

# Croissance pulmonaire normale et pathologique : ce qu'on sait aujourd'hui

**RÉSUMÉ :** Le développement pulmonaire comprend 5 stades. Parmi ces étapes, l'alvéolisation est un phénomène essentiellement postnatal. Les nouveau-nés prématurés naissent donc à un stade très immature du développement où la multiplication alvéolaire et la croissance microvasculaire distale sont à peine ébauchées. Des facteurs environnementaux peuvent interférer avec la régulation normale du développement pulmonaire et entraîner une interruption du développement alvéolaire, lésion histologique caractéristique de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP).

Les études épidémiologiques et les modèles animaux ont permis de mettre en évidence les principaux facteurs de risque de DBP et certains acteurs moléculaires intervenant dans sa physiopathologie.

Enfin, plus récemment, une prédisposition génétique à la DBP a été mise en évidence, expliquant probablement la persistance de la maladie malgré une prise en charge optimale des prématurés, et ouvrant la voie vers une reconnaissance possible des nouveau-nés à risque et le développement de thérapeutiques innovantes.



→ A. HADCHOUEL-DUVERGE

Service de Pneumologie Pédiatrique,  
Hôpital Necker-Enfants Malades,  
PARIS.

## Développement pulmonaire normal

Le développement pulmonaire débute dès la 3<sup>e</sup> semaine de grossesse et ne se termine qu'après la naissance vers l'âge de 2 ans (*fig. 1*). Cinq stades sont décrits [1]:

>>> L'arbre bronchique se développe à partir d'une invagination de la partie antérieure de l'intestin primitif apparue vers 26 jours de grossesse. Les bronches souches se forment au cours du stade embryonnaire, jusqu'à la 7<sup>e</sup> semaine de grossesse.

>>> Pendant le stade pseudoglandulaire (jusqu'à 16 semaines) se forme la totalité des voies aériennes de conduction jusqu'aux bronchioles terminales. Chacune des extrémités bronchiolaires sera à l'origine d'une unité fonctionnelle pulmonaire: l'acinus.

>>> Pendant le stade canaliculaire (jusqu'à 26 semaines), les futures régions d'échange gazeux deviennent identifiables par l'observation microscopique. Dans les tubules qui deviendront les bronchioles respiratoires se différencient les futurs pneumocytes et apparaissent les toutes premières zones possédant une barrière air-sang (ou alvéolo-capillaire).

>>> Durant la phase suivante, appelée stade sacculaire (jusqu'à 32-36 semaines), se forment trois nouvelles générations de subdivisions qui donnent naissance dans chaque acinus aux canaux et sacs alvéolaires. C'est également au cours de cette phase que les pneumocytes de type II commencent à sécréter du surfactant. Les alvéoles matures ne se forment principalement qu'après la naissance, par subdivision des saccules distaux. Des dépôts de fibres élastiques, synthétisées par les

# LE DOSSIER

## Dysplasie bronchopulmonaire

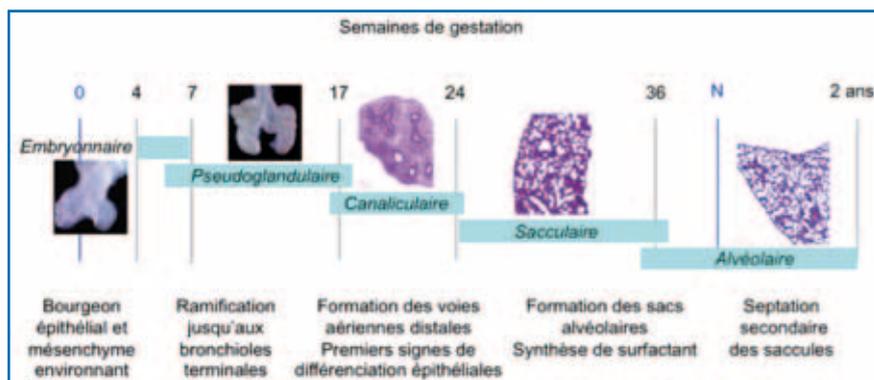


FIG. 1: Stades du développement pulmonaire.

myofibroblastes, se forment dans l'épaisseur des septa primaires. Ces dépôts de fibres élastiques constituent le point de départ de la formation de crêtes qui s'allongent et donnent naissance aux septa secondaires qui séparent les alvéoles définitives. Parallèlement, le volume du tissu interstitiel se réduit et les deux réseaux capillaires séparant initialement les alvéoles fusionnent, permettant l'amincissement du septa pour aboutir à la barrière alvéolo-capillaire définitive. La maturation de la microvascularisation marque la fin de l'alvéolisation. Le poumon d'un nouveau-né à terme contient ainsi 20 à 50 millions de saccules et/ou alvéoles.

>>> La croissance morphologique du poumon se poursuit ensuite au cours de l'enfance par la néoformation d'alvéoles et par agrandissement des alvéoles pré-existantes pour aboutir à la présence d'environ 300 millions d'alvéoles à l'âge

adulte, totalisant une surface d'échanges alvéolaire d'environ 140 m<sup>2</sup>.

### Naissance prématurée et interruption du développement alvéolaire normal

Les grands prématurés naissent à un stade très immature de leur développement pulmonaire, canaliculaire tardif ou sacculaire précoce. La multiplication alvéolaire et la croissance microvasculaire distale sont donc à peine ébauchées [2]. La naissance prématurée est susceptible d'interrompre le développement pulmonaire distal normal, aboutissant aux aspects histologiques caractéristiques de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) : hypoplasie alvéolaire, avec alvéoles peu nombreuses et larges, et raréfaction du lit capillaire avec vaisseaux dysmorphiques (fig. 2) [2].

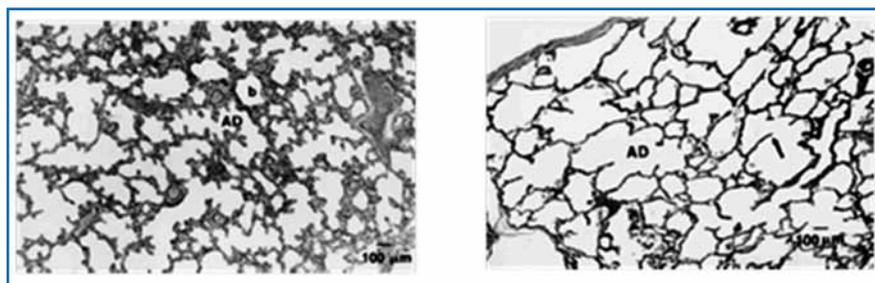


FIG. 2: Coupes histologiques de poumon néonatal. Poumon normal (à gauche) : alvéoles et septa secondaires nombreux. Dysplasie bronchopulmonaire (à droite) : alvéoles moins nombreuses et plus larges, raréfaction des septa secondaires.

Bien que la DBP semble résulter d'un arrêt du développement pulmonaire distal, les mécanismes responsables restent imparfaitement connus. Divers processus d'agression peuvent interférer avec les mécanismes de régulation du développement normal du poumon distal et aboutir à des anomalies de l'alvéolisation. Toutefois, seule une minorité de nourrissons va évoluer vers une DBP, témoignant du rôle de paramètres multiples, liés à l'enfant lui-même et à son environnement, susceptibles d'influencer le risque d'évolution vers une DBP.

### Facteurs moléculaires du développement pulmonaire distal et DBP

De nombreux arguments, obtenus sur modèle animal ou en pathologie humaine, témoignent d'anomalies de l'expression de produits de gènes essentiels au contrôle de l'alvéolisation au cours de la DBP, induites par l'oxygène, la ventilation ou les processus inflammatoires développés dans les voies aériennes. Les gènes concernés contrôlent notamment les deux grands phénomènes observés au cours de la multiplication alvéolaire : le renouvellement harmonieux de la matrice extracellulaire et la maturation de la microvascularisation pulmonaire [3].

#### 1. Développement alvéolaire et remaniements de la matrice extracellulaire

Le processus de septation secondaire décrit plus haut fait intervenir deux grands groupes de molécules : les facteurs régulant l'élastogénèse et la famille des métalloprotéinases. C'est essentiellement au sein du deuxième groupe que des anomalies ont été mises en évidence dans la DBP. Les métalloprotéinases sont en effet principalement responsables de l'intense activité protéolytique mesurée dans le poumon néonatal [4] qui permet

le remodelage de la matrice extra-cellulaire et ainsi l'amincissement des septa. Deux protéases de cette famille jouent un rôle crucial dans le développement pulmonaire : la MMP-2 et la MMP-14 [4, 5]. Chez le prématuré humain, une faible activité MMP-2 a été associée à un plus grand risque d'évolution vers la DBP [6, 7]. L'activation de la MMP-2 est sous la dépendance de la MMP-14 et les souris invalidées pour ce gène ont des anomalies de l'alvéolisation comparables à celles observées dans la DBP [5]. Plus récemment, le rôle de la MMP-16 a été démontré à la fois dans l'activation de la MMP-2 et dans le développement pulmonaire [8].

## 2. Développement alvéolaire et maturation microvasculaire

Le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est essentiel à la maturation microvasculaire et plus globalement à l'alvéolisation. Son inhibition entraîne non seulement une diminution de la densité vasculaire mais également une diminution du nombre d'alvéoles et un élargissement des espaces aériens [9]. Au cours de la DBP, l'expression du VEGF est diminuée, et la densité capillaire est réduite [10]. Expérimentalement, l'administration thérapeutique de VEGF prévient les anomalies du développement alvéolaire chez le rat nouveau-né exposé à l'hyperoxie [11].

### Facteurs de risque de DBP

La naissance prématurée et le degré d'immaturation ne sont pas les seuls facteurs déterminants de l'évolution vers une DBP. Des facteurs extérieurs peuvent altérer les voies moléculaires décrites dans le paragraphe précédent et ainsi participer à l'évolution vers la DBP. La DBP doit être considérée comme une maladie multifactorielle où des facteurs environnementaux vont interférer avec la régulation normale du développement pulmonaire distal sur un poumon

immature et chez un hôte plus ou moins prédisposé. Deux types de facteurs de risque peuvent donc être distingués : les facteurs environnementaux et les facteurs liés à l'hôte.

### 1. Facteurs de risque environnementaux

Les supports thérapeutiques nécessaires à la survie de l'enfant prématuré, oxygénothérapie et ventilation mécanique, constituent – paradoxalement – les principaux facteurs d'agression et sont les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés [12, 13]. Les études expérimentales sur modèles animaux ont confirmé les effets délétères de ces facteurs sur le développement pulmonaire distal, avec des alvéoles simplifiées et larges témoignant d'un arrêt de l'alvéologénèse [14, 15]. L'inflammation anté- et postnatale contribue également très significativement au développement d'une DBP, aussi bien expérimentalement [16] qu'en clinique humaine [17]. La présence de certains agents infectieux dans les voies aériennes comme *Ureaplasma urealyticum* ou adénovirus a été associée à un plus grand risque de DBP [18, 19]. Les infections bactériennes postnatales sont également connues pour augmenter le risque de DBP [12]. L'existence d'un stimulus inflammatoire anténatal comme la chorioamniotite serait aussi susceptible de moduler le risque de DBP, avec cependant des résultats contradictoires d'une étude à l'autre [20, 21]. Certains facteurs hémodynamiques comme la persistance du canal artériel [12] et des apports hydro-sodés excessifs au cours des premiers jours de vie [22] jouent également un rôle favorisant.

### 2. Facteurs de risque liés à l'hôte

Le premier facteur, et probablement le plus important, est celui de l'immaturation de l'hôte ; l'incidence de la DBP augmentant très significativement avec le degré de prématurité [13]. Indépendamment du terme, le poids de naissance joue éga-

lement un rôle majeur, les enfants hypotrophes ayant un risque majoré de DBP [13]. Le sexe masculin est également associé à un risque plus élevé de DBP.

Plus récemment, des études de concordance entre jumeaux ont démontré l'existence d'une susceptibilité génétique à la DBP, expliquant probablement la persistance de la maladie avec une incidence globalement stable depuis plusieurs années malgré une prise en charge optimale des prématurés [23].

Deux études ont ainsi mis en évidence 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 avec des valeurs d'héritabilité de 53 et 82 % [24, 25]. Plusieurs approches "gènes candidats" ont déjà été réalisées, le choix des gènes s'orientant notamment vers des protéines impliquées dans la régulation du développement alvéolaire ou la réponse inflammatoire. Cependant, les études disponibles sont peu nombreuses et souvent limitées à un nombre réduit de patients. Ainsi, des associations ont rapportées avec certains gènes : protéine B du surfactant, TNF $\alpha$  et glutathion-S-transférase et VEGF [26, 27]. Ces associations n'ont cependant jamais été répliquées dans d'autres études.

Parmi les gènes impliqués dans le développement pulmonaire distal, seuls des polymorphismes du gène *MMP16* ont été associés à la DBP [8]. Ces polymorphismes ont également été associés à l'expression de *MMP16* dans le poumon et au degré d'activation de *MMP2* dans les voies aériennes [8].

### Conclusion

Le développement pulmonaire normal ne se termine qu'après la naissance. Les nouveau-nés prématurés naissent à un

## LE DOSSIER

# Dysplasie bronchopulmonaire

stade très immature de leur développement pulmonaire, avant que l'alvéolisation n'ait débuté. Les différents facteurs d'agression postnatals peuvent alors interférer avec la régulation du développement physiologique et aboutir à des altérations de l'alvéolisation, lésions caractéristiques de la DBP.

Cependant, les facteurs environnementaux ne sont pas les seuls à jouer un rôle. En effet, les récentes études épidémiologiques et génétiques suggèrent que la DBP est en fait une maladie complexe, multifactorielle, résultant d'une combinaison de facteurs génétiques prédisposant et d'effets environnementaux.

Des études sur de larges cohortes de nouveau-nés prématurés permettront d'identifier les variants génétiques impliqués et de déterminer le rôle de ces gènes dans le développement pulmonaire, pour ainsi pouvoir d'une part dépister les nouveau-nés à risque et d'autre part élaborer des thérapeutiques innovantes.

### Bibliographie

1. BOURBON JR. Le développement pulmonaire. In: Le poumon du nouveau-né. 2000; Doin éditeurs-Paris: 1-13.
2. COALSON JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, 2006; 30: 179-184.
3. BOURBON J, BOUCHERAT O, CHAILLEY-HEU B *et al.* Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, 2005; 57: 38R-46R.
4. KHERADMAND F, RISHI K, WERR Z. Signaling through the EGF receptor controls lung morphogenesis in part by regulating MT1-MMP-mediated activation of gelatinase A/MMP2. *J Cell Sci*, 2002; 115: 839-848.
5. ATKINSON JJ, HOLMBECK K, YAMADA S *et al.* Membrane-type 1 matrix metalloproteinase is required for normal alveolar development. *Dev Dyn*, 2005; 232: 1079-1090.
6. DANAN C, JARREAU PH, FRANCO ML *et al.* Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002; 283: L1086-1093.
7. SCHULZ CG, SAWICKI G, LEMKE RP *et al.* MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitors in the plasma of preterm and term neonates. *Pediatr Res*, 2004; 55: 794-801.
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. JAKKULA M, LE CRAS TD, GEBB S *et al.* Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000; 279: L600-607.
10. BHATT AJ, PRYHUBER GS, HUYCK H *et al.* Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164: 1971-1980.
11. THEBAUD B, LADHA F, MICHELAKIS ED *et al.* Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*, 2005; 112: 2477-2486.
12. AKRAM KHAN M, KUZMA-O'REILLY B, BRODSKY NL *et al.* Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*, 2006; 26: 428-435.
13. KORHONEN P, TAMMELA O, KOIVISTO AM *et al.* Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev*, 1999; 54: 245-258.
14. BOUCHERAT O, FRANCO-MONTOYA ML, THIBAUT C *et al.* Gene expression profiling in lung fibroblasts reveals new players in alveolarization. *Physiol Genomics*, 2007; 32: 128-141.
15. 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: 494-498.
16. 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.
17. SPEER CP. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. *Paediatr Respir Rev*, 2004; 5 Suppl A: S241-244.
18. COUROUCL XI, WELTY SE, RAMSAY PL *et al.* Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, 2000; 47: 225-232.
19. KOTECHEA S, HODGE R, SCHABER JA *et al.* Pulmonary Ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res*, 2004; 55: 61-68.
20. KENT A, DAHLSTROM JE. Chorioamnionitis/funisitis and the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*, 2004; 40: 356-359.
21. WATTERBERG KL, DEMERS LM, SCOTT SM *et al.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 1996; 97: 210-215.
22. OH W, POINDEXTER BB, PERRITT R *et al.* Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*, 2005; 147: 786-790.
23. FANAROFF AA, STOLL BJ, WRIGHT LL *et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 147 e1-8.
24. BHANDARI V, BIZZARRO MJ, SHETTY A *et al.* Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*, 2006; 117: 1901-1906.
25. 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: 479-485.
26. BHANDARI A, PANITCH HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, 2006; 30: 219-226.
27. KWINTA P, BIK-MULTANOWSKI M, MITKOWSKA Z *et al.* Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, 2008; 64: 682-688.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.