

UE12- Appareil respiratoire

Pr Guimiot (MCU-PH)

Mercredi 1^{er} février 2017- 13h30

Ronéotypeuse : Alice COUDERC

Ronéoelectrice : Hélène PERNOUD

Cours n°4

Développement pulmonaire et malformations

Le professeur a précisé que dans la mesure où son cours est déjà pas mal résumé, tout est à savoir. Néanmoins, il a insisté sur le fait que le développement embryonnaire est important à apprendre, tandis que les pathologies servent plutôt à illustrer, et qu'elles ne sont pas à connaître dans les moindres détails (à la fin du cours il nous a surtout cité l'hypoplasie pulmonaire, le cloisonnement aérodigestif et la hernie)

Il s'est appuyé du site <http://www.embryology.ch>, si vous voulez y faire un tour

SOMMAIRE

I-« Rappels » : formation du bourgeon trachéal

II- Développement de l'arbre bronchique

- A- Divisions dichotomiques du bourgeon trachéal
- B- Cloisonnement
- C- Génétique de la division du bourgeon trachéal
- D- Vascularisation pulmonaire précoce

III- Croissance et maturation histologique des sacs respiratoires

- A- Stade pseudo-glandulaire : 5-17SA
- B- Stade canaliculaire : 16-26SA
- C- Stade sacculaire : 24-38SA
- D- Stade alvéolaire I : >36SA
- E- Stade alvéolaire II : >36SA

IV- Formation du diaphragme

Petit récap

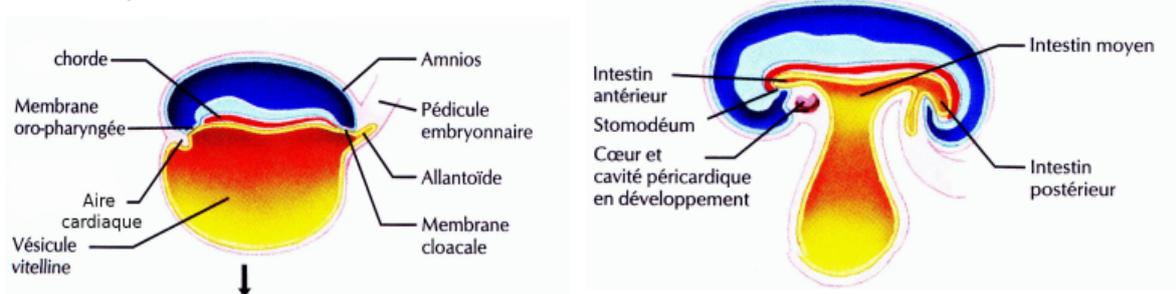
V- Malformations du système respiratoire

- A- Dysplasie broncho-pulmonaire
- B- Mucoviscidose
- C- Hypoplasie pulmonaire
- D- Séquestration pulmonaire
- E- Hyperplasie pulmonaire
- F- Anomalie du cloisonnement aéro-digestif

I-« Rappels » : formation du bourgeon trachéal

A la 3^e SD, la cavité amniotique va grossir et venir entourer totalement l'embryon. Du coup, les structures en arrière de la membrane cloacale et celles en avant de la membrane oro-pharyngée, vont se retrouver en position ventrale ; alors que les structures ventrales comme la vésicule vitelline, vont être comprimées par l'accroissement de la cavité amniotique. L'accolement du toit de la vésicule vitelline à l'embryon va former l'**intestin primitif**, segmenté en 3 portions : antérieure, moyen et postérieure. On ne s'intéressera qu'à la partie antérieure, qui est celle à l'origine du **diverticule trachéal**. Ce bourgeon trachéal commence à émerger à la fin de la 4^e semaine de développement (SD) dans la portion correspondant au futur œsophage et dérive donc de l'intestin primitif qui lui, se forme au cours de la 4^e SD.

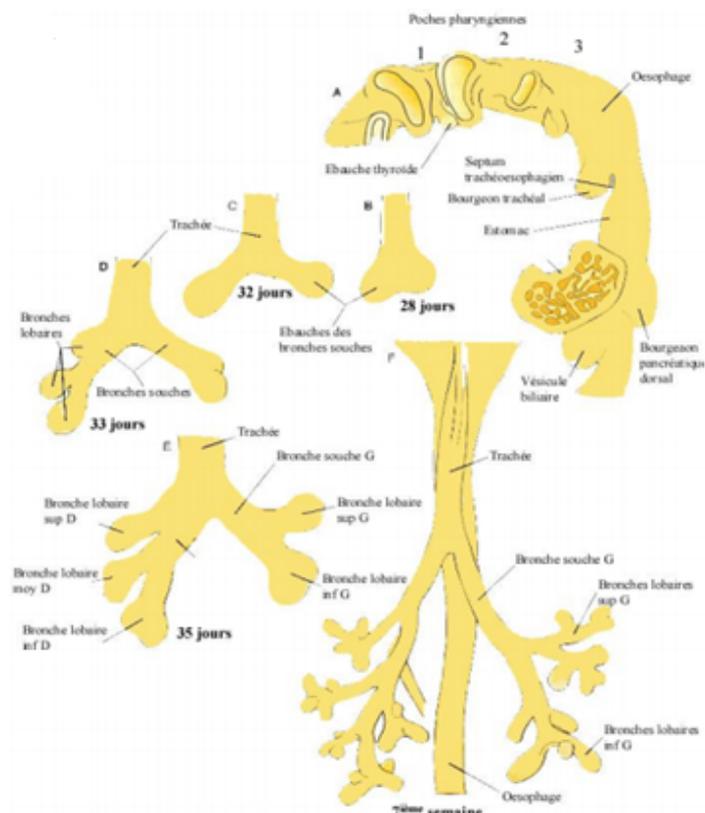
3^e semaine



II- Développement de l'arbre bronchique

A- Divisions dichotomiques du bourgeon trachéal

D'abord, on a apparition du **bourgeon trachéal** au niveau du futur **œsophage** par croissance de l'entoblaste qui le constitue. Ce bourgeon se divise à J28 en 2 petits bourgeons qui donneront les 2 **bronches souches**. La partie haute du bourgeon constitue la future trachée. Ensuite, chaque bronche souche se divise en **bronches lobaires** droites et gauches : on en aura 3 à droite (qui donneront les 3 lobes du poumon droit) et 2 à gauche (qui donneront les 2 lobes du poumon gauche). Ces divisions sont dites « **dichotomiques** » car à chaque fois une branche se divise en 2 autres branches et ainsi de suite. Ainsi on aura l'enchaînement suivant : bronches → bronchioles → bronchioles terminales → bronchioles respiratoires. Ensuite, les bronchioles respiratoires vont mûrir et donner les sacs respiratoires, qui eux, seront des **alvéoles** en fin de grossesse.



B- Cloisonnement

Sachant que les voies respiratoires dérivent de l'intestin primitif (=entoblaste), on aura transitoirement un accollement des voies digestive (œsophage) et aérienne (trachée). Elles seront ensuite **cloisonnées** par la prolifération de **mésoblaste** environnant, qui forme un **septum** entre les 2 au cours de S5.

Au niveau moléculaire, on aura des facteurs de transcription impliqués dans la spécification de chaque structure :

- **Sox2** : induction œsophage
- **Bmp4** (exprimé par le mésoblaste environnant) : inactivation de sox2 et activation de Nkx2.1 (anciennement appelé Ttf1), ce qui induit l'arbre bronchique.

(le professeur a précisé que seuls Sox2, Nkx2.1 et Bmp4 était à retenir)

NB : Sox2 et Bmp4 sont tellement importants dans le développement qu'il est impossible de naître avec une inactivation de leur gène

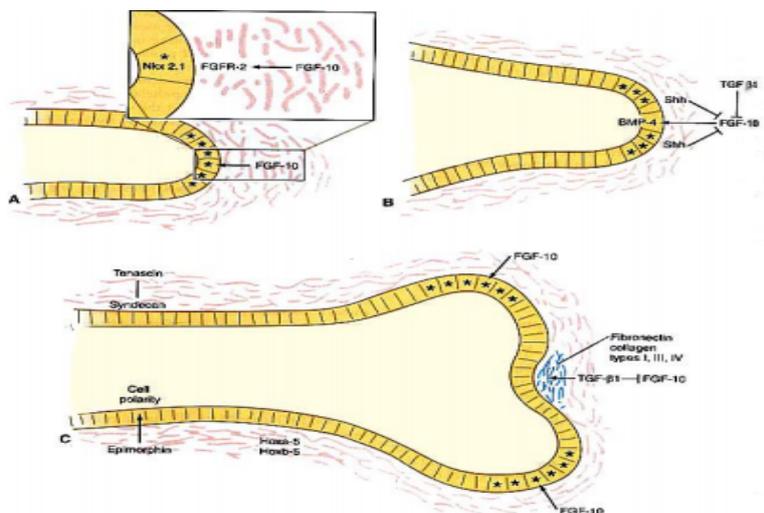
C- Génétique de la division du bourgeon trachéal

Lors des divisions dichotomiques du bourgeon trachéal, on va avoir synergie (=coopération) entre le mésoblaste environnant et l'épithélium de l'entoblaste.

En ce qui concerne la croissance du bourgeon trachéal (et donc des structures qui en découleront), c'est le gène du FGF10 qui va être impliqué. En effet, il induit le **FGF10** qui agit sur son récepteur FGFR2 à la surface des cellules entoblastiques (=épithélium). Il a pour rôle de **favoriser** l'expression de **Nkx 2.1**, qui est l'**inducteur** de la **croissance du bourgeon trachéal**. Afin d'avoir des divisions dichotomiques (c'est-à-dire plus ou moins « égales ») à partir d'un même bourgeon, on va avoir inhibition de Nkx2.1 au « bout » du bourgeon (via l'activation de Bmp4 et Shh qui inhibent FGF10, et donc Nkx2.1), ce qui induit l'arrêt de la croissance à cet endroit; alors que les parties latérales du bourgeon vont continuer à proliférer grâce à FGF10. Ainsi, on aura la formation de 2 sortes de « bosses » sur les côtés du bourgeon, qui vont continuer de s'allonger pour former les 2 bronches, qui se diviseront ensuite elles-mêmes de la même manière et ainsi de suite.

De plus, on a aussi l'implication de protéines comme la fibronectine et le collagène dans la division, synthétisées par les cellules de l'entoblaste à l'endroit où l'on veut empêcher la croissance du bourgeon.

(les autres gènes sur la diapo ne sont pas à connaître pour l'instant)



NB : une souris invalidée pour Nkx2.1 est non viable

D- Vascularisation pulmonaire précoce

La vascularisation pulmonaire précoce est **initiée** au niveau des 2 **aortes dorsales** (ces 2 aortes se réuniront ensuite pour donner l'aorte descendante chez l'adulte, mais elles sont encore paires chez le fœtus). Elles vont donner les artères bronchiques, qui vont suivre l'élongation du bourgeon trachéal. On va ensuite distinguer 2 types de vaisseaux :

→ Les **artères pulmonaires**, qui sont segmentaires, c'est-à-dire qu'elles vont suivre les différentes divisions des bronches

→ Les **veines pulmonaires** en revanche, se répartissent plutôt dans des septa mésenchymateux, c'est-à-dire entre et autour des grosses bronches. On a 2 veines pulmonaires droites et 2 gauches (qui se connectent ensuite au niveau de l'oreillette gauche du cœur).

NB : tous les vaisseaux cités naissent dans la splanchnopleure intra-embryonnaire, qui est la partie du feuillet mésoblastique en contact avec les organes embryonnaires. Ainsi, le mésenchyme autour du bourgeon trachéal par exemple, est fait de splanchnopleure.

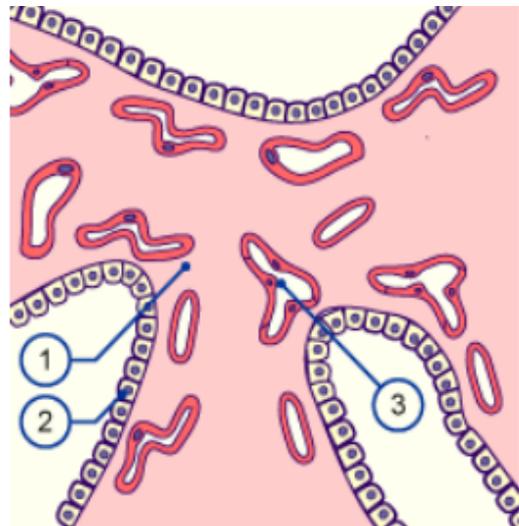
III- Croissance et maturation histologique des sacs respiratoires

(le professeur n'a pas parlé du stade embryonnaire car il estime qu'il n'y a pas trop de différence histologique entre ce stade et le stade pseudo-glandulaire)

A- Stade pseudo-glandulaire : 5-17 SA

A ce stade, on passe du stade bronches à celui de bronchioles puis de **bronchioles terminales**. A cette période, les poumons sont constitués d'énormément de mésoblaste (=septa) dans lequel apparaissent des **capillaires** qui n'ont pas d'organisation particulière. En revanche, les bronchioles formées sont bien uniformes, plutôt cylindriques, entourées de tissu conjonctif.

- 1: Septa
- 2: Epithélium broncho-alvéolaire (pneumocytes II)
- 3: Capillaire

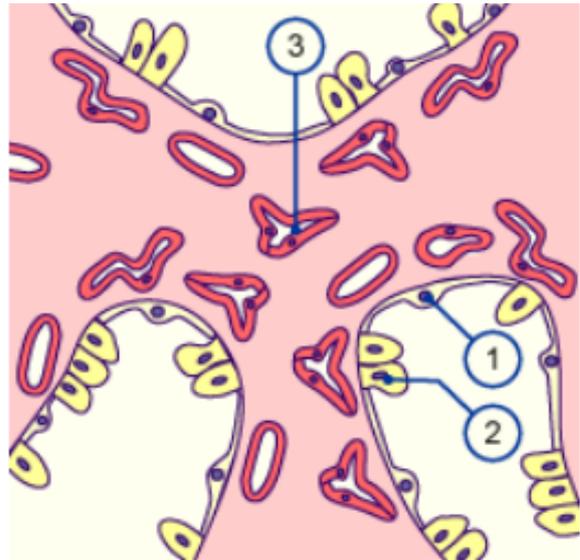


NB : Attention car les données sont en semaines d'aménorrhées (SA), du coup il faut enlever 15j pour avoir les données en semaines de développement.

B- Stade canaliculaire (16-26 SA)

Durant cette phase, on aura surtout la **multiplication** du nombre de conduits respiratoires et de capillaires. En toute fin de stade canaliculaire, on a le commencement de la différenciation de l'épithélium respiratoire en pneumocytes de types I et II. On a beaucoup plus de structures respiratoires qu'au stade pseudo-glandulaire, ce qui a pour effet de restreindre le mésoblaste (par empiètement de celui-ci). Aussi, on n'a toujours pas d'organisation particulière des vaisseaux dans le mésenchyme.

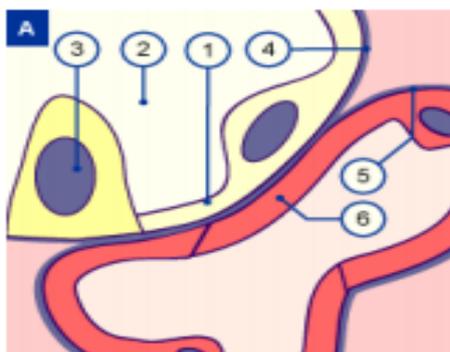
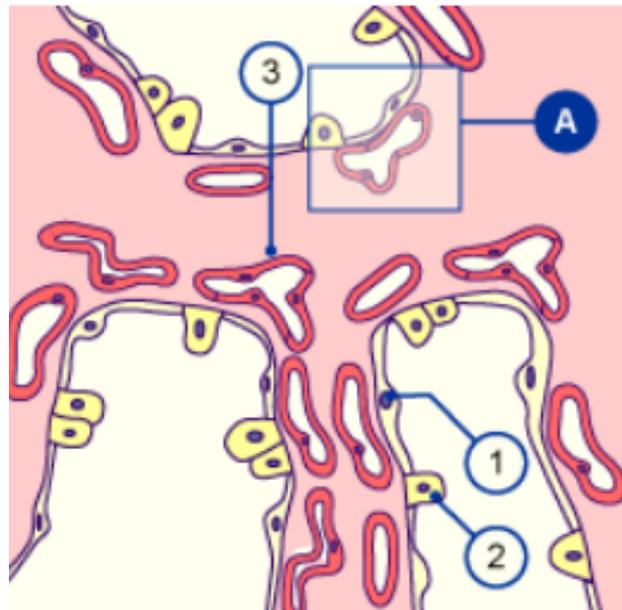
- 1: Pneumocyte I
- 2: Pneumocyte II
- 3: Capillaire



C- Stade sacculaire (24-38 SA)

On a, à ce stade, **différenciation** de l'épithélium respiratoire (=pneumocytes I et II) : les sacs respiratoires peuvent ainsi commencer à se former. Aussi, on observe des ébauches de futures **barrières alvéolo-capillaires** (encore immatures) par le rapprochement des capillaires, qui viennent progressivement s'accoler aux pneumocytes I (cellules allongées en surface des bronches). De plus, débute la synthèse du **surfactant** (cf. plus bas) par les pneumocytes II.

- 1: Pneumocyte I
- 2: Pneumocyte II
- 3: Capillaire



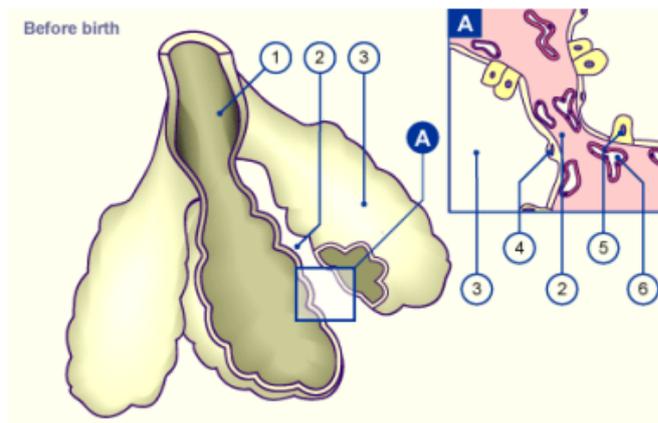
- 1: Pneumocyte I
- 2: Espace sacculaire
- 3: Pneumocyte II
- 4: Membrane basale respiratoire
- 5: Membrane basale capillaire
- 6: Epithélium

La synthèse du **surfactant** débute vers 25SA par les **pneumocytes II**. Il est composé à 80% de phospholipides (retenir la phosphatidylcholine) et à 10-20% de protéines appelées SPA/B/C/D (SPD ne figure pas sur le schéma car il est trop ancien). Le surfactant est une substance qui a un rôle tensio-actif au niveau des poumons, c'ad qu'il **empêche** les **alvéoles** de totalement se **collaber** à chaque expiration en créant une **surface visqueuse** qui permet le glissement des alvéoles entre elles et leur ré-expansion à l'inspiration suivante. En effet, même si le fœtus ne respire pas, il a des **mouvements respiratoires in utero** dus à la compression du diaphragme et donc des poumons. Ainsi, le surfactant est **dosable dans le liquide amniotique** dès 25SA car à chaque mouvement respiratoire, tout le liquide pulmonaire (mucus + surfactant) est expulsé par le fœtus. De plus, il a un **rôle antibactérien** qui limite les infections pulmonaires.

D- Stade alvéolaire I (>36 SA) : avant la naissance

Ce stade est tardif dans la grossesse et correspond à la **formation des alvéoles** par:

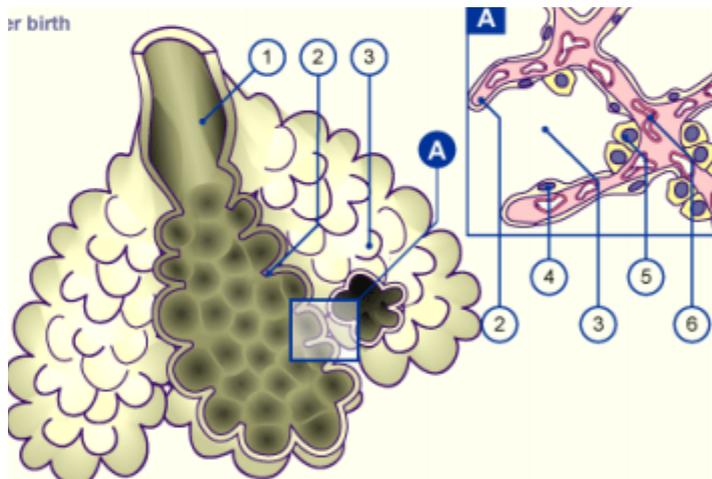
- Croissance des sacs respiratoires
- Affinement des **septa primaires** (=mésenchyme séparant les différentes alvéoles)
- **Organisation** des capillaires : on a 2 rangées de capillaires par septa, c'ad, 1 rangée de capillaires par barrière alvéolo-capillaire



- 1: Canal alvéolaire
- 2: Septa primaire
- 3: Alvéole (=sacs alvéolaires/respiratoires)
- 4: Pneumocyte I
- 5: Pneumocyte II
- 6: Capillaire

E-Stade alvéolaire II (>36 SA) : après la naissance

Avec la formation des alvéoles, on assiste aussi au phénomène **d'alvéolisation secondaire**, qui est un second cloisonnement de l'alvéole en post natal (le premier étant dû aux septas primaires). En fait, on aura des sortes de petits « pics » de mésenchyme qui vont pénétrer l'alvéole et ainsi augmenter la surface d'échange gazeuse: on parle de **septa secondaires** (c'est un peu le même principe que l'intérieur d'une mitochondrie, mais en moins flagrant). Sur la photo ci-après, on a (plus ou moins bien) delimité l'intérieur de l'alvéole en noir. Tous les petits replis de mésenchyme sont les septas secondaires.



- 1: Canal alvéolaire
- 2: Septa secondaire
- 3: Alvéole
- 4: Pneumocyte I
- 5 : Pneumocyte II
- 6 : Capillaire

IV-Formation du diaphragme (entre 5^e SD et 8^e SD)

Le développement du diaphragme va de pair avec le développement pulmonaire. Initialement, le cœur et les poumons communiquent dans leur cavité: le cœlome intra-embryonnaire (CIE) qui va compartimenter le thorax et l'abdomen. Il est fait de 2 feuillets:

→ la **splanchnopleure**, feuillet viscéral, qui est le feuillet le plus proche des organes (ici, poumons): elle va donc former la **plèvre** viscérale

→ la **somatopleure**, feuillet pariétal, qui délimite la surface des cavités pleurales car il est plus extérieur

L'ensemble CIE + somatopleure + splanchnopleure forme ce que l'on appelle une **séreuse**. Ainsi, les cavités pleurales et péricardiques sont des séreuses.

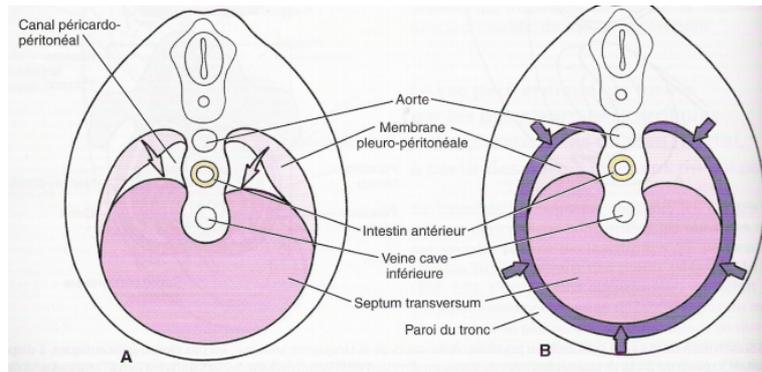
La formation du diaphragme permet le **cloisonnement entre les voies aériennes et cardiaque** par la fermeture, notamment, des canaux péricardo-péritonéaux. Il naît à partir de 3 structures:

- Le **septum transversum**, qui est une structure mésoblastique ventrale entre le cœur et les poumons.

Elle est à l'origine de la quasi-totalité du diaphragme

- 2 lames de somatopleure

Ces structures vont confluer et se rejoindre pour former une membrane qui va définitivement cloisonner les cavités thoracique et abdominale.



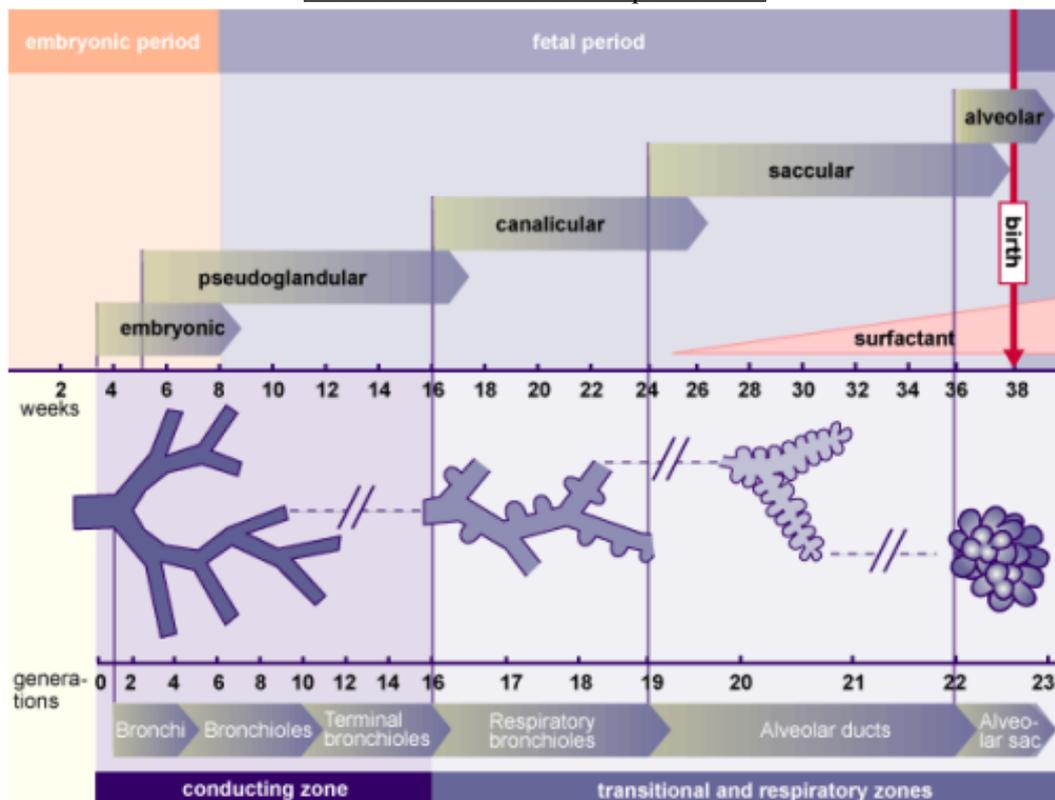
(ce schéma n'est pas tiré du cours du prof, mais on l'a trouvé plus clair que ceux du diapo :))

Au début, le diaphragme n'est qu'une membrane, puis elle va progressivement être colonisée par des **cellules musculaires** (qui dérivent des somites) et qui viennent se répartir **en périphérie** (partie la plus foncée sur le schéma de droite) de la membrane diaphragmatique uniquement. Ainsi, le **centre** n'est **pas colonisé** et formera le centre d'**innervation phrénique**, l'endroit où passeront les nerfs phréniques.

Aussi, la formation du diaphragme commence à droite et se termine à gauche, elle suit alors une certaine rotation (cela explique que les hernies diaphragmatiques sont plus fréquentes à gauche). Enfin, elle suit un 2nd axe dorso-ventral: sa formation commence en dorsal et se propage en ventral.

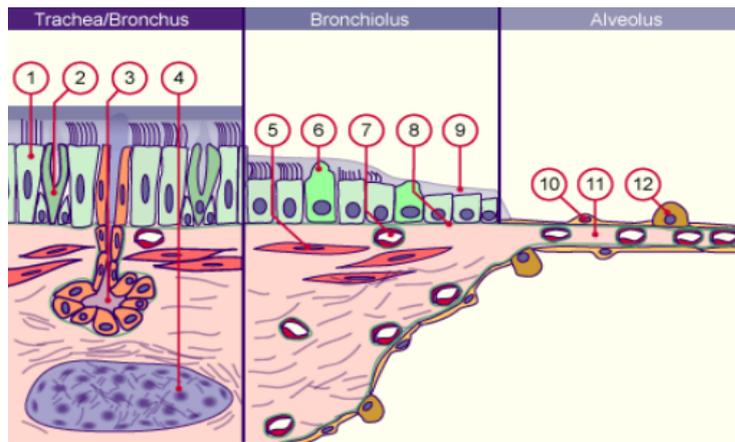
Récap'

Les stades de la maturation pulmonaire



NB: Il est important de remarquer que les différents stades se chevauchent un peu tous

Structure histologique du poumon à la naissance



- 1: Epithélium cilié
- 2: Cellules calciformes
- 3: Glande
- 4: Cartilage
- 5: Cellules musculaires lisses
- 6: Cellules de Clara
- 7: Capillaire
- 8: Membrane basale
- 9: Surfactant
- 10: Pneumocyte I
- 11: Septa alvéolaire
- 12: Pneumocyte II

Au niveau de la trachée et des bronches on a des cellules calciformes, des cellules ciliées (qui permettent l'écoulement du liquide pulmonaire), des glandes (sécrétion de mucus) et du cartilage. Tous ces éléments ne sont plus présents au niveau des bronchioles mais on y trouve des cellules musculaires lisses et cellules de Clara.

Enfin, au niveau des alvéoles on compte 2 types cellulaires: les pneumocytes I et II.

V. Malformations du système respiratoire

(anomalie de la croissance que ce soit dans les divisions du bourgeon ou dans la formation du diaphragme → répercussions sur le développement pulmonaire)

A- Dysplasie broncho-pulmonaire

- **Pathologie de la prématurité** : naissance avant le phénomène d'alvéolisation IIaire (qui a normalement lieu à 36 SA)
- ↓ **Microvascularisation** donc du nombre de septa IIaires. La croissance capillaire étant régulée par VEGF (lui-même activé par l'O₂), et les capillaires ayant un rôle important dans l'alvéolisation IIaire : ↓ O₂ = ↓ VEGF = ↓ capillaire = ↓ alvéolisation IIaire
- ↓ **Alvéolisation IIaire** donc du nombre d'alvéoles, qui présentent une architecture simplifiée = ↓ surface d'échange : détresse respiratoire à la naissance
- ↑ **Cellules glandulaires et sécrétion accrue de mucus** => obstruction des voies aériennes : favorise le développement d'infections respiratoires
- **Mise sous oxygénodépendance le 1^{er} mois de vie** (de 36 SA à J28) afin de fabriquer ses alvéoles et septa IIaires, dans un environnement stérile (couveuse) pour éviter le risque d'infections.
- **Traitement : Corticothérapie anténatale.** On place les patientes susceptibles d'accoucher prématurément sous corticoïdes, qui permettent de finir la maturation des poumons car le VEGF est sensible à ces derniers.

B- Mucoviscidose

- **Maladie génétique autosomique récessive : mutation gène CFTR** (*Cystic fibrosis transmembrane receptor*) qui code pour un canal ionique régulant le transport du chlore à travers les épithéliums glandulaires (poumons, pancréas, intestin et système reproducteur) : manifestations pulmonaires ++ mais également problème de stérilité par exemple.

- **Obstructions broncho aériennes suite à accumulation du mucus** qui n'est pas correctement résorbé : trop épais, il capte alors plus facilement les bactéries et favorise les infections pulmonaires type pneumonie puisque ces bactéries restent alors dans l'organisme
- **Kinésithérapie respiratoire** pour leur faire expulser ce mucus

C- Hypoplasie pulmonaire

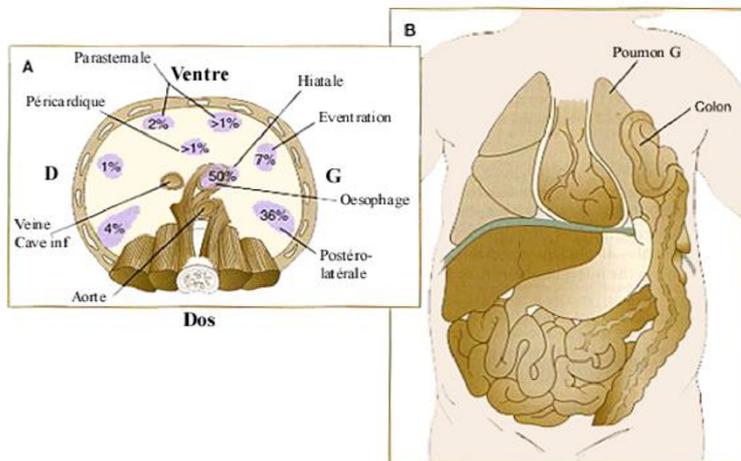
Causée par : Rupture prématurée de la poche des eaux ou agénésie rénale ou hernie diaphragmatique.

Savoir que tout phénomène entraînant l'absence de LA (liquide amniotique) est une cause d'hypoplasie pulmonaire.

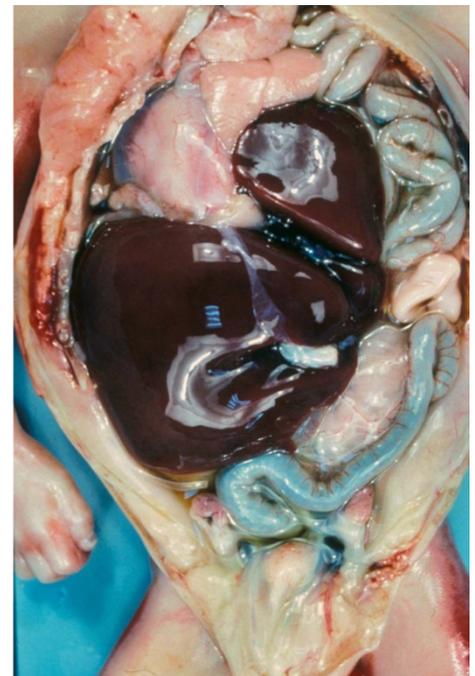
1. Rupture prématurée de la poche des eaux (relativement précoce)

- **Plus de LA → la paroi de la CA (cavité amniotique) va se coller sur le fœtus.** Cette compression du milieu extérieur fait que le fœtus ne peut plus ré-expandre ses poumons, alors qu'en temps normal, ses mouvements respiratoires permettent un bon développement pulmonaire. (Attention, en temps normal, le fœtus n'inhale pas le LA, il le déglutit)
- **Pas de développement complet de l'arbre bronchique** si cette rupture a lieu avant 24 SA, et capacité respiratoire insuffisante car cela a lieu avant le stade de formation de bronchioles respiratoires.

2. Hernie diaphragmatique (36% à gauche et 4% à droite, du fait de la fermeture physiologique du diaphragme)



(d'après B.M. Carlson 3^e édition, 2004)



- **Passage d'un organe abdominal dans le thorax** (foie, rate, intestin grêle, colon...) ce qui va donc limiter le développement pulmonaire. Le cœur est complètement refoulé dans la cavité pleurale droite (D) tandis que tous les organes thoraciques occupent (ici à gauche (G) sur la photo) l'espace que devraient occuper les poumons à eux seuls. On observe ainsi un retentissement sur le développement des poumons D et G donc une hypoplasie pulmonaire bilatérale globale. (mais plus à G ici car la hernie est à G)

- **Pronostic se fait en fonction de la taille de la hernie et de la quantité d'organes** qu'il y a dans le thorax.
 - ⇒ **Score LHR** : rapport anatomique entre la surface des poumons par rapport à la taille qu'occupe le cœur
 - ⇒ **Conditionne la pose d'un ballon dans la trachée du fœtus in utero**. Le ballon gonflé va obstruer la trachée et empêcher au liquide pulmonaire d'être expulsé. Ce dernier s'accumule ainsi dans les poumons et leur permet de se ré-expandre. On enlève par la suite le ballon afin de libérer les voies aériennes et le liquide pulmonaire dans le LA.

3. Agénésie rénale bilatérale

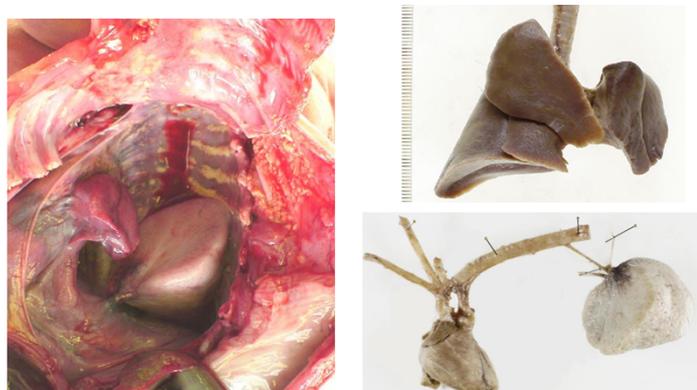
Rappel : le LA in utero provient en grande partie de l'urine fœtale (constitué en gros de 70% d'urine fœtale)

- **Ainsi, si absence de reins : absence d'urine fœtale = oligoamnios voire anamnios** (quantité de LA quasi nulle). L'amnios (paroi supérieure de la CA) va se coller contre le fœtus et son placenta fait comme un moule
 - ⇒ **Phénotype d'immobilisme fœtal** : le fœtus ne peut plus bouger, on a une amyotrophie au niveau des jambes (développement musculaire tributaire des mouvements actifs fœtaux in utero : MI +++ mais aussi MS)
 - ⇒ **Facies « otter » (anamnios prolongé)** : amnios collé contre son visage donne des joues aplaties et tombantes, des replis, un œdème palpébral...
- **Surrénales en « galette »**, allongées, qui ont pris la place des reins.



(ici soit agénésie rénale soit rupture de la poche des eaux)

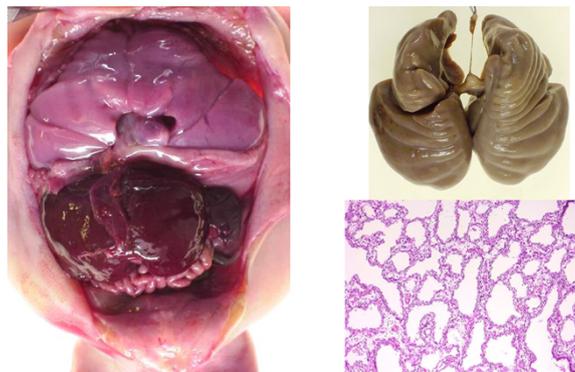
D-Séquestration pulmonaire (relativement rare)



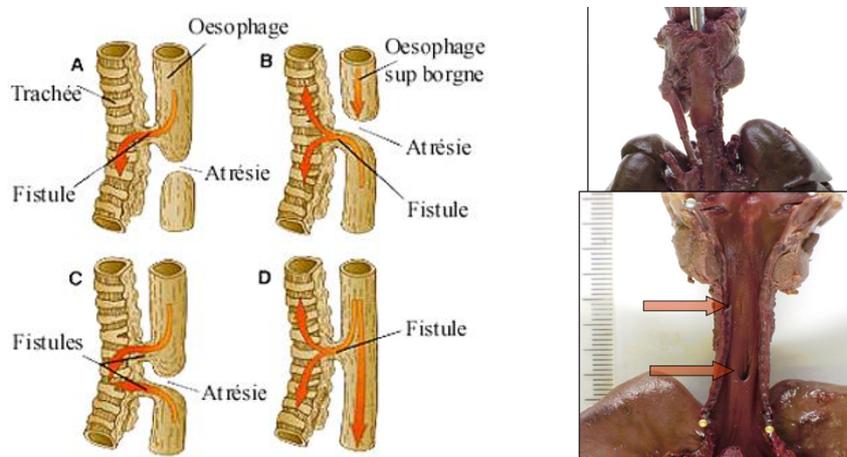
- Dissection de la cavité pleurale G met en évidence :
 - ➔ **un petit morceau de poumon** (encore rattaché à la trachée) donc fonctionnel
 - ➔ **une autre structure initialement désolidarisée** de l'arbre bronchique (probablement par ischémie) donc non fonctionnelle mais vascularisée (par un petit vaisseau qui passe à travers le diaphragme et se connecte à l'aorte en sous diaphragmatique) ce qui lui permet de survivre et de se développer.
 Possible hypoplasie pulmonaire car le tissu pulmonaire fonctionnel sera diminué à cause de la séquestration.
- **Létale**, car on ne peut pas vivre avec un seul poumon

E- Hyperplasie pulmonaire: atrésie trachéale

- **Atrésie trachéale ou laryngée** ➔ **hyperplasie pulmonaire** : le liquide pulmonaire ne peut pas s'expulser dans le LA et va rester dans les poumons qui vont donc grossir et cela va entraver leur développement ainsi que leur maturation histologique (alvéoles et saccules très distendues du fait de l'accumulation de liquide pulmonaire + retard de différenciation de l'épithélium qui borde les conduits respiratoires)
- **Compression cardiaque : fœtus en anasarca (épanchement dans les séreuses) dû à un syndrome cave**. Diffusion de liquide au niveau de la veine cave car celle-ci est comprimée, entraînant des épanchements dans les séreuses (cavités pleurale, péricardique) et pouvant également créer de l'ascite au niveau du péritoine.
- **Létale**, condition pour une IVG (la grossesse peut évoluer normalement car in utero le fœtus n'a pas besoin de sa trachée mais mort à la naissance dans tous les cas)



F- Anomalie de cloisonnement aéro-digestif: atrésie œsophagienne avec ou sans fistule trachéale (fistule trachéo-œsophagienne)



4 types: classification ABCD (autre classification type 1, 2, 3, 4)

- **A:** Cul de sac œsophagien sup (borgne) qui communique avec trachée + Cul de sac œsophagien inf qui communique avec estomac mais aucune pas avec partie sup de œsophage ni avec trachée.
 → Lorsque le LA va être déglutit par l'enfant, celui-ci va être vomit ou passer un peu dans la trachée.
- **B (la plus fréquente):** Cul de sac œsophagien sup (borgne) qui ne communique pas avec trachée + Cul de sac œsophagien inf avec une fistule.
 → Lorsque le fœtus déglutit, va forcément vomir donc régurgiter des enzymes fabriquées au niveau de estomac/œsophage → on peut doser ces dernières dans le LA.
 → De plus, le LA ne pouvant être déglutit et le fœtus continuant à uriner → Hydramnios (c'est pourquoi dès qu'il y a un hydramnios il faut aller vérifier l'intégrité de l'œsophage)
- **C:** Cul de sac œsophagien sup et inf qui sont tous les deux connectés à la trachée par une fistule.
- **D (relativement rare):** pas d'atrésie de l'œsophage mais communique avec la trachée

Récapitulatif des évènements du développement pulmonaire

