

## Développement alvéolaire normal et pathologique (revue) Normal and disordered alveolar development (review)

J. Bourbon

*Inserm U651, faculté de médecine, université Paris-XII, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil cedex, France*

Disponible sur internet le 09 septembre 2005

### Résumé

Le développement alvéolaire est indispensable pour permettre au poumon d'acquérir la surface d'échanges gazeux respiratoires nécessaire aux besoins de l'organisme. Il comporte une multiplication du nombre d'alvéoles par subdivision des sacs alvéolaires primitifs, un amincissement des parois alvéolaires, une croissance et une maturation du réseau microvasculaire par fusion d'un réseau capillaire initialement double en un réseau unique. Ces processus complexes et hautement intégrés font appel à des interactions multiples encore imparfaitement connues entre l'épithélium, le compartiment interstitiel et l'endothélium, et à de très nombreux médiateurs, en particulier les rétinoïdes et divers facteurs de croissance. Bien qu'initié à la fin de la vie fœtale, le processus d'alvéolisation a lieu en majeure partie après la naissance, et même entièrement après la naissance chez les grands prématurés. Chez ces derniers, les agressions pulmonaires dues au traitement de la détresse respiratoire (oxygénothérapie et ventilation mécanique) ou aux infections, combinées à l'immaturité du poumon, ont pour conséquence la dysplasie bronchopulmonaire, une des plus fréquentes pathologies chroniques néonatales. Celle-ci est caractérisée par un arrêt ou de graves perturbations du processus d'alvéolisation. Les observations cliniques et divers modèles animaux ont permis de mettre en évidence de nombreuses altérations dans l'expression de facteurs clés du développement. Des améliorations dans la prise en charge des prématurés pour diminuer les facteurs d'agression, ainsi qu'une connaissance plus approfondie des mécanismes d'alvéolisation et de leurs altérations dans la dysplasie bronchopulmonaire pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à rétablir les équilibres, sont nécessaires pour permettre une meilleure prévention de la maladie.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Alveolar development is essential to allow the lung to attain a gas-exchange surface area adequate to meet the needs of the organism. This change involves multiplication of alveoli through subdivision of primitive alveolar sacs, thinning of alveolar walls, angiogenesis and maturation of capillary vessels through fusion of an initially double network into a single network. These complex, highly integrated processes involve multiple interactions between epithelial cells, interstitial compartment, and endothelial cells, as well as a number of mediators, especially retinoids and various growth factors, processes that are still not completely known. Although initiated at the end of fetal life, the process of alveolisation takes place for the major part after birth, and is even totally postnatal in very-low-birth-weight premature infants. In the latter, the combination of lung injury related to treatment of the respiratory distress syndrome (oxygen therapy and mechanical ventilation) or to infections, with lung immaturity results in bronchopulmonary dysplasia, one of the principal chronic neonatal diseases. This condition is characterised by a disordered or arrested alveolisation process. Clinical observations together with data from various animal models have demonstrated numerous changes in the expression level of key developmental factors. Improvement in the management of premature infants, with resulting decreases in injury factors, together with better knowledge of the mechanisms of alveolisation, especially in infants with bronchopulmonary dysplasia, should result in development of new therapeutic strategies aimed at prevention of this disease.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Développement alvéolaire ; Dysplasie bronchopulmonaire

*Keywords*: Alveolar development; Bronchopulmonary dysplasia

*Adresse e-mail* : [jacques.bourbon@creteil.inserm.fr](mailto:jacques.bourbon@creteil.inserm.fr) (J. Bourbon).

## 1. Introduction

L'instauration de la respiration est une modification plus fonctionnelle que structurale : si le développement fœtal du poumon lui permet d'assumer immédiatement les échanges gazeux dès la naissance, le développement de l'organe est loin d'être achevé, non seulement en ce qui concerne naturellement sa croissance, mais aussi sa morphogénèse. La formation des alvéoles définitives par subdivision des sacs alvéolaires primitifs débute in utero, mais la majeure partie du processus va se dérouler après la naissance. Si celle-ci a lieu prématurément, l'immatunité pulmonaire a pour conséquence un risque élevé de deux pathologies respiratoires, l'une aiguë, la détresse respiratoire néonatale ou maladie des membranes hyalines (MMH), et l'autre chronique, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Cette dernière est essentiellement caractérisée par un arrêt de l'alvéolisation. Pour le néonatalogiste, il est donc important pour en évaluer le risque et adopter des stratégies thérapeutiques adaptées de connaître les étapes du développement, l'état de maturité du poumon à un terme donné, et les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la maturation.

## 2. Les étapes du développement pulmonaire et le processus d'alvéolisation

Le développement pulmonaire résulte de l'enchaînement d'événements complexes strictement régulés, qu'on subdivise classiquement en six stades (Tableau 1). Toutes les structures pulmonaires — voies aériennes de conduction et régions alvéolaires où s'effectue l'hématose — se développent à partir d'une ébauche épithéliale endodermique, issue du tube digestif embryonnaire, et du mésenchyme splanchnique. Pendant la phase pseudoglandulaire, l'arbre aérien s'établit par ramification jusqu'aux bronchioles terminales. Pendant la phase canaliculaire se différencient les futures régions d'échanges gazeux ; l'apparition des premières barrières alvéolocapillaires autour de 23 semaines de grossesse marque la limite absolue de viabilité. Leur étendue va augmenter progressivement jusqu'à la fin de la grossesse. La période sacculaire voit apparaître les canaux et sacs alvéolaires ; c'est l'état de la majeure partie du poumon au moment de la naissance. La période alvéolaire où les alvéoles définitives se forment par cloisonnement (ou septation secondaire) des sacs alvéolaires primitifs, débute vers 30 à 32 semaines, mais on considère généralement que le poumon néonatal ne contient

pas plus de 50 millions d'alvéoles contre 200 à 600 millions chez l'adulte [1]. La septation est maximale après la naissance et va se poursuivre jusque vers 18 mois [1]. Ultérieurement, on considère qu'il n'y a plus que croissance par expansion des structures existantes jusqu'à la fin du développement de la cage thoracique, sans formation de nouvelles structures ; toutefois, il a été suggéré que de nouvelles alvéoles puissent se former à l'extrême périphérie du parenchyme pulmonaire dans les espaces sous-pleuraux [2]. La surface d'échange croît plus que le poids du poumon et le poids corporel, passant de 3 à 4 m<sup>2</sup> à la naissance à 75 à 100 m<sup>2</sup> chez l'adulte.

L'épithélium alvéolaire comporte deux types de cellules, les pneumocytes I et II. Les pneumocytes I sont des cellules squameuses très aplaties, qui assurent les échanges gazeux avec les capillaires auxquels ils sont très étroitement accolés. Ce sont des cellules en différenciation terminale, incapables de se diviser. Il existe des pneumocytes I dès que se forment les premières barrières alvéolocapillaires. Les pneumocytes II sont des cellules cuboïdales qui constituent la source du surfactant pulmonaire et les cellules souches pour le renouvellement épithélial. Elles sont en effet capables de générer les pneumocytes I par un processus dit de transdifférenciation. Pendant la fin de la période canaliculaire et toute la période sacculaire, les pneumocytes II accumulent du surfactant. Celui-ci est un mélange de phospholipides et de protéines spécifiques, fortement tensioactif, qui assure la stabilité alvéolaire pendant l'expiration. De la limite de viabilité à 36 semaines, ce n'est pas l'inachèvement morphologique du poumon qui est à l'origine du risque de MMH, mais l'insuffisance de la quantité de surfactant.

Le processus d'alvéolisation ou alvéologénèse, c'est-à-dire la formation des septa secondaires, fait appel à de multiples interactions entre les composants interstitiels (fibroblastes, matrice extracellulaire), l'épithélium, et les vaisseaux capillaires [3]. L'élastogénèse est un élément crucial du processus : des dépôts d'élastine élaborés par des fibroblastes qui expriment l'actine du muscle lisse (les myofibroblastes) apportent une information spatiale pour la formation des septa secondaires. Ceux-ci n'apparaissent pas au hasard, mais au niveau des dépôts d'élastine qui se forment en des sites bien déterminés dans l'épaisseur des septa primaires ; après la croissance des septa secondaires, l'élastine se retrouve à leur extrémité (Fig. 1). Les septa primaires possèdent un double réseau de capillaires, chacun faisant face à une lumière alvéolaire. Une fois la septation achevée, il se produit un amincissement des septa et une fusion du double réseau capillaire en un réseau central unique, processus dit de maturation microvasculaire (Fig. 2). Il semble que la double vascularisation des septa primaires conditionne la vascularisation des septa secondaires : lorsque le réseau est unique partout, de nouveaux dépôts d'élastine ne peuvent se former, car les septa qui en seraient issus ne seraient pas vascularisés.

Pendant l'alvéolisation, il y a une forte prolifération cellulaire dans tous les compartiments : pneumocytes, fibroblastes et cellules endothéliales. Ainsi, le nombre de fibroblastes

Tableau 1  
Les stades du développement pulmonaire et leur durée

Stade	Période
Embryonnaire	3–7 semaines d'aménorrhée
Pseudoglandulaire	7–16 semaines d'aménorrhée
Canaliculaire	16–26 semaines d'aménorrhée
Sacculaire	26 semaines à postnatal
Alvéolaire	32 semaines à deux ans
Croissance postnatale	2 à 18 ans

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9100158>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9100158>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)