

# MIEUX COMPRENDRE LA DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE POUR MIEUX LA PRÉVENIR

par

C. DELACOURT, A. HADCHOUEL, P.-H. JARREAU

## DÉFINITION

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la principale séquelle respiratoire des grands prématurés et se caractérise par la nécessité d'une supplémentation prolongée en oxygène. La définition de cette pathologie a fait l'objet d'adaptations successives. Les principales modifications ont été justifiées par le fait que les anomalies radiologiques n'apportent pas d'argument pronostic supplémentaire à la seule supplémentation en oxygène et que l'évaluation au terme corrigé de 36 semaines d'aménorrhée (SA) s'avère mieux corrélée au devenir respiratoire à moyen et long terme que celle à 28 jours [1]. La définition de la DBP la plus récente propose un gradient de sévérité, qui est significativement corrélé au devenir respiratoire et neurologique du prématuré (Tableau 1) [1, 2]. Le principal inconvénient de cette définition est une probable variation des critères de supplémentation en oxygène selon les centres de néonatalogie. Une évaluation standardisée des besoins en oxygène a été proposée et validée à 36 SA, diminuant l'hétérogénéité des taux déclarés de DBP selon les centres [3].

## EPIDÉMIOLOGIE

En France, la grande prématurité (terme inférieur ou égal à 32 SA) représente en 2003 environ 1,3 % du total des naissances, soit plus de 10000 enfants par an. La très grande prématurité (terme inférieur à 28 SA) représente 0,4 % des naissances. Les taux moyens de DBP varient d'un pays à l'autre, de 10,5 à 22 % [4, 5]. Cette variation peut être liée à une application hétérogène de la définition, mais aussi à des protocoles de prise en charge différents. Le taux moyen en Ile de France est de 13,8 % [5]. Le taux de DBP est fortement influencé par le degré de prématurité, la fréquence de cette pathologie étant d'autant plus élevée que la prématurité est grande [4].

Si l'on peut espérer une diminution des taux de DBP par l'amélioration des soins apportés aux grands prématurés, il faut toutefois constater que la fréquence de cette pathologie ne diminue plus depuis plusieurs années, voire même augmente [4, 6]. Par ailleurs, les évaluations comparatives entre centres suggèrent que les différences de prise en charge chez les grands prématurés ne sont plus l'élément déterminant de la survenue d'une DBP [7]. Des facteurs de risque génétiques pourraient expliquer cette persistance d'un taux incompressible de DBP malgré l'amélioration constante des soins (voir plus bas) [8, 9].

## DESCRIPTION LÉSIONNELLE

La DBP est une pathologie très dépendante des facteurs environnementaux, et apparaît comme la séquelle finale d'agressions multiples, ante ou postnatales, sur un poumon immature. Les supports thérapeutiques nécessaires à la survie de l'enfant prématuré, oxygénothérapie et ventilation mécanique, constituent – paradoxalement – les principaux facteurs d'agression du grand prématuré. L'amélioration de la prise en charge des grands prématurés a permis une diminution majeure des agressions subies et également la survie de prématurés de plus en plus immatures, amenant parallèlement une modification des lésions observées. Ceci est à l'origine des concepts de DBP « ancienne » et de DPB « nouvelle », cette dernière correspondant aux formes moins sévères observées notamment depuis l'utilisation large du surfactant exogène. Il existe néanmoins de nombreux points communs entre ces deux formes, faisant de la DBP, ancienne ou nouvelle, avant tout une pathologie du développement pulmonaire distal, potentiellement aggravée par une réponse inadaptée aux agressions extérieures (voir plus bas).

Les quelques études autopsiques disponibles permettent d'identifier les points communs à l'ensemble des enfants atteints de DBP sévère, qu'ils aient reçu ou non du surfactant exogène ou bénéficié d'une corticothérapie anténatale (Tableau 2). Depuis l'utilisation généralisée du surfactant et le meilleur contrôle de tous les facteurs d'agression respiratoire, les lésions des voies aériennes sont absentes ou minimales. De même, les lésions de fibrose extensive ne sont plus observées. Par contre, les aspects d'arrêt du développement alvéolaire, nettement présents dès les premières descriptions histologiques, représentent maintenant la lésion quasi-exclusive. Cette hypoalvéolisation est caractérisée par des alvéoles en nombre réduit et anormalement larges, une diminution de la surface alvéolaire, des espaces interalvéolaires épais contenant des vaisseaux diminués en nombre et d'aspect dystrophique. Ces descriptions permettent de décrire la DBP comme la principale pathologie humaine du développement alvéolaire.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les différents éléments cités dans les paragraphes précédents font apparaître au moins trois éléments interagissant entre eux pour déterminer le développement d'une DBP : l'immaturité pulmonaire, les facteurs d'environnement, et les facteurs de l'hôte. Si les facteurs d'environnement sont de mieux en mieux contrôlés, ils ne sont jamais totalement absents, et les modèles animaux montrent que des agressions minimales sont capables d'inhiber la multiplication alvéolaire [10].

### **Naissance prématurée et développement pulmonaire**

La multiplication alvéolaire est un phénomène essentiellement postnatal. En cas de naissance prématurée, le développement pulmonaire est encore à un stade très immature, appelé sacculaire, le rendant particulièrement vulnérable aux différentes agressions [11]. Cette immaturité est une condition nécessaire pour la survenue d'une DBP, mais non suffisante, seule une minorité de grands prématurés évoluant vers une DBP. La connaissance des mécanismes contrôlant le développement pulmonaire distal est une étape essentielle à la compréhension physiopathologique de la DBP, et à l'émergence de nouvelles voies thérapeutiques. Cette connaissance a beaucoup progressé ces dernières années, bien qu'une vision intégrée des différents mécanismes identifiés manque encore. Surtout, plusieurs travaux chez l'animal témoignent du potentiel thérapeutique apporté par ces nouvelles connaissances, avec la prévention expérimentale d'anomalies de l'alvéolisation par l'inhibition ou la surexpression de facteurs clés du développement.

### *Matrice extra-cellulaire et DBP*

La période d'alvéolisation est caractérisée par la construction de nouvelles parois interalvéolaires, nommées septas secondaires, qui subdivisent les saccules initiales, ainsi que par l'amincissement des parois existantes. Le contrôle du renouvellement matriciel harmonieux, nécessaire à ces phénomènes, est exercé par deux grands groupes de molécules : les facteurs régulant l'élastogénèse et la famille des métalloprotéinases. Un dépôt d'élastine est un préalable à l'irruption des septas secondaires. La qualité de l'élastogénèse est dépendante de plusieurs étapes clés : migration vers les espaces pulmonaires distaux des myofibroblastes, responsables de la synthèse d'élastine ; contrôle de la synthèse d'élastine par les myofibroblastes, une fois migrés ; agencement des fibres d'élastine avec les fibres de collagène. Les principaux facteurs impliqués dans ces différentes étapes sont le PDGF-A, le facteur de transcription Hoxa5, l'acide rétinolique, le FGF-18 et la lysyl-oxydase [11]. Les nombreux modèles animaux d'arrêt de l'alvéolisation sont caractérisés par des anomalies de l'élastogénèse, quel que soit le mode d'agression pulmonaire. La DBP est également caractérisée par des anomalies importantes du tissu élastique pulmonaire, notamment des fibres dystrophiques et mal disposées [11, 12]. Une réponse pro-fibrosante peut aussi être observée, avec accumulation excessive de myofibroblastes et synthèse exagérée d'élastine, à des localisations non appropriées, directement corrélée à la durée de la ventilation et de l'oxygénothérapie [13]. Le réseau de collagène joue également un rôle majeur dans la mise en place du poumon distal [14]. La qualité de ce réseau est contrôlée par les métalloprotéinases (MMPs), responsables de l'intense activité protéolytique mesurée dans le poumon néonatal [11]. Deux protéases de cette famille jouent un rôle particulièrement crucial dans le développement pulmonaire : la MMP-2 et la MMP-14. Chez le prématuré humain, une faible activité MMP-2 a été associée à un plus grand risque d'évolution vers la DBP [15, 16]. Plus récemment, le rôle de la MMP-16 a été démontré à la fois dans l'activation de la MMP-2 et dans le développement pulmonaire [17]. D'autres systèmes que les MMPs participent au contrôle du renouvellement matriciel et influencent le développement alvéolaire. C'est en particulier le cas du TGF $\beta$ , dont la concentration extracellulaire et l'activité des différentes isoformes sont essentielles au développement alvéolaire normal. L'administration d'anticorps neutralisant le TGF $\beta$ , prévient les troubles de l'alvéolisation chez la souris nouveau-né soumise à l'hyperoxie [18].

### *Maturation microvasculaire et DBP*

Le développement du poumon distal s'accompagne d'une extension importante du lit capillaire et d'une maturation de ce lit capillaire, avec fusion du double réseau capillaire initial en un réseau unique [11]. Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'angiogénèse au cours du développement pulmonaire distal. Son inhibition entraîne non seulement une diminution de la densité vasculaire mais également une diminution du nombre d'alvéoles et un élargissement des espaces aériens, témoignant des interactions étroites entre angiogénèse et multiplication alvéolaire. Au cours de la DBP, l'expression du VEGF est diminuée, et la densité capillaire est réduite [19]. Expérimentalement, l'administration thérapeutique de VEGF prévient les anomalies du développement alvéolaire chez le rat nouveau-né exposé à l'hyperoxie [20].

### *Capacités de réparation pulmonaire après agression*

Si les facteurs d'agression sont susceptibles d'altérer par eux-mêmes le développement pulmonaire normal, les lésions observées peuvent être facilitées par des capacités de défense et de réparation pulmonaires très immatures chez le prématuré. Un facteur très important de la réparation pulmonaire est le FGF-7, qui est également impliqué dans la maturation des pneumocytes II et la synthèse de surfactant. Il a été montré chez le prématuré que des

concentrations élevées de FGF-7 étaient associées à un meilleur pronostic respiratoire [21]. Chez l'animal nouveau-né, l'apport exogène de FGF-7 diminue les lésions aiguës et la réponse inflammatoire liées à l'agression, mais ne prévient pas les troubles de l'alvéolisation [22]. Il semble donc bien que ce soient les interactions directes entre environnement et mécanismes du développement qui constituent le mécanisme princeps de la DBP.

### Facteurs d'environnement

Des facteurs d'environnement multiples sont susceptibles d'influencer le risque d'évolution vers une DBP, à âge gestationnel identique.

Certains de ces facteurs sont constamment reconnus comme capables d'augmenter le risque d'évolution vers une DBP [16] :

- la durée d'exposition postnatale à l'oxygène
- la durée de ventilation mécanique
- la persistance d'un canal artériel ouvert
- la survenue d'un sepsis postnatal
- la nécessité de remplissages vasculaires répétés

L'administration précoce de surfactant exogène a par contre un effet protecteur démontré [16].

L'effet délétère des facteurs cités est probablement en grande partie médié par le développement d'une réponse inflammatoire au niveau des voies aériennes ou du poumon distal. L'efficacité clinique démontrée des corticoïdes administrés après la naissance, témoigne à l'évidence qu'une intervention thérapeutique sur l'inflammation des voies aériennes reste une voie de recherche opportune, les corticoïdes eux-mêmes exposant à des conséquences cérébrales graves, entravant leur utilisation routinière [16].

La DBP est associée à une réponse inflammatoire des voies aériennes [23]. Expérimentalement, l'induction d'une réponse inflammatoire pulmonaire chez l'animal nouveau-né est associée à des troubles du développement alvéolaire [24]. La surexpression de gènes pro-inflammatoires, comme TGF, ou IL-1, pendant la période sacculaire induit une hypoplasie alvéolaire [25]. Ces médiateurs peuvent avoir directement ou indirectement des effets délétères sur les tissus pulmonaires, induisant la sécrétion de protéases et de radicaux superoxydes, entraînant l'augmentation de la perméabilité des capillaires alvéolaires, le dépôt de fibrine, la diminution de la vascularisation, le remodelage de la matrice extracellulaire avec épaississement des septa et fibrose.

Actuellement, le stimulus inflammatoire prédominant chez les prématurés est probablement anténatal et correspond à l'exposition *in utero* de ces enfants à une chorioamniotite (inflammation du placenta et des membranes fœtales). Toutefois, l'impact d'une chorioamniotite sur le risque de DBP reste ambigu. Initialement retenue comme facteur augmentant le risque de DBP, son rôle pathogénique a été récemment remis en cause [26]. Les modèles animaux induisant une inflammation anténatale massive sont associés à des anomalies vasculaires et alvéolaires chez l'animal nouveau-né, superposables à celles observées dans la DBP [27]. Toutefois, et paradoxalement, l'inflammation anténatale, même modérée, est également capable d'induire une accélération de la maturation pulmonaire [28]. Les effets de l'inflammation anténatale, bénéfiques ou délétères, pourraient en fait dépendre des interactions avec les agressions immédiatement postnatales [28], ce qui expliquerait au moins en partie les différences observées dans les études épidémiologiques.

### Facteurs liés à l'hôte

L'absence de diminution de l'incidence de la DBP malgré l'amélioration des soins est potentiellement liée à la présence de facteurs d'hôte incontournables. Le sexe masculin a été associé à un risque majoré de DBP [1]. La qualité de la croissance *in utero* joue aussi un rôle important, les enfants hypotrophes ayant un risque majoré de DBP [16, 29].

Plus récemment, des facteurs de susceptibilité génétiques ont été fortement suggérés par la comparaison des concordances pour la DBP au sein de paires de jumeaux monozygotes et de paires dizygotes. Après ajustement pour les variables de confusion, l'héritabilité pour la DBP, qui intègre les facteurs génétiques et d'éventuels facteurs environnementaux non pris en compte dans l'analyse, a ainsi été estimée de 53 % à 82 % [8, 9]. De nombreux gènes candidats pourraient être impliqués dans le risque de DBP, car intervenant dans la régulation du développement alvéolaire, la réponse inflammatoire, les défenses anti-oxydantes, les processus de réparation cellulaire après agression, ou encore les défenses anti-infectieuses. Les études disponibles sont peu nombreuses et souvent limitées à un nombre réduit de patients. Une association a été proposée avec des polymorphismes des gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la glutathion-S-transférase, de la protéine A du surfactant, de la protéine B du surfactant, du TNF-alpha et du VEGF [16, 30]. Parmi les gènes impliqués dans le développement du poumon distal, seul des polymorphismes du gène MMP16 ont été associés à la DBP [17]. Ces polymorphismes ont également été associés à l'expression de MMP16 dans le poumon et au degré d'activation de MMP2 dans les voies aériennes [17].

Il apparaît donc certain que des facteurs génétiques influencent fortement le devenir respiratoire du prématuré. Le développement du poumon distal chez l'enfant prématuré serait ainsi dépendant d'interactions complexes entre l'environnement au sens large (*in* ou *ex utero*) et des gènes de susceptibilité, capables de moduler l'adaptation de l'enfant en développement à des conditions pathologiques. L'identification de ces facteurs est un défi important des prochaines années.

C. Delacourt<sup>1,2</sup>, A. Hadchouel<sup>2</sup>, P. Jarreau<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service de Pneumologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants Malades, Paris

<sup>2</sup> Institut Mondor de Recherche Biomédicale, INSERM U955, Créteil

<sup>3</sup> Service de Réanimation Néonatale, Port-Royal, Paris

### RÉFÉRENCES

1. Ehrenkranz RA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
2. Jobe AH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
3. Walsh MC, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
4. Fanaroff AA, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
5. Zeitlin J, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008;121:e936-44.
6. Zeitlin J, et al. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;
7. Akram Khan M, et al. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2006;26:428-35.
8. Bhandari V, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
9. Lavoie PM, et al. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of

- the national institutes of health. *Pediatrics* 2008;122:479-85.
10. Waszak P, et al. Effect of intratracheal adenoviral vector administration on lung development in newborn rats. *Hum Gene Ther* 2002;13:1873-85.
  11. Bourbon J, et al. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005;57:38R-46R.
  12. Margraf LR, et al. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:391-400.
  13. Thibeault DW, et al. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;106:1452-9.
  14. Thibeault DW, et al. Collagen scaffolding during development and its deformation with chronic lung disease. *Pediatrics* 2003;111:766-76.
  15. Danan C, et al. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Biol)* 2002;283:L1086-93.
  16. Delacourt C, et al. Dysplasie bronchopulmonaire. In : *Pneumologie Pédiatrique, Médecine-Sciences Flammarion* 2009;
  17. Hadchouel A, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS ONE* 2008;3:e3188.
  18. Nakanishi H, et al. TGF-beta-neutralizing antibodies improve pulmonary alveologenesis and vasculogenesis in the injured newborn lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L151-61.
  19. Bhatt AJ, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1971-80.
  20. Thebaud B, et al. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation* 2005;112:2477-86.
  21. Danan C, et al. High levels of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1384-87.
  22. Franco-Montoya M, et al. Pulmonary effects of keratinocyte growth factor in newborn rats exposed to hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; soumis:
  23. Speer CP. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S241-4.
  24. Franco ML, et al. Lipopolysaccharide-induced lung injury in neonatal rats: changes in gelatinase activities and consequences on lung growth. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 2002;282:L491-L500.
  25. Gaudie J, et al. Transfer of the active form of transforming growth factor-beta 1 gene to newborn rat lung induces changes consistent with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 2003;163:2575-84.
  26. Richardson BS, et al. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-65.
  27. Gras-Le Guen C, et al. Antenatal infection in the rabbit impairs post-natal growth and lung alveolarisation. *Eur Respir J* 2008;32:1520-8.
  28. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 1:S21-7.
  29. Lal MK, et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7.
  30. Bhandari V, et al. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:185-91.

TABLEAU 1. DEFINITION DE LA DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE [2]

AGE GESTATIONNEL	< 32 SA	≥ 32 SA
Période d'évaluation finale	Terme corrigé de 36 SA (ou retour au domicile, < 36 SA)	56 j d'âge postnatal (ou retour au domicile, si < 56 j)
	Supplémentation en O <sub>2</sub> pendant 28 j associée aux besoins suivants à l'évaluation finale :	
DBP légère	air ambiant	
DBP modérée	Supplémentation O <sub>2</sub> nécessaire, avec FiO <sub>2</sub> < 30 %	
DBP sévère	Supplémentation O <sub>2</sub> nécessaire, avec FiO <sub>2</sub> ≥ 30 % et/ou ventilation en pression positive	

TABLEAU 2. LESIONS HISTOLOGIQUES DECRITES CHEZ LE NOURRISSON  
 AVEC DBP ET MODIFICATIONS LESIONNELLE INDUITES  
 PAR L'AMELIORATION DES SOINS [16]

	Lésions décrites chez les enfants avec DBP dans la période pré-surfactant	Lésions décrites chez les enfants avec DBP dans la période post-surfactant
<b>Aspect macroscopique</b>	Petit volume pulmonaire  Alternances arélectasie/hyperinflation	Pas de mesure de volume disponible
<b>Grosses voies aériennes</b>	Augmentation des glandes sous-muqueuses  Epaississement du muscle lisse  Métaplasie épithéliale  Infiltrats de cellules inflammatoires	Altérations épithéliales minimales
<b>Petites voies aériennes</b>	Métaplasies épithéliales  Infiltrats de cellules inflammatoires  Epaississement du muscle lisse  Diminution inconstante du diamètre bron- chique	Aspect normal
<b>Alvéoles</b>	Alvéoles plus larges et moins nombreuses  Diminution de la surface alvéolaire  Parois inter-alvéolaires épaisses  Lésions constantes de fibrose interstitielle  Epithelium cuboïdal indifférencié	Alvéoles plus larges et moins nombreuses  Parois inter-alvéolaires épaisses  Lésions inconstantes et minimales de fibrose interstitielle
<b>Vascularisation</b>	Lésions hypertensives	Capillaires rares et dystrophiques