



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 (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 m² à la naissance à 75 à 100 m² 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

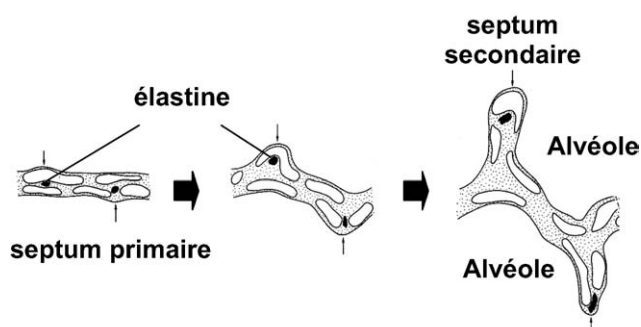


Fig. 1. Dépôts d'élastine et septation secondaire des sacs alvéolaires (d'après P. Burri).

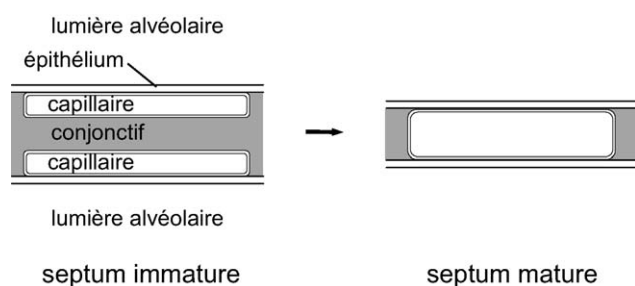


Fig. 2. Maturation capillaire des septa alvéolaires.

La fusion des capillaires transforme le double réseau en un réseau unique. Le volume de tissu interstitiel (conjonctif) se réduit, permettant l'amincissement du septum.

est multiplié par quatre chez le rat au cours de la multiplication alvéolaire, avec un pourcentage de cellules en prolifération de 14 % (contre < 1 % après la période de division alvéolaire) [4]. De même, le pourcentage de cellules épithéliales alvéolaires en prolifération (pneumocytes II), habituellement très faible, atteint 5–6 % au cours de la multiplication alvéolaire [4,5]

3. Les mécanismes moléculaires sous-jacents

Historiquement, le premier effet observé est un effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur la septation chez le rat nouveau-né avec réduction du nombre d'alvéoles formées [6,7]. En fait, le rôle physiologique des corticostéroïdes semble être de contrôler la terminaison du processus d'alvéolisation en induisant l'amincissement des septa et la fusion des capillaires [8]. À l'inverse, les rétinoïdes (vitamine A et dérivés, en particulier l'acide rétinoïque) stimulent la septation, augmentent le nombre d'alvéoles [9], stimulent la production d'élastine par les fibroblastes pulmonaires [10] et exercent un effet antagoniste vis-à-vis des corticostéroïdes [7,11]. Au cours du développement, les rétinoïdes doivent donc agir avant les corticostéroïdes. De fait, le poumon fœtal accumule des rétinoïdes sous la forme d'esters de rétinol et les utilise dans la période périnatale pour les convertir en acide rétinoïque [12].

Les souris dont le gène de l'élastine a été inactivé meurent avant le début de la septation secondaire, mais l'invalidation

du *platelet-derived growth factor A* (PDGFA) a montré l'importance de ce facteur tout en confirmant l'importance des dépôts d'élastine : les souris PDGFA^{-/-} présentent une profonde déficience en myofibroblastes alvéolaires qui aboutit à une absence complète de septation secondaire [13]. La signalisation par les *fibroblast growth factors* (FGF) est essentielle aussi : l'expression des récepteurs FGFR3 et 4 augmente pendant la septation [14], et les souris simultanément dépourvues de ces deux récepteurs ont une absence totale de septation secondaire [15]. Les FGF en jeu restent mal connus. Le FGF18 pourrait être l'un des ligands impliqués : une augmentation considérable de son expression coïncide chez le rat et chez la souris avec la période de septation alvéolaire, cette expression est augmentée par le rétinol, et le FGF18 stimule l'élastogénèse dans le myofibroblaste en culture [16]. Toutefois, chez les souris dépourvues de FGFR3 et 4, les dépôts d'élastine se forment et se poursuivent même au-delà de la période où ils cessent normalement de se former [15], ce qui indique que d'autres FGF sont impliqués dans l'arrêt de l'élastogénèse. Enfin, la microvascularisation est essentielle à la formation des septa : une inhibition au niveau des récepteurs du *vascular-derived growth factor* (VEGF) inhibe à la fois le développement des capillaires et la septation [17].

Les métalloprotéases de la matrice (MMP), protéases capables de dégrader l'ensemble des constituants macromoléculaires de la matrice extracellulaire, sont également des éléments cruciaux de l'alvéolisation. Le rôle important de la MMP-2 (gélatinase A) dans la période postnatale est suggéré par la nette augmentation de la forme active de cette protéase au moment de la naissance [18] et par la forte activité gélatinytique mesurée au moment du pic de septation chez le rat [19]. Surtout, il vient d'être montré qu'une MMP liée à la membrane cellulaire, la MT1-MMP, est indispensable au processus de septation [20–22]. Bien que la MT1-MMP soit le principal activateur de la MMP-2, son rôle dans l'alvéolisation semble en grande partie indépendant de la MMP-2 [22].

4. Pathologie du développement alvéolaire chez le prématuré humain : la dysplasie bronchopulmonaire

Il existe de nombreuses anomalies congénitales du développement pulmonaire, agénésies et atrésies, hypoplasies pulmonaires congénitales, polykystoses, qui peuvent avoir des conséquences dramatiques pour la fonction respiratoire. Certaines, notamment les hypoplasies, dont la cause la plus fréquente est la hernie diaphragmatique, ont un profond retentissement sur le développement alvéolaire. Toutefois, la plus fréquente des pathologies du développement alvéolaire est une pathologie postnatale : la DBP. Il est important de souligner que les grands prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée, viennent au monde avant même le début de l'alvéolisation, avec un poumon en phase sacculaire, voire canaliculaire pour les plus jeunes d'entre eux. Leur poumon très immature structurellement et fonctionnellement est particulièrement vulnérable.

Les séquelles respiratoires décrites sous le terme de DBP sont la conséquence non seulement de la détresse respiratoire aiguë liée à la prématurité, mais aussi des complications de la prise en charge thérapeutique de la MMH. La DBP a été initialement décrite en 1967 comme une maladie pulmonaire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés traités par ventilation prolongée avec une FiO_2 de 80 à 100 %. La pathologie pulmonaire était alors caractérisée par une bronchopathie étendue, une fibrose importante, une hyperplasie des fibres musculaires lisses, et la présence de zones emphysemateuses ou atelectasiques. Si les progrès apportés au traitement des prématurés (surfactant exogène, corticoïdes anténataux, méthodes de ventilation) rendent désormais cette pathologie très rare chez les enfants dont le poids de naissance est supérieur à 1000 g, elle reste en revanche fréquente chez les plus prématurés. Paradoxalement, en permettant la survie de prématurés de plus en plus jeunes, ces progrès ont en effet contribué à maintenir un taux élevé de DBP. Son incidence se situe autour de 30 % pour ceux dont le poids de naissance est inférieur à 1000 g [23], mais peut atteindre 67 % chez les nouveau-nés de poids de naissance compris entre 500 et 750 g [24]. En outre, elle augmente régulièrement dans les pays industrialisés, en France en particulier, du fait de l'augmentation du taux de la prématurité (7 % des naissances, soit environ 55 000 enfants par an actuellement contre 45 000 il y a dix ans). Cependant, sa physiopathologie a aussi évolué avec les progrès thérapeutiques. Les atteintes des voies aériennes sont beaucoup plus modérées qu'auparavant, et la DBP associe aujourd'hui principalement des anomalies du développement alvéolaire (réduction du nombre d'alvéoles et diminution de la surface alvéolaire) et des lésions de fibrose témoignant d'anomalies de la réparation tissulaire après agression [25,26]. Les anomalies du développement alvéolaire, considérées comme la lésion principale, sont associées à une réduction importante de la microvascularisation pulmonaire [26,27]. Des différences de susceptibilité individuelle sont suspectées du fait de certains polymorphismes génétiques [28]. Le diagnostic est clinique et repose sur l'existence d'une dépendance à l'oxygénothérapie à 36 semaines d'aménorrhée. Les enfants ayant développé une DBP restent ultérieurement davantage susceptibles de présenter une croissance retardée, un développement neurologique anormal, une réactivité bronchique augmentée et des infections respiratoires nécessitant des hospitalisations répétées dans la petite enfance [29,30].

La physiopathologie de la DBP n'est que partiellement comprise. Elle semble résulter de la conjonction du facteur prédisposant que constitue l'immaturation pulmonaire, et des agressions dont le poumon est l'objet. L'oxygénothérapie reste un des éléments thérapeutiques du traitement de la MMH, même si l'introduction des surfactants exogènes en permet une utilisation plus modérée. Plusieurs études animales ont clairement démontré l'effet délétère de l'hyperoxie sur un poumon en développement [31,32]. L'exposition prolongée à de fortes concentrations d'oxygène induit une nette diminution de l'alvéolisation avec une augmentation du dia-

mètre alvéolaire et une diminution de la surface alvéolaire, liées à un défaut de septation. Elle constitue d'ailleurs un modèle expérimental de lésions du développement alvéolaire largement utilisé. Bien que les lésions induites par les barotraumatisme et volotraumatisme soient moins sévères grâce au progrès des méthodes de ventilation mécanique, celle-ci reste aussi une cause d'agression du poumon immature. Une ventilation à basse fréquence et haut volume courant s'accompagne d'une inhibition de l'alvéolisation plus importante qu'une ventilation à haute fréquence mais à bas volume courant [33]. Des lésions sont néanmoins présentes même à bas volume courant. Enfin, les infections bactériennes ou virales [34] et les réactions inflammatoires [35] semblent jouer un rôle majeur. Les colonisations et infections bactériennes des voies aériennes sont en effet fréquentes chez le prématuré ventilé, et les infections prénatales sont aussi susceptibles d'augmenter le risque de DBP [36].

5. Anomalies des mécanismes d'alvéolisation dans la DBP

Ce thème a fait l'objet d'une revue récente [3]. Les connaissances que nous avons de l'altération des mécanismes d'alvéolisation proviennent autant des modèles expérimentaux d'altérations du développement alvéolaire que des observations cliniques. Le modèle le plus proche de la situation clinique est le babouin prématuré ventilé [26], mais son coût et la logistique nécessaire à sa mise en œuvre en limitent l'usage à un nombre très limité de laboratoires nord-américains. L'agneau prématuré ventilé est également utilisé. L'exposition du nouveau-né de rat ou de souris à une hyperoxie prolongée est un modèle classique qui reste le plus largement utilisé [31,37]. Enfin, des modèles de chorioamniotite ont récemment été développés.

L'élastogénèse est altérée dans la DBP, mais des observations contradictoires ont été obtenues selon les études ou le modèle considéré. Une certaine confusion peut en effet résulter du fait que les myofibroblastes sont la source de l'élastine nécessaire à la septation, mais aussi la source de dépôts excessifs et désordonnés d'élastine liés au processus fibrotique. Une augmentation d'élastine a ainsi été rapportée chez des enfants décédés de DBP [38] ou chez l'agneau prématuré [39], mais ces données seraient représentatives de la forme ancienne de la DBP. À l'inverse, une rareté et une désorganisation des fibres élastiques ont aussi été rapportées dans la DBP [40] et chez le raton exposé à l'hyperoxie [41]. Des anomalies ont aussi été mises en évidence pour d'autres constituants de la matrice. Les collagènes et la fibronectine, dont la synthèse augmente pendant l'alvéolisation, présentent une architecture désorganisée et tortueuse dans la DBP [42,43]. Le remodelage matriciel dont on a vu l'importance pour l'alvéolisation est également affecté : une diminution de l'activité de la MMP2 est une caractéristique des enfants qui développent une DBP pendant la phase initiale de la maladie [44,45] ; une augmentation de l'autre gélatinase, la MMP9, semble plutôt associée à la phase régénérative tardive et à la fibrose [45,46].

De nombreuses anomalies ont été rapportées pour l'expression de divers facteurs de croissance. Un excès de TGF β caractérise la DBP [47], et des modèles animaux où la production de TGF β est augmentée présentent des altérations de la structure pulmonaire proches de ce qu'on observe dans la DBP [48,49]. Cet excès pourrait être à l'origine de la fibrose et de dépôts anormaux de matrice. Les facteurs angiogéniques, particulièrement le VEGF et ses récepteurs, ainsi que la NO-synthase sont fortement diminués dans la DBP et dans les modèles animaux [27,50,51], ce qui rend compte des profondes altérations du développement microvasculaire qui ont été montrées [27,52]. Ni le PDGFA, ni le FGF18, ni leurs récepteurs n'ont été explorés dans la BPD, mais une diminution de l'expression du PDGFA [53] et du FGFR4 [54] ont été rapportés chez le rat nouveau-né exposé à l'hyperoxie. Le FGF7 ou *keratinocyte growth factor* (KGF), un stimulus de la prolifération épithéliale alvéolaire, s'est révélé plus abondant chez les prématurés qui n'évoluent pas vers la DBP que chez ceux qui développent la maladie, et pourrait donc représenter un facteur pronostique [55]. Corrélativement, le FGF7 exerce un effet protecteur sur l'épithélium vis-à-vis de différentes formes d'agression. Enfin, l'*insulin like growth factor 1* (IGF1) et son récepteur sont très augmentés dans la DBP et pourraient être liés au processus de réparation [56].

6. Conclusion

Le développement alvéolaire est un processus complexe et hautement intégré qui fait intervenir un grand nombre de médiateurs et d'interactions. Les diverses agressions induisent dans le poumon des grands prématurés, de profondes altérations de ces mécanismes qui aboutissent à l'arrêt du processus de septation alvéolaire. Outre les améliorations de la prise en charge de ces patients encore nécessaires pour diminuer les facteurs d'agression, une connaissance plus approfondie de ces mécanismes et de leurs altérations dans la DBP pourraient permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à rétablir les équilibres et à prévenir la maladie.

Références

- [1] Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:607–13.
- [2] Massaro D, Massaro GD. Invited Review: pulmonary alveoli: formation, the "call for oxygen", and other regulators. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L345–L358.
- [3] Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005;57:38R–46R.
- [4] Kauffman SL, Burri PH, Weibel ER. The postnatal growth of the rat lung. II. Autoradiography. *Anat Rec* 1974;180:63–76.
- [5] Hind M, Corcoran J, Maden M. Alveolar proliferation, retinoid synthesizing enzymes, and endogenous retinoids in the postnatal mouse lung. Different roles for Aldh-1 and Raldh-2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:67–73.
- [6] Blanco LN, Massaro GD, Massaro D. Alveolar dimensions and number: developmental and hormonal regulation. *Am J Physiol* 1989;257:L240–L247.
- [7] Massaro GD, Massaro D. Formation of alveoli in rats: postnatal effect of prenatal dexamethasone. *Am J Physiol* 1992;263:L37–L41.
- [8] Massaro D, Massaro GD. Dexamethasone accelerates postnatal alveolar wall thinning and alters wall composition. *Am J Physiol* 1986;251:R218–R224.
- [9] Massaro GD, Massaro D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996;270:L305–L310.
- [10] McGowan SE, Doro MM, Jackson SK. Endogenous retinoids increase perinatal elastin gene expression in rat lung fibroblasts and fetal explants. *Am J Physiol* 1997;273:L410–L416.
- [11] Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment partially rescues failed septation in rats and in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L955–L960.
- [12] Dirami G, Massaro GD, Clerch LB, Ryan US, Reczek PR, Massaro D. Lung retinol storing cells synthesize and secrete retinoic acid, an inducer of alveolus formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L249–L256.
- [13] Lindahl P, Karlsson L, Hellstrom M, Gebre-Medhin S, Willetts K, Heath JK, et al. Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell progenitors during lung development. *Development* 1997;124:3943–53.
- [14] Powell PP, Wang CC, Horinouchi H, Shepherd K, Jacobson M, Lipson M, et al. Differential expression of fibroblast growth factor receptors 1 to 4 and ligand genes in late fetal and early postnatal rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:563–72.
- [15] Weinstein M, Xu X, Ohyama K, Deng CX. FGFR3 and FGFR4 function cooperatively to direct alveogenesis in the murine lung. *Development* 1998;125:3615–23.
- [16] Chailley-Heu B, Boucherat O, Barlier-Mur AM, Bourbon JR. FGF-18 is upregulated in the postnatal rat lung and enhances elastogenesis in myofibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L43–L51.
- [17] McGrath-Morrow SA, Cho C, Cho C, Zhen L, Hicklin DJ, Tuder RM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade disrupts postnatal lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:420–7.
- [18] Buckley S, Warburton D. Dynamics of metalloproteinase-2 and -9, TGF- β , and uPA activities during normoxic vs. hyperoxic alveolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L747–L754.
- [19] Arden MG, Adamson IYR. Collagen degradation during postnatal lung growth in rats. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:95–101.
- [20] Kheradmand F, Rishi K, Werb 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;115:839–48.
- [21] Atkinson JJ, Holmbeck K, Yamada S, Birkedal-Hansen H, Parks WC, Senior RM. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase is required for normal alveolar development. *Dev Dyn* 2005;232:1079–90.
- [22] Oblander SA, Zhou Z, Galvez BG, Starcher B, Shannon JM, Durbeej M, et al. Distinctive functions of membrane type 1 matrix-metalloprotease (MT1-MMP or MMP-14) in lung and submandibular gland development are independent of its role in pro-MMP-2 activation. *Dev Biol* 2005;277:255–69.
- [23] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9.
- [24] Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
- [25] Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710–7.

- [26] Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1333–46.
- [27] Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. 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;164:1971–80.
- [28] Clark H, Side Clark L. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:271–82.
- [29] Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112:e359.
- [30] Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004;93:1294–300.
- [31] Warner BB, Stuart LA, Papes RA, Wisp JR. Functional and pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice. *Am J Physiol* 1998;275:L110–L117.
- [32] Massaro D, Teich N, Maxwell S, Massaro GD, Whitney P. Postnatal development of alveoli. Regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest* 1985;76:1297–305.
- [33] Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, Bohnsack JF, Davis PL, Cho SC, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:945–58.
- [34] Li YH, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes Infect* 2002;4:723–32.
- [35] Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29–38.
- [36] Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9–17.
- [37] Wilson WL, Mullen M, Olley PM, Rabinovitch M. Hyperoxia-induced pulmonary vascular and lung abnormalities in young rats and potential for recovery. *Pediatr Res* 1985;19:1059–67.
- [38] Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 200;106:1452–9.
- [39] Pierce RA, Albertine KH, Starcher BC, Bohnsack JF, Carlton DP, Bland RD. Chronic lung injury in preterm lambs: disordered pulmonary elastin deposition. *Am J Physiol* 1997;272:L452–L460.
- [40] Bruce MC, Schuyler M, Martin RJ, Starcher BC, Tomashefski Jr. JF, Wedig KE. Risk factors for the degradation of lung elastic fibers in the ventilated neonate. Implications for impaired lung development in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:2–204.
- [41] Bruce MC, Pawlowski R, Tomashefski Jr. JF. Changes in lung elastic fiber structure and concentration associated with hyperoxic exposure in the developing rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1067–74.
- [42] Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Zhang X, Truog WE. Collagen scaffolding during development and its deformation with chronic lung disease. *Pediatrics* 2003;111:766–76.
- [43] Sinkin RA, Roberts M, LoMonaco MB, Sanders RJ, Metlay LA. Fibronectin expression in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:494–502.
- [44] Danan C, Jarreau PH, Franco ML, Dassieu G, Grillon C, Abd Alsamad I, 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–L1093.
- [45] Ekekezie II, Thibeault DW, Simon SD, Norberg M, Merrill JD, Ballard RA, et al. Low levels of tissue inhibitors of metalloproteinases with a high matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio are present in tracheal aspirate fluids of infants who develop chronic lung disease. *Pediatrics* 2004;113:1709–14.
- [46] Dik WA, De Krijger RR, Bonekamp L, Naber BA, Zimmermann LJ, Versnel MA. Localization and potential role of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in different phases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2001;50:761–6.
- [47] Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996;128:464–9.
- [48] Gaudie J, Galt T, Bonniaud P, Robbins C, Kelly M, Warburton D. Transfer of the active form of transforming growth factor-beta 1 gene to newborn rat lung induces changes consistent with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 2003;163:2575–84.
- [49] Vicencio AG, Lee CG, Cho SJ, Eickelberg O, Chuu Y, Haddad GG, et al. Conditional overexpression of bioactive TGF- β 1 in neonatal mouse lung: A new model for BPD? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:650–6.
- [50] Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1981–7.
- [51] Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L811–L823.
- [52] Thibeault DW, Mabry SM, Norberg M, Truog WE, Ekekezie II. Lung microvascular adaptation in infants with chronic lung disease. *Biol Neonate* 2004;85:273–82.
- [53] Buch S, Han RN, Cabacungan J, Wang J, Yuan S, Belcastro R, et al. Changes in expression of platelet-derived growth factor and its receptors in the lungs of newborn rats exposed to air or 60% O₂. *Pediatr Res* 2000;48:423–33.
- [54] Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA, Leijser LM, Mauad T, van der Velden PA, et al. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2004;36:782–801.
- [55] Danan C, Franco ML, Jarreau PH, Dassieu G, Chailley-Heu B, Bourbon J, et al. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1384–7.
- [56] Chetty A, Andersson S, Lassus P, Nielsen HC. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:128–36.