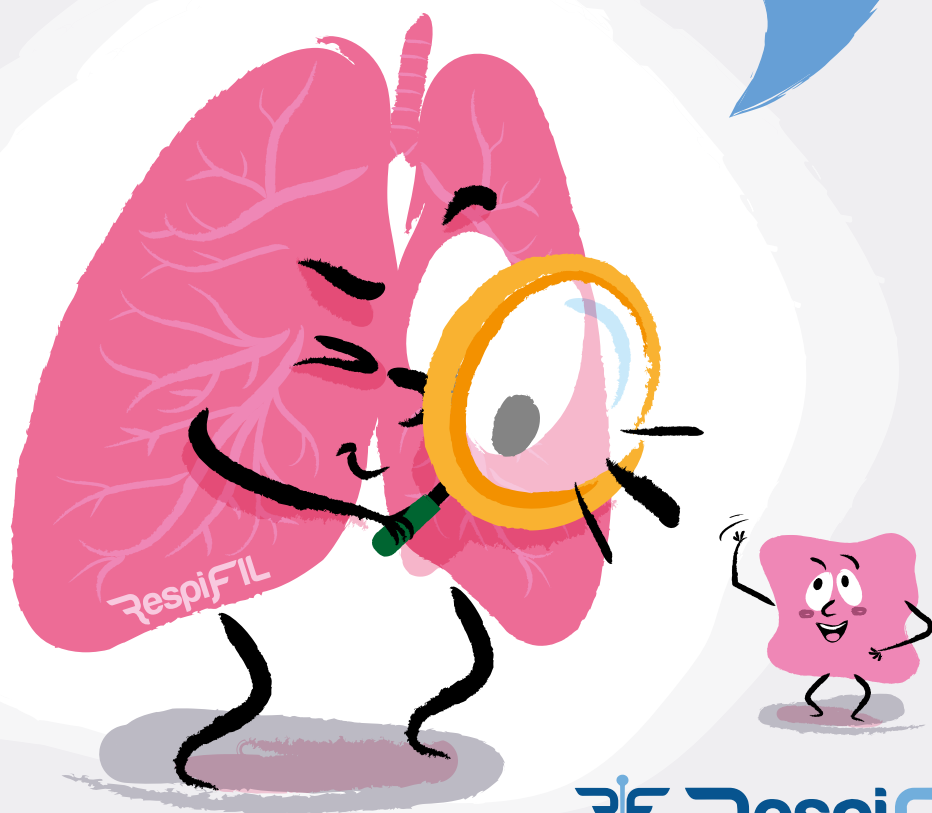


**Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)**

# Maladies du surfactant pulmonaire et transmission génétique



# En quoi ce livret d'information peut vous être utile ?

**Ce livret vous a été remis lors de votre consultation pour une maladie du surfactant pulmonaire.**

Il a été imaginé comme un guide, un « repère » pour vous accompagner après la consultation.

C'est aussi un support qui vous permettra d'expliquer et d'échanger avec vos proches sur la maladie, ses conséquences et les aspects génétiques.

**Ce livret est organisé en deux parties :**

- La première vous apporte de l'information sur les maladies du surfactant : leurs mécanismes, leurs symptômes et leurs traitements.
- La seconde insiste sur leur origine génétique et leur mode de transmission.

# Sommaire

<b>Comment respirons-nous? .....</b>	<b>4</b>
<b>Qu'est-ce que le surfactant pulmonaire? .....</b>	<b>7</b>
<b>Les maladies du surfactant pulmonaire .....</b>	<b>9</b>
<b>Parlons génétique! .....</b>	<b>13</b>
<b>La transmission génétique .....</b>	<b>16</b>
<b>Quels sont les gènes impliqués dans les maladies du surfactant pulmonaire? .....</b>	<b>17</b>
<b>Comment ces gènes sont-ils transmis? .....</b>	<b>18</b>
<b>En conclusion... ..</b>	<b>22</b>
<b>Mes notes.....</b>	<b>24</b>

# Comment respirons-nous ?

Pour vous aider à mieux comprendre les maladies du surfactant pulmonaire, il est important de connaître les mécanismes de la respiration.

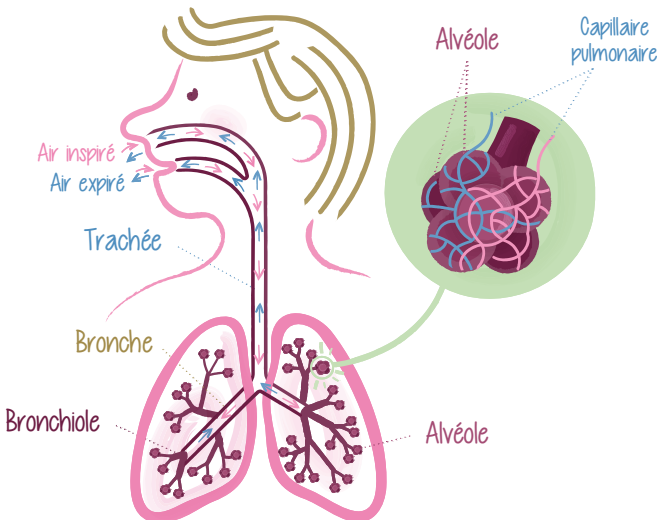
La respiration a pour but de récupérer l'oxygène ( $O_2$ ) provenant de l'air inspiré afin d'alimenter les organes et d'évacuer leur dioxyde de carbone ( $CO_2$ ).

## L'appareil respiratoire

Les êtres humains respirent grâce à deux poumons. Chaque poumon est constitué de plusieurs lobes (deux à gauche et trois à droite).

L'air inspiré par le nez et la bouche pénètre dans la trachée, puis arrive au niveau des bronches souches (gauche et droite). Elles se divisent de nombreuses fois jusqu'à former les bronchioles et à leurs extrémités les alvéoles pulmonaires (comparables à des grappes de raisins). C'est à leur niveau que s'effectuent les échanges gazeux d' $O_2$  et de  $CO_2$  entre l'air et le sang.

## Le système respiratoire





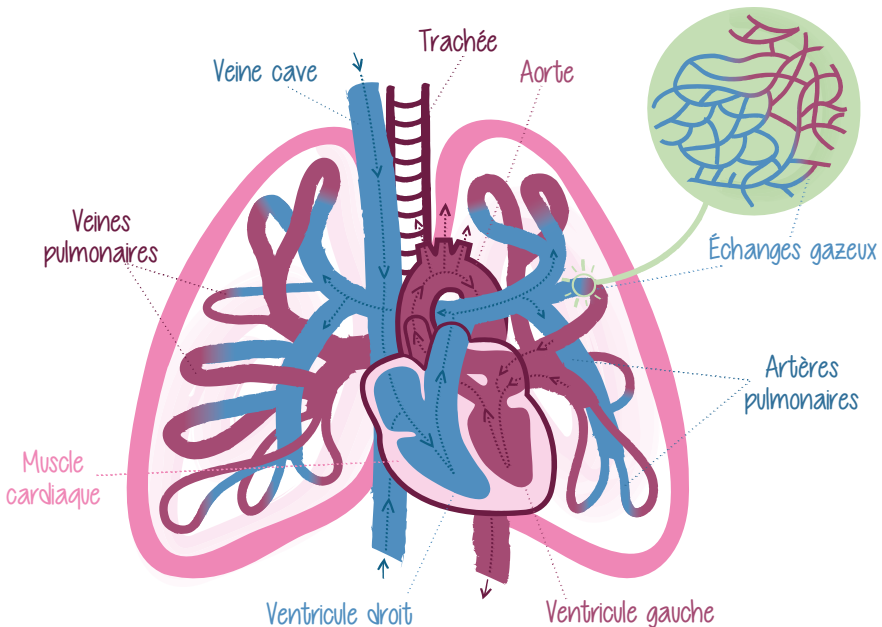
## Cœur et poumons : partenaires pour la respiration

Le système respiratoire et le système cardiaque vont de pair. Le cœur est une pompe qui permet de faire circuler le sang dans le corps. Il est composé de plusieurs cavités : l'oreillette et le ventricule gauches forment le cœur gauche ; l'oreillette et le ventricule droits forment le cœur droit.

Comme nous l'avons vu précédemment, les échanges gazeux ont lieu entre les alvéoles et les vaisseaux qui les entourent, les capillaires pulmonaires, où le sang est enrichi en  $O_2$  et appauvri en  $CO_2$ .

Le cœur gauche (en rouge sur le schéma) assure la circulation sanguine dans le sens des poumons vers les organes : le sang artériel (en rouge) rechargé en  $O_2$  est ainsi acheminé dans tout le corps. Le sang riche en  $CO_2$  et pauvre en  $O_2$  (en bleu) provenant des organes retourne au cœur droit (en bleu) qui l'envoie dans les poumons via l'artère pulmonaire (en bleu).

### La circulation pulmonaire



## Les alvéoles pulmonaires : siège des échanges gazeux entre l'air et le sang

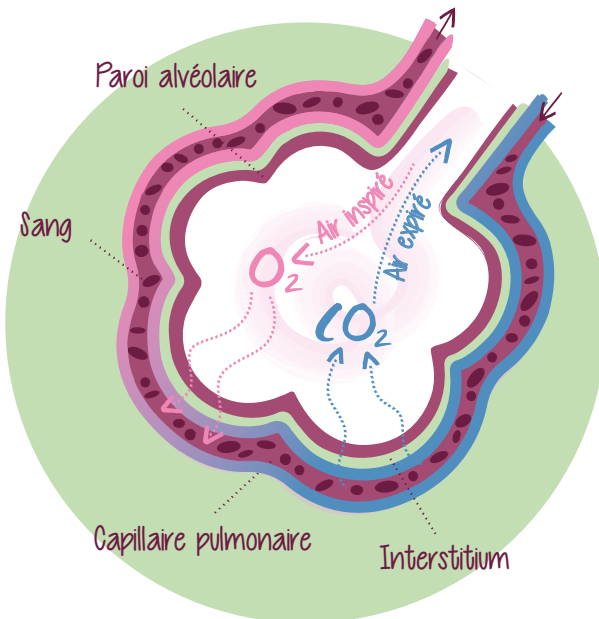
Un enfant naît avec environ 100 millions d'alvéoles et possède environ 300 millions d'alvéoles à l'âge de 3-4 ans. Passé 4 ans, les alvéoles grandissent mais n'augmentent plus en nombre.

Formant de minuscules sacs, les alvéoles se gonflent d'air à l'inspiration et se vident partiellement à l'expiration. Elles sont enveloppées par un tissu de soutien : l'interstitium. Les capillaires pulmonaires entourent cet interstitium.

Pour faciliter le transfert des gaz  $O_2$  et  $CO_2$ , trois conditions sont essentielles :

- une paroi alvéolaire fine de quelques micromètres,
- un interstitium fin,
- une grande surface alvéolaire.

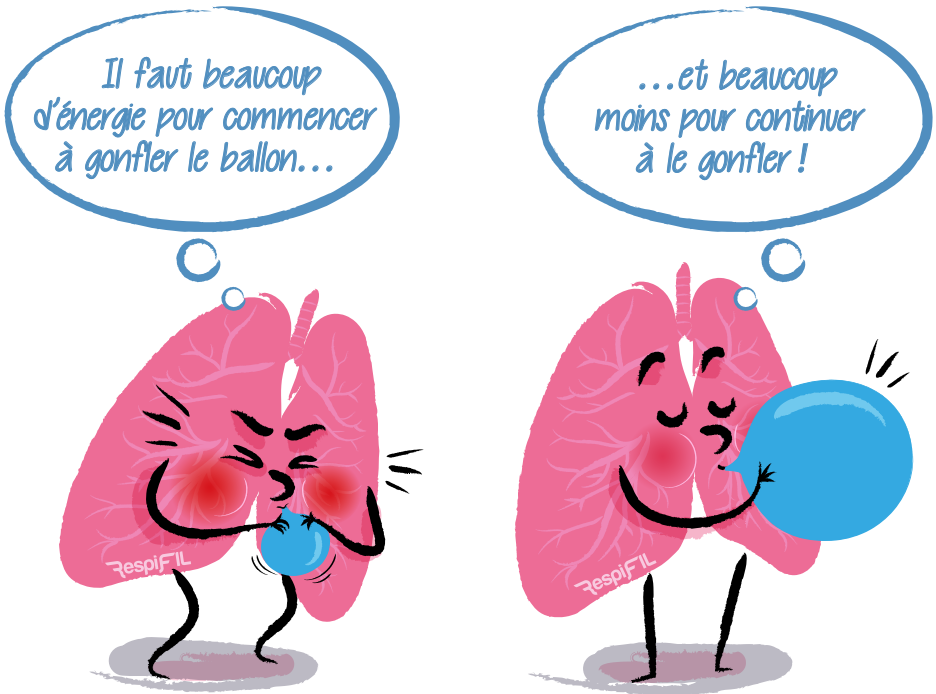
### Alvéole pulmonaire et échange gazeux



# Qu'est-ce que le surfactant pulmonaire ?

## Rôle mécanique du surfactant

Prenons l'exemple d'un ballon (comparable à une alvéole) : pour commencer à le gonfler, vous devez souffler très fort. Cela vous demande beaucoup d'énergie. En revanche, pour continuer à gonfler ce même ballon, cela vous demande beaucoup moins d'effort.



Dans le cas des alvéoles pulmonaires, la situation est identique. Si les alvéoles étaient fermées, les muscles respiratoires s'épuiseraient à tenter de les ouvrir à chaque inspiration. Or, le surfactant est un agent « tensioactif » qui tapisse l'intérieur des alvéoles : il aide à garder les alvéoles ouvertes. Les muscles respiratoires ne s'épuisent donc pas.

**Ainsi, le surfactant pulmonaire est indispensable à la respiration normale.**

## Le surfactant pulmonaire : un mélange complexe

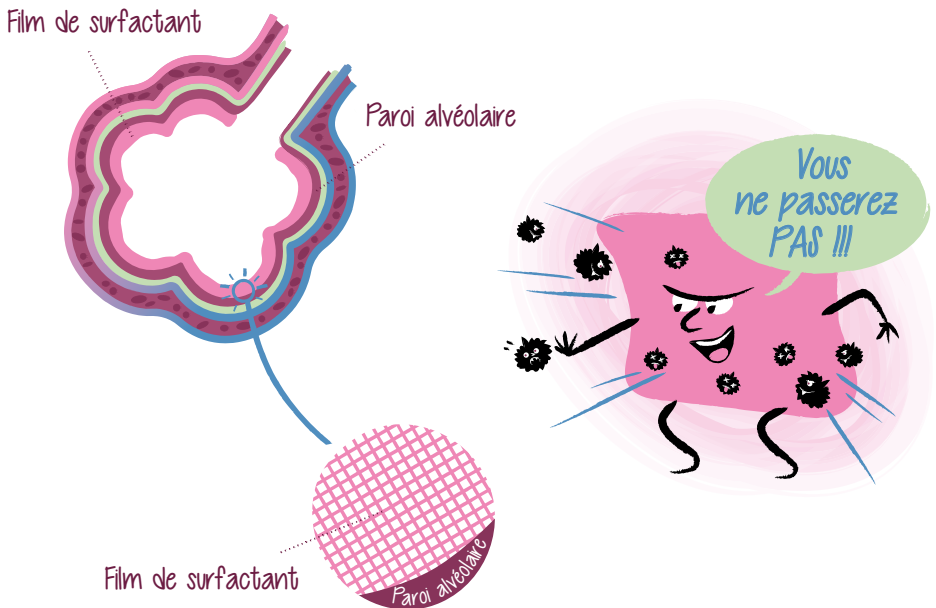
Le surfactant pulmonaire est composé de 90 % de lipides (corps gras) et de 10 % de protéines. Les principales protéines du surfactant appelées SP pour *Surfactant Proteins* sont : SP-A1, SP-A2, SP-B, SP-C et SP-D.

Deux autres protéines importantes participent à la formation du surfactant : ABCA3 qui est un transporteur des protéines SP-B et SP-C dans les cellules et NKX2-1 (aussi appelée TTF-1) qui stimule la production de SP-B et SP-C.

Ce mélange complexe de protéines et de lipides est organisé sous forme d'un maillage de filet de pêche qui tapisse l'intérieur de l'alvéole.

Le surfactant joue aussi un rôle de protection des alvéoles, en empêchant le passage des petites particules apportées par l'air comme des poussières ou des micro-organismes (bactéries, virus, etc.).

### Rôle «protecteur» du surfactant



# Les maladies du surfactant pulmonaire

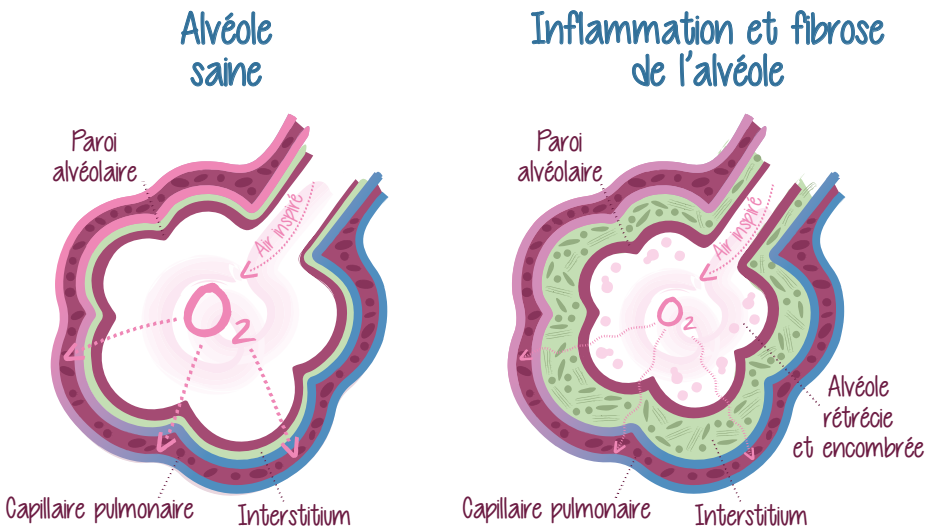
Les maladies du surfactant pulmonaire font partie de la famille des pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Elles sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.

Les PID sont des maladies très rares dont le nombre est probablement sous-estimé compte tenu de la difficulté à établir un diagnostic.

Elles regroupent des maladies très variées ayant en commun une altération des échanges gazeux. Cela peut être lié à :

- Un épaissement de l'interstitium (l'espace entre la paroi alvéolaire et les capillaires), en raison :
  - d'une inflammation chronique au niveau des alvéoles ;
  - ou d'une mauvaise réparation des alvéoles suite à une agression pulmonaire (micro-organismes, inhalation de polluants, etc.).
- Une accumulation anormale à l'intérieur des alvéoles pulmonaires de débris de cellules mortes ou de matériel comme du sang, du surfactant anormal, etc.

À un stade évolué des PID, la persistance de l'épaississement de l'interstitium peut conduire à une fibrose pulmonaire (cicatrices autour des alvéoles).



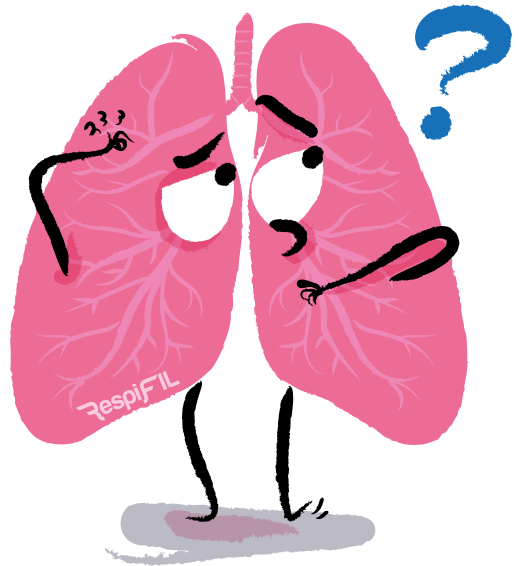
## Quels sont les symptômes ?

Dans certains cas, la maladie peut se manifester dès la naissance, mais le plus souvent son début est progressif dans la petite enfance, l'enfance, l'adolescence, ou même à l'âge adulte.

Les premiers symptômes sont une toux sèche et un essoufflement (dyspnée) survenant d'abord lors de l'effort (ou pendant la prise du biberon pour les plus petits), puis parfois au repos.

D'autres symptômes peuvent apparaître :

- une augmentation de la fréquence respiratoire (polypnée),
- des signes de tirage lors de la respiration,
- un aspect élargi du bout des doigts avec un bombement des ongles (hippocratismes digitaux),
- des difficultés à s'alimenter et une prise de poids insuffisante chez les nourrissons et les jeunes enfants,
- une cyanose (lèvres et parfois bout des doigts bleutés) causée par une oxygénation insuffisante du sang.



Dans les maladies liées aux anomalies du gène *NKX2-1*, des symptômes non pulmonaires peuvent également exister comme :

- un dysfonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie),
- une faiblesse musculaire (hypotonie) ou des mouvements anormaux (chorée).

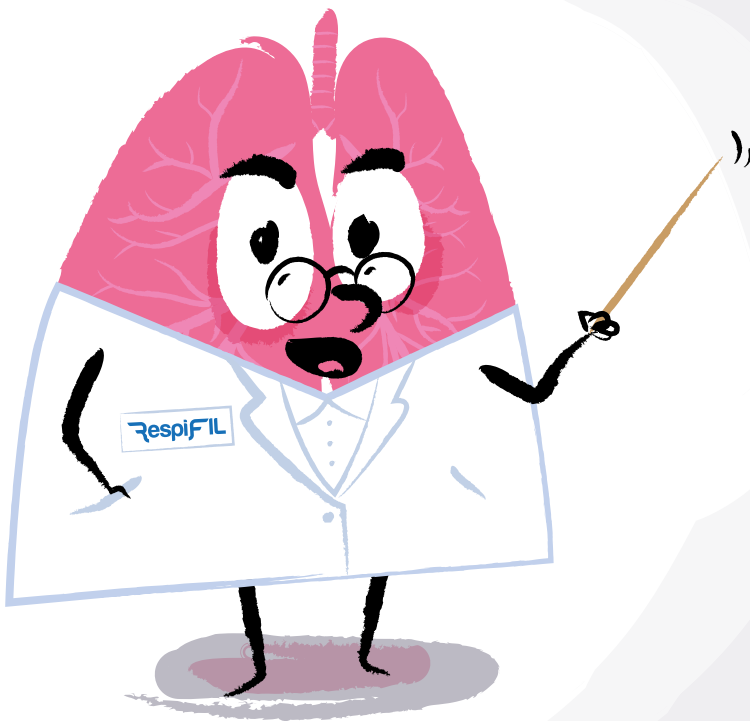
## Quels sont les traitements ?

En fonction de la situation de chacun, différents traitements peuvent être proposés afin d'améliorer les symptômes, la tolérance à l'effort et la qualité de vie.

- Les corticoïdes constituent le principal traitement des PID. Ces anti-inflammatoires vont permettre de lutter contre l'inflammation des alvéoles. Ils peuvent être administrés par voie orale ou par perfusion intraveineuse.
- D'autres médicaments oraux peuvent être utilisés tels que l'hydroxychloroquine (anti-palu) et l'azithromycine (antibiotique). Des médicaments anti-fibrosants peuvent également être proposés chez l'adulte.
- Une supplémentation en oxygène (oxygénothérapie) à domicile est souvent prescrite (durant la nuit et parfois la journée ou à l'effort).
- Par ailleurs, les PID comme toutes les maladies pulmonaires chroniques entraînent une dépense énergétique importante. C'est pourquoi des compléments nutritionnels oraux ou une alimentation par sonde naso-gastrique peuvent être nécessaires afin de maintenir un poids et une croissance adéquats.
- Des mesures générales sont toujours nécessaires comme une activité physique adaptée\*, une alimentation équilibrée et l'arrêt du tabac.
- En plus du calendrier vaccinal habituel, des vaccinations complémentaires peuvent être prescrites.
- Lorsque la maladie évolue malgré un traitement maximal, une transplantation (greffe) d'un ou des deux poumons peut être envisagée.

\*Consultez toujours votre médecin avant d'entreprendre un programme d'exercice ou de modifier votre niveau d'activité physique.

Je vous propose maintenant  
de parler de la génétique de ces maladies.  
Pour bien comprendre, partons de la cellule.





# Parlons génétique!

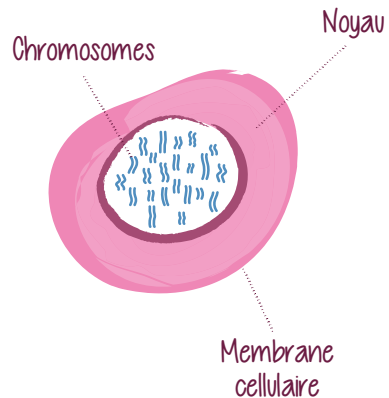
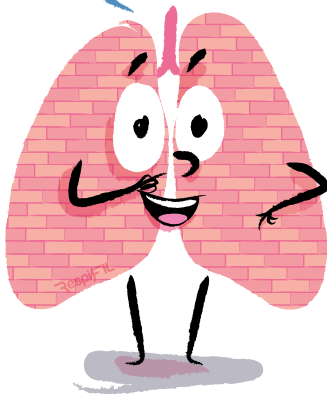
Les maladies du surfactant pulmonaire sont des maladies génétiques. Comme toutes les maladies génétiques, elles peuvent concerner non seulement la personne atteinte mais aussi sa famille.

## Des cellules aux chromosomes

Chaque individu est constitué de plusieurs milliards de cellules comportant chacune un noyau. Chaque noyau possède 46 chromosomes (23 paires), qui sont identiques d'une cellule à l'autre. Chaque paire est formée d'un chromosome hérité du père et d'un chromosome hérité de la mère.

Parmi celles-ci, 22 paires sont communes aux deux sexes et sont appelées « autosomes ». La 23<sup>e</sup> paire est formée par deux chromosomes dits sexuels : XX pour la femme et XY pour l'homme.

## La cellule

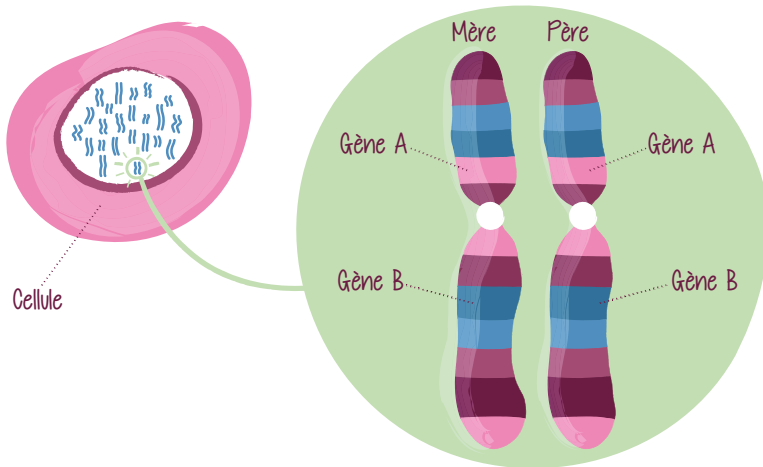


## Des chromosomes aux gènes

Chaque chromosome est constitué d'une succession de gènes. L'être humain a près de 30 000 gènes différents qui comportent les informations qui déterminent ce que nous sommes comme la couleur de nos yeux, des cheveux, de notre peau, notre taille, etc.

La création et le fonctionnement d'un organe nécessitent l'action de nombreux gènes.

### Les chromosomes



## Des gènes aux protéines

Les gènes se composent d'un enchaînement de lettres ordonnées formant une séquence qui permet la fabrication des protéines. On peut comparer cette séquence à une phrase d'un livre. Pour que la protéine créée soit fonctionnelle, la phrase doit être juste.

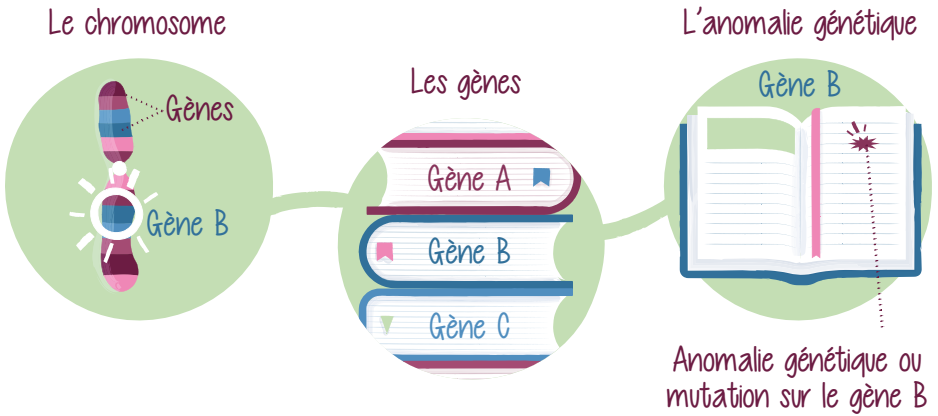
Chaque protéine occupera une fonction bien précise dans la cellule (exemple : l'hémoglobine a pour mission de transporter l'oxygène dans le sang).

## Des erreurs peuvent se glisser dans les gènes

Comme dans un livre, il peut arriver qu'une faute d'orthographe (mutation) se glisse dans la séquence d'un gène.

Il en résulte une information erronée et la protéine fabriquée sera alors anormale ou absente. Cette mutation entraînera donc un dysfonctionnement de la cellule, des tissus et des organes concernés.

### Du chromosome à l'anomalie génétique



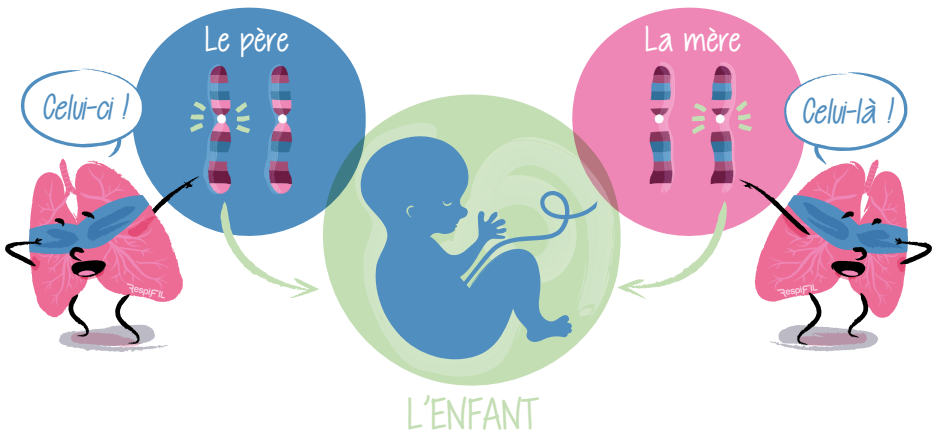
# La transmission génétique

Comme nous l'avons vu précédemment, le noyau de chaque cellule comporte 46 chromosomes répartis en 23 paires. Les gènes, localisés sur les chromosomes, existent en double exemplaire dans chacune de nos cellules.

C'est au moment de la fécondation que pour chaque paire de chromosomes, l'un des 2 chromosomes du père (au hasard) et l'un des 2 chromosomes de la mère (au hasard) se retrouvent pour former les 23 nouvelles paires de chromosomes de l'enfant.

Ce dernier aura donc hérité pour moitié du matériel génétique de ses deux parents.

## Le brassage génétique



Ainsi, lorsqu'un parent est porteur d'une mutation génétique, le hasard fera que chaque enfant pourra à son tour être porteur du gène muté.

### Cas particulier

Les anomalies génétiques peuvent apparaître pour la première fois chez le patient malade. On parle de néo-mutation. Dans ce cas particulier, les parents du patient ne portent pas l'anomalie génétique.

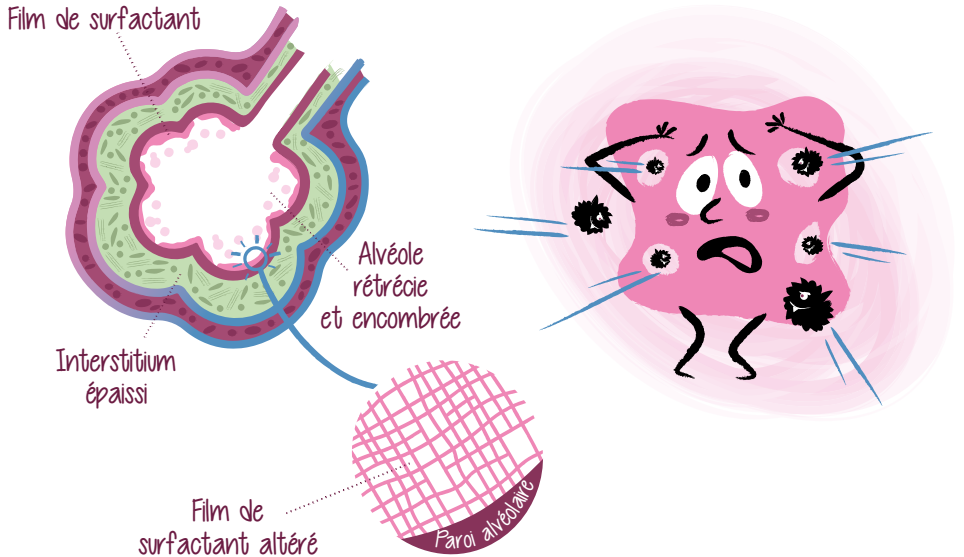
# Quels sont les gènes impliqués dans les maladies du surfactant pulmonaire ?

Parmi les 30 000 gènes qui constituent le patrimoine génétique de chaque individu, un certain nombre d'entre eux, lorsqu'ils sont altérés, ont un rôle important dans l'apparition des maladies du surfactant pulmonaires.

Plusieurs gènes sont actuellement identifiés : *SFPA1* (impliqué dans la production de la protéine SP-A1), *SFPA2* (pour la production de SP-A2), *SFTPB* (pour la production de SP-B), *SFTPC* (pour la production de SP-C), *ABCA3* ou *NKX2-1*.

Les mutations dans ces gènes entraînent une anomalie dans la fabrication du surfactant pulmonaire qui devient plus lâche et moins fonctionnel. Ainsi, les mouvements de l'alvéole (ouverture/fermeture) et parfois la protection contre les particules extérieures en sont affectés. Cela favorise l'installation d'une inflammation chronique et d'une souffrance des cellules de la paroi des alvéoles.

## Film de surfactant altéré



# Comment ces gènes sont-ils transmis ?

Les gènes impliqués dans les maladies du surfactant pulmonaire sont localisés sur les chromosomes non sexuels (autosomes). Cela implique donc que la transmission de ces maladies n'est pas liée au sexe de l'enfant. Elles touchent aussi bien les filles que les garçons.

Les maladies du surfactant peuvent être soit de transmission autosomique dominante soit autosomique récessive. Nous allons vous décrire ces deux modes de transmission et selon le gène, il vous sera indiqué quel mode de transmission concerne votre famille.

## La transmission autosomique dominante

La transmission **autosomique dominante** concerne les mutations des gènes *SFTPA1*, *SFTPA2*, *SFTPC* et *NKX2-1*.

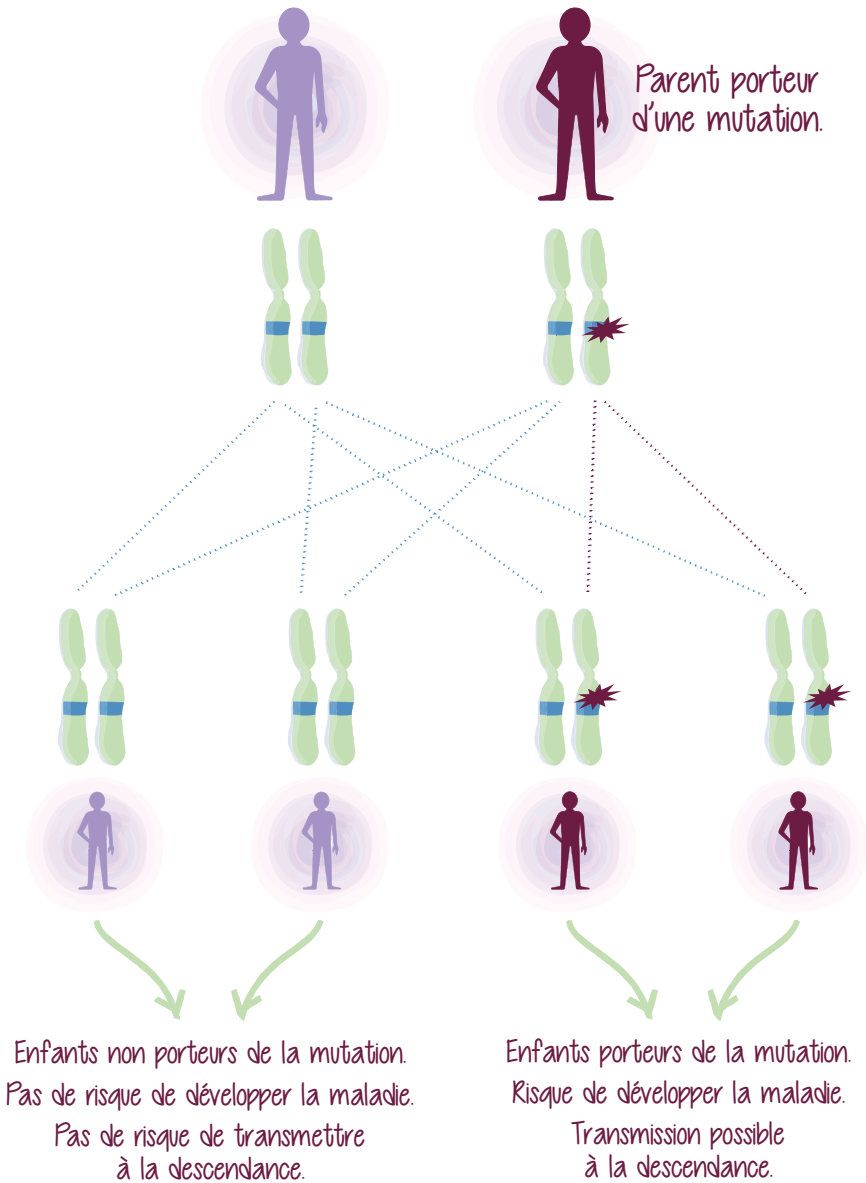
- **Autosomique** : signifie que la maladie touche aussi bien les filles que les garçons.
- **Dominante** : signifie qu'une mutation sur un seul des 2 exemplaires du gène suffit à ce que la maladie puisse se développer. Le plus souvent (sauf dans le cas des néo-mutations), un des parents du patient (père ou mère) est aussi porteur de la mutation sur l'un de ses chromosomes.

Ces mutations sont dites à **pénétrance incomplète** : ce qui signifie qu'une personne peut être porteuse de l'anomalie génétique mais ne jamais développer la maladie. Cependant, elle peut transmettre la mutation à sa descendance.

Lorsqu'un parent est porteur d'une mutation, il y a, à chaque naissance :

- Un risque sur 2 (50 %) pour que l'enfant à naître soit porteur de l'anomalie génétique et ait un risque de développer la maladie.
- Une chance sur 2 (50 %) pour que l'enfant à naître ait reçu le chromosome portant le gène normal. Il ne sera donc pas atteint.

# Transmission dominante d'une anomalie génétique



■ Gène non muté

★ Gène muté

## La transmission autosomique récessive

La transmission autosomique récessive concerne les mutations des gènes *SFTPB* et *ABCA3*.

- **Autosomique** : signifie que la maladie touche aussi bien les filles que les garçons.
- **Récessif** : signifie que les deux exemplaires du gène doivent être mutés pour que l'individu ait un risque de développer la maladie.

Ces anomalies sont dites à **pénétrance incomplète**, ce qui signifie qu'une personne peut être porteuse des deux anomalies génétiques mais ne jamais développer la maladie.

Le plus souvent (sauf dans le cas des néo-mutations), les deux parents du patient sont porteurs d'une seule mutation. Avoir une seule mutation ne suffisant pas à développer la maladie, les parents ne sont pas malades.

Lorsque les futurs parents sont tous deux porteurs d'une seule mutation sur le même gène, ils auront pour chaque naissance :

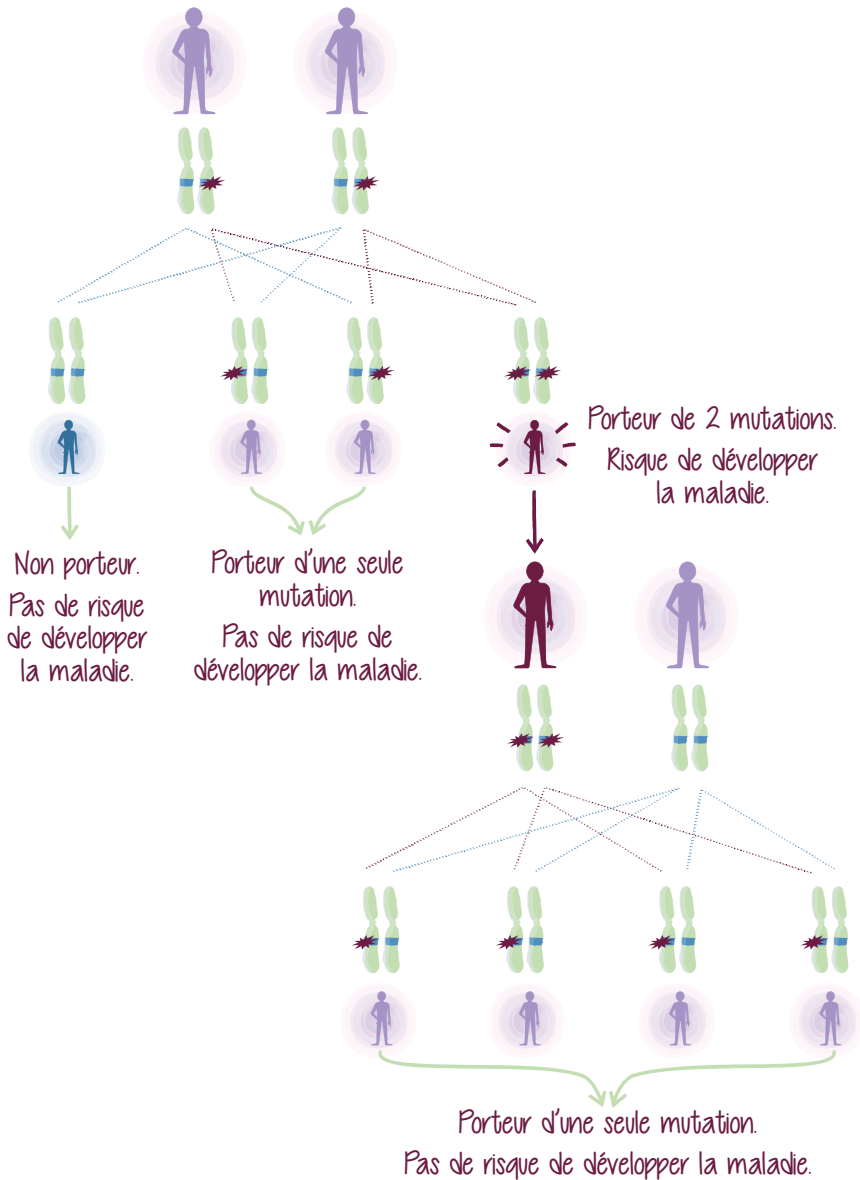
- 1 chance sur 4 (25 %) que l'enfant à naître ne soit porteur d'aucune des mutations. Il aura alors hérité des deux chromosomes normaux de ses parents. Il n'a pas de risque de développer la maladie.
- 1 risque sur 2 (50 %) que l'enfant soit porteur d'une seule mutation. Il aura alors hérité d'un seul chromosome portant la mutation qu'il pourra transmettre à son tour. Il n'a pas de risque de développer la maladie.
- 1 risque sur 4 (25 %) que l'enfant à naître soit porteur des deux mutations. Il aura alors hérité des deux chromosomes portant les deux gènes mutés. L'enfant sera donc à risque de développer la maladie.

Pour la descendance des personnes malades, tout dépend du statut génétique de l'autre parent :

- si l'autre parent n'a aucune mutation sur ce gène – ce qui est le cas le plus fréquent, car ces mutations sont très rares – tous les enfants seront porteurs d'une seule mutation. Ils n'auront pas de risque de développer la maladie.
- Rarement, si l'autre parent est aussi porteur d'une mutation, le risque que l'enfant à naître soit malade est 1 sur 2 (50 %), le risque qu'il soit porteur d'une seule mutation est également de 1 sur 2 (50 %). Cette situation est par exemple possible dans le cas où les deux parents sont issus de la même famille (cousins...).



# Transmission récessive d'une anomalie génétique

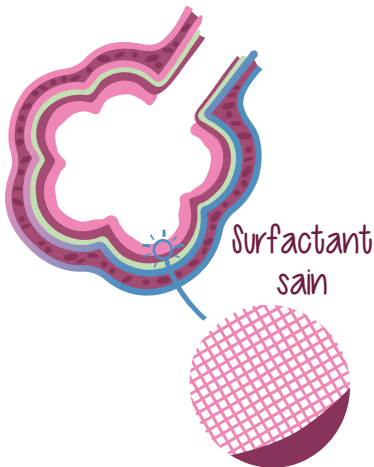


■ Gène non muté

★ Gène muté

# En conclusion...

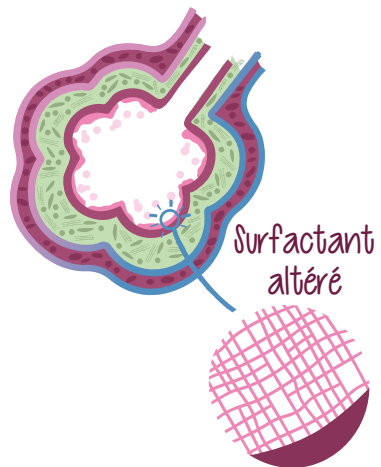
Pas d'anomalie  
génétique

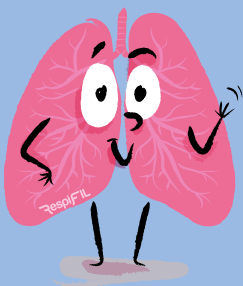


Présence d'une  
anomalie génétique



Anomalie  
génétique  
ou  
mutation





Nous espérons que ce livret vous a permis de mieux comprendre les conséquences d'une mutation dans un gène du surfactant sur le bon fonctionnement de la respiration ainsi que les différents modes de transmission génétique de ces maladies. N'hésitez pas à revenir vers nous si vous ou quelqu'un de votre famille souhaitez plus d'explications.

## **Auteurs**

Barbara Girerd, PhD, conseillère en génétique (Lyon, Paris)

Dr Nadia Nathan, pneumopédiatre (Hôpital Armand Trousseau, Paris)

## **Équipe opérationnelle RespiFIL (par ordre alphabétique) :**

Céline Lustremant, PhD, cheffe de projet

Flore Mathurin, chargée de communication

Meryem Sari Hassoun, PhD, chargée de mission recherche

## **Relecteurs**

### **Pneumopédiatres et pneumologues adultes (par ordre alphabétique) :**

Pr Raphaël Borie (Hôpital Bichat, Paris)

Pr Jean-Christophe Dubus (Hôpital Nord, Marseille)

Pr Ralph Epaud (Hôpital Intercommunal, Créteil)

Dr Alice Hadchouel-Duvergé (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris) Dr

Caroline Perisson (CHU site Sud, Saint-Pierre de la Réunion)

### **Génétiiciens (par ordre alphabétique) :**

Dr Alix de Becdelièvre (Hôpital Henri Mondor, Créteil)

Dr Marie Legendre (Hôpital Armand Trousseau, Paris)

**Psychologue :** Alexia Challan Belval (Hôpital Armand Trousseau, Paris)

**Association de patients :** Mme Yaëlle Castellana (AFPIE, [afpie.fr](http://afpie.fr))

### **Comité directeur RespiFIL (par ordre alphabétique) :**

Pr Annick Clement (Hôpital Armand Trousseau, Paris)

Pr Vincent Cottin (Hôpital Louis Pradel, Lyon)

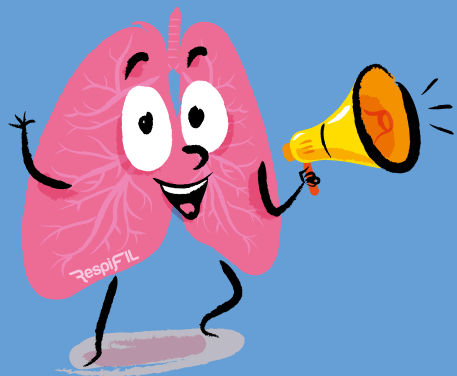
Pr Marc Humbert (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)











# Comment nous joindre ?



Retrouvez l'actualité de la filière



[respifil.fr](http://respifil.fr)



[@RespiFIL](https://www.instagram.com/respifil)



[respifil.france](https://www.instagram.com/respifil)



Créée en 2014, la filière de santé maladies rares RespiFIL a été à nouveau labellisée en 2019.



[respifil.france@aphp.fr](mailto:respifil.france@aphp.fr)