

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de mauvais pronostic du devenir respiratoire aux
explorations fonctionnelles respiratoires après l'âge de 6 ans chez
les enfants porteurs d'une hernie de coupole diaphragmatique.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 avril 2025 à 18h00

au *Pôle Formation*

par Laure **BERNARD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Laurent STORME*

Assesseurs :

Madame le Professeur *Véronique DEBARGE*

Monsieur le Docteur *Sébastien MUR*

Madame le Docteur *Valentine CERBELLE*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Kévin LE DUC*

AVERTISSEMENT

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Abréviations

HCD : Hernie de Coupole Diaphragmatique

HTP : Hypertension Pulmonaire

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

DAN : Diagnostic Anténatal

LHR : Lung-to-Head Ratio

LHR o/a : LHR observé/attendu

VPF : Volume Pulmonaire Fœtal

VPF o/a : VPF observé/attendu

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif

TVR : Trouble Ventilatoire Restrictif

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle

CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle

CVL : Capacité Vitale Lente

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

SA : Semaines d'Aménorrhée

PN : Poids de Naissance

Table des matières

RESUME	6
INTRODUCTION	7
1. La hernie de coupole diaphragmatique	
2. Embryologie pulmonaire	
3. Diagnostic anténatal et marqueurs de sévérité néonatale	
4. Morbidité respiratoire	
5. Explorations fonctionnelles respiratoires	
6. Objectif de l'étude	
MATERIEL ET METHODE	17
1. Population étudiée	
2. Données recueillies	
3. Analyse statistique	
4. Considérations éthiques et réglementaires	
RESULTATS	22
1. Description de la population	
2. Facteurs associés à une altération du VEMS	
3. Détermination des performances diagnostiques des différentes variables d'intérêt	
DISCUSSION	30
CONCLUSION	35
REFERENCES	35

RESUME

Introduction : La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est une pathologie rare mais grave du nouveau-né. L'hypoplasie pulmonaire et l'hypertension pulmonaire sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Si les facteurs de sévérité et de mortalité néonataux sont aujourd'hui bien connus, une meilleure prédiction des patients à risque de développer une pathologie respiratoire sévère permettrait d'optimiser le suivi pneumologique de ces enfants.

Objectif : Déterminer les facteurs de risque d'altération de la fonction respiratoire après l'âge de 6 ans, évaluée aux explorations respiratoires fonctionnelles (EFR) chez les enfants porteurs d'une HCD gauche.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude non interventionnelle, rétrospective basée sur une cohorte nationale de suivi systématique d'enfants porteurs d'une HCD gauche entre 2007 et 2015. Nous avons inclus tous les enfants ayant bénéficié d'une IRM fœtale avec mesure du volume pulmonaire et ayant bénéficiés d'EFR après l'âge de 6 ans.

Résultats : 101 patients ont été inclus. Les EFR objectivaient un VEMS anormal chez 39,6% des patients. Après ajustement, la durée d'oxygénothérapie (OR = 1.04, IC 95% [1.01–1.07], p = 0.015) et de ventilation mécanique (OR = 1.08, IC 95% [1.02–1.14], p = 0.01) étaient des facteurs associés à une altération du VEMS. Le VPF o/a (OR = 0.97, IC 95% [0.93–1.02], p = 0.22) et la fermeture chirurgicale par plaque (OR = 2.12, IC 95% [0.58 ; 7.83], p = 0.26) n'était pas statistiquement associés à une altération du VEMS.

Discussion : Chez les nouveau-nés porteurs de HCD, l'augmentation de la durée d'oxygénation et de ventilation mécanique sont associés à un risque d'altération du VEMS à l'âge de 6 ans. L'équilibre entre le risque de lésions pulmonaires liées à un dé-recrutement ou un barotraumatisme est complexe, en particulier avec un microenvironnement pulmonaire non uniforme, comme dans l'hypoplasie pulmonaire de la HCD. L'effet du stress oxydatif sur le développement pulmonaire a été très étudié et les nouveaux nés porteurs d'une HCD sont exposés à des niveaux élevés d'oxygène. La cascade inflammatoire liée à l'hyperoxie peut entraver l'alvéolisation et la vasculogénèse pulmonaire.

Conclusion : Notre étude met en évidence une association significative entre la durée de ventilation mécanique et d'oxygénothérapie en période néonatale et une altération des EFR après l'âge de 6 ans, soulignant l'importance des différentes stratégies de prise en charge respiratoire en période néonatale sur la fonction pulmonaire à long terme.

INTRODUCTION

1. La hernie de coupole diaphragmatique (HCD)

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est une pathologie rare (prévalence d'environ 2,3/10000) (1) mais grave du nouveau-né. La forme la plus fréquente est la hernie dite de Bochdalek (85%) et correspond à un défaut diaphragmatique postéro-latéral gauche. (2) D'un point de vue embryologique, il s'agit d'un défaut de formation du diaphragme entre la 4^{ème} et la 10^{ème} semaine embryonnaire (phase pseudo-glandulaire), conduisant à l'apparition d'un défaut diaphragmatique faisant office de porte d'entrée pour les organes abdominaux.(3)

Le développement pulmonaire, qui débute pendant la vie fœtale pour se poursuivre jusque dans l'enfance, est dépendant notamment de la contrainte mécanique, augmentée dans la HCD du fait de l'ascension intrathoracique d'organes abdominaux. La présence des organes abdominaux dans le thorax est connue pour être déterminante dans l'importance de l'hypoplasie pulmonaire, aussi bien parenchymateuse que vasculaire.(4)

L'hypoplasie pulmonaire, majoritairement ipsilatérale conduit à une diminution du nombre total de divisions bronchiques, associée à une altération du lit vasculaire pulmonaire avec diminution du nombre total de vaisseaux et hypertrophie de la paroi des artérioles.(5)

L'hypertension pulmonaire (HTP) reste l'une des principales causes de morbi mortalité néonatale pour ces patients.(6) D'origine mixte, elle implique entre autres des phénomènes de remodelage vasculaire avec une hypertrophie musculaire conduisant à une augmentation de la réponse vasoconstrictrice au niveau pulmonaire, correspondant à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)(7). Par ailleurs, il

existe chez certains patients une hypoplasie du ventricule gauche associée à une dysfonction cardiaque principalement diastolique, à l'origine d'une HTP post-capillaire avec augmentation des pressions dans l'oreillette gauche.(8,9) L'importance de l'HTP reste difficile à prévoir car elle n'est pas toujours corrélée au degré d'hypoplasie pulmonaire.(10)

La mortalité néonatale de cette pathologie atteint aujourd'hui 30%.(1)

2. Embryologie pulmonaire

a) Le poumon et la circulation pulmonaire

Le développement pulmonaire débute pendant la vie fœtale vers 4 semaines de gestation (phase embryonnaire) avec la séparation de la partie crâniale de l'intestin antérieur en 2 structures distinctes (11) :

- Le diverticule antérieur (trachée et 2 bourgeons pulmonaires), en position ventrale
- L'arbre œsophagien en position dorsale

Le diverticule respiratoire primitif va subir 3 étapes de division, entraînant la séparation des bronches souches droites et gauches, puis la création de 3 bourgeons à droite et 2 bourgeons à gauche, et enfin la création des futurs segments bronchopulmonaires.(12)

A la fin de la phase embryonnaire, la trachée et l'œsophage sont séparés et les connexions vasculaires avec le cœur droit et le cœur gauche sont établies, avec la création de la circulation pulmonaire primitive.(13)

Entre 5 et 16 semaines de gestation, durant la phase pseudo glandulaire du développement pulmonaire, les bourgeons pulmonaires évoluent vers la ramification

avec le développement des premières voies respiratoires. La circulation pulmonaire se développe de façon concomitante avec une ramification en parallèle des structures bronchopulmonaires.(14)

Après 16 semaines de gestation, lors de la phase caniculaire se développent les voies aériennes avec la formation de « la zone respiratoire ». La connexion entre les bronchioles respiratoires et les vaisseaux sanguins conduit à la mise en place de l'interface alvéolocapillaire permettant l'hématose pulmonaire.(15)

Après 26 semaines de gestation, durant la phase sacculaire, la croissance pulmonaire se poursuit en périphérie du lit pulmonaire. Débute une phase de cytodifférenciation associée à un renforcement du lien avec les capillaires pulmonaires.(4)

Le stade alvéolaire du développement pulmonaire, correspond à la mise en relation des capillaires et des alvéoles pulmonaires.(16) A 6 mois de vie, 85% des alvéoles seront formées (17), le développement des alvéoles se poursuit avec un rythme plus lent jusqu'à l'âge de 8 ans, période à laquelle la croissance pulmonaire est proportionnelle à la croissance corporelle.(16,18)

Le développement vasculaire pulmonaire est en étroite relation avec la différenciation des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire. Le développement de la vascularisation pulmonaire est nécessaire au développement alvéolaire physiologique.(19)

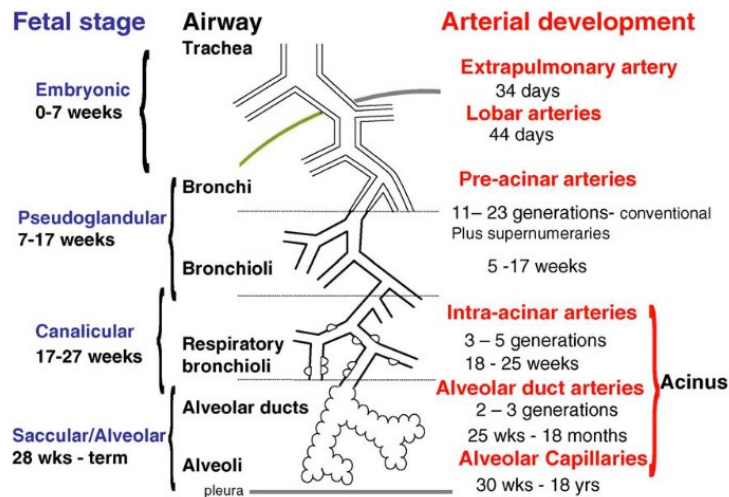


Figure 1 : Différenciation des voies aériennes

D'après *Cell and tissue research*, Schittny et al, 2017 (16)

b) Hypoplasie pulmonaire

L'hypoplasie pulmonaire se définit comme une diminution en nombre et en taille des structures pulmonaires. En fonction de son importance, la présence d'une hypoplasie pulmonaire peut être incompatible avec la vie.(20)

L'hypoplasie pulmonaire est secondaire dans 85% des cas, les anomalies associées les plus fréquentes sont la hernie diaphragmatique congénitale et les anomalies rénales.(21)

Le ratio lung weight/body weight est le paramètre quantifiable le plus utilisé pour définir la présence d'une hypoplasie pulmonaire. Le ratio attendu pour un enfant à terme est de 1,79%, et dans le cas d'un nouveau-né porteur d'une hernie diaphragmatique congénitale il est de 0,98%.(22) En pratique, le diagnostic d'hypoplasie pulmonaire est évoqué en anténatal devant des signes indirects : déviation de l'axe cardiaque vers l'hémithorax opposé, aspect hypertrophié et hyperéchogène du poumon controlatéral, absence de vascularisation homolatérale visible.(23)

c) Le diaphragme

Le diaphragme se forme habituellement entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine de gestation, par la fusion de trois structures embryonnaires : le septum transversum, les membranes pleuropéritonéales et le méso-œsophage. Une fusion incomplète de ces plis conduit à la persistance de la cavité pleuro-péritonéale et donc une communication anormale entre le thorax et l'abdomen. Dans 85% des cas, le défaut est au niveau postérolatéral gauche.(2)

Ce défaut entraîne une diminution du volume dans la cavité thoracique avec une restriction mécanique du développement pulmonaire. Sont associées une diminution du nombre et de la taille des alvéoles, une diminution de la surface d'échange alvéolo-capillaire et une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.(5)

3. Diagnostic anténatal (DAN) et marqueurs de sévérité néonatale

Actuellement, jusque 70% des HCD bénéficient d'un DAN, permettant une stratification du risque et l'organisation de la naissance dans un centre adapté.(24)

L'évaluation du volume pulmonaire a été l'un des premiers objectifs de l'imagerie anténatale et le lung-to-head ratio (LHR) a été décrit pour la première fois en 1996.(25)

Le LHR est reconnu comme étant un marqueur indépendant de sévérité, avec un mauvais pronostic (mortalité > 70%) en cas de LHR observé/attendu (LHR o/a) < 25% dans la HCD gauche.(26,27)

L'IRM fœtale est un examen de choix dans l'évaluation des malformations pulmonaires congénitales, avec une évaluation de l'extension de l'anomalie et du parenchyme restant.(10) Benachi et al et Bebbington et al démontrent une supériorité de l'IRM

foétale concernant la prédiction de la survie en fonction du volume pulmonaire comparé à l'échographie.(28,29) La reproductibilité intra et inter observateur est excellente avec un coefficient de corrélation de 0,97 pour les coupes principales utilisées dans l'évaluation du volume pulmonaire (axiale et coronale).(30)

L'ascension du foie dans le thorax, en IRM foétale, apparait comme un facteur de sévérité indépendant de survie postnatale.(31)

L'IRM foétale permet d'évaluer l'importance du shift médiastinal, corrélé avec des marqueurs de sévérité clinique néonatale tels que le degré de dysfonction cardiaque gauche.(32)

L'évaluation anténatale de ces différents paramètres permet de prédire un degré de sévérité dans la HCD gauche isolée (33) (*Figure 2*)

- LHR o/a <15 % : forme extrême
- LHR o/a entre 15 et 25 % : forme sévère (pronostic plus favorable en absence d'ascension du foie)
- LHR o/a entre 26 et 35 % ou LHR entre 36 et 45 % avec ascension du foie dans le thorax : forme modérée
- LHR o/a entre 36 et 45 % sans ascension du foie dans le thorax ou LHR o/a >45 % (quelle que soit la position du foie) : forme légère

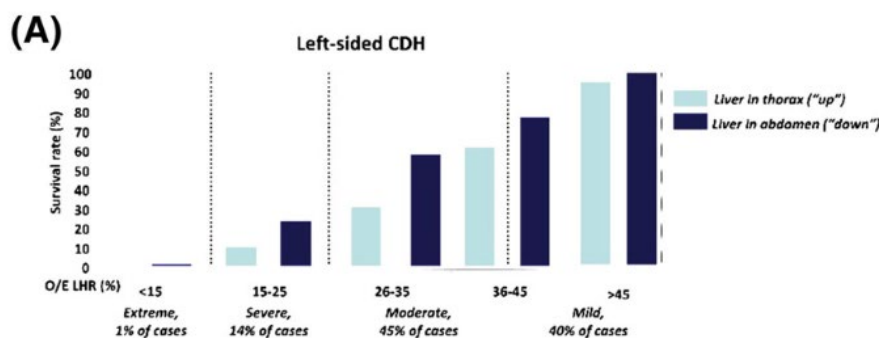


Figure 2 : Survie en fonction de la sévérité anténatale de la hernie de coupole diaphragmatique

D'après Prenatal diagnosis, Russo et al, 2018 (27)

En post natal, la taille du défaut diaphragmatique apparaît comme un marqueur de sévérité avec une stratification en 4 stades (Figure 3) (34):

- A : défaut de petite taille avec présence de toutes les berges musculaires
- B : défaut < 50% du diaphragme avec absence d'une berge postéro-latérale
- C : défaut > 50% du diaphragme
- D : agénésie diaphragmatique

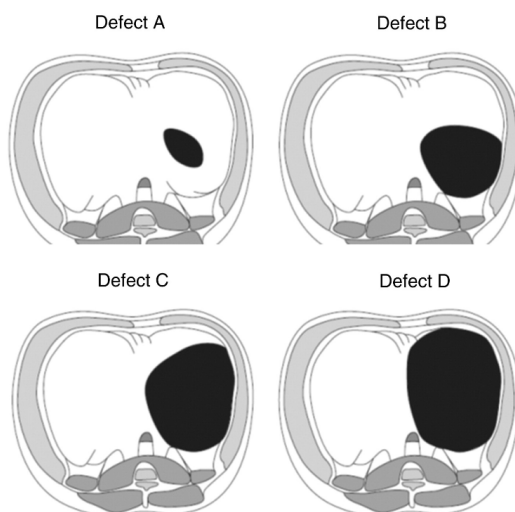


Figure 3 : Représentation schématique du défaut diaphragmatique

D'après The journal of pediatric surgery, Lally et al, 2013 (34)

Ainsi la gestion thérapeutique de la HCD débute en anténatal, avec les informations apportées par les examens d'imagerie dont la multiplication améliore la précision.(29)

4. Morbidité respiratoire

L'amélioration de la survie dans la HCD amène de nouveaux défis, avec une morbidité importante notamment respiratoire, digestive et neurologique.(35)

La pathologie respiratoire chronique est l'une des principales sources de morbidité chez les patients porteurs d'une HCD ayant survécu à la période néonatale, qui présentent une altération de la fonction pulmonaire qui persiste dans le temps.(36) Selon les cohortes, les taux de ré hospitalisation dans les 2 premières années de vie peuvent atteindre 50%, avec des taux plus importants en cas d'ascension thoracique du foie, d'hospitalisation initiale plus longue, d'oxygénothérapie au retour à domicile.(37) Les enfants porteurs de HCD ont un risque plus important de trouble ventilatoire obstructif (TVO) (38), et une susceptibilité aux infections virales notamment au virus respiratoire syncytial (VRS).(39)

L'évaluation du volume pulmonaire et de la présence du foie dans le thorax sont des marqueurs de prédiction de la survie et de la nécessité de mise en place d'une circulation extra corporelle, mais ne sont pas corrélés au risque d'HTP. Debus et al ont retrouvé que le volume pulmonaire évalué en IRM en anténatal était corrélé à la persistance de la maladie respiratoire à 28 jours de vie (40), mais il n'y a pas de corrélation entre le volume pulmonaire et la morbidité respiratoire dans l'enfance.(41)

Actuellement il subsiste des questions concernant l'histoire naturelle de la pathologie pulmonaire chronique, et la stratégie thérapeutique à mettre en place.(42) Eastwood et al se sont intéressés au devenir respiratoire de ces enfants avec un risque élevé d'altération de la fonction pulmonaire, mais n'ont pas retrouvé d'association significative entre les données périnatales et l'altération des scores respiratoires dans l'enfance.(43)

5. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) réalisées dans le cadre du suivi des HCD sont assurées par des opérateurs entraînés à cette pratique, de façon standardisée et reproductible. Une spirométrie était réalisée par chaque patient entre l'âge de 6 ans et de 10 ans, au mieux avec un test de réversibilité après prise de β_2 mimétiques par voie inhalée, soit 400 μ g de Salbutamol. Si la coopération de l'enfant le permettait, une pléthysmographie était également faite. (Figure 4)

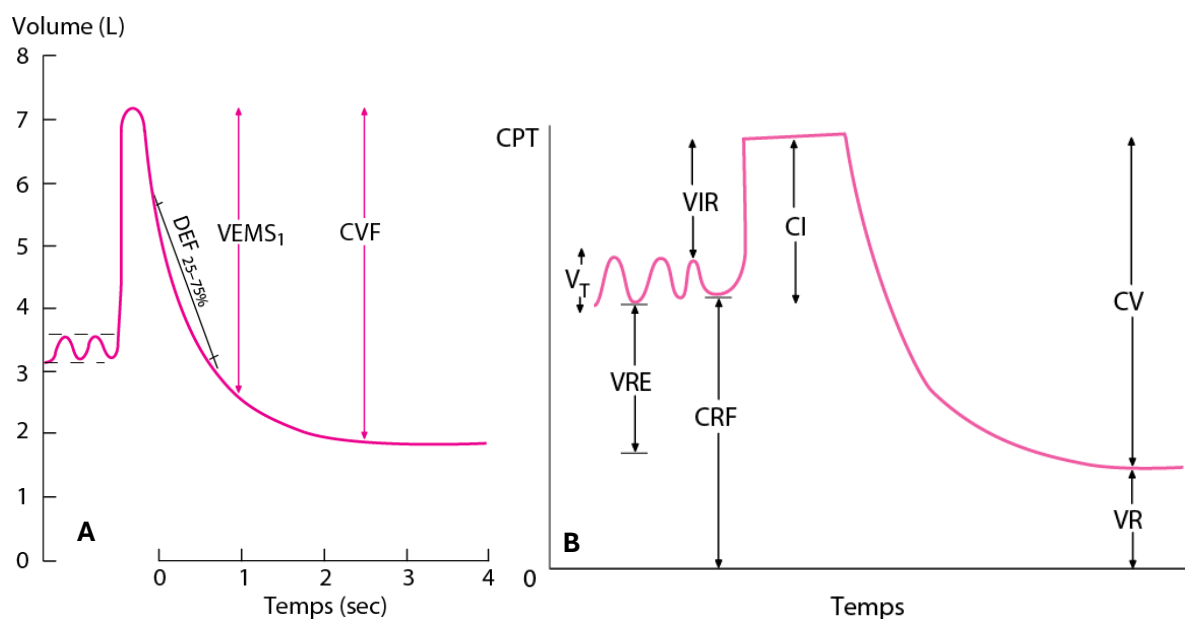


Figure 4 : Flux aérien, volumes pulmonaires et courbes débit volume

D'après Manuel MSD « Flux aériens, volumes pulmonaires et courbes débit volume », Wood et al, révisé en 2024

A) Spirométrie ($FEF_{25-75\%}$ = débit expiratoire mesuré entre 25 et 75% de la capacité vitale forcée lors de la manœuvre d'expiration forcée rapide ; $VEMS_1$ = volume expiratoire maximal pendant la première seconde de la manœuvre de capacité vitale forcée; CVF = capacité vitale forcée)

B) Représentation des volumes pulmonaires (VRE = volume de réserve expiratoire ; CRF = capacité résiduelle fonctionnelle ; CI = capacité inspiratoire ; VIR = Volume de réserve inspiratoire; VR = volume résiduel; CPT = capacité pulmonaire totale; CV = capacité vitale; V_T = volume courant)

Les anomalies fonctionnelles observées sont définies comme :

- Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) anormal : $VEMS < -1,64$ z-score
- Capacité vitale fonctionnelle (CVF) anormale : $CVF < -1,64$ z-score
- Trouble ventilatoire obstructif (TVO) : $VEMS/CVF < -1,64$: z-score
- Trouble ventilatoire obstructif sévère (TVO sévère) : $VEMS/CVF < -1,96$ z-score
- Distension thoracique : capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) $>120\%$
- Trouble ventilatoire restrictif (TVR) : capacité pulmonaire totale (CPT) $<80\%$

Une spirométrie normale est définie comme l'association de : $VEMS > -1,64$ z-score et $CVF > -1,64$ z-score et $VEMS/CVF > -1,64$ z-score. Une pléthysmographie normale était définie comme l'association de : $CVL >80\%$ et $CPT >80\%$ et $CRF <120\%$. Une EFR normale était définie comme une spirométrie normale et une pléthysmographie normale. La réversibilité du VEMS ou du TVO est définie comme un gain de 12% ou 200ml.

Les données concernant les facteurs prédictifs d'une pathologie respiratoire chronique et de sa gravité chez les enfants porteurs d'HCD sont donc peu nombreuses et parfois contradictoires. Il semblerait pourtant qu'une meilleure prédiction des patients à risque de développer une pathologie respiratoire sévère permettrait de délivrer une meilleure information aux parents dès la période anténatale, d'optimiser le suivi en particulier pneumologique de ces enfants et pourrait ainsi permettre d'améliorer leur devenir.

6. Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer le devenir fonctionnel (évalué par les EFR) et le(s) facteur(s) de risque d'altération de celui-ci après l'âge de 6 ans, dans une cohorte d'enfants porteurs d'une HCD gauche.

Le critère de jugement principal de cette étude était le VEMS.

MATERIEL ET METHODE

1. Population étudiée

Nous avons mené une étude non interventionnelle, rétrospective basée sur une cohorte nationale de suivi systématique d'enfants porteurs d'une HCD gauche, nés entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2015.

Il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, menée au sein de 8 centres hospitaliers universitaires français dont les trois centres de référence. Les centres d'inclusion étaient des centres hospitaliers universitaires de référence ou de compétence prenant en charge ces patients : Hôpital Jeanne De Flandre à Lille ; Hôpital de la Tronche à Grenoble ; Hôpital Femme-Mère-Enfant à Lyon ; Hôpital de la Timone à Marseille ; Hôpital de pédiatrie du CHU de Nantes ; Hôpital Antoine Béchère à Paris ; Hôpital Necker Enfants Malades à Paris, Hôpital de pédiatrie du CHU Bordeaux.

Les trois critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic anténatal de hernie diaphragmatique congénitale gauche
- Réalisation d'une IRM fœtale avec détermination du volume pulmonaire fœtal observé/attendu (VPF o/a) selon l'âge gestationnel avec la formule de Rypens (44)

- Enfant vivant à l'âge de 6 ans et ayant bénéficié d'au moins une EFR.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Prématurité définie par un âge gestationnel < 37 SA
- Syndrome polymalformatif
- Anomalie génétique

2. Données recueillies

a) Période anténatale

En anténatal, les données suivantes étaient recueillies :

- Volume pulmonaire fœtal (VPF) total évalué à l'IRM
- Position du foie

La mesure du VPF était réalisée avec le logiciel PACS (IntelliSpace PACS 4.4, Philips) par un contourage manuel du tissu pulmonaire coupe par coupe par un radiologue qualifié formé spécifiquement. Le contourage était effectué sur la séquence permettant la meilleure visualisation : coronale ou sagittale. Dans les autres centres que le CHU de Lille, les IRM étaient relues selon la même méthode.

Dans le cadre du suivi systématique des HCD au sein de centre de référence, une IRM fœtale est réalisée entre les termes de 26 et 32 SA.

Le rapport volume pulmonaire observé sur attendu était calculé selon la formule de Rypens en fonction de l'âge gestationnel. Le résultat était exprimé en pourcentage sous la forme : Volume pulmonaire observé/Volume pulmonaire attendu pour l'âge gestationnel (VPF o/a). Le *tableau 1* reprend les valeurs de VPF attendues en fonction de l'âge gestationnel.

Tableau 1 : Volume pulmonaire attendu à l'IRM selon l'âge gestationnel

D'après Radiology, Rippens et al, 2001 (44)

FLV: Descriptive Statistical Data for Gestational Age Classes						
Age Class (wk)	FLV Range (mL)	Mean FLV (mL)	Median FLV (mL)	SD	Skewness	95% CI
21.0–25.0 (n = 13)	16–48	26.15	24	9.15	1.18	13.00, 47.55
26.0–27.5 (n = 29)	23–66	38.83	37	10.12	0.57	22.33, 63.27
28.0–30.0 (n = 34)	29–89	52.97	53	14.20	0.59	29.73, 88.00
31.0–31.5 (n = 26)	35–101	65.04	64	15.91	0.18	37.71, 105.53
32.0 (n = 32)	38–109	70.22	67.5	18.16	0.41	40.30, 114.62
32.5–33.0 (n = 34)	47–110	72.29	69	17.18	0.69	44.38, 111.73
33.5–35.0 (n = 30)	52–129	80.73	77.50	24.32	0.73	43.34, 138.38
35.5–38.0 (n = 16)	38–150	88.63	77.50	31.77	0.42	39.45, 175.58

Après recueil du VPF o/a et de la présence ou non d'une ascension hépatique dans le thorax, le stade de sévérité anténatale de l'enfant était défini comme décrit dans l'introduction.(33)

b) Période néonatale

A la naissance, l'année de naissance, l'âge gestationnel, le sexe et le poids de naissance étaient collectés. L'âge gestationnel était exprimé en semaines d'aménorrhées (SA). Le poids de naissance (PN) était exprimé en grammes.

Les caractéristiques, le type (invasive ou non invasive) de ventilation était recueillies pour chaque patient, ainsi que la durée de chaque support ventilatoire et la durée totale de ventilation. L'oxygénoréquérance à 28 jours de vie était relevée.

L'utilisation d'une circulation extracorporelle (ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation) était collectée. Lors de la chirurgie, le type de défaut et la réparation réalisée (fermeture par patch ou suture simple du diaphragme) étaient relevés. Enfin la durée totale d'hospitalisation était colligée.

c) Explorations fonctionnelles respiratoires

Les EFR étaient réalisées à partir de l'âge de 6 ans. Les paramètres suivants étaient collectés :

- Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS)
- Capacité Vitale Forcée (CVF)
- Rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF)
- Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) mesurée en pléthysmographie
- Capacité Pulmonaire Totale (CPT)
- Capacité Vitale Lente (CVL)

Les données obtenues en spirométrie ont été recalculées informatiquement selon les équations développées par le groupe Global Lung Function Initiative (GLI-2012) via le logiciel *GLI2012.EXE version 3.3.1 build 5*, disponible sur le site de l'European Respiratory Society (ERS).(45)

Au même temps que la réalisation des EFR, les données suivantes étaient collectées :

- Poids, taille et indice de masse corporelle
- Traitement de fond par bronchodilatateur en cours
- Présence d'une scoliose ou d'une déformation thoracique

3. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche de facteurs de risque d'atteinte sévère a été réalisée à l'aide d'un test du χ^2 ou d'un test de Fisher (en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5) pour les facteurs qualitatifs, par un test de Student, ou un test de Mann Whitney en cas de distribution non Gaussienne, pour les facteurs quantitatifs. La recherche de facteurs de risque de diminution de la fonction pulmonaire, défini par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) dont le z-score est inférieur à 1.64, a été réalisée selon la même méthodologie que celle décrite précédemment. Les facteurs associés au seuil de significativité de 5% en analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour les variables quantitatives à l'aide de fonctions splines cubiques. La colinéarité entre les facteurs candidats a également été vérifiée à l'aide du calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF). Les rapports des côtes (odds ratio (OR)) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés comme mesure d'association.

La performance pronostique du volume pulmonaire fœtale pour distinguer les atteintes sévères aux atteintes non sévères ainsi que pour identifier les patients présentant un VEMS dont le z-score est inférieur à 1.64 a été rapportée en calculant l'aire sous la courbe (AUC) et la valeur seuil optimale a été déterminée en maximisant l'indice de Youden. La performance pronostique et la valeur seuil optimale de la durée d'O₂, la durée de séjour et la durée de ventilation pour déterminer les patients présentant un

VEMS dont le z-score est inférieur à 1.64 a été évaluée par la même méthodologie que celle décrite précédemment.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

4. Considérations éthiques et réglementaires

L'étude a été déclarée au Délégué à la Protection des Données (DPO) du CHU de Lille. Une convention a été établie et signée par les 8 centres participant à l'étude.

RESULTATS

1. Description de la population

Entre les années 2007 et 2015, 183 patients ont bénéficié d'un diagnostic anténatal d'HCD gauche avec mesure du VPF à l'IRM fœtale et toujours vivants à l'âge de 6 ans au sein des 8 centres participants. 58 patients ont été exclus car ils n'avaient pas eu d'EFR. Nous avons dû exclure 21 patients du fait de leur naissance prématurée, et 3 patients pour lesquels la HCD s'intégrait dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. (Figure 5)

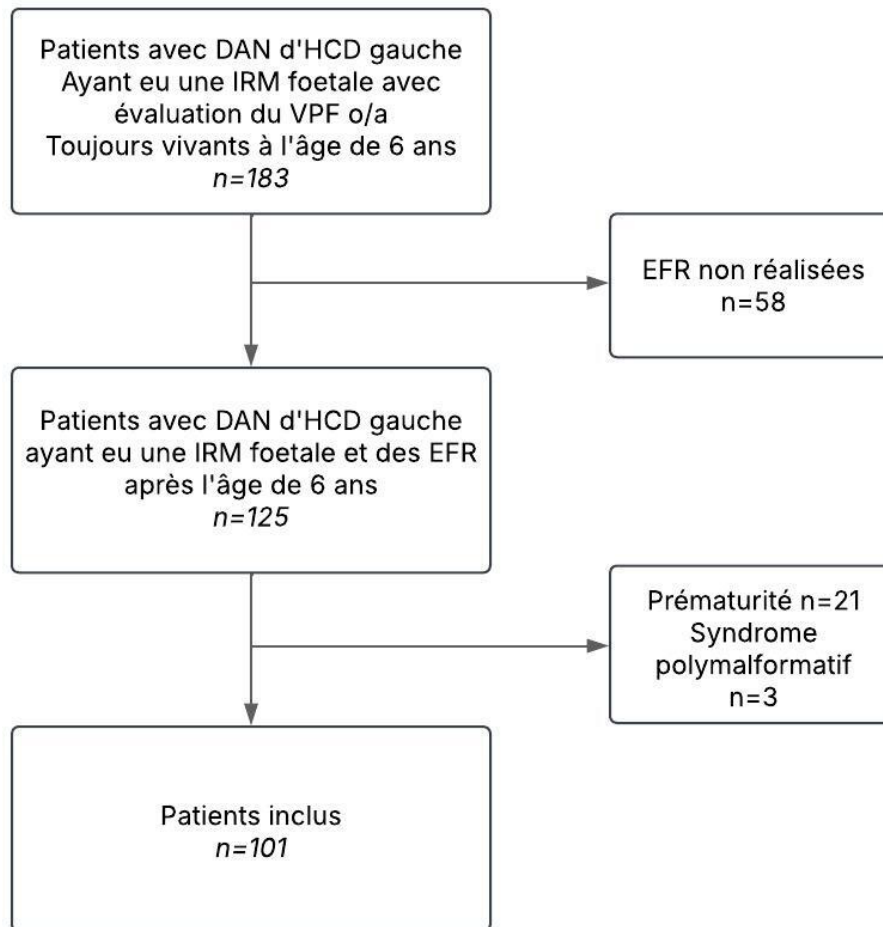


Figure 5 : Diagramme de flux

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population

Les variables descriptives sont décrites en N(%) et les variables continues en médiane (Q1;Q3)

Caractéristiques		Valeur
Sexe masculin (N(%))		60 (59.4)
Année de naissance	2007	2 (2)
	2008	7 (6.9)
	2009	10 (9.9)
	2010	17 (16.8)
	2011	20 (19.8)
	2012	17 (16.8)
	2013	9 (8.9)
	2014	11 (10.9)
	2015	8 (7.9)
Hôpital	Hôpital Jeanne de Flandres, Lille	37 (36.6)
	Hôpital Necker, Paris	19 (18.8)
	Hôpital Kremlin Bicêtre, Paris	13 (12.9)
	Hôpital La Timone, Marseille	17 (16.8)
	HFME, Lyon	5 (5)
	Hôpital de la Tronche, Grenoble	7 (6.9)
	CHU de Nantes	1 (1)
	CHU de Bordeaux	2 (2)
Age gestationnel (SA)		39.3 (38.1 ; 40.3)
Poids de naissance (grammes)		3185 (2920 ; 3515)

Concernant les paramètres anténataux, le VPF o/a médian était de 40 (33 ; 54) %, avec 31.5% d'ascension du foie dans le thorax. Les formes les plus représentées étaient les formes légères (62%) et modérées (33.7%). (Figure 6) 1 enfant avait bénéficié de la mise en place d'un ballonnet intra trachéal, et le centre avait eu recours à l'ECMO chez 6 enfants. Concernant la période néonatale, la durée médiane de ventilation mécanique était de 7 (3.5 ;12) jours, avec une persistance de l'oxygénodépendance à 28 jours de vie chez 28.7% des patients inclus. (Tableau 3)

Tableau 3 : Description des paramètres anténataux et néonataux

Les variables descriptives sont décrites en N(%) et les variables continues en médiane (Q1;Q3)

Caractéristique	Valeur
VPF o/a	40 (33 ; 54)
Foie up (IRM)	29 (31.5)
Fermeture par plaque	22 (22.2)
Durée d'oxygénothérapie	14 (6 ; 29)
Durée de ventilation mécanique	7 (3.5; 2)
Durée de séjour	38 (21 ; 63)

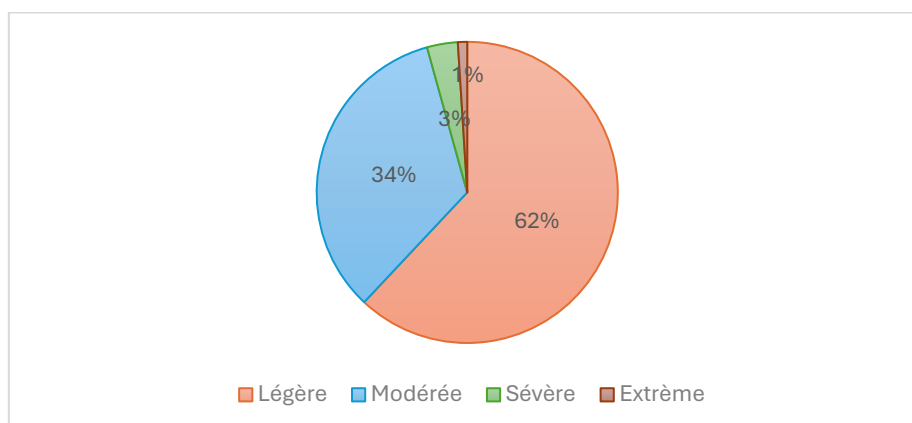


Figure 6 : Répartition des hernies de coupole diaphragmatique en fonction de leur sévérité anténatale

L'âge médian à la réalisation des EFR était de 8 (7.1 ; 9.3) ans, le poids et la taille médian étaient respectivement de 23 (20 ; 28) kg et 126 (120 ; 134) cm. 26,4% des patients inclus avaient un traitement par corticostéroïdes inhalés. 18% des patients présentaient une déformation thoracique et 13.9% une scoliose. Les EFR réalisées retrouvaient un VEMS anormal (Zscore < -1,64 DS) chez 39.6% des patients. La spirométrie était normale chez 48.5% des patients, et 26.4% des patients avaient des EFR normales. (*Tableau 4*)

Tableau 4 : Résultats des EFR

Les variables descriptives sont décrites en N(%) et les variables continues en médiane (Q1 ;Q3)

Paramètres		Valeur
VEMS	% VP	88 (74.5 ; 98.7)
	Zscore (DS)	-1.2 (-2.1 ; -0.4)
	Zscore < -1,64 DS	40 (39.6)
CVF	% VP	91 (75.6 ; 103.4)
	Zscore (DS)	-0.8 (-2 ; 0)
Tiffeneau	Valeur	0.9 (0.8 ; 0.9)
	Zscore (DS)	-0.6 (-1.5 ; 0.6)
CPT	% VP	101 (94 ; 109)
CRF	% VP	114.5 (103 ; 130)
CVL	% VP	89 (78.9 ; 100)
Spirométrie normale		49 (48.5)
Pléthysmographie normale		35 (44.9)
EFR normales		23 (26.4)

2. Facteurs associés avec une altération du VEMS

a) Modèle univarié

Les caractéristiques anténatales et périnatales des patients selon leur VEMS sont reprises dans le *tableau 5*. Le VPF o/a moyen était significativement plus élevé chez les patients ayant un VEMS normal ($46.6 \pm 12.8 \%$) par rapport à ceux ayant un VEMS altéré ($37.7 \pm 11.5 \%$) ($p < 0,01$). Les enfants avec un VEMS normal avaient des durées d'oxygénothérapie (8.5 [5 ; 18.5] jours) et de ventilation mécanique (5 [3 ; 9] jours) significativement plus courtes que ceux avec un VEMS altéré (28 [14 ; 52] jours et 10 [6 ; 20] jours ($p < 0,001$). L'influence de la mise en place d'un plug en anténatal ou de l'utilisation de l'ECMO en post natal ont été recueillies mais n'ont pas pu être étudiées du fait d'un effectif trop petit dans les groupes.

Tableau 5 : Association des paramètres périnataux avec le VEMS

Les variables descriptives sont décrites en N(%) et les variables continues en médiane (Q1 ; Q3) ou en moyenne \pm écart type

Caractéristique	VEMS normal		p value
	Oui $n=61$	Non $n=40$	
VPF o/a	46.6 ± 12.8	37.7 ± 11.5	<0.001
Age gestationnel (SA)	39.1 ± 1.3	39.7 ± 1.4	<0.001
Poids de naissance (g)	3182 ± 473.5	3282 ± 519.4	0.32
Foie up	15 (27.3)	14 (37.8)	0.28
Durée d'oxygénothérapie (jours)	8.5 (5.0 ; 18.5)	28 (14 ; 52)	<0.001
Durée de ventilation mécanique (jours)	5 (3 ; 9)	10 (6 ; 20)	<0.001
Fermeture par plaque	6 (10)	16 (41)	<0.001

b) Modèle multivarié

Après ajustement, la durée d'oxygénothérapie (OR = 1.04, IC 95% : 1.01–1.07, p = 0.015) et la durée de ventilation mécanique (OR = 1.08, IC 95% : 1.02–1.14, p = 0.01) étaient des facteurs significativement associés à un VEMS altéré. En revanche, le VPF o/a (OR = 0.97, IC 95% : 0.93–1.02, p = 0,22) et la fermeture chirurgicale par plaque (OR = 2.12, IC 95% : 0.58 ; 7.83, p=0,26) n'était pas associés significativement à une altération du VEMS. (*Tableau 6*).

Tableau 6 : Présentation des odd ratio des différents paramètres

Caractéristique	Odd Ratio (IC 95%)	P value
VPF o/a	0.97 (0.93 ; 1.02)	0.22
Durée d'oxygénothérapie	1,04 (1.01 ; 1.07)	0.02
Durée de ventilation mécanique	1.08 (1.02 ; 1.14)	0.01
Fermeture par plaque	2.12 (0.58 ; 7.83)	0.26

3. Détermination des performances diagnostiques des différentes variables d'intérêt

Les courbes ROC pour le VPF o/a, la durée d'oxygénothérapie et la durée de ventilation mécanique sont représentés sur la *figure 7*.

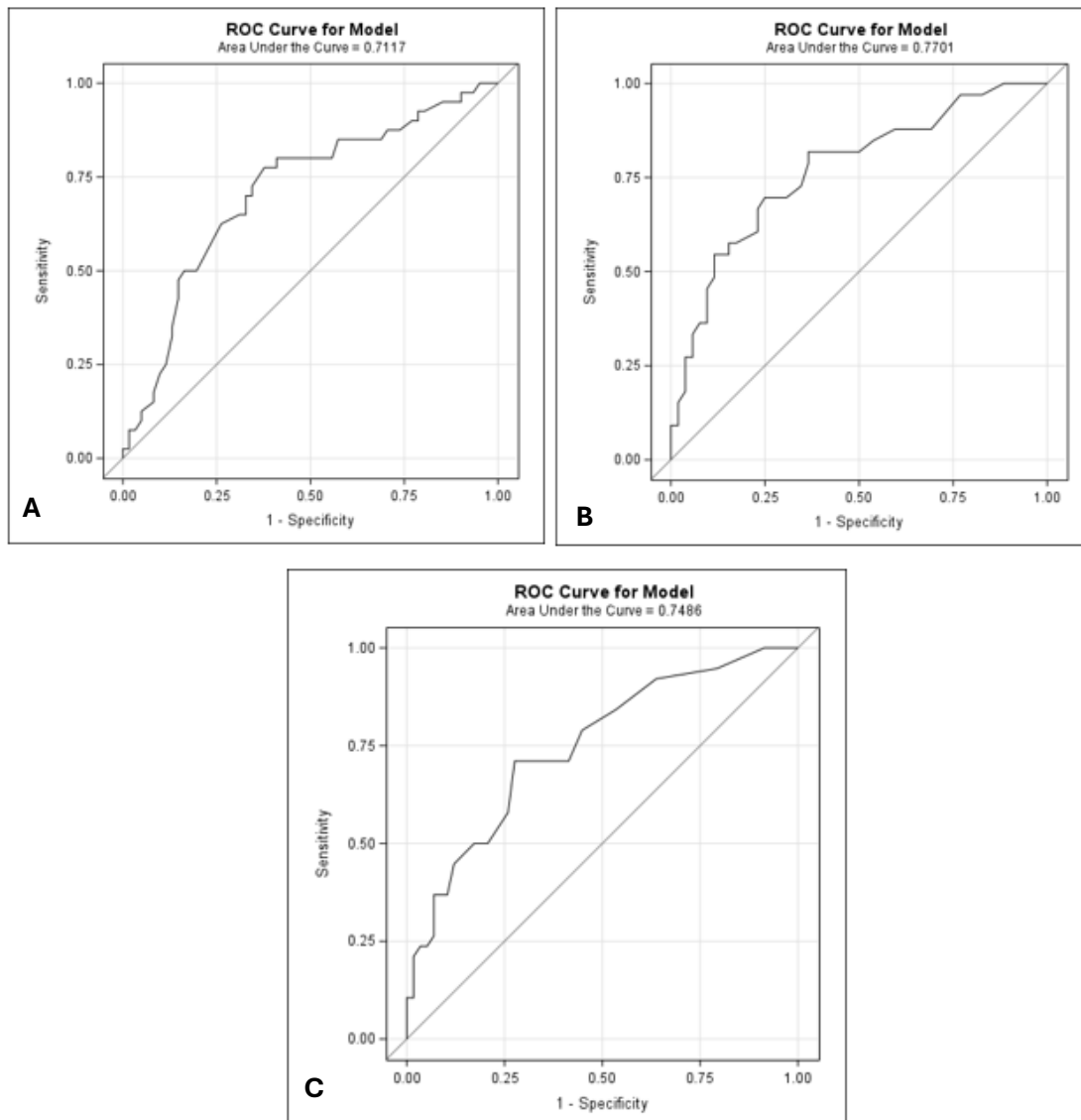


Figure 7 : Courbes ROC des différents paramètres

A : VPF o/a, B : durée d'oxygénothérapie, C : durée de ventilation mécanique

Les performances des différents paramètres cliniques pour prédire un VEMS altéré sont présentées dans le *tableau 7*.

La durée de ventilation mécanique et d'oxygénothérapie totale, ainsi que le VPF o/a apparaissent comme des paramètres utiles pour prédire l'altération du VEMS aux EFR.

Tableau 7 : Seuils de prédiction d'une altération du VEMS

AUC : area under the curve

Caractéristique	Seuil	Sensibilité	Spécificité	AUC
VPF o/a (%)	40	77%	62%	0.7117
Durée d'oxygénothérapie (jours)	13	81%	63%	0.7701
Durée de ventilation mécanique (jours)	8	71%	72%	0.7486

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence des facteurs prédictifs de la pathologie respiratoire chronique chez les enfants porteurs d'une HCD survivants après l'âge de 6 ans. Nous avons mis en évidence que lors de la prise en charge initiale de ces patients, une durée de ventilation mécanique supérieure à 8 jours et une durée d'oxygénation supérieure à 13 jours étaient des facteurs prédictifs d'une pathologie respiratoire, associés à une altération du VEMS dans notre population. Chaque journée de ventilation mécanique et d'oxygénothérapie augmentait le risque d'altération du VEMS respectivement de 8% et 4%. A l'inverse, le VPF o/a et la fermeture du défaut diaphragmatique par une plaque n'apparaissaient pas comme des facteurs prédictifs d'une pathologie respiratoire après l'âge de 6 ans chez les enfants porteurs de HCD.

La gestion de la pathologie respiratoire chronique représente aujourd'hui un challenge important dans la prise en charge des HCD. Bojanic et al ont retrouvé une persistance de la pathologie respiratoire chez les patients porteurs d'HCD, pendant l'enfance et l'adolescence, aussi bien sur le plan clinique que sur les EFR.(46) Dans la cohorte de Cauley et al, la présence d'un support respiratoire à 30 jours de vie était associée avec la présence d'asthme à l'âge de 5 ans et l'utilisation de corticostéroïdes inhalés.(47)

Notre étude apporte des éléments supplémentaires. Si la présence d'une pathologie respiratoire avec des EFR pathologiques dans l'enfance est maintenant connue dans la HCD, les données concernant les facteurs prédictifs d'une atteinte respiratoire sont peu nombreuses.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le VPF o/a et l'altération du VEMS. Cela peut s'expliquer par la poursuite de la croissance pulmonaire et de l'alvéolisation jusque dans l'enfance.(3) En effet, une croissance de rattrapage pendant les premières années de vie s'accompagne d'une phase de maturation pulmonaire.(48) A l'inverse, d'autres études ont pu retrouver une corrélation entre le VPF et la morbidité respiratoire, évaluée par la nécessité d'un traitement par corticostéroïdes inhalés et la nécessité d'hospitalisation pour cause respiratoire dans les deux premières années de vie.(49) L'absence d'association dans notre cohorte peut s'expliquer par la prédominance de formes légères et modérées de HCD. La nécessité d'ECMO en période néonatale, que nous n'avons pas pu évaluer dans ce travail apparaît également comme étant associée avec une pathologie respiratoire plus importante chez les enfants porteurs d'une HCD.(50) Les travaux de Toussaint-Duyster et al ont mis en évidence une altération plus importante des EFR chez les enfants ayant nécessité la mise en place d'ECMO en période néonatale, avec une aggravation des paramètres fonctionnels respiratoires dans l'enfance entre les âges

de 8 et 12 ans.(51) Ils ont également mis en évidence une diminution des capacités à l'effort chez les patients porteurs d'une HCD dès l'enfance, mettant de nouveau l'accent sur l'importance d'un suivi prolongé chez ces enfants, avec préconisation d'une activité physique adaptée.(52)

Une durée de ventilation mécanique plus longue était associée à une altération du VEMS. La ventilation mécanique est connue pour altérer la structure et les propriétés fonctionnelles des voies aériennes, en particulier la sensibilité des muscles lisses.(53) En période néonatale, ce risque est majoré par l'immaturité des voies aériennes qui les rend plus sensibles aux déformations et altérations induites par les volumes et les pressions appliquées.(54) L'optimisation de la ventilation invasive et non invasive apparaît comme un enjeu crucial dans la gestion post natale de la HCD. Il a été démontré que la ventilation mécanique modifiait de façon intrinsèque les dimensions et les propriétés mécaniques des voies aériennes des nouveaux nés, prématurés ou non. Les auteurs retrouvent une augmentation du diamètre moyen de la trachée, associée à des érosions épithéliales pouvant toucher 15 à 50% de la circonférence de la trachée.(55) L'ampleur de cette déformation semble directement liée à la compliance des voies aériennes. Sur le plan histologique, on peut retrouver une augmentation du diamètre de la trachée, un amincissement du cartilage et du muscle avec perturbation de la jonction entre les deux structures, associées à des altérations focales de l'épithélium.(54) Lorsqu'elles sont exposées à une contrainte mécanique importante, les cellules musculaires lisses subissent des modifications dans leur contenu à l'origine d'une contractilité altérée.(56) Lorsque le volume insufflé s'approche de la capacité pulmonaire totale, il se produit une augmentation de la pression des voies aériennes et des alvéoles, qui peut être à l'origine d'un barotraumatisme en lien avec une sur-inflation pulmonaire. A l'inverse, la diminution des volumes en dessous de la

capacité résiduelle fonctionnelle donne lieu à un dé-recrutement avec collapsus alvéolaire, et nécessité de pressions élevées pour recruter de nouveau les alvéoles, entraînant des lésions de stretch-stress pour les territoires concernés. Pour minimiser ces risques, il est recommandé de délivrer des volumes autour de 4-5 ml/kg.(57) L'équilibre entre le risque de lésions pulmonaires liées à un dé-recrutement ou un barotraumatisme est complexe, en particulier quand la pathologie implique un microenvironnement pulmonaire non uniforme, comme c'est le cas dans l'hypoplasie pulmonaire de la HCD. Il existe un risque important de lésion pulmonaire liée au barotraumatisme, notamment dans les 3 premiers jours de vie.(58) L'effet bénéfique de la ventilation avec une pression expiratoire positive basse afin de limiter les problématiques liées à l'hyperinflation pulmonaire chez les enfants porteurs de HCD est aujourd'hui bien connu.(59)

La lésion parenchymateuse est une complication reconnue dans les services de réanimation néonatale, caractérisée par le développement de structures alvéolaires élargies et différenciées.

Une durée plus longue d'oxygénothérapie était également associée à l'altération du VEMS. En effet, une bonne disponibilité de l'oxygène en période anténatale et néonatale est nécessaire à l'homéostasie du métabolisme, la croissance et le développement. Toute situation d'hypoxie ou d'hyperoxie peut être à l'origine de la production de radicaux libres altérant la structure et la fonction cellulaire, en particulier respiratoire.(60) L'effet du stress oxydatif sur le développement pulmonaire a été très étudié notamment chez les populations d'extrêmes prématurés.(61) Les nouveaux nés porteurs d'une HCD sont eux aussi exposés à des niveaux élevés d'oxygène. Dans les modèles animaux, l'hyperoxie est connue pour augmenter les lésions pulmonaires.(62) La cascade inflammatoire liée à l'hyperoxie peut entraver

l'alvéolisation et la vasculogénèse pulmonaire.(63) Par ailleurs, le développement pulmonaire dépend des interactions entre l'épithélium et l'endothélium, médiée par les facteurs de croissance tels que le VEGF, dont l'expression est diminuée par l'hyperoxie.(64)

Enfin, ces lésions pulmonaires induites par la ventilation pourraient être à l'origine de mismatch entre la ventilation et la perfusion notamment du poumon homolatéral à la HCD. Plusieurs auteurs se sont intéressés au devenir des HCD sur le plan de l'imagerie pulmonaire fonctionnelle, et ont retrouvé une corrélation entre l'altération du VEMS et les disparités de ventilation et de perfusion évaluées par l'IRM dynamique.(65)

Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. Malgré le recueil multicentrique, le caractère rétrospectif nous expose à un risque de biais de sélection. La suite de ce travail s'appuiera sur un recueil des données regroupant tous les enfants porteurs de HCD nés vivants, afin d'avoir une représentation plus exhaustive de la population.

Nous avons inclus principalement des formes légères et modérées de HCD, avec très peu de formes sévères et extrêmes dans notre cohorte. Cela peut s'expliquer par l'inclusion de patients ayant bénéficié d'EFR et donc vivants à l'âge de 6 ans, ne prenant pas en compte les enfants décédés notamment pendant la période néonatale.

La répartition hétérogène de l'inclusion dans les différents centres est le reflet d'une hétérogénéité de suivi des enfants porteurs de HCD, nous exposant à un biais de sélection important en particulier concernant les données disponibles dans l'enfance au moment de la réalisation des EFR.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence une association significative entre la durée de ventilation mécanique et la durée d'oxygénothérapie en période néonatale et la survenue d'anomalies des EFR après l'âge de 6 ans, chez les enfants survivants atteints de hernie diaphragmatique congénitale. Ces résultats soulignent l'impact des stratégies de prise en charge respiratoire en période néonatale sur la fonction pulmonaire à long terme et renforcent l'importance d'une ventilation optimisée dès les premiers jours de vie chez ces patients à haut risque.

REFERENCES

1. Vergote S, De Bie F, Bosteels J, Hedrick H, Duffy J, Power B, et al. Study protocol: a core outcome set for perinatal interventions for congenital diaphragmatic hernia. *Trials*. déc 2021;22(1):158.
2. Poer BR. Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with CDH. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 mai 2007;145C(2):158-71.
3. Mous DS, Kool HM, Wijnen R, Tibboel D, Rottier RJ. Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir Rev*. 31 mars 2018;27(147):170104.
4. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev*. déc 2000;1(4):308-13.
5. Ameis D, Khoshgoo N, Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. juin 2017;26(3):123-8.
6. Chaudhari T, Schmidt Sotomayor N, Maheshwari R. Diagnosis, management and long term cardiovascular outcomes of phenotypic profiles in pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr*. 25 mars 2024;12:1356157.

7. Holden KI, Rintoul NE, McNamara PJ, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension. *Semin Pediatr Surg.* août 2024;33(4):151-437.
8. Patel N, Lally PA, Kipfmüller F, Massolo AC, Luco M, Van Meurs KP, et al. Ventricular Dysfunction Is a Critical Determinant of Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2019;200(12):1522-30.
9. Patel N, Kipfmüller F. Cardiac dysfunction in congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology, clinical assessment, and management. *Semin Pediatr Surg.* juin 2017;26(3):154-8.
10. Amodeo I, Borzani I, Raffaelli G, Persico N, Amelio GS, Gulden S, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognostic evaluation of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr.* 7 juill 2022;181(9):3243-57.
11. Kimura J, Deutsch GH. Key Mechanisms of Early Lung Development. *Pediatr Dev Pathol.* sept 2007;10(5):335-47.
12. Riccio VD, Van Tuyl M, Post M. Apoptosis in Lung Development and Neonatal Lung Injury. *Pediatr Res.* févr 2004;55(2):183-9.
13. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. *Paediatr Respir Rev.* mars 2005;6(1):35-43.
14. deMello DE, Reid LM. Embryonic and Early Fetal Development of Human Lung Vasculature and Its Functional Implications. *Pediatr Dev Pathol.* sept 2000;3(5):439-49.
15. Morrissey EE, Hogan BLM. Preparing for the First Breath: Genetic and Cellular Mechanisms in Lung Development. *Dev Cell.* janv 2010;18(1):8-23.
16. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res.* mars 2017;367(3):427-44.
17. Mullasery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* août 2015;24(4):152-5.
18. Davies G, Reid L. Growth of the alveoli and pulmonary arteries in childhood.

19. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tudor RM, Voelkel NF, et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 1 sept 2000;279(3):L600-7.
20. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol*. août 2004;9(4):289-302.
21. Cotten CM. Pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. août 2017;22(4):250-5.
22. De Paepe ME, Friedman RM, Gundogan F, Pinar H. Postmortem Lung Weight/Body Weight Standards for Term and Preterm Infants. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(5):445-8.
23. Pasquali R, Potier A, Gorincour G. Évaluation du poumon fœtal en imagerie. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juin 2008;36(6):587-602.
24. Baschat AA, Desiraju S, Bernier ML, Kunisaki SM, Miller JL. Management advances for congenital diaphragmatic hernia: integrating prenatal and postnatal perspectives. *Transl Pediatr*. avr 2024;13(4):643-62.
25. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. janv 1996;31(1):148-52.
26. Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, Pantazi S, O'Brien K, Chiu PP, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2011;205(1):43.e1-43.e8.
27. Russo FM, Cordier AG, De Catte L, Saada J, Benachi A, Deprest J, et al. Proposal for standardized prenatal ultrasound assessment of the fetus with congenital diaphragmatic hernia by the European reference network on rare inherited and congenital anomalies (ERNICA). *Prenat Diagn*. 2018;38(9):629-37.
28. Benachi A, Cordier AG, Cannie M, Jani J. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med*. déc 2014;19(6):331-7.

29. Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(6):670-4.
30. Kolbe AB, Ibirogba ER, Thomas KB, Hull NC, Thacker PG, Hathcock M, et al. Reproducibility of Lung and Liver Volume Measurements on Fetal Magnetic Resonance Imaging in Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(4):258-64.
31. Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debauge V, et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):627-32.
32. Wang X, Shi Q, Pan W, Wang W, Wu W, Liu M, et al. Mediastinal Shift Angle in Fetal MRI Is Associated With Prognosis, Severity, and Cardiac Underdevelopment in Left Congenital Diaphragmatic Hernia. *Front Pediatr.* 21 juin 2022;10:907724.
33. Gucciardo L, A. Deprest J, Vaast P, Favre R, Gallot D, Huissoud C, et al. Prédiction anténatale de l'hypoplasie pulmonaire et traitement in-utero par occlusion trachéale fœtale endoscopique (FETO) dans la hernie diaphragmatique congénitale isolée sévère. *Bull Académie Natl Médecine.* nov 2008;192(8):1589-609.
34. Lally KP, Lasky RE, Lally PA, Bagolan P, Davis CF, Frenckner BP, et al. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia – An international consensus. *J Pediatr Surg.* déc 2013;48(12):2408-15.
35. Putnam LR, Harting MT, Tsao K, Morini F, Yoder BA, Luco M, et al. Congenital Diaphragmatic Hernia Defect Size and Infant Morbidity at Discharge. *Pediatrics.* nov 2016;138(5):e20162043.
36. Dao DT, Hayden LP, Buchmiller TL, Kharasch VS, Kamran A, Smithers CJ, et al. Longitudinal Analysis of Pulmonary Function in Survivors of Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr.* janv 2020;216:158-164.e2.

37. Benoist G, Mokhtari M, Deschildre A, Khen-Dunlop N, Storme L, Benachi A, et al. Risk of Readmission for Wheezing during Infancy in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. Simeoni U, éditeur. PLOS ONE. 12 mai 2016;11(5):e0155556.
38. Rygl M, Rounova P, Sulc J, Slaby K, Stranak Z, Pycha K, et al. Abnormalities in pulmonary function in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. Biomed Pap. 30 sept 2015;159(3):497-502.
39. Masumoto K, Nagata K, Uesugi T, Yamada T, Kinjo T, Hikino S, et al. Risk of respiratory syncytial virus in survivors with severe congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Int. 2008;50(4):459-63.
40. Debus A, Hagelstein C, Kilian AK, Weiss C, Schönberg SO, Schaible T, et al. Fetal Lung Volume in Congenital Diaphragmatic Hernia: Association of Prenatal MR Imaging Findings with Postnatal Chronic Lung Disease. Radiology. mars 2013;266(3):887-95.
41. King SK, Alfaraj M, Gaiteiro R, O'Brien K, Moraes T, Humpl T, et al. Congenital diaphragmatic hernia: Observed/expected lung-to-head ratio as a predictor of long-term morbidity. J Pediatr Surg. mai 2016;51(5):699-702.
42. Valfré L, Conforti A, Morini F, Patel N, Bevilacqua F, Cianci MC, et al. Unsolved problems in CDH follow-up. Front Pediatr. 26 oct 2022;10:977354.
43. Eastwood MP, Van der Veecken L, Joyeux L, Salazar L, Otano J, d'Souza R, et al. Self-reported respiratory and gastrointestinal outcomes in children with isolated congenital diaphragmatic hernia: A prospective multicentre study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2024;131(11):1506-14.
44. Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, et al. Fetal Lung Volume: Estimation at MR Imaging—Initial Results. Radiology. avr 2001;219(1):236-41.
45. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. déc 2012;40(6):1324-43.

46. Bojanić K, Grizelj R, Dilber D, Šarić D, Vuković J, Pianosi PT, et al. Cardiopulmonary exercise performance is reduced in congenital diaphragmatic hernia survivors. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1320-9.
47. Cauley RP, Potanos K, Fullington N, Bairdain S, Sheils CA, Finkelstein JA, et al. Pulmonary support on day of life 30 is a strong predictor of increased 1 and 5-year morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. mai 2015;50(5):849-55.
48. Koh JY, Jung E, Goo HW, Kim SC, Kim DY, Namgoong JM, et al. Functional and structural evaluation in the lungs of children with repaired congenital diaphragmatic hernia. *BMC Pediatr*. déc 2021;21(1):120.
49. Cerbelle V, Le Duc K, Lejeune S, Mur S, Lerisson H, Drumez E, et al. Fetal Lung Volume Appears to Predict Respiratory Morbidity in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Clin Med*. 14 févr 2023;12(4):1508.
50. Majaesic CM, Jones R, Dinu IA, Montgomery MD, Sauve RS, Robertson CMT. Clinical correlations and pulmonary function at 8 years of age after severe neonatal respiratory failure. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(9):829-37.
51. Toussaint-Duyster LCC, Van Der Cammen-van Zijp MHM, Spoel M, Tiddens HAWM, Tibboel D, Wijnen RMH, et al. Lung function in school-aged congenital diaphragmatic hernia patients; a longitudinal evaluation. *Pediatr Pulmonol*. août 2019;54(8):1257-66.
52. Toussaint-Duyster LCC, Van Der Cammen-van Zijp MHM, De Jongste JC, Tibboel D, Wijnen RMH, Gischler SJ, et al. Congenital diaphragmatic hernia and exercise capacity, a longitudinal evaluation. *Pediatr Pulmonol*. mai 2019;54(5):628-36.
53. Cullen AB, Cooke PH, Driska SP, Wolfson MR, Shaffer TH. The Impact of Mechanical Ventilation on Immature Airway Smooth Muscle: Functional, Structural, Histological, and Molecular Correlates. *Neonatology*. 2006;90(1):17-27.
54. Deoras KS, Wolfson MR, Bhutani VK, Shaffer TH. Structural Changes in the Tracheae of Preterm Lambs Induced by Ventilation.

55. Penn RB, Wolfson MR, Shaffer TH. Effect of Ventilation on Mechanical Properties and Pressure-Flow Relationships of Immature Airways. *Pediatr Res.* mai 1988;23(5):519-24.
56. Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. What Is It, and How Do We Avoid It?
57. Schmölzer GM, Te Pas AB, Davis PG, Morley CJ. Reducing Lung Injury during Neonatal Resuscitation of Preterm Infants. *J Pediatr.* déc 2008;153(6):741-5.
58. Sakurai Y, Azarow K, Cutz E, Messineo A, Pearl R, Bohn D. Pulmonary barotrauma in congenital diaphragmatic hernia: A clinicopathological correlation. *J Pediatr Surg.* déc 1999;34(12):1813-7.
59. Guevorkian D, Mur S, Cavatorta E, Pognon L, Rakza T, Storme L. Lower Distending Pressure Improves Respiratory Mechanics in Congenital Diaphragmatic Hernia Complicated by Persistent Pulmonary Hypertension. *J Pediatr.* sept 2018;200:38-43.
60. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, Kuligowski J, Cháfer-Pericás C, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* août 2017;12:674-81.
61. Vogel ER, Britt RD, Trinidad MC, Faksh A, Martin RJ, MacFarlane PM, et al. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can J Physiol Pharmacol.* févr 2015;93(2):119-27.
62. Lu L, Liu YD, Liu DY, Jin R, Qu ZH. Analysis of Fibroblast Growth Factor 2 Impact and Mechanism on Broncho-Pulmonary Dysplasia. *Int Arch Allergy Immunol.* 18 déc 2024;1-24.
63. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 19 nov 2021;22(22):12504.
64. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* août 2006;30(4):171-8.

65. Streibel C, Willers CC, Bauman G, Pusterla O, Bieri O, Curdy M, et al. Long-term pulmonary outcome of children with congenital diaphragmatic hernia: functional lung MRI using matrix-pencil decomposition enables side-specific assessment of lung function. *Eur Radiol.* 20 nov 2023;34(6):3773-85.

AUTEUR(E) : Nom : BERNARD
Date de soutenance : 25/04/2025

Prénom : Laure

Titre de la thèse : Facteurs de mauvais pronostic du devenir respiratoire aux explorations fonctionnelles respiratoires après l'âge de 6 ans chez les enfants porteurs d'une hernie de coupole diaphragmatique.

Thèse - Médecine - Lille « 2025 »

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie, Néonatalogie

Mots-clés : Hernie de coupole diaphragmatique, pathologie respiratoire, facteurs prédictifs

RESUME

Introduction : La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est une pathologie rare mais grave du nouveau-né. L'hypoplasie pulmonaire et l'hypertension pulmonaire sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Si les facteurs de sévérité et de mortalité néonataux sont aujourd'hui bien connus, une meilleure prédiction des patients à risque de développer une pathologie respiratoire sévère permettrait d'optimiser le suivi pneumologique de ces enfants.

Objectif : Déterminer les facteurs de risque d'altération de la fonction respiratoire après l'âge de 6 ans, évaluée aux explorations respiratoires fonctionnelles (EFR) chez les enfants porteurs d'une HCD gauche. **Matériel et Méthodes** : Nous avons mené une étude non interventionnelle, rétrospective basée sur une cohorte nationale de suivi systématique d'enfants porteurs d'une HCD gauche entre 2007 et 2015. Nous avons inclus tous les enfants ayant bénéficié d'une IRM fœtale avec mesure du volume pulmonaire et ayant bénéficiés d'EFR après l'âge de 6 ans. **Résultats** : 101 patients ont été inclus. Les EFR objectivaient un VEMS anormal chez 39,6% des patients. Après ajustement, la durée d'oxygénothérapie (OR = 1.04, IC 95% [1.01–1.07], p = 0.015) et de ventilation mécanique (OR = 1.08, IC 95% [1.02–1.14], p = 0.01) étaient des facteurs associés à une altération du VEMS. Le VPF o/a (OR = 0.97, IC 95% [0.93–1.02], p = 0.22) et la fermeture chirurgicale par plaque (OR = 2.12, IC 95% [0.58 ; 7.83], p = 0.26) n'était pas statistiquement associés à une altération du VEMS.

Discussion : Chez les nouveau-nés porteurs de HCD, l'augmentation de la durée d'oxygénation et de ventilation mécanique sont associés à un risque d'altération du VEMS à l'âge de 6 ans. L'équilibre entre le risque de lésions pulmonaires liées à un dé-recrutement ou un barotraumatisme est complexe, en particulier avec un microenvironnement pulmonaire non uniforme, comme dans l'hypoplasie pulmonaire de la HCD. L'effet du stress oxydatif sur le développement pulmonaire a été très étudié et les nouveaux nés porteurs d'une HCD sont exposés à des niveaux élevés d'oxygène. La cascade inflammatoire liée à l'hyperoxie peut entraver l'alvéolisation et la vasculogénèse pulmonaire. **Conclusion** : Notre étude met en évidence une association significative entre la durée de ventilation mécanique et d'oxygénothérapie en période néonatale et une altération des EFR après l'âge de 6 ans, soulignant l'importance des différentes stratégies de prise en charge respiratoire en période néonatale sur la fonction pulmonaire à long terme.

Composition du Jury :

Président : Pr Laurent STORME

Assesseurs : Pr Véronique DEBARGE, Dr Sébastien MUR, Dr Valentine CERBELLE

Directeur de thèse : Dr Kévin LE DUC