

JNN 2019

Prématurité tardive et santé respiratoire post-néonatale

Late preterm birth and post-neonatal respiratory health

Vincent RIGO

Service de néonatalogie,
Université de Liège,
CHU-CHR Liège,
Boulevard du 12^e de ligne 1
4000 Liège, Belgique

Tél : 0032 4 321 6322

e-mail : vincent.rigo@chuliege.be

RÉSUMÉ

La prématurité tardive est associée à une majoration des pathologies respiratoires. L'immaturité pulmonaire, une incidence accrue de détresses respiratoires néonatales, un système immunitaire immature, une restriction de croissance anté- ou post-natale, et le tabagisme de grossesse peuvent contribuer à cette morbidité respiratoire. Les anciens prématurés tardifs sont à risque d'infections respiratoires plus fréquentes et plus sévères. La pathologie asthmatiforme est augmentée, surtout dans la petite enfance. La prévention secondaire n'est pas spécifique à ce groupe d'âge et reprend la promotion de l'allaitement maternel, la prévention de l'exposition fœtale et pédiatrique à la fumée de cigarette, la vaccination en cocon et celle de l'enfant.

Mots clés : prématurité tardive, infection, RSV, asthme, prévention

ABSTRACT

Late preterm birth is associated with an increased risk of post-neonatal respiratory diseases. Immature lung structure at birth, increased incidence of neonatal respiratory disease, immaturity of the immune system, intra-uterine or post-natal growth restriction and tobacco may contribute to impaired respiratory health. Increased rate and severity of respiratory infections, mainly RSV, are well recognised in this population. Wheezing disorders are increased, mostly in early childhood. Secondary prevention is not specific to this age group and includes promotion of breastfeeding, prevention of foetal and second hand tobacco exposure, cocoon vaccination, and immunisations.

INTRODUCTION

L'incidence élevée de la prématurité tardive explique l'importance de ses conséquences en termes de santé publique. La majoration du risque de pathologie respiratoire aiguë à la naissance est clairement reconnue (1), et le débat reste largement ouvert sur les approches préventives. Par ailleurs, la prématurité tardive va entraîner un risque à moyen et long terme pour la santé respiratoire. Cette augmentation de risque peut être causée directement ou indirectement par la prématurité, tandis que certains facteurs favorisant celle-ci auront également un impact sur le devenir pulmonaire. La description de la pathologie respiratoire pédiatrique peut maintenant se baser sur des cohortes de suivi prolongé (2). Enfin, les différentes approches de prévention secondaire recommandées pour les grands prématurés peuvent aussi être appliquées chez ces enfants.

ETIOLOGIES

A 34-36 semaines, le poumon est toujours au stade sacculaire ou en transition vers le stade alvéolaire (3). Durant cette période, on observe l'affinement de la distance alvéolo-capillaire ainsi que l'augmentation de la surface alvéolaire. Ce poumon structurellement immature est souvent exposé à différents processus pathologiques : tachypnée transitoire, maladie des membranes hyalines, inflammation. Les interventions nécessaires à la stabilisation de l'enfant pourraient également avoir un impact à long terme. Le besoin de ventilation à la naissance est triplé dans cette population (4), et l'on pourrait supposer un effet des insufflations comme démontré à un degré de

prématurité plus marqué (5). Ensuite, la prise en charge de la détresse respiratoire combinée à la pathologie sous-jacente pourrait entraîner des conséquences à plus long terme sur le développement pulmonaire.

La corticothérapie anténatale avant une prématurité tardive permet de réduire modérément le risque de détresse respiratoire (6), mais les effets à long terme sur les plans neurodéveloppemental et respiratoire restent inconnus. D'une part, une réduction de la pathologie en période néonatale pourrait avoir un effet bénéfique en soi et indirectement en raison d'un impact moindre des techniques de soutien. D'autre part, la corticothérapie anténatale modifie l'architecture pulmonaire (7), entre autres avec une réduction de l'alvéolisation. Dans le cas de la prématurité tardive, le rapport risque- bénéfique reste à démontrer au-delà de la période néonatale.

Le tabac est un facteur de risque majeur de prématurité et d'hypotrophie. En France, on constate encore 28% de fumeuses chez les femmes enceintes, dont la moitié n'arrivera pas à arrêter (8). Suite à l'exposition fœtale au tabac, on retrouve des parois alvéolaires épaissies, une augmentation des muscles lisses et du collagène de l'arbre respiratoire avec hyperréactivité ainsi qu'une diminution de l'élastine (9). Sur le plan clinique, le tabagisme de grossesse est un facteur de risque important d'infections respiratoires et d'asthme. L'incidence d'asthme est multipliée par 1,4 à 1,8 voire en cas d'association avec un retard de croissance par un facteur 8. Les mesures de fonction pulmonaire sont altérées dès la période néonatale et ce jusque l'âge adulte (9). La nicotine est un des médiateurs principaux de tous ces effets, et le risque persiste donc avec la cigarette électronique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE

Le déficit d'apports en nutriments et en oxygène est un facteur important de la majorité des restrictions de croissance intra-utérine. Celles-ci sont également associées à des anomalies de l'architecture pulmonaire, y compris lorsque le manque d'apports survient lors de la phase sacculaire ou en début de phase alvéolaire (10). Le risque de pathologie respiratoire n'est pas amélioré en cas de rattrapage de croissance. En post-natal, on retrouve fréquemment des difficultés d'alimentation en cas de prématurité tardive. Le déficit d'apports généraux, en vitamines et en antioxydants semble également altérer le développement pulmonaire et pourrait augmenter la morbidité respiratoire.

La fonction immunitaire est considérée comme immature chez le nouveau-né. Cette immaturité est plus marquée chez le prématuré (11). Au niveau de l'immunité adaptative, on observe pour les lymphocytes T un déséquilibre aux dépens de la fonction pro-inflammatoire, et pour les lymphocytes B une capacité réduite à produire d'autres immunoglobulines que les chaînes M. Le transfert transplacentaire des anticorps maternels augmente en fin de grossesse, et est donc réduit chez les prématurés. D'autres facteurs peuvent également influencer à long terme le système immunitaire : l'incidence accrue de naissances par césarienne, le recours plus fréquent aux antibiotiques, des modifications du microbiome intestinal, ou un taux d'allaitement réduit. Enfin, l'asthme maternel augmente à la fois le risque de prématurité (12) et celui de pathologie atopique chez l'enfant.

Les enfants nés prématurés tardifs sont plus à risque de pathologies respiratoires infectieuses. Une méta-analyse de 2017 a inclus des études récentes, et confirmé une augmentation du risque d'hospitalisation pour bronchiolite à RSV (2). Ce risque est accru chez les nourrissons (risque relatif de 1,8 à 2,5 selon les études) mais l'augmentation persiste chez les petits enfants, jusque 3 à 5 ans. Ce risque est modulé par une série de facteurs, et le risque d'hospitalisation peut être précisé à l'aide de scores reprenant la fréquentation d'une crèche ou la présence d'ainés, une naissance entre août et décembre, la nécessité d'un soutien respiratoire en période néonatale, l'atopie maternelle et un allaitement de moins de 4 mois (13). La sévérité de l'infection est également plus marquée. Dans une étude monocentrique, les anciens prématurés modérés et tardifs étaient surreprésentés dans une cohorte d'enfants admis aux soins intensifs pédiatriques pour défaillance respiratoire, surtout d'origine infectieuse (14). Leurs besoins en soutien ventilatoire et leurs durées de séjour étaient plus proches de celles retrouvées chez les grands prématurés que celles des enfants à terme.

D'autres infections respiratoires sont plus fréquentes chez l'ancien prématuré tardif : le risque de coqueluche est multiplié par 1,49 (1,11-2,01) chez les 35-36 semaines (15), et le risque de grippe est également augmenté (16).

Le risque de pathologie asthmatiforme, de wheezing, ainsi que le recours aux traitements bronchodilatateurs ou aux stéroïdes inhalés est plus marqué chez les anciens prématurés tardifs (2,17). Il s'agit principalement d'un

asthme commençant durant la petite enfance. La probabilité qu'il dure jusque 7 ou 11 ans est légèrement plus élevée (17). Chez les adolescents et les jeunes adultes, l'incidence redevient semblable à celle des sujets nés à terme (3). A ces âges, les mesures spirométriques sont également assez similaires dans les deux groupes, sauf en cas d'antécédents de ventilation invasive (18). Les données disponibles à l'âge adulte proviennent de cohortes scandinaves, avec des résultats variables (19). Trois sur six trouvent une légère augmentation, avec des odd ratios allant de 1,14 à 1,6.

MESURES PRÉVENTIVES

La plupart des approches de prévention relatives aux conséquences respiratoires de la prématurité tardive n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique dans cette tranche d'âge, à l'exception notable de la prophylaxie anti-RSV par palivizumab.

L'allaitement maternel constitue un déterminant important de la santé des nourrissons, y compris sur le plan respiratoire. Il est reconnu que la prématurité tardive est un obstacle à la mise en route de l'allaitement maternel, et le taux élevé d'alimentation artificielle chez les prématurés impose une politique spécifique pour encourager l'allaitement dans cette population.

Malgré la généralisation de plus en plus marquée des connaissances concernant ses effets néfastes, le tabagisme reste un problème majeur en santé publique. La prévention doit donc commencer tôt, idéalement avant la conception, et continuer au besoin tout au long du suivi de l'enfant. Pour rappel, les politiques visant à restreindre le tabac dans les espaces publics ont permis une réduction progressive du taux de

prématurité. Les prises en charge visant spécifiquement les femmes enceintes ont également montré leur efficacité à la fois sur l'arrêt du tabagisme et sur la réduction de la prématurité.

La vaccination en cocon garde évidemment toute son importance. La vaccination de l'entourage contre la grippe et la coqueluche permet de diminuer les risques de contagie les premiers mois. En immunisant la mère pendant la grossesse, le passage transplacentaire des IgG offre une protection supplémentaire (20), même si ce passage est maximal en fin de grossesse et de ce fait réduit chez les prématurés. Enfin, les IgA secrétées dans le lait maternel pourront offrir une protection locale ORL et digestive.

En France et en Belgique, le calendrier vaccinal de l'enfant prématuré comporte une injection complémentaire de vaccin antipneumococcique recombinaé les premiers mois, afin d'améliorer la réponse immunitaire en comparaison à un schéma 2+1. La vaccination contre la grippe peut être envisagée dès 6 mois en période épidémique.

Enfin, l'efficacité du palivizumab chez les enfants nés entre 33 et 35 semaines a été mise en évidence par deux études randomisées (21,22). Le risque d'hospitalisation est réduit avec la prophylaxie, mais ni les taux de défaillance respiratoire nécessitant une ventilation invasive ni la mortalité ne sont modifiés. Le cout de base élevé d'une saison de prophylaxie explique les variations importantes de recommandations selon les pays. Chez les prématurés de moins de 35 semaines, le palivizumab est recommandé en cas de dysplasie bronchopulmonaire (France), en cas de dysplasie sévère (Suisse et Canada) ou si l'enfant avait requis un soutien ventilatoire avec pression positive de 48 heures en service néonatal intensif (Belgique).

Les facteurs de risque associés comme l'atopie maternelle, la fratrie, la fréquentation d'une structure d'accueil collectif ou le tabagisme passif ne sont pas pris en compte dans les conditions de remboursement.

CONCLUSIONS

La prématurité tardive est associée à une majoration du risque de pathologie respiratoire infectieuse et asthmatiforme, principalement dans les premières années de vie. Ces risques sont liés à l'immatunité pulmonaire et immunitaire. Certains facteurs de risque de prématurité sont également reconnus comme associés à des conséquences sur la santé respiratoire de l'enfant ; la prévention du tabagisme maternel est donc fondamentale. Les autres mesures de prévention sont également dérivées de celles conseillées pour les grands prématurés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Oct;205(4):374.e1-374.e9.
2. Isayama T, Lewis-Mikhael A-M, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health Services Use by Late Preterm and Term Infants From Infancy to Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017 Jul 27;140(1):e20170266.
3. Pike KC, Lucas JSA. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev.* 2015 Jun;16(3):182–8.
4. de Almeida MFB, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, Freire LMS, Campos Junior D. Resuscitative procedures at birth in late preterm infants. *J Perinatol.* 2007 Dec 25;27(12):761–5.
5. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, Moss TJM, Polglase GR, Nitsos I, et al. Airway Injury From Initiating Ventilation in Preterm Sheep. *Pediatr Res.* 2010 Jan 1;67(1):60–5.
6. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016 Apr 7;374(14):1311–20.
7. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal Endotoxin and Glucocorticoid Effects on Lung Morphometry in Preterm Lambs. *Pediatr Res.* 2000 Dec 1;48(6):782–8.
8. Andler R, Cogordan C, Richard J, Demiguel V, Regnault N, Guignard R, et al. Baromètre santé 2017. Consommations d'alcool et de tabac durant la grossesse. 2018. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1859.pdf>
9. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:27–33.
10. Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev.*

- 2005 Sep 1 ;81(9):763–71.
11. Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci.* 2013 ;7:79.
 12. Murphy V, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011 Oct 1 Z118(11):1314–23.
 13. Korsten K, Blanken MO, Nibbelke EE, Moons KGM, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network. Prediction model of RSV-hospitalization in late preterm infants: An update and validation study. *Early Hum Dev.* 2016 Apr ;95:35–40.
 14. Gunville CF, Sontag MK, Stratton KA, Ranade DJ, Abman SH, Mourani PM. Scope and Impact of Early and Late Preterm Infants Admitted to the PICU with Respiratory Illness. *J Pediatr .* 2010 Aug 1 ;157(2):209–214.e1.
 15. Riise ØR, Laake I, Vestrheim D, Flem E, Moster D, Riise Bergsaker MA, et al. Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children Less Than 2 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J .* 2017 May ;36(5):e151–6.
 16. Chaves SS, Perez A, Farley MM, Miller L, Schaffner W, Lindegren ML, et al. The Burden of Influenza Hospitalizations in Infants From 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J .* 2014 Sep ;33(9):912–9.
 17. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child .* 2018 Dec 1 ;103(12):1138–44.
 18. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr ;17(2):77–81.
 19. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term – What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med .* In Press. Online 2018 Nov 3.
 20. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine.* 2016 Jan 2 ;34(1):142–50.
 21. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *N Engl J Med .* 2013 May 9 ;368(19):1791–9.
 22. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998 Sep ;102(3 Pt 1):531–7.