

Mémoire de DES de Pédiatrie

**POLYMORPHISMES GENETIQUES ET
RISQUE DE DYSPLASIE
BRONCHOPULMONAIRE CHEZ LE
NOUVEAU-NE PREMATURE**

Par Isabelle HALPHEN

Faculté de Médecine Lyon Sud

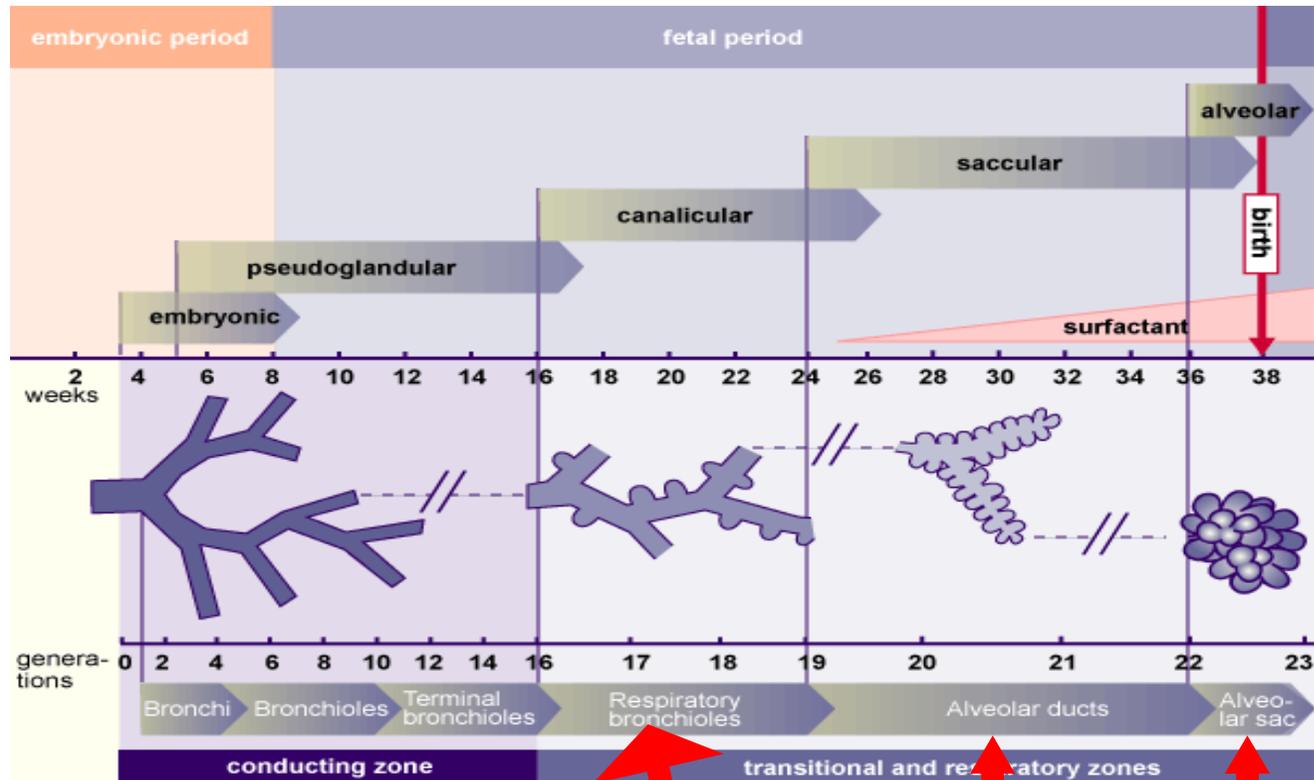
Sous la direction du Professeur C.DELACOURT

Faculté de Médecine Paris 12

Présenté le 22 octobre 2007

à l'Hôpital Nord de Saint-Etienne

Stades du développement pulmonaire



Naissance de la barrière alvéolocapillaire
Apparition du surfactant

Amincissement des septa

Alvéolisation par septation
Remodelage des septa

Dysplasie Bronchopulmonaire (DBP)

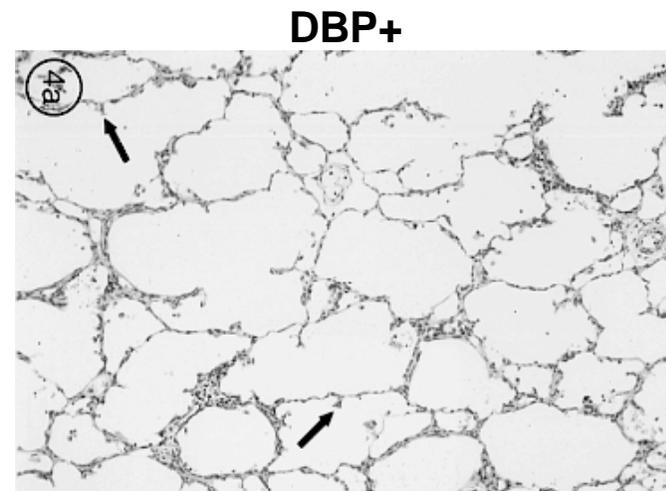
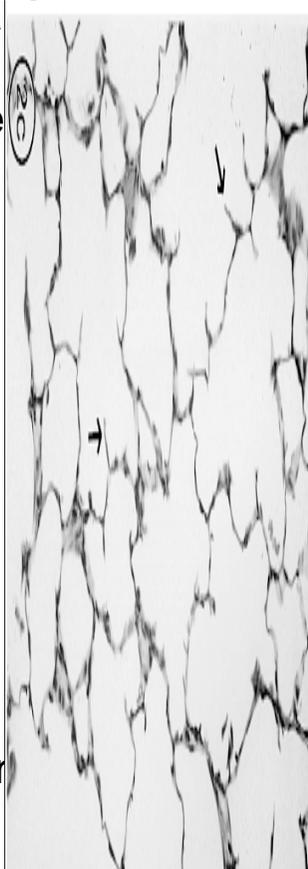
→ Complication de la grande prématurité et de son traitement

→ Issue de l'interaction entre l'environnement

- oxygénothérapie
- ventilation mécanique
- inflammation

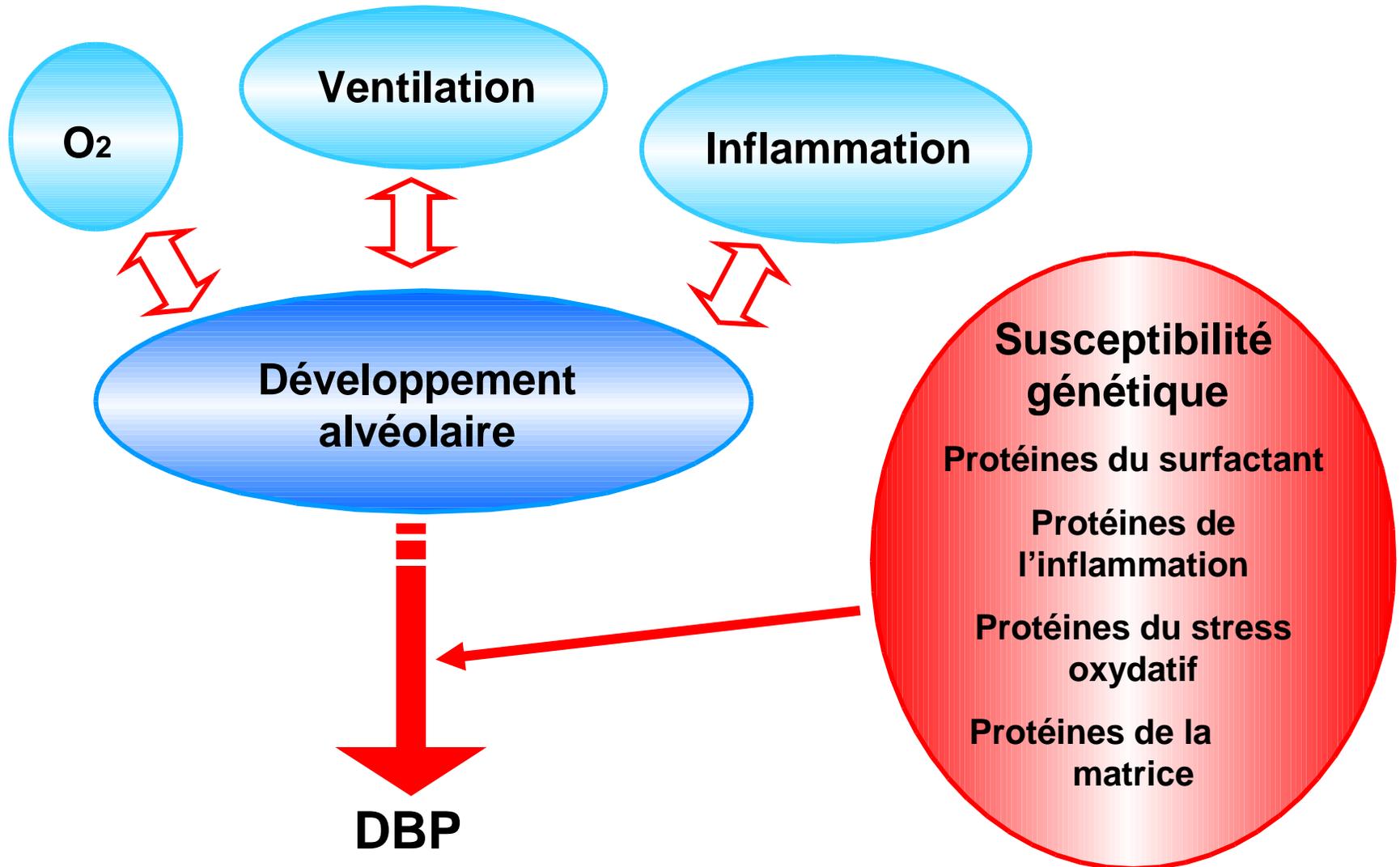
et les mécanismes du développement alvéolaire

→ Caractérisés par des anomalies du développement alvéolaire



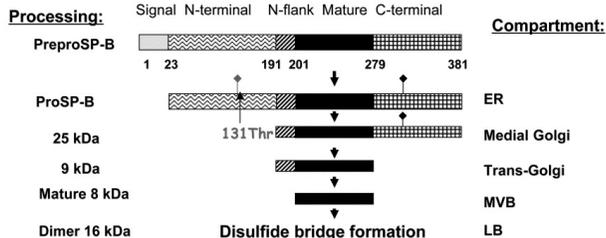
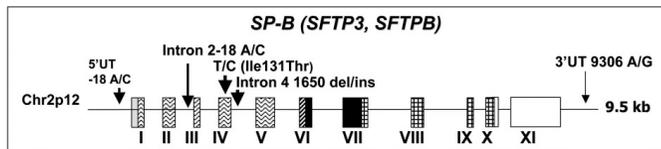
→ Cliniquement caractérisés par une dépendance oxygénodépendance à 36 SA

Les acteurs de la DBP

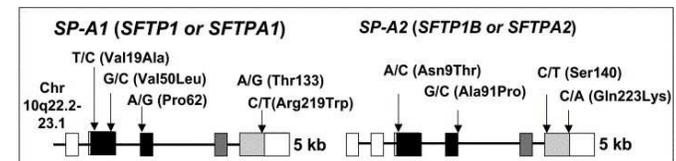


Gènes du Surfactant et DBP

- ➔ “Surface active agent”
- ➔ Agent tensio-actif:
 - ↙ de la tension de surface de l'alvéole pulmonaire
- ➔ Complexe lipoprotéique
 - 90% de lipides
 - 10% de protéines : SP-A, SP-B, SP-C, SP-D



C.

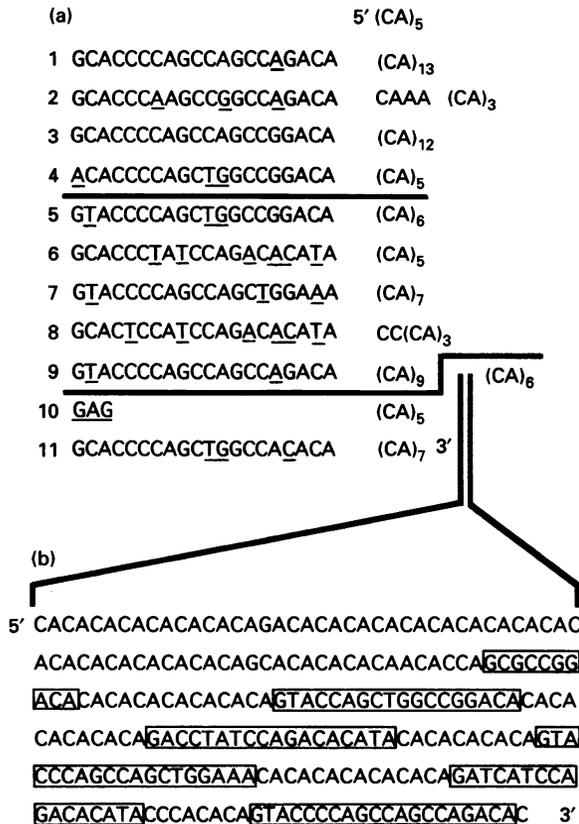


SP-A1: fr.					SP-A2: fr.				
6A2: 0.54	Val19	Val50	62A	Arg219	1A0: 0.56	9Asn	91Ala	140C	223Gln
6A3: 0.28	Val19	Leu50	62A	Arg219	1A1: 0.22	9Thr	91Ala	140T	223Lys
6A4: 0.09	19Val	50Leu	62G	219Trp	1A2: 0.09	9Thr	91Ala	140C	223Gln
					1A5: 0.12	9Thr	91Pro	140T	223Gln

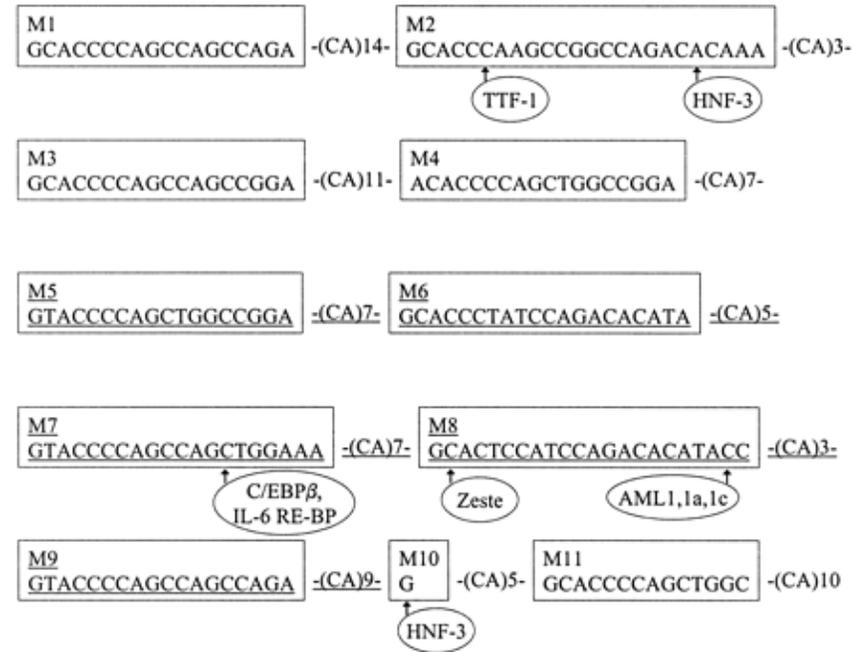
M_r 28 → 36 kDa → 3-mer → 18-mer



Polymorphisme de l'intron 4 de SP-B



Hamvas et al.2005

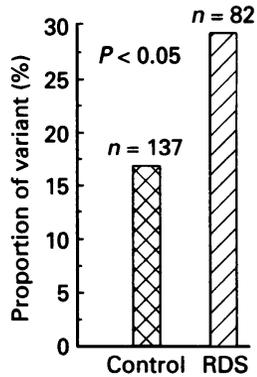


→ Anomalie d'épissage (Lin et al., *Biochem J.* 2005)

→ Perte de potentiels site de transcription (Haataja et al., *Hum Mol Genet.* 2000)

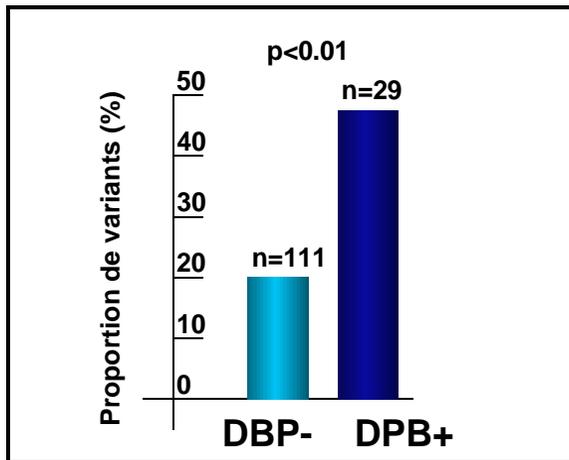


Polymorphisme de l'intron 4 de SP-B

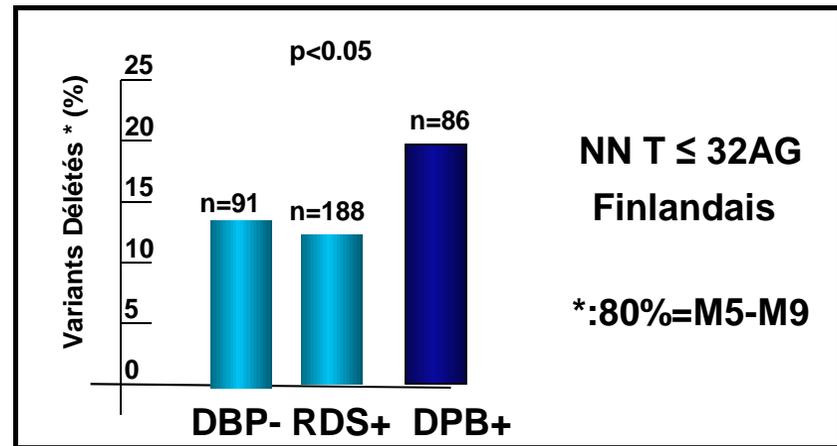


→ Fréquence des variants (délétion ou insertion) plus élevée chez les NN

RDS+
Floros et al., *Biochem. J.* 1995



Makri et al., *Eur.J.Pediatr.* 2002



NN T ≤ 32AG
Finlandais

*:80%=M5-M9

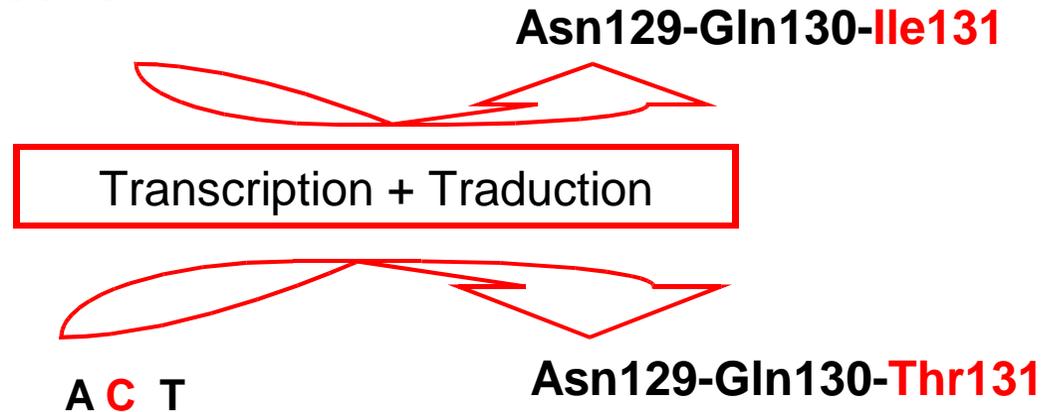
Rova et al., *Hum.Mol.Gen.* 2004

→ Fréquence des variants de l'intron 4 de SP-B plus élevée chez les NN DBP+

Polymorphisme de l'exon 4 de SP-B

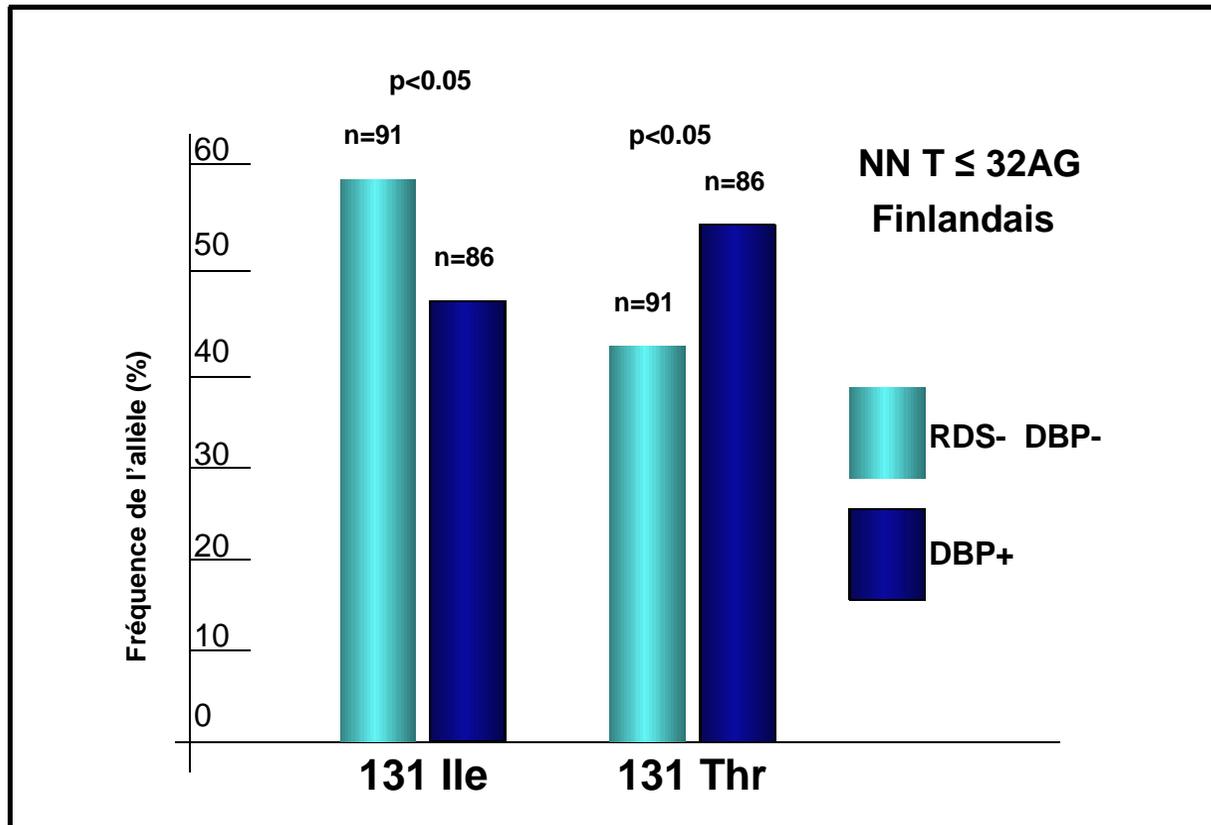
EXON4

GACACGATGAGGAAGTTCCTGGAGCAGGAGTGCAACGTCCTCCCCTTGAAGCT
GCTCATGCCCCAGTGCAACCAAGTGCTTGACGACTACTTCCCCCTGGTCATCGAC
TACTT CCAGAACCAG **A T T**



- gain d'un site de glycosylation « N-linked » **Asn129-Gln130-Thr131**
- anomalies post-traductionnelles

Polymorphisme de l'exon 4 de SP-B



Rova et al., *Hum.Mol.Gen.* 2004

→ Allèle 131 Ile de l'exon 4 de SP-B protecteur vis-à-vis de la DBP

Polymorphisme de SP-A

SP-A1 allèle	Leu50Val	Arg219TRP	Allele frequency
6A ²	Val	Arg	0.60
6A ³	Leu	Arg	0.28
6A ⁴	Leu	Trp	0.09
Others: 6A6...	Leu	Arg or Trp	0.03

SP-A2 allèle	Asn9Thr	Gln223Lys	Allele frequency
1A ⁰	Asn	Gln	0.57
1A ¹	Thr	Lys	0.16
1A ²	Thr	Gln	0.13
Others	Asn or Thr	Gln or Lys	0.14

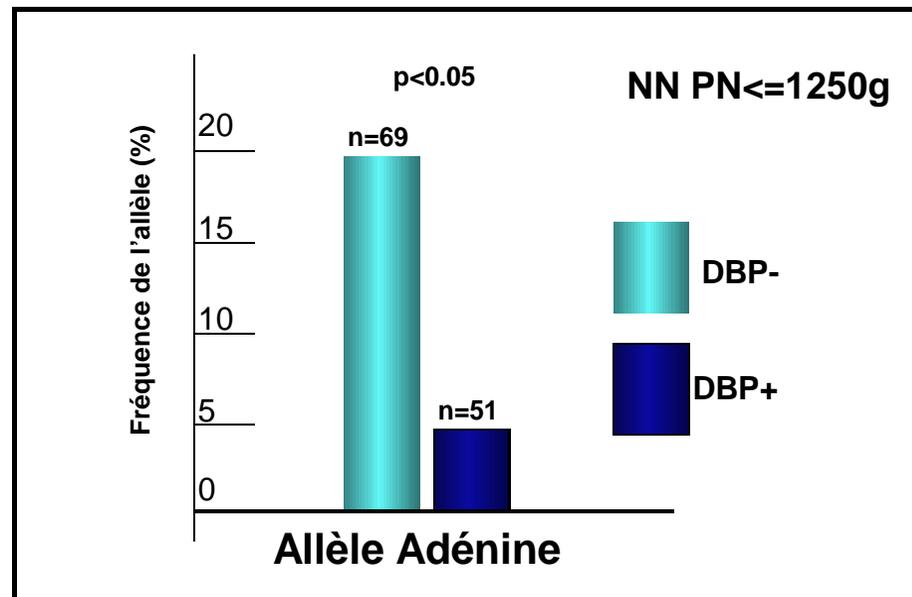
Haataja et al., Hum.Mol.Gen. 2000

→ Augmentation de l'allèle 6A6 de SP-A1 chez les enfants DBP+

B. Weber et al., Turk Ped J 2000

Polymorphisme du TNF-alpha et DBP

→ L'allèle **Adénine** versus Guanine du gène du TNF alpha en position -238 est associé à une diminution de l'expression du TNF alpha (Kaluza W, J Invest Dermatol 2000)



S.Nadya J.Kazzi et al., *Pediatrics* 2004

→ Rôle protecteur de l'allèle Adénine en -238 du TNF- α

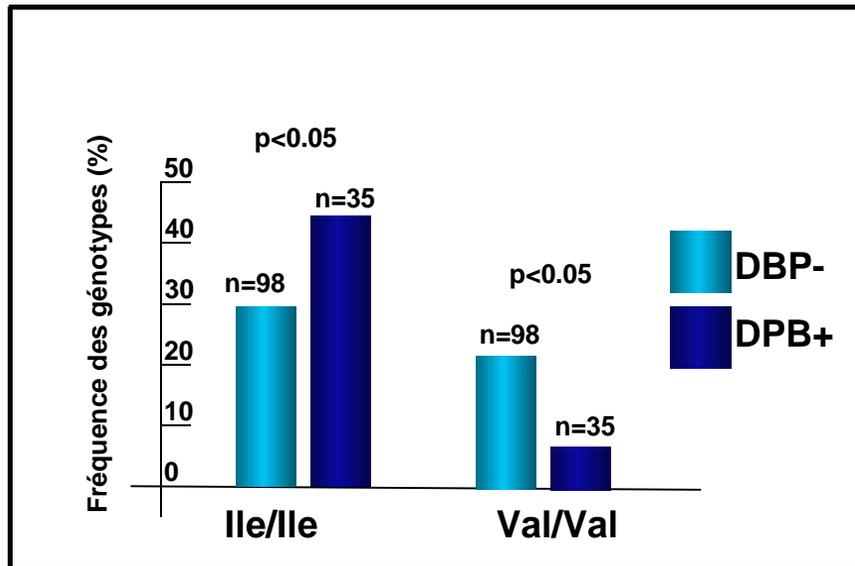
Polymorphisme de SGTP-1 et DBP

→ In vitro, l'isoforme **105val** augmente l'activité de l'enzyme versus l'isoforme **105ile**

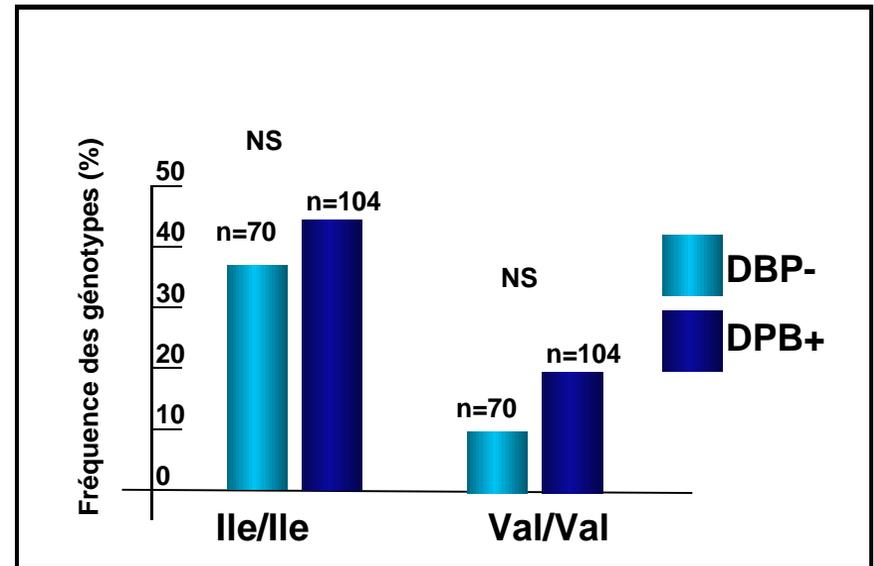
(Hayes JD et al., *Pharmacology*. 2000)

→ Augmentation de l'HRB, de l'asthme et de la BPCO chez les individus porteurs de l'isoforme 105ile

(Fryer AA et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2000. / Yim JJ et al., *Thorax* 2000)



Manar et al., *J.Perinatology*.2004

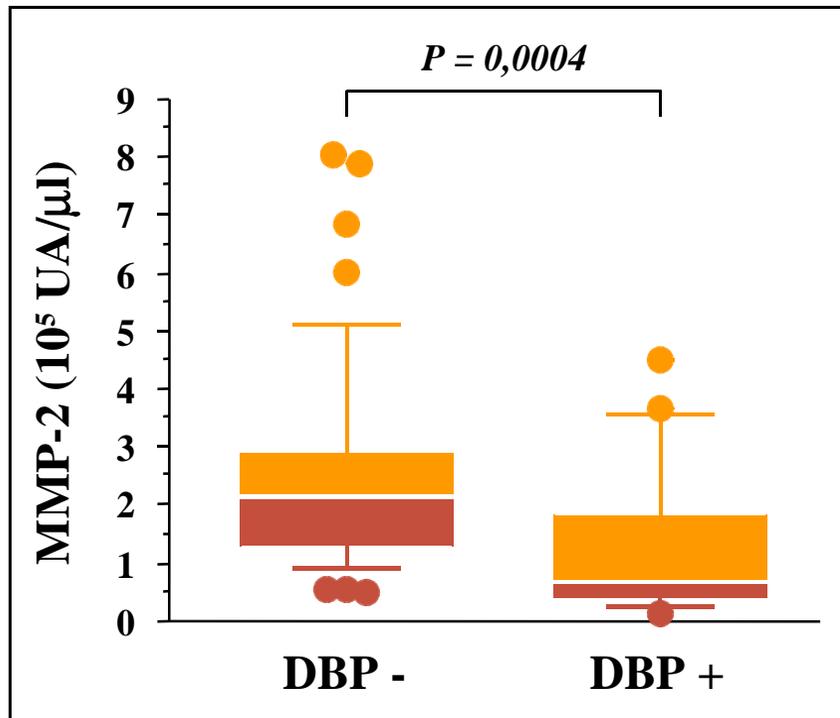


Cooke et al., *J.Perinatology*. 2004

MMP-2 et DBP

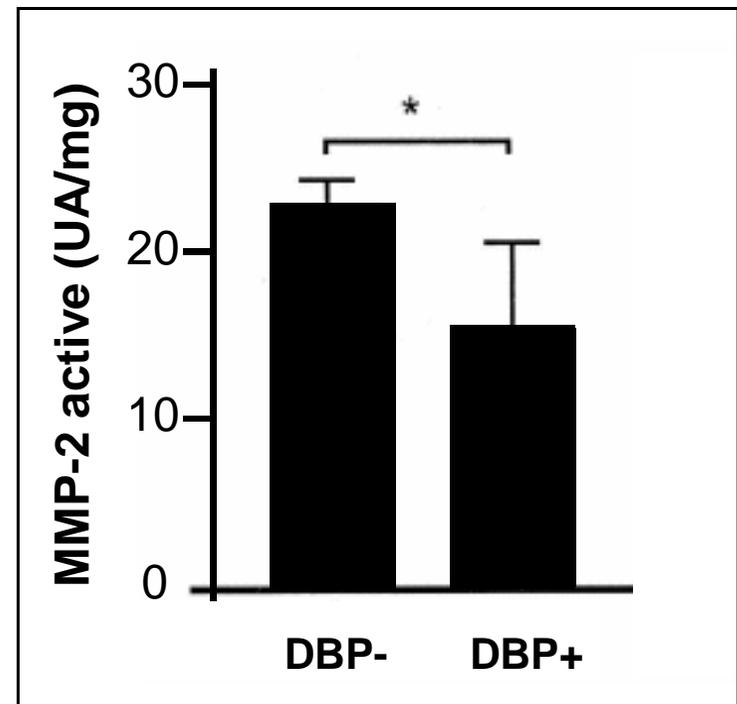
Faible activité MMP-2 à J0 significativement associée au risque de DBP (O2 à 36 SA)

Effluents trachéaux à J0



Danan et al., *AJP - Lung* 2002

Activité plasmatique à J0



Schulz et al., *Pediatric Research* 2004

Polymorphisme de MMP-2 et DBP

✂ → Price et al., *JBC 2001* :

Polymorphisme fonctionnel au niveau du promoteur du gène MMP-2:

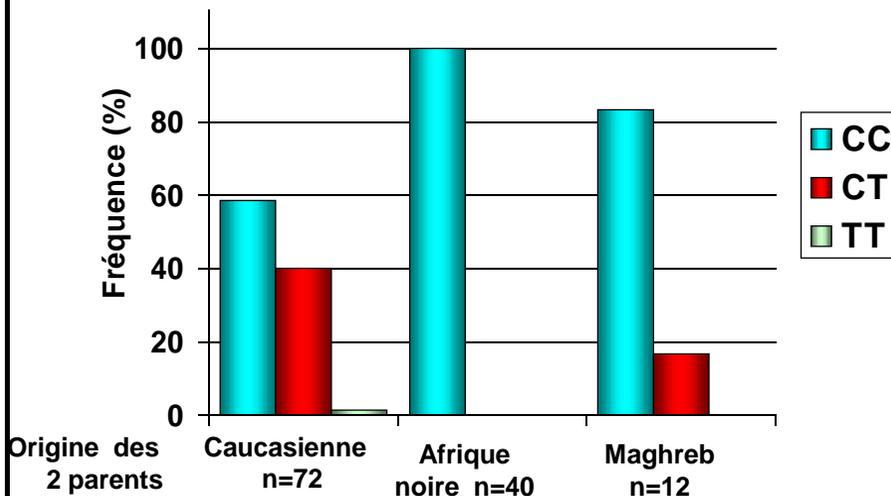
-C→T en -1306

CCACC Box → CTACC

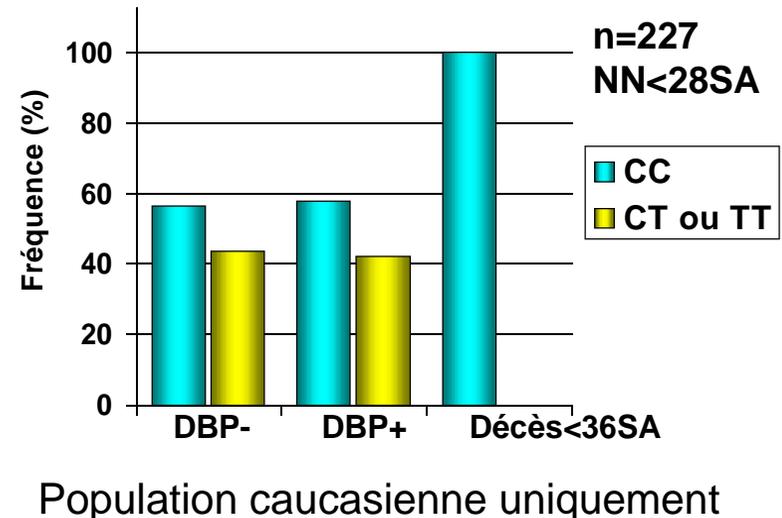
-abolition d'un site de liaison de type SP-1

-diminution de l'activité transcriptionnelle du promoteur

→ Répartition géographique et génotype C/T
-1306 de MMP-2
hétérogénéité



→ DBP et génotype C/T -1306 MMP-2
pas de corrélation



Conclusions

→ La DBP est une **maladie multifactorielle**

produit de l'interaction entre un terrain et des facteurs environnementaux

→ La DBP fait intervenir de nombreux **facteurs de susceptibilité génétiques**

protéines du surfactant (SP-A et SP-B), des cytokines inflammatoires (TNF- α)
Les MMP sont des gènes candidats prometteurs

→ **Limites des études de polymorphismes**

Populations étudiées souvent hétérogènes

Taille des échantillons souvent insuffisante :

pour la plupart des SNP un échantillon d'au moins 400 individus est nécessaire afin de limiter les biais

→ intérêt de mener des études multicentriques.

→ L'étude de combinaisons de plusieurs polymorphismes génétiques, dits haplotypes, semble plus logique