

# Croissance et Maturation pulmonaire

## 1-Définitions

## 2-Stades du développement pulmonaire chez l'homme

## 3-Développement ante-natal

- Stade embryonnaire
- Stade pseudo-glandulaire
- Stade canaliculaire
- Stades sacculaire et alvéolaire

## 4-Développement post-natal

- Alvéoles
- Bronches
- Vaisseaux

## 5-Mécanismes de contrôle

## 6- Conséquences fonctionnelles

# Maturation et développement pulmonaire

Pr. A. Denjean  
Hôpital Robert Debré

Cours M2 2011

# Introduction

Le but essentiel du développement pulmonaire est d'aboutir à la création de vastes surfaces d'échanges gazeux, à travers une fine barrière alvéolo-capillaire, permettant de subvenir aux besoins de l'organisme en oxygène, et dans le même temps de lui assurer l'élimination nécessaire du CO<sub>2</sub> produit.

# Définitions 1

- Développement :
  - Croissance (Prolifération cellulaire)
  - Maturation (Différenciation cellulaire)
- Morphogénèse :
  - Développement des formes et structures caractérisant un organe
- Historiquement :
  - Morphogénèse – embryogénèse – biologie du développement

# Définitions 2

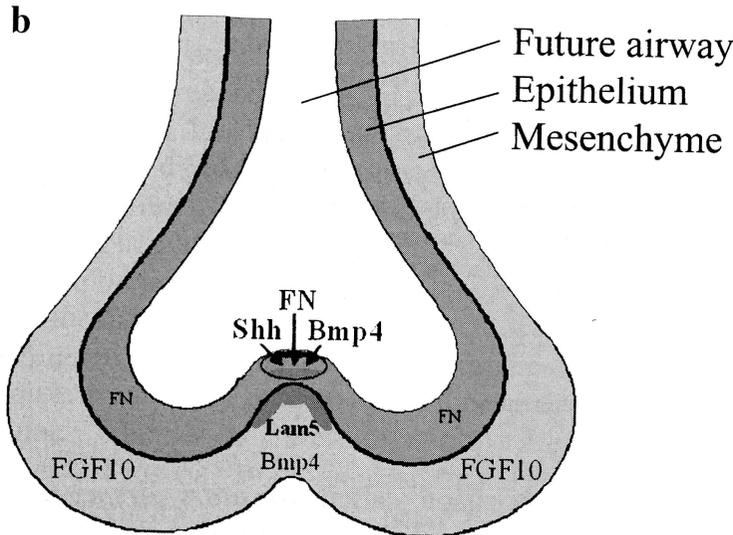
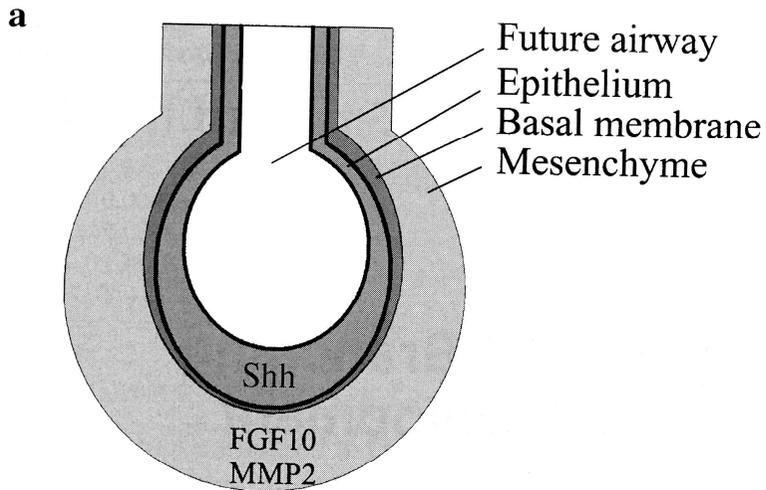
- « **Branching** » :

Divisions successives des ébauches bronchiques pour former les voies de conduction aérienne

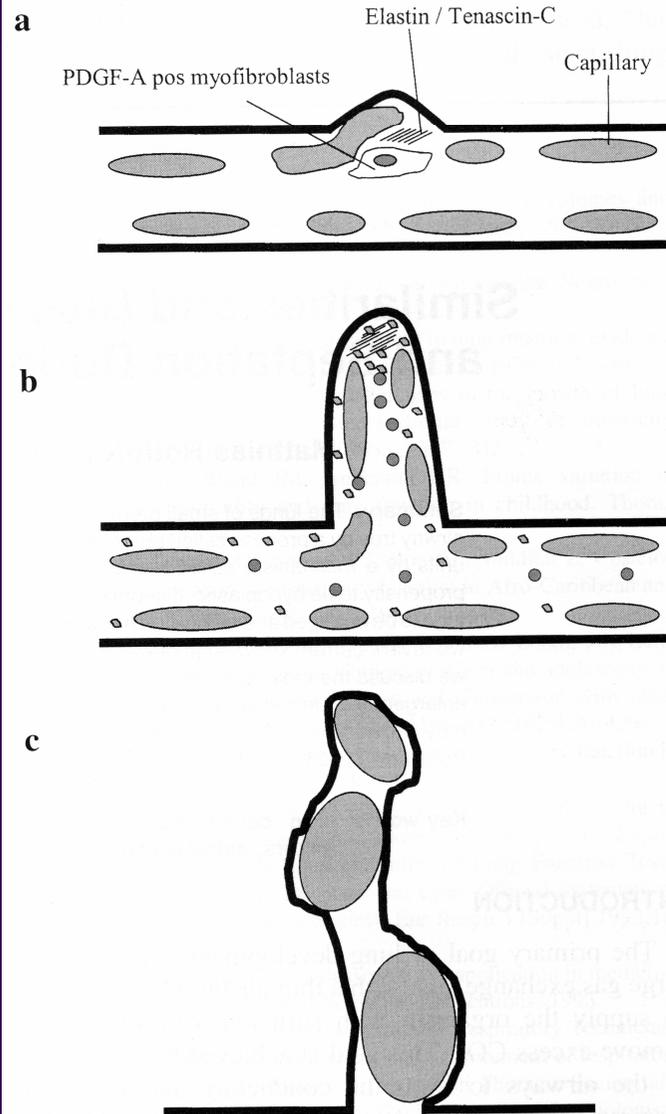
- « **Septation** » :

Formation de septa secondaires à partir des saccules primitifs pour former les alvéoles

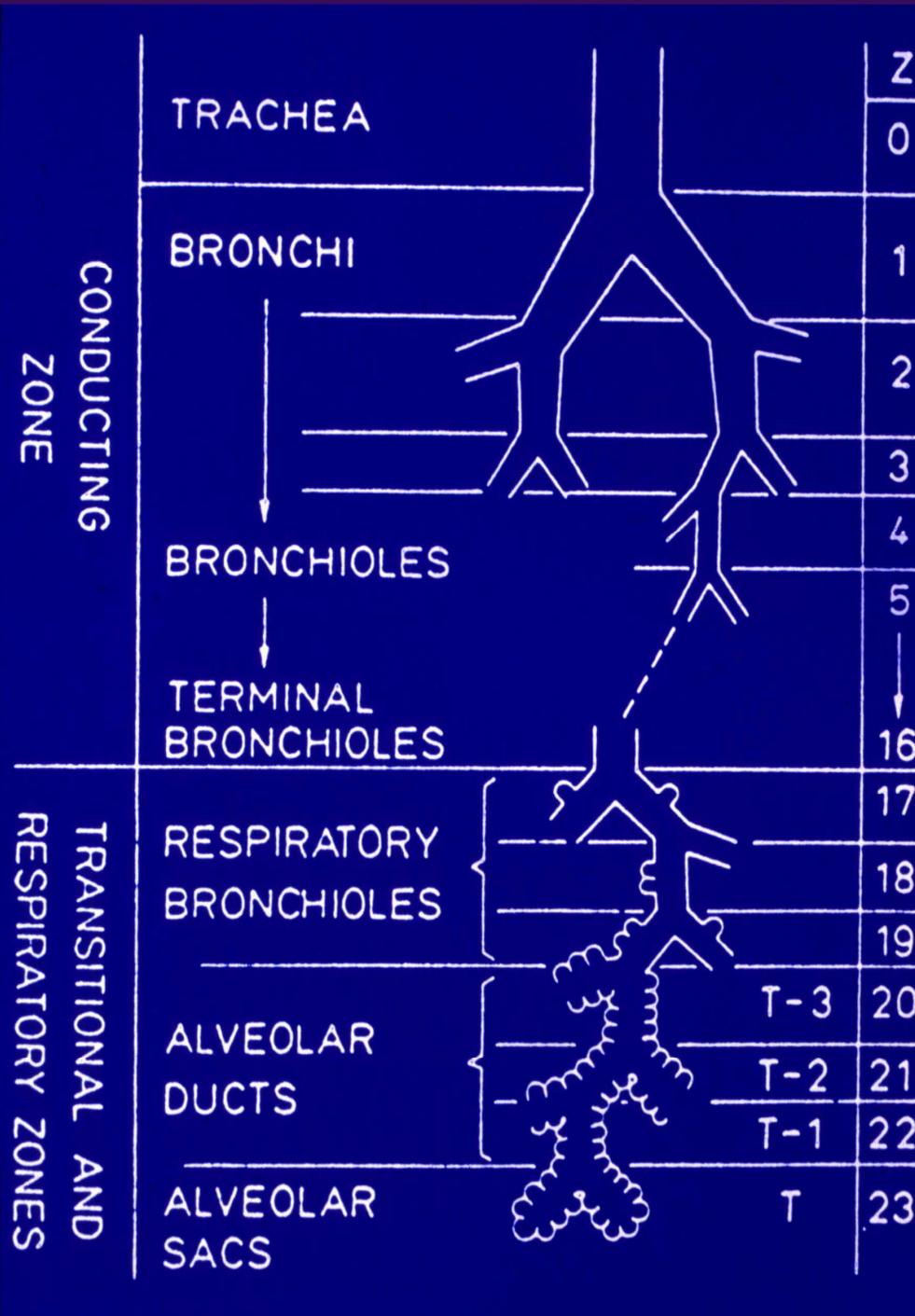
# BRANCHING

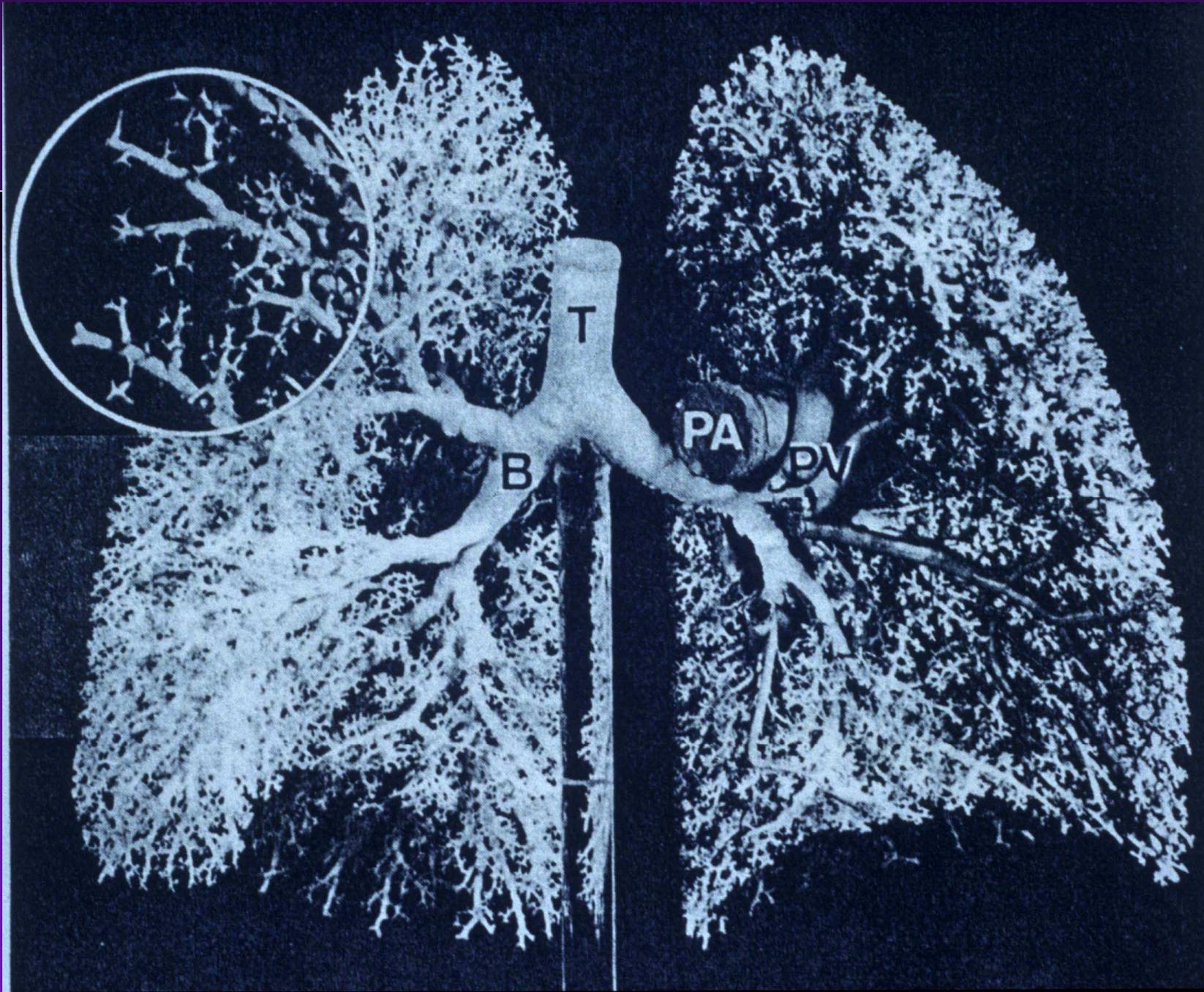


# Septation



# Arbre Aérien

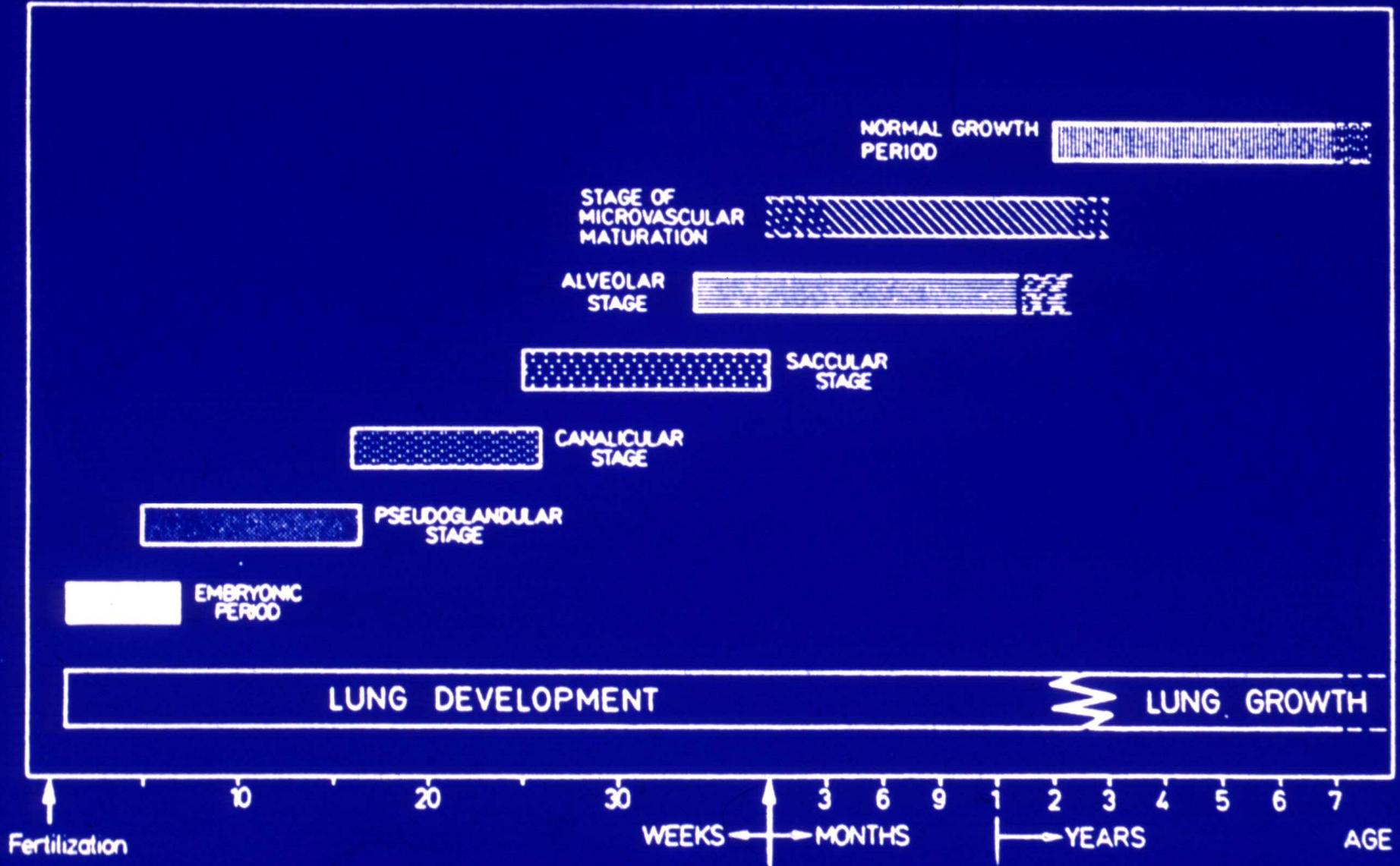




# Stades du développement

Période	Stade	Durée	Génération bronchiques	Caractéristiques principales
<b>Embryonnaire</b>	<b>Embryonnaire</b>	26 <sup>ème</sup> jour - 7 <sup>ème</sup> semaine	<b>5</b>	Formation de la trachée et des bronches
<b>Fœtale</b>	<b>Pseudoglandulaire</b>	5 <sup>ème</sup> - 16 <sup>ème</sup> semaines	<b>14 - 16</b>	Arbre bronchique et structures cellulaires à l'origine des acinus
	<b>Canaliculaire</b>	16 <sup>ème</sup> - 26 <sup>ème</sup> semaines	<b>20</b>	acini, différenciation épithéliale, barrière air-sang, apparition du surfactant
	<b>Sacculaire</b>	26 <sup>ème</sup> -38 <sup>ème</sup> semaines	<b>23</b>	Formation des alvéoles, amincissement des septa
<b>Post-natale</b>	<b>Alvéolaire</b>	Naissance - 2ans		Alvéolisation par septation, structuration de la membrane alvéolo-capillaire définitive

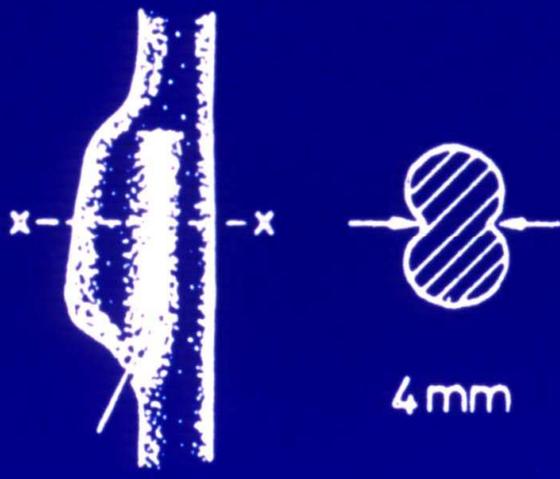
# FETAL AND POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT AND GROWTH





# Stade embryonnaire

- Environ 50 jours pour aller de l'ébauche laryngo-trachéale dérivée de l'intestin primitif, jusqu'aux bronches sous-segmentaires.
- Mise en place des vaisseaux primitifs à partir du 6<sup>ème</sup> arc aortique, et de la zone sino-atriale du coeur.
- Progression parallèle de l'arbre bronchique et vasculaire dans le mésenchyme
- Apparition de cellules épithéliales peu différenciées



A

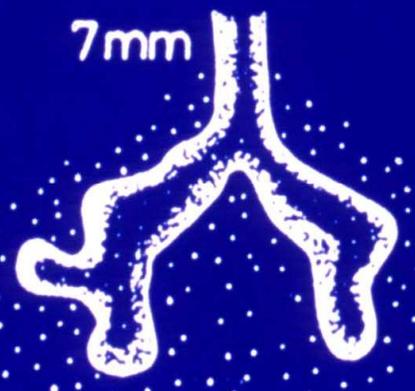


B



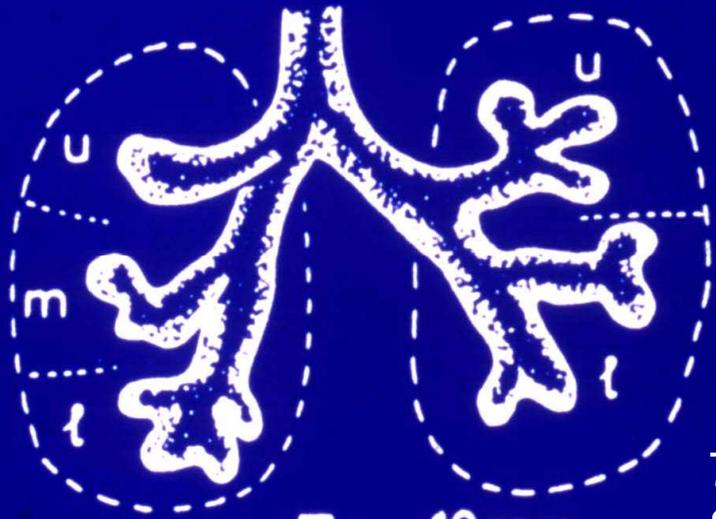
C

4,6mm



7mm

D



E

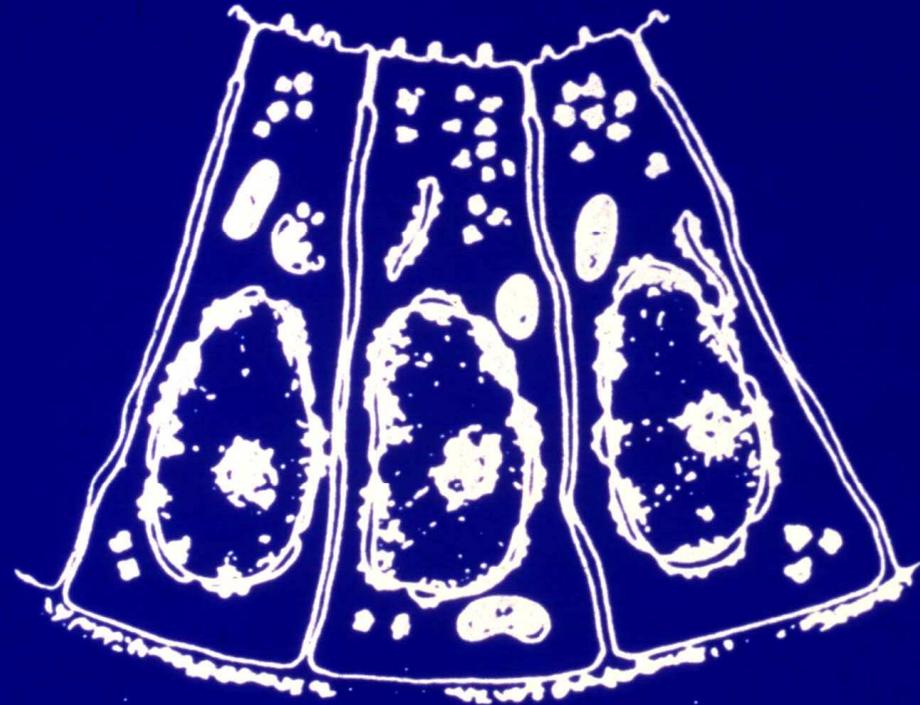
10mm

7ème  
Semaine

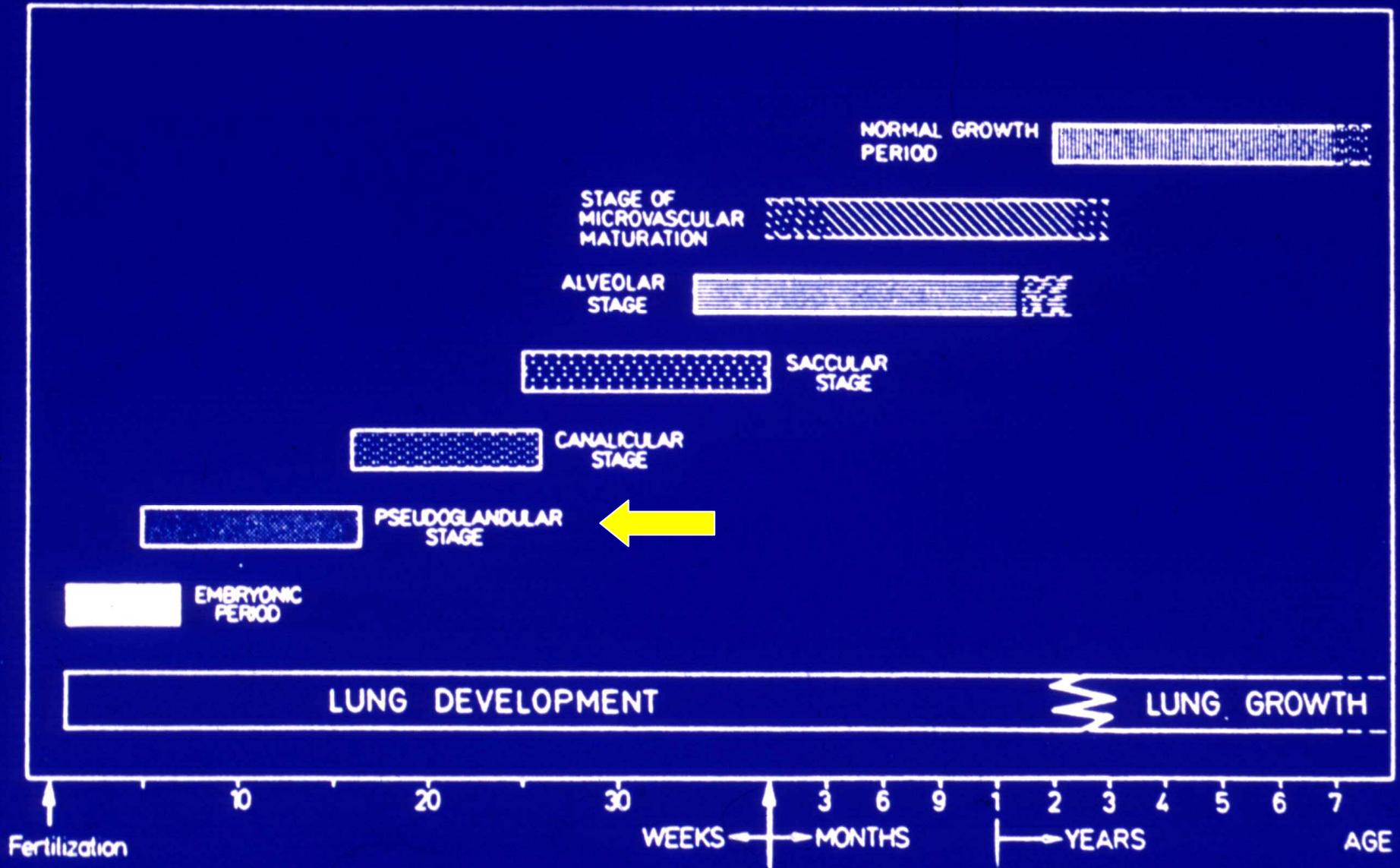
# Interactions endo/mesoderme

- Pendant la phase embryonnaire relations endo/mesoderme très importantes (cellules épithéliales / structures mésenchymateuses).
- Le phénomène de « branching » est déterminé par le mésenchyme

**PSEUDOGLANDULAR  
STAGE**



# FETAL AND POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT AND GROWTH



# Stade pseudo-glandulaire 1

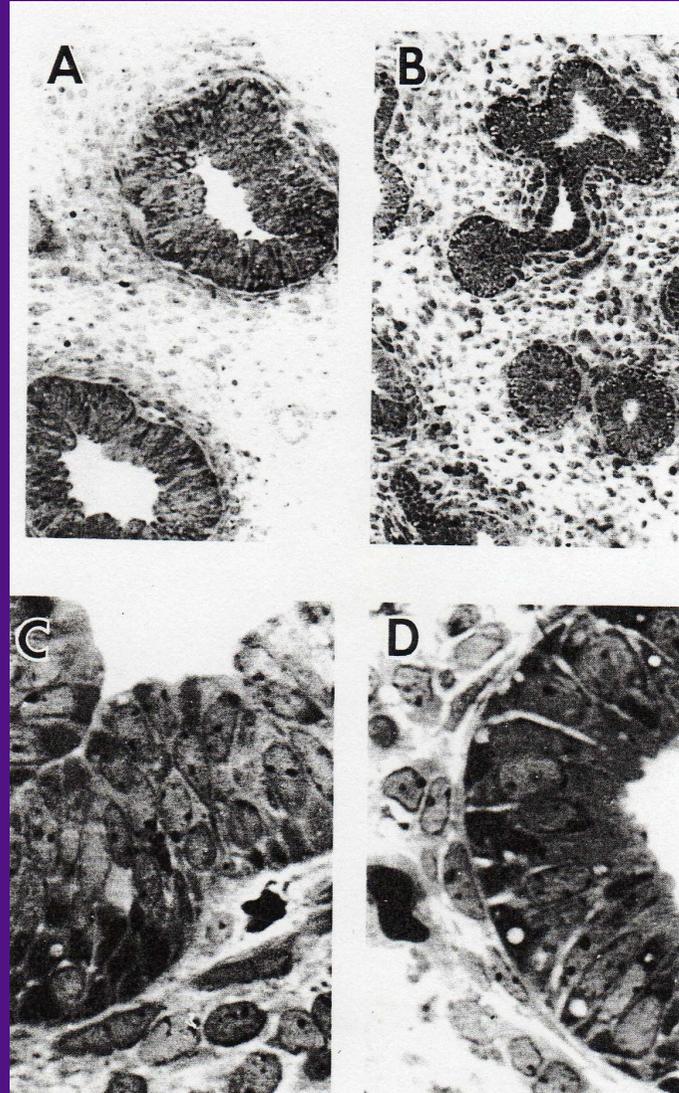
- Longtemps considéré comme stade de formation des voies de conduction aériennes
- Va jusqu'à la naissance de l'acinus
- Nécessité de cellules indifférenciées pour poursuivre le développement
- Différenciation progressive des C. neuroendocrines, C. de Clara, puis C. ciliées, C. sécrétoires (gl. muqueuses)

# Stade pseudo-glandulaire 2

- Différenciation centrifuge
- Cellules mésenchymateuses se transforment en C. cartilagineuses et musculaires lisses
- Artères et veines pulmonaires accompagnent le développement bronchique
- A la fin du stade pseudoglandulaire l'ensemble trachéo-bronchique et vasculaire pré-acinaire est en place dans un poumon non fonctionnel

# Stade pseudo-glandulaire

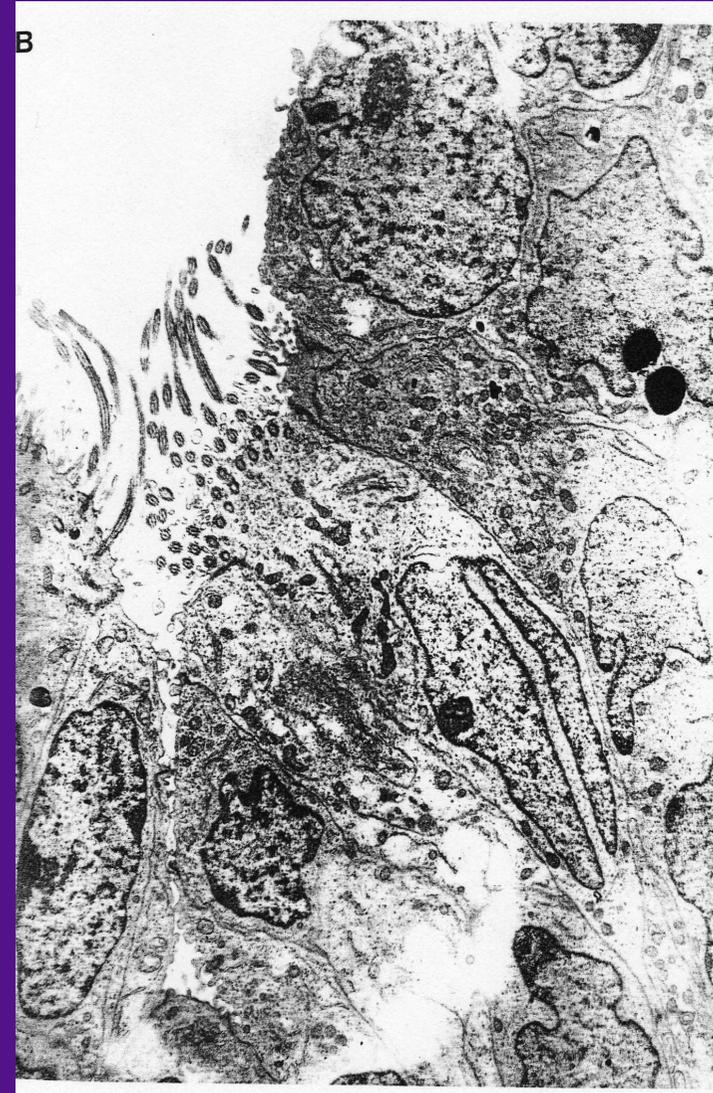
- A : 8 semaines
  - B : 16 semaines
- Epithélium pseudo  
Stratifié,  
C colonnes, hautes,  
tissu conjonctif  
abondant



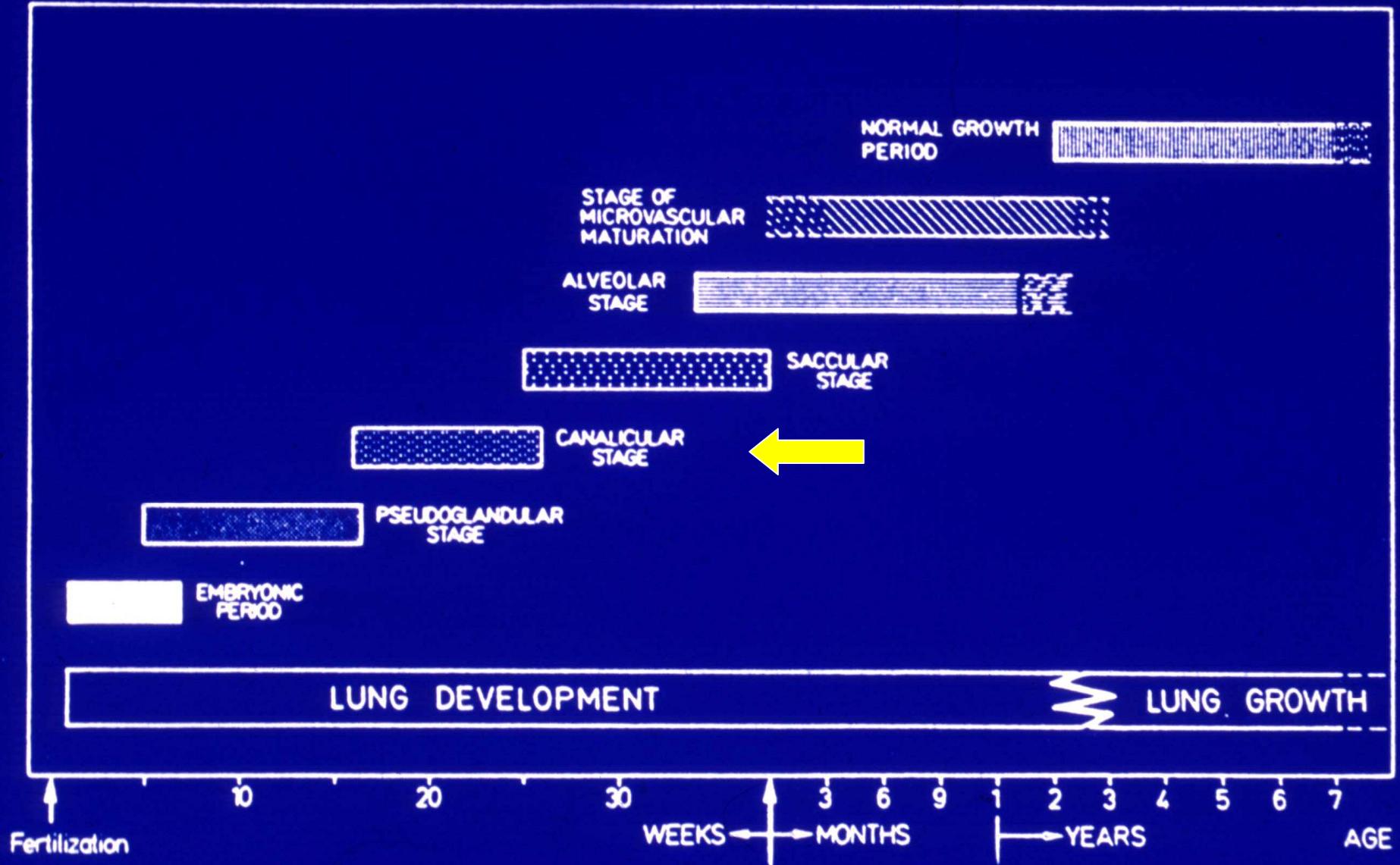
# Stade pseudo-glandulaire

13-14 semaine

Micro-électronique :  
Cellules épithéliales,  
Cellule ciliée.



# FETAL AND POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT AND GROWTH



# Stade canaliculaire 1

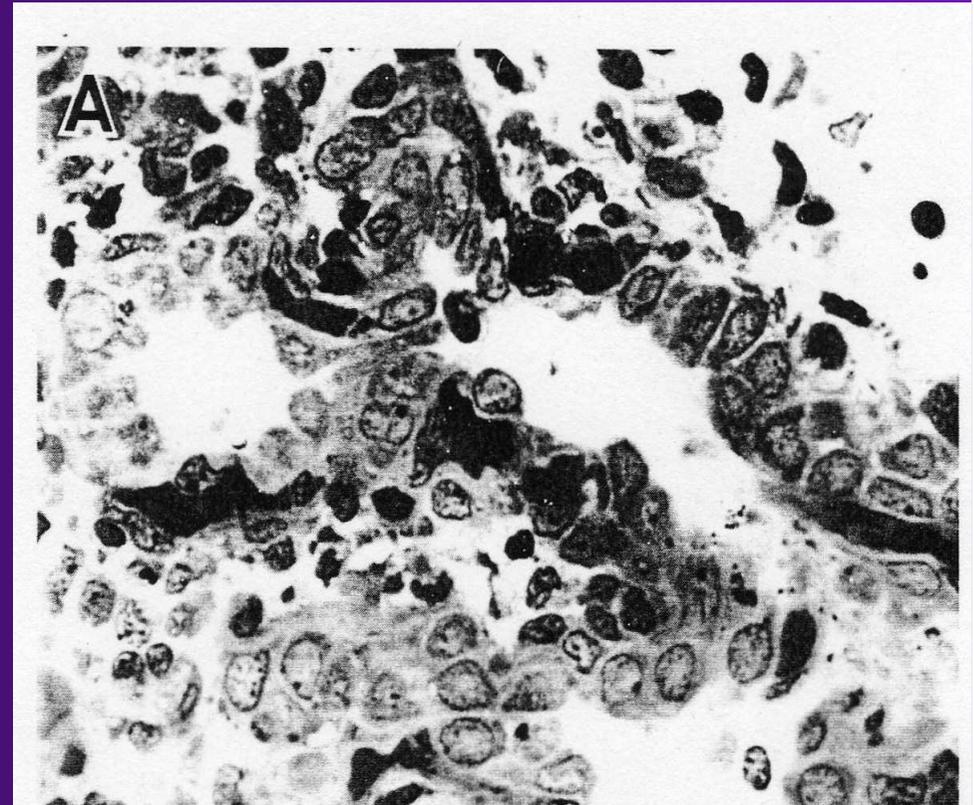
- Naissance de l'acinus
- Différenciation épithéliale début de formation de la barrière air/sang
- Début de synthèse du surfactant

# Stade canaliculaire 2

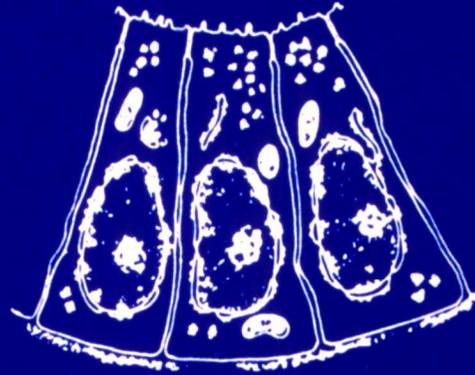
- Acinus : bronchiole terminale – bronchioles respiratoires – vers saccules
- Vascularisation capillaire en réseau, apposition à l'épithélium, fusion des membranes basales
- Premières inclusions lamellaires (surfactant) caractéristiques des Pneumocytes II, apparition des pneumocytes I
- Apparition de la barrière air/sang (23<sup>ème</sup> semaine)
- Quelques chances de survie pour le prématuré

# Phase canaliculaire

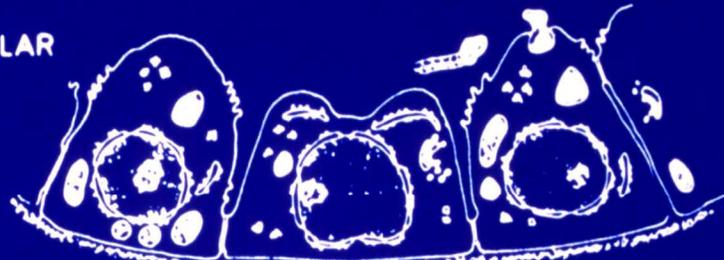
- 20 semaines  
Conduit aérien, avec  
cellules épithéliales  
cuboïdes, tissu  
conjonctif et  
capillaires



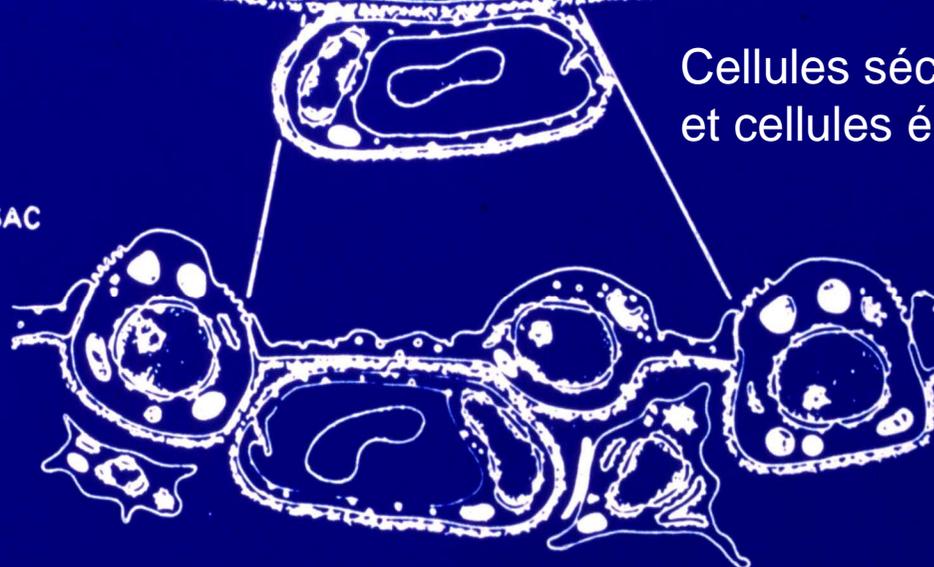
PSEUDOGLANDULAR  
STAGE



EARLY CANALICULAR  
STAGE

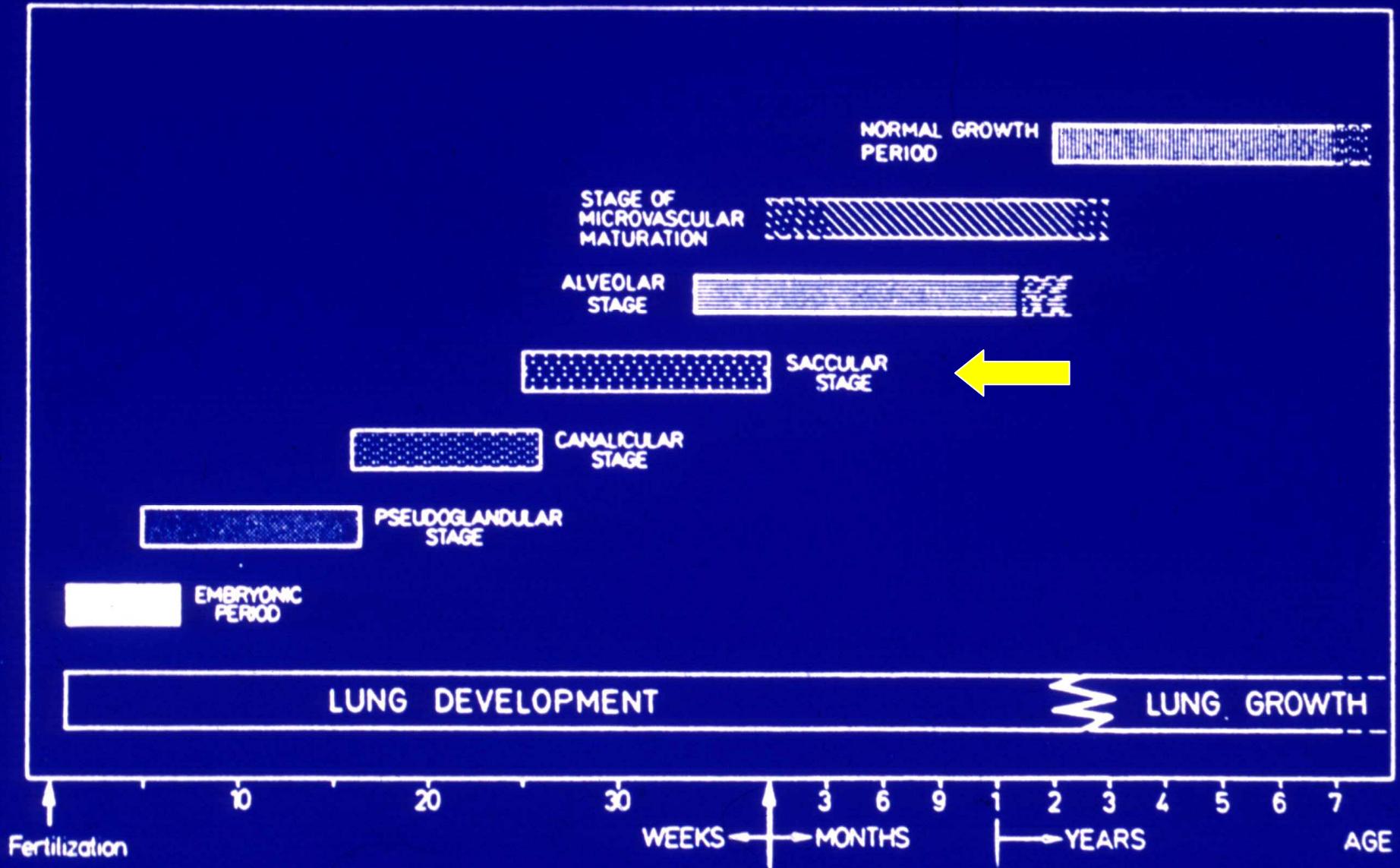


TERMINAL SAC  
STAGE



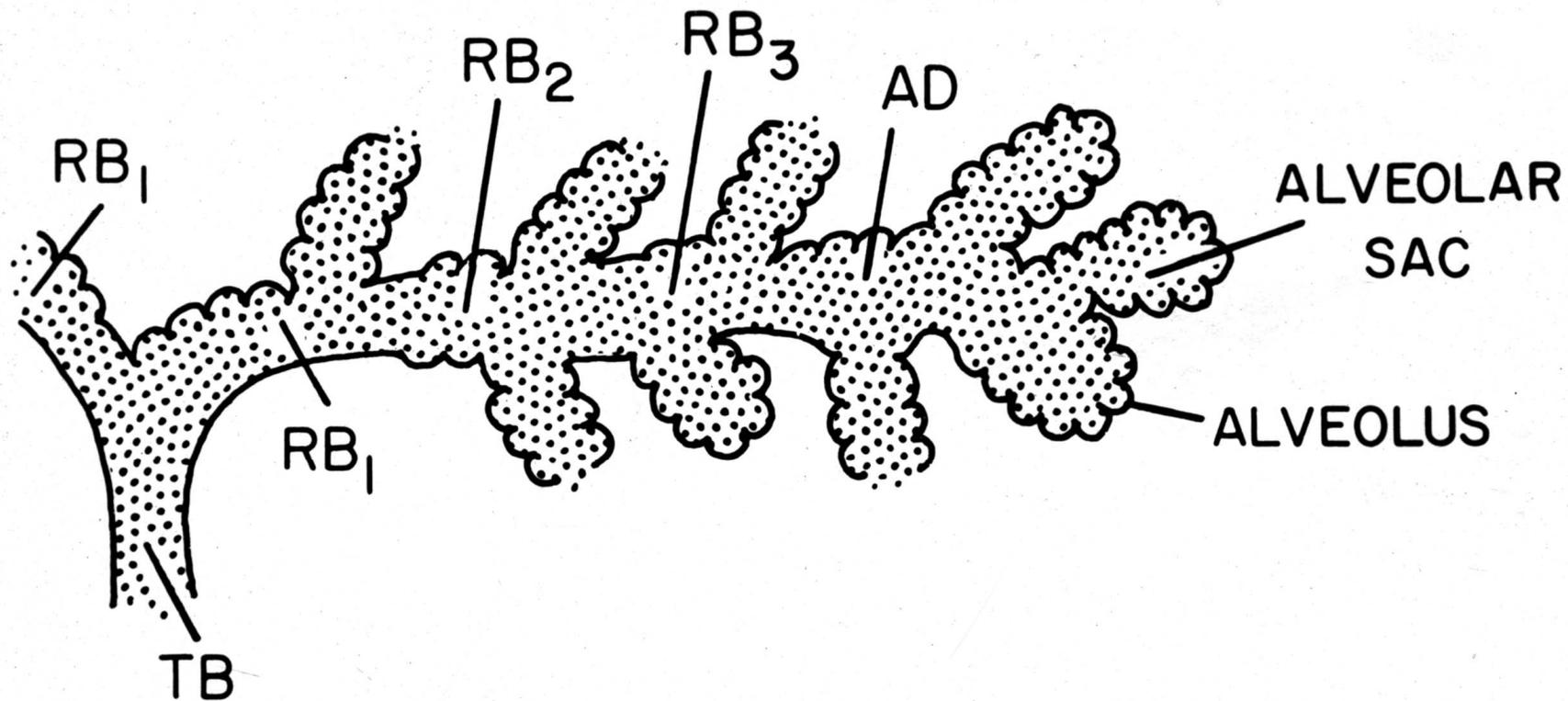
Cellules sécrétoires  
et cellules épithéliales

# FETAL AND POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT AND GROWTH



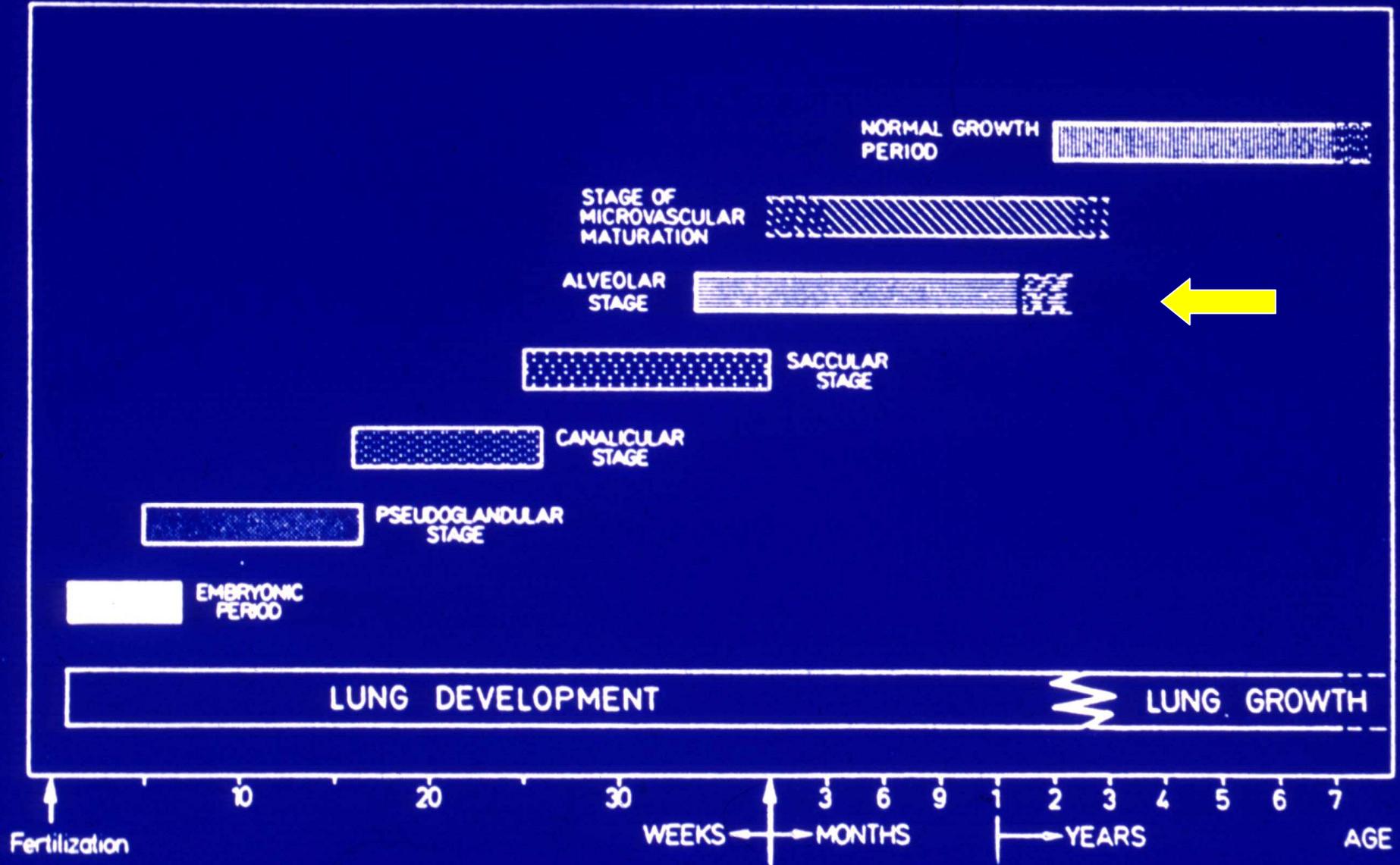
# Stade sacculaire

- Addition des dernières générations bronchiques et division des saccules
- Réarrangement capillaire, septa secondaires à partir des crêtes
- Apparition des alvéoles (30-32 semaines)
- Barrière air/sang formée, présence de surfactant et de protéines, mais quantité insuffisante, risque de détresse néonatale.



A, Resin cast of the terminal respiratory unit. B, Diagrammatic representation of the terminal respiratory unit. (From Cumming, G., and Hunt, L. B., eds.: *Form and Function of the Human Lung*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968, by permission.)

# FETAL AND POSTNATAL LUNG DEVELOPMENT AND GROWTH

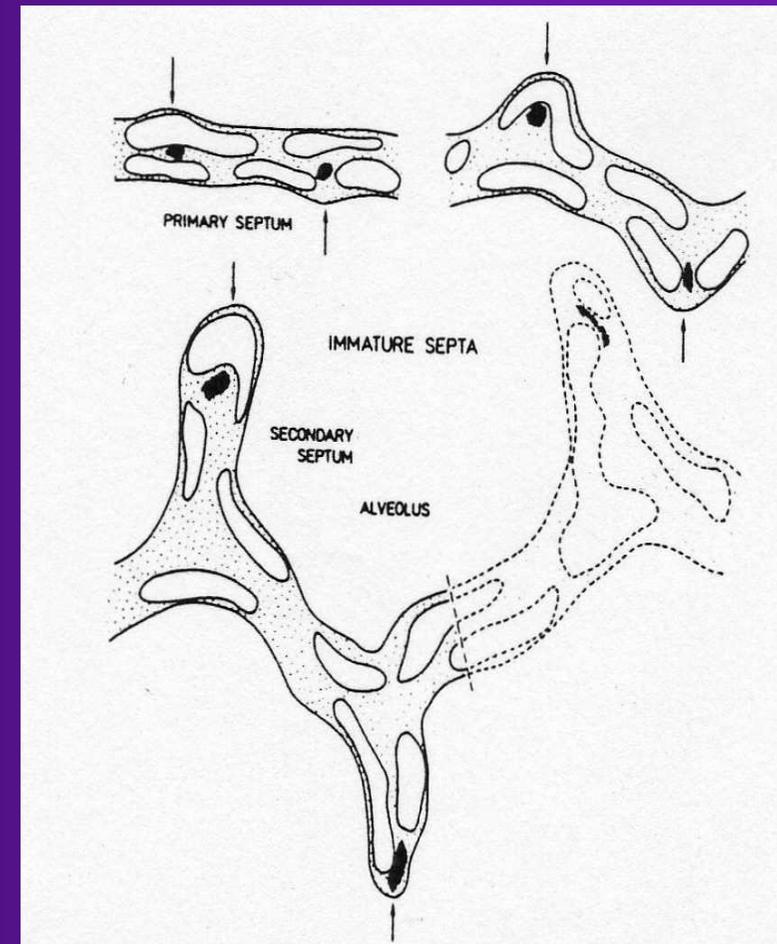


# Stade alvéolaire

- Alvéoles toujours présents à 36 semaines
- Diminution du volume de tissu interstitiel
- A la naissance de  $10 \times 10^6$  à  $150 \times 10^6$  alvéoles
- Surface d'échange  $3 \text{ m}^2$ , volume 150 mL
- 85% des alvéoles vont être formés dans les semaines qui suivent la naissance, jusque vers 18 mois - 2ans.
- Développement du réseau capillaire, augmentant la surface d'échange

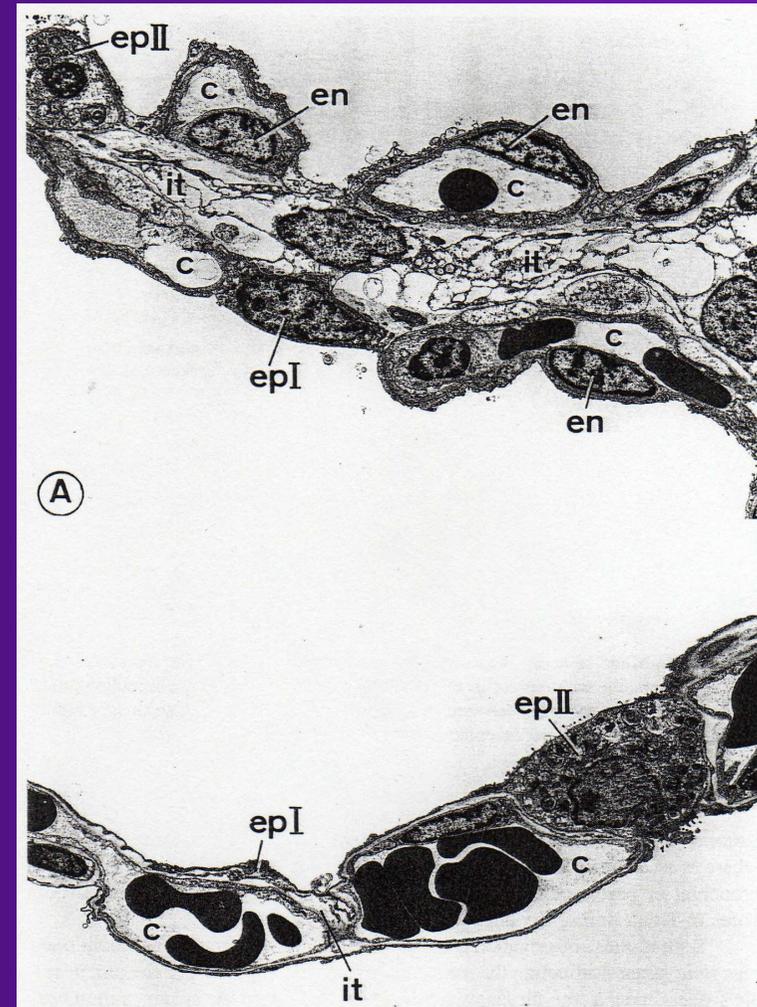
# Développement alvéolaire post-natal

Formation des septa secondaires à partir de nouvelles crêtes, avec une bi-couche capillaire



# Développement post-natal

- A : NN 26 Jours, persistance de la bi-couche capillaire, septum encore épais.
- B : adulte, monocouche capillaire, tissu interstitiel réduit



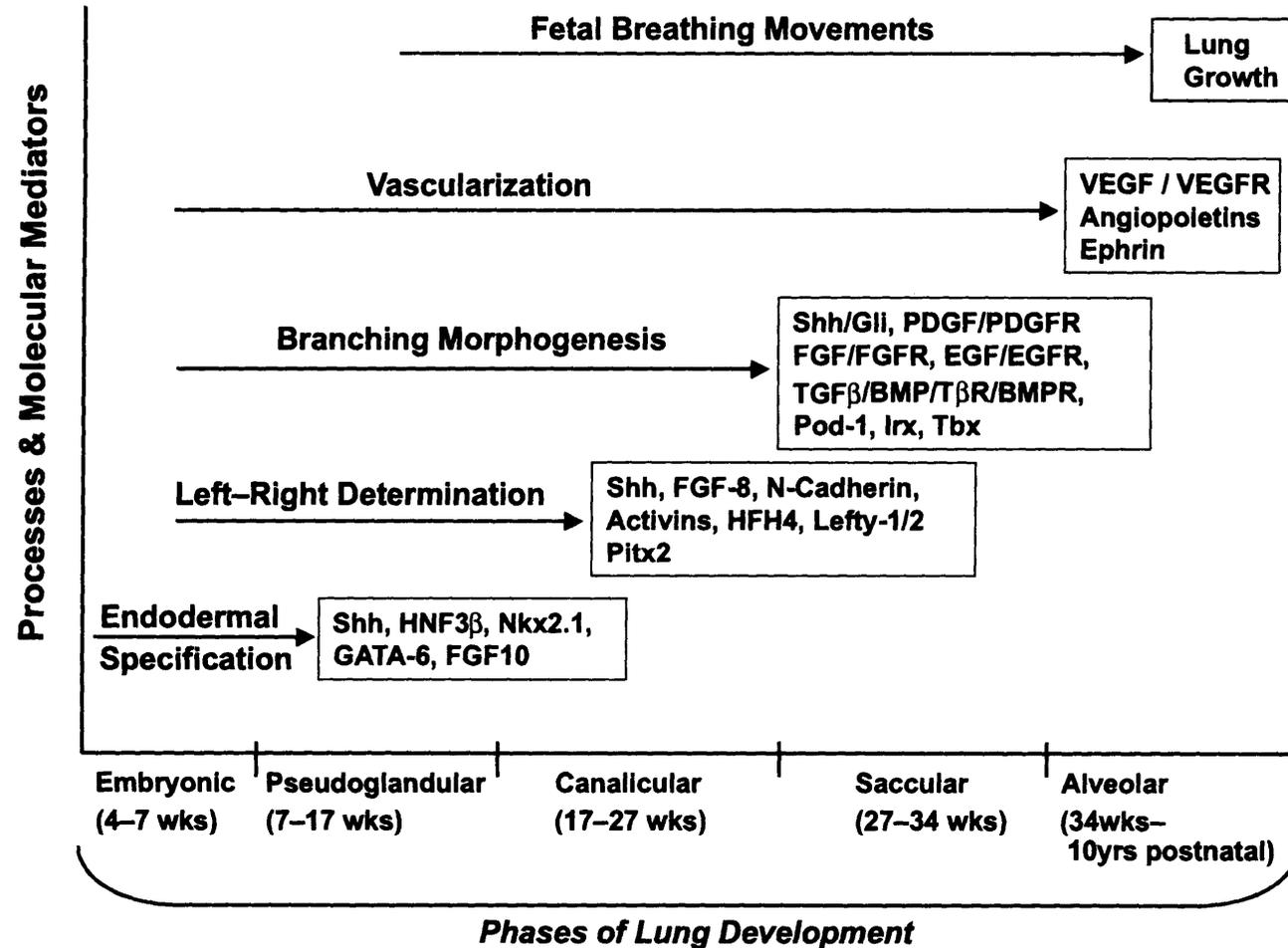
# Mécanismes de contrôle

- Complexes, intervenant à chaque stade
- Le mésenchyme contrôle la croissance de l'épithélium, le plan de ramification bronchique et la cyto-différenciation (rôles de la matrice extra-C et des G.F).
- Matrice extra-C et VEGF influencent la prolifération, la migration et la croissance des C.endothéliales et le développement vasculaire.

# Facteurs de contrôle

- **Facteurs de transcriptions:** Nkx2.1 (ou TTF-1), forkhead homologue hepatocyte nuclear family proteins (HNF3 $\beta$ , HFH4), GATAfamily zinc finger transcription factors (GATA-6), Pod-1, Gli....
- **Facteurs de croissance :** sonic hedgehog (Shh), fibroblast growth factors (FGF), platelet derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF).
- **Molécules de la matrice extra-cellulaire**
- **Molécules d'adhésion inter-cellulaire**
- **Forces physiques** (étirement, volume liquide, mouvements respiratoires foetaux)

# Mécanismes de contrôle



I. Copland, M. Prost : Lung development and fetal lung growth  
Paed resp rev 2004; 5:S259-64

# Conclusion

- Le développement pulmonaire ante et post natal, se fait par étapes successives sous le contrôle de mécanismes moléculaires multiples.
- Pendant ces périodes certaines agressions sont susceptibles d'induire des perturbations du développement plus ou moins réversibles.

# **FACTEURS D'AGRESSION DU DEVELOPPEMENT PULMONAIRE**

**PREMATURITE**

**BAROTRAUMATISME**

**HYPEROXIE**

**INFECTION**

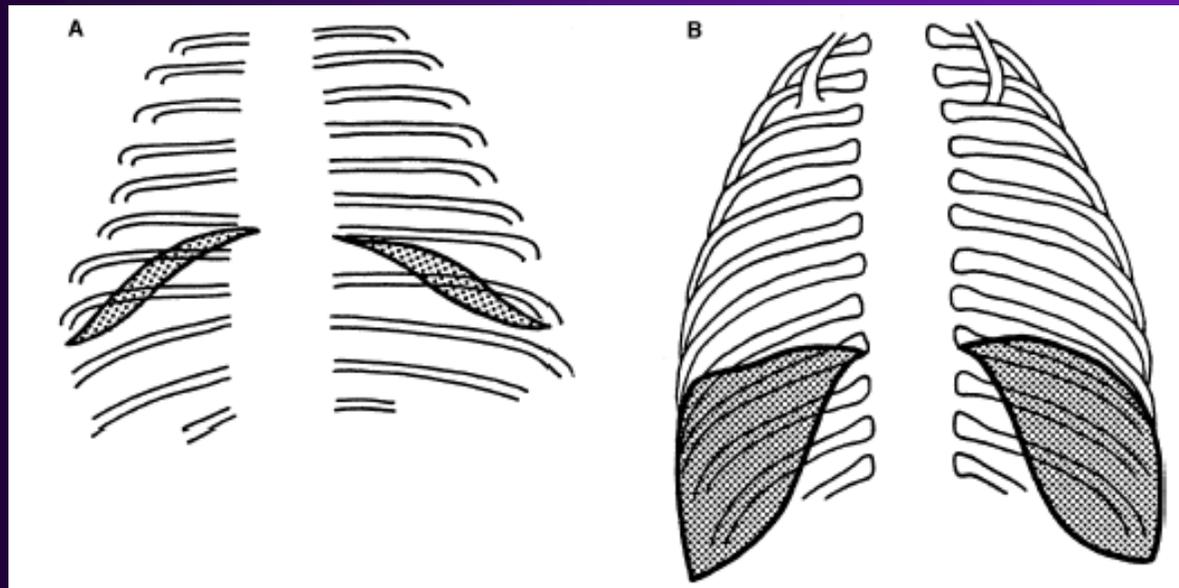
**INFLAMMATION**

**MALNUTRITION**

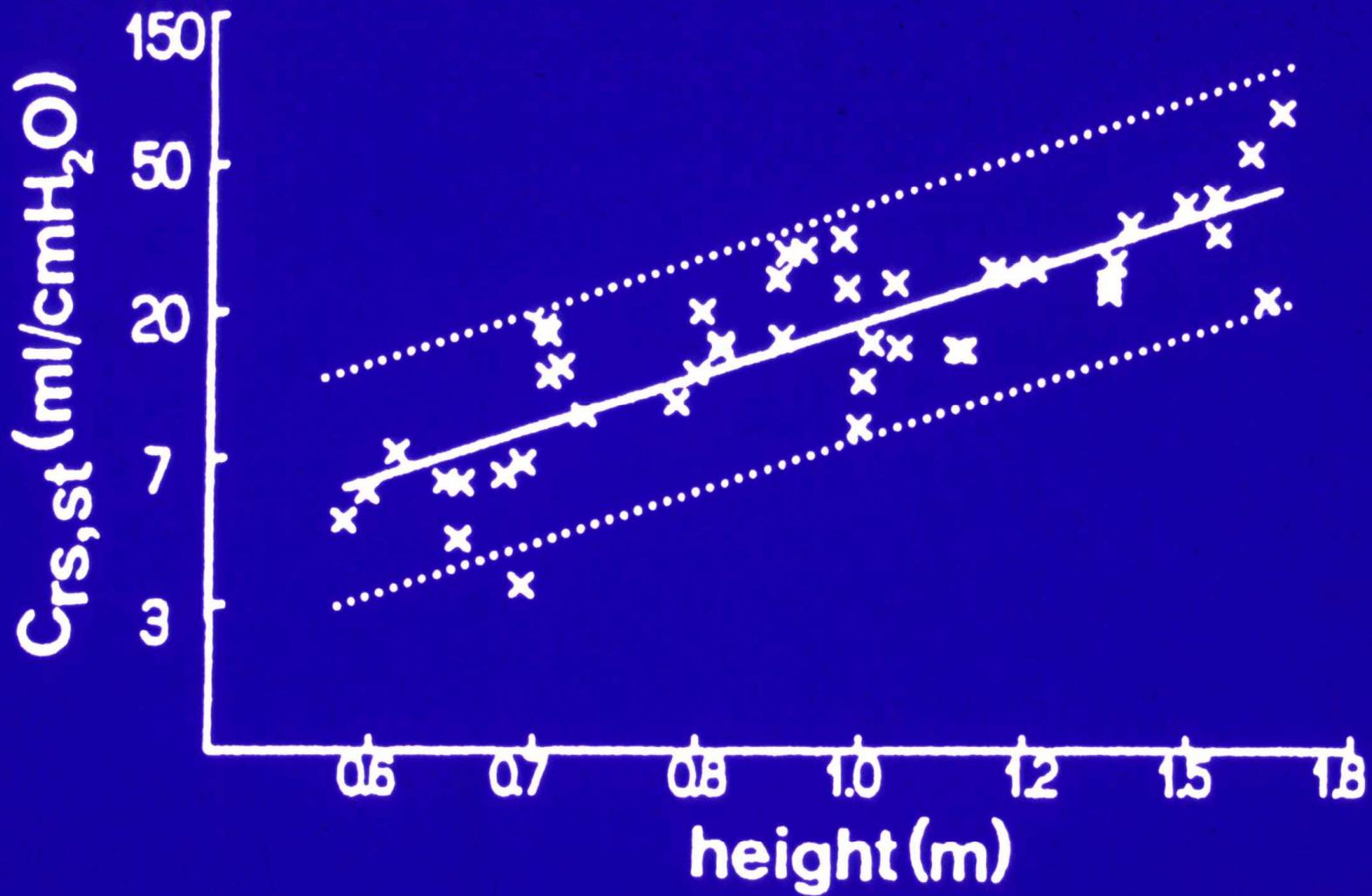
**TRAITEMENTS (corticoïdes,...)**

# Développement pulmonaire

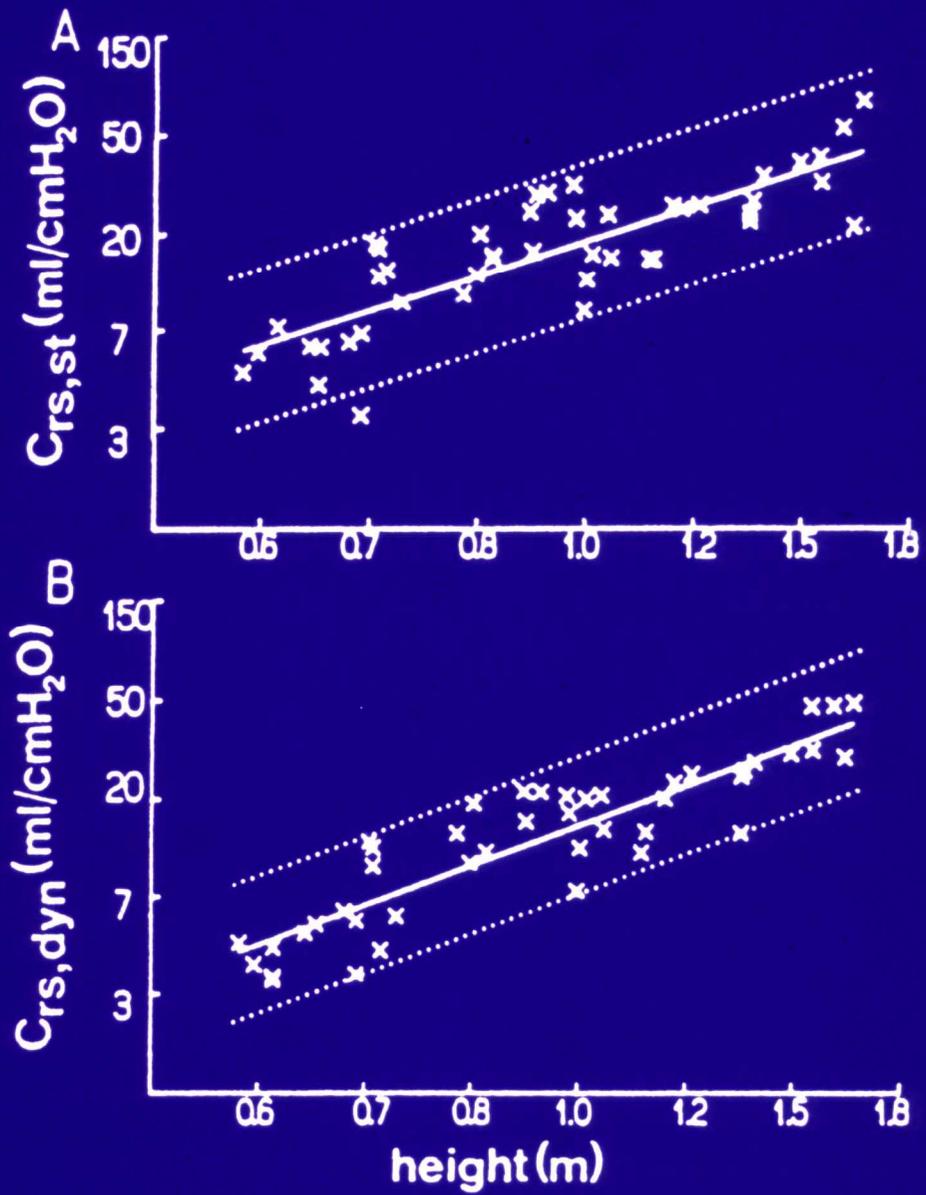
Illustrations fonctionnelles



Area of costal apposition of the diaphragm in newborn (A), and adult (B)  
(redrawn from Devlieger H et al: *J Dev Physiol* 16:321-329, 1991)



Lanteri CJ, Sly PD, J Appl Physiol, 1993



Lanteri CJ, Sly PD, J Appl Physiol, 1993

# Thorax et Muscles respiratoires

## A la naissance:

- Le thorax est plus compliant
- Les muscles respiratoires en particulier le diaphragme moins efficaces
- Le poumon est moins compliant

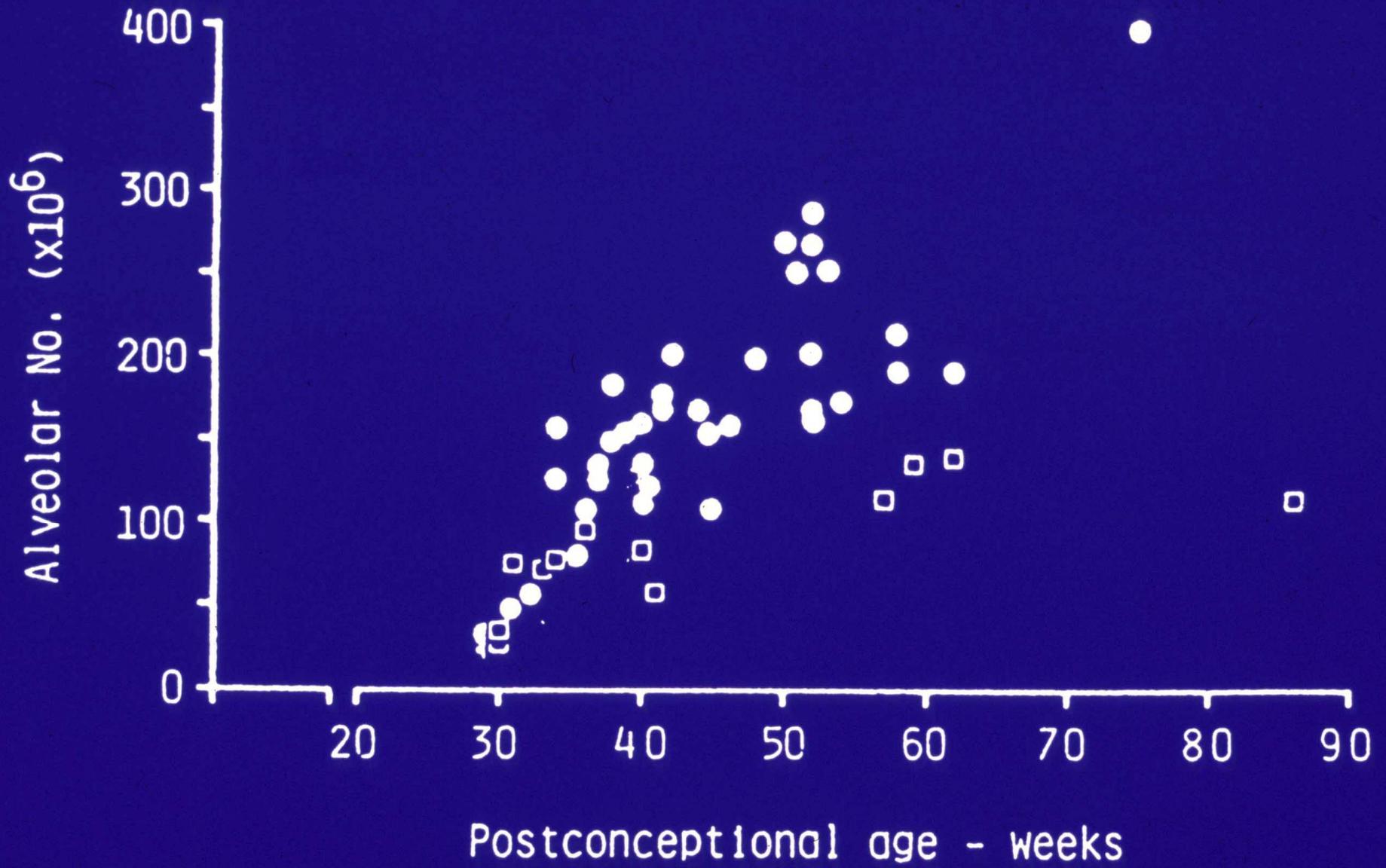
## Conséquences:

Asynchronisme ventilatoire, inflation

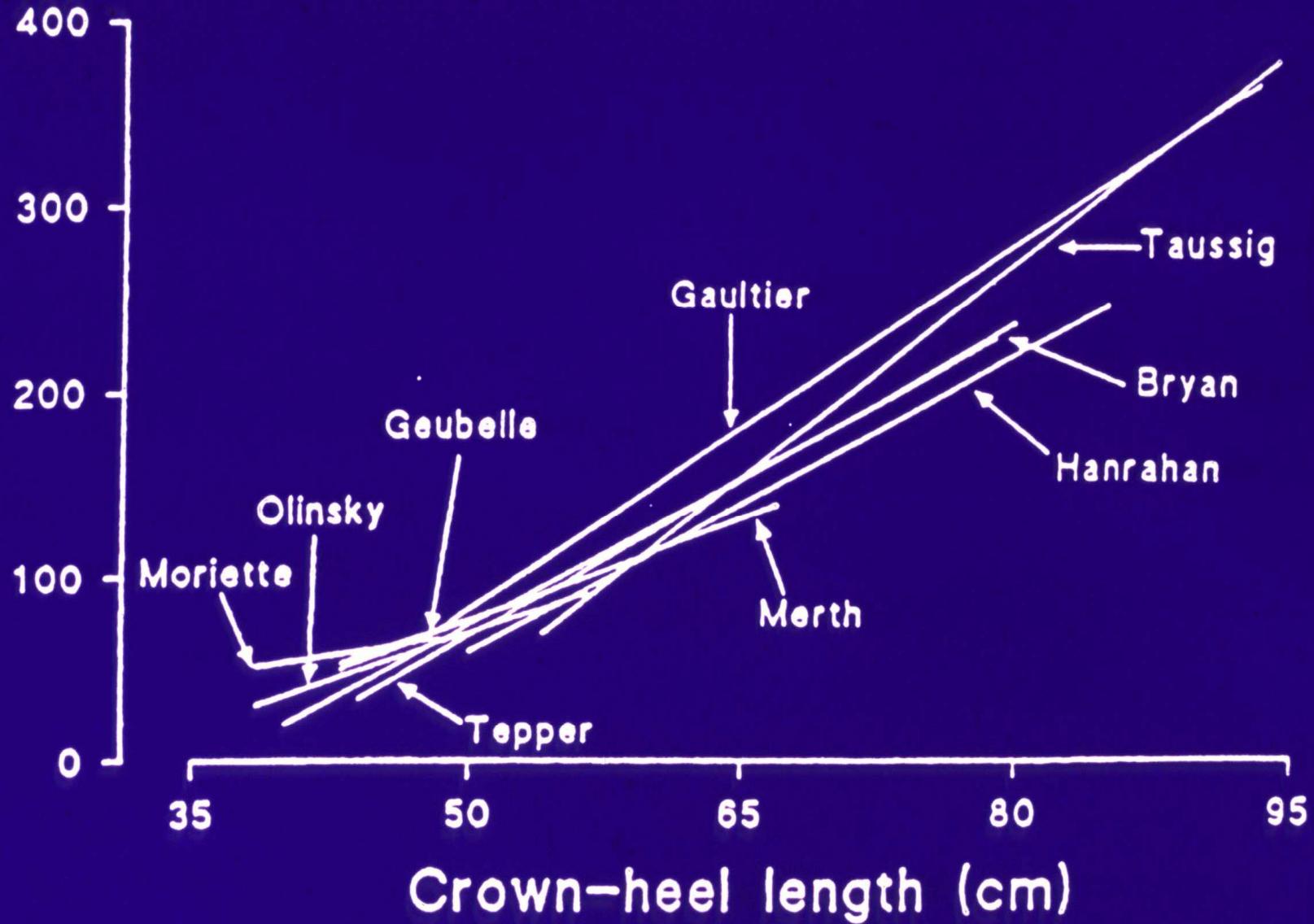
basithoracique faible, ventilation moins efficace,  
hypoventilation alvéolaire, hypoxémie...

# Nombre d'Alvéoles

- Le nombre d'alvéoles croît après la naissance
- Leur volume augmente en suivant la croissance
- Toute atteinte alvéolaire précoce peut avoir des conséquences graves pour le fonctionnement pulmonaire
- Le volume pulmonaire fonctionnel est la CRF



# Functional residual capacity (ml)



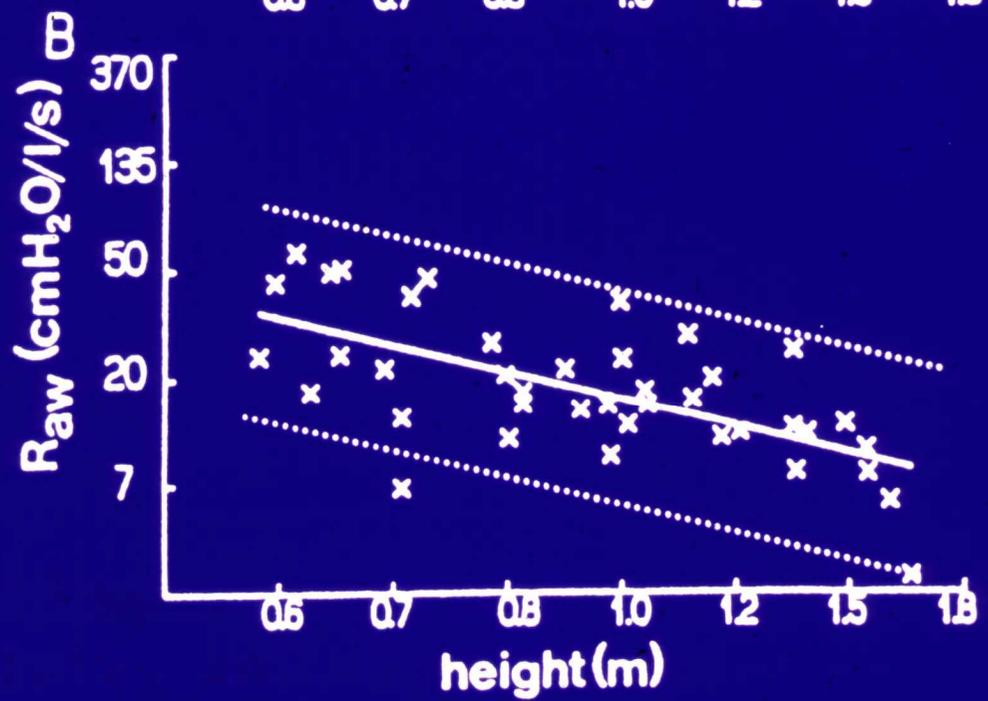
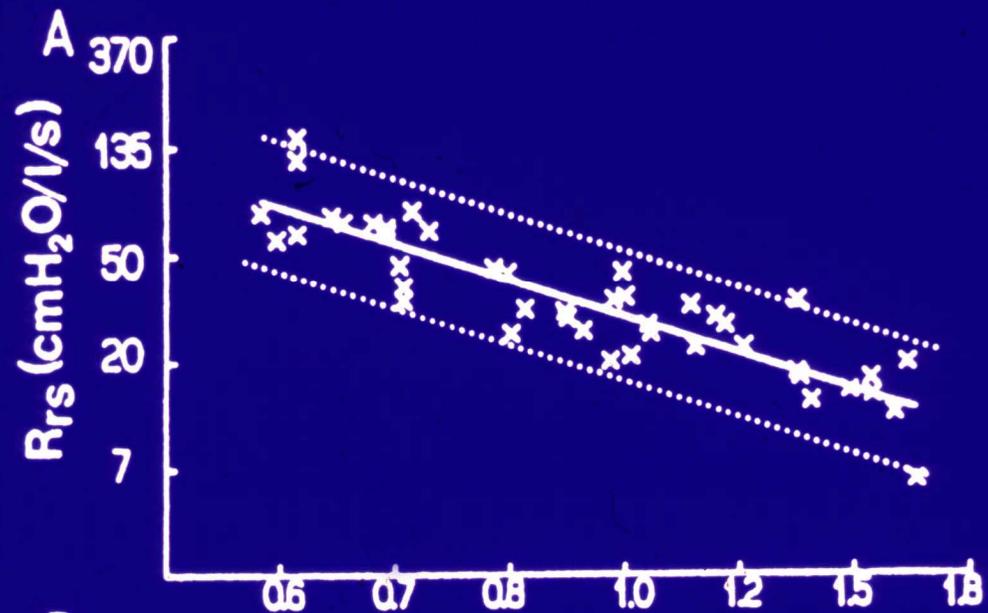
# Calibre bronchique

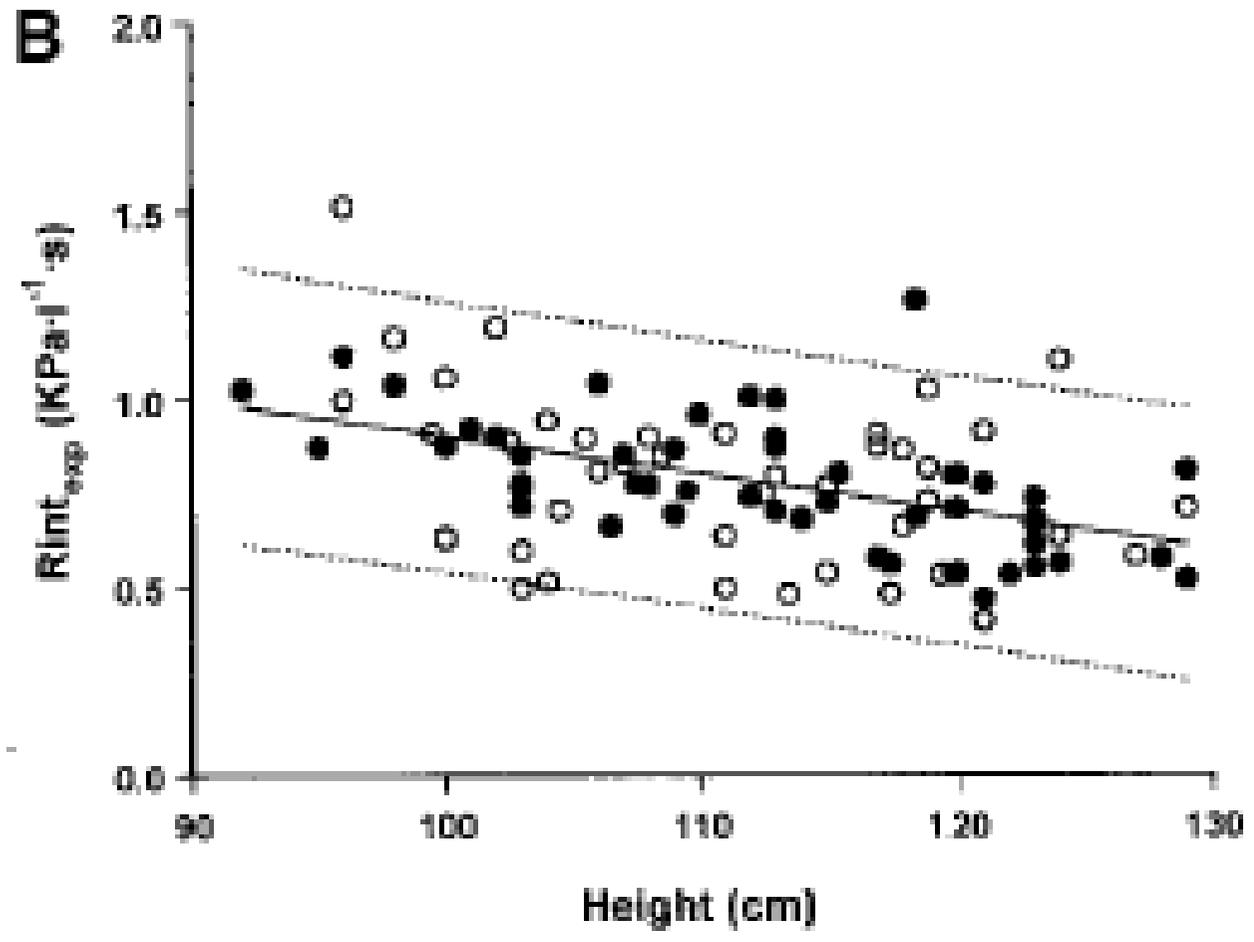
- Le calibre bronchique augmente avec la croissance
- Certains nouveau-nés ont des bronches « constitutionnellement » étroites

Conséquences:

Plus susceptibles de se « fermer », de siffler,  
si infection bactérienne ou virale,  
inflammation, sécrétions

≠ asthme

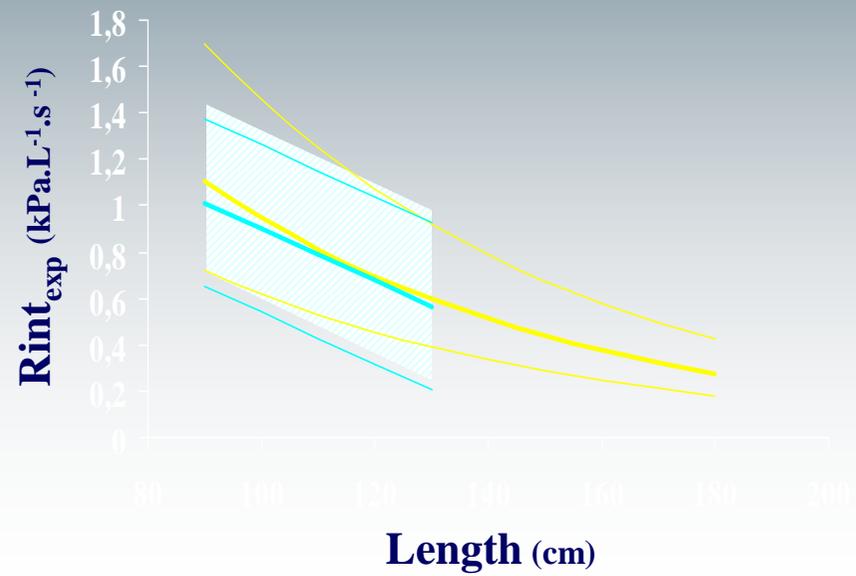




## Rint : Normal values in children

3-13 yrs : (Merkus, ERJ 2002)

3-8 yrs : (Beydon, AJRCCM 2002)

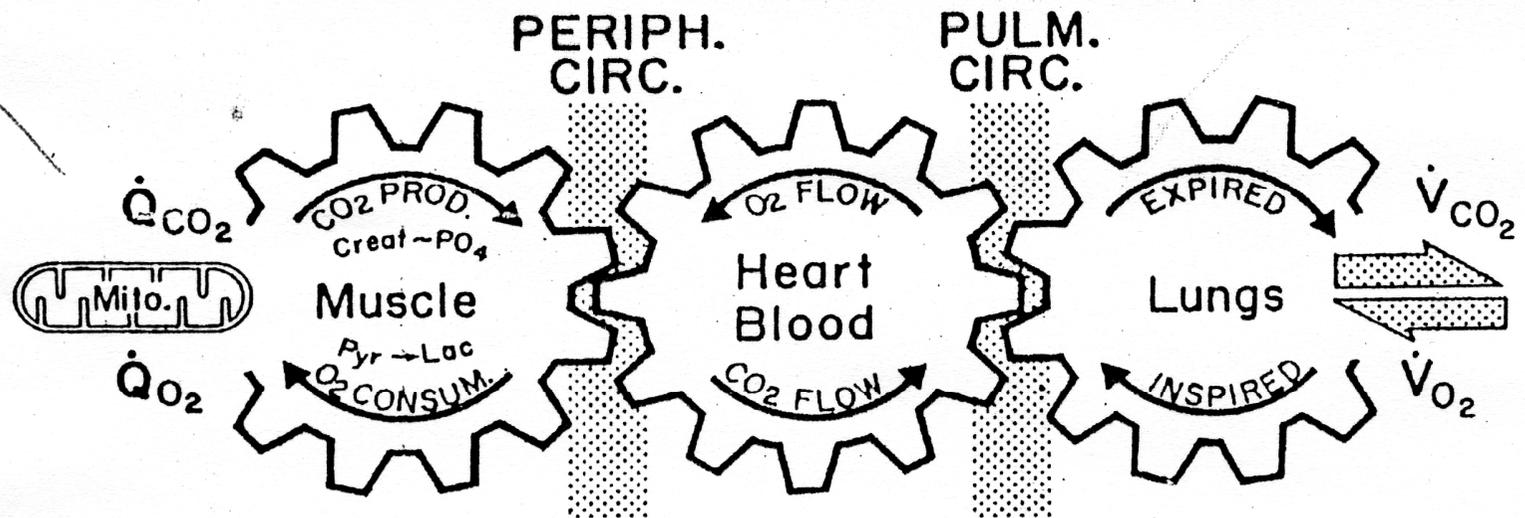


# VENTILATION A L'EXERCICE

MUSCLE  
ACTIVITY

$O_2$  &  $CO_2$   
DELIVERY

VENTILATION  
( $\dot{V}_A + \dot{V}_D = \dot{V}_E$ )



Physiological  
Responses:

$\uparrow \dot{Q}_{CO_2}$

Dilate

$\uparrow SV$

Recruit

$\uparrow V_T$

$\uparrow \dot{Q}_{O_2}$

$\uparrow HR$

$\uparrow f$

**Tableau I.**  
Réponse ventilatoire chez l'enfant rapportée dans la littérature.

Auteurs	Références	Cohortes et âge	Act. physique au moment de l'étude	Type d'étude	Protocole	Equations																		
Mercier J et coll.	<i>Eur J Appl Physiol</i> 1991 ; 63 : 235-41.	76 G ; 4 groupes 11 ans (n = 18) 12 ans (n = 15) 13 ans (n = 15) 14 ans (n = 15) 15 ans (n = 13)	Non entraînés	Transversale	Cycloergomètre < 12 ans : 20 W·min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W·min <sup>-1</sup>	$\dot{V}_{E_{max}} = 5,21 \times \text{masse (kg)}^{0,68}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 3,85 \times \text{lbn (kg)}^{0,79}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 1,8 \times 10^{-3} \times \text{taille (cm)}^{2,06}$ $V_{T_{max}} = 0,028 \times \text{lbn (kg)}^{1,07}$ $V_{T_{max}} = 3,80 \times 10^{-3} \text{ masse (kg)}^{0,96}$ $V_T/T_{l_{max}} = 0,109 \times \text{lbn (kg)}^{0,83}$ $f_{r_{max}} : 53 \text{ à } 45 \text{ min}^{-1}$																		
Rowland TW et Cunningham LN.	<i>Chest</i> 1997 ; 111 : 327-32.	11 G et 9 F 9-13 ans	Non entraînés	Longitudinale 5 ans	Tapis roulant 4 min à 3,25 mph avec 8 % de pente puis 2 %·min <sup>-1</sup> à 3,25 ou 3,75 mph	$\dot{V}_{E_{max}} = 8,46 \times \text{âge (années)}-11,1$ $\dot{V}_{E_{max}} = 0,38 \times \text{masse (kg)}^{0,92}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 0,36 \text{ taille (cm)}^{2,50}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 1,83 \pm 0,04 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ $V_{T_{max}} = 29,8 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ $f_{r_{max}} : \text{de } 65 \pm 10 \text{ à } 57 \pm 9 \text{ min}^{-1}$ $V_E/VO_2$ $G : 37,1 \pm 3,5 \text{ à } 34,0 \pm 2,6$ $F : 39,6 \pm 2,2 \text{ à } 39,4 \pm 3,9$																		
Prioux J et coll.	<i>Acta Physiol Scand</i> 1997 ; 161 : 447-58.	44 G ; 3 groupes G <sub>1</sub> (n = 18) 11,2 ± 0,2 à 13,2 ± 0,2 G <sub>2</sub> (n = 14) 12,9 ± 0,2 à 14,9 ± 0,2 G <sub>3</sub> (n = 12) 14,9 ± 0,3 à 16,9 ± 0,3	Non entraînés	Semi-longitudinale 3 ans	Cycloergomètre < 12 ans : 20 W·min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W·min <sup>-1</sup>	$\dot{V}_{E_{max}}$ $G_1 = 1,21 \times \text{lbn (kg)} + 22,4$ $G_2 = 1,72 \times \text{lbn (kg)} + 2,51$ $G_3 = 2,10 \times \text{lbn (kg)} + 7,50$ $V_{T_{max}}$ $G_1 = 0,023 \times \text{lbn (kg)} + 0,35$ $G_2 = 0,040 \times \text{lbn (kg)} + 0,26$ $G_3 = 0,040 \times \text{lbn (kg)} + 0,03$ $f_{r_{max}}$ $\text{De } 53 \pm 7 \text{ à } 11 \text{ ans à } 46 \pm 16 \text{ ans}$																		
Prioux J et coll.	<i>Pflugers Arch</i> 2000 ; 440 : R215	197 G et 102 F 11-17 ans	Non entraînés	Transversale	< 12 ans : 20 W·min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W·min <sup>-1</sup>	$RV$ $G : 19,4 \pm 2,2 \text{ à } 11 \text{ ans et } 28,1 \pm 2,9 \text{ à } 16 \text{ ans}$ $F : 23,1 \pm 6,3 \text{ à } 10 \text{ ans et } 30,6 \pm 4,3 \text{ à } 15 \text{ ans}$																		
Armstrong N et coll.	<i>Chest</i> 1997 ; 112 : 1154-560.	101 G et 76 F 11 ± 0,4 ans	Non entraînés	Transversale	Tapis 4 × 3 min à 7,8, 9 et 10 km·h <sup>-1</sup> puis → de la pente de 2,5 %·3 min <sup>-1</sup>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>G</td> <td>F</td> </tr> <tr> <td><math>\dot{V}_{E_{max}}</math></td> <td>58,4 ± 10,5</td> <td>49,6 ± 8,6</td> </tr> <tr> <td><math>V_{T_{max}}</math></td> <td>1,14 ± 0,2</td> <td>0,96 ± 0,2</td> </tr> <tr> <td><math>f_{r_{max}}</math></td> <td>52,2 ± 9,7</td> <td>53,2 ± 11,6</td> </tr> <tr> <td><math>V_E/\dot{V}_{O_2}</math></td> <td>29,8 ± 3,2</td> <td>29,5 ± 3,1</td> </tr> <tr> <td><math>V_E/\dot{V}_{CO_2}</math></td> <td>27,9 ± 2,4</td> <td>28,7 ± 2,2</td> </tr> </table>		G	F	$\dot{V}_{E_{max}}$	58,4 ± 10,5	49,6 ± 8,6	$V_{T_{max}}$	1,14 ± 0,2	0,96 ± 0,2	$f_{r_{max}}$	52,2 ± 9,7	53,2 ± 11,6	$V_E/\dot{V}_{O_2}$	29,8 ± 3,2	29,5 ± 3,1	$V_E/\dot{V}_{CO_2}$	27,9 ± 2,4	28,7 ± 2,2
	G	F																						
$\dot{V}_{E_{max}}$	58,4 ± 10,5	49,6 ± 8,6																						
$V_{T_{max}}$	1,14 ± 0,2	0,96 ± 0,2																						
$f_{r_{max}}$	52,2 ± 9,7	53,2 ± 11,6																						
$V_E/\dot{V}_{O_2}$	29,8 ± 3,2	29,5 ± 3,1																						
$V_E/\dot{V}_{CO_2}$	27,9 ± 2,4	28,7 ± 2,2																						

G : Garçons ; F : Filles ; G<sub>1</sub> : Groupe 1 ; G<sub>2</sub> : Groupe 2 ; G<sub>3</sub> : Groupe 3 ;  $\dot{V}_{E_{max}}$  : Ventilation à l'exercice maximal ;  $V_{T_{max}}$  : Volume courant à l'exercice maximal ;  $V_T/T_{l_{max}}$  : Débit inspiratoire moyen à l'exercice maximal ;  $f_{r_{max}}$  : Fréquence respiratoire à l'exercice maximal ; Lbn : Lean body mass ; RV : Réserve ventilatoire.

Auteurs	Références	Cohortes et âge	Act. physique au moment de l'étude	Type d'étude	Protocole	Equations
Mercier J et coll.	<i>Eur J Appl Physiol</i> 1991 ; 63 : 235-41.	76 G ; 4 groupes 11 ans (n = 18) 12 ans (n = 15) 13 ans (n = 15) 14 ans (n = 15) 15 ans (n = 13)	Non entraînés	Transversale	Cycloergomètre < 12 ans : 20 W·min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W·min <sup>-1</sup>	$\dot{V}_{E_{max}} = 5.21 \times \text{masse (kg)}^{0,68}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 3.85 \times \text{lbn (kg)}^{0,79}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 1.8 \times 10^{-3} \times \text{taille (cm)}^{2,06}$ $V_{T_{max}} = 0,028 \times \text{lbn (kg)}^{1,07}$ $V_{T_{max}} = 3,80 \times 10^{-3} \text{ masse (kg)}^{0,96}$ $V_T/T_{l_{max}} = 0,109 \times \text{lbn (kg)}^{0,83}$ $f_{max} : 53 \text{ à } 45 \text{ min}^{-1}$
Rowland TW et Cunningham LN.	<i>Chest</i> 1997 ; 111 : 327-32.	11 G et 9 F 9-13 ans	Non entraînés	Longitudinale 5 ans	Tapis roulant 4 min à 3,25 mph avec 8 % de pente puis 2 %·min <sup>-1</sup> à 3,25 ou 3,75 mph	$\dot{V}_{E_{max}} = 8,46 \times \text{âge (années)} - 11,1$ $\dot{V}_{E_{max}} = 0,38 \times \text{masse (kg)}^{0,92}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 0,36 \text{ taille (cm)}^{2,50}$ $\dot{V}_{E_{max}} = 1,83 \pm 0,04 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ $V_{T_{max}} = 29,8 \pm 1,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ $f_{max} : \text{de } 65 \pm 10 \text{ à } 57 \pm 9 \text{ min}^{-1}$ $V_E/VO_2$ G : $37,1 \pm 3,5$ à $34,0 \pm 2,6$ F : $39,6 \pm 2,2$ à $39,4 \pm 3,9$

Prioux J et coll.	<i>Acta Physiol Scand</i> 1997 ; 161 : 447-58.	44 G ; 3 groupes G <sub>1</sub> (n = 18) 11,2 ± 0,2 à 13,2 ± 0,2 G <sub>2</sub> (n = 14) 12,9 ± 0,2 à 14,9 ± 0,2 G <sub>3</sub> (n = 12) 14,9 ± 0,3 à 16,9 ± 0,3	Non entraînés	Semi-longitudinale 3 ans	Cycloergomètre < 12 ans : 20 W.min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W.min <sup>-1</sup>	$\dot{V}_{E_{max}}$ G <sub>1</sub> = 1,21 × lbm (kg) + 22,4 G <sub>2</sub> = 1,72 × lbm (kg) + 2,51  G <sub>3</sub> = 2,10 × lbm (kg) + 7,50 $V_{T_{max}}$ G <sub>1</sub> = 0,023 × lbm (kg) + 0,35 G <sub>2</sub> = 0,040 × lbm (kg) + 0,26  G <sub>3</sub> = 0,040 × lbm (kg) + 0,03 $f_{max}$ De 53 ± 7 à 11 ans à 46 ± à 16 ans
Prioux J et coll.	<i>Pflugers Arch</i> 2000 ; 440 : R215	197 G et 102 F 11-17 ans	Non entraînés	Transversale	< 12 ans : 20 W.min <sup>-1</sup> > 12 ans : 30 W.min <sup>-1</sup>	RV G : 19,4 ± 2,2 à 11 ans et 28,1 ± 2,9 à 16 ans F : 23,1 ± 6.3 à 10 ans et 30,6 ± 4.3 à 15 ans
Armstrong N et coll.	<i>Chest</i> 1997 ; 112 : 1154-560.	101 G et 76 F 11 ± 0,4 ans	Non entraînés	Transversale	Tapis 4 × 3 min à 7,8, 9 et 10 km.h <sup>-1</sup> puis → de la pente de 2,5 %·3 min <sup>-1</sup>	G                      F $\dot{V}_{E_{max}}$ 58,4 ± 10,5    49,6 ± 8,6 $V_{T_{max}}$ 1,14 ± 0,2     0,96 ± 0,2 $f_{max}$ 52,2 ± 9,7    53,2 ± 11,6 $V_E/\dot{V}_{O_2}$ 29,8 ± 3,2     29,5 ± 3,1 $V_E/\dot{V}_{CO_2}$ 27,9 ± 2,4     28,7 ± 2,2

# Facteurs déterminants de VE max

- Age
- Sexe
- Masse corporelle totale
- Masse Maigre
- Puberté
- Activité et/ou aptitude physique

J. Prioux et coll: La réponse ventilatoire à l'exercice maximal chez l'enfant sain. Rev Mal Respir 2003;20:904-911