

Mises au point interactives – 1 000 premiers jours



C. DELACOURT
Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques
Centre de référence des Maladies respiratoires rares de l'enfant
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Enjeux à long terme du développement pulmonaire prénatal

Le développement pulmonaire prénatal influence directement notre capital fonctionnel respiratoire. Le développement pulmonaire est un très long processus, qui débute depuis la différenciation à la 4^e semaine de grossesse de la trachée à partir du tube digestif primitif, et se termine à la fin de la deuxième année après la naissance lorsque la quasi-totalité de notre capital alvéolaire est acquis.

La période prénatale est une étape particulièrement cruciale de ce développement, avec la mise en place des voies aériennes de conduction, jusqu'aux bronchioles terminales, et les premières phases du développement du poumon distal, qui permettra les échanges gazeux. En particulier, la qualité du développement pulmonaire prénatal va déterminer le nombre de divisions bronchiques et le calibre des voies aériennes. Les anomalies les plus importantes de ce développement conduisent aux pathologies avec hypoplasie pulmonaire. Les anomalies peuvent ne concerner que la croissance en calibre des voies aériennes, aboutissant à des "petites voies aériennes" congénitales, dont on sait désormais qu'il n'y aura pas de rattrapage postnatal.

Le capital fonctionnel respiratoire acquis durant la période prénatale déterminera la croissance des fonctions respiratoires au cours de l'enfance et de l'adolescence, sans rattrapage. Une diminution du calibre des voies aériennes mesurée à la naissance le sera aussi en fin de croissance. Elle se traduit, sur le plan fonctionnel, par une diminution du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS), sans réversibilité après administration

d'un bronchodilatateur. Un certain degré d'hypoplasie pulmonaire, avec réduction des volumes pulmonaires peut s'y associer. On peut ainsi distinguer deux profils fonctionnels respiratoires : les "obstructifs" et les "restrictifs" (**tableau I**).

Une altération développementale des fonctions respiratoires augmente la morbi-mortalité à l'âge adulte. Ces deux profils sont associés à une augmentation significative de la morbi-mortalité respiratoire à l'âge adulte [1-2]. Le profil restrictif est également associé à une augmentation de la mortalité par cause car-

diologique [2]. Dans une cohorte danoise de jeunes adultes suivis pendant au moins 20 ans, la diminution de la durée de vie chez les adultes avec profil restrictif est de 2,19 ans [1]. Il y a donc un enjeu majeur à préserver la qualité du développement pulmonaire prénatal, qui va fixer notre profil fonctionnel.

La prématurité, compliquée de dysplasie bronchopulmonaire, induit des altérations majeures et définitives des fonctions respiratoires. La très grande prématurité et ses complications respiratoires illustrent parfaitement les conséquences d'une altération du déve-

	VEMS	VEMS/CVF	Exemple de courbe débit-volume
Restrictif	< LIN	≥ LIN	
Obstructif	< LIN	< LIN	

Tableau I : Profils fonctionnels observables après altération du développement pulmonaire prénatal. VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde. CVF : capacité vitale forcée. LIN : limite inférieure de la normale.

POINTS FORTS

- De nombreuses situations conduisent à une altération du développement pulmonaire *in utero*: prématurité, malnutrition maternelle, tabagisme maternel, environnement polluant durant la grossesse.
- La perte du capital fonctionnel respiratoire par altération du développement prénatal est définitive. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité respiratoire et cardiovasculaire à l'âge adulte.
- Un suivi respiratoire est nécessaire chez les enfants les plus à risque d'altération du développement pulmonaire, incluant une mesure fonctionnelle respiratoire à l'âge scolaire.
- Chez les enfants avec altération du développement des voies aériennes, les corticoïdes inhalés n'ont d'intérêt que pour les enfants symptomatiques, et n'améliorent pas ou peu les fonctions respiratoires.
- Il est indispensable de prévenir le tabagisme actif précoce chez les adolescents avec altération développementale des fonctions respiratoires.

veloppement pulmonaire prénatal. La naissance prématurée induit une interruption du développement pulmonaire *in utero*, avec une exposition trop précoce de poumons immatures à un environnement agressif comparativement au milieu *in utero*: augmentation de la concentration en oxygène, augmentation du débit sanguin pulmonaire, exposition à l'air ambiant et aux différents facteurs d'agression. Plus le terme de naissance est bas, plus l'immaturité pulmonaire expose à des anomalies significatives du développement pulmonaire et à des conséquences respiratoires à long terme.

Les conséquences respiratoires les plus importantes se traduisent par une insuffisance respiratoire prolongée, qui définit la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Cette pathologie est désormais reconnue comme une pathologie du développement pulmonaire distal avec une hypo-alvéolisation marquée. Elle s'associe également à des anomalies de croissance des voies aériennes qui

vont se traduire par des diminutions importantes du VEMS chez l'enfant ou l'adolescent. Dans la cohorte française EPIPAGE de prématurés nés en 1997 avant le terme de 33 SA, et évalués à l'âge de 15 ans, le VEMS moyen est de $-1,4$ Z score (84 % des valeurs prédites), et 43 % de ces adolescents ont un VEMS inférieur à la limite inférieure de la normale ($-1,64$ Z score) [3]. Les méta-analyses les plus récentes montrent une amputation moyenne de 16,1 % du VEMS chez les enfants avec DBP, sans modification selon l'âge du test, témoignant de l'absence de rattrapage avec l'âge [4]. En l'absence de DBP, la prématurité par elle-même induit une altération du développement pulmonaire. La baisse moyenne du VEMS chez les enfants prématurés sans DBP est de 5,8 %, là encore sans modification selon l'âge du test [4]. Ces données invitent à un suivi respiratoire systématique des enfants les plus à risque, et notamment les enfants avec DBP, incluant une mesure fonctionnelle respiratoire à l'âge scolaire.

Il existe de nombreux autres facteurs d'altération du développement pulmonaire prénatal. La prématurité, avec ou sans DBP, est loin d'être la seule situation aboutissant à une altération du développement pulmonaire prénatal, avec altérations fonctionnelles respiratoires mesurables en postnatal. De telles altérations ont ainsi été décrites en lien avec une malnutrition maternelle durant la grossesse [5], un tabagisme maternel durant la grossesse [6], ou même probablement l'exposition maternelle à des polluants atmosphériques durant la grossesse [7]. Il y a sûrement beaucoup d'autres facteurs susceptibles d'altérer le développement pulmonaire *in utero*, encore non démontrés.

Chez les enfants à risque, la surveillance et la prise en charge des cofacteurs aggravants sont indispensables.

Les petites voies aériennes constitutionnelles contribuent à la présence d'une hyperréactivité bronchique, en favorisant l'hétérogénéité de ventilation. Il s'agit donc d'un mécanisme lié à la diminution du diamètre de repos des voies aériennes, indépendant de la classique bronchoconstriction du muscle lisse et de l'inflammation bronchique observées dans l'asthme. Cette hyperréactivité bronchique peut être symptomatique avec pathologie sifflante pseudo-asthmatique. Si les corticoïdes inhalés peuvent avoir une efficacité symptomatique, leur effet sur les fonctions respiratoires apparaît nul ou très faible.

Naître avec des petites voies aériennes expose à une plus grande sensibilité aux agressions environnementales. Un effet synergique délétère est en effet démontré entre altération du développement prénatal et exposition à des agressions environnementales. Ainsi, un tabagisme actif précoce à l'adolescence ou jeune adulte a un impact fonctionnel respiratoire mesurable dès l'âge de 26 ans, uniquement chez celles ou ceux qui ont eu une exposition prénatale au tabac [8]. De même, la répétition d'épisodes de *whee-*

Mises au point interactives – 1 000 premiers jours

zing viro-induits des premières années va induire une altération supplémentaire des fonctions respiratoires chez les enfants avec DBP. Il est donc indispensable de prévenir au mieux ces facteurs aggravants chez les enfants à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAROTT JL, INGBRIGTSEN TS, ÇOLAK Y *et al.* trajectory of preserved ratio impaired spirometry: natural history and long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;204:910-920.
2. WAN ES, BALTE P, SCHWARTZ JE *et al.* Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA*, 2021;14:2287-2298.
3. HADCHOUEL A, ROUSSEAU J, ROZÉ JC *et al.* Association between asthma and lung function in adolescents born very preterm: results of the EPIPAGE cohort study. *Thorax*, 2018;73:1174-1176.
4. KOTECHEA SJ, GIBBONS JTD, COURSE CW *et al.* Geographical differences and temporal improvements in forced expiratory volume in 1 second of preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2022;176:867-877.
5. VORAPHANI N, STERN DA, ZHAI J *et al.* The role of growth and nutrition in the early origins of spirometric restriction in adult life: a longitudinal, multicohort, population-based study. *Lancet Respir Med*, 2022;10:59-71.
6. SUNDERB, THORSEN J, TINGSKOV PEDERSEN CE *et al.* Prenatal tobacco exposure and risk of asthma and allergy outcomes in childhood. *Eur Respir J*, 2022;59:2100453.
7. LEPEULE J, PIN I, BOUDIER A *et al.* Prenatal exposure to NO₂ and PM_{2.5} and newborn lung function: An approach based on repeated personal exposure measurements. *Environ Res*, 2023;131:17004.
8. GUERRA S, STERN DA, ZHOU M *et al.* Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*, 2013;68:1021-1028.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.