



HAL
open science

Devenir à deux ans des enfants nés avec une malformation pulmonaire congénitale, analyse descriptive de la cohorte MALFPULM

Marie Blanquer

► **To cite this version:**

Marie Blanquer. Devenir à deux ans des enfants nés avec une malformation pulmonaire congénitale, analyse descriptive de la cohorte MALFPULM. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-04233026

HAL Id: dumas-04233026

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04233026v1>

Submitted on 3 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2021

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 15/10/2021

Par

Marie BLANQUER

**Devenir à deux ans des enfants nés avec une malformation
pulmonaire congénitale, analyse descriptive de la cohorte**

MALFPULM

Dirigée par M. le Professeur Christophe Delacourt

JURY

M. le Professeur Arnaud Bonnard, PU-PH

Président

M. le Professeur Christophe Delacourt, PU-PH

Directeur

Mme la Professeure Véronique Houdouin, PU-PH

Membre du jury

M. le Professeur Ralph Epaud, PU-PH

Membre du jury

Mme la Docteure Naziha Khen-Dunlop, MCU-PH

Membre du jury

Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury qui me font l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail et de le discuter dans le cadre de cette soutenance.

Merci

A Monsieur le Professeur Christophe Delacourt, vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et je vous en remercie très sincèrement. C'est en croisant le chemin de personne comme vous, externe, que l'envie de devenir pédiatre s'est confirmée. Merci pour votre soutien et votre expertise dans ce travail, dans une constante bienveillance.

A Monsieur le Professeur Arnaud Bonnard, vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie très sincèrement. Merci de m'apporter votre expertise en chirurgie viscérale pédiatrique.

A Madame la Professeure Véronique Houdouin, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, merci pour tes conseils et les échanges précieux qu'on a pu avoir tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Naziha Khen-Dunlop, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de m'apporter votre expertise en chirurgie viscérale pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Ralph Epaud, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, merci pour vos conseils, votre humanité et votre écoute durant mon internat.

A Monsieur le Docteur Makan Rashenas et à son unité Inserm UMR 1153 pour son temps et son aide pour le recueil de données et les statistiques.

A Antoine, je te remercie pour la force que tu me donnes au quotidien et pour le soutien très concret que tu m'as apporté pendant cette thèse. Merci pour ton aide avec les statistiques et dans la relecture (et de m'avoir empêchée de paniquer un certain nombre de fois). Le travail que j'ai choisi apporte son lot de peine et de joie, et tu sais être là, toujours à la juste place. Tu fais ressortir le meilleur en croyant en moi, avec toi tout est possible.

A Léonard, pour lire dans tes yeux la fierté qui se trouve dans les miens. Être ta maman est la plus belle expérience qu'il m'ait été donné de vivre.

A ma Mère, tu as nourri sans compter mes projets, au sens propre et figuré.

A mon Père, enthousiaste à toute épreuve, tu as toujours su que c'était possible.

A Paul, Flore et Anna, c'est avec vous que tout a commencé, vous n'êtes pas étrangers à mon choix de spécialité.

A Granny et Mamou, pour vos mots doux, vos bons repas, votre amour de la vie.

Et à Dad et Grand-Père, je sais que vous êtes fiers.

A mes tantes chéries Florence, Anne et Anne, pour votre bienveillance.

Et à tous les cousins avec qui j'ai (et je continue) grandi.

A Maeva et Suzanne, mes deux filleules chéries, je suis fière de vous.

A Florence, Christian, Guillaume, Clara, Philippe, Louis, Kumiko, merci d'être ma famille

A mes amis, qui sont les meilleurs tatas et tontons du monde :

A Anna, merci pour ton aide dans cette thèse, tes talents de baby-sitter et ton amitié.

A Iléana, Iris, François, Tundé, Charles-Henri, Marine, Audrey, Lauriane, Carole, Viviane, Anne-Laude, Caroline, Anne, Anne-Claire, Hortense, Alice, Flora, vous êtes les amis de la première heure, et la puissance de nos amitiés est au-dessus du temps et de la distance

A Maryne et Capu, le Gang of Moms, pour le partage, le soutien et les rires quotidiens. Et bien sûr à Vincent et Ismaël.

Et aussi à Raphaëlle et Mathias, Nico et Jeanne, Nour et Gab, Margaux et Max, Carole et Etienne, Juliette, Aleja, les amis que j'ai tant de chance d'avoir rencontré après ce fameux anniversaire d'avril 2016.

A mes co-internes, toutes ces belles personnes avec qui j'ai fait un bout de chemin et partagé tant de choses : Sarah, Issiaka, Rym, Kenza, Julien, Charlotte, Rashad, Leo, Maité, Solène,

Floriane, Imène, Julie, Éléonore, Diane, Anaëlle, Sophie, Johann, Paolino. Merci aux (dys)fonctionnels, je ne pouvais rêver mieux comme dernière promotion d'interne.

Aux chefs qui ont marqué ma route : Isabelle, Marguerite, Marie, Laura, David, Jenny, Anne-Sophie, Charlène, Anaïs.

Aux équipes paramédicales, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre patience, même les premiers jours de stage, et pour votre soutien les jours difficiles.

Et merci enfin aux patients et à leurs familles.

Table des matières

Index des Tableaux et Figures	8
Abréviations	9
1. Introduction	11
2. Matériel et Méthodes	13
A. Cohorte MALFPULM.....	13
B. Objectifs de l'étude.....	13
C. Schéma de l'étude.....	14
D. Statistiques.....	15
3. Résultats	16
A. Caractéristiques de la population étudiée.....	16
a. Population d'étude.....	16
b. Période néonatale.....	17
c. Évolution après la période néonatale (1mois- 24mois).....	17
B. Histoire naturelle clinique.....	18
C. Description de l'imagerie thoracique.....	19
D. Phénotype malformatif et complications respiratoires à 2 ans.....	20
E. Technique chirurgicale.....	21
4. Discussion	24
5. Conclusion	27
Bibliographie	28

Index des Tableaux et Figures

Figure 1. Diagramme de flux	16
Tableau 1. Caractéristiques cliniques et échographiques de la population à l'âge d'1 mois	17
Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la population	18
Tableau 3. Histoire respiratoire naturelle	19
Tableau 4. Description de la première imagerie thoracique	20
Tableau 5. Évolution à 2ans des patients atteints de MPC non opérés	21
Tableau 6. Caractéristiques descriptives des enfants opérés	22
Tableau 7. Complications post-opératoires selon le type de chirurgie	23

Abréviations

CPAM : Malformation Pulmonaire Congénitale des Voies Aériennes

CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal

CVR : Ratio Volumique de la malformation Pulmonaire Congénitale

CVRmax : Valeur Maximale au cours de la grossesse du CVR

DRN : Détresse Respiratoire Néonatale

ELC : Emphysème Lobaire Congénital

IRB : Infection Respiratoire Basse

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

KB : Kyste Bronchogénique

MAKP : Malformation Adénomatoïde Kystique Pulmonaire

MPC : Malformation Pulmonaire Congénitale

1. Introduction

Les malformations pulmonaires congénitales (MPC) sont des maladies rares regroupant différentes entités histologiques que sont les malformations pulmonaires congénitales des voies aériennes (CPAM), anciennement appelées malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP), les séquestrations, les atrésies bronchiques, les emphysèmes lobaires congénitaux et les kystes bronchogéniques. Il est actuellement considéré que ces différentes malformations ont des mécanismes physiopathologiques communs, et que les variations phénotypiques seraient secondaires à des dates de survenue variables au cours de la formation des voies aériennes (1). La physiopathologie de ces malformations reste toutefois encore largement méconnue. Le diagnostic de MPC est presque toujours posé à l'échographie du 2^{ème} trimestre de la grossesse. Dès son diagnostic, l'évaluation précise de son phénotype et des marqueurs volumiques permet de prédire le risque de complications durant la grossesse et le risque de détresse respiratoire néonatale (DRN).

La plupart des MPC restent asymptomatiques après la naissance (2,3) . L'attitude thérapeutique en l'absence de manifestation clinique est controversée et dépend souvent de l'expérience locale de l'équipe pluridisciplinaire. L'indication chirurgicale n'est pas discutée pour les lésions symptomatiques. Pour les lésions non symptomatiques, les arguments pour une exérèse chirurgicale systématique sont de prévenir les complications infectieuses respiratoires et le risque théorique de tumeur maligne, ainsi que de faire le diagnostic différentiel avec celles-ci, quand un doute existe (4,5). De même, une chirurgie proposée plus tôt dans la vie peut permettre une meilleure croissance pulmonaire compensatrice. L'exérèse préventive serait d'autant plus justifiée que la chirurgie peut être plus difficile lorsque la MPC s'est déjà infectée (6).

A l'inverse, certains éléments sont avancés en faveur d'une approche conservatrice. Les infections de MPC ne concernent qu'une petite minorité de MPC asymptomatiques, probablement aux alentours de 10% (3,7), et le risque de transformation tumorale semble exceptionnel et ne concerne pas tous les phénotypes, moins de 80 cas d'associations entre MPC et cancer ont été décrits dans toute la littérature (8). Par ailleurs, la chirurgie ne

préviendrait pas la survenue plus fréquente de certains symptômes comme les manifestations sifflantes (2).

Seules de larges cohortes en population peuvent permettre de mieux comprendre l'histoire naturelle de ces MPC et l'impact de la décision chirurgicale. Or aucune étude de ce type n'a été publiée à ce jour, expliquant l'absence de recommandations consensuelles de prise en charge.

Dans la présente étude, nous décrivons les résultats de suivi, jusqu'à l'âge de deux ans, de 436 enfants avec un diagnostic prénatal de MPC, inclus au cours de la grossesse, dans une cohorte prospective nationale. Cette cohorte, MALFPULM, a déjà été décrite, lors de la grossesse et à la naissance des enfants, dans des études antérieures (9,10). Elle a notamment permis de démontrer la possibilité d'identifier dès le diagnostic prénatal les MPC à risque de compression fœtale, et de développer un modèle prédictif basé sur le volume maximal de la MPC au cours de la grossesse (CVRmax), permettant d'estimer pour chaque enfant le risque de détresse respiratoire néonatale.

Nous évaluerons par ailleurs l'impact de la chirurgie, systématique ou non, sur la survenue d'épisodes de respiration sifflante ou d'infections et comparerons l'évolution des enfants en fonction du type de lésion (kystique ou non kystique).

2. Matériels et Méthodes

A. Cohorte MALFPULM

La cohorte MALFPULM est une cohorte nationale prospective de MPC diagnostiquées en anténatal. Les inclusions ont été réalisées par les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) qui assurent la réalisation des échographies de référence.

Ainsi, 436 femmes dont le fœtus avait un diagnostic de MPC ont été incluses entre mars 2015 et juin 2018, dans 37 CPDPN métropolitains.

Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (convention n° 00003835).

La cohorte MALPULM a déjà été décrite en détail dans d'autres études, lors de la grossesse (9) et à la naissance (10).

B. Objectifs de l'étude

Notre travail a pour objectif principal de décrire l'évolution de l'âge d'un mois à l'âge de deux ans des enfants nés vivants de la cohorte MALFPULM. Nous souhaitons ainsi mieux comprendre l'évolution naturelle des MPC.

Nous décrivons les caractéristiques cliniques et d'imagerie des patients jusqu'à l'âge de 2 ans ainsi que le type de chirurgie, l'indication et les complications de celle-ci lorsqu'elle a été réalisée.

Nous regarderons ensuite le devenir des enfants selon qu'ils ont été opérés de leur MPC ou non, d'une chirurgie élective ou sur symptôme, et son influence sur des événements tels que les épisodes de wheezing, les hospitalisations et les infections respiratoires basses.

Nous distinguerons les patients selon la nature kystique ou non kystique de leur lésion, pour évaluer si les complications sont dépendantes du phénotype de la MPC. Les lésions sont définies ici comme kystique si au moins un kyste est identifiable sur au moins une imagerie post-natale.

C. Schéma de l'étude

Les données ont été recueillies de manière prospective en période prénatale, néonatale et post-natale en incluant des données cliniques et d'imagerie. Les données prénatales et néonatales ont déjà été décrites (9, 10). En particulier, la détresse respiratoire néonatale (DRN) était définie par au moins l'un des critères suivants : persistance, 15 minutes après l'accouchement, d'une polypnée > 60/min ou de signes de rétraction (score de Silverman supérieur ou égal à 2), besoin d'oxygénothérapie, d'assistance ventilatoire non invasive ou d'assistance ventilatoire invasive ; nécessité d'une ablation chirurgicale de la MCP avant l'âge de sept jours.

Les données post-natales ont été recueillies de la façon suivante : un formulaire standardisé était rempli par le médecin à l'âge de 1 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois lors d'une visite médicale ou par un appel téléphonique.

Les données cliniques suivantes étaient recherchées de manière systématique à chaque consultation : toux (en dehors d'un épisode de rhinite), bronchiolite, difficultés d'alimentation, infection de la MPC, infection respiratoire basse (IRB), pneumothorax, hémorragie pulmonaire, date de chirurgie si celle-ci a eu lieu, hospitalisation pour complication respiratoire.

De même, les données scannographiques de la MPC étaient relevées notamment sa localisation, la présence d'image(s) kystique(s) et le diamètre du plus grand kyste, la présence de zone de condensation, d'une hyperinflation locale, d'une vascularisation systémique associée, d'une mucocèle ou d'une compression des voies aériennes.

Pour la description à 2 ans, on considérera les patients avec données « complètes », les patients ayant comme données disponibles : mesure de CVR anténatale, visite des 24mois réalisée sans donnée manquante.

D. Statistiques

Les données ont été analysées avec l'aide de l'équipe Inserm UMR 1153.

Elles sont présentées sous forme de N (%) ou moyenne +/- déviation standard (N), N étant le nombre de cas.

Le test du χ^2 a été réalisé pour comparer les variables qualitatives et les tests de Student ou ANOVA ont été réalisés pour comparer les variables quantitatives des patients opérés ou non.

Nous avons utilisé le site biostatTGV et le logiciel R 4.1.1.

3. Résultats

A. Caractéristiques de la population étudiée

a. Population d'étude

436 inclusions ont été réalisées en période anténatale. Il y a eu 4 IMG, 6 décès in utero, et 43 enfants nés vivants n'avaient pas de données de CVRmax disponible (Figure 1). Parmi ces enfants, 3 sont décédés entre la naissance et l'âge de 24 mois, et 316 de étaient vivants avec une visite réalisée à 24 mois et des données complètes. Une majorité (70%) de ces patients ont été opérés, dont 77% d'entre eux de manière élective.

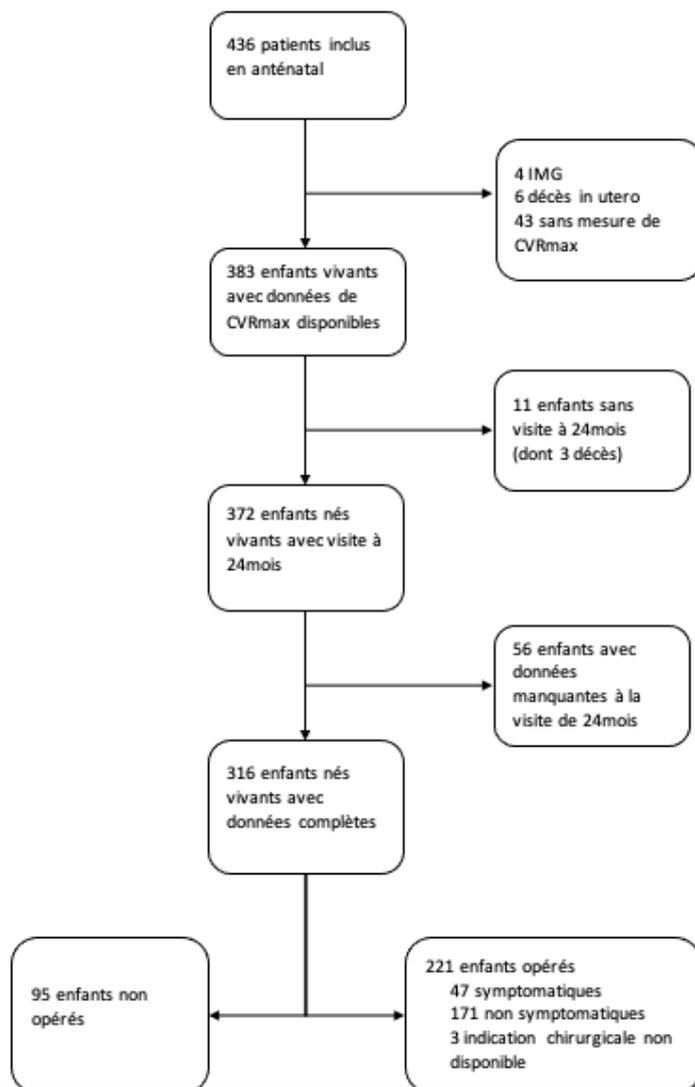


Figure 1 Diagramme de flux

b. Période néonatale

383 enfants étaient analysables avec données complètes à la naissance (Tableau 1). On retrouve donc une légère prédominance masculine (56%), ainsi que des lésions kystiques ou mixte (56%). 17% des patients ont présenté une DRN, le terme moyen était de 39 semaines et 4 jours. 21 patients (soit 5%) ont nécessité une chirurgie en période néonatale.

Sexe	
Masculin, N (%)	216 (56%)
Féminin, N (%)	167 (42%)
Données prénatales	
Lésions kystiques ou mixtes, N (%)	213 (56%)
CVRmax, moyenne \pm DS	0.67 \pm 0.70
Données néonatales	
Prématurité < 37SA, N (%)	36 (15%)
Age gestationnel, moyenne \pm DS	39.4 \pm 1.8
Détresse respiratoire néonatale, N (%)	67 (17%)
Chirurgie en période néonatale, N (%)	21 (5%)

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et échographiques de la population à l'âge de 1 mois N=383

c. Évolution après la période néonatale (1 mois-24 mois)

Une majorité des patients ont été opérés (70%), 77% d'entre eux de manière élective (Tableau 2). Le ratio homme/femme était globalement similaire dans les groupes des enfants opérés et non opérés, avec une légère prédominance masculine, non significative. Le poids et la taille moyenne des enfants de la cohorte était de 12kg pour 88cm, ce qui correspond environ au 50^{ème} percentile, sans différence entre les groupes opérés et non opérés. L'âge à la première opération est un peu plus précoce pour les enfants opérés d'une chirurgie pour symptôme (7,7mois), comparé à celui de ceux opérés de manière élective (8,7 mois) mais sans différence significative. La CVRmax était significativement plus grande chez les enfants opérés de manière symptomatique (12.3 versus 6.1 chez les opérés de manière élective, 4.8 chez les non opérés). De même la détresse respiratoire néonatale était plus fréquemment retrouvée chez les patients opérés sur symptômes.

	Enfants non opérés	Total Opérés	Enfants opérés		Total opérés et non opérés	P-value
			Symptomatique	Élective		
Sexe						
Masculin	57 (60.0)	124 (56.1)	25 (53.2)	98 (57.3)	181 (57.3)	0,74
Féminin	38 (40.0)	97 (43.9)	22 (46.8)	73 (42.7)	135 (42.7)	
Poids	12.4 ± 1.7	12.1 ± 1.8	11.8 ± 1.4	12.2 ± 1.8	12.2 ± 1.8	0,13
	(71)	(161)	(29)	(130)	(232)	
Taille	88.0 ± 6.1	87.5 ± 4.4	88.2 ± 4.9	87.4 ± 4.4	87.7 ± 5.0	0,49
	(51)	(121)	(21)	(98)	(172)	
Age à la Première Opération (mois)		8.6 ± 4.3	7.7 ± 4.8	8.7 ± 4.2		0,31
		(188)	(30)	(155)		
CVR max	4.8 (± 4.9)	7.4 (± 7.1)	12.3 (± 10.3)	6.1 (± 5.2)	6.6 (± 6.6)	<0,01
Détresse respiratoire néonatale						
Non	84 (88.4)	176 (79.6)	22 (46.8)	151 (88.3)	260 (82.3)	<0,01
Oui	11 (11.6)	45 (20.4)	25 (53.2)	20 (11.7)	56 (17.7)	

Tableau 2 Caractéristiques cliniques de la population N (%) ou Moyenne ± DS (N)

B. Histoire clinique naturelle

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'occurrence des événements respiratoires ainsi qu'aux hospitalisations de l'ensemble de la cohorte. Seuls 9 enfants (3%) ont fait des infections de MPC (Tableau 3). Les infections respiratoires basses (IRB) sur un autre site que la MPC étaient en revanche fréquentes (11,7%). La complication la plus fréquente observée était la bronchiolite (29,1%), avec une fréquence comparable dans les groupes opérés ou non opérés. Comparativement aux enfants non opérés ou opérés de manière élective, les enfants opérés sur symptômes avaient, de manière significative, plus d'infection de la MPC (8,5% ; p=0,035), plus de d'hospitalisation pour cause respiratoire (42,6% ; p<0,001) et étaient plus sujet à des difficultés alimentaires (36,2%, p<0,001). Aucun pneumothorax n'a eu lieu chez les enfants non opérés, 2 chez les enfants opérés sur symptômes et un chez les enfants opérés de manière élective. Il n'y a eu aucune hémorragie pulmonaire dans la cohorte.

	Enfants non opérés	Total Opérés	Enfants opérés Symptomatique	Elective	Total opérés et non opérés	P-Value *
Toux (avant 2ans)						
Non	60 (63.2)	133 (60.2)	24 (51.1)	106 (62.0)	193 (61.1)	
Oui	35 (36.8)	88 (39.8)	23 (48.9)	65 (38.0)	123 (38.9)	0,335
Difficultés alimentaires (avant 2ans)						
Non	86 (90.5)	175 (79.2)	30 (63.8)	142 (83.0)	261 (82.6)	
Oui	9 (9.5)	46 (20.8)	17 (36.2)	29 (17.0)	55 (17.4)	0,0004
Bronchiolites (avant 2ans)						
Non	66 (69.5)	158 (71.5)	29 (61.7)	127 (74.3)	224 (70.9)	
Oui	29 (30.5)	63 (28.5)	18 (38.3)	44 (25.7)	92 (29.1)	0,227
Infections respiratoires basses (avant 2ans)						
Non						
Oui	84 (88.4)	195 (88.2)	39 (83.0)	153 (89.5)	279 (88.3)	
	11 (11.6)	26 (11.8)	8 (17.0)	18 (10.5)	37 (11.7)	0,472
Infection de la CPM (avant 2 ans)						
Non	94 (99.0)	213 (96.4)	43 (91.5)	167 (97.7)	307 (97.1)	
Oui	1 (1.0)	8 (3.6)	4 (8.5)	4 (2.3)	9 (2.9)	0,035
Pneumothorax						
Non	95 (100)	218 (98.6)	45 (95.7)	170 (99.4)	313 (99.0)	
Oui	0	3 (1.4)	2 (4.3)	1 (0.6)	3 (1.0)	NC
Hémorragie Pulmonaire						
Non	95 (100)	221(100)	47 (100)	171 (100)	316 (100)	
Oui	0	0	0	0	0	NC
Hospitalisation due à une complication respiratoire						
Non	83 (87.4)	186 (84.2)	27 (57.4)	157 (91.8)	269 (85.1)	
Oui	12 (12.6)	35 (15.8)	20 (42.6)	14 (8.2)	47 (14.9)	<0,01
Hospitalisation due à une complication non respiratoire						
Non	87 (91.6)	197 (89.1)	40 (85.1)	155 (90.6)	284 (89.9)	
Oui	8 (8.4)	24 (10.9)	7 (14.9)	16 (9.4)	32 (10.1)	0,449

Tableau 3 Histoire respiratoire naturelle N (%) ou Moyenne \pm DS (N), *P-Value comparant les résultats entre non-opérés, opérés devant symptômes et opérés de manière élective ; NC : Non Calculable

C. Description de l'imagerie thoracique

Le scanner étant l'imagerie de référence utilisée pour définir la lésion, nous avons analysé les données scannographiques de la première imagerie thoracique de nos patients (tableau 4). Nous disposons des données de 282 patients. L'âge moyen au premier scanner était de 3,9 mois. Celui-ci était pratiqué de manière plus tardive chez les patients non opérés (5mois), que chez les patients opérés (3,4 mois ; $p < 0,002$). La présence de kyste(s) à l'imagerie influence significativement la décision chirurgicale : 24,4% des patients non opérés avaient une image kystique, à comparer avec 65,7% des patients opérés sur symptômes et 59% des patients opérés de manière élective. Toutefois, cette attitude n'est pas parfaitement homogène, puisque 20 MPC kystiques sur 142 (14%) n'ont pas été opérées à l'âge de 2 ans. Les MPC kystiques non opérées ont des kystes significativement plus petits que les MPC kystiques opérées : les diamètres moyens sont respectivement de 11,4mm et 16,5mm. Une vascularisation systémique était présente dans 34,7% des cas chez les patients opérés, lorsqu'elle n'était présente que dans

24,4% des cas chez les patients non opérés, ce qui n'atteint pas le seuil de significativité. Une mucocèle était retrouvée de manière significativement plus importante chez les patients non opérés (12,2%), et dans 3,5% des cas chez les patients opérés (p=0,008). En revanche, l'hyperinflation n'était pas significativement différente entre les groupes.

	Enfants non opérés	Total Opérés	Enfants opérés Symptomatique	Elective	Total opérés et non opérés	P-Value *
Age au Premier Scanner	5.1 (± 4.9)	3.4 (± 3.3)	3.7 (± 4.8)	3.3 (± 2.9)	3.9 (± 3.9)	0.002
Image Kystique						
Non	52 (63.4)	69 (34.2)	9 (25.7)	59 (36.0)	121 (42.6)	
Oui	20 (24.4)	122 (60.4)	23 (65.7)	97 (59.1)	142 (50.0)	<0.001
Diamètre du kyste le plus large (mm)	11.4 (± 12.8)	16.5 (± 15.0)	16.6 (± 16.0)	16.3 (± 14.9)	15.8 (± 14.8)	
Hyperinflation						
Non	67 (81.7)	171 (84.6)	29 (82.9)	139 (84.7)	238 (83.8)	
Oui	15 (18.3)	31 (15.4)	6 (17.1)	25 (15.2)	46 (16.2)	0.823
Vascularisation Systémique						
Non	62 (75.6)	132 (65.3)	26 (74.3)	104 (63.4)	194 (68.3)	
Oui	20 (24.4)	70 (34.7)	9 (25.7)	60 (36.6)	90 (31.7)	0.110
Mucocèle						
Non	72 (87.8)	195 (96.5)	32 (91.4)	160 (97.6)	267 (94.0)	
Oui	10 (12.2)	7 (3.5)	3 (8.6)	4 (2.4)	17 (6.0)	0.008

Tableau 4 Description de la première imagerie thoracique, *P-Value comparant les résultats entre non-opérés, opérés devant symptômes et opérés de manière électorale

D. Phénotype malformatif et complications respiratoires à 2 ans

Nous avons voulu examiner si le phénotype malformatif influençait la survenue de symptômes à 2 ans, chez les enfants non opérés. Les bronchiolites étaient significativement plus fréquentes si une lésion kystique était présente au scanner (65% versus 29%) (tableau 5). Cependant, si l'on considérait tous les événements respiratoires (c'est-à-dire bronchiolite, infection de la MPC ou IRB), il n'y avait pas significativement plus d'évènement respiratoire chez les patients non opérés atteints de lésion(s) kystique(s) (40% versus 38.5%). Chez ces enfants, les IRB ou les Infections de MPC n'étaient pas corrélées au diamètre du plus grand kyste mesuré au scanner postnatal, ni à la CVRmax mesurée en prénatal.

IRB	Présence de kyste(s) au scanner	Absence de kyste au scanner	P-Value
Présence N (%)	2 (10,0)	8 (15,4)	
Absence N (%)	18 (90,0)	44 (84,6)	0,55

Infection de la MPC	Présence de kyste(s) au scanner	Absence de kyste au scanner	P-Value
Infection N (%)	0	1 (1,9)	
Pas d'infection N (%)	20 (100)	51 (98,1)	0,53

Bronchiolite	Présence de kyste(s) au scanner	Absence de kyste au scanner	P-Value
Au moins une bronchiolite N (%)	13 (65,0)	15 (28,9)	
Aucune N (%)	7 (35,0)	37 (71,1)	<0,01

Évènement respiratoire*	Présence de kyste(s) au scanner	Absence de kyste au scanner	P-Value
Au moins un évènement N (%)	8 (40,0)	20 (38,5)	
Aucun N (%)	12 (60,0)	32 (61,5)	0,90

Tableau 5 Évolution à 2ans des patients atteints de MPC non opérés, *Évènement respiratoire=Infection de la MPC, Bronchiolite ou IRB.

E. Technique chirurgicale

Par la suite, nous avons voulu décrire, chez les enfants opérés, la méthode chirurgicale utilisées, l'extension de la résection et l'évolution post-opératoire des enfants selon l'indication chirurgicale. Sur les 242 enfants qui ont été opérés, dont 3 à deux reprises, 50 patients (20,7%) ont été opérés sur symptômes, 192 patients de manière élective (tableau 6). L'âge moyen, la méthode de la chirurgie ainsi que le traitement d'un vaisseau systémique ne différait pas significativement selon l'indication chirurgicale. Les complications post-opératoires étaient plus fréquentes chez les patients opérés de manière symptomatique en raison du plus grand nombre de pneumothorax (71.4% vs 47.6%), en revanche il n'y avait pas significativement de différence pour la fièvre, les infections ou les hémorragies post-opératoires. La durée moyenne de séjour post-opératoire était de 11,6 jours chez les enfants opérés sur symptômes et de 3,9 jours pour les enfants opérés de manière élective ($p < 0,001$). Le diagnostic histologique final était majoritairement une CPAM dans les deux types de chirurgie, puis viennent les séquestrations (17% des chirurgies sur symptômes, 29% des chirurgies électives) et les kystes bronchogéniques (10,6% des chirurgies sur symptômes, 4,7% des chirurgies électives). Toutefois, il est à noter que le pourcentage de MPC kystique n'est

pas significativement différent entre le groupe opéré sur symptômes et le groupe chirurgie élective.

	Chirurgie sur symptômes (50 cas)	Chirurgie élective (192 cases)	P-Value
Age à la 1ère chirurgie (mois)	7.7 (± 4.8)	8.7 (± 4.2)	0,306
Méthode	21 (44.7)	100 (58.5)	0,073
Thoracoscopie	21 (44.7)	47 (27.5)	
Thoracotomie	4 (8.5)	21 (12.3)	
Conversion	1 (2.1)	3 (1.7)	
Données manquantes			
Extension			NC
Infra-lobaire	18 (38.3)	62 (36.3)	
Lobectomie	25 (53.2)	89 (52.0)	
Bi-lobectomie	0	2 (1.2)	
Pneumonectomie	0	2 (1.2)	
Données manquantes	4 (8.5)	16 (9.4)	
Traitement d'un vaisseau systémique			0,77
Non	33 (70.2)	115 (67.2)	
Ligature chirurgicale	14 (29.8)	54 (31.6)	
Embolisation	0	2 (1.2)	
Complications post- opératoires			
Non	33 (70.2)	150 (87.7)	0,004
Oui	14 (29.8)	21 (12.3)	0,494
Fièvre	2 (14.3)	12 (57.1)	0,75
Infection	4 (28.6)	5 (23.8)	
Pneumothorax	10 (71.4)	10 (47.6)	<0,001
Hémorragie	1 (7.1)	1 (4.8)	0,307
Diagnostic Histologique			
CPAM	26 (55.3)	74 (43.3)	0,204
Sequestration	8 (17.0)	50 (29.2)	0,072
Atresie	0	3 (1.7)	0,351
ELC	1 (2.1)	4 (2.3)	0,905
Kyste bronchogénique	5 (10.6)	8 (4.7)	0,144
Autres*	7 (14.9)	26 (15.2)	0,885
Données manquantes	0	6 (3.5)	
Durée du séjour (jours)	11.6 (± 13.3)	3.9 (± 2.9)	<0,001

Tableau 6 Caractéristiques descriptives des enfants opérés, * : les autres diagnostics sont les formes hybrides associant plusieurs types malformatifs (principalement CPAM et séquestration), ou des compte-rendu ne proposant aucune conclusion ferme

Enfin, les complications post-opératoires ne semblaient pas liées à l'extension de la résection pulmonaire, lobaire ou infra-lobaire et ce, quel que soit l'indication chirurgicale (tableau 7).

Chirurgie en raison de Symptômes	Infra-lobaire	Pas de complication	15 (79%)
		Complication	4 (21%)
	Lobectomie	Pas de complication	24 (71%)
		Complication	10 (29%)
Chirurgie Élective	Infra-lobaire	Pas de complication	67 (88%)
		Complication	9 (12%)
	Lobectomie	Pas de complication	103 (87%)
		Complication	16 (13%)

Tableau 7 Complications post-opératoires selon le type de chirurgie

4. Discussion

Sur les 436 inclusions, 316 patients étaient vivants avec des données échographiques complètes en prénatal et disponibles à 24 mois. Cette cohorte dispose donc d'un effectif important et représente la première cohorte prospective nationale permettant la description de l'évolution, après la période néonatale, des enfants atteints de MPC. De plus, le fait que 30% des enfants n'ont pas été opérés représente une opportunité pour mieux connaître le devenir de ces enfants par un suivi prospectif.

La chirurgie reste fréquente en France puisqu'une grande majorité de notre cohorte a été opérée. Les enfants opérés sur symptômes ont présenté, de manière attendue, une symptomatologie plus marquée avec une grande prévalence des symptômes respiratoires tels que toux et bronchiolite et une plus grande incidence des infections de MPC. De même, ces enfants présentaient significativement plus de difficultés alimentaires, témoin du retentissement sur l'état général de la gravité de leur atteinte respiratoire. Il est intéressant de noter que les MPC opérés sur symptômes avaient une CVRmax très significativement supérieure. Ceci suggère que la CVRmax, déjà démontrée comme prédictive de la survenue d'une DRN pourrait également être prédictif des complications cliniques post-natales. Il est prévu de poursuivre les analyses dans ce sens. Les décisions opératoires semblent néanmoins encore hétérogènes et aucun phénotype n'est l'objet d'une décision opératoire consensuelle. Bien que les MPC kystiques soient très majoritairement opérées, en cohérence avec le récent PND (11) notre étude montre que 15% ne le sont pas. La présence d'une mucocele était plus associée à une approche conservatrice. Or la mucocele, aussi appelée bronchocèle, est très associée aux atrésies bronchiques(12), qui, dans leur forme isolée, sont connues pour être peu sévères sur le plan clinique.

Le nombre global d'infection de MPC est très faible, notamment dans le groupe non opéré. Ceci correspond à ce qui était retrouvé dans la cohorte RespiRare où seul 1 patient sur les 79 avait présenté une infection de MPC (2). Ce résultat renforce la notion que l'infection de la MPC ne peut représenter l'argument principal pour justifier d'une chirurgie précoce. Il sera intéressant de surveiller le taux d'infection dans les années préscolaires et scolaires de ces enfants non opérés, car les données issues des séries de découverte post-natales peuvent

suggérer un âge de survenue plus tardif de l'infection, autour de 4 ans (13,14). Nous ne retrouvons aucune corrélation entre phénotype kystique de la MPC et IRB ou infection de MPC, en contradiction avec une notion souvent mise en avant d'une plus grande susceptibilité de ces MPC aux complications infectieuses.

On observe un taux global d'épisode de wheezing de 30% sur les deux premières années de vie, ce qui est légèrement plus que dans la population générale (25% dans la cohorte PARIS (15)) et globalement similaire à la série française du centre de référence RespiRare (2) qui retrouvait un épisode de wheezing chez 30% des enfants atteints de MPC. Cependant, le taux d'hospitalisation pour complication respiratoire était plus élevé (14,9% au total, jusqu'à 42,6% des patients opérés sur symptômes) que dans la cohorte de MPC issue de RespiRare (8%), et quand dans la population générale (1,26 à 1,48% d'hospitalisation pour bronchiolite en France (16), 0,02% d'hospitalisation pour Infection respiratoire basse chez les moins de 4ans en Europe (17)). De même, une étude italienne de 2016 sur 76 enfants opérés de MPC, des épisodes de respiration sifflante récurrents ont été rapportés chez 33,8% à l'âge de 4ans (40% à 7ans)(18). La survenue de bronchiolite était indépendante de la chirurgie mais notre étude ne permettait pas de distinguer l'évolution après chirurgie. Il apparaît néanmoins probable que la chirurgie ne modifie pas le risque de bronchiolite chez ces enfants. La plus grande fréquence, indépendante de la chirurgie, peut suggérer une hyperréactivité bronchique plus fréquente chez les enfants avec MPC. Dans ce contexte, il est également intéressant de constater le lien identifié dans notre étude entre le phénotype kystique et la survenue de bronchiolite chez les enfants non opérés. Si le phénotype kystique correspond bien à un moment spécifique du développement, cela renforcerait l'hypothèse d'une hyperréactivité bronchique par mal-développement des voies aériennes.

Concernant la chirurgie, la méthode (thoracoscopie, thoracotomie, conversion) ne différait pas en fonction de l'indication chirurgicale ; dans un quart des cas, la méthode proposée était une thoracotomie, ce qui reste un chiffre important étant donné les conséquences que cela peut avoir par la suite sur la croissance thoracique. L'âge de la chirurgie semble assez homogène sur le territoire national, avec une moyenne de 8 mois. L'extension ou l'embolisation d'un vaisseau systémique n'avait pas de corrélation avec l'indication. En revanche, les complications post-opératoires étaient plus fréquentes dans le groupe de

chirurgie sur symptômes en raison du risque de pneumothorax post-opératoire ; la fièvre et les infections post-opératoires n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. La durée de séjour était également trois fois plus longue chez les enfants opérés sur symptômes.

Comme recommandé depuis plusieurs années(11), le classement des MPC dans notre cohorte a été réalisé sur le phénotype observé en imagerie, et non sur une histologie présomptive. Le scanner est l'examen de choix pour le caractériser et diagnostiquer les MPC : la corrélation avec les diagnostics histologiques est bonne, même si imparfaite (19). Chez les enfants opérés, environ la moitié avaient un diagnostic final de CPAM, auxquelles il faut ajouter les formes hybrides contenant une partie de CPAM. Ceci confirme l'attitude majoritaire des équipes françaises à opérer ces lésions. Outre leur réputation de plus grande susceptibilité aux infections, non confirmée dans notre étude, leur possible transformation maligne du fait de mutations d'oncogène en leur sein(20) est sûrement un déterminant important de cette attitude. Aucune pathologie maligne n'a été toutefois relevée dans la cohorte. L'analyse systématique de ces mutations sur l'ensemble de la cohorte opérée est en cours, et sera un élément important de la réflexion sur l'exérèse systématique de ces MPC kystiques.

Notre étude comporte certaines limites. Elle n'était tout d'abord pas conçue pour relever précisément si les évènements avaient eu lieu avant ou après l'opération et ne permettait donc pas d'apprécier l'évolution clinique exacte des enfants après chirurgie ou de relier certains de ces évènements à la réalisation de la chirurgie. Il y avait également un certain nombre de données manquantes à 24 mois, notamment sur les données biométriques, réduisant le nombre de patients inclus dans les analyses statistiques. Malgré cela, nos statistiques ont conservé une puissance suffisante.

5. Conclusion

En conclusion, bien que la chirurgie reste majoritairement proposée aux enfants avec MPC, presque un tiers de la cohorte MALFPULM n'est pas opérée à 2 ans. Les complications infectieuses sont rares à cet âge, et apparaissent indépendantes du phénotype malformatif. Les indications chirurgicales restent hétérogènes sur le territoire national, de même que les techniques chirurgicales. L'âge de 2 ans étant probablement trop précoce pour juger du risque infectieux, il sera indispensable de suivre l'évolution de ces enfants à plus long terme.

Bibliographie

1. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg.* févr 2003;12(1):17-37.
2. Delestrain C, Khen-Dunlop N, Hadchouel A, Cros P, Ducoin H, Fayon M, et al. Respiratory Morbidity in Infants Born With a Congenital Lung Malformation. *Pediatrics.* mars 2017;139(3).
3. Cook J, Chitty LS, De Coppi P, Ashworth M, Wallis C. The natural history of prenatally diagnosed congenital cystic lung lesions: long-term follow-up of 119 cases. *Arch Dis Child.* sept 2017;102(9):798-803.
4. Leblanc C, Baron M, Desselas E, Phan MH, Rybak A, Thouvenin G, et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr.* 1 déc 2017;176(12):1559-71.
5. Delacourt C, Hadchouel A, Dunlop NK. Shall all congenital cystic lung malformations be removed? The case in favour. *Paediatric Respiratory Reviews.* 1 sept 2013;14(3):169-70.
6. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* mai 2009;44(5):1027-33.
7. Thompson AJ, Sidebotham EL, Chetcuti PAJ, Crabbe DCG. Prenatally diagnosed congenital lung malformations-A long-term outcome study. *Pediatr Pulmonol.* oct 2018;53(10):1442-6.
8. Casagrande A, Pederiva F. Association between Congenital Lung Malformations and Lung Tumors in Children and Adults: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* nov 2016;11(11):1837-45.
9. Delacourt C, Bertille N, Salomon LJ, Benachi A, Henry E, Massardier J, et al. Prenatal natural history of congenital pulmonary malformations: MALFPULM population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2019;54(3):381-8.
10. Delacourt C, Bertille N, Salomon LJ, Rashenas M, Benachi A, Bonnard A, et al. Predicting the risk of respiratory distress in newborns with congenital pulmonary malformations. *European Respiratory Journal.* 1 janv 2021
11. Malformations pulmonaires congénitales de l'enfant. Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins, Haute Autorité de Santé, 2021.
12. Newman B. Congenital bronchopulmonary foregut malformations : concepts and controversies. *Pediatr Radiol.* août 2006;36(8):773-91.
13. Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, Fujiwara T, Tobayama S, Fukumoto K, et al. Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* oct 2008;24(10):1111-5.
14. Watanabe T, Ohno M, Tahara K, Tomonaga K, Fuchimoto Y, Fujino A, et al. An investigation on clinical differences between congenital pulmonary airway malformation and bronchial atresia. *J Pediatr Surg.* déc 2018;53(12):2390-3.
15. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* août 2012;130(2):389-396.e4.
16. Fauroux B, Hascoët J-M, Jarreau P-H, Magny J-F, Rozé J-C, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One.* 2020;15(3):e0229766.
17. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and

etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ. mai 2008;86(5):408-16.

18. Calzolari F, Braguglia A, Valfrè L, Dotta A, Bagolan P, Morini F. Outcome of infants operated on for congenital pulmonary malformations. *Pediatr Pulmonol.* déc 2016;51(12):1367-72.

19. Mon RA, Johnson KN, Ladino-Torres M, Heider A, Mychaliska GB, Treadwell MC, et al. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2019;104(4):F372-7.

20. Hermelijn SM, Wolf JL, Dorine den Toom T, Wijnen RMH, Rottier RJ, Schnater JM, et al. Early KRAS oncogenic driver mutations in nonmucinous tissue of congenital pulmonary airway malformations as an indicator of potential malignant behavior. *Hum Pathol.* sept 2020;103:95-106.

Titre : Devenir à deux ans des enfants nés avec une malformation pulmonaire congénitale, analyse descriptive de la cohorte MALFPULM

Résumé :

Les malformations pulmonaires congénitales (MPC) sont des maladies rares dont la physiopathologie et l'évolution naturelle restent mal connues.

La cohorte MALFPULM est la première cohorte prospective nationale à décrire l'évolution de 316 enfants, inclus au diagnostic anténatal, jusqu'à l'âge de 2 ans. Notre étude vise à décrire l'évolution à l'âge de 2 ans de cette cohorte afin de mieux déterminer l'influence de facteurs tels que le phénotype, de la taille de la malformation et la chirurgie, sur l'évolution respiratoire.

70% des patients ont été opérés entre l'âge de 1 mois et 2 ans, dont 23% sur symptômes. 85% des lésions d'allure kystique au scanner ont été opérées, dont 80% par chirurgie élective et non sur symptômes.

La prévalence globale des complications infectieuses apparaît rare à cet âge et ne différerait pas significativement entre les patients opérés et non opérés.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une prise en charge conservative, ceux présentant des lésions non kystiques, ou des lésions kystiques de petite taille, et dont la présence d'une mucocèle est signalée à l'imagerie semblent rester peu symptomatiques à 2 ans.

Notre étude permet donc de mieux déterminer le profil des patients qui pourraient bénéficier d'une approche conservative. Cependant, le suivi à plus long terme paraît indispensable afin d'établir des recommandations consensuelles solides, notamment pour juger des complications infectieuses, dont l'âge moyen de survenue est connu pour être plus tardif.

Mots clés : Malformation Pulmonaire Congénitale, Chirurgie, Scanner thoracique, Kyste

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**

Title: Two years' follow up of children born with congenital pulmonary malformation, descriptive analysis of the MALFPULM cohort

Abstract:

Congenital pulmonary malformations are rare diseases whose pathophysiology and natural course remain poorly understood.

The MALFPULM cohort is the first national prospective cohort to describe the evolution of 316 children, included at antenatal diagnosis, up to the age of 2 years. Our study aims to describe the evolution at the age of 2 years of this cohort in order to better determine the influence of factors such as phenotype, size of the malformation and surgery, on respiratory evolution.

70% of patients were operated between the ages of 1 month and 2 years, including 23% for symptoms. 85% of cystic lesions on the CT scan went to surgery, 80% by elective surgery and not on symptoms.

Overall prevalence of infectious complications appears rare at this age and did not differ significantly between operated and non-operated patients.

Among patients who received conservative management, those with non-cystic lesions, or small cystic lesions, and whose presence of a mucocele is reported on imaging, appear to have little symptom at 2 years.

Our study helps to better define the profile of patients who could benefit from a conservative approach. However, longer-term follow-up appears essential in order to establish solid consensual recommendations, specifically to judge infectious complications, which is known to occur later in life.

Keywords : Congenital Pulmonary Malformation, Surgery, CT scan, Cyst

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**