Le **gène ABCA3** est **muté chez 20% des patients atteints de pneumopathies alvéolo-interstitielles** , des **maladies respiratoires rares** de l'**enfant**. Grâce à une étude clinique inédite par son envergure, 15 mutations différentes ont été identifiées sur ce gène, dont 13 n'avaient encore jamais été décrites. Ces résultats suggèrent une sous-estimation des mutations du gène ABCA3 dans les pneumopathies alvéolo-interstitielles, son séquençage n'étant pas réalisé en routine à l'heure actuelle.

Ces travaux ont été publiés dans Human Molecular Genetics.
Cette étude clinique, génétique et fonctionnelle est la première de cette envergure menée en France sur ces pathologies peu étudiées, aux manifestations et aux causes multiples. Elle a été réalisée sur une cohorte de 47 malades et coordonnée par l'équipe mixte de recherche UPMC/Inserm « Pathologies respiratoires chroniques au cours de la croissance » dirigée par Annick Clement au Centre de recherche Saint-Antoine.

Parmi les nouvelles mutations mises en évidence, deux mutations homozygotes ont fait l'objet d'une analyse fonctionnelle approfondie au niveau cellulaire et moléculaire. Elles s'avèrent être à l'origine d'anomalies des corps lamellaires qui sont nécessaires à la production du surfactant par les cellules du poumon. Le surfactant est une substance facilitant les échanges gazeux dans les alvéoles. De plus, l'une de ces deux mutations entraîne in vitro une réaction inflammatoire importante via la production excessive d'interleukine 8. Malgré des symptômes cliniques similaires chez les patients, les mutations identifiées feraient intervenir des mécanismes physiopathologiques différents.

Ce type de recherche translationnelle permet de progresser tant sur le plan du diagnostic que sur celui du traitement des pneumopathies alvéolo-interstitielles. En effet, elles semblent notamment causées par la transmission d'un allèle muté par chacun des parents sains à leur enfant. L'identification des mutations du gène ABCA3 représente une avancée importante pour le diagnostic de ces pathologies, ainsi que pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées, basées sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques associés.

Référence de la publication :

Human Molecular Genetics, November 24, 2011. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children.
Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, Pernelle J, Feldmann D, Jonard L, Durand-Schneider AM, Coulomb A, Maurice M, Nogee LM, Inagaki N, Amselem S, Dubus JC, Rigourd V, Brémont F, Marguet C, Brouard J, de Blic J, Clement A, Epaud R, Guillot L.
Centre de Recherche Saint-Antoine, Inserm U938/UPMC, Hôpital Saint-Antoine, F75012 Paris.