

NOUVELLE

Dysplasie bronchopulmonaire et génétique

Alice Hadchouel, Christophe Delacourt

Service de pneumologie pédiatrique,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
149-161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France ;
Inserm U955, Créteil, France ; Fondation PremUP,
Paris, France.
alice.hadchouel-duverge@nck.aphp.fr



Héritabilité de la dysplasie bronchopulmonaire

Avec les progrès considérables de la réanimation néonatale et le contrôle optimal des différents facteurs de risque identifiés, l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP)¹ a dans un premier temps diminué pour atteindre un plateau, puis à nouveau augmenter depuis quelques années [1]. Pour expliquer cette stagnation épidémiologique, les études de concordance entre jumeaux confortent l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à la DBP et suggèrent qu'il s'agit d'une maladie complexe, multifactorielle, résultant d'une combinaison de facteurs génétiques et d'effets environnementaux [2]. 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. R.A. Parker *et al.* ont ainsi montré que le développement d'une DBP chez un jumeau était un facteur de risque très significatif de DBP chez l'autre jumeau, indépendamment de l'ordre de naissance et des autres facteurs confondants (OR ajusté : 12,3 ; $p < 0,001$) [3]. Plus récemment, l'héritabilité a été estimée en comparant les concordances pour la DBP chez des paires de jumeaux monozygotes, partageant 100 % de leur génome, et des paires dizygotes, partageant en moyenne 50 % de leur génome. V. Bhandari *et al.* ont ainsi étudié 63 paires de jumeaux

monozygotes et 189 paires de jumeaux dizygotes et ont pu estimer l'héritabilité de la DBP à 53 % après ajustement pour les variables de confusion [4]. Plus récemment, P.M. Lavoie *et al.* ont également calculé que l'héritabilité de la DBP dans une population de 318 jumeaux prématurés (70 paires monozygotes et 89 paires dizygotes) était de 82 % [5]. Les différences de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes pour la survenue d'une DBP sont observées lorsque l'on adopte pour définir la DBP le critère de persistance d'une oxygénothérapie à 36 SA, mais disparaissent lorsque l'on inclut les DBP légères, c'est-à-dire les enfants que l'on peut sevrer des besoins supplémentaires en oxygène entre le 28^e jour et 36 SA [5]. Le phénotype clinique à J28 ne serait donc que le reflet des agressions environnementales, alors que la persistance de l'oxygénodépendance à 36 SA dépendrait d'interactions gènes-environnement. De fait, une évaluation faite à 36 SA est bien mieux corrélée au devenir respiratoire à moyen et long terme que si elle est faite à 28 jours [6].

Recherche de gènes de susceptibilité

De nombreux gènes candidats pourraient être impliqués dans le risque de DBP, car ils interviennent 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 [13, 14] (→).

Plusieurs approches « gènes candidats » ont déjà été réalisées. Cependant, les études disponibles sont souvent limitées à un nombre réduit de patients et les résultats n'ont, pour la plupart, pas été reproduits dans d'autres cohortes. Les résultats de ces études « gènes candidats » sont résumés dans le *Tableau 1*. Il est peu probable que les études basées sur l'analyse d'un seul gène puissent réellement contribuer à l'identification des variants exerçant l'influence la plus significative. Les études d'association pangénomiques, qui utilisent des centaines de milliers de polymorphismes mononucléotidiques, augmentent considérablement notre capacité à identifier les influences génétiques de maladies complexes, multifactorielles. Une première étude de ce type a été conduite dans une population de 418 nouveau-nés prématurés issus de trois centres de réanimation néonatale d'Île-de-France [7]. Ce travail a permis d'identifier le gène codant pour le protéoglycane de la matrice extracellulaire SPOCK2 (*sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan*) comme un gène de susceptibilité très prometteur, bien que son rôle dans le développement du poumon n'ait pas encore été étudié [7]. Ce gène a été identifié par criblage pangénomique de deux populations ethniques différentes et le polymorphisme le plus significativement associé à la DBP a été validé par génotypage individuel dans deux populations différentes indépendantes, l'une française, issue des 3 centres participants, et l'autre finlandaise, avec des *odds ratios* > 2,5. De plus, l'expression du gène SPOCK2 augmente

(→) Voir les Nouvelles de E. Lopez et P.H. Jarreau, et de E. Zana-Taïeb et P.H. Jarreau, pages 823 et 826 de ce numéro

¹ Pour définition, voir Encadré, page 827 de ce numéro.

Gène	Polymorphisme	n	Susceptibilité à la DBP
TNF α	- 238 G/A	100	Allèle A protecteur
		105	Aucune
	- 308 G/A	100	Aucune
		178	Aucune
		105	Aucune
- 857 C/T, -863 C/A, -1031 T/C	R52C	105	Aucune
		75	Hétérozygote RC à risque
		284	Aucune
		284	GD et DD à risque
IL4	Intron 3, promoteur	284	Aucune
		99	Aucune
		99	Aucune
IL10	- 1082 G/A	224	Aucune
IL12	p40 promoteur CTCTAA/GC	294	Aucune
IL18	Plusieurs SNP étudiés	153	Aucune
MCP1	- 2518 A/G	346	Aucune
TGF β	915 G/T	178	Aucune
		181	Aucune
		192	Aucune
IFN γ	874 T/A	153	Allèle T protecteur
MIF	- 173 G/C	103	Allèle C protecteur
SP-B	Plusieurs SNP intron 4	140	Aucune
		245	Allèle Δ à risque
		71	Allèle C à risque
		71	A risque
SP-A1	6A6	46	A risque
Dystroglycan	N494H	33	Homozygote HH à risque
L-selectin	Pro213Ser	125	Allèle Ser à risque
VEGF	- 460 T/C	181	Allèle T à risque
		405 G/C	Aucune
ACE	Insertion (I) / délétion (D) 287 bp alu repeat intron 16	245	Aucune
		111	Allèle D à risque
		192	Aucune
ATR	1166 A/C	1209	Aucune
		1168	Aucune
		133	Isoforme Ile à risque
GST	Val105Ile	133	Isoforme Ile à risque
mEPHx	Tyr113His		Aucune
IGF-1	Nombre de « CA repeats » dans le promoteur	181	Aucune
IGF-1R	3174 G/A	132	Aucune
MTHFR	677 C/T	181	Aucune
Factor VII	323 del/ins	1179	Allèle ins protecteur
		192	Aucune
Factor XIII	Val34Leu	1179	Aucune
		192	Aucune
HLA	Antigène A2	77	Augmentation du risque de DBP
Urokinase	3'UTR C/T	204	Aucune
TAP1	DpnII	224	Aucune

Tableau 1. Études d'association gènes candidats dans la DBP. VEGF : vascular endothelial growth factor ; ACE : angiotensin converting enzyme ; ATR : angiotensin receptor ; GST : glutathione S-transferase ; mEPHx : microsomal epoxyde hydrolase ; IGF-1 : insulin growth factor 1 ; IGF-1R : insulin growth factor 1 receptor ; MTHFR : 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase ; HLA : human leukocyte antigen ; TAP1 : transporter associated with antigen processing ; TNF α : tumor necrosis factor alpha ; MBL2 : mannose binding lectin 2 ; IL : interleukin ; MCP1 : monocyte chemoattractant protein 1 ; TGF β : transforming growth factor beta ; IFN γ : interferon gamma ; MIF : migration inhibitory factor ; SP-B : surfactant protein B ; SP-A1 : surfactant protein A1.

considérablement au cours du développement alvéolaire chez le rat, suggérant son rôle au cours de l'alvéolisation [7]. Un autre gène prometteur a été identifié dans une des deux populations ethniques initiales, il s'agit du gène *MMP16* (matrix metalloproteases) [8], qui d'une part intervient dans une voie de signalisation commune à la famille des gènes *SPOCK* [9], et d'autre part est très similaire à *MMP14* dans sa structure et sa fonction, cette dernière jouant un rôle clé dans l'activation de *MMP2* et dans le développement alvéolaire [10-12].

Conclusion

L'existence d'une prédisposition génétique à la DBP a été clairement établie par les études de concordance entre jumeaux. Cependant, comme dans toute pathologie multifactorielle, l'intervention des facteurs génétiques est complexe et la pathogénie de la maladie résulte d'interactions entre ces facteurs génétiques et les facteurs environnementaux. Les études « gènes candidats » publiées au cours de ces dernières années ont mis en évidence un certain nombre de molécules, mais dont les associations avec la DBP n'ont pas pu être confirmées dans de plus larges cohortes. Les résultats obtenus à l'issue de la première étude



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