paramédical

Le personnel se compose de :

- Un maître de conférences B (chef d'unité)
- Un maître-assistant
- Deux médecins pédiatres
- Des médecins résidents de nombre variable.
- Une surveillante médicale, de 14 (puéricultrices et infirmières) et 8 auxiliaires de soins qui assurent les soins pour toute l'unité.

2.5. Critères de jugement

Le critère de jugement est le recensement de manifestations respiratoires précises pouvant être interprétés comme secondaires à une pathologie pulmonaire chronique, en excluant les manifestations pulmonaires dites non spécifiques comme les infections respiratoires hautes (laryngites) ou de courte durée (toux aiguë < 4 semaines).

2.5.1. Bronchiolite

La bronchiolite aiguë est une infection virale respiratoire épidémique saisonnière du nourrisson « guide IRA MSP 2022 ».

Le diagnostic de la bronchiolite aiguë est clinique basé sur 5 critères :

- Symptômes d'infection des voies aériennes supérieures,
- Sibilances diffuses et/ou râles crépitants,
- Présence ou non de signes de détresse respiratoire,
- Chez un enfant de moins de 2 ans,
- Et il s'agit du 1er épisode de ce type.

Les signes de détresse respiratoire peuvent inclure un geignement expiratoire (grunting), un battement des ailes du nez, un tirage sous-costal, des rétractions ou une respiration abdominale.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la cause la plus fréquente suivi du rhinovirus (159).

2.5.2. Asthme et sifflements récurrents

Empiriquement, le principal critère de diagnostic d'asthme est celui de Tabachnik et Levison en 1981 : Au moins 3 épisodes de sifflements (wheezing), quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, ou le contexte atopique (après élimination des possibles diagnostics spécifiques de wheezing (160). Cependant, tous les sujets qui signalent une respiration sifflante ne sont pas forcément asthmatiques et par conséquent on va distinguer entre :

2.5.2.1. Asthme

Pour tout enfant avec des symptômes sifflants (au moins 3 épisodes) avec une hyperréactivité confirmée des voies respiratoires par une spirométrie définie par une baisse du VEMS dépassant 12 % par rapport à la valeur initiale avec une réversibilité significative au salbutamol.

Pour notre étude et vu que l'âge de nos patient est < 6 ans, les critères diagnostique à l'EFR (Rint) sont :

- Une obstruction bronchique avec des résistances augmentées à l'état basal ($R_{int\ exp} \geq 146$ par rapport aux valeurs basales prédites)
- Une réversibilité avec un pourcentage de variation ≥ 35 % entre les mesures pré et post BD.

A défaut de mesures spirométriques, le diagnostic d'asthme est retenu par un ou plusieurs des critères suivants (161) :

- Sifflements ou toux surviennent à l'occasion d'efforts, de rire ou de pleurs en l'absence de contexte d'infection respiratoire
- Présence d'asthme ou d'autres maladies allergiques chez les parents au 1^{er} degré
- Réponse favorable à un traitement d'épreuve antiasthmatiques de 2-3 mois, ou aggravation après interruption.

2.5.2.2. Sifflement récurrent (asthme exclu)

Nous avons employé ce terme dans cette étude pour désigner l'ensemble d'enfants présentant plus de 2 épisodes de sifflements (wheezing), alors que le diagnostic d'asthme n'a pas été retenu (162)

2.5.3. Toux chronique

On définit la toux chronique selon les recommandations de de la société européenne des maladies respiratoires (ERS) (163) et de « l'American College of Chest Physicians » par une durée de plus de 4 semaines (129) et une toux prolongée si la durée entre 3-8 semaines selon la « British Thoracic Society » (164).

2.5.4. Maladie pulmonaire chronique :

Le terme de maladie pulmonaire chronique « Chronic Lung Disease (CLD) » désigne toute maladie pulmonaire résultant d'un trouble respiratoire néonatal (165), La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) représente la grande majorité des cas de CLD (166). Dans la littérature anglophone, ce terme a été remplacé par la DBP (deux termes qui désignent la même pathologie). Pour d'autres (129), on le terme de DBP s'individualise à part appelée « chronic lung disease of prematurity) (167).

Dans notre étude, Nous avons utilisé ce terme pour désigner les pathologies chroniques respiratoires du prématuré en dehors de la DBP. Nous l'avons défini par :

- Plus de 2 sifflements respiratoires (sifflements récurrents ou asthme)
- Plus de 4 semaines de toux (toux chronique)

2.6. Facteurs de risque étudiés

Les différentes manifestations respiratoires seront analysées avec d'autres critères pouvant les influencer :

2.6.1. Dysplasie broncho-pulmonaire

Durant notre étude, les prématurés suivis sont partagés selon les séquelles respiratoires en deux catégories : avec et sans dysplasie broncho-pulmonaire
Ainsi,

La DBP est définie et classée conformément aux suggestions de l'atelier sur la DBP à Bethesda, aux États-Unis, organisé en 2000 par le National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases (57) par une oxygéo-dépendance pendant plus de 28 jours. La BPD a été définie comme (57) : (tableau 7)

	Âge gestationnel	
	< 32 SA	> 32 SA
Âge d'évaluation	36 SA ou date de sortie au domicile	> 28 j et < 56 j d'âge postnatal ou date de sortie au domicile
Oxygénothérapie DBP légère	FiO ₂ > 21 % pendant 28 j au minimum Air ambiant à 36 SA ou date de sortie au domicile	FiO ₂ > 21 % pendant 28 j au minimum Air ambiant à 56 j d'âge postnatal ou date de sortie au domicile
DBP modérée	FiO ₂ < 30 % à 36 SA ou date de sortie au domicile	FiO ₂ < 30 % à 56 j d'âge postnatal ou date de sortie au domicile
DBP sévère	FiO ₂ ≥ 30 % avec ou sans ventilation continue ou pression positive à 36 SA ou date de sortie au domicile	FiO ₂ ≥ 30 % avec ou sans ventilation continue ou pression positive à 56 j d'âge postnatal ou date de sortie au domicile

Peu importe l'évènement qui survient en premier. SA : semaines d'aménorrhée ; FiO₂ : fraction inspirée d'oxygène.

Tableau 7 : Définition de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) selon les critères diagnostiques du National Institute of Health (Réf. 62)

- Légère chez les nourrissons respirant l'air ambiant à 36 semaines d'AG
- Modérée chez les nourrissons nécessitant une FiO₂ < 30 % à 36 semaines d'AG.
- Sévère chez les nourrissons nécessitant une FiO₂ ≥ 30 % à 36 semaines d'AG.

Afin de ne pas créer de sous-groupes trop petits, nous avons choisi d'analyser tous les nourrissons recevant un traitement à l'oxygène (toute concentration) à 36 semaines d'AG ensemble en tant que DBP modérée / sévère.

2.6.2. Age gestationnel

Selon l'AG, la prématurité est classée en 3 classes (5) :

- La très grande (extrême) prématurité (prématurissime < 28 SA)
- La grande prématurité (28 à 31 SA et 6j)
- La prématurité modérée (32 à 33 SA et 6j)
- La prématurité tardive ou proche du terme (34 à 36 SA et 6j)

2.6.3. Poids de naissance

En considérant l'âge gestationnel, on distingue en fonction du poids du prématuré (9) :

- La prématurité simple [Appropriate for Gestational age (AGA)] : Prématuré eutrophique (poids, taille et PC) ≥ P10 et < P90.
- Le Petit pour l'Âge Gestationnel (PAG) [Small for Gestational Age (SGA)] : nouveau-né dont le poids à la naissance est inférieur au P10 pour l'AG approprié.

2.6.4. Autres facteurs étudiés

- Type de grossesse : unique, gémellaire ou multiple (≥ 3)
- La voie d'accouchement : Basse ou haute
- Corticothérapie anténatale (≥ 1 dose).
- Pathologie associée (MMH, infection, DRT, ANN).
- Type de traitement ventilatoire reçu (ventilation non invasive, oxygène sous lunettes).
- Complications (infection nosocomiale, ECUN, apnées)

Les symptômes respiratoires sont également analysés en fonction de l'existence d'un tabagisme passif anténatal et post natal, et d'une atopie familiale (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) au sein de la famille nucléaire (père, mère et fratrie)

2.7. Nombre de sujets nécessaires

Le calcul de la taille échantillonnale est basé sur des données théoriques qui estiment l'incidence moyennes des manifestations respiratoires chez les nouveau-nés prématurés durant les deux premières années de vie à 20 % (81) (129) (168) (169).

En admettant sur le plan statistique un risque d'erreur de première espèce α de 5 % (correspondant à un niveau de confiance de 95 %) et une puissance du test $1-\beta$ de 90%, le nombre global de sujets nécessaires pour la réalisation de l'étude est de 400 prématurés.

2.8. Collecte des données

Les données sont recueillies dans le cadre d'un travail prospectif au fur et à mesure que les nouveau-nés seront captés et inclus dans l'étude.

Une fiche établie et documentée pour chaque nouveau-né répondant aux critères d'inclusion est utilisée durant toute l'hospitalisation et durant les contrôles (1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème} mois puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans).

Durant chaque consultation les étapes suivantes sont faites :

2.8.1. Examen clinique

- Un interrogatoire minutieux est entrepris à la recherche de toute manifestation pulmonaire qui correspond au critère de jugement déjà cité plus haut
- Prise de paramètres anthropométriques et généraux (poids, taille, PC) les reporter sur les courbes de références (courbes de l'OMS)

- Prise de température : Une fièvre est définie par une température rectale $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Un examen pleuropulmonaire complet (FR, signes de lutte respiratoires, existence de râles crépitants ou sibilants)
- Un examen des autres organes

2.8.2. Mesure de la saturation artérielle d'hémoglobine en oxygène (SaO₂)

La mesure de la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène (SpO₂) par un oxymètre de pouls (ou saturomètre) permet de mesurer de façon simple, fiable, non invasive et continue la saturation artérielle de l'hémoglobine.

- Les appareils utilisés sont : Oxymètre de pouls type Masimo (Radical-7®) et moniteur multiparamètre type Colin ®
- Les capteurs SpO₂ utilisés sont des capteurs multiposition néonatal adhésif et de doigt type pédiatrique
- La mesure est préductale et se fait au niveau du membre supérieur droit (extrémité inférieure de l'avant-bras pour le nouveau-né et l'index pour le nourrisson et l'enfant)
- Vérifier l'absence de sources d'erreur de mesure : capteur mal positionné ou exposé à une forte luminosité, troubles hémodynamiques avec bas débit, hypothermie ou hypoxémie profonde, qualité du signal de pouls (courbe de pléthysmographie sans artéfacts), éviter tous colorant ou huile sur la région de mesure

Les valeurs mesurées sont par la suite interprétées (170) :

1. Nouveau-né à l'air libre :
 - SpO₂ normale si $\geq 95\%$
 - Hypoxie si SpO₂ $< 95\%$
2. Nouveau-né sous oxygénothérapie :
 - SpO₂ normale entre 90 et 95 %
 - Hypoxie si SpO₂ $< 90\%$
 - Hyperoxie si SpO₂ $> 95\%$
3. Nourrisson et enfant :
 - SpO₂ normale à l'éveil si $\geq 95\%$
 - Hypoxie si SpO₂ $< 95\%$

2.8.3. Les examens radiographiques

2.8.3.1. Radiographie thoracique de face

- Une radiographie thoracique de face est réalisée durant l'hospitalisation puis à la sortie et qui va être considérée comme référence pour l'évolution ultérieure.

- Par la suite une radiographie thoracique de face est réalisée en cas de fièvre inexplicée, de toux ou de dyspnée avec ou sans fièvre.
- L'incidence de face est réalisée en orthostatisme et en inspiration si l'âge, l'état du malade le permet, si non un cliché en position couchée est réalisé bras maintenus au-dessus de la tête, dos et bassin au contact de la table en incidence antéro-postérieure.

Les données radiographiques sont répertoriées selon la terminologie suivante :

- Radiographie thoracique normale : Absence d'anomalies visibles
- Opacité parenchymateuse sans signes de rétraction (uni ou bilatérale, systématisée ou non, avec ou sans bronchogramme aérique)
- Opacité parenchymateuse avec signes de rétraction (atélectasie)
- Hémithorax hyperclair (emphysème partiel, total ou alternant avec des zones opaques)

2.8.3.2. Tomodensitométrie thoracique

- Le scanner thoracique est nettement plus sensible que la radiographie standard (171) et a un rôle essentiel dans l'évaluation de l'atteinte pulmonaire lésionnelle liée à la BPD.
- Nous avons réalisé une TDM thoracique chez tout nourrisson présentant une DBP.
- Les images CT ont été évaluées pour la présence d'anomalies pulmonaires décrites dans la DBP en utilisant le glossaire des termes de Fleishner (172) :
 - Zones d'atténuation : diminution de la densité pulmonaire résultant d'une hypoperfusion
 - Emphysème bulleux ou air trapping : destruction bulleuse du parenchyme pulmonaire
 - Épaississement de la paroi bronchique : épaississement interstitiel bronchovasculaire
 - Opacités sub-pleurales triangulaires : avec une base et un sommet interne
 - Des opacités linéaires : épaississement continu de la zone péribronchique
 - Broniectasie : dilatation bronchique par rapport à l'artère qui l'accompagne,

Dans notre étude, nous avons trouvé beaucoup de difficultés techniques ayant entravé l'interprétation des TDM chez les prématurés avec DBP (radiologues non entraînés pour interpréter ce genre d'anomalies pulmonaires)

2.8.4. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

- Le diagnostic de l'asthme du jeune enfant (< 6 ans) est difficile, basé essentiellement sur des symptômes cliniques et sur une histoire familiale d'atopie, la mesure de la fonction respiratoire permet de confirmer le diagnostic en objectivant une bronchoconstriction, une hyperréactivité bronchique et sa réversibilité après administration de broncho-dilatateur (BD)
- Il faut avoir des tests fonctionnels respiratoires ayant une bonne sensibilité et une bonne spécificité afin de mieux distinguer les enfants sains des enfants malades.
- La mesure des résistances est possible dans cette tranche d'âge (5 ans), elle demande peu de coopération et est donc plus facilement réalisable.
- Plusieurs techniques de mesures des résistances existent :
 - Mesure des résistances respiratoires par oscillations forcées.
 - Mesure des résistances par interruption du débit aérien.
 - Mesure des résistances spécifiques par pléthysmographie.
- Dans notre étude nous avons utilisé la méthode de mesure des résistances à l'interruption de débit (Rint). De nombreuses études ont validé cette méthode de mesure et une standardisation de la technique a été adoptée (173) (174).
- La technique de l'interruption de débit consiste à occlure durant une brève période le débit inspiratoire ou expiratoire (80 et 100 ms) en considérant que la pression mesurée à la bouche, durant cette occlusion, reflète la pression alvéolaire.
- Il est recommandé d'utiliser des mesures des Rint à l'expiration en raison d'une sensibilité plus élevée dans la détection d'une obstruction des voies aériennes induite (128).
- Le matériel utilisé est un pneumotachographe couplé à un spiromètre type Micro 5000 Medi-soft (S.A.Belgium) option résistance.
- La mesure des résistances du système respiratoire par interruption du débit aérien se fait sur le volume courant, avec une durée d'occlusion de 100 ms.
- Les EFR sont effectués par un auxiliaire médical et interprétés par le candidat.
- Réalisation de la mesure :
 - L'enfant assis, respire à travers un embout buccal sur un filtre antimicrobien jetable avec le nez pincé, les joues et le menton sont maintenus par un aide placé en arrière de l'enfant pour éviter toute fuite ou compliance des voies aériennes, la tête est maintenue bien droite pendant la mesure.
 - Un écran de visualisation permet de vérifier la stabilité du volume courant avant de déclencher la mesure. Plusieurs occlusions durant l'expiration vont se succéder

- Tous les critères de standardisation ont été pris en compte pour nos patients :
 - Un nombre de mesures de 8 ou plus sera exigé.
 - L'algorithme de calcul de la pression est la régression linéaire en plateau.
 - Les mesures qui s'écartent de plus de 14 % de la moyenne sont rejetées.
- Les résultats obtenus sont comparés aux normes caucasiennes pour la taille (128).
- Une obstruction bronchique avec des résistances augmentées à l'état basal est définie par une valeur des résistances expiratoires mesurés ($R_{int\ exp}$) ≥ 146 % par rapport aux valeurs basales prédites (128) (173).
- Les enfants évalués, auront un test aux BD par inhalation de salbutamol dans une chambre d'inhalation à la dose de 400 ug ce qui est conforme aux recommandations de la société européenne des maladies respiratoires (174). Une nouvelle mesure des $R_{int\ exp}$ sera effectuée 20 minutes après l'inhalation du BD.
- Les travaux publiés montrent qu'une diminution de 35 % des R_{int} après inhalation de bronchodilatateur est retenue comme seuil optimal pour séparer les enfants sains et asthmatiques avec une spécificité de 92 % et une sensibilité de 24 % chez les enfants âgés de 3 à 8 ans (175).
- Nous avons donc retenu comme critère de réversibilité un pourcentage de variation $\geq 35\%$ entre les mesures pré et post BD.

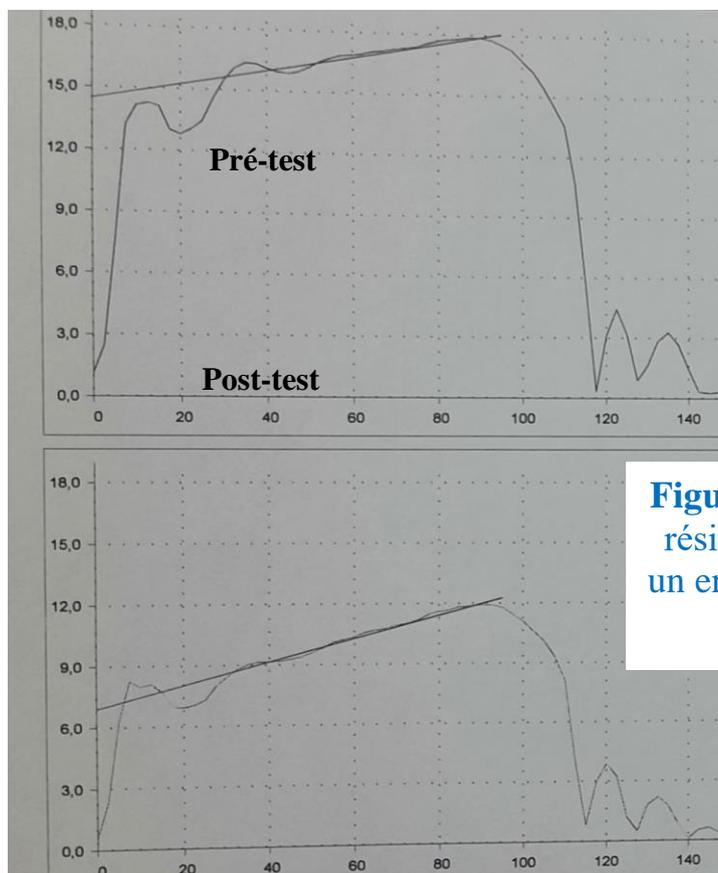


Figure 16. Courbe de mesure des résistances à l'interruption chez un enfant suivi dans notre cohorte (Notre série)

2.9. Moyens nécessaires

2.9.1. Personnels

- Le responsable de l'étude, les pédiatres, le personnel médical et paramédical affectés au niveau de l'unité de néonatalogie du CHU de Blida pour la collecte des données et la prise en charge des prématurés étudiés.
- Le responsable de l'étude, un archiviste et un infirmier affecté au niveau du contrôle médical du service de pédiatrie du CHU de Blida pour le suivi des prématurés étudiés.
- Laboratoire de biologie et de bactériologie du CHU de Blida, pour la réalisation des bilans nécessaires.
- Service de radiologie du CHU de Blida, pour la réalisation des examens radiologiques.
- Unité d'exploration fonctionnelle du service de pédiatrie pour la réalisation d'EFR

2.9.2. Matériels nécessaires pour le suivi

- Balance, toise et mètre ruban : pour les données anthropométriques.
- Stéthoscope, otoscope.
- Oxymètre de pouls (mesure de la SpO₂)
- Radiographie thoracique.
- EFR (mesure des résistances à l'interruption)

2.10. Traitement des données et analyse statistique

Après validation manuelle des données, la saisie, le contrôle et l'analyse des données a été réalisé sur une application développée sur le logiciel Epi-Info version 7.

On utilisera pour l'analyse univariée des données :

- Test du X² (Khi-deux) pour la comparaison des pourcentages.
- Test de l'écart-réduit pour la comparaison des moyennes.
- Test de Fisher pour la comparaison des pourcentages si les conditions d'application ne sont pas vérifiées pour le test du X².
- Test de Student pour la comparaison des moyennes et éventuellement le test non paramétrique de Kruskal Wallis.

Pour l'analyse bivariée et la régression logistique, on utilisera le (X²) de Mantel Haensel.

II. Résultats

1. Données globales

1.1. Activité hospitalière durant la période de l'étude

1.1.1. Nombre total d'hospitalisation

Durant l'année 2010, nous avons enregistré 11087 naissances vivantes dans notre maternité. 1701 nouveau-nés ont été hospitalisés (15.3 %).

Parmi les nouveau-nés hospitalisés, 1203 sont à terme (70.7%) et 498 sont des prématurés (29.3 %). Ces derniers sont répartis d'une façon homogène durant l'année.

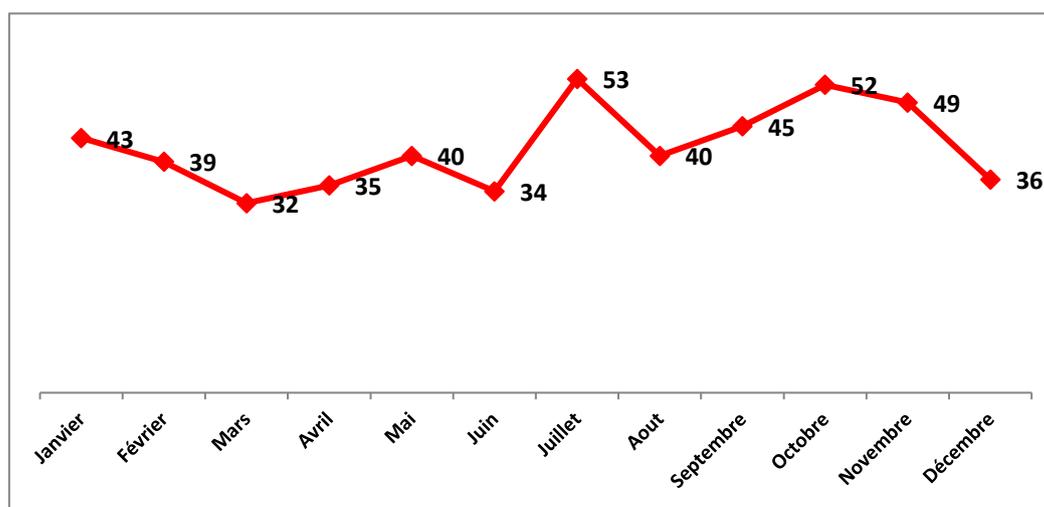


Figure 18 : Répartition des prématurés hospitalisés selon les mois de l'année 2010

1.1.2. Prématurité et mortalité hospitalière

	A terme	Prématurés	Total
Hospitalisés	1203	498	1701
Décédés	76	91	167
Pourcentage	6.3 %	18.3 %	9.8 %

Tableau 8 : Taux de mortalité hospitalière chez les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés prématurés

La mortalité hospitalière des prématurés reste élevée puisqu'environ 1 prématuré sur 5 décède. La mortalité hospitalière de prématurés par rapport aux nouveau-nés hospitalisés est de 5.3 %.

Le décès est le plus souvent précoce puisqu'il survient dans 72.4 % dans la première semaine de vie avec un âge moyen de 4.2 jours.

La répartition des décès selon l'âge gestationnel est comme suit :

	< 28 SA	28-31 SA	32-34 SA	> 34 SA	Total
Hospitalisés	22	85	149	242	498
Décédés	15	38	23	15	91
Pourcentage	68.2 %	44.7 %	15.4 %	6.2 %	18.3 %

Tableau 9 : Taux de mortalité hospitalière chez les nouveau-nés prématurés selon leur âge gestationnel

La mortalité hospitalière est très importante chez les grands prématurés (AG < 32 SA) puisqu'elle est de 49.5 %.

1.1.3. Causes de décès

Pathologie	Nombre (N = 91)	Pourcentage
MMH	45	49.4 %
INBP	36	39.6 %
APN	4	4.4 %
CC	3	3.3 %
NP	3	3.3 %

Tableau 10 : Causes de décès chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés

La maladie des membranes hyalines (MMH) et les infections néonatales bactériennes précoces (INBP) représentent 89 % des causes de décès.

1.2. Sélection de la population

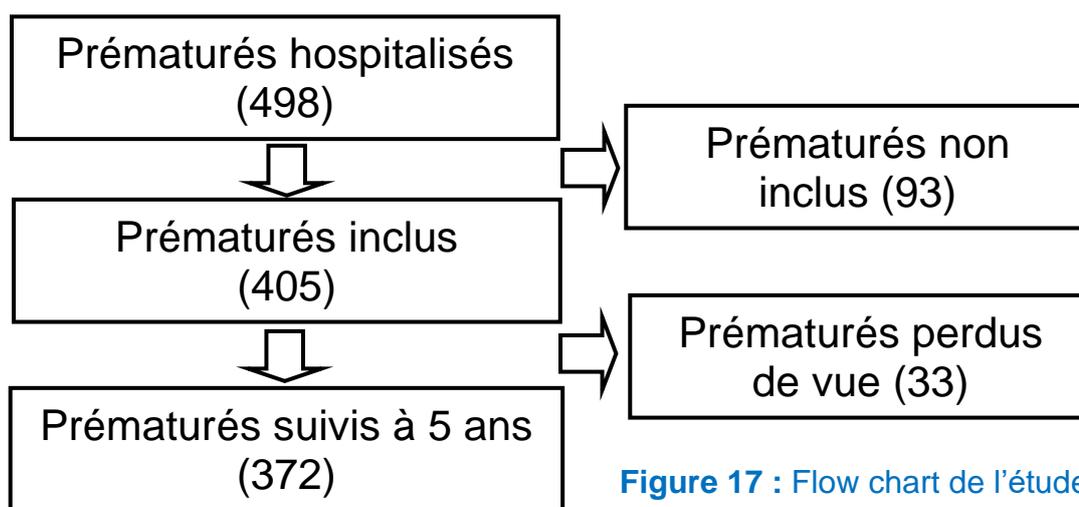


Figure 17 : Flow chart de l'étude

Durant l'année 2010, 498 nouveau-nés prématurés ont été hospitalisés. Le recrutement de nos malades pour l'étude de cohorte a été faite d'une façon chronologique durant toute l'année.

Nous avons pu inclure 405 prématurés sortis vivants de notre unité (du 1^{er} janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2010), atteignant le nombre requis pour l'étude estimé à 400 prématurés.

On a enregistré 91 prématurés décédés et 2 prématurés présentant une malformation chirurgicale type atrésie de l'œsophage (transférés en chirurgie infantile) ce qui élève le nombre de prématurés non inclus à 93.

Parmi les 405 prématurés suivis, nous avons perdu de vue 33 malades (8.1 %). Tous ces anciens prématurés sont restés asymptomatiques durant les 2 à 3 premières années de vie.

1.3. Analyse de la population

1.3.1. Données générales des 372 prématurés inclus

1.3.1.1. Sexe

	N	%
Masculin	207	55.6
Féminin	165	44.4
Total	372	100

Tableau 11 : Répartition des prématurés inclus selon le sexe

On note une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1.3

1.3.1.2. Lieu de naissance

	N	%
Inborn*	354	95.2
Outborn**	18	04.8
Total	372	100

* Prématurés nés dans notre maternité

** Prématurés nés en dehors de notre maternité

Tableau 12 : Répartition des prématurés inclus selon le lieu de naissance

La quasi-totalité des prématurés hospitalisés et donc inclus dans notre étude sont nés au niveau de notre maternité

1.3.1.3. Pathologie maternelle

	N	%
Absence	28	7.5
Toxémie	93	25.0
Diabète	30	8.1
Atopie	13	3.5
Autres*	208	55.9
Total	372	100

* Les principales autres pathologies maternelles sont : l'anémie, les cardiopathies et la pathologie de la glande thyroïde

Tableau 13 : Répartition des prématurés inclus selon la pathologie maternelle

L'atopie chez la maman représente moins de 5 %. La pathologie maternelle la plus fréquente est représentée respectivement par la toxémie gravidique et le diabète gestationnel dans 33 % des cas.

1.3.1.4. Atopie familiale

	N	%
Absence	308	82.8
Atopie	33	8.9
Tabagisme	31	8.3
Total	372	100

Tableau 14 : Répartition des prématurés inclus selon la présence d'une atopie familiale

L'atopie au sein de la famille nucléaire (père, mère et fratrie) et pour les principales maladies atopiques (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) représente moins de 10 %. Le tabagisme passif est lui aussi < 10 %.

1.3.1.5. Grossesse

	N	%
Unique	286	76.6
Multiple	86	23.4
Total	372	100

Tableau 15 : Répartition des prématurés inclus selon le nombre de grossesse

Une grossesse multiple est retrouvée dans ¼ des cas (triplés dans 4 % des cas).

1.3.1.6. Voie d'accouchement

	N	%
Basse	198	53.2
Haute	174	46.8
Total	372	100

Tableau 16 : Répartition des prématurés inclus selon la voie d'accouchement

Dans environ la moitié des cas, L'accouchement se fait par voie haute vu le terrain (la prématurité), la pathologie maternelle et le nombre remarquable des grossesses multiples (23 %).

1.3.1.7. Age gestationnel

	N	%
< 32 SA	79	21.2
32 – 34 SA	113	30.4
> 34 SA	180	48.4
Total	372	100

Tableau 17 : Répartition des prématurés inclus selon l'âge gestationnel (classe de prématurité)

Les grands prématurés (AG < 32 SA) représentent 21 %. Ceci est dû à la mortalité hospitalière élevée de cette classe de prématurité (49.5 % dans notre unité).

	N	Moyenne ± DS	Médiane [IQR]
AG (semaines)	372	33.1 ± 2.2	33.0 [32 – 35]

Tableau 18 : Répartition des prématurés inclus selon l'âge gestationnel (moyenne et écart type)

L'AG minimum est de 27 SA avec une moyenne de 33 SA.

1.3.1.8. Corticothérapie anténatale

AG < 34 SA	N	%
Oui	111	57.8
Non	81	42.2
Total	192	100

Tableau 19 : Taux de corticothérapie anténatale chez les prématurés < 34 SA

L'administration d'une corticothérapie chez la mère est indiquée en cas d'une prématurité < 34 SA. Parmi les 192 prématurés de moins de 34 SA, seuls 58 % ont reçu une corticothérapie anténatale.

Au total, les $\frac{3}{4}$ des prématurés inclus dans l'étude ont une bonne maturation pulmonaire.

1.3.1.9. Retard de croissance intra-utérin (RCIU) associé

	N	%
Oui	49	13.2
Non	323	86.8
Total	372	100

Tableau 20 : Répartition des prématurés inclus selon la présence ou non d'un RCIU

Le RCIU est un facteur connu comme aggravant la prématurité, il concerne 15 % des prématurés inclus dans notre étude.

1.3.1.10. Poids de naissance

	N	Moyenne \pm DS	Médiane [IQR]
PN (Kg)	372	1.9 \pm 0.6	1.9 [1.5 – 2.4]

Tableau 21 : Répartition des prématurés inclus selon le poids de naissance (moyenne et écart type)

Le poids de naissance minimum est de 650 g avec un PN moyenne de 1.9 Kg

	N	%
< 1500 g	84	22.6
1500 – 2500 g	225	60.5
> 2500 g	63	16.9
Total	372	100

Tableau 22 : Répartition des prématurés inclus selon le poids de naissance (classe de prématurité)

- Les prématurés avec un faible poids de naissance (PN < 1500 g) représentent 23 % des prématurés.
- Les prématurés avec PN > 2500 g représentent 17 % des prématurés.

1.3.1.11. Apgar à 5 minutes

	N	%
0 - 3	29	7.8
4 - 6	70	18.8
7 - 10	273	73.4
Total	372	100

Tableau 23 : Répartition des prématurés inclus selon le Score d'Apgar à 5 minutes

L'asphyxie périnatale (APN) est le témoin d'une réanimation cardio-respiratoire chez le prématuré et qui s'ajoute aux autres facteurs de risque de développer une maladie pulmonaire chronique. Un score d'Apgar < 7 à 5 minutes (témoin d'une asphyxie périnatale) représente environ 27 % des cas. Cette APN est sévère (Apgar ≤ 3) dans environ 8 % des cas.

1.3.2. Données intra-hospitalières

1.3.2.1. SDR (Score de Silverman)

	N	%
0	53	14.2
1 - 3	65	17.5
4 - 6	136	36.6
> 6	118	31.7
Total	372	100

Tableau 24 : Répartition des prématurés inclus selon la sévérité de la détresse respiratoire (Score de Silverman)

La sévérité de la détresse respiratoire chez le nouveau-né est principalement appréciée par le score de Silverman. La détresse respiratoire est dite modérée lorsque ce score est entre 4 à 6 et sévère lorsque ce score est > 6. Ainsi le SDR est modéré à sévère dans 68 % des cas (score de Silverman > 3)
 On remarque également que dans 14 % des cas, les prématurés inclus n'ont pas présenté de détresse respiratoire (score de Silverman = 0).

1.3.2.2. Fréquence respiratoire (FR)

	N	Moyenne ± DS	Médiane [IQR]
FR (C/min)	372	60 ± 14	94 [90 – 96]

Tableau 25 : Répartition des prématurés inclus selon la sévérité de la détresse respiratoire (fréquence respiratoire)

La sévérité de la détresse respiratoire chez le nouveau-né est aussi appréciée par la FR. chez le nouveau-né la polypnée se définit par une FR > 60 C/min et la détresse respiratoire est grave si la FR est > 80 C/min. la FR moyenne pour les prématurés inclus est de 60 C/min

1.3.2.3. SpO2 à l'admission et durant l'hospitalisation

Sur les 372 prématurés suivis, 313 prématurés ont nécessité une oxygénothérapie. La SpO2 mesurée avant et après la mise sous oxygène est résumée dans le tableau 26.

	N = 313	%
SpO2 initiale sous air (FiO2 à 21 %)		
< 90 %	80	25,6
90 % – 95 %	171	54,6
> 95 %	62	19,8
SpO2 durant l'hospitalisation (sous O2)		
≤ 95 %	104	33,2
> 95 %	209	66,8

Tableau 26 : Répartition des prématurés inclus selon la SpO2 à l'admission et durant leur séjour

La mesure de la SpO2 à l'admission est un témoin de l'état d'oxygénation de l'organisme. L'objectif de l'oxygénation est d'une part d'éviter une hypoxémie et d'autre part d'éviter une hyperoxie connue comme un facteur de risque de DBP, il est fixé entre 90 et 95 %.

Chez les prématurés hospitalisés (sous oxygénothérapie), l'hyperoxie (SpO2 > 95 %) est de 66.8 %.

1.3.2.4. Pathologie néonatale

	N	%
MMH	81	21.8
INBP	121	32.5
DRT	107	28.8
Elevage	30	8.1
Autres	33	8.8
Total	372	100

Tableau 27 : Répartition des prématurés inclus selon la pathologie néonatale

Les deux pathologies néonatales qui peuvent altérer la structure pulmonaire (respectivement par manque ou destruction de surfactant pulmonaire) sont la MMH et l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP). Ces deux pathologies représentent environ la moitié des cas.

1.3.2.5. Oxygénothérapie

	N	%
Absence	59	15.9
Oxygène libre seul	189	50.8
CPAP nasale	124	33.3
Total	372	100

Tableau 28 : Répartition des prématurés inclus selon le type d'oxygénothérapie reçue

Le rôle de l'oxygénothérapie dans la physiopathologie de la DBP est connu. Seize pour cent des prématurés n'ont pas reçu une oxygénothérapie. Parmi les 313 prématurés qui ont nécessité une oxygénothérapie 39.6 % seulement ont été mis sous VNI (CPAP nasale). Pour les 189 prématurés (60.4 %) qui ont reçu de l'oxygène libre (lunette ou enceinte de HOOD), la FiO₂ est calculée selon la formule (1 l/min de débit d'O₂ augmente la FiO₂ de 3 %).

1.3.2.6. Durée totale d'oxygénothérapie

O2 totale (j)	N	%
< 7 j	281	75.5
8 – 14 j	62	16.7
15 – 21 j	10	2.7
22 – 28 j	6	1.6
> 28 j	13	3.5
Total	372	100

	N	Moyenne \pm DS	Médiane [IQR]
O2 totale (j)	372	6.0 \pm 7.1	4.0 [2.0 – 7.0]

Tableau 29 : Répartition des prématurés inclus selon la durée d'oxygénothérapie reçue

La durée totale de l'oxygénothérapie est l'élément clé dans la définition de la DBP. Elle est en moyenne de 6 jours dans notre étude. La durée maximale enregistrée pour nos prématurés est de 59 jours.

Une durée d'oxygénothérapie > 28 jours, correspond donc au nombre de prématurés qui ont présenté une DBP. Ainsi l'incidence de la DBP est de 3.5 % dans la population de prématurés.

1.3.2.7. Evolution durant l'hospitalisation

	N	%
Pas de CPC intra-hospitalières	259	69.6
IAS	81	21.8
Autres CPC intra-hospitalières	32	8.6
Total	372	100

Tableau 30 : Répartition des prématurés inclus selon l'évolution intra-hospitalière

Le ¼ des prématurés ont présenté une infection liée aux soins (IAS). Ces infections sont un facteur de risque supplémentaire, car augmentent la durée de l'oxygénothérapie, la durée de séjour et aggravent l'état pulmonaire.

Les principales complications intra-hospitalières en dehors des infections nosocomiales sont : les apnées, l'ictère et l'ECUN.

1.3.2.8. Durée totale d'hospitalisation

	N	Moyenne \pm DS	Médiane [IQR]
Hospitalisation (j)	372	18.3 \pm 17.9	12.0 [6.0 – 24.0]

	N	%
< 15 j	211	56.7
15 - 30 j	96	25.8
> 30 j	65	14.5
Total	372	100

Tableau 31 : Répartition des prématurés inclus selon la durée de séjour intra-hospitalier

La durée moyenne d'hospitalisation est de 18 jours avec une durée minimale de un jour et une durée maximum de 99 jours (3 mois).
Un séjour de plus de 15 jours représente plus de la moitié des cas.

1.3.3. Suivi à long terme des prématurés

1.3.3.1. Apparition d'un évènement respiratoire chez les prématurés après un suivi de 5 ans

	N	%
Evènement respiratoire	117	31.5
Absence	255	68.5
Total	372	100

Tableau 32 : Répartition des prématurés inclus selon l'apparition d'un évènement respiratoire durant les 5 ans de suivi

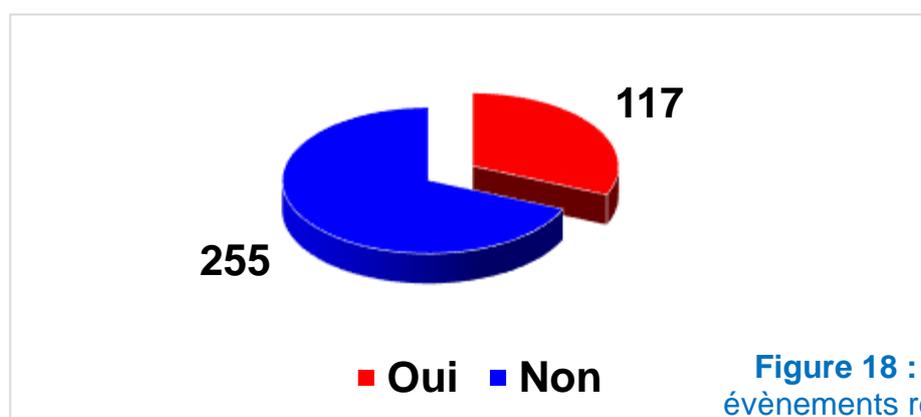


Figure 18 : Pourcentage des évènements respiratoires après 5 ans de suivi

La fréquence d'un évènement respiratoire lors des suivis des prématurés à l'âge de 5 ans est de 31.5 %.

Après 3 ans de suivi, 68,5 % de préma n'ont eu aucun évènement respiratoire

1.3.3.2. Fréquences des évènements respiratoires chez les prématurés suivis

	N	%
Aucun évènement respiratoire	255	68.6
1 évènement respiratoire	54	14.5
≥ 2 évènements respiratoires	63	16.9
Total	372	100

Tableau 33 : Répartition des prématurés inclus selon la fréquence des évènements respiratoires durant les 5 ans de suivi

L'incidence de la maladie pulmonaire chronique chez nos prématurés suivis est de 16.9 %.

Sur l'ensemble des 63 enfants présentant une CLD :

- 27 enfants (42.9 %) ont eu 2 évènements respiratoires
- 21 enfants (33.3 %) ont eu 3 évènements respiratoires
- 15 enfants (23.8 %) ont plus de 3 évènements respiratoires

Sur l'ensemble des 117 prématurés qui ont eu un évènement respiratoire, soit une fréquence de 53.8 %.

1.3.3.3. Délai d'apparition des évènements respiratoires chez les prématurés symptomatiques

	N	Moyenne ± DS	Médiane [IQR]
1^{er} évènement respiratoire (mois)	54	14.4 ± 15.8	6.0 [3.0 – 28.0]
2^{ème} évènement respiratoire (mois)	36	17.1 ± 16.2	8.5 [5.0 – 25.0]
3^{ème} évènement respiratoire (mois)	27	18.3 ± 14.0	15.0 [6.0 – 26.0]
Total	117		

Tableau 34 : Délai d'apparitions des évènements respiratoires chez les prématurés durant les 5 ans de suivi

La moitié des évènements respiratoires est survenu avant l'âge de 6 mois pour le premier évènement respiratoire et avant 8 mois pour le deuxième évènement respiratoire.

1.3.3.4. Fréquence des hospitalisations suite aux évènements respiratoires chez les prématurés symptomatiques

	N	%
Pas d'hospitalisation	74	63.2
1 hospitalisation	33	28.2
≥ 2 hospitalisations	10	8.6
Total	117	100

Tableau 35 : Délai d'apparitions des évènements respiratoires chez les prématurés durant les 5 ans de suivi

Nous avons considéré l'hospitalisation lors de l'évènement respiratoire comme un critère de gravité de ce dernier.

Parmi les 117 prématurés ayant eu un évènement respiratoire, 43 (36.8 %) ont été hospitalisés au moins 1 fois.

1.3.3.5. Phénotype du premier évènement respiratoire chez les enfants symptomatiques

	N	%
Infections respiratoires bactériennes	25	21.4
Infections respiratoires virales (bronchiolite)	40	34.2
Sifflement après la 1^{ère} année	36	30.8
Toux chronique	16	13.7
Total	117	100

Tableau 36 : Phénotype du premier évènement respiratoire chez les prématurés symptomatiques durant les 5 ans de suivi

Les infections bactériennes sont toutes documentées : hémoculture à germe positif ou bilan inflammatoire positif (CRP > 12).

Le premier évènement respiratoire est dominé par les infections virales ou bronchiolite (34 %).

Un évènement respiratoire au-delà de la première année de vie (sifflement, toux chronique, rhinite allergique) représente 44.5 % des cas.

1.3.3.6. Phénotype des prématurés présentant une maladie pulmonaire chronique (CLD) en dehors de la DBP

	N	%
Asthme	27	42.9
Sifflement récurrent	15	23.8
Toux chronique	16	25.4
Autres manifestations respiratoires chroniques	5	7.9
Total	63	100

Tableau 37 : Phénotype des prématurés présentant une maladie pulmonaire chronique (CLD) durant les 5 ans de suivi

Le phénotype des prématurés avec une CLD est dominé par les pathologies sifflantes (66.7 % des cas).

1.3.3.7. Incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) chez les prématurés suivis

DBP / prématurés inclus			DBP / prématurés symptomatiques		
	N	%		N	%
Pas de DBP	359	96.5	Pas de DBP	104	88.9
DBP	13	3.5	DBP	13	11.1
Total	372	100	Total	117	100

L'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire est faible au sein de la population de tous les prématurés est de 3.5 %, alors qu'elle est de 11.1 % chez les prématurés symptomatiques.

Tableau 38 : Incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire chez les prématurés suivis

1.3.3.8. Caractéristiques des prématurés avec dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)

	Prématurés asymptomatiques (N = 255)		Prématurés symptomatiques sans DBP (N =104)		Prématurés symptomatiques avec DBP (N=13)	
	n	%	n	%	n	%
Total						
Sexe masculin	138	54.1	59	56.7	10	76.2
Grossesse multiple	57	22.4	24	23.1	5	38.5
AG < 32 SA	15	5.9	53	33.7	11	84.6
PN < 1500 g	39	15.3	33	31.7	12	92.3
RCIU associé	0	0	47	45.2	2	15.4
Césarienne	126	49.4	42	40.4	6	46.2
Apgar < 7 à 5 min	58	22.7	34	32.7	7	53.8
CTC anténatale	216	84.7	71	68.3	4	30.8
SDR (≥ 6)	63	24.7	50	48.1	5	38.5
Etiologies (MMH)	37	14.5	33	31.7	11	84.6
TRT par N/CPAP	64	25.1	49	47.9	11	84.6
Complications	46	18.0	55	52.9	12	92.3
Séjour ≥ 15 j	88	34.5	60	57.7	13	100

Tableau 39 : Caractéristiques des prématurés avec dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et leur comparaison avec les prématurés sans DBP

Au sein de notre population de prématurés, la DBP survient en cas :

- Sexe masculin (Sex Ratio = 3.3)
- Grande prématurité avec faible poids de naissance
- Maladie des membranes hyalines (MMH)
- Séjour ≥ 15 jours
- Complications intra-hospitalières

1.3.3.9. Profil évolutif des prématurés avec DBP

Le profil évolutif des 13 prématurés avec DBP est comme suit :

- 9 ont été hospitalisés au moins 1 fois durant la première année de vie.
- 9 prématurés ont présenté une bronchiolite dans la 1^{ère} année de vie.
- 5 prématurés ont présenté une pneumonie bactérienne dans la 1^{ère} année de vie, dont 1 décès à l'âge de 5 mois par une pneumonie grave.
- 8 prématurés ont évolué vers une pathologie sifflante (Asthme et sifflements récurrents)

1 ^{ère} année	n	%
Pneumonie bactérienne	5	38.5
Bronchiolite sans pneumonie	6	46.1
Bronchiolite avec pneumonie	2	15.4
Total	13	

Après 1 année	n	%
Asymptomatiques	2**	16.7
Asthme	5*	41.6
Sifflement récurrent	3	25.0
Toux chronique	2	16.7
Total	12***	100

* Les 5 malades ont une obstruction bronchique réversible après BD

** Les 2 malades ont une obstruction bronchique non réversibles après BD

*** Total = 12 (1 malade décédé à 5 mois de vie)

Tableau 40 : Profil évolutif des prématurés avec dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)

1.3.4. Evaluation de la fonction respiratoire chez les prématurés suivis

1.3.4.1. Population étudiée

Au cours de notre suivi, une EFR est réalisée pour les enfants âgés plus de 36 mois par mesures des résistances à l'interruption à l'expiration.

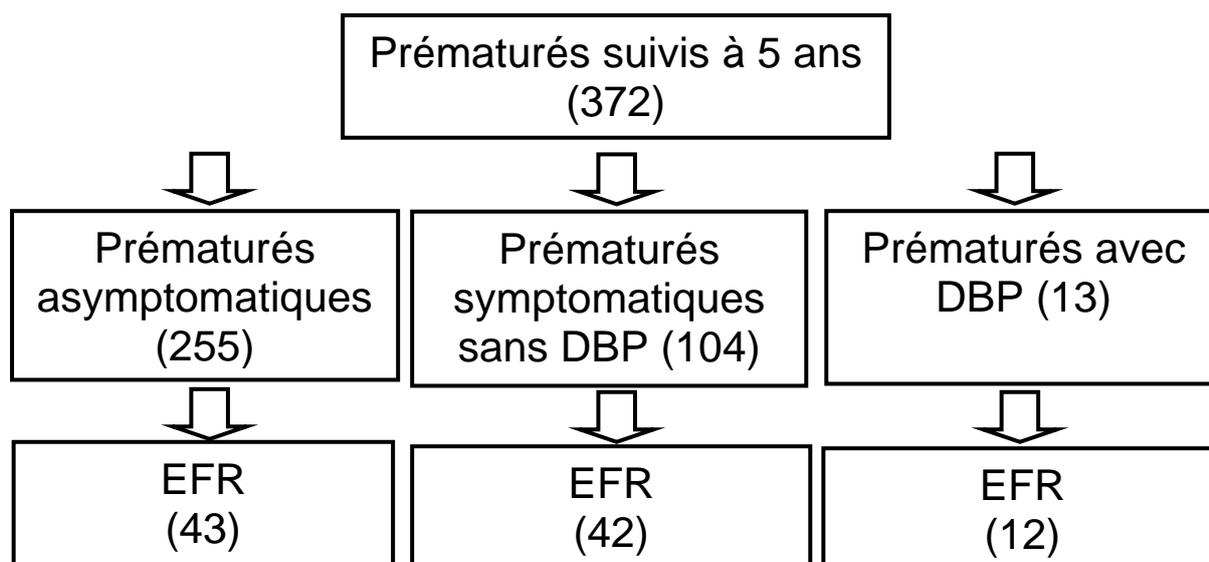


Figure 19 : Flow chart de l'étude de fonction respiratoire des prématurés suivis à 5 ans

Nous avons pu évaluer la fonction pulmonaire par une EFR (mesure des résistances à l'interruption au moment de l'expiration) chez 97 enfants entre 4 et 5 ans, ce qui réalise un taux de 26.1%.

- Chez les 255 prématurés asymptomatiques, seulement 43 ont bénéficié de la mesure des Rint exp (16.9 %).
- Chez les 104 prématurés symptomatiques sans DBP, 42 ont bénéficié de la mesure des Rint exp (40.4 %).
- Les 12 prématurés vivants avec DBP ont tous bénéficié de la mesure des Rint exp (100 %).

Malgré cette proportion faible mais assez représentative de la population des prématurés étudiés, nous avons pu effectuer des analyses statistiques sur les différents facteurs de risque et de comparer les résultats.

1.3.4.2. Moyennes des mesures des Rint avant BD (pré-test) et après BD (post-test) chez les prématurés asymptomatiques

N = 43	Moyenne ± DS	Médiane [IQR]
Pré-test (avant BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	7.8 ± 2.2	7.9 [6.2 – 8.8]
Rint exp (% / valeurs prédites)	119.9 ± 33.7	121.0 [94.0 – 136.5]
Post-test (après BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	6.0 ± 1.7	6.1 [4.7 – 6.9]
Rint exp (% / valeurs prédites)	92.3 ± 25.9	93.1 [72.3 – 105.0]

* valeurs exprimés en cm H2O/l/sec

Tableau 41 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés asymptomatiques

Les valeurs mesurées sont normales à l'état basal des 43 enfants asymptomatiques et ne sont pas significativement modifiées après BD (Différence moyenne de 27.3 %).

Le nombre moyen de mesures est 12.1 et un coefficient de variation de 7.1.

1.3.4.3. Moyennes des mesures des Rint avant BD (pré-test) et après BD (post-test) chez les prématurés symptomatiques sans DBP

N = 42	Moyenne ± DS	Médiane [IQR]
Pré-test (avant BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	10.5 ± 3.4	10.1 [7.9 – 12.7]
Rint exp (% / valeurs prédites)	159.6 ± 51.1	154.1 [120.5 – 194.2]
Post-test (après BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	8.1 ± 2.6	7.8 [6.1– 9.8]
Rint exp (% / valeurs prédites)	122.8 ± 39.3	118.5 [92.7 – 149.4]

* valeurs exprimés en cm H2O/l/sec

Tableau 42 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés symptomatiques sans DBP

Les valeurs mesurées des 42 enfants symptomatiques sont légèrement élevées à l'état basal et ne sont pas significativement modifiées après BD (Différence moyenne de 21.6 %).

Le nombre moyen de mesures est 12.3 et un coefficient de variation de 5.2.

1.3.4.4. Moyennes des mesures des Rint avant BD (pré-test) et après BD (post-test) chez les prématurés avec DBP

N = 12	Moyenne \pm DS	Médiane [IQR]
Pré-test (avant BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	12.1 \pm 3.1	11.6 [9.8 – 14.2]
Rint exp (% / valeurs prédites)	183.2 \pm 46.2	177.0 [150.1 – 216.2]
Post-test (après BD)		
Rint exp (valeurs mesurées*)	9.3 \pm 2.3	8.9 [7.6 – 10.9]
Rint exp (% / valeurs prédites)	140.9 \pm 35.5	136.2 [115.5 – 166.3]

* valeurs exprimés en cm H₂O/l/sec

Tableau 43 : Moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés avec DBP

Les Rint exp des 12 enfants avec DBP sont élevées à l'état basal, et restent légèrement élevées après BD (Différence moyenne de 25.0 %).

Le nombre moyen de mesures est 12.1 et un coefficient de variation de 7.1.

Le tableau suivant résume les moyennes des valeurs mesurées à l'état basal et après BD des 97 enfants ayant eu une EFR

	Prématurés asymptomatiques	Prématurés symptomatiques sans DBP	Prématurés avec DBP	p
Moyenne \pm DS	43	42	12	
Pré-test (avant BD)				
Rint exp (valeurs mesurées*)	7.8 \pm 2.2	10.5 \pm 3.4	12.1 \pm 3.1	< 0.01
Rint exp (% / valeurs prédites)	119.9 \pm 33.7	159.6 \pm 51.1	183.2 \pm 46.2	
Post-test (après BD)				
Rint exp (valeurs mesurées*)	6.0 \pm 1.7	8.1 \pm 2.6	9.3 \pm 2.3	< 0.01
Rint exp (% / valeurs prédites)	92.3 \pm 25.9	122.8 \pm 39.3	140.9 \pm 35.5	

* valeurs exprimés en cm H₂O/l/sec

Tableau 44 : Comparaison des moyennes des mesures des Rint avant et après BD chez les prématurés ayant eu une EFR

1.3.4.5. Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances à l'interruption expiratoire (Rint)

Rint exp (%) Total (N = 97)	Prématurés asymptomatiques (N = 43)		Prématurés symptomatiques sans DBP (N = 42)		p	Prématurés avec DBP (N = 12)	
	n	%	n	%		n	%
Pas d'OB*	33	76.7	18	42.9	< 0.01	0	0
OBNR**	6	14.0	10	23.8	< 0.01	7	58.3
OBR***	4	9.3	14	33.3	< 0.01	5	41.7

* OB : obstruction bronchique (Rint ≥ 146 /N)

** OBNR : obstruction bronchique non réversible après BD (Diff < 35%)

*** OB : obstruction bronchique réversible après BD (Diff ≥ 35 %)

Tableau 45 : Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire (Rint) chez les prématurés ayant bénéficiés d'une EFR

L'exploration fonctionnelle respiratoire par mesure des résistances à l'interruption est réalisée à un âge de 4 et 5 ans pour 97 (26.1 %) de l'ensemble des prématurés suivis

Il est à noter que 67 % des prématurés symptomatiques (avec et sans DBP) présentent une obstruction bronchique (résistances élevées à l'état basal) contre 23 % des prématurés asymptomatiques, parmi lesquels 50 % sont réversibles après BD.

1.3.4.6. Caractéristiques des prématurés avec une obstruction bronchique à l'EFR

Le tableau suivant montre les caractéristiques des 46 prématurés avec une obstruction bronchique (réversible ou non) des 97 prématurés ayant eu une mesure des résistances à l'interruption (Rint) à l'EFR

		n	%
Sexe	Masculin	31	67.4
Atopie familiale	Oui	33	71.7
Nombre de grossesses	Multiple	14	30.4
Age gestationnel	< 34 SA	41	89.1
	≥ 34 SA	5	10.9
Poids de naissance	< 1500 g	45	97.8
	≥ 1500 g	1	2.2
RCIU associé	Oui	8	17.4
Voie d'accouchement	Haute	18	39.1

Apgar à 5 min	< 7	17	37.0
	≥ 7	29	63.0
	Oui	23	50.0
Sévérité du SDR (S. de Silverman)	≥ 6	27	58.7
	< 6	19	41.3
Etiologies	MMH	25	54.4
	Autres	31	47.7
Oxygène total	< 7 j	17	37
	≥ 7 j	29	63
TRT par CPAP nasale	Oui	27	58.7
Evolution	IAS	17	37.0
Séjour	≥ 15 j	7	15.2
	< 15 j	39	84.8

Tableau 46 : Caractéristiques des prématurés avec Obstruction bronchique à L'EFR

1.4. Analyse bivariée : Facteurs de risque d'une maladie pulmonaire chronique (CLD)

1.4.1. Analyse des facteurs de risque par rapport au premier évènement respiratoire

Après une analyse bivariée des différents facteurs de risque avec une stratification qualitative (en classes) et l'apparition d'un premier évènement respiratoire chez les 372 prématurés suivis pendant 5 ans, il ressort (annexe 1) :

1. Les facteurs suivants ont une valeur statistique très significative ($p < 0.01$) :
 - L'atopie familiale
 - La grande prématurité (AG < 34 SA)
 - Le faible poids de naissance (PN < 2500 g)
 - La notion d'asphyxie périnatale (score d'Apgar < 7 à 5 min)
 - La corticothérapie anténatale
 - La détresse respiratoire sévère (score de Silverman > 6)
 - L'hypoxie à l'admission (SpO₂ < 90 %)
 - La MMH et l'INBP comme étiologies de la détresse respiratoire
 - L'oxygénothérapie > 7 jours
 - Le traitement par la CPAP nasale
 - Les complications intra-hospitalières (infections liées aux soins)
 - Le séjour ≥ 15 jours

2. Les facteurs suivants ont une valeur statistique non significative ($p > 0.05$) :

- Le sexe
- Le lieu de naissance (naissance extrahospitalière)
- La grossesse multiple
- La césarienne
- Le RCIU
- L'hyperoxie sous oxygénothérapie ($SpO_2 > 95\%$)

Une analyse bivariée des valeurs quantitatives en comparant les moyennes et les médianes (annexe 2), retrouve toujours les mêmes facteurs de risque déjà retrouvés dans l'analyse des facteurs qualitatifs (annexe 1).

1.4.2. Analyse des facteurs de risque par rapport à la gravité de l'évènement respiratoire (hospitalisation)

Dans un deuxième temps (annexe 3), nous avons effectué une analyse bivariée des différentes valeurs qualitatives étudiées (pour les 117 prématurés symptomatiques) avec la gravité de l'évènement respiratoire (qui a nécessité une hospitalisation de plus de 24 heures). Les résultats obtenus sont :

1. Certains facteurs de risque avec une valeur statistique significative ($p < 0.01$) sont communs à l'apparition d'un évènement respiratoire et à la gravité de cet évènement respiratoire. Ces facteurs sont :

- La grande prématurité ($AG < 34 SA$)
- Le faible poids de naissance ($PN < 2500 g$)
- L'état d'hypoxie ($SpO_2 < 90\%$)
- L'étiologie : MMH et une INBP
- L'oxygénothérapie > 7 jours
- Le traitement par la CPAP nasale
- Les complications intra-hospitalières (infections liées aux soins)
- Le séjour ≥ 15 jours

2. D'autres facteurs de risque d'apparition d'un évènement respiratoire ne sont pas des facteurs de risque de la gravité de cet évènement respiratoire. Ces facteurs sont :

- L'atopie familiale
- La notion d'asphyxie périnatale (score d'Apgar < 7 à 5 min)
- La corticothérapie anténatale
- La sévérité de la détresse respiratoire (score de Silverman > 6)
- L'hyperoxie sous oxygénothérapie ($SpO_2 > 95\%$)

3. Enfin, la grossesse multiple apparaît comme un facteur de gravité, alors qu'elle n'est pas un facteur de risque d'apparition d'évènement respiratoire

De même, une analyse bivariée des valeurs quantitatives en comparant les moyennes et les médianes (annexe 4) retrouve toujours les mêmes facteurs de risque déjà retrouvés dans l'analyse des facteurs qualitatifs (annexe 3), ce qui conforte notre analyse statistique.

1.4.3. Analyse des facteurs de risque qualitatifs par rapport à la présence d'une maladie pulmonaire chronique (CLD)

En troisième étape, nous avons effectué une analyse bivariée des différents facteurs de risque avec l'apparition d'une maladie pulmonaire chronique (≥ 2 évènements respiratoires) des 372 prématurés suivis pendant 5 ans (annexe 5). Il ressort :

1. Les facteurs de risque de l'apparition d'une maladie pulmonaire chronique avec ou sans DBP avec une valeur statistique significative ($p < 0.01$) sont :

- L'atopie familiale
- La grande prématurité ($AG < 34 SA$)
- Le faible poids de naissance ($PN < 2500 g$)
- La notion d'asphyxie périnatale (score d'Apgar < 7 à 5 min)
- La corticothérapie anténatale
- La détresse respiratoire sévère (score de Silverman > 6)
- L'état d'hypoxie à l'amission ($SpO_2 < 90 \%$)
- L'hyperoxie sous oxygénothérapie ($SpO_2 > 95 \%$)
- L'étiologie : MMH et une INBP
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours
- Le TRT par la CPAP nasale
- Les complications intra-hospitalières (infections liées aux soins)
- Le séjour ≥ 15 jours

2. Les facteurs qui n'apparaissent pas en relation significative avec l'apparition d'une maladie pulmonaire chronique ($p > 0.05$) sont :

- Le sexe
- Le lieu de naissance :
- La grossesse multiple
- La césarienne
- Le RCIU

Ces mêmes valeurs sont retrouvées aussi avec l'analyse bivariée des valeurs quantitatives en comparant les moyennes et les médianes (annexe 6).

1.4.4. Analyse des facteurs de risque par rapport à la présence d'un syndrome obstructif à l'EFR

En dernière étape, nous avons effectué une analyse bivariée des différents facteurs chez les 97 prématurés ayant eu des mesures des Rint (annexe 7).

Les facteurs de risque avec une valeur statistique significative ($p < 0.01$) sont :

- La notion d'atopie familiale
- La grande prématurité ($AG < 34 SA$)
- Le faible poids de naissance ($PN < 2500 g$)
- La sévérité de la détresse respiratoire (Score de Silverman > 6)
- Le TRT par la CPAP nasale
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours
- Le séjour prolongé ≥ 15 jours

1.5. Analyse multivariée des différents facteurs de risque

1.5.1. Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à l'apparition du premier évènement respiratoire

Parmi les 12 facteurs de risque identifiés par l'analyse bivariée, nous avons enlevé les facteurs colinéaires, dont l'un influence l'autre, avant de procéder à une analyse multivariée (régression logistique) :

- L'âge gestationnel avec le poids de naissance qui sont liés l'un à l'autre. Nous avons choisi de prendre en compte le poids de naissance au lieu de l'âge gestationnel car ce dernier est moins précis dans notre étude. En plus, dans le modèle de régression logistique, le test de maximum de vraisemblance était plus favorable dans le modèle incluant le poids de naissance que dans le modèle incluant l'âge gestationnel.
- La sévérité de la détresse respiratoire, la SpO₂ à l'admission et la durée totale de l'oxygénothérapie, sont des facteurs colinéaires. Nous avons choisi comme facteur à analyser la durée totale de l'oxygénothérapie car elle est la plus utilisée dans la littérature.

Les caractères à analyser sont donc au nombre de 9 :

- L'atopie familiale
- Le faible poids de naissance ($PN < 1500 g$)
- La notion d'asphyxie périnatale (score d'Apgar < 7 à 5 min)

- La corticothérapie anténatale
- L'étiologie (MMH)
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours
- Le traitement par une CPAP nasale
- La complication intra-hospitalière
- Le séjour ≥ 15 jours

L'analyse multivariée retrouve comme facteurs de risque d'apparition d'un évènement respiratoire (annexe 8) :

- La notion d'atopie familiale (OR = 4.5)
- Le faible poids de naissance < 1500 g (OR = 1)
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours (OR = 2)
- Les complications intra-hospitalières (OR = 3.5)

1.5.2. Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à la gravité du des évènements respiratoires (hospitalisation)

Le nombre de caractères à analyser et identifiés par l'analyse bivariée est 6 :

- La grossesse multiple
- Le faible poids de naissance (PN < 1500 g)
- L'étiologie (MMH)
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours
- La complication intra-hospitalière
- Le séjour prolongé ≥ 15 jours

Après l'analyse multivariée (annexe 9), aucun caractère ne représente un facteur de risque pour la gravité des évènements respiratoires.

1.5.3. Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à la maladie pulmonaire chronique (CLD)

Le nombre de caractères à analyser et identifiés par l'analyse bivariée est 9 :

- L'atopie familiale
- Le faible poids de naissance (PN < 1500 g)
- La notion d'asphyxie périnatale (score d'Apgar < 7 à 5 min)
- La corticothérapie anténatale
- L'étiologie (MMH)
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours
- Le traitement par une CPAP nasale
- La complication intra-hospitalière
- Le séjour prolongé ≥ 15 jours

Caractère		N	≥ 2 évènements respiratoires		p	OR	IC (95 %)
			n	%			
	Total	372	54	14.5			
Atopie familiale	Oui	64	19	29.7	< 0.01	11.5	[3.9 – 33.3]
	Non	307	35	11.4			
Poids de naissance	< 1500 g	83	25	30.1	< 0.01	1.0	[1.0 – 1.0]
	≥ 1500 g	288	28	9.7			
Apgar à 5 min	< 7	98	21	21.4	NS	1.1	[0.5 – 2.7]
	≥ 7	273	33	12.1			
CTC anténatale	Non	80	24	30.0	NS	1.8	[0.8 – 4.3]
	Oui	291	30	10.3			
Etiologies	MMH	80	32	40.0	< 0.01	3.5	[1.3 – 9.5]
	Autres	291	22	7.6			
Oxygène total	≥ 7 j	90	42	46.7	< 0.01	1.6	[0.5 – 5.2]
	< 7 j	281	12	4.3			
TRT par CPAP nasale	Oui	123	40	32.5	NS	0.7	[0.2 – 2.3]
	Non	248	14	5.6			
Complications intra-hospitalière	Oui	112	40	35.7	< 0.01	4.1	[1.5 – 10.8]
	Non	259	14	5.4			
Séjour	≥ 15 j	160	44	27.5	NS	2.7	[0.9 – 8.3]
	< 15 j	211	10	4.7			

Tableau 51 : Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à la maladie pulmonaire chronique (avec et sans DBP)

Les facteurs de risque retenus sont :

- La notion d'atopie familiale (OR = 11.5)
- Le faible poids de naissance < 1500 g (OR = 1)
- La maladie des membranes hyalines (OR = 3.5)
- L'oxygénothérapie ≥ 7 jours (OR = 1.6)
- Les complications intra-hospitalières (OR = 4.1)

III. Discussion et commentaires

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'incidence des manifestations respiratoires dans une cohorte de nouveau-nés prématurés hospitalisés à l'unité de néonatalogie du CHU de Blida et suivis sur une période de 5 années.

Nous avons atteint notre objectif. L'incidence des manifestations respiratoires des nouveau-nés prématurés à 5 ans de suivi est de 31.5 %.

1.2. Objectifs spécifiques

1.2.1. Incidence de la DBP

L'incidence des prématurés qui ont évolué vers une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est de 3.5 % des prématurés inclus et de 101.1 % des prématurés symptomatiques.

1.2.2. Incidence de la maladie pulmonaire chronique

L'incidence de la maladie pulmonaire chronique (DBP comprise) est de 16.9 % de tous les prématurés inclus et de 53.8 % des prématurés symptomatiques.

1.2.3. Fréquences spécifiques des manifestations respiratoires

- La fréquence des infections respiratoires présumées bactériennes est de 21.4 %
- La fréquence des infections respiratoires présumées virales (bronchiolite) est de 34.2 %
- La fréquence des sifflements après la première année de vie est de 26.5 %
- La fréquence des sifflements dans la maladie pulmonaire chronique (CLD) est de 66.7 %
- La fréquence de l'asthme de l'enfant de moins de 5 ans est de 42.9 % des CLD
- La fréquence des sifflements récurrents (présumés asthme du jeune enfant) est de 23.8 %
- La fréquence de la toux chronique est de 25.4 % des CLD

1.2.4. Fréquence des manifestations respiratoires en fonction des différents facteurs de risque

Les différentes fréquences des manifestations respiratoires en fonction des facteurs de risque sont étudiées avec détail dans les chapitres correspondants

1.2.5. Les facteurs de risque potentiels de développer une première manifestation respiratoire

Les facteurs de risque sont :

- La notion d'atopie familiale avec un OR = 4.5
- Le faible poids de naissance (PN < 1500 g) avec un OR = 1.0
- L'oxygénothérapie prolongée (≥ 7 jours) avec un OR = 1.6
- La complication intra-hospitalière avec un OR = 4.1

1.2.6. Les facteurs de risque potentiels de développer une maladie pulmonaire chronique (CLD)

Les facteurs de risque sont :

- La notion d'atopie familiale avec un OR = 11.5
- Le faible poids de naissance (PN < 1500 g) avec un OR = 1
- L'étiologie (MMH) avec un OR = 3.5
- L'oxygénothérapie prolongée (≥ 7 jours) avec un OR = 2
- La complication intra-hospitalière avec un OR = 3.5

1.3. Les points forts de l'étude

Notre étude vise à évaluer le devenir respiratoire des prématurés, l'incidence des manifestations respiratoires, l'incidence de la CLD, la fréquence de la DBP et les facteurs de risque qui y sont associés et d'étudier la fonction pulmonaire lorsque c'est possible.

Ce sujet est inédit et, à notre connaissance, n'a pas fait l'objet d'aucune étude en Algérie à ce jour. Il pourrait constituer une base de comparaison de l'évaluation des prématurés avant l'ère du surfactant et du développement de la ventilation non assistée pour des études futures incluant ces techniques de soins devenues plus accessibles.

1.4. Les limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude monocentrique (une unité de type IIB) et donc ne peut pas être considérée comme un échantillon représentatif de tous les prématurés algériens.
- L'échantillon des prématurés étudiés n'est pas assez homogène. En effet, les très grands prématurés et donc les très faibles poids de naissance ont une proportion minimale, ceci est dû à la létalité hospitalière élevée de cette classe de prématurés (manques d'appareils de VNI, défauts de surfactant

et absence de ventilation invasive). Ce taux faible de TFPN explique l'incidence retrouvée basse de la DBP (3.5%).

- Nous n'avons pas pu établir un score pronostique (échantillon faible de DBP, images pulmonaires en TDM non assez bien interprétées).
- Les perdus de vue constituent 8.1 % (33 enfants).
- Pas de groupe témoins de nouveau-nés à terme pour comparer la fréquence des différentes manifestations respiratoires par rapport au groupe de prématurés.
- La fonction respiratoire n'a pas été étudiée pour l'ensemble des prématurés inclus pour des raisons techniques. Nous avons fait le choix de mesurer les Rint exp qui sont bien adaptées à la mesure de l'obstruction bronchique et de la réactivité bronchique chez le jeune enfant (4 à 5 ans). Cette méthode ne nécessite pas une coopération particulière de l'enfant. Elle est effectuée lors d'une manœuvre de respiration calme
- La spirométrie avec mesure du VEMS n'est pas adaptée à notre population car elle exige une manœuvre d'expiration forcée rarement obtenue avant l'âge de 6 ans.

2. Discussion des résultats

2.1. Choix de la population

Afin d'obtenir nos objectifs, nous avons choisi d'étudier une cohorte de prématurés.

Une cohorte est définie comme tout groupe désigné d'individus qui sont suivis sur une période de temps. Les individus de la cohorte ont une caractéristique commune, telle que l'exposition. La conception de l'étude de cohorte permet d'évaluer simultanément de nombreux critères d'évaluation différents de la maladie. (176)

Notre cohorte étudiée est une cohorte fermée (cohorte de naissance), car tous les individus entrent au moment de leur naissance, malgré le fait que la date réelle de début de l'étude diffère de quelques mois selon les individus.

La population étudiée est constituée de 405 prématurés, nés vivants (année 2010) avant 37 semaines de gestation, hospitalisés et sortis vivants de notre unité de néonatalogie – clinique Hassiba Ben Bouali.

L'étude est prospective sur une durée de 5 ans.

Les perdus de vue constituent 8.1 % (33 enfants). La cause principale reste l'éloignement du centre de soins (12 cas) ou le changement de domicile (4 cas). Pour les 17 malades restant, la cause demeure inconnue.

La population de prématurés étudiée est donc 372 prématurés.

2.2. Variables étudiées

Dans notre étude, les données d'exposition étaient disponibles pour l'ensemble de la population de prématurés durant leur hospitalisation, ce qui nous a permis d'explorer un grand nombre de facteurs de risque potentiels. L'effet sur le résultat (maladie pulmonaire chronique), a été étudié pour un grand nombre d'expositions périnatales.

La source des données était représentée par les dossiers médicaux des patients au cours de leurs hospitalisations. Les variables étudiées étaient représentées par les facteurs de risque prénatals (familiaux, maternels ou fœtaux), les données anthropométriques (âge gestationnel, poids de naissance), les affections et les traitements en période néonatale.

Les facteurs de risque anténatals et familiaux étaient représentés par la présence d'atopie (asthme, dermatite atopique et rhinite allergique) au sein de la famille nucléaire (père, mère et fratrie). Les facteurs de la période néonatale qui ont été étudiés étaient : la présence d'un syndrome de détresse respiratoire, la nécessité d'une ventilation non invasive, la SpO₂ et la durée d'oxygénation.

Certains caractères sont considérés comme des facteurs de risque importants et bien connus pour la DBP, on a donc augmenté la précision de ces facteurs. Par exemple, la détection de l'âge gestationnel est faite simultanément par le calcul de la DDR et par les scores maturatifs (Farr et Dubovitz), car l'échographie précoce n'a pas été faite à tous les prématurés étudiés.

2.3. Méthodes statistiques

Les données ont été analysées à l'aide d'un logiciel Epi info 7, avec une signification statistique de 95 % ($p < 0,05$).

Différents tests ont été appliqués pour le calcul de la différence significative entre deux ou plusieurs groupes. Les tests ont été choisis en fonction de la distribution des valeurs des variables, étant considérés comme statistiquement significatifs à la limite de 95 %.

Dans le cas des variables quantitatives, les éléments suivants ont été appliqués :

- Le test t-Student – un test paramétrique utilisé dans le cas de 2 groupes avec des distributions normales ;
- Le test F (ANOVA) utilisé dans le cas de la comparaison de 2 valeurs moyennes ou plus de groupes avec des distributions normales. Après avoir utilisé le test ANOVA, une correction de Bonferroni a été appliquée (posthoc Bonferroni). Cette correction réduit le risque d'erreur lors du test de plusieurs hypothèses ;

Lorsqu'une fréquence était faible, la correction de Yates a été appliquée afin d'obtenir une estimation plus significative de la différence.

La corrélation de Kruskal-Wallis a comparé les variables ordinales de 3 groupes ou plus.

2.4. Caractéristiques de l'échantillon de l'étude

2.4.1. Valeurs anthropométriques

372 prématurés ont été évalués. La population est globalement homogène :

- Légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1.3
- La quasi-totalité des prématurés étudiés (95 %) sont nés dans notre maternité (In Born)
- La distribution des poids à la naissance et des âges gestationnels est moins homogène vu la grande létalité hospitalière des très grands prématurés (AG < 28 SA) et de très faible poids de naissance (Poids < 1000 g).
- Parmi les 91 prématurés décédés, 53 (58.2 %) avaient une MMH et auraient pu développer une DBP.
- L'AG moyen est de 33.1 SA \pm 2.2 et le PN moyen est de 1.9 kg \pm 0.6. Pour ces raisons, nous avons combiné les très grands prématurés avec les grands prématurés (une seule classe < 32 SA), et les TFPN avec les FPN (une seule classe de moins de 1500 g) ce qui donne à cette nouvelle distribution des valeurs une homogénéité, permettant l'application des tests de signification statistique.

2.4.2. Facteurs de risque anténatal

La recherche des facteurs de risque anténatal a montré les résultats suivants :

- L'atopie au sein de la famille nucléaire représente 8.9 % des cas.
- Le tabagisme passif représente moins de 10 %.
- La grossesse multiple est retrouvée dans 23.4 % (4 % des cas de grossesse triplet).
- L'accouchement par césarienne est très fréquent dans notre étude, il est expliqué en partie par le terrain (la prématurité), la pathologie maternelle et le nombre remarquable des grossesses multiples (23 %).
- La corticothérapie anténatale est nécessaire pour la maturation pulmonaire. Cependant 21.8 % des prématurés n'ont pas reçu une corticothérapie anténatale.
- En plus de la prématurité, l'asphyxie périnatale représentée par un score d'Apgar < 7 constitue un facteur aggravant l'état pulmonaire de cette catégorie fragile de nouveau-né. Elle représente environ 26.6 % des cas. Cependant, elle n'est sévère avec un score d'Apgar < 4 que dans environ 7.8 % des cas. Cette asphyxie périnatale est le témoin d'une réanimation cardio-respiratoire chez le prématuré et qui s'ajoute aux autres facteurs de risque de développer une maladie pulmonaire chronique ou une DBP.

2.4.3. Facteurs de risque liés à la pathologie respiratoire

- 85.8 % ont présenté une détresse respiratoire lors de leur admission.
- La FR moyenne pour les prématurés inclus est de 60 ± 14 /min avec une médiane de 94 / min [90 – 96]
- La détresse respiratoire était modérée à sévère dans 68.3 % des cas (score de Silverman > 3)
- Chez les prématurés hospitalisés on retrouve 80.2 % d'hypoxie initiale ($SpO_2 < 95$ %), elle est sévère ($SpO_2 < 90$ %) dans 25.6 % des cas.
- Concernant la cause de cette détresse respiratoire, la pathologie principale connue comme pourvoyeuse d'une maladie pulmonaire chronique est la MMH. Cependant son diagnostic repose sur un ensemble de critères clinique, radiologique et évolutif. La MMH est diagnostiquée dans 21.8 % des cas. Nous pensons que beaucoup d'infections néonatales diagnostiquées chez nos prématurés peuvent être des MMH ou bien associées à des MMH, pour cela nous avons pris comme facteurs de risque les deux pathologies associées qui représentent 54.3 %.

2.4.4. Facteurs de risque liés au traitement intra-hospitalier

- Sur les 372 prématurés inclus dans l'étude, 313 prématurés avaient une détresse respiratoire. 59 prématurés (15.9 %) n'ont pas reçu d'O₂, 189 (60.4 %) ont reçu uniquement une oxygénothérapie libre (lunettes nasale ou enceinte de Hood) et 124 prématurés (39.6 %) ont reçu une assistance respiratoire (CPAP nasale).
- En 2010, nous ne disposons ni de surfactant ni de ventilation invasive dans notre unité de néonatalogie. Ceci explique le taux élevé de la létalité hospitalière et le long séjour intra-hospitalier des prématurés avec détresse respiratoire.
- Le nombre réduit d'oxymètres de pouls et de moniteurs de surveillance a été un frein à un monitoring optimal de la SpO_2 moyenne sous oxygénothérapie pour éviter l'hyperoxie ($SpO_2 > 95$ %) qui constitue un facteur aggravant de DBP et de rétinopathie du prématuré.
- Une autre conséquence du nombre réduit de monitoring continu du SpO_2 et l'hyperoxie retrouvée dans 66.8 % des cas.
- Une durée totale d'oxygénothérapie est en moyenne de 6.0 ± 7.1 jours et une médiane de 4.0 jours [2.0 – 7.0]. Une oxygénothérapie de plus de 28 jours correspondant à la définition de la DBP a été notée chez 3,2 % des prématurés. Ceci est expliqué en partie par la létalité hospitalière élevée pour les très grand prématurés (candidats à développer une DBP).
- Le 1/3 des prématurés (30.4 %) ont présenté une infection liée aux soins ou autres complications intra-hospitalière. Ces complications

- représentent un facteur de risque supplémentaire, car augmente la durée de l'oxygénothérapie, la durée de séjour et aggravent l'état pulmonaire.
- La durée moyenne d'hospitalisation est de 18.3 jours \pm 17.9 avec une médiane de 12.0 jours [6.0 – 24.0]. Un séjour prolongé (≥ 15 jours) représente plus de la moitié des cas (43.3 %).

2.5. Fréquence des évènements respiratoires et sa comparaison avec la littérature

Il y a eu peu d'études évaluant les résultats à long terme sur le devenir respiratoire des enfants nés prématurément en dehors de la dysplasie broncho-pulmonaire. L'incidence retrouvée d'un évènement respiratoire lors des suivis des prématurés à l'âge de 5 ans est de 31.5 % (notre série). En fait, La revue de littérature retrouve des incidences très variables d'une étude à l'autre et la majorité des études s'intéressent uniquement à la DBP qui est la complication principale de la prématurité.

Une étude transversale au Royaume uni (177) a estimé la prévalence de la respiration sifflante à 48,2 % chez les enfants nés pré terme (37 - 38 SA) de moins de 5 ans versus 39 % chez les sujets témoins nés à terme (39 - 42 SA) avec un OR de 1,5 (IC à 95 %, 1,1-1,9)

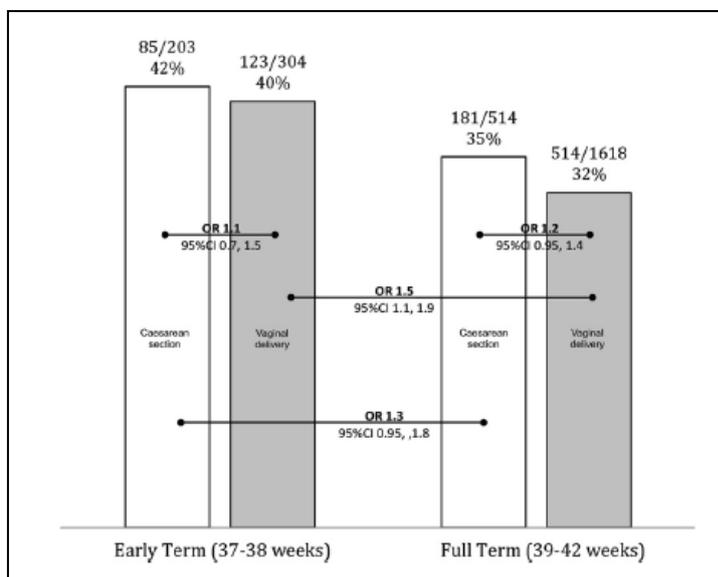


Figure 22 : Prévalence de la respiration sifflante chez les enfants nés prématurément et à terme. Les barres dénotent le pourcentage d'enfants nés à terme ayant déjà eu une respiration sifflante qui sont nés par césarienne (barres blanches) ou VD (barres grises). Seuls les OR pertinents entre les groupes sont affichés (Réf. 208)

Une autre étude à Bucarest – Roumanie concernant les prématurés entre 30 et 34 SA retrouve une incidence des sifflements récurrents après au moins 1 année de suivi est de 22,6 %. (178)

	Région	AG (SA)	Durée de suivie	Sifflements récurrents	Asthme	Hospitalisation (1 ^{ère} année)	Toux chronique
Notre série	Algerie (Blida)			23.8 %	42.9 %	30.3 %	25.4 %
Edwards (2015)	UK	37 38	5 ans	33.3 %		38.6 %	
Bogdan (2019)	Romania	30 34	2 ans	22.6 %		61.3 %	
Renard (2018)	France	< 33	5 ans		19.5 %		10.4 %
Paola (2021)	Italie	< 32	11 ans	27.3 %			

Tableau 48 : Comparaison des fréquences des évènements respiratoires de notre série à la littérature

D'autres études ont évalué le risque relatif des différents évènements respiratoires. Aux USA, Goyal et al. (179) ont montré un risque accru de maladies respiratoires chez les personnes nées peu prématurées (35-36 semaines de gestation) et précoces (37-38 semaines de gestation) dans la petite enfance (jusqu'à 18 mois).

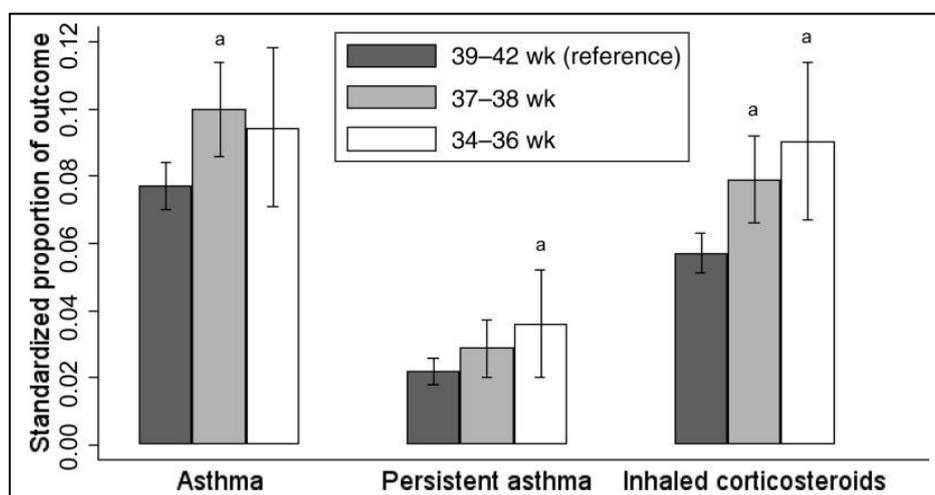


Figure 20 : Proportions standardisées des résultats de l'asthme. Les proportions standardisées des résultats liés à l'asthme selon la catégorie d'âge gestationnel sont présentées. Les estimations ont été standardisées pour toutes les covariables. (a) Les différences de risque sont statistiquement significatives par rapport au groupe de référence entre 39 et 42 semaines d'AG ($P < 0,05$). (Réf. 2010)

Dans d'autres études, Boyle et al (180) et Paranjothy et al (181) ont tous deux étudié le devenir respiratoire pour les prématurés modérés à tardifs (32-36 semaines) et les prétermes (37-38 semaines). Les deux auteurs ont signalé un risque accru de maladie respiratoire chez les enfants nés prématurément jusqu'à l'âge de 5 ans.

Wheezing or whistling in chest in previous 12 months	Gestation at birth (weeks)				
	<32	32-33	34-36	37-38	39-41
At 3 years:	(n=159)	(n=157)	(n=833)	(n=2873)	(n=9917)
No (%)	63 (37.7)	42 (26.8)	214 (23.3)	600 (20.2)	1889 (18.6)
Unadjusted odds ratio (95% CI)	2.9 (1.9 to 4.4)	1.8 (1.2 to 2.8)	1.4 (1.2 to 1.7)	1.1 (1.0 to 1.3)	1
Adjusted* odds ratio (95% CI)	2.6 (1.7 to 4.0)	1.7 (1.1 to 2.6)	1.3 (1.0 to 1.5)	1.1 (1.0 to 1.2)	1
At 5 years:	(n=164)	(n=148)	(n=853)	(n=2845)	(n=9932)
No (%)	56 (34.1)	34 (23.0)	183 (20.9)	486 (17.2)	1556 (15.0)
Unadjusted odds ratio (95% CI)	3.1 (2.0 to 4.8)	1.8 (1.1 to 3.0)	1.6 (1.3 to 1.9)	1.2 (1.1 to 1.3)	1
Adjusted* odds ratio (95% CI)	2.9 (1.9 to 4.6)	1.7 (1.0 to 2.8)	1.5 (1.2 to 1.8)	1.2 (1.0 to 1.3)	1

All percentages and odds ratios are weighted with sampling and non-response weights.

*Adjusted for child's age at interview, sex, and ethnicity; maternal age at birth, marital status, education, and occupation; whether child was mother's firstborn; duration of breast feeding; and maternal smoking and alcohol intake during pregnancy.

Tableau 49 : OR pour l'asthme et le sifflement récurrent des prématurés (Réf. 2011)

Le tableau suivant résume le risque relatif des événements respiratoire entre les différentes séries de la littérature

	Région	AG (SA)	Durée de suivie	Toux Chronique	Sifflements récurrents	Asthme
Neera (2011)	USA	34 36	18 mois		1.24	1.70
Paranjothy (2013)	UK	32 < 32 - 33 34 - 36	5 ans			2.9 1.7 1.5
Edwards (2015)	UK	37 - 38	10 ans	1.7	1.7	

Tableau 50 : Comparaison des OR des événements respiratoires dans la littérature

2.6. Gravité des événements respiratoires et sa comparaison avec la littérature : fréquence des hospitalisations

Les signes fonctionnels respiratoires sont majorés dans les premières années de vie y compris chez des prématurés nés après 30 SA et sans complication néonatale(181).

Concernant les prématurés dits légers (entre 34 SA et 36 SA et six jours), classiquement considérés comme à faible risque de développer des problèmes respiratoires, une revue de la littérature américaine (182) rapporte quand même

une mortalité et une morbidité (réhospitalisation fréquente et précoce après la sortie de maternité et dans les six premiers mois de vie, hospitalisation prolongée, recours aux soins fréquents) plus proches d'une population dite de grande prématurité (< 32 SA) que d'une population d'enfants nés à terme.

Dans la littérature (177), on note un taux d'admission en unité néonatale plus élevé au cours des 28 premiers jours de vie (RC, 1,7 ; IC à 95 %, 1,2 -2,5) et des taux d'admission à l'hôpital plus élevés au cours de la première année de vie (RC, 1,6 ; IC à 95 %, 1,2-2,1).

Dans notre série, la moitié des événements respiratoires est survenue avant l'âge de 6 mois, l'incidence des événements respiratoires durant la première année est de 65.3 %, alors qu'elle est de 21.3 % durant la deuxième année.

La fréquence d'hospitalisation dans notre série est de 28.2 % et parmi les prématurés ayant eu au moins un événement respiratoire, 30.3 % ont été hospitalisés la première année.

Nous n'avons pas pu rechercher un VRS à l'origine des infections virales de nos prématurés, mais la responsabilité du VRS comme étant à l'origine de la majorité des infections respiratoires aiguës basses du jeune enfant a été établie par une étude menée durant la même période (183). Dans cette étude le VRS était l'agent causal dans près de 50 % des cas des nourrissons hospitalisés pour une IRA basse dans le même service de pédiatrie (183).

Le risque d'infections à VRS nécessitant une hospitalisation, a été identifié comme des facteurs de risque indépendant. Il existe des études indiquant que le risque d'infection grave par le VRS est déterminé par des facteurs génétiques qui diminuent la réponse immunitaire au VRS, des facteurs liés aux conditions maternelles (atopie, mères ou membres de la famille asthmatiques), des facteurs liés à l'environnement pré ou postnatal (mère fumeuse, antécédents familiaux de tabagisme, pollution), conditions de la période néonatale (prématurité, alimentation artificielle, affection pulmonaire chronique, malformations cardiaques, ventilation mécanique) et autres (181).

Un âge gestationnel bas s'est avéré être un facteur de risque important pour la sévérité du SDR (184) (185).

L'atopie est également un facteur de risque mentionné dans d'autres études (186) (187). L'explication du rôle de l'atopie comme facteur de risque de survenue d'infections sévères à VRS est très probablement liée à des facteurs génétiques impliqués, et à un déficit immunitaire qui pourrait déterminer les deux types de pathologies (181).

2.7. Corrélation entre les facteurs de risque anténatals et néonatals et le devenir respiratoire des prématurés

Notre étude a montré par les analyses bi et multivariées une forte corrélation entre l'âge gestationnel et le poids de naissance mais aucune corrélation avec le sexe, le nombre de grossesses ou le mode d'accouchement.

Harju et al (184) ont également évalué l'effet de l'âge gestationnel à la naissance et le risque d'avoir de l'asthme dans l'enfance et ont montré que les accouchements à terme et peu prématurés contribuent le plus aux cas d'asthme par rapport aux personnes nées entre 39 et 40 semaines de gestation.

Nous avons montré que les enfants nés prématurément ont plus de respiration sifflante, indépendamment du sexe, le mode d'accouchement mais fortement lié aux antécédents familiaux d'atopie, mais il reste à savoir si l'augmentation de la prévalence des symptômes respiratoires est due à un diagnostic d'asthme « classique » ou si elle est la conséquence d'un accouchement plus précoce et donc d'un stade de croissance et de développement pulmonaire légèrement plus précoce.

Bogdan et al (178) ont montré une forte corrélation entre l'âge gestationnel et la respiration sifflante.

Dans l'étude de Martin et al (177), plus d'un tiers des enfants nés entre 37 et 38 semaines de gestation sont mis au monde par césarienne (dont près de 60 % étaient électives), et qui s'est révélée être un facteur de risque indépendant de maladie respiratoire ultérieure. Cependant, les résultats n'ont pas trouvé de différence entre les enfants nés par césarienne et ceux nés par voie basse pour les symptômes respiratoires tout au long de l'enfance.

Dans d'autres études (186) (188) les enfants nés prématurément par césarienne et par voie basse présentaient des taux de respiration sifflante plus élevés que les enfants nés à terme par voie basse et des taux légèrement plus élevés pour les enfants nés prématurément par césarienne par rapport aux enfants nés à terme par césarienne. Ce qui suggère que la naissance par césarienne, contrairement aux observations précédentes, n'affecte pas sensiblement les résultats respiratoires ultérieurs.

Il est possible de prévenir les morbidités respiratoires néonatales grâce à l'utilisation prénatale de corticostéroïdes maternels. Il a été suggéré que pour une césarienne médicalement indiquée avant 39 semaines de gestation, les mères devraient recevoir des glucocorticoïdes prénataux pour diminuer les risques de morbidité néonatale (189). La corticothérapie anténatale apparaît comme facteur de risque en analyse bivariée dans notre étude, mais elle n'a pas été retrouvée en analyse multivariée. Dans la littérature, l'administration de corticostéroïdes à la mère avant une césarienne élective à terme semble diminuer les symptômes

respiratoires néonataux pendant la période néonatale, très probablement par leurs effets sur la clairance du liquide pulmonaire et l'augmentation de la production de surfactant (189). La question est de savoir si l'utilisation systématique de stéroïdes prénataux chez les nourrissons nés prématurément à terme peut prévenir le risque futur de respiration sifflante est toujours débattu (190).

Concernant les autres facteurs de risque qui sont corrélés avec l'apparition de maladie pulmonaire chronique et en particulier un sifflement récurrent, on retrouve, une maladie des membranes hyalines, une durée prolongée de traitement par l'oxygène et une complication intra-hospitalière.

2.8. Suivi de la fonction pulmonaire chez les anciens nouveau-nés prématurés

La mécanique respiratoire, qui comprend des mesures de la résistance et de la compliance des voies respiratoires, peut donner un aperçu précieux des processus pathologiques sous-jacents.

Plusieurs techniques de mesures des résistances existent. Elles demandent peu de coopération et sont donc plus facilement réalisables par de jeunes enfants. Trois types de mesures sont plus facilement réalisables : oscillations forcées, interruption de débit et pléthysmographie.

Nous avons utilisé dans notre étude la technique de l'interruption de débit (Rint exp) qui est d'utilisation très simple et peut être réalisable dès 4 à 5 ans.

On a pu réaliser 97 explorations fonctionnelles respiratoires chez des anciens prématurés âgés de 5 ans et plus. Cet échantillon est assez représentatif de notre cohorte de prématurés. Les résultats des différentes mesures réalisées sont :

- 47.4 % des prématurés présentent une OB
- Les prématurés avec DBP présentent tous une OB (58.3 % OBNR versus 41.7 % OBR)
- 57.1 % des prématurés cliniquement symptomatiques ont une OB (23.8 % OBNR versus 33.3 % OBR)
- 23.3 % des prématurés cliniquement asymptomatiques ont une OB (14.0 % OBNR versus 9.3 % OBR)

Un certain nombre d'études ont utilisé la pléthysmographie corporelle pour comparer la mécanique respiratoire dans des groupes de prématurés à des témoins à terme. Une augmentation de la conductance brute ou une diminution de la conductance des voies respiratoires sont fréquemment signalées dans les groupes de prématurés (191) (192) (193).

L'étude de Malmberg et al (194) sur les enfants nés prématurément (âgés de 8 ans et nés à <30 semaines de gestation) avait une résistance significativement plus élevée par rapport à leurs homologues nés à terme. Les résultats suggèrent que les petites voies respiratoires distales sont principalement affectées.

Le même auteur et dans la même étude a montré que les enfants prématurés présentaient une diminution supérieure de 10 % des valeurs de résistance après l'administration d'un bronchodilatateur par rapport au groupe témoin à terme, ce qui suggère un degré plus élevé de maladie réversible des voies respiratoires à la suite d'un tableau obstructif (195).

Dans une autre étude, Vrijlandt et al ont comparé des enfants nés prématurément âgés de 3 à 5 ans avec et sans DBP avec des témoins à terme. Les deux groupes de prématurés avaient des valeurs de résistance similaires à 6 Hz qui étaient significativement plus élevées par rapport aux témoins ; des valeurs de réactance plus faibles à 6 Hz ont été notées dans le groupe DBP par rapport au groupe prématuré non-DBP (84).

Les résultats globaux de ces différents travaux et d'autres montrent systématiquement une résistance accrue et une réactance réduite, chez les enfants nés prématurément avec les valeurs les plus basses observées chez ceux ayant des antécédents de DBP. Les observations sont très probablement dues à une structure alvéolaire altérée suite à une naissance d'un prématuré à un stade précoce du développement pulmonaire.

IV. Programme de suivi respiratoire pour les anciens prématurés : propositions et recommandations

1. Justification du programme de suivi respiratoire pour les anciens prématurés

Les anciens prématurés sont à risque de pathologie respiratoire en raison de facteurs liés à la prématurité. Ils présentent un plus grand risque d'infections respiratoires, et surtout de bronchiolites sévères, que les enfants nés à terme. Ils présentent également des volumes et des débits respiratoires inférieurs à la normale, ainsi que des anomalies du développement des poumons et des voies respiratoires, ce qui entraîne un risque accru de troubles des voies respiratoires (asthme et sifflements récurrents). Les séquelles sont présentes dès la petite enfance tout au long de l'enfance et jusqu'à la vie adulte.

La littérature médicale mentionne la nécessité d'inclure un volet de suivi respiratoire dans le programme de suivi des nouveau-nés prématurés (196). Cependant, il n'y a pas de consensus sur le cadre structurel du programme. Tous les programmes proposent une anamnèse concernant les risques et symptômes respiratoires et un examen clinique du système respiratoire dans le cadre de l'évaluation (197).

2. Population concernée par le programme de suivi respiratoire

Tout prématuré (AG < 37 SA) est concerné par ce programme de suivi respiratoire. Comme le devenir respiratoire diffère d'une catégorie de prématurés à une autre, nous classons les prématurés en 2 catégories :

- Prématurés hospitalisés et sortants du service de néonatalogie avec ou sans DBP.
- Prématurés avec un AG > 34 SA captés de la maternité

3. Cadre du programme de suivi respiratoire pour les anciens prématurés

La structure d'un tel programme de suivi respiratoire pourrait être associée à un programme neurologique et neurodéveloppemental.

- Le premier examen aurait lieu à 40 semaines d'AG ou à la sortie de la maternité.
- Lors de cette visite, une anamnèse et un examen du système respiratoire doivent être effectués comme point de départ du programme de suivi respiratoire.
- Rechercher les facteurs de risque de pathologie respiratoire : AG, PN, durée d'assistance respiratoire, durée du besoin en oxygène.
-

- Rechercher les facteurs de risque familiaux et environnementaux (tabagisme, atopie et asthme et maladies aiguës et chronique dans la famille nucléaire, statut socioéconomique).
- Les visites doivent être effectuées par la suite pendant les 2 premières années de vie (à 4 mois d'intervalle la première année et à 6 mois la deuxième année), puis annuellement jusqu'à 6 ans.
- L'anamnèse et les examens pourraient être réalisés par les néonatalogistes en charge du programme de suivi et référés au pneumologue pédiatre si le nourrisson est atteint d'une CLD ou une DBP.
- Dès que l'âge le permet (> 36 mois), une évaluation des tests de la fonction pulmonaire est faite.
- Au terme de ces examens cliniques et fonctionnels respiratoires, il importe d'entretenir avec les parents de l'enfant pour leur expliquer les orientations futures du développement de l'enfant et les précautions particulières à prendre.
- Les visites pourraient être plus rares à partir de 6 ans s'il reste asymptomatique.

	40 S	AC	4 M	8 M	12 M	18 M	24 M	3 A	4 A	5 A	6 A
Examen clinique											
Indices anthropométriques											
Examen de l'appareil respiratoire											
Contrôle chez pneumologue *											
Test de la fonction pulmonaire **											

S (semaines) M (mois), A (années), AC (âge corrigé)

Indices anthropométriques (PC, circonférence thoracique, poids, taille, IMC)

Le médecin responsable du suivi respiratoire pourra demander un avis au pneumologue pédiatre en cas d'anomalies de l'examen clinique ou de CLD

*** L'EFR est fait après 36 mois de vie (selon la technique de mesures)*

Tableau 51 : cadre structurel proposé pour le programme de suivi respiratoire des anciens prématurés

4. Volet thérapeutique et préventif du programme de suivi respiratoire des anciens prématurés

Le programme de suivi respiratoire doit non seulement avoir un volet diagnostique, mais aussi un volet d'intervention précoce et de prévention.

4.1. Prévention primaire et secondaire des bronchiolites

4.1.1. Mesures générales : « guide Bronchiolite / MSP 2018 et guide IRA / MSP 2022 »

- Encourager la mise en route et la poursuite de l'allaitement maternel
- Hygiène des mains (lavage avec du savon ou solution hydroalcoolique) pour minimiser la transmission des virus.
- Eviction de l'exposition passive à la fumée de cigarette.
- Eviter les contacts avec des personnes avec infections des voies respiratoires, port de masque.

4.1.2. Vaccination

- Il n'existe pas de vaccins pour prévenir les causes les plus fréquentes de la bronchiolite (VRS, rhinovirus, métapneumovirus humain et le virus parainfluenzae).
- La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour tous les nourrissons de plus de six mois (vaccin antigrippal tétravalent une dose 0,5 ml à renouveler un mois plus tard pour les primo-vaccinés, une seule dose les années suivantes « réf instruction grippe 2021 »).
- Vacciner l'entourage des nourrissons prématurés de moins de 6 mois par le vaccin contre la grippe.

4.1.3. Immunoprofylaxie

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé, anti VRS, il s'agit donc d'une prophylaxie passive par AC monoclonal anti VRS.

Les indications consensuelles sont « guide IRA / MSP 2022 » :

- Prématurés nés avant 29 semaines de gestation
- Prématurés nés avant 32 semaines de gestation présentant une DBP
- Nourrissons atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative
- Broncho-dysplasie pulmonaire nécessitant : oxygène d'appoint, corticostéroïdes inhalés ou traitement diurétique.

Le Nirsevimab est un anticorps monoclonal de la protéine de fusion VRS qui a une demi-vie prolongée. Des études randomisées portant sur un total de 1490 nourrissons (994 ont reçus du Nirsevimab versus 496 ont reçu un placebo) ont montré qu'une seule injection de Nirsevimab administrée avant la saison du VRS protège les nourrissons prématurés et à terme en bonne santé issus de soins médicaux associés à l'infection par le VRS (198).

Dans le cadre d'un essai clinique (étude HARMONIE), les données de phase IIIb confirment que le Nirsevimab permet de réduire de 83 % des hospitalisations de nourrissons dues au VRS. (199)

Le Nirsevimab a été approuvé à l'UE le 3 novembre 2022 et au Royaume-Uni le 7 novembre 2022 pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures à VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison à VRS (200).

4.1.3. Vaccination antipneumococcique

En Algérie, le vaccin antipneumococcique conjugué (PCV) est inclus dans le programme national de vaccination depuis avril 2016 (à 2 mois, 4 mois et 12 mois).

Pour les nouveau-nés prématurés, la série recommandée de vaccination par le PCV est constituée de quatre doses selon le schéma 3p+1 (2 mois, 3 mois, 4 mois et un rappel à l'âge de 12 mois).

V. CONCLUSION

L'accouchement prématuré survient à un moment où tout le corps du fœtus est encore en développement. Les recherches antérieures portaient principalement sur les conséquences de l'accouchement prématuré et de la pathologie des prématurés sur le développement du système nerveux central.

Notre étude étudie, pour la première fois le devenir respiratoire des prématurés en Algérie et évalue les fréquences des manifestations respiratoires aiguës et chroniques du prématuré avec ou sans dysplasie broncho-pulmonaire.

La recherche est d'autant plus importante qu'elle concerne un groupe de prématurés considérés comme à faible risque (âge gestationnel entre 30 à 34 semaines).

Nous proposons que sur la base des résultats des nombreuses études dans ce domaine, dont nos recherches, un volet portant sur le diagnostic précoce et la prévention de la pathologie respiratoire devrait être inclus dans les programmes de suivi des prématurés. De cette manière, les facteurs de risque et les troubles respiratoires chez les anciens prématurés pourraient être identifiés et traités plus tôt ; aussi, des stratégies complexes de prévention pourraient être élaborées, à partir de la période anténatale et périnatale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barfield WD, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Standard Terminology for Fetal, Infant, and Perinatal Deaths. *Pediatrics*. mai 2016;137(5):e20160551.
2. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. oct 2018;52:3-12.
4. Algérie. Journal officiel de République Algérienne Democratique et Populaire [Internet]. de la famille, 42 1984 p. 614. Disponible sur: <http://www.consulatgeneralalgeriemilan.it/codefamille.pdf>.
5. Engle WA. A recommendation for the definition of « late preterm » (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol*. févr 2006;30(1):2-7.
6. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
7. Delnord M, Zeitlin J. Authors' reply re: Variations in very preterm birth rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *BJOG*. sept 2017;124(10):1624-5.
8. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med*. févr 2019;24(1):3-10.
9. Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):872-94.
10. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. janv 2010;88(1):31-8.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 9 juin 2012;379(9832):2162-72.
12. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2015;44(8):723-31.
13. ONS. Demographie Algérienne 2020. 2020 p. 24. disponible sur : <https://www.ons.dz/IMG/pdf/Demographie%20Algérienne2020.pdf>.
14. Belamri S, Aouba A, Pavillon G, Jouglu E. [Knowledge of causes of death in Algeria. Methods and first results]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. juin 2010;58(3):226-30.
15. UNICEF. MICS 6-Algeria-2019-. 2019. disponible sur <https://www.unicef.org/algeria/media/1441/file>.
16. [https://www.unicef.org/algeria/media/1441/file/Enquête%20par%20Grappes%20à%20Indicateurs%20Multiples%20\(MICS6\)%202019.pdf](https://www.unicef.org/algeria/media/1441/file/Enquête%20par%20Grappes%20à%20Indicateurs%20Multiples%20(MICS6)%202019.pdf).
17. Incidence et facteurs de risque de la mortalité et de la morbidité périnatales dans la wilaya d'Alger. These Samira Abrouk : disponible sur <https://www.theses.fr/2001MONIT004>.
18. Bouabdallah-Guenane S. Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de la prématurité dans la région de Sétif. Setif; 2016.

19. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. juill 2019;7(7):e849-60.
20. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. mai 2005;115(5):1289-98.
21. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 17 avr 2008;358(16):1672-81.
22. Bedrouni M. [Regionalisation of the Millennium Development Goals: markers for assessing child health in Algeria]. *Sante*. 2009;19(3):149-57.
23. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. avr 1984;129(4):607-13.
24. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. avr 2015;62(2):453-69.
25. Sweet LR, Keech C, Klein NP, Marshall HS, Tagbo BN, Quine D, et al. Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 4 déc 2017;35(48 Pt A):6506-17.
26. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev*. oct 2014;35(10):417-28; quiz 429.
27. Tréluyer L, Jarreau PH, Marchand-Martin L, Benhammou V, Nuytten A, Berquin P, et al. Bronchopulmonary Dysplasia and Risk of Developmental Delay: An EPIPAGE-2 Cohort Study. *Neonatology*. 2022;119(1):124-8.
28. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
29. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):1305-11.
30. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. avr 1995;126(4):605-10.
31. Bronchopulmonary Dysplasia Edited By Steven H. Abman Copyright 2010.
32. Warburton D. Order in the lung. *Nature*. 5 juin 2008;453(7196):733-5.
33. Unbekandt M, del Moral PM, Sala FG, Bellusci S, Warburton D, Fleury V. Tracheal occlusion increases the rate of epithelial branching of embryonic mouse lung via the FGF10-FGFR2b-Sprouty2 pathway. *Mech Dev*. 2008;125(3-4):314-24.
34. Rigourd V. [Pulmonary growth]. *Arch Pediatr*. sept 2002;9 Suppl 4:438s-43s.
35. <https://embryology.ch/old/francais/rrespiratory/phasen07.html>.
36. Inanlou MR, Kablar B. Abnormal development of the diaphragm in mdx:MyoD-/- (9th) embryos leads to pulmonary hypoplasia. *Int J Dev Biol*. juin 2003;47(5):363-71.
37. Delacourt C, Jarreau PH, Bourbon J. [Normal and abnormal alveolar development]. *Rev Mal Respir*. juin 2003;20(3 Pt 1):373-83.
38. Boström H, Gritli-Linde A, Betsholtz C. PDGF-A/PDGF alpha-receptor signaling is required for lung growth and the formation of alveoli but not for early lung branching morphogenesis. *Dev Dyn*. janv 2002;223(1):155-62.
39. Chen H, Zhuang F, Liu YH, Xu B, Del Moral P, Deng W, et al. TGF-beta receptor II in epithelia versus mesenchyme plays distinct roles in the developing lung. *Eur Respir J*. août 2008;32(2):285-95.
40. Schittny JC, Djonov V, Fine A, Burri PH. Programmed cell death contributes to postnatal lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol*. juin 1998;18(6):786-93.

41. Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol.* févr 1996;270(2 Pt 1):L305-310.
42. Chytil F. Retinoids in lung development. *FASEB J.* juill 1996;10(9):986-92.
43. Vermeer PD, Harson R, Einwalter LA, Moninger T, Zabner J. Interleukin-9 induces goblet cell hyperplasia during repair of human airway epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* mars 2003;28(3):286-95.
44. Lordan JL, Bucchieri F, Richter A, Konstantinidis A, Holloway JW, Thornber M, et al. Cooperative effects of Th2 cytokines and allergen on normal and asthmatic bronchial epithelial cells. *J Immunol.* 1 juill 2002;169(1):407-14.
45. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med.* 26 déc 2002;347(26):2141-8.
46. Sobonya RE, Logvinoff MM, Taussig LM, Theriault A. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* nov 1982;16(11):969-72.
47. An H, Nh S, Jt S. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Human pathology [Internet].* juill 1998 [cité 5 avr 2023];29(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670828/>
48. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* févr 2003;8(1):63-71.
49. Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child.* oct 1990;65(10 Spec No):1076-81.
50. Byrne BJ, Mellen BG, Lindstrom DP, Cotton RB. Is the BPD epidemic diminishing? *Semin Perinatol.* déc 2002;26(6):461-6.
51. de Kleine MJK, den Ouden AL, Kollée LAA, Ilsen A, van Wassenaer AG, Brand R, et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2007;21(1):15-25.
52. Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics.* nov 2006;118 Suppl 2:S73-77.
53. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics.* avr 2008;121(4):e936-944.
54. O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* sept 1985;132(3):694-709.
55. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation - PubMed [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/385815/>
56. Edwards DK. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* nov 1979;95(5 Pt 2):823-9.
57. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2001;163(7):1723-9.
58. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* sept 2003;23(6):451-6.
59. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* oct 2006;11(5):354-62.
60. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol.* juin 2008;28(6):420-6.
61. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics.* août 2001;108(2):E26.

62. Oue S, Hiroi M, Ogawa S, Hira S, Hasegawa M, Yamaoka S, et al. Association of gastric fluid microbes at birth with severe bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2009;94(1):F17-22.
63. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr.* avr 2005;146(4):469-73.
64. Bhutani VK, Abbasi S, Long WA, Gerdes JS. Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant. *J Pediatr.* févr 1992;120(2 Pt 2):S18-24.
65. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr.* oct 1993;123(4):603-10.
66. Young KC, Del Moral T, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. The association between early tracheal colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* juin 2005;25(6):403-7.
67. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics.* déc 2007;120(6):1260-9.
68. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist MR, Jarreau PH, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2007;92(6):F459-464.
69. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* déc 1999;104(6):1345-50.
70. Wilson MG, Mikity VG. A new form of respiratory disease in premature infants. *AMA J Dis Child.* avr 1960;99:489-99.
71. Groves AM, Briggs KA, Kuschel CA, Harding JE. Predictors of chronic lung disease in the « CPAP era ». *J Paediatr Child Health.* 2004;40(5-6):290-4.
72. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* déc 1999;46(6):641-3.
73. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol.* avr 2003;8(2):137-45.
74. Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* juin 2004;144(6):799-803.
75. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, et al. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* déc 2001;85(6):463-8.
76. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti P a. J, Hagan J, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child.* juill 2004;89(7):673-8.
77. Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* avr 1996;128(4):447-52.
78. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti P a. J, Cox S, Lenney W, et al. Home oxygen status and rehospitalisation and primary care requirements of infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child.* janv 2002;86(1):40-3.
79. Panitch H. Bronchopulmonary dysplasia. In: McConnell Ms, Imaizumi SO, eds. *Guidelines for Pediatric Home Health Care.* Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 2002:323–342.

80. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2003;168(3):356-96.
81. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, Calvert S, Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2005;90(4):F320-323.
82. Yuksel B, Greenough A. Relationship of symptoms to lung function abnormalities in preterm infants at follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11(3):202-6.
83. Broughton S, Thomas MR, Marston L, Calvert SA, Marlow N, Peacock JL, et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch Dis Child.* sept 2007;92(9):776-80.
84. Vrijlandt EJLE, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* mars 2007;150(3):256-61.
85. Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest.* janv 1995;107(1):185-8.
86. Sisk EA, Kim TB, Schumacher R, Dechert R, Driver L, Ramsey AM, et al. Tracheotomy in very low birth weight neonates: indications and outcomes. *Laryngoscope.* juin 2006;116(6):928-33.
87. Greenough A, Dimitriou G, Johnson AH, Calvert S, Peacock J, Karani J. The chest radiograph appearances of very premature infants at 36 weeks post-conceptual age. *Br J Radiol.* avr 2000;73(868):366-9.
88. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR Am J Roentgenol.* juill 1994;163(1):169-72.
89. Woodward, L.J.; Huppi, P.S. Neurodevelopmental Follow-Up. In *Neurology of the Newborn*, 6th ed.; Volpe, J.J., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; pp. 255–272. In.
90. Bogdan RD, Bohiltea RE, Toma AI. Respiratory Follow Up of the Premature Neonates-Rationale and Practical Issues. *J Clin Med.* 21 mars 2022;11(6):1746.
91. ad hoc Statement Committee, American Thoracic Society. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2004;170(3):319-43.
92. Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, Bowen JR, Brown N, Callanan C, et al. Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr.* 17 nov 2014;14:279.
93. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, Chen B, Lysenko A, Jiang P, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest.* nov 2012;122(11):4145-59.
94. Miller EK, Bugna J, Libster R, Shepherd BE, Scalzo PM, Acosta PL, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics.* janv 2012;129(1):e60-67.
95. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics.* mai 2006;117(5):e878-886.
96. XuChen X, Weinstock J, Arroyo M, Salka K, Chorvinsky E, Abutaleb K, et al. Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Front Pediatr.* 2021;9:610478.
97. Jalink MB, Langley JM, Dodds L, Andreou P. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2019;38(11):1121-5.
98. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, et al. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2017;196(1):29-38.

99. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* août 2010;126(2):256-62.
100. Raffay TM, Martin RJ. Intermittent hypoxia and bronchial hyperreactivity. *Semin Fetal Neonatal Med.* avr 2020;25(2):101073.
101. Clemm HH, Engeseth M, Vollsæter M, Kotecha S, Halvorsen T. Bronchial hyper-responsiveness after preterm birth. *Paediatr Respir Rev.* mars 2018;26:34-40.
102. Dancause KN, Laplante DP, Oremus C, Fraser S, Brunet A, King S. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project Ice Storm. *Early Hum Dev.* déc 2011;87(12):813-20.
103. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest.* juill 2003;124(1):18-24.
104. Di Fiore JM, Dylag AM, Honomichl RD, Hibbs AM, Martin RJ, Tatsuoka C, et al. Early inspired oxygen and intermittent hypoxemic events in extremely premature infants are associated with asthma medication use at 2 years of age. *J Perinatol.* févr 2019;39(2):203-11.
105. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. « Late-preterm » infants: a population at risk. *Pediatrics.* déc 2007;120(6):1390-401.
106. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics.* oct 2013;132(4):741-51.
107. Vrijlandt EJLE, Reijneveld SA, Aris-Meijer JL, Bos AF. Respiratory Health in Adolescents Born Moderately-Late Preterm in a Community-Based Cohort. *J Pediatr.* déc 2018;203:429-36.
108. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr.* déc 2000;137(6):865-70.
109. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2008;178(1):74-80.
110. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr.* oct 2004;93(10):1294-300.
111. Walter EC, Ehlenbach WJ, Hotchkiss DL, Chien JW, Koepsell TD. Low birth weight and respiratory disease in adulthood: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2009;180(2):176-80.
112. Narang I, Bush A, Rosenthal M. Gas transfer and pulmonary blood flow at rest and during exercise in adults 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2009;180(4):339-45.
113. Aoshiba K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 1 déc 2009;6(7):596-601.
114. Shi W, Warburton D. Is COPD in adulthood really so far removed from early development? *Eur Respir J.* janv 2010;35(1):12-3.
115. Bourbon JR, Boucherat O, Boczkowski J, Crestani B, Delacourt C. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends Mol Med.* avr 2009;15(4):169-79.
116. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* juill 2006;118(1):108-13.
117. Bush A. Update in pediatric lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2008;177(7):686-95.

118. Hülskamp G, Pillow JJ, Dinger J, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease of infancy: functional residual capacity. *Pediatr Pulmonol.* janv 2006;41(1):1-22.
119. Richardson P, Bose CL, Carlstrom JR. The functional residual capacity of infants with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand.* mars 1986;75(2):267-71.
120. Dinger J, Töpfer A, Schaller P, Schwarze R. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.* sept 2002;161(9):485-90.
121. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* mars 1987;110(3):448-56.
122. Merth IT, de Winter JP, Borsboom GJ, Qunjer PH. Pulmonary function during the first year of life in healthy infants born prematurely. *Eur Respir J.* juill 1995;8(7):1141-7.
123. Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* juin 2000;105(6):1209-15.
124. Lui K, Lloyd J, Ang E, Rynn M, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol.* oct 2000;30(4):282-90.
125. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* déc 1986;109(6):1040-6.
126. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1997;155(1):149-55.
127. Talmaciu I, Ren CL, Kolb SM, Hickey E, Panitch HB. Pulmonary function in technology-dependent children 2 years and older with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* mars 2002;33(3):181-8.
128. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2007;175(12):1304-45.
129. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 8 nov 2007;357(19):1946-55.
130. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2005;171(1):68-72.
131. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. 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.* oct 2006;187(4):1012-8.
132. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med.* 30 juill 1998;339(5):313-20.
133. Dodd JM, Crowther CA, Cincotta R, Flenady V, Robinson JS. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2005;84(6):526-33.
134. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy - PubMed [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443502/>
135. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 janv 2007;(1):CD000262.
136. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.
137. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003063.

138. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 18 juin 1983;1(8338):1356-8.
139. Needelman H, Evans M, Roberts H, Sweney M, Bodensteiner JB. Effects of postnatal dexamethasone exposure on the developmental outcome of premature infants. *J Child Neurol*. avr 2008;23(4):421-4.
140. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonatal Med* 2001; 6:371–373.
141. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. févr 2002;109(2):330-8.
142. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;(4):CD001969.
143. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003214.
144. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 18 mai 2006;354(20):2112-21.
145. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr*. nov 2000;159(11):798-802.
146. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with ureaplasma urealyticum in very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 4 sept 2003;3:10.
147. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000501.
148. Subhedar N, Dewhurst C. Is nitric oxide effective in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. sept 2007;92(5):F337-341.
149. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001145.
150. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002058.
151. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001453.
152. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Paediatr Drugs*. 2004;6(5):303-30.
153. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther*. mars 2021;10(Suppl 1):5-16.
154. Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001725.
155. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. nov 2004;114(5):1305-11.
156. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. févr 2020;33:35-44.
157. Thomas W, Speer CP. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia--what is the evidence? *Neonatology*. 2008;94(3):150-9.
158. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*. janv 2008;121(1):89-96.

159. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 15 janv 2017;95(2):94-9.
160. Tabachnik E, Levison H. Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. mai 1981;67(5):339-47.
161. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. août 2019;54(2):1900598.
162. Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J, Richards L, Watkins WJ, Kotecha S. Early-term birth is a risk factor for wheezing in childhood: A cross-sectional population study. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2015;136(3):581-587.e2.
163. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. janv 2020;55(1):1901136.
164. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R, British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. avr 2008;63 Suppl 3:iii1-15.
165. Cristea AI, Ren CL, Amin R, Eldredge LC, Levin JC, Majmudar PP, et al. Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2021;204(12):e115-33.
166. Allen J, Panitch H. Bronchopulmonary dysplasia-A historical perspective. *Pediatr Pulmonol*. nov 2021;56(11):3478-89.
167. Lowe J, Cousins M, Kotecha SJ, Kotecha S. Physical activity outcomes following preterm birth. *Paediatr Respir Rev*. mars 2017;22:76-82.
168. Cambonie G, Counil F. [Respiratory growth in the premature infant: development to 2 years of age]. *Arch Pediatr*. mai 2002;9 Suppl 2:74s-7s.
169. B. Mahut, Suivi respiratoire de l'enfant bronchodysplasique. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 45 (2005) 509–514.
170. Vettukattil JJ. Target Oxygen Levels and Critical Care of the Newborn. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(1):2-5.
171. Walkup LL, Woods JC. Newer Imaging Techniques for Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. déc 2015;42(4):871-87.
172. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. mars 2008;246(3):697-722.
173. Rufin P. [Pulmonary function testing in children]. *Arch Pediatr*. oct 2008;15(10):1606-10.
174. Beydon N. [PFTing in children aged 3-5 years : which material, which measurements]. *Arch Pediatr*. avr 2010;17(4):442-5.
175. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boulé M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2003;168(6):640-4.
176. Rothman KJ, editor. *Epidemiology, an introduction*: Oxford University Press, Inc., 198 Madison Avenue, New York 10016, USA.; 2002.
177. Edwards MO, Kotecha SJ, Lowe J, Richards L, Watkins WJ, Kotecha S. Early-term birth is a risk factor for wheezing in childhood: A cross-sectional population study. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2015;136(3):581-587.e2.
178. Bogdan RD, Rusu L, Toma AI, Nastase L. Respiratory Outcome of the Former Premature Infants. *J Med Life*. 2019;12(4):381-94.
179. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics*. oct 2011;128(4):e830-838.
180. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ*. 1 mars 2012;344:e896.

181. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics*. déc 2013;132(6):e1562-1569.
182. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):389-94.
183. Derrar F, Izri K, Kaddache C, Boukari R, Hannoun D. Virologic study of acute lower respiratory tract infections in children admitted to the paediatric department of Blida University Hospital, Algeria. *New Microbes New Infect*. juill 2019;30:100536.
184. M H, L KN, L G, S R, M G, S H. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *The Journal of pediatrics* [Internet]. févr 2014 [cité 12 juin 2023];164(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210922/>
185. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postma DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. févr 2009;64(2):107-13.
186. Am M, Pc H, Am M, Aj B, Bl H, Cl A, et al. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. févr 2011 [cité 12 juin 2023];41(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20840395/>
187. Wilmink FA, Hukkelhoven CWPM, Lunshof S, Mol BWJ, van der Post JAM, Papatsonis DNM. Neonatal outcome following elective cesarean section beyond 37 weeks of gestation: a 7-year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2010;202(3):250.e1-8.
188. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr*. avr 2007;96(4):595-6.
189. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I, Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ*. 24 sept 2005;331(7518):662.
190. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2013;98(3):F195-200.
191. Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics*. août 2008;122(2):e287-293.
192. Hakulinen AL, Järvenpää AL, Turpeinen M, Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. juin 1996;21(6):353-60.
193. Korhonen P, Laitinen J, Hyödynmaa E, Tammela O. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr*. mars 2004;93(3):316-21.
194. Malmberg LP, Mieskonen S, Pelkonen A, Kari A, Sovijärvi AR, Turpeinen M. Lung function measured by the oscillometric method in prematurely born children with chronic lung disease. *Eur Respir J*. oct 2000;16(4):598-603.
195. Mieskonen S, Eronen M, Malmberg LP, Turpeinen M, Kari MA, Hallman M. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr*. août 2003;92(8):896-904.
196. Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, Bowen JR, Brown N, Callanan C, et al. Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatr*. 17 nov 2014;14:279.
197. Pryhuber GS, Maitre NL, Ballard RA, Cifelli D, Davis SD, Ellenberg JH, et al. Prematurity and respiratory outcomes program (PROP): study protocol of a prospective

multicenter study of respiratory outcomes of preterm infants in the United States. *BMC Pediatr.* 10 avr 2015;15:37.

198. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 3 mars 2022;386(9):837-46.

199. Faust S, et al. How did the HARMONIE trial recruit over 5000 infants in winter 2022/23? Defining a new model of collaboration for industry-sponsored clinical trials. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.

200. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs.* févr 2023;83(2):181-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Analyse des différents facteurs de risque qualitatifs étudiés par rapport au premier évènement respiratoire

Caractère		N	Premier évènement respiratoire		p
			n	%	
	Total	372	117	31.5	
Sexe	Masculin	207	69	33.3	NS
	Féminin	165	48	29.1	
Lieu de naissance	Out Born	18	6	33.3	NS
	In Born	354	111	31.4	
Atopie familiale	Oui	64	32	50.0	< 0.01
	Non	308	85	27.6	
Nombre de grossesses	Multiple	90	29	32.2	NS
	Unique	282	88	31.2	
Age gestationnel	< 32 SA	79	46	58.2	< 0.01
	32 – 34 SA	113	33	29.2	
	> 34 SA	180	38	21.1	
Poids de naissance	< 1500 g	84	45	53.6	< 0.01
	1500-2500 g	225	65	28.9	
	> 2500 g	63	7	11.1	
RCIU associé	Oui	49	14	28.6	NS
	Non	323	103	31.9	
Voie d'accouchement	Haute	174	48	27.6	NS
	Basse	198	69	34.9	
Apgar à 5 min	< 7	99	41	41.4	< 0.02
	≥ 7	273	76	27.8	
CTC anténatale	Non	81	42	51.9	< 0.01
	Oui	291	75	25.8	
Sévérité du SDR (S. de Silverman)	≥ 6	118	55	46.6	< 0.01
	< 6	254	62	24.4	
SpO2 à l'admission	< 90 %	80	42	52.5	< 0.01
	≥ 90 %	292	75	25.7	
SpO2 sous oxygénothérapie	> 95 %	268	84	31.3	NS
	≤ 95	104	33	31.7	
Etiologies	MMH	81	44	54.3	< 0.01
	INBP	121	38	31.4	
	Autres	170	35	20.6	
Oxygène total	< 7 j	281	56	19.9	< 0.01
	8 – 14 j	62	33	53.2	

	≥ 15 j	29	28	96.6	
TRT par CPAP nasale	Oui	124	60	48.4	< 0.01
	Non	248	57	23.0	
Evolution	IAS	81	42	51.9	< 0.01
	Autres CPC	32	25	78.1	
	Favorable	259	50	19.3	
Séjour	≥ 15 j	161	73	45.3	< 0.01
	< 15 j	211	44	20.9	

Annexe 2 : Analyse des différents facteurs de risque quantitatifs étudiés par rapport au premier évènement respiratoire

	Evènement respiratoire (N = 372)		p
	Oui (n = 117/372)	Non (n = 255/372)	
Age gestationnel (SA)			
Moyenne \pm DS	32.0 \pm 0.5	33.7 \pm 1.9	< 0.01
Médiane [IQR]	32.0 [30.0-34.0]	34.0 [32.0-35.0]	
Poids de naissance (kg)			
Moyenne \pm DS	1.7 \pm 2.5	2.0 \pm 0.6	< 0.01
Médiane [IQR]	1.6 [1.4-2.0]	2.0 [1.6-2.5]	
Fréquence respiratoire			
Moyenne \pm DS	60.2 \pm 14.0	60.8 \pm 14.5	NS
Médiane [IQR]	62.0 [50.0-70.0]	60.0 [50.0-70.0]	
Oxygène totale (j)			
Moyenne \pm DS	10.6 \pm 10.5	3.8 \pm 3.2	< 0.01
Médiane [IQR]	8.0 [2.5-13.5]	3.0 [2.0-6.0]	
Apgar à 5 minutes			
Moyenne \pm DS	6.4 \pm 1.9	7.0 \pm 1.6	< 0.01
Médiane [IQR]	7.0 [6.0-8.0]	7.0 [7.0-8.0]	
SDR (Score de Silverman)			
Moyenne \pm DS	4.1 \pm 1.7	3.0 \pm 1.9	< 0.01
Médiane [IQR]	4.0 [3.0-5.0]	3.0 [2.0-4.0]	
CPAP (j)			
Moyenne \pm DS	3.9 \pm 5.1	1.1 \pm 2.2	< 0.01
Médiane [IQR]	2.0 [0.0-7.0]	0.0 [0.0-2.0]	
Séjour (j)			

Moyenne ± DS	25.3 ± 21.3	15.1 ± 15.1	< 0.01
Médiane [IQR]	19.0 [10.0-37.0]	10.0 [5.0-21.0]	

Annexe 3 : Analyse des facteurs de risque qualitatifs des prématurés symptomatiques par rapport à la gravité de l'évènement respiratoire (hospitalisation)

Caractère		N	Hospitalisation		p
			n	%	
	Total	117	33	28.2	
Sexe	Masculin	69	21	30.4	NS
	Féminin	48	12	25.0	
Lieu de naissance	Out Born	6	2	33.3	NS
	In Born	111	31	27.9	
Atopie familiale	Oui	32	8	25.0	NS
	Non	85	25	29.4	
Nombre de grossesses	Multiple	28	13	46.4	< 0.01
	Unique	89	20	22.5	
Age gestationnel	< 32 SA	46	18	39.1	< 0.01
	32 – 34 SA	33	8	24.2	
	> 34 SA	38	7	18.4	
Poids de naissance	< 1500 g	45	20	44.4	< 0.01
	1500-2500 g	65	12	18.5	
	> 2500 g	7	1	14.3	
RCIU associé	Oui	14	6	42.9	NS
	Non	103	27	26.2	
Voie d'accouchement	Haute	48	11	22.9	NS
	Basse	69	22	31.9	
Apgar à 5 min	< 7	41	12	29.3	NS
	≥ 7	76	21	27.6	
CTC anténatale	Non	42	16	38.1	NS
	Oui	75	17	22.7	
Sévérité du SDR (S. de Silverman)	≥ 6	55	20	36.4	NS
	< 6	62	13	21.0	
SpO2 à l'admission	< 90 %	42	18	42.9	< 0.01
	≥ 90 %	75	15	20.0	
SpO2 sous oxygénothérapie	> 95 %	84	22	26.2	NS
	≤ 95	33	11	33.3	
Etiologies	MMH	44	19	43.2	< 0.01
	INBP	38	10	26.3	
	Autres	35	4	11.4	
Oxygène total	< 7 j	56	13	23.2	< 0.01
	8 – 14 j	33	6	18.2	

	≥ 15 j	28	14	50.0	
TRT par CPAP nasale	Oui	60	20	33.3	NS
	Non	57	13	22.8	
Evolution	IAS	42	14	33.3	< 0.01
	Autres CPC	25	8	32.0	
	Favorable	50	11	22.0	
Séjour	< 15 j	73	26	35.6	< 0.05
	≥ 15 j	44	7	15.9	

Annexe 4 : Analyse des facteurs de risque quantitatifs des prématurés symptomatiques par rapport à la gravité de l'évènement respiratoire (hospitalisation)

	Evènement respiratoire (N = 372)		p
	Oui (n = 33/117)	Non (n = 84/117)	
Age gestationnel (SA)			
Moyenne ± DS	31.1 ± 2.6	32.4 ± 2.4	< 0.01
Médiane [IQR]	31.0 [29.0-33.0]	33.0 [31.0-34.0]	
Poids de naissance (kg)			
Moyenne ± DS	1.5 ± 0.5	1.8 ± 0.5	< 0.01
Médiane [IQR]	1.5 [1.1-1.8]	1.7 [1.5-2.2]	
Fréquence respiratoire			
Moyenne ± DS	63.3 ± 11.3	59.0 ± 14.8	NS
Médiane [IQR]	65.0 [58.0-70.0]	61.5 [48.0-69.5]	
Oxygène totale (j)			
Moyenne ± DS	16.7 ± 14.5	8.2 ± 7.1	< 0.01
Médiane [IQR]	10.0 [4.0-29.0]	6.0 [2.0-11.0]	
Apgar à 5 minutes			
Moyenne ± DS	6.4 ± 1.6	6.4 ± 2.0	NS
Médiane [IQR]	7.0 [6.0-7.0]	7.0 [6.0-8.0]	
SDR (Score de Silverman)			
Moyenne ± DS	4.5 ± 1.7	3.9 ± 1.7	NS
Médiane [IQR]	5.0 [4.0-5.0]	4.0 [3.0-5.0]	
CPAP (j)			
Moyenne ± DS	6.4 ± 7.1	2.9 ± 3.7	< 0.01
Médiane [IQR]	5.0 [0.0-10.0]	0.0 [0.0-6.0]	

Séjour (j)			
Moyenne \pm DS	34.0 \pm 23.8	21.9 \pm 19.2	< 0.01
Médiane [IQR]	24.0 [16.0-50.0]	16.5 [9.0-30.0]	

Annexe 5 : Analyse des facteurs de risque qualitatifs par rapport à la présence d'une maladie pulmonaire chronique (CLD) chez les 372 prématurés suivis

Caractère		N	≥ 2 événements respiratoires		p
			N	%	
	Total	372	54	14.5	
Sexe	Masculin	207	35	16.9	NS
	Féminin	165	19	11.5	
Lieu de naissance	Out Born	18	2	11.1	NS
	In Born	354	52	14.7	
Atopie familiale	Oui	64	19	29.7	< 0.01
	Non	308	35	11.4	
Nombre de grossesses	Multiple	86	17	19.8	NS
	Unique	286	37	12.9	
Age gestationnel	< 32 SA	78	27	34.6	< 0.01
	32 – 34 SA	113	15	13.3	
	> 34 SA	181	12	6.6	
Poids de naissance	< 1500 g	83	25	30.1	< 0.01
	1500-2500 g	225	26	11.6	
	> 2500 g	64	3	4.7	
RCIU associé	Oui	49	5	10.2	NS
	Non	323	49	15.2	
Voie d'accouchement	Haute	173	20	11.6	NS
	Basse	199	34	17.1	
Apgar à 5 min	< 7	98	21	21.4	< 0.05
	≥ 7	274	33	12.0	
CTC anténatale	Non	80	24	30.0	< 0.01
	Oui	292	30	10.3	
Sévérité du SDR (S. de Silverman)	≥ 6	117	33	28.2	< 0.01
	< 6	255	21	8.2	
SpO2 à l'admission	< 90 %	79	29	36.7	< 0.01
	≥ 90 %	293	25	8.5	
SpO2 sous oxygénothérapie	> 95 %	269	33	12.3	< 0.05
	≤ 95	103	21	20.4	
Etiologies	MMH	80	32	40.0	< 0.01
	INBP	122	15	12.3	
	Autres	170	7	4.1	

Oxygène total	< 7 j	282	12	4.3	< 0.01
	8 – 14 j	62	20	32.3	
	≥ 15 j	28	22	78.6	
TRT par CPAP nasale	Oui	124	40	32.3	< 0.01
	Non	248	14	5.6	
Evolution	IAS	81	28	34.6	< 0.01
	Autres CPC	31	12	38.7	
	Favorable	260	14	5.4	
Séjour	< 15 j	161	44	27.3	< 0.01
	≥ 15 j	211	10	4.7	

Annexe 6 : Analyse des facteurs de risque quantitatifs par rapport à la présence d'une maladie pulmonaire chronique (CLD) chez les 372 prématurés suivis

	Evènement respiratoire (N = 372)		p
	Oui (n = 54/372)	Non (n = 317/372)	
Age gestationnel (SA)			
Moyenne ± DS	31.3 ± 2.6	33.5 ± 2.0	< 0.01
Médiane [IQR]	31.5 [29.0-33.0]	34.0 [32.0-35.0]	
Poids de naissance (kg)			
Moyenne ± DS	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.6	< 0.01
Médiane [IQR]	1.5 [1.2-1.9]	1.9 [1.6-2.4]	
Fréquence respiratoire			
Moyenne ± DS	61.1 ± 14.1	60.6 ± 14.4	NS
Médiane [IQR]	62.5 [54.0-70.0]	60.0 [49.0-70.0]	
Oxygène totale (j)			
Moyenne ± DS	16.3 ± 12.0	4.1 ± 3.5	< 0.01
Médiane [IQR]	13.0 [8.0-28.0]	3.0 [2.0-6.0]	
Apgar à 5 minutes			
Moyenne ± DS	6.2 ± 1.9	6.9 ± 1.7	< 0.01
Médiane [IQR]	7.0 [6.0-8.0]	7.0 [7.0-9.0]	
SDR (Score de Silverman)			
Moyenne ± DS	4.7 ± 1.5	3.1 ± 1.8	< 0.01
Médiane [IQR]	5.0 [4.0-6.0]	3.0 [2.0-5.0]	
CPAP (j)			

Moyenne ± DS	6.4 ± 5.9	1.2 ± 2.3	< 0.01
Médiane [IQR]	6.0 [0.0-8.0]	0.0 [0.0-2.0]	
Séjour (j)			
Moyenne ± DS	33.8 ± 23.3	21.9 ± 19.2	< 0.01
Médiane [IQR]	27.0 [16.0-48.0]	11.0 [5.0-21.0]	

Annexe 7 : Analyse des facteurs de risque par rapport à la présence d'un syndrome obstructif à l'EFR pour les 97 prématurés ayant eu une EFR (Rint)

	Syndrome bronchique Rint exp ≥ 146/T (N = 97)		p
	Oui (n = 46)	Non (n = 51)	
Age gestationnel (SA)			
Moyenne ± DS	30.9 ± 0.5	33.5 ± 0.6	< 0.01
Médiane [IQR]	31.0 [29.0-36.0]	34.0 [32.0-36.0]	
Poids de naissance (kg)			
Moyenne ± DS	1.5 ± 2.5	2.0 ± 0.6	< 0.01
Médiane [IQR]	1.5 [1.1-1.7]	1.9 [1.6-2.4]	
Fréquence respiratoire			
Moyenne ± DS	61.8 ± 12.8	60.4 ± 14.4	NS
Médiane [IQR]	62.5 [55.0-70.0]	60.0 [48.0-70.0]	
Oxygène totale (j)			
Moyenne ± DS	14.5 ± 13.0	4.7 ± 4.8	< 0.01
Médiane [IQR]	10.0 [5.0-25.0]	4.0 [2.0-6.0]	
Apgar à 5 minutes			
Moyenne ± DS	6.4 ± 1.8	6.8 ± 1.7	NS
Médiane [IQR]	7.0 [6.0-8.0]	7.0 [7.0-8.0]	
SDR (Score de Silverman)			
Moyenne ± DS	4.0 ± 1.8	3.3 ± 1.9	< 0.05
Médiane [IQR]	4.0 [3.0-5.0]	3.0 [2.0-5.0]	
CPAP (j)			
Moyenne ± DS	4.9 ± 6.0	1.6 ± 3.0	< 0.01
Médiane [IQR]	5.0 [0.0-8.0]	0.0 [0.0-3.0]	
Séjour (j)			
Moyenne ± DS	35.8 ± 25.3	15.9 ± 15.1	< 0.01
Médiane [IQR]	24.0 [16.0-52.0]	11.0 [5.0-21.0]	

Annexe 8 : Analyse multivariée des facteurs de risque par rapport à l'apparition du premier évènement respiratoire par une régression logistique

Caractère		N	Premier évènement respiratoire		p	OR	IC (95 %)
			n	%			
	Total	372	117	31.5			
Atopie familiale	Oui	64	32	50.0	< 0.01	4.5	[2.3 – 9.0]
	Non	308	85	27.6			
Poids de naissance	< 1500 g	84	45	53.6	< 0.05	1.0	[1.0 – 1.0]
	≥ 1500 g	288	72	25.0			
Apgar à 5 min	< 7	99	41	41.4	NS	1.5	[0.8 – 2.8]
	≥ 7	273	76	27.8			
CTC anténatale	Non	81	42	51.9	NS	2.0	[1.1 – 3.8]
	Oui	291	75	25.8			
Etiologies	MMH	81	44	54.3	NS	1.8	[0.8 – 4.2]
	Autres	291	73	25.1			
Oxygène total	≥ 7 j	281	56	19.9	< 0.01	2.0	[0.1 – 4.5]
	< 7 j	29	28	96.6			
TRT par CPAP nasale	Oui	124	60	48.4	NS	1.4	[0.6 – 3.2]
	Non	248	57	23.0			
Evolution	CPC	113	67	59.3	< 0.01	3.5	[1.9 – 6.6]
	Favorable	259	50	19.3			
Séjour	≥ 15 j	161	73	45.3	NS	1.0	[0.5 – 1.9]
	< 15 j	211	44	20.9			

Annexe 9 : Analyse multivariée des 6 facteurs de risque par rapport à la gravité des évènements respiratoires (hospitalisation) par une régression logistique

Caractère		N	Hospitalisation		p	OR	IC (95 %)
			n	%			
	Total	117	33	28.2			
Grossesse	Multiple	28	13	46.4	NS	0.9	[0.1 – 5.7]
	Unique	89	20	22.5			
Poids de naissance	< 1500 g	45	20	44.4	NS	1.0	[1.0 – 1.0]
	≥ 1500 g	72	13	18.1			
Etiologies	MMH	44	19	43.2	NS	2.6	[0.8 – 8.1]
	Autres	73	14	19.2			
Oxygène total	≥ 7 j	61	20	32.8	NS	2.2	[0.6 – 7.9]
	< 7 j	56	13	23.2			
Evolution	CPC	67	22	32.8	NS	1.0	[0.3 – 3.5]
	Favorable	50	11	22.0			
Séjour	≥ 15 j	73	26	35.6	NS	2.1	[0.6 – 7.8]
	< 15 j	44	7	15.9			

Annexe 10 : Fiche (hospitalisation)

N° d'identification :

N° du dossier :

Données de l'état civil :

Nom et prénom :

Sexe :

Téléphone :

Adresse :

Date de naissance :

Lieu de naissance :

Date d'admission :

ATCD Familiaux :

G : P :

Tares (mère) :

Tabagisme :

Pathologie familiale :

Asthme :

Dermatite atopique :

Rhinite allergique :

Eczéma :

Autres :

Grossesse actuelle :

Grossesse unique :

Grossesse multiple :

Age gestationnel : DDR :

Echo :

Farr/ Dubowitz :

Poids de naissance :

RCIU :

(Harmonieux – Disharmonieux)

FRI : LA :

Fièvre :

RPM :

SFA :

Autres :

Voie d'accouchement : basse :

haute :

cause :

Apgar à 1/5min :

Corticothérapie anténatale : Non :

Oui :

Nombre de doses :

Antibiothérapie maternelle : Non :

Oui :

Type d'ATB (durée) :

Motif d'hospitalisation :

Examen à l'admission

SDR (Silverman): FR: SpO2/air: SpO2/Hood: (débit O2: FiO2:)

T°: Autres anomalies:

Biologie : Hb : Plq : GB : Hte : CRP:

Glycémie: Autres :

Radiographie :

Etiologies :

MMH : IMF : TT : SAM : ANN : Autres :

Prise en charge thérapeutique :

ATB : Type : Durée :

O2 / Hood : Durée :

CPAP : Indication :

Mise en route / naissance :

Date de mise en route :

Date de sevrage / naissance :

Durée de la CPAP :

Relais (air/durée : Hood/durée :

V. artificielle : Indication :

Mise en route / naissance :

Date de mise en route :

Date de sevrage / naissance :

Durée de la VA :

) Relais (CPAP/durée : Hood/durée :)

Surfactant : Type : dose : nombre de dose : délai / naissance :

Autres (durée) :

Durée totale de l'O2 / hospitalisation :

Durée totale de l'O2 / AG

Complications

Date d'apparition : durée : TRT reçu : durée :

Ictère :

Anémie :

Apnées (nombres) :

ECUN :

DBP :

Autres :

Infection nosocomiale : Oui : Délai /admission :

Germe :

Site : systémique : digestive : pulmonaire : cutanée : autres :

Traitement : durée :

Evolution :

Evolution :

Bonne : Durée d'Hospitalisation : Poids de sortie : TRT :

Décès : Date : Causes :

Remarques :**RDV de contrôle :****Code malade :**

AG / RCIU :	PN / PS :
Etiologie :	
O2 Hood :	CPAP : Ventilation :
Surfactant :	
Infection nosocomiale (site et germe) :	
DBP :	CTC : Synagis :
Evolution :	

Annexe 11 : Fiche (CONTRÔLES)

Age : Age corrigé :

Vaccination :

Symptomatologie respiratoire :

Age :	Consultation :	TRT	durée	Hospitalisation/durée
--------------	-----------------------	------------	--------------	------------------------------

Syndrome grippal :

Toux :

Wheezing :

Bronchiolite :

Pneumonie :

Autres :

Examen clinique :

Poids : PC : Taille : Morphologie thoracique :

Coloration : FR : Signes de lutte : SpO2/FiO2 :

FC : Examen cardio-vasculaire :

TLT : Score :

Côtes postérieures : Fibrose interstitielles : Kystes :