



pangénomique démontrent le potentiel de ce type de stratégie pour identifier des gènes associés à la DBP, qui n'auraient pas été sélectionnées dans une approche candidate, mais qui ont un impact important sur le phénotype et sont fortement exprimés dans le poumon néonatal. À terme, l'identification de marqueurs génétiques fortement associés à la survenue d'une DBP doit permettre non seulement de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie, mais également de dégager de nouvelles pistes thérapeutiques. L'identification d'une voie de signalisation participant au risque de DBP peut faire envisager des thérapeutiques ciblant cette voie. Plus finement, l'identification de SNP, suivie de la mise en évidence de leur fonction sur l'expression du gène, peut permettre d'espérer une modulation thérapeutique directe de l'expression de ces mêmes gènes. ♦

Bronchopulmonary dysplasia and genetics

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Zeitlin J, Ancel PY, Delmas D, 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* 2010 ; 95 : F188-93.
2. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 ; 30 : 185-91.
3. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 1996 ; 20 : 206-9.
4. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1901-6.
5. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008 ; 122 : 479-85.
6. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 1353-60.
7. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 1164-70.
8. Hadchouel A, Decobert F, Franco-Montoya ML, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3188.
9. Nakada M, Miyamori H, Yamashita J, Sato H. Testican 2 abrogates inhibition of membrane-type matrix metalloproteinases by other testican family proteins. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 3364-9.
10. Atkinson JJ, Holmbeck K, Yamada S, et al. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase is required for normal alveolar development. *Dev Dyn* 2005 ; 232 : 1079-90.
11. Boucherat O, Bourbon JR, Barlier-Mur AM, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and inhibitors in developing rat lung mesenchymal and epithelial cells. *Pediatr Res* 2007 ; 62 : 20-5.
12. Oblander SA, Zhou Z, Galvez BG, et al. Distinctive functions of membrane type 1 matrix-metalloprotease (MT1-MMP or MMP-14) in lung and submandibular gland development are independent of its role in pro-MMP-2 activation. *Dev Biol* 2005 ; 277 : 255-69.
13. Zana-Taïeb E, Jarreau P. Retard de croissance intra-utérin et dysplasie broncho-pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 826-8.
14. Lopez E, Jarreau PH. Inflammation et dysplasie bronchopulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 823-5.

NOUVELLE

Inflammation et dysplasie bronchopulmonaire

Emmanuel Lopez, Pierre-Henri Jarreau

Service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, Hôpital Cochin, 53, avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France ; Inserm U767, Fondation PremUP, Paris, France.

emmanuel.lopez@cch.aphp.fr

► La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la conséquence d'agressions pulmonaires multiples sur un poumon en développement [1, 2] (→).

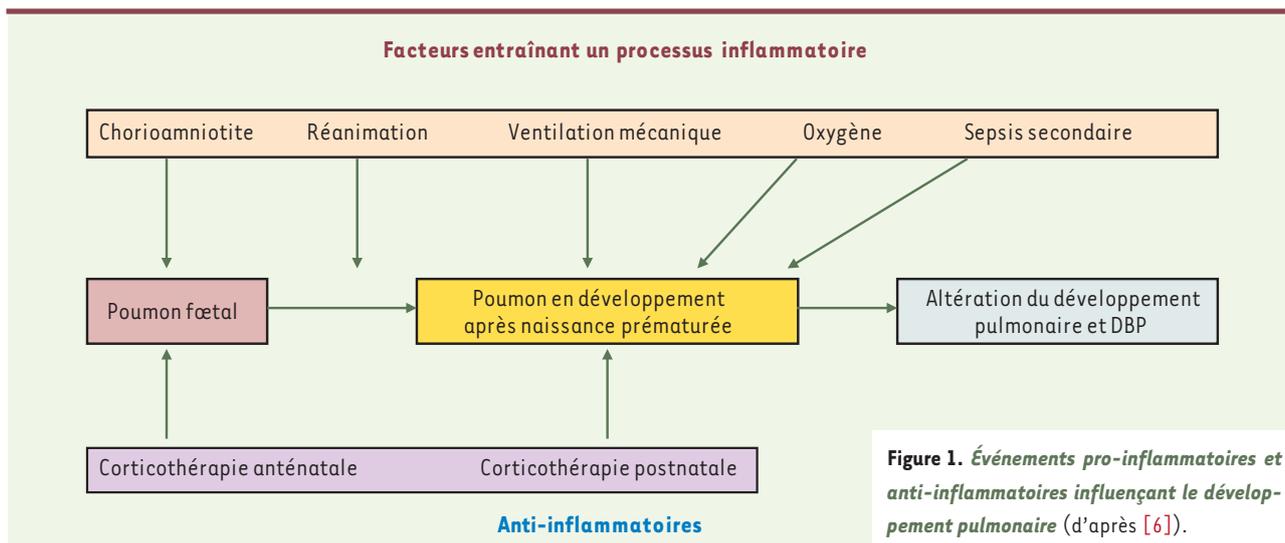
La présence d'une réponse inflammatoire dans les voies aériennes est constante au cours de la DBP et apparaît comme une voie finale commune aux différents facteurs de risque [3-6]. En anténatal, une chorioamniotite (CA) - qui est une inflammation du placenta et des membranes généralement due à

une infection et fréquemment en cause dans les naissances prématurées - puis, en postnatal, la toxicité de l'oxygène, la ventilation mécanique et l'infection, entraînent une réponse inflammatoire pulmonaire responsable d'une inhibition de l'alvéolisation et de l'angiogenèse dans le poumon immature du nouveau-né prématuré (Figure 1).

Effets de l'inflammation anténatale sur le développement pulmonaire

De nombreuses études ont recherché une association entre chorioamniotite et DBP, mais les résultats sont contradictoires.

Des modèles animaux de chorioamniotite ont permis d'étudier les effets d'une inflammation anténatale sur le poumon fœtal. L'injection intraamniotique de lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli* chez la brebis gestante entraîne un afflux de cellules inflammatoires et une production de cytokines pro-inflammatoires dans le chorion et le liquide amniotique, caractérisant la chorioamniotite. Cette réponse inflammatoire est également présente dans le poumon fœtal ; elle y est associée à une diminution de la septation alvéolaire (qui aboutit à la production de nouvelles alvéoles) et de



la microvascularisation pulmonaire qui est intimement liée à l'alvéolisation [6]. De manière apparemment paradoxale, il existe une accélération de la maturation pulmonaire précoce indiquée par une augmentation de la sécrétion du surfactant pulmonaire [7]. On retrouve ce double effet de la chorioamniotite chez la souris gestante : l'injection intraamniotique de LPS induit une activation des macrophages alvéolaires qui inhibent le développement pulmonaire fœtal [8], mais il existe une accélération de la maturation des pneumocytes de type II [9]. Ainsi, dans ces modèles animaux, une chorioamniotite accélère la maturation des pneumocytes II, favorisant l'adaptation à la vie aérienne, mais a pour conséquences de compromettre l'alvéolisation ultérieure.

Chez le nouveau-né prématuré humain, une méta-analyse récente [10] regroupant 59 études et 15 295 patients a étudié l'association entre chorioamniotite et DBP. Chorioamniotite et DBP étaient significativement associées, mais avec une hétérogénéité substantielle qu'expliquent : (1) les différences de définition clinique ou histologique de la chorioamniotite dans les études utilisées pour la méta-analyse ; (2) l'influence de l'âge gestationnel et du poids de naissance, les enfants exposés à une chorioamniotite étant d'âge gestation-

nel plus faible et de plus petit poids. Après ajustement sur ces facteurs, l'OR (*odds ratio*) était de 1,58 [95 % IC 1,11 à 2,24].

Effets de l'inflammation postnatale sur le développement pulmonaire

En période postnatale, plusieurs facteurs contribuent à la genèse d'une inflammation du poumon du prématuré, en particulier : la ventilation, l'oxygène et l'infection. Dans les modèles expérimentaux, chacun de ces facteurs est susceptible de créer localement une inflammation et de compromettre l'alvéolisation. Chez le nouveau-né prématuré humain ces facteurs sont constamment présents.

Chez l'agneau prématuré, la ventilation mécanique induit le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires et l'augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL[interleukine]-1 β , IL-6 et IL-8), malgré une optimisation de la prise en charge respiratoire visant à limiter l'agression pulmonaire [11]. En cas d'exposition à une chorioamniotite, le poumon du nouveau-né humain est déjà le siège d'une réponse inflammatoire, qui est amplifiée par la ventilation mécanique. Il en résulte une production accrue de cytokines pro-inflammatoires qui sont libérées dans la circulation

systémique. Enfin, l'analyse des aspirations trachéales d'enfants prématurés ventilés révèle une augmentation des leucocytes, de cytokines pro-inflammatoires (TNF [*tumour necrosis factor*]- α , IL-1 et IL-6), de leucotriènes et d'autres médiateurs de l'inflammation [5], et les enfants dont les aspirations trachéales présentent des indicateurs d'inflammation élevés évoluent vers une DBP.

L'hyperoxie constitue également un stimulus pro-inflammatoire (afflux de polynucléaires neutrophiles dans les alvéoles pulmonaires) et est responsable d'un arrêt du développement alvéolaire chez l'homme et dans des modèles animaux [12, 13].

Le rôle délétère direct de l'infection sur le développement alvéolaire a été démontré expérimentalement. Chez le raton nouveau-né, l'administration intratrachéale de LPS induit l'afflux intra-alvéolaire de cellules inflammatoires et une diminution significative du volume pulmonaire et de la surface alvéolaire [14]. La colonisation pulmonaire par des germes faiblement pathogènes comme *Ureaplasma urealyticum*, dont le rôle dans le déclenchement d'une prématurité est probablement important, peut également perturber le développement pulmonaire. Cependant, le rôle potentiel de ce germe dans le développement d'une DBP est encore



discuté [15]. La colonisation par *U. urealyticum* est associée à une DBP dans certaines espèces animales mais pas dans d'autres. Chez l'homme, une méta-analyse de 23 études incluant 751 enfants a montré une association significative entre une colonisation par *U. urealyticum* et une DBP [16]. Cependant, les études incluses dans cette méta-analyse étaient très hétérogènes et les résultats les plus significatifs étaient obtenus avec les plus petits effectifs. De plus, aucune étude n'a pu prouver qu'un traitement post-natal visant à éliminer *U. urealyticum* permettait de prévenir l'évolution vers une DBP.

Conclusion

Le rôle central de l'inflammation dans le développement d'une DBP est actuellement bien prouvé expérimentalement et cliniquement. Le clinicien possède peu d'armes thérapeutiques anti-inflammatoires dans la prévention de la DBP. En effet, les corticoïdes postnataux sont très efficaces sur l'inflammation pulmonaire mais présentent des effets délétères sur le développement neurologique limitant leur utilisation en pratique clinique [17]. Les modèles expé-

riementaux, qui permettent une meilleure compréhension des cascades inflammatoires du poumon en développement soumis à une agression, devraient permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer la prise en charge de la DBP et de sa composante inflammatoire. ♦

Inflammation and bronchopulmonary dysplasia

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Hadchouel A, Delacourt C. Dysplasie bronchopulmonaire et génétique. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 821-3.
2. Zana-Taïeb E, Jarreau PH. Retard de croissance intra-utérin et dysplasie broncho-pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 826-8.
3. Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011.
4. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 2011 ; 128 : 111-26.
5. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ; 11 : 354-62.
6. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 ; 91 : F132-5.
7. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1656-61.
8. Blackwell TS, Hipps AN, Yamamoto Y, et al. NF-kappaB signaling in fetal lung macrophages disrupts airway morphogenesis. *J Immunol* 2011 ; 187 : 2740-7.
9. Prince LS, Okoh VO, Moninger TO, Matalon S. Lipopolysaccharide increases alveolar type II cell number in fetal mouse lungs through Toll-like receptor 4 and NF-kappaB. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 287 : L999-1006.
10. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 ; 97 : F8-F17.
11. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 494-8.
12. Lopez E, Boucherat O, Franco-Montoya ML, et al. Nitric oxide donor restores lung growth factor and receptor expression in hyperoxia-exposed rat pups. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006 ; 34 : 738-45.
13. Méhats C, Franco-Montoya ML, Boucherat O, et al. Effects of phosphodiesterase 4 inhibition on alveolarization and hyperoxia toxicity in newborn rats. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3445.
14. Franco ML, Waszak P, Banalec G, et al. LPS-induced lung injury in neonatal rats: changes in gelatinase activities and consequences on lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002 ; 282 : L491-500.
15. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in diseases of prematurity. *Clin Perinatol* 2010 ; 37 : 393-409.
16. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 1033-9.
17. Baud O, Gressens P. Voie de signalisation Sonic Hedgehog et impact des glucocorticoïdes sur le cerveau en développement. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 713-8.

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ



La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.

- Information et sensibilisation de la société civile,
- Recherche interdisciplinaire sur de grands projets prioritaires,
- Soins et formation des professionnels en périnatalité.

Reconnue d'utilité publique, la Fondation a été créée il y a cinq ans à l'initiative des Ministères de la Recherche et de la Santé.

Ses membres fondateurs en 2013 sont l'AP-HP, le CHI de Créteil, l'Inserm, l'IRD et les universités Paris Descartes, Paris Diderot, Pierre et Marie Curie et Paris Sud.

La Fondation regroupe un pôle de soins prenant en charge chaque année plus de 20.000 naissances (les Maternités et Services de néonatalogie des hôpitaux Robert Debré, Antoine Bécère/Clamart, Armand Trousseau et Kremlin Bicêtre, du Centre Hospitalier Cochin Port-Royal et du Centre hospitalier intercommunal de Créteil) - et un pôle interdisciplinaire de 220 chercheurs coopérant sur la mère et l'enfant.

Grâce à son statut juridique particulier, cette structure d'utilité publique représente une passerelle entre le secteur public et le secteur privé et permet d'initier de grands projets de recherche interdisciplinaires sur la prématurité et le Retard de Croissance Intra Utérin notamment.

