

Actualisation des connaissances sur les malformations broncho-pulmonaires : du fœtus à l'adulte, les interrogations qui persistent.

Le point de vue du pneumologue pédiatre

C Delacourt (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris)

1. Anomalies du développement pulmonaire : comment expliquer la pathogénie des MBP ?

Les malformations pulmonaires congénitales (MPC) regroupent classiquement les malformations adénomatoïdes kystiques pulmonaires (MAKP), les séquestrations extra et intra-lobaires, les emphysèmes lobaires congénitaux, les kystes bronchogéniques et les atrésies bronchiques. Il apparaît probable que ces malformations réputées différentes ont en fait des mécanismes physiopathologiques communs (1). Les MPC correspondent à une anomalie du développement pulmonaire au cours de la phase de formation des voies aériennes de conduction, entre la 7^{ème} et la 17^{ème} semaine d'aménorrhée. Leur présentation phénotypique différente pourrait correspondre, soit à un âge différent de survenue de la malformation, soit à un caractère plus ou moins complet du dysfonctionnement moléculaire à l'origine de ces malformations. Les anomalies moléculaires à l'origine des MPC chez l'homme sont très mal connues. Toutefois, des anomalies de la signalisation via le Fibroblast Growth Factor (FGF)-10 apparaissent comme un dénominateur commun des différents modèles murins avec anomalies pseudo-kystiques du développement pulmonaire (2). Chez l'homme, notre équipe a démontré une forte expression de FGF-10 et de son récepteur FGFR2b dans les MAKP de l'enfant, comparativement à d'autres maladies kystiques pulmonaires du nourrisson comme les pleuro-pneumoblastomes de type 1 (3). A l'origine des MPC, les anomalies de signalisation FGF-10 pourraient être associées à des phénomènes obstructifs des voies aériennes, organiques (sténose ou atrésie bronchique) ou fonctionnels (anomalie du péristaltisme). Dans cette hypothèse, les dilatations pseudo-kystiques des voies aériennes, communes à de nombreuses CPM, seraient en partie secondaires à ces phénomènes obstructifs. Quel que soit l'évènement initial, phénomène obstructif ou anomalie de la signalisation FGF-10, ces deux phénomènes s'auto-entretiennent. Il est ainsi démontré qu'une obstruction des voies aériennes induit une surexpression de FGF-10 (4), et

qu'une surexpression de FGF10 induit une augmentation de la bronchoconstriction fœtale (5).

2. Signes cliniques néonataux : comment évaluer le risque de détresse respiratoire néonatale ?

Dans une minorité de cas, les MPC peuvent induire des complications respiratoires sévères à la naissance, nécessitant une ventilation mécanique et une intervention chirurgicale immédiate. L'évaluation prénatale des risques de détresse respiratoire néonatale est essentielle pour aider à la décision du lieu d'accouchement des mères. Les études disponibles sur ce sujet sont souvent limitées par une définition imprécise des symptômes respiratoires néonataux, leur caractère rétrospectif et monocentrique, ou le faible nombre de patients. Les données les plus précises sont issues de la base française développée par le centre de référence pour les maladies respiratoires rares de l'enfant (RespiRare®) (6). Cette étude montre que 25% des enfants ayant un diagnostic prénatal de MPC ont eu des symptômes respiratoires à la naissance, 13% ont nécessité une administration d'oxygène, et 11% ont nécessité une assistance respiratoire. Les principaux prédicteurs de détresse respiratoire néonatale sont les signes de compression prénataux, et surtout un indice du volume malformatif rapporté au périmètre crânien (CVR) supérieur à 0,84. Cette étude comporte toutefois des limites, qui bloquent l'application en routine de ces marqueurs : inclusion postnatale non exhaustive des enfants, données prénatales saisies rétrospectivement. L'étude prospective MALFPULM, actuellement en cours, permettra d'éviter les biais de recrutement, et d'obtenir des paramètres prénataux complets et reproductibles (voir point 4).

3. Quelles complications cliniques après la naissance ? Résultats RESPIRARE à 2 ans.

Pour la majorité des enfants nés avec une MPC, aucune complication respiratoire n'est observée à la naissance, ou même pendant les premières années de la vie. Il y a un débat sur la nécessité d'une chirurgie élective chez ces enfants asymptomatiques (7, 8). Dans une cohorte britannique, l'infection est rare dans les cinq premières années (9). Les données françaises Respirare confirment le caractère exceptionnel de l'infection dans les deux premières années, mais mettent en évidence un risque élevé de manifestations sifflantes, qui persistent après la chirurgie. L'hypothèse d'une hyperréactivité bronchique associée à la

malformation est proposée (Delestrain et al, soumis). L'exérèse systématique serait principalement justifiée par la prévention de la potentielle transformation maligne de ces malformations. Plus de 20 cas associant MAKP et carcinome bronchiolo-alvéolaire (BAC) ont été rapportés au cours des 20 dernières années, dès l'âge de 8 ans (10, 11). Des îlots intrakystiques de cellules à mucus, avec des mutations dans le codon 12 du gène KRAS, ont été décrits dans les MAKP de type 1, faisant de ces lésions des précurseurs potentiels de BAC (12, 13). Cependant, le fait que toute MAKP de type 1 soit une lésion pré-cancéreuse est loin d'être certain. Les îlots mucineux sont inconstants, identifiés dans 26% à 50% des MAKP de type 1 (13-15), et la présence de mutations de KRAS n'a pas été confirmée dans une autre série de 34 MPC (16).

4. Quels critères de gravité retenir en prénatal? Point sur étude MALFPULM.

L'étude MALFPULM est la première étude prospective complète de cette maladie. Elle représentera la plus grande cohorte jamais publiée d'enfants avec MPC. Cette étude est possible grâce à la motivation de l'ensemble des acteurs du suivi de ces malformations : obstétriciens des CPDPN, chirurgiens pédiatres et pneumo-pédiatres. Elle fournit une description complète de l'histoire naturelle de ces malformations, depuis leur découverte prénatale, ce qui limite les biais induits par un recrutement uniquement postnatal.

Ses résultats auront un impact direct sur la santé publique, en validant un modèle pronostique permettant de mieux orienter le parcours de soins des femmes dont le fœtus est atteint d'une MPC, et en particulier en aidant à la décision du lieu d'accouchement de ces mères.

C'est aussi une occasion unique de collecter de manière prospective du tissu malformatif provenant de résections chirurgicales, et d'évaluer pour la première fois, dans une grande cohorte parfaitement phénotypée, la fréquence réelle des mutations oncogènes K-ras dans les cellules épithéliales bordant les kystes des malformations.

En un peu plus d'un an, 150 enfants sont déjà inclus. Ce chiffre ne fait que confirmer la motivation des équipes et l'intérêt de cette étude, tout en soulignant à nouveau les limites de la cohorte Respirare, qui ne collectait que 85 enfants en 3 ans.

5. Bibliographie

1. Langston, C. 2003. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg* 12(1):17-37.
2. Boucherat, O., L. Jeannotte, A. Hadchouel, C. Delacourt, and A. Benachi. 2016. Pathomechanisms of Congenital Cystic Lung Diseases: Focus on Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pleuropulmonary Blastoma. *Paediatr Respir Rev* 19:62-8.
3. Lezmi, G., V. Verkarre, N. Khen-Dunlop, S. Vibhushan, A. Hadchouel, C. Rambaud, M. C. Copin, J. L. Rittie, A. Benachi, J. C. Fournet, and C. Delacourt. 2013. FGF10 Signaling differences between type I pleuropulmonary blastoma and congenital cystic adenomatoid malformation. *Orphanet J Rare Dis* 8:130.
4. Unbekandt, M., P. M. del Moral, F. G. Sala, S. Bellusci, D. Warburton, and V. Fleury. 2008. Tracheal occlusion increases the rate of epithelial branching of embryonic mouse lung via the FGF10-FGFR2b-Sprouty2 pathway. *Mech Dev* 125(3-4):314-24.
5. Jesudason, E. C., N. P. Smith, M. G. Connell, D. G. Spiller, M. R. White, D. G. Fernig, and P. D. Losty. 2005. Developing rat lung has a sided pacemaker region for morphogenesis-related airway peristalsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32(2):118-27.
6. Ruchonnet-Metrailler, I., E. Leroy-Terquem, J. Stirnemann, P. Cros, H. Ducoin, A. Hadchouel, N. Khen-Dunlop, A. Labbe, G. Labouret, M. N. Lebras, G. Lezmi, F. Madhi, L. J. Salomon, G. Thouvenin, C. Thumerelle, and C. Delacourt. 2014. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics* 133(5):e1285-91.
7. Delacourt, C., A. Hadchouel, and N. K. Dunlop. 2013. Shall all congenital cystic lung malformations be removed? The case in favour. *Paediatr Respir Rev* 14(3):169-70.
8. Kotecha, S. 2013. Should Asymptomatic Congenital Cystic Adenomatous Malformations Be Removed? The case against. *Paediatr Respir Rev* 14(3):171-2.
9. Ng, C., J. Stanwell, D. M. Burge, and M. P. Stanton. 2014. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. *Arch Dis Child* 99(5):432-7.
10. Ramos, S. G., G. H. Barbosa, F. R. Tavora, J. Jeudy, L. A. Torres, L. G. Tone, and C. S. Trad. 2007. Bronchioloalveolar carcinoma arising in a congenital pulmonary airway malformation in a child: case report with an update of this association. *J Pediatr Surg* 42(5):E1-4.
11. Summers, R. J., B. M. Shehata, J. C. Bleacher, C. Stockwell, and L. Rapkin. 2010. Mucinous adenocarcinoma of the lung in association with congenital pulmonary airway malformation. *J Pediatr Surg* 45(11):2256-9.
12. Lantuejoul, S., A. G. Nicholson, G. Sartori, C. Piolat, C. Danel, E. Brabencova, P. Goldstraw, E. Brambilla, and G. Rossi. 2007. Mucinous cells in type 1 pulmonary congenital cystic adenomatoid malformation as mucinous bronchioloalveolar carcinoma precursors. *Am J Surg Pathol* 31(6):961-9.
13. Rossi, G., B. Gasser, G. Sartori, M. Migaldi, M. Costantini, M. C. Mengoli, S. Piccioli, A. Cavazza, and F. Rivasi. 2012. MUC5AC, cytokeratin 20 and HER2 expression and K-RAS mutations within mucinogenic growth in congenital pulmonary airway malformations. *Histopathology* 60(7):1133-43.
14. Stacher, E., R. Ullmann, and I. Halbwedl. 2004. Atypical goblet cell hyperplasia in congenital cystic adenomatoid malformation as a possible preneoplasia for pulmonary adenocarcinoma in childhood: a genetic analysis. *Human Pathol* 35:565-570.
15. Wang, N. S., M. F. Chen, and F. F. Chen. 1999. The glandular component in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Respirology* 4(2):147-53.
16. Guo, H., M. M. Cajaiba, D. Borys, M. C. Gutierrez, H. Yee, R. M. Drut, R. Drut, F. Askin, M. Reyes-Mugica, and M. A. Greco. 2007. Expression of epidermal growth factor receptor, but not K-RAS mutations, is present in congenital cystic airway malformation/congenital pulmonary airway malformation. *Hum Pathol* 38(12):1772-8.