

Reçu le :
3 septembre 2007
Accepté le :
1 juillet 2008
Disponible en ligne
19 septembre 2008

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Pathologies respiratoires associées à des anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant

Lung diseases associated with inherited disorders of surfactant metabolism

R. Epaud^{1,*3}, D. Feldmann², L. Guillot^{1,3}, A. Clément^{1,3}

¹ *Pneumologie pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 75571 Paris, France*

² *Service de biochimie-biologie moléculaire, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 75571 Paris, France*

³ *Inserm, UMR-S U893, 75000 Paris, France*

Summary

Lung diseases associated with surfactant-metabolism disorders are a heterogeneous group of rare diseases. Intra-alveolar accumulation of protein related to surfactant dysfunction leads to cough, hypoxemia, and radiological-diffuse infiltration. Inherited deficiency of pulmonary surfactant protein B (SP-B) was initially described in infants who develop respiratory failure at birth. More recently, mutations in other constitutive surfactant proteins, such as surfactant protein C or implied in its metabolism, such as ATP-binding cassette, subfamily A, member 3 (ABCA3) and thyroid transcription factor 1 (TTF-1) were identified in newborns with respiratory distress as well as in children with chronic-infiltrative pneumonia. The aim of this review is therefore to summarize the current state of our knowledge in this area.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Les pathologies respiratoires associées à une anomalie du métabolisme du surfactant constituent un groupe hétérogène de maladies respiratoires rares. L'accumulation de matériel protéique dans l'espace alvéolaire qui en résulte entraîne l'apparition d'une toux, d'une hypoxie et d'une infiltration diffuse révélée à l'imagerie. Des mutations présentes dans le gène de la protéine B du surfactant ont été initialement décrites chez des enfants à terme atteints d'une détresse respiratoire néonatale sévère. Plus récemment, des mutations dans d'autres protéines constitutives du surfactant comme la protéine C du surfactant ou impliquées dans son métabolisme comme l'*ATP-binding cassette, subfamily A, member 3* (ABCA3) ou la *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) ont été mises en évidence chez des nouveaux-nés, présentant une détresse respiratoire sévère. Elles ont également été rapportées en association à des pathologies chroniques infiltratives de l'enfant. Cette revue fait le point des connaissances sur les différentes protéines impliquées dans le métabolisme du surfactant et précise leur contribution respective dans les pathologies respiratoires chroniques de l'enfant.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Surfactant, Détresse respiratoire, Protéine B du surfactant, Protéine C du surfactant, ABCA3, TTF-1

1. Introduction

Le surfactant est un composé multimoléculaire composé de 80 à 90 % de phospholipides (phosphatidylcholine,

phosphatidylglycérol, phosphatidylinositol) et de 10 à 15 % de protéines dont 2 à 3 % de protéines spécifiques appelées protéines du surfactant (SP) -A, B, C et D. SP-A et SP-D appartiennent à la famille des collectines. Elles modulent les propriétés tensioactives de SP-B et SP-C, protègent les phospholipides de l'inactivation par le sérum [1], mais ont également des propriétés anti-infectieuses et

* Auteur correspondant.
e-mail : ralph.epaud@trs.aphp.fr

anti-inflammatoires [2]. SP-B et SP-C sont deux petites protéines très hydrophobes, synthétisées dans la cellule alvéolaire de type II sous la forme de propeptides [3]. Un processus post-transcriptionnel complexe permet ensuite d'aboutir à la protéine mature. Le processus qui permet d'obtenir la protéine SP-C mature est totalement lié au métabolisme de SP-B. Cette particularité est bien documentée chez l'homme ou dans les modèles murins. En effet, tous les individus porteurs d'un déficit en SP-B présentent aussi des anomalies de la synthèse de SP-C. La protéine *ATP-binding cassette, subfamily A, member 3* (ABCA3) est une protéine transmembranaire membre de la famille *ATP-binding cassette* (ABC) qui est impliquée dans le stockage du surfactant [4]. La synthèse de l'ensemble de ces protéines (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D et ABCA3) est contrôlée par la *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) et est localisée dans le réticulum endoplasmique d'une cellule essentielle de l'épithélium alvéolaire : la cellule épithéliale de type II ou pneumocyte II (fig. 1). Une fois synthétisées, ces protéines transitent vers l'appareil de Golgi et s'associent aux phospholipides pour former des corps lamellaires qui constituent le précurseur intracellulaire du surfactant pulmonaire. La synthèse du surfactant est, en général, suffisante sur le plan quantitatif et qualitatif à partir de la 34^e semaine de gestation. Les anomalies du métabolisme du surfactant peuvent être réparties en 3 groupes. Le 1^{er} groupe est caractérisé par un défaut de synthèse du surfactant lié à une immaturité pulmonaire et responsable d'une détresse respiratoire appelée maladie des membranes hyalines. Il s'agit d'un déficit transitoire, puisqu'après un délai de 2 à 3 j, les cellules alvéolaires de type II synthétisent dans la plupart des cas une quantité suffisante de surfactant. Le 2^e groupe est

caractérisé par un déficit lié à une destruction secondaire du surfactant chez un sujet ayant une synthèse de surfactant normale. Elle touche aussi bien le nouveau-né à terme que l'enfant plus grand et l'adulte et est également le plus souvent transitoire. Enfin, le 3^e groupe, beaucoup plus rare, est caractérisé par des anomalies génétiques du métabolisme du surfactant. Parmi elles, le déficit en SP-B (OMIM 178640) est connu depuis longtemps pour être responsable d'une détresse respiratoire rapidement létale [5]. Plus récemment, des mutations sur les gènes codant pour SP-C (OMIM 178620), ABCA3 (OMIM 601615) et TTF-1 (OMIM 600635) ont été mises en évidence chez des nouveaux-nés présentant une pathologie alvéolaire sévère. Elles sont également retrouvées chez l'enfant et, parfois même, chez l'adulte associées à une pneumonie interstitielle chronique [6–10]. La labellisation du centre de référence des maladies respiratoires rares a permis d'initier l'étude de ces mutations. L'analyse d'une population de 150 enfants et nourrissons âgés de 0 mois à 17 ans atteints de détresse respiratoire néonatale sévère ou de pathologie respiratoire chronique définie par l'association d'une hypoxie chronique ou de signes cliniques de détresse respiratoire (toux, tirage intercostal, crépitations) avec une radiographie du thorax anormale a permis d'identifier 5 déficits en SP-B (3 mutations fréquentes) et 14 mutations de SP-C (9 mutations fréquentes). Un déficit en ABCA3 a été identifié chez un patient et 3 patients portaient la mutation p.Glu292Val à l'état hétérozygote. L'étude de Bullard et Nogee a suggéré une fréquence de mutations du gène de SP-C dans les pathologies chroniques de l'enfant de 14 % [11], mais la fréquence des anomalies héréditaires du métabolisme du surfactant associées à une pathologie pulmonaire interstitielle chez l'enfant est probablement sous-estimée.

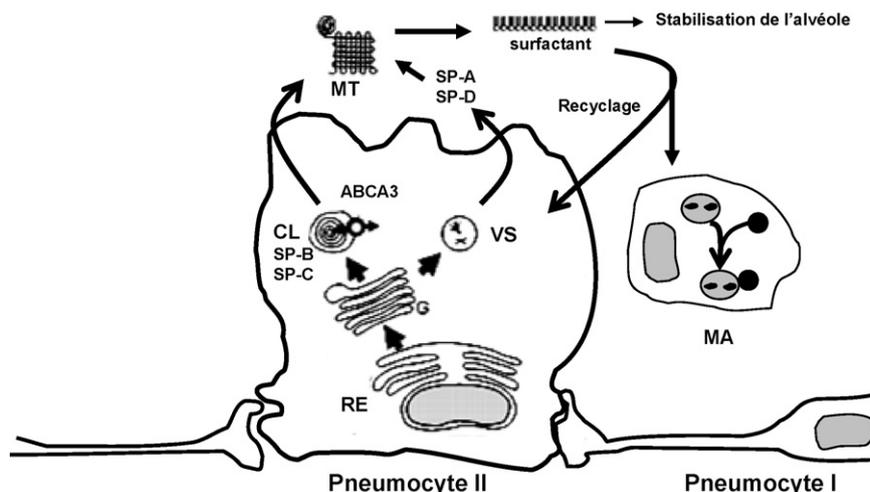


Figure 1. Métabolisme du surfactant. CAI : cellule alvéolaire de type I ; CAII : cellule alvéolaire de type II ; RE : réticulum endoplasmique ; G : Golgi ; VS : vésicule sécrétoire ; CL : corps lamellaires ; MT : myéline tubulaire.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4149422>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4149422>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)