

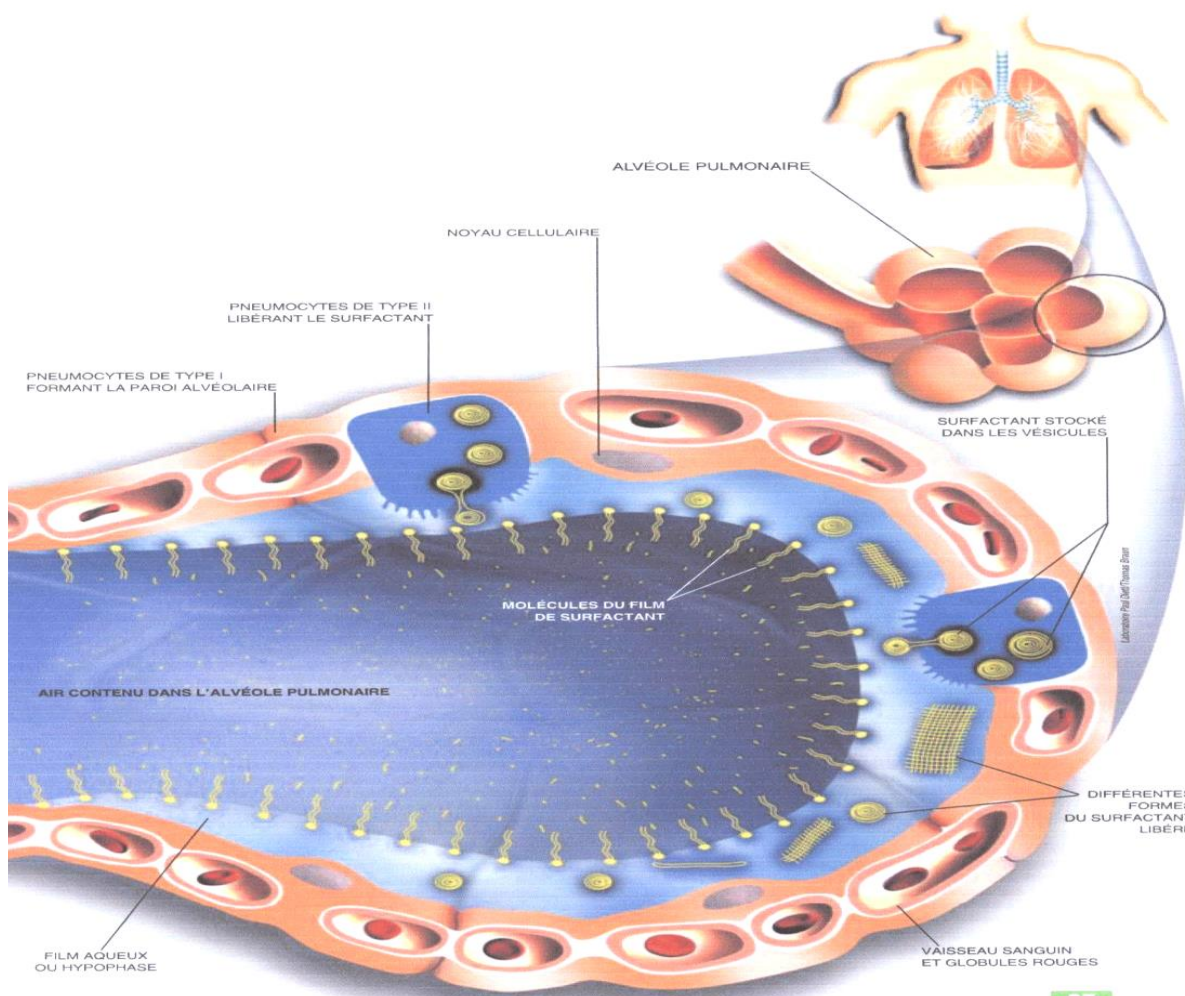
Pathologies génétiques du surfactant

Ralph Epaud

Qu'est-ce que le surfactant ?

Le surfactant est un film mince qui tapisse l'intérieur des alvéoles pulmonaires. Cette substance possède des capacités tensioactives, c'est à dire qu'elle permet de diminuer les tensions qui s'exercent sur la paroi des alvéoles, empêchant de ce fait la survenue d'un affaissement de celles-ci. Le surfactant joue également un rôle immunitaire et dans la perméabilité alvéolaire (effet anti-œdémateux).

Le surfactant est synthétisé par des cellules épithéliales alvéolaires : les pneumocytes de type II, que l'on appelle les cellules « ouvrières » de l'alvéole. De forme cubique, elles sécrètent, régulent la sécrétion et recyclent le surfactant. De plus elles donnent naissance aux pneumocytes de type I. Ces dernières de forme plate et très allongée, réalisent les échanges gazeux entre les poumons et le sang.

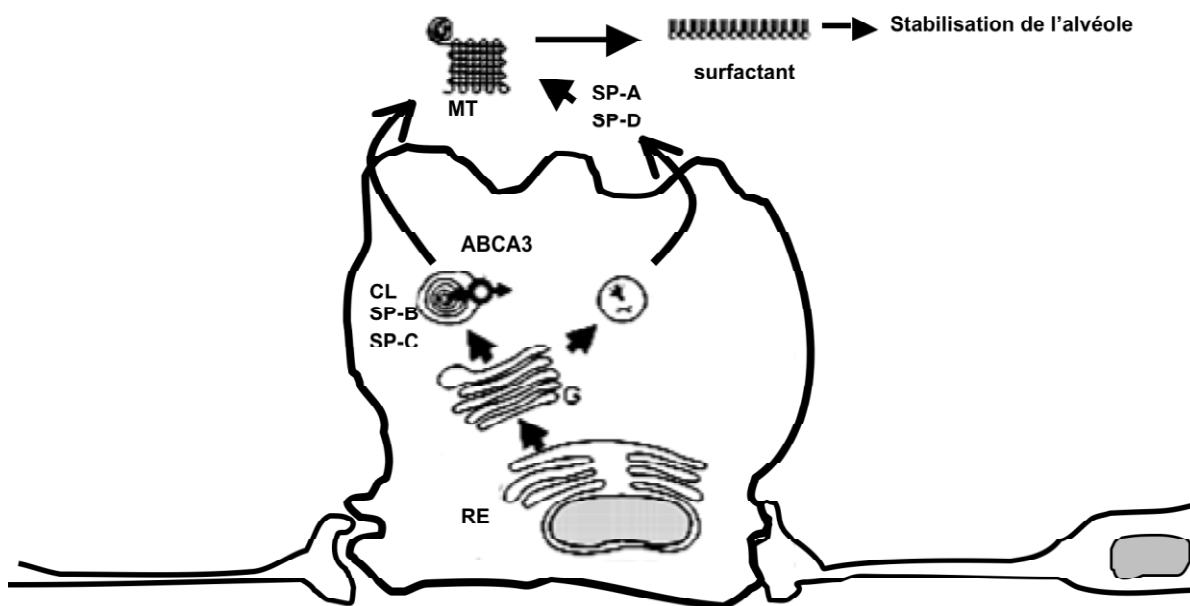


Surfactant dans la lumière de l'alvéole

Le surfactant est constitué de différentes molécules : environ de 80 à 90 % de lipides (corps gras) et de 10 à 15 % de protéines. Il est composé d'un pôle hydrophile (qui a de l'affinité pour l'eau) qui se dirige vers le liquide, et d'un pôle hydrophobe (qui n'a pas d'affinité pour l'eau) qui se dirige vers l'air, ces propriétés lui permettent de s'étaler sur toute la surface alvéolaire.

Il existe 4 protéines spécifiques, elles sont présentes en faible quantité (moins de 3%) mais jouent un rôle essentiel. On distingue les protéines A, B, C et D (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D). Les protéines B et C sont de petites tailles et hydrophobes. Une fois synthétisées dans le pneumocyte II, elles sont « emballées » et associées aux lipides dans les corps lamellaires puis libérées à la surface des alvéoles. Les protéines A et D sont de grandes tailles, hydrophiles, elles jouent un rôle dans les mécanismes de défense contre les infections pulmonaires.

Deux autres protéines jouent également un rôle important dans la synthèse du surfactant. On distingue une protéine transporteuse, ABCA3 (ATP-binding cassette, sub-family A, member 3), qui permet l'emballage des protéines B et C dans les corps lamellaires. La protéine NKX2-1 (NK2 homeobox 1) autrement dénommée TTF-1 (thyroid transcription factor 1) stimule la synthèse des protéines B, C et ABCA3.



Métabolisme du surfactant dans un pneumocyte de type II

SP-A, B, C et D + ABCA3 : protéines du surfactant ; RE : réticule endoplasmique ; G : appareil de golgi ; CL : corps lamellaires ; MT : myéline tubulaire

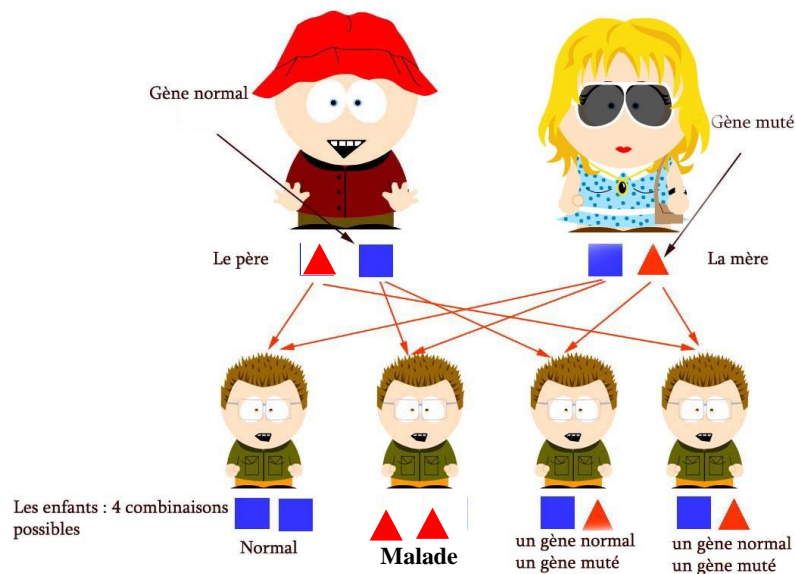
Le surfactant pulmonaire est essentiel pour la respiration. Les anomalies génétiques liées au déficit des protéines du surfactant sont des maladies rares et parfois graves. La synthèse de ces protéines est donc indispensable et vitale.

Les maladies liées aux anomalies du surfactant

Les gènes impliqués dans ces maladies respiratoires s'expriment tous sur un mode autosomique. **Les autosomes sont les chromosomes non sexuels** (ni X et ni Y), cela implique donc que la transmission de la pathologie n'est pas liée au sexe de l'enfant.

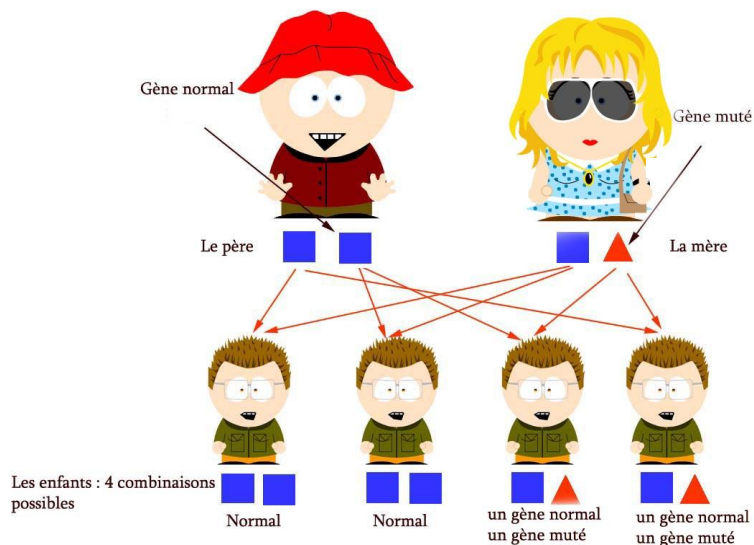
La transmission peut-être :

- **Sur un mode autosomique récessif** : dans ce cas pour que le caractère s'exprime, il demande la présence de 2 allèles identiques du gène codant pour cette maladie sur chacun des 2 chromosomes de la même paire. La maladie se transmet donc par les gènes « malades » des 2 parents qui sont des « porteurs sains ». Ces 2 parents présentent une fonction pulmonaire normale et sont indemnes d'atteinte respiratoire.



Transmission autosomique récessive

- **Sur un mode autosomique dominant** : dans ce cas pour que le caractère s'exprime, il demande la présence d'1 seul allèle du gène codant pour cette maladie sur 1 seul chromosome de la même paire. La maladie se transmet donc par le gène « malade » d'1 seul des 2 parents. L'un des parents est « sain », alors que l'autre présente des troubles respiratoires. Ce dernier, tout comme son enfant est « porteur malade ».



Transmission autosomique dominante

Déficit en protéine B du surfactant

Le déficit en protéine B du surfactant a été la première cause génétique de détresse respiratoire à la naissance rapportée dans la littérature. Il entraîne une maladie respiratoire très sévère et très précoce (avant la 12^{ème} heure de vie).

Plus de 30 mutations du gène codant la protéine B du surfactant ont été identifiées chez des patients atteints de déficit congénital en SP-B. Parmi ces mutations, la mutation 121ins2 est la plus fréquente. Cette mutation serait originaire du Nord de l'Europe et a une prévalence estimée à 1 pour 1000 individus.

La protéine B est indispensable à la vie. Il existe un déficit familial récessif qui sans ressource thérapeutique provoque le décès néonatal à l'état homozygote. Ce déficit en protéine B, se transmet donc simultanément par les deux parents qui sont « porteurs sains ».

Mutations du gène de la protéine C du surfactant

L'atteinte clinique associée aux mutations de la protéine C du surfactant est éminemment variable. En effet, il a été observé des formes néonatales qui peuvent survenir dès les premières semaines de vie et aussi des formes plus tardives qui se manifestent à l'âge adulte.

Au cours des premières semaines de vie, les signes cliniques chez l'enfant sont :

- une hypoxie c'est-à-dire une diminution du taux d'oxygène dans le sang se traduisant par une cyanose (couleur bleue de la peau),



- une dyspnée c'est-à-dire une respiration rapide,
- un tirage intercostal c'est à dire une rétraction des cotes durant la respiration due au manque d'oxygène.

Ces symptômes sont souvent révélés ou exacerbés par une pathologie infectieuse telle que la bronchiolite, et/ou avec l'association d'un reflux gastro-œsophagien plus ou moins sévère.

Les mutations du gène de la protéine C du surfactant sont presque toujours observées à l'état hétérozygote. La mutation la plus fréquemment observée est la mutation p.Ile173Thr (I73T). Elle peut apparaître chez une personne dont aucun des parents n'est porteur du gène muté (= mutation "de novo") ou être transmise par l'un des deux parents (dans 50 % des cas environ), lui-même porteur de la mutation (= mutation héritée). Dans ce cas l'un des parents est porteur d'un gène dit « dominant » et peut avoir à des degrés variables des manifestations de la maladie.

Mutations du gène de la protéine NKX2-1 ou TTF1 du surfactant

La mutation du gène NKX2-1 est associée à un tableau regroupant, de façon parfois incomplète :

- des symptômes thyroïdiens (hypothyroïdie parfois modérée),
- des troubles neurologiques caractérisés par une hypotonie en période néonatale puis une chorée bénigne (mouvements anormaux).
- des symptômes respiratoires modérés dans les premières semaines de vie.

Les mutations du gène de la protéine NKX2-1 du surfactant sont observées à l'état hétérozygote.

Déficit en protéine ABCA3 du surfactant

Comme pour la protéine B du surfactant, le diagnostic du déficit en protéines ABCA3 est suspecté dans les cas de détresse respiratoire persistante (malgré un traitement habituel) du nouveau-né à terme. Plus récemment, ont été décrites des formes de l'enfant et de l'adolescent avec des symptômes similaires à ceux observés dans les mutations de la protéine C.

Les mutations du gène *ABCA3* sont observées à l'état homozygote.

Quand chercher une pathologie du surfactant ?

Le diagnostic en fonction des signes cliniques est résumé dans le tableau ci-dessous :

Détresse respiratoire Néonatale	Déficit en protéine B Déficit en ABCA3 Mutation du gène codant la protéine C Mutation du gène codant TTF-1 (NKX2-1) Protéinose alvéolaire
Détresse respiratoire d'apparition progressive dans les premiers mois de vie	Mutation du gène codant la protéine C Déficit en ABCA3 Protéinose alvéolaire
Pneumopathie interstitielle	Mutation du gène codant la protéine C Déficit en ABCA3 Protéinose alvéolaire

Détresse respiratoire néonatale

La survenue d'une maladie respiratoire néonatale inexpliquée et/ou anormalement sévère chez un enfant à terme est la situation la plus classique mais également la plus sévère associée à des mutations des protéines du surfactant, qui doit faire avant tout rechercher une mutation de la protéine B du surfactant ou de la protéine ABCA3.

La présence de signe d'hypotonie mais surtout une hypothyroïdie orientera vers une mutation du gène codant NKX2-1.

Maladie respiratoire d'apparition progressive dans les premiers mois de vie

L'apparition brutale puis progressive d'une insuffisance respiratoire dans les premiers mois de vie ou parfois plus tardivement est la présentation typique de la maladie associée à la mutation du gène codant la protéine C. Elle est souvent révélée par une pathologie virale intercurrente comme la bronchiolite due au virus respiratoire syncytial (VRS). De plus l'association avec un reflux gastro-œsophagien parfois sévère et/ou des troubles de la motricité digestive, est bien que non spécifique, très évocatrice.

La protéinose alvéolaire est également recherchée sur des enfants le plus souvent originaires de l'île de la Réunion, où dans la moitié des cas les troubles apparaissent avant l'âge de trois mois avec une polypnée et des signes de détresse respiratoire.

Pneumopathie interstitielle ou Pneumonie infiltrante diffuse

La découverte d'une pathologie du surfactant chez un enfant plus âgé avec une pneumopathie interstitielle est moins fréquente mais probablement sous-estimée. La révélation est parfois brutale ou faite à

l'occasion d'une radio systématique. Il n'est pas rare dans ce contexte de retrouver des symptômes digestifs dans la petite enfance responsable d'une mauvaise croissance.

Une mutation du gène codant la protéine C du surfactant est à rechercher dans un premier temps. On recherchera secondairement un déficit en protéine ABCA3.

Histoire familiale

Dans tous ces cas la recherche d'une histoire familiale est essentielle. Elle doit être effectuée de façon minutieuse (arbre généalogique) devant toute maladie respiratoire inexplicée à la naissance ou en cas de découverte d'une pneumopathie interstitielle inexplicée. Elle permet d'orienter le diagnostic et les études génétiques.

Une transmission autosomique dominante (où par exemple : le grand-père, la mère et la fille sont malades) fera rechercher une mutation des gènes codant la protéine C du surfactant ou NKX2-1.

Alors qu'une transmission autosomique récessive (dans une même famille plusieurs enfants atteints par l'union de leurs parents « porteurs sains ») orientera plutôt vers une mutation du gène codant les protéines SP-B ou ABCA3.

Comment fait-on le diagnostic des maladies du surfactant ?

Imagerie Thoracique

Le scanner thoracique haute résolution est l'outil diagnostique essentiel dans les maladies du surfactant. Il est effectué parfois après une sédation légère et permet de mettre en évidence les signes les plus fréquemment retrouvés dans les maladies du surfactant comme des images en verre dépoli et des images kystiques. Néanmoins, cet examen est parfois difficile à effectuer chez le nourrisson et doit être techniquement irréprochable pour être bien interprété.

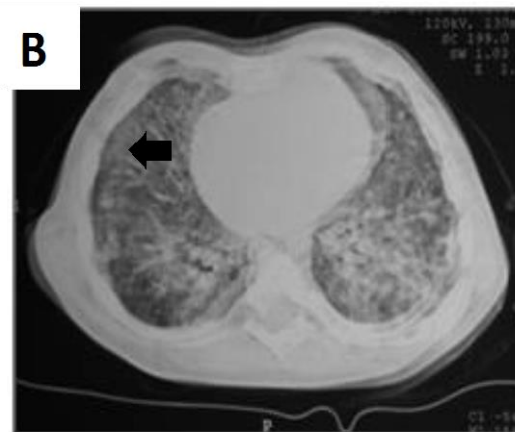
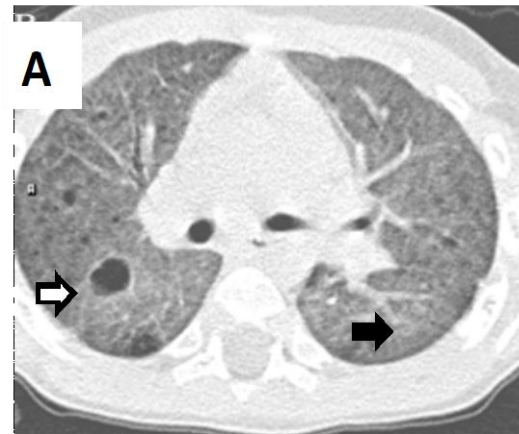
A : Scanner thoracique d'un enfant présentant la mutation hétérozygote I73T de SFTPC,

B : Scanner thoracique d'un enfant présentant une mutation hétérozygote de NKX2-1,

C : Scanner thoracique d'un enfant présentant une mutation homozygote d'ABCA3.

N.B. : Flèches vides : image kystique / Flèches pleines : verre dépoli

Control



La fibroscopie bronchique et le lavage bronchoalvéolaire

Le lavage bronchoalvéolaire fait partie intégrante du bilan diagnostique des pathologies interstitielles de l'enfant. Il est effectué par fibroscopie bronchique et le plus souvent chez un enfant endormi. Il consiste à passer une petite caméra souple par le nez puis de la faire descendre dans les bronches principales. Le sérum physiologique injecté sera ensuite recueilli et permettra d'obtenir une estimation des cellules et des protéines présentes dans l'alvéole.

Histologie

La biopsie pulmonaire peut être également utile surtout lorsque les études génétiques n'ont pas été contributives. Cet examen est réalisé par un chirurgien par thoracotomie (geste chirurgical avec une incision) ou par thoracoscopie (sans ouverture du thorax, en réalisant des incisions minimales par lesquelles sont introduites une caméra et des instruments). Il s'ensuit une étude en microscopie électronique car elle permet de rechercher des anomalies des corps lamellaires qui sont observés dans le déficit en ABCA3.

Génétique

L'étude génétique va permettre dans la majorité des cas d'affirmer le diagnostic de pathologie héréditaire du surfactant. Elle est maintenant effectuée en routine pour les gènes codants les protéines B et C du surfactant ainsi que les protéines NKX2-1 et ABCA3. Le séquençage d'ABCA3 est plus complexe du fait de la longueur du gène (30 exons à séquencer). Le diagnostic est simple et sans ambiguïté pour les mutations fréquentes (121ins2 pour *SFTPB*, I73T pour *SFTPC* et E292V pour *ABCA3*). La relation entre la mutation et le phénotype clinique est parfois moins évidente et peut nécessiter une confirmation par des études fonctionnelles complémentaires effectuées dans des laboratoires de recherche.

Prise en charge thérapeutique

Le pronostic du déficit en SP-B et des formes néonatales sévères en ABCA3 est, dans la grande majorité des cas, rapidement défavorable malgré la ventilation assistée, le recours aux surfactants exogènes et/ou la circulation extracorporelle. La transplantation pulmonaire est très difficilement réalisable à cet âge.

La particularité des pathologies interstitielles de l'enfant tient à ce qu'elles surviennent dans un poumon en plein développement alvéolaire (en pratique jusqu'à 3 ou 4 ans). Une prise en charge précoce a pour but de limiter au maximum dans les premières années de vie de l'enfant, le retentissement de la maladie sur la croissance du poumon.



Le traitement des pathologies du surfactant est encore actuellement centré sur l'utilisation d'anti-inflammatoires, principalement les corticoïdes. Bien, que les mécanismes expliquant leur efficacité ne soient pas encore totalement élucidés, les bolus de corticoïdes sont utilisés en première. Ils permettent, en effet, de limiter les effets secondaires d'une utilisation journalière et prolongée des corticoïdes. En cas d'efficacité partielle, la corticothérapie orale est parfois ajoutée initialement entre les cures puis progressivement arrêtées.

L'hydroxychloroquine est également utilisée avec succès parfois seule ou en association avec les corticoïdes.

Enfin, plus récemment l'effet anti-inflammatoire des macrolides et notamment de l'azithromycine mis en évidence dans la mucoviscidose, ont conduit à utiliser cet antibiotique chez des patients présentant une pathologie interstitielle associée à une anomalie du métabolisme du surfactant.

Notons que la prise en charge nutritionnelle est essentielle chez des enfants qui ont un travail respiratoire augmenté et demandant une consommation d'énergie plus importante, alors que les apports caloriques sont le plus souvent diminués du fait des difficultés respiratoires. Une nutrition continue par sonde ou par la mise en place d'une gastrostomie est parfois nécessaire. Le reflux gastro-œsophagien fréquemment associé vient aggraver la symptomatologie respiratoire et doit être également traité rapidement.