

## Le poumon anténatal : de l'imagerie à l'interventionnel Foetal lung: From imaging to in utero treatment

A. Benachi<sup>\*</sup>, R. Ruano

Service de maternité, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible sur Internet le 11 septembre 2007

### Résumé

L'échographie 2D classique permet actuellement de faire le diagnostic de la plupart des pathologies malformatives pulmonaires fœtales. Cependant, au-delà du diagnostic, il faut établir un pronostic en terme de mortalité mais également de morbidité. Les nouvelles techniques d'imagerie (amélioration de la résolution des échographes en imagerie 2D, le calcul du volume pulmonaire par échographie 3D (*virtual organ computer-aided analysis*, VOCAL), le *volume contrast imaging* et le doppler énergie 3D) ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de ces pathologies et améliorer l'évaluation de leur pronostic. L'IMR fœtal reste l'examen de référence pour l'estimation du volume fœtal mais la pratique de l'échographie 3D s'étend. L'amélioration récente de l'évaluation du pronostic des fœtus porteurs des HCD a rendu possible, chez le fœtus humain, l'utilisation d'une technique peu invasive de traitement in utero. Une occlusion trachéale est réalisée grâce à un ballonnet introduit par endoscopie. Les premiers résultats sont très encourageants en terme de mortalité. Reste à évaluer si cette technique n'induit pas une morbidité sévère chez des fœtus qui seraient naturellement décédés en postnatal.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Thanks to screening programs and high-resolution ultrasound equipment, lung developmental malformations are readily diagnosed. Given the variable consequences of these conditions, reliable methods are needed to predict the mortality as well as the level of morbidity associated with the diagnosed malformation. New ultrasonographic methods (improvement of 2D ultrasound machine's resolution, measurement of lung volume by 3D ultrasonography (Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL) imaging program), Volume Contrast Imaging and 3D power Doppler) improved the understanding of pathologies natural history as well as prognosis evaluation. MRI is still the reference technique but the use of 3D ultrasonography tends to generalize. Recent improvement in prognostic evaluation lead to minimally invasive in utero treatment for human fetuses with CDH. Tracheal occlusion is performed through the use of a balloon placed by foetoscopy. First results are encouraging in terms of mortality. Evaluation of induced short and long morbidity is still needed.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Échographie ; Hernie de coupole diaphragmatique ; IRM ; Malformations adénomatoïdes ; Séquestrations

**Keywords:** Adenomatoid malformation; Diaphragmatic hernia; MRI; Sequestration; Ultrasound

Le poumon humain est un organe complexe dont la fonction est totalement différente en pré- et en postnatal. Le développement pulmonaire est organisé en cinq phases et toute perturbation de ce processus sera responsable d'un défaut d'adaptation de la fonction pulmonaire à la naissance. Une perturbation de la période pseudoglandulaire (7–16 semaines) interfère avec les divisions bronchiques et artérielles. Au cours de la phase canaliculaire (16–26 semaines), la complexité des

acinis est réduite et la maturation pulmonaire peut être altérée. Les conséquences sur le poumon diffèrent en fonction de la pathologie sous-jacente [1]. Une agénésie rénale entraîne un anamnios et une hypoplasie pulmonaire majeure au-delà de toute ressource thérapeutique. Un oligoamnios dû à une rupture prématurée des membranes avant 25 semaines sera responsable d'une hypoplasie pulmonaire dans 80 % des cas dont plus de la moitié décèderont de détresse respiratoire en période néonatale [2]. Le taux de mortalité des nouveau-nés porteurs de hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est encore aujourd'hui de 40 % malgré les progrès de la médecine périnatale. La hernie est présente dès 9–11 semaines et la

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [alexandra.benachi@nck.aphp.fr](mailto:alexandra.benachi@nck.aphp.fr) (A. Benachi).

présence d'organes abdominaux dans le thorax interfère avec le développement des voies aériennes et des vaisseaux aboutissant à un poumon dont la pathologie est plus complexe que celle qui résulte d'une rupture des membranes se produisant plus tard dans la gestation. Les nouveau-nés porteurs de HCD présentent le plus souvent, en plus de l'hypoplasie pulmonaire, une hypertension artérielle pulmonaire parfois irréductible.

Les diverses classifications des pathologies pulmonaires fœtales reposent sur des données histologiques. Que ce soit l'hypoplasie pulmonaire ou les malformations adénomatoïdes (MAKP) la définition est histologique et celle-ci est parfois rendu confuse par la coexistence de plusieurs anomalies telles que MAKP et séquestration. L'échographie en deux dimensions permet de diagnostiquer la plupart de ces malformations et de corrélérer, avec plus ou moins de succès, les images avec les classifications histologiques. L'échographie a permis également de mieux comprendre l'histoire naturelle de ces pathologies, de donner un pronostic aux parents, d'organiser quand c'est nécessaire la naissance dans une maternité adaptée, et dans certains cas, d'envisager un traitement in utero. Le diagnostic prénatal permet également aux parents de rencontrer les pédiatres qui prendront en charge leurs enfants après la naissance. Dans certains cas, la pathologie fœtale est très sévère et considérée comme incurable au moment du diagnostic, une interruption médicale de grossesse peut être discutée. Les conséquences de ces anomalies sur le développement pulmonaire peuvent être très variables et il faut maintenant tenter d'évaluer de façon fiable l'importance de ces perturbations. Les futurs parents n'attendent pas seulement un diagnostic mais un pronostic en terme de mortalité mais aussi de morbidité.

En dehors des problèmes inhérents aux mesures en échographie (variabilité intra- et interopérateur, reproductibilité de la technique à large échelle. . .) l'évaluation des poumons en prénatale pose des problèmes particuliers. Pour l'hypoplasie pulmonaire, isolée ou associée à une hernie de coupole diaphragmatique (HCD), l'anomalie est rarement mise en évidence en début de gestation, l'évaluation pronostique sera plus précise en fin de grossesse et les valeurs seuils des tests différentes en fonction de l'âge gestationnel. L'atteinte pulmonaire pour une même pathologie peut être uni- ou bilatérale, de degrés variables et les conséquences sur le développement ne pas être les mêmes en fonction de la date d'apparition de l'anomalie. D'autres pathologies, comme les agénésies bronchiques ou pulmonaires, sont si rares qu'il est impossible d'obtenir de grandes séries qui permettraient une évaluation fiable des nouvelles techniques.

L'évaluation classique des anomalies pulmonaires est réalisée à l'aide de l'échographie en deux dimensions (2D). Celle-ci permet, dans la plupart des cas, de faire le diagnostic de la pathologie, de rechercher les anomalies associées et dans certains cas (MAKP, séquestration) d'évaluer le pronostic. En revanche, en dehors de quelques publications sur l'évaluation du doppler des artères pulmonaires, l'échographie 2D ne permet pas d'évaluer la fonctionnalité des poumons à la naissance.

Il est maintenant possible d'évaluer le poumon en 3D. Plusieurs nomogrammes de volumes pulmonaires fœtaux ont été publiés utilisant les acquisitions multiplanaires ou rotationnelles [3,4]. Pour certains, les techniques d'écho 2D et 3D sont, dans cette indication, interchangeables [5]. En revanche, il a été montré que le volume pulmonaire déterminé par l'échographie 3D est corrélé au pronostic néonatal de fœtus porteurs de HCD [6,7].

L'apport du 3D dans l'évaluation des pathologies pulmonaires est encore en cours d'évaluation, mais plusieurs publications rapportent déjà un bénéfice certain de l'usage de cette technique. Par exemple, l'utilisation du mode Doppler en 3D a permis d'affiner le diagnostic entre MAKP de type 3 et séquestration pulmonaire en permettant de mieux visualiser le vaisseau nourricier des séquestrations [8]. Le mode VCI plan A (coupes épaisses) permet également une meilleure visualisation de certaines pathologies [9]. L'évaluation quantitative de la vascularisation pulmonaire en Doppler 3D a également été étudiée chez les fœtus porteurs de HCD et serait corrélée à la fonction pulmonaire postnatale [10].

L'IRM fœtale est utilisée fréquemment dans l'évaluation de certaines pathologies pulmonaires comme la HCD et reste actuellement la technique de référence pour l'évaluation des volumes pulmonaires [11]. Les temps d'acquisitions plus rapides ont permis de s'affranchir des mouvements fœtaux, mais la résolution peut encore être améliorée afin de permettre l'utilisation de cette technique à des termes plus précoces. Pour certains, une évaluation de la maturité pulmonaire serait possible par IRM [12]. Cependant, il est très probable que dans un avenir proche, l'utilisation plus fréquente de l'échographie 3D (plus facile dans sa réalisation et moins onéreuse que l'IRM) apporte une meilleure connaissance de l'histoire naturelle et une meilleure évaluation pronostique des pathologies pulmonaires fœtales. Il faut cependant garder à l'esprit que les valeurs seuils de ces différents examens devront être réévaluées régulièrement en raison des progrès dans les traitements pré- et postnataux.

L'amélioration récente de l'évaluation du pronostic des fœtus porteurs des HCD a rendu possible, chez le fœtus humain, l'utilisation d'une technique peu invasive de traitement in utero. Tous les fœtus porteurs de HCD devraient bénéficier de la mesure du *lung over head ratio* (LHR) qui correspond au rapport de la surface pulmonaire controlatérale à la hernie au périmètre céphalique qui est, lorsqu'il est associé à l'étude de la position du foie (c'est-à-dire intrathoracique ou intra-abdominale), un facteur pronostic fiable. Il doit être mesuré de façon stricte en mesurant sur le plan de la coupe des quatre cavités cardiaques les deux plus grands diamètres perpendiculaires (L1 et L2) du poumon. Le LHR est obtenu par la formule :  $L1 \times L2 / \text{périmètre céphalique}$ . Une large étude rétrospective portant sur 184 fœtus atteints a montré que lorsque le foie était en position intrathoracique, le taux de survie global était de 50 %. Dans ce groupe, lorsque le LHR était supérieur à 1,6, le taux de survie était de 83 %. Entre 1 et 1,6, le taux de survie passait à 66 % et en dessous de 1, il chutait à 11 %. Cette valeur de LHR constitue donc un seuil en dessous duquel le pronostic s'aggrave ; entre 0,8 et 1, le taux de survie était de 16 % et il

était nul en dessous de 0,7. Dans les cas de HCD pour lesquelles le foie est intra-abdominal, le taux de survie est de 70 %, donc globalement de meilleur pronostic, mais le LHR est moins fiable que lorsque le foie est intrathoracique [13]. Cette mesure est encore plus fiable si on s'affranchit de l'âge gestationnel en utilisant le LHR mesuré rapporté au LHR attendu pour l'âge [14]. Une IRM est également proposée de façon systématique vers 28 semaines d'aménorrhée. L'étude du GRRIF portait sur 77 fœtus entre 20 et 33 semaines dont le taux de survie postnatal global était d'environ 40 %. Lorsque le volume pulmonaire mesuré était inférieur à 25 % du volume pulmonaire attendu pour le terme considéré, le taux de survie passait à 19 % alors qu'au-delà de cette valeur, la survie s'élevait à 60 % [11]. Le volume pulmonaire mesuré en échographie 3D sont utilisés par certaines équipes dans l'évaluation pronostique.

Certaines équipes ont commencé à proposer un traitement in utero, pour les fœtus les plus sévèrement atteints. Mise au point chez l'animal [15], la technique d'occlusion trachéale (technique PLUG) est maintenant appliquée chez l'homme par quelques équipes en Europe dont celle de J. Deprest à Louvain qui a été le premier à réaliser cette technique chez le fœtus humain. L'occlusion de la trachée du fœtus est réalisée à la fin de la période canaliculaire du développement pulmonaire, c'est-à-dire entre 26 et 28 semaines d'aménorrhée. Il s'agit d'une occlusion temporaire puisque le ballonnet est idéalement retiré au cours du troisième trimestre de grossesse. Cette technique s'adresse aux fœtus porteurs d'une HCD isolée de mauvais pronostic, c'est-à-dire, avec un LHR est inférieur à 1 et un foie en position intrathoracique. L'intervention est réalisée sous anesthésie locorégionale et tocolyse prophylactique. Le fœtus est analgésié et curarisé pour limiter ses mouvements. Le ballonnet est mis en place grâce à un fibroscope mesurant 1,2 mm de diamètre ; l'introducteur mesure quant à lui, 3 mm. Dans un deuxième temps, le ballonnet est retiré le plus souvent par voie endoscopique vers 34 semaines d'aménorrhée. La complication principale est la rupture prématurée des membranes, mais le taux d'accouchement prématuré diminue avec l'expérience de l'opérateur. Le pourcentage de survie des fœtus auxquels est proposé le PLUG est de 15 % sans traitement tous groupes confondus. Avec traitement, il est de 62 % si le LHR est entre 0,6 et 0,7, il est de 78 % si le LHR est à 0,8–0,9, et supérieur à 90 % si le LHR est entre 0,9 et 1 [16]. Cependant, si les poumons sont très hypoplasiques, dans la plupart des cas, même une obstruction prolongée ne permet pas une croissance pulmonaire suffisante à une survie postnatale. L'évaluation de cette technique est en cours et une étude randomisée occlusion trachéale versus traitement postnatal seul devrait débiter d'ici quelques mois. Cependant les résultats sont très encourageants en terme de mortalité. Reste à évaluer si cette technique n'induit pas une morbidité sévère chez des fœtus qui seraient naturellement décédés en postnatal. Les premiers résultats montrent un réel bénéfice pour ces enfants et

l'avenir est peut-être à l'application de cette technique aux cas de pronostics dit « intermédiaires » afin de diminuer dans ce groupe la morbidité encore lourde des survivants.

## Références

- [1] Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:284–90.
- [2] Deprest J, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, Verbeken E, Devlieger H, et al. Progress in intrauterine assessment of the fetal lung and prediction of neonatal function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:108–11.
- [3] Ruano R, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dommergues M, Dumez Y, et al. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med* 2006;25:701–9.
- [4] Peralta CF, Jani J, Cos T, Nicolaides KH, Deprest J. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:551–4.
- [5] Moeglin D, Talmant C, Duyme M, Lopez AC, CFEF. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:119–27.
- [6] Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:725–30.
- [7] Ruano R, Benachi A, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dumez Y, et al. Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal lung volume as prognostic factor in isolated congenital diaphragmatic hernia. *BJOG* 2004;111:423–9.
- [8] Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Revillon Y, Emond S, Dumez Y, et al. Prenatal diagnosis of pulmonary sequestration using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:128–33.
- [9] Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Dumez Y, Dommergues M. Volume contrast imaging: A new approach to identify fetal thoracic structures. *J Ultrasound Med* 2004;23:403–8.
- [10] Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y, Benachi A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1720–8.
- [11] Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, Sonigo P, Chaumoitre K, Garel C, et al. Groupe radiopédiatrique de recherche en imagerie foetale (GRRIF). Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:738–44.
- [12] Duncan KR, Gowland PA, Moore RJ, Baker PN, Johnson IR. Assessment of fetal lung growth in utero with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210:197–200.
- [13] Jani J, Peralta CF, Van Schoubroeck D, Deprest J, Nicolaides KH. Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:545–50.
- [14] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. On behalf of the Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:67–71.
- [15] Benachi A, Chailley-Heu B, Delezoide AL, Dommergues M, Brunelle F, Dumez Y, et al. Lung growth and maturation after tracheal occlusion in diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:921–7.
- [16] Deprest J, Jani J, Cannie M, Debeer A, Vandeveldel M, Done E, et al. Prenatal intervention for isolated congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:355–67.