

Le surfactant pulmonaire : de la physiopathologie à la thérapeutique

Dans nos pays industrialisés, la maladie des membranes hyalines est l'une des premières causes de morbidité et de mortalité chez le nouveau-né prématuré. Ce syndrome est avant tout la traduction d'un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, matériel tensioactif tapissant la paroi des alvéoles et dont la principale fonction est d'abaisser la tension interfaciale. La caractérisation de chacun des constituants du surfactant pulmonaire et l'étude de leurs relations structure-fonction est le préalable indispensable à l'élaboration des surfactants exogènes, thérapeutique substitutive nouvelle et en plein essor, qui d'ores et déjà a notablement amélioré le pronostic de la grande prématurité.

Véronique Zupan
Thierry
Lacaze-Masmonteil

ADRESSES

Véronique Zupan : *chef de clinique-assistant*. Service de pédiatrie et réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart, France.
Thierry Lacaze-Masmonteil : *docteur en médecine, poste d'accueil Inserm*. ICGM, Inserm U. 129, faculté de médecine Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

m/s n° 3 vol. 9, mars 93

Le surfactant pulmonaire est un complexe multimoléculaire synthétisé par le pneumocyte II et constitué essentiellement par des phospholipides, des lipides neutres et des apoprotéines spécifiques (*figure 1, p. 279*) [1, 2]. Diminuer la tension interfaciale et le travail respiratoire, augmenter la compliance pulmonaire, stabiliser les alvéoles de taille inégale, permettre la création d'une capacité résiduelle fonctionnelle, éviter le collapsus des alvéoles et des bronchioles respiratoires en fin d'expiration, et s'opposer aux contraintes mécaniques et hydrostatiques s'exerçant sur la paroi du capillaire pulmonaire, telles sont les principales fonctions du surfactant (*Tableau II, p. 279*) [3, 4]. Nombreuses sont les affections respiratoires où sont décrites des anomalies qualitatives ou quantitatives du surfactant pulmonaire. Chez le nouveau-né, la pathologie respiratoire est notamment dominée par les con-

séquences de l'immaturation pulmonaire et du déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, auquel il est maintenant possible de remédier partiellement par l'administration d'un surfactant exogène [5]. Les fondements physiopathologiques et les perspectives de cette thérapeutique nouvelle et en plein essor sont présentés ici à la lumière du rôle fonctionnel, mieux connu depuis ces dernières années, des différentes composantes du surfactant.

Le surfactant pulmonaire : relations structure-fonction

Une hétérogénéité structurale et fonctionnelle caractérise le surfactant pulmonaire. Les premières inclusions lamellaires, forme intracellulaire de stockage du surfactant (environ 100 à 150 inclusions par pneumocyte II chez le rat adulte), apparaissent entre 20 et 24 semaines de gestation chez l'homme, mais ce n'est que lors des

RÉFÉRENCES

1. Van Golde LMG, Battenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system : biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988 ; 68 : 374-455.
 2. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 1256-75.
 3. Denizot BA, Tchoreloff PC, Bonanno LM, Proust JE, Lindenbaum A, Dehan M, Puisieux F. Les mécanismes tensio-actifs à la surface des alvéoles pulmonaires. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 37-42.
 4. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries : role in lung and heart disease. *Lancet* 1992 ; 340 : 762-7.
 5. Dehan M, Francoual J, Imbert MC, Denizot BA. Etiology of neonatal respiratory distress syndrome and the assessment of lung maturity. In : Bourbon JR, ed. *Pulmonary Surfactant : Biochemical, Functional, Regulatory and Clinical Concepts*. Boca Raton, Ann Arbor, Boston : CRC Press Inc, 1991 : 333-58.
 6. Bourbon J, Fraslon C. Developmental aspects of the alveolar epithelium and the pulmonary surfactant system. In : Bourbon JR, ed. *Pulmonary Surfactant : Biochemical, Functional, Regulatory and Clinical Concepts*. Boca Raton, Ann Arbor, Boston : CRC Press Inc, 1991 : 257-325.
 7. Grabner R, Meerbach W. Phagocytosis of surfactant by alveolar macrophages *in vitro*. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : L472-7.
 8. Rider ED, Ikegami M, Jobe AH. Localization of alveolar surfactant clearance in rabbit lung cells. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : L201-9.
 9. Battenburg JJ. Surfactant phospholipids : synthesis and storage. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : L367-85.
 10. Weaver TE, Whitsett JA. Function and regulation of expression of pulmonary surfactant associated proteins. *Biochem J* 1991 ; 273 : 249-64.
 11. Tacusch HW, Amirkhanian J, Bruni R, Sehgal S, Waring A. Importance of SP-B and SP-C in resisting surfactant inhibition by serum factors. In : Von Wichert P, ed. *Basic Research on Lung Surfactant*. Karger : Basel, 1993 (sous presse).
- dernières semaines que celles-ci deviennent nombreuses et riches d'un matériel tensio-actif fonctionnel [6]. Cette maturation biochimique de l'épithélium alvéolaire est soumise à une régulation complexe, où les hormones, notamment les glucocorticoïdes, et des interactions avec les cellules du mésenchyme jouent un rôle prépondérant [6]. Une fois sécrétées par exocytose, les inclusions lamellaires se déroulent dans la sous-phase pour former la myéline tubulaire, structure lamellaire transitionnelle hautement ordonnée et précurseur de la monocouche. Une abondante sécrétion de ces inclusions dans la lumière alvéolaire est observée à la naissance, sous l'influence de nombreux facteurs hormonaux (purinergiques, catécholamines) et des contraintes mécaniques inhérentes aux premiers cycles respiratoires [6]. La clairance du surfactant est essentiellement assurée en temps normal par le pneumocyte II. En effet, seulement 10 % à 20 % du surfactant est phagocyté par le macrophage alvéolaire non activé chez le lapin [2], pourcentage qui pourrait être plus important dans certaines circonstances pathologiques [7]. Chez la même espèce, plus de 65 % du surfactant est ainsi recapté par le pneumocyte II adulte (environ 95 % chez le nouveau-né), selon un processus d'internalisation des vésicules paucilamellaires dérivées de la monocouche ou de la myéline tubulaire [2, 8], et une importante fraction du matériel internalisé par endocytose est métabolisée et réincorporée dans les inclusions lamellaires. Les deux principaux composants du surfactant pulmonaire sont les phospholipides, support biochimique du pouvoir tensio-actif, et les protéines spécifiques, dont l'une des principales fonctions est de diriger à l'interface alvéolaire les phospholipides sous une forme fonctionnelle efficace, grâce à des interactions moléculaires protéines-phospholipides et protéine-protéine.

Les phospholipides

Ils représentent environ 85 % du matériel tensioactif (*Tableau I*) [2]. Le groupe polaire de ces phospholipides est en majorité la choline et le radical acyl aliphatique est principalement l'acide palmitique. Cela explique le

très fort enrichissement en dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC) du surfactant par rapport à la proportion en DPPC des phospholipides membranaires. Cette caractéristique ne traduit pas une utilisation préférentielle de diacylglycérols saturés, mais provient du remplacement, au sein du phospholipide, des acides gras insaturés par des acides gras saturés, selon une réaction particulière de déacylation-réacylation. La biosynthèse de la DPPC est lente : après injection d'un précurseur radioactif, la concentration maximale de DPPC radioactive dans l'alvéole est observée seulement après 12 heures chez le lapin adulte. Ce délai est majoré chez le nouveau-né pour atteindre 30 heures, et est probablement augmenté encore chez le prématuré [2].

Un autre groupe polaire fortement représenté chez l'homme est le glycérol. Le phosphatidylglycérol (PG), phospholipide insaturé présent à l'état de trace dans la plupart des tissus, représente environ 10 % des phospholipides totaux dans le surfactant pulmonaire humain. L'expression de certaines des enzymes impliquées dans la synthèse de la DPPC et du PG est soumise, comme pour les protéines spécifiques, à une régulation hormonale et dépendante du développement [9]. Ainsi, l'apparition du phosphatidylglycérol est plus tardive que celle de la DPPC, faisant de ce phospholipide un bon marqueur de la maturation pulmonaire fœtale [5].

Le caractère amphophile des phospholipides est le fondement biochimique de leurs propriétés tensioactives. Les groupements polaires chargés et hydrophiles contractent des interactions stabilisatrices dans la phase aqueuse, alors que les chaînes aliphatiques majoritairement saturées sont exclues de la phase aqueuse et stabilisées par des interactions de nature hydrophobe. La température de transition gel-liquide de la DPPC étant voisine de 42 °C, l'obtention à température physiologique d'une phase « gel bidimensionnel » à même de supporter les contraintes mécaniques de la compression et de permettre une adsorption rapide est rendue possible par la combinaison avec les autres composantes du surfactant, en particulier avec la phosphatidylcholine

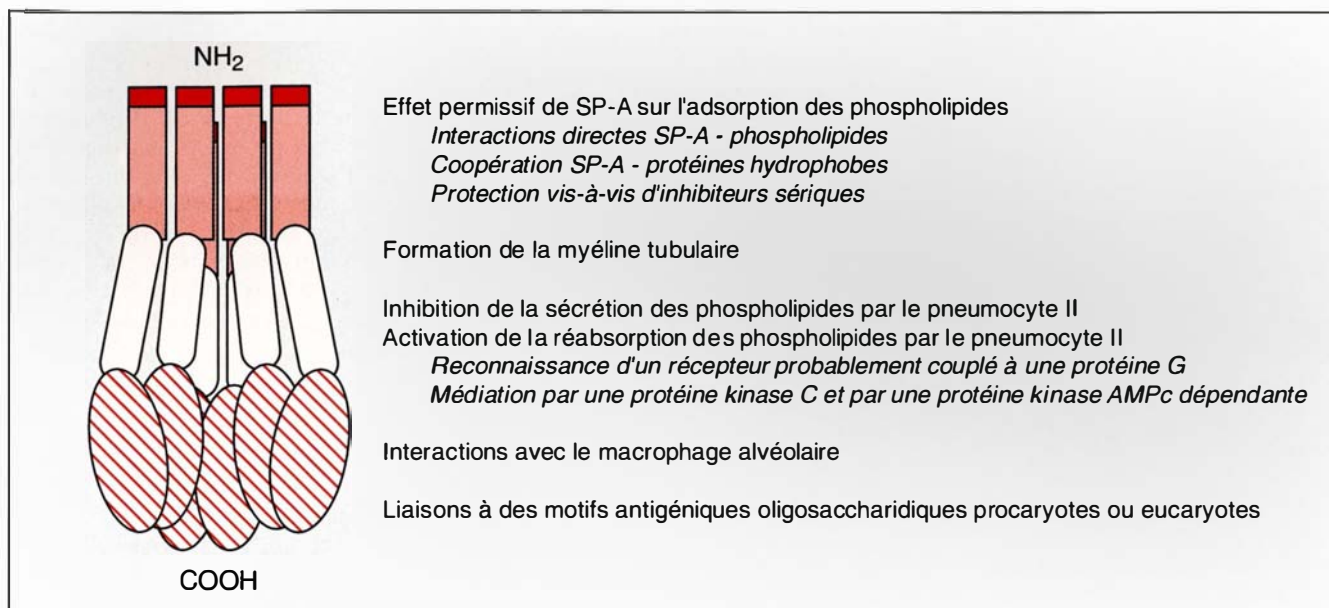


Figure 1. **Structure tridimensionnelle « en bouquet de fleurs » et fonctions de la protéine SP-A.** De l'extrémité NH₂-terminale vers l'extrémité COOH : domaine de multimérisation, domaine apparenté au collagène, domaine amphiphile et domaine glycosylé apparenté aux lectines.

Tableau I COMPOSITION DU SURFACTANT PULMONAIRE	Tableau II PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DU SURFACTANT PULMONAIRE
<p>Phospholipides 85%</p> <p>Phosphatidylcholines saturées dont DPPC 52%</p> <p>Phosphatidylcholines insaturées 18%</p> <p>Phosphatidyléthanolamine 4%</p> <p>Phosphatidylglycérol 8%</p> <p>Phosphatidylinositol 2%</p> <p>Sphingomyéline 1%</p> <p>Lipides neutres et cholestérol 5%</p> <p>Protéines 10%</p> <p>Protéines non spécifiques 7%</p> <p>Glycoprotéines spécifiques :</p> <p>Protéine SP-A 1%</p> <p>Protéine SP-D ≈ 1%</p> <p>Protéines hydrophobes :</p> <p>Protéine SP-B 0,5%</p> <p>Protéine SP-C 0,5%</p>	<p><i>Propriétés mécaniques</i></p> <p>Diminution de la tension de surface alvéolaire</p> <p>Augmentation de la compliance pulmonaire</p> <p>Stabilisation des alvéoles et des bronchioles terminales</p> <p>Maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle</p> <p>Diminution du travail respiratoire effet sur l'équilibre des fluides intra-alvéolaires (effet "anti-œdème")</p> <p><i>Modulations des fonctions macrophagiques</i></p> <p><i>Autres propriétés</i></p> <p>Cyto-protection et antioxydant</p> <p>Lutte contre l'évaporation et la dessiccation</p> <p>Effet favorable sur la clairance mucociliaire</p>
<p>Pourcentage en masse de chacun des constituants biochimiques du surfactant isolé à partir de lavage alvéolaire humain et purifié sur gradient de densité. La composition de chacune des formes structurales du surfactant peut varier de cette composition moyenne, notamment la composition en apoprotéines spécifiques. Les protéines non spécifiques sont des protéines sériques (albumine, fibrinogène, complément sérique) représentant soit un artefact de purification, soit une fraction physiologiquement présente dans l'hypophase alvéolaire. (Modifié d'après [2]).</p>	

RÉFÉRENCES

12. Beers MF, Fisher AB. Surfactant protein C : a review of its unique properties and metabolism. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : L151-60.
13. Revak SD, Mærrett TA, Degryse E, *et al.* Use of human surfactant low molecular weight (LMW) apoproteins in the reconstitution of surfactant biological activity. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 826-33.
14. Kobayashi T, Nitta K, Takahashi R, *et al.* Activity of pulmonary surfactant after blocking the associated proteins SP-A and SP-B. *J Appl Physiol* 1991 ; 71 : 530-6.
15. Cochrane CG, Revak SD. Pulmonary surfactant protein B (SP-B) : structure-function relationships. *Science* 1991 ; 254 : 566-8.
16. Bruni R, Tæusch HW, Waring AJ. Surfactant protein B : lipid interactions of synthetic peptides representing the amino-terminal amphipathic domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 7451-5.
17. Hoyle GW, Hill RL. Structure of the gene for a carbohydrate-binding receptor unique to rat Kupffer cells. *J Biol Chem* 1991 ; 261 : 7426-32.
18. Yamada T, Ikegami M, Tabor BL, Jobe AH. Effects of surfactant protein-A on surfactant function in preterm ventilated rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 754-7.
19. Schürch S, Possmayer F, Cheng S, Cockshutt AM. Pulmonary SP-A enhances adsorption and appears to induce surface sorting of lipid extract surfactant. *Am J Physiol* 1992 ; 263 : L210-8.
20. Hallman M, Merritt TA, Akino T, Bry K. Surfactant protein A, phosphatidylcholine, and surfactant inhibitors in epithelial lining fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 1376-84.
21. Wright JR, Borchelt JD, Hawgood S. Lung surfactant apoprotein SP-A binds with high affinity to isolated alveolar type II cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5410-5.
22. Weis WI, Kahn R, Fourme R, Dricamer K, Hendrickson WA. Structure of the calcium-dependent lectin domain from a rat mannose binding protein determined by MAD phasing. *Science* 1991 ; 254 : 1608-15.

insaturée et avec les protéines hydrophobes [3]. En effet, la monocouche phospholipidique subit, à chaque cycle respiratoire, des contraintes mécaniques importantes [3] : à l'expiration, le film est comprimé, la tension de surface atteint des valeurs inférieures à 10 mN/m et une partie du matériel tensioactif est éjecté de la surface (collapse). A l'inspiration, la tension superficielle croît jusqu'à 40 mN/m environ, mais moins que ne le voudrait l'augmentation de la surface car, d'une part, une partie des structures comprimées lors de la précédente expiration se ré-étale et, d'autre part, une fraction de la myéline tubulaire s'adsorbe. Ce phénomène cyclique de compression/réétalement/adsorption est fondamental, et un surfactant exogène est notamment jugé sur ses capacités à supporter ces contraintes mécaniques répétées sans altérer ses caractéristiques fonctionnelles.

Les protéines hydrophobes

Deux protéines hydrophobes (SP-B et SP-C) sont à ce jour connues et caractérisées [10]. Lors des étapes de purification, ces protéines sont extraites avec la phase organique, et donc présentes dans les surfactants exogènes d'origine animale. Ces deux protéines ont un important effet permissif sur l'adsorption des phospholipides, et protègent le matériel tensio-actif de l'effet inhibiteur des protéines sériques [11]. La très forte hydrophobicité de la plus petite des protéines du surfactant (33-35 acides aminés), SP-C, renforcée par une modification post-traductionnelle inhabituelle, à savoir la palmitoylation, a longtemps rendu difficiles sa purification et l'obtention d'anticorps spécifiques. Soulignons que cette même modification post-traductionnelle pourrait aussi faire du SP-C une protéine membranaire, lui conférant ainsi des fonctions encore inconnues [12].

Selon des modèles théoriques fondés sur la séquence peptidique, l'organisation spatiale de plusieurs domaines de la protéine SP-B mûre serait celle d'une hélice amphipatique. La face hydrophile et chargée positivement de l'hélice contracterait des interactions électrostatiques avec l'extrémité anionique du groupement glycérol-

phosphate, alors que la face hydrophobe interagirait avec les chaînes aliphatiques. Cette caractéristique structurale de la protéine SP-B détermine en partie ses propriétés fonctionnelles. Ainsi, l'addition de cette protéine à un mélange de DPPC, de phosphatidylcholine insaturée, et de PG, augmente significativement la vitesse d'adsorption du mélange et permet d'obtenir *in vitro*, avec un surfactomètre à bulles, une tension de surface inférieure à 10 mN/m pour un rayon minimal [13]. En outre, l'effet tensioactif du surfactant endogène *in vitro* comme son effet sur la compliance *in vivo* sont fortement atténués lorsque ce dernier est préalablement mis en présence d'anticorps dirigés contre la protéine SP-B [14], et l'injection d'anticorps dirigés contre cette protéine à un animal entraîne une détresse respiratoire sévère. Deux équipes ont récemment rapporté des expériences conduites *in vitro* et *in vivo* avec des peptides synthétiques amphophiles mimant structurellement une partie de la protéine SP-B [15, 16]. Cet effet potentialisateur de la protéine native sur l'effet tensioactif des phospholipides disparaît si les leucines hydrophobes sont remplacées par des résidus hydrophiles, mais persiste si la protéine native est remplacée par des peptides synthétiques amphophiles comme le peptide de 21 acides aminés suivant : (ArgLeuLeuLeu)₄Arg [14]. L'importance des interactions électrostatiques arginine-extrémité anionique des groupements choline ou glycérolphosphate est confirmée par la perte de cet effet coopérateur lorsque l'arginine de ce même peptide artificiel est remplacée par l'acide aspartique. Ces mêmes peptides synthétiques (ArgLeuLeuLeu)₄Arg ou (LysLeuLeuLeu)₄Lys sont aussi efficaces *in vivo* (augmentation significative de la compliance chez le fœtus de lapin de 27 jours) [14]. Ces résultats ouvrent à l'évidence une voie prometteuse pour l'élaboration des futurs surfactants exogènes artificiels.

La protéine SP-A

La protéine SP-A est la plus abondante des apoprotéines du surfactant, globalement hydrophile et par conséquent absente des surfactants exo-

gènes d'origine animale (*figure 1*) [10]. Le produit de traduction du transcrit humain est, après clivage du peptide signal, un polypeptide de 248 acides aminés et de poids moléculaire 28 kDa, qui subit de nombreuses modifications post-traductionnelles : ponts disulfures intracaténaux et glycosylation. A un court domaine NH₂-terminal de multimérisation et à un domaine présentant une forte homologie avec le collagène fait suite un étroit domaine amphipatique central, prolongé par un important domaine hydrophile à l'extrémité COOH-terminale, ayant environ 30 % d'homologie avec la famille des lectines (protéines ayant une affinité dépendante du calcium pour des motifs oligosaccharidiques). De plus, l'organisation en oligomère est un trait caractéristique de SP-A et essentiel sur le plan fonctionnel. Le premier degré d'organisation est trimérique, aisément expliqué par la présence du domaine *collagen-like* et des ponts disulfures intercaténaux. Le degré supérieur est octadécamérique, produit d'interactions non covalentes entre six trimères (*figure 1*).

La protéine SP-A fait partie de ces nombreuses protéines dont les multiples fonctions sont l'aboutissement d'une longue évolution ayant favorisé, par duplication génique et « brassage » exonique, le regroupement en une seule chaîne polypeptidique de domaines fonctionnellement très différents (*figure 1*) [17]. Un premier ensemble de fonctions est permis grâce à des liaisons hydrophobes établies en présence de Ca²⁺ entre, d'une part, le corps aliphatique des phospholipides et, d'autre part, la région amphipatique adjacente au domaine *collagen-like* de la protéine et le domaine *collagen-like* lui-même. Les conséquences de ces interactions SP-A-phospholipides sont importantes : agrégation des phospholipides en présence de calcium et, surtout, formation de la myéline tubulaire en coopération avec SP-B et en présence de calcium. La contribution de SP-A à l'élaboration du film hautement tensio-actif que constitue le surfactant est apparemment plus modeste que celle des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. En fait, cette contribution est loin d'être négligeable si l'on compare l'effet de l'addition de SP-A à un

matériel phospholipidique enrichi en protéines hydrophobes, à l'effet de son addition à des phospholipides purifiés, sans protéines [18] : la vitesse d'adsorption des phospholipides *in vitro* et la compliance *in vivo* sont notamment améliorées dans la première situation. Une forte synergie dépendante du calcium entre SP-A et SP-B [19], et la propriété qu'a SP-A de pouvoir contrecarrer les effets inhibiteurs qu'exercent certaines protéines sériques — notamment les polymères de fibrine — sur l'adsorption des phospholipides, sont deux raisons proposées pour expliquer cette nette différence observée *in vitro* (balance de Langmuir-Wilhelmy* et surfactomètre à bulles*) et *in vivo* [20]. Le rôle de la protéine SP-A dans le contrôle du métabolisme des phospholipides et du *turnover* du surfactant est de découverte plus récente. C'est probablement la partie COOH-terminale de la molécule qui confère à la protéine la propriété d'activer la recapture de certaines fractions du surfactant et d'inhiber la sécrétion des phospholipides par le pneumocyte II [9]. Ces effets, démontrés *ex vivo* mais discutés *in vivo*, s'exerceraient par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire présent à la surface du pneumocyte II [21]. Enfin, l'existence d'un domaine de liaison aux oligosaccharides en présence de calcium et les interactions fonctionnelles avec le macrophage alvéolaire sont le support du troisième ensemble de fonctions dévolues à la protéine SP-A. Les protéines fixant certains sucres en présence de calcium (lectines) sont des composantes importantes de l'immunité non spécifique chez les mammifères. C'est le cas de protéines solubles comme la fraction C1q du complément et d'une protéine soluble fixant le mannose chez le rat [22], ou de récepteurs membranaires comme celui présent à la surface de la cellule de Kupffer [17]. La phagocytose de bactéries (*Staphylococcus aureus*) opsonisées avec du sérum et la production de radicaux libres sont fortement activées par une préincubation de la protéine avec le macrophage alvéolaire, capable de fixer, probablement grâce à un récepteur, la pro-

téine SP-A avec une haute affinité [23, 24]. Cette propriété d'opsonisation s'étend aussi à SP-D, une autre glycoprotéine du surfactant, récemment caractérisée et capable de lier des lipopolysaccharides bactériens [25]. SP-A est aussi capable de reconnaître des antigènes de surface d'organismes non bactériens comme *Pneumocystis carinii* [26]. Il a d'ailleurs été proposé que la symptomatologie respiratoire liée à ce micro-organisme, observée chez le patient immunodéprimé, soit en partie la traduction d'une altération fonctionnelle du surfactant pulmonaire secondaire à une titration (*trapping*) de la protéine SP-A [26], ou qu'à l'inverse le parasite puisse « utiliser » la protéine SP-A comme « enveloppe » de protection vis-à-vis des sites de reconnaissance et de liaison présents sur le macrophage.

Le surfactant pulmonaire en pathologie

La maladie des membranes hyalines, ou syndrome de détresse respiratoire du prématuré, a pour principale cause un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire [27]. Environ 5 000 enfants développent chaque année en France une détresse respiratoire néonatale secondaire à un déficit fonctionnel en surfactant. Ce sont en général des enfants prématurés, et l'incidence de ce syndrome est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel. Il n'y a cependant pas de corrélation absolue entre le degré de maturation pulmonaire et l'âge gestationnel puisque un petit nombre de nouveau-nés à terme peuvent être touchés, et qu'environ 20 % des grands prématurés de moins de 28 semaines sont épargnés. Cliniquement, ce syndrome est caractérisé par l'installation, dans les premières heures de vie, d'une détresse respiratoire [5]. Le défaut de compliance et l'instabilité alvéolaire se traduisent radiologiquement par une mauvaise ampliation thoracique et un syndrome alvéolaire avec microgranité réticulonodulaire et bronchogramme aérien. En l'absence de soins intensifs, dont les fondements sont l'oxygénothérapie et la ventilation mécanique avec pression positive expiratoire, l'évolution de la maladie des membranes hyalines est presque constamment rapide-

* Voir glossaire, p. 287.

RÉFÉRENCES

23. Van Iwaarden F, Welmers B, Verhorf J, *et al.* Pulmonary surfactant protein-A enhances the host defense mechanism of rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990 ; 2 : 91-8.
24. Pison U, Wright JR, Hawgood S. Specific binding of surfactant apoprotein SP-A to rat alveolar macrophages. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : 412-7.
25. Kuan SH, Rust K, Crouch E. Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 97-106.
26. Zimmerman PE, Vælker DR, McCormack FX, Paulsrud JR, Martin WJ. 120-kD surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* is a ligand for surfactant protein SP-A. *J Clin Invest* 1992 ; 89 : 143-9.
27. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959 ; 97 : 517-23.
28. Zupan V, Dehan M, Rougeot C, Dworzak P, Magny JF, Quentin P. Evaluation précoce du risque de dysplasie bronchopulmonaire. *Arch Fr Pédiatr* 1990 ; 47 : 565-9.
29. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, *et al.* Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992 ; 339 : 510-5.
30. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Mæta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980 ; 1 : 55-9.
31. Spragg RG, Smith RM. Biology of acute lung injury. In : Crystal RG, West JB, eds. *The Lung : Scientific Foundations*. New York : Raven Press, 1991 : 2003-18.
32. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 218-33.
33. Wispé JR, Clack JC, Warner BB, Fajardo D, Hull WE, Holtzman RB, Whittsett JA. Tumor necrosis factor-alpha inhibits expression of pulmonary surfactant protein. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1954-60.

ment fatale, dans un tableau associant hypoxémie profonde et acidose mixte. A l'examen histologique, le parenchyme pulmonaire apparaît dense, peu aéré, avec de nombreuses zones d'atélectasie. Il est le siège d'un œdème interstitiel, d'une nécrose cellulaire, et de dépôts hyalins éosinophiles caractéristiques (membranes hyalines) [5]. L'introduction et le perfectionnement de la réanimation néonatale, en permettant le maintien d'une homéostasie durant le temps nécessaire à la synthèse et à la sécrétion du surfactant endogène, ont donc bouleversé le pronostic de cette maladie. Néanmoins, et ce essentiellement chez le grand prématuré de moins de 31 semaines (0,7 % des naissances en France), l'immatunité pulmonaire, notamment celle des systèmes antioxydants, les barotraumatismes, l'oxygénothérapie et d'autres facteurs encore inconnus sont responsables de la survenue d'une maladie respiratoire secondaire et chronique : la dysplasie bronchopulmonaire (figure 2). Celle-ci est définie par la persistance de besoins en oxygène ou d'une ventilation assistée au-delà d'un mois de vie. Cette affection respiratoire chronique est devenue, par sa gravité (son taux de mortalité

est de 20 %, et environ 5 % des enfants dysplasiques doivent être trachéotomisés pour être ventilés pendant plusieurs mois à l'hôpital, à domicile, ou dans des institutions), et sa fréquence (environ 1 200 nouveaux cas par an en France, ce qui représente une occupation d'environ 30 % des lits de réanimation néonatale en région parisienne), un problème très préoccupant de santé publique dans nos pays occidentaux [28].

Quatre approches complémentaires sont, *a priori*, envisageables pour réduire la prévalence et la gravité de la maladie des membranes hyalines et de ses complications : (1) diminuer, autant que faire se peut, la fréquence des naissances prématurées et s'assurer, si l'indication d'extraction n'est pas urgente, du degré d'avancement de la maturation pulmonaire par une exploration biochimique simple du liquide amniotique [5] ; (2) favoriser la maturation pulmonaire *in utero* en soumettant la mère à un traitement par diverses substances passant la barrière placentaire — les plus connues et utilisées sont la bétaméthasone et le TRH (*thyrotropin releasing hormone*) [29] — ; (3) limiter ou éviter, par une prise en charge obstétrico-pédiatrique coordonnée, les

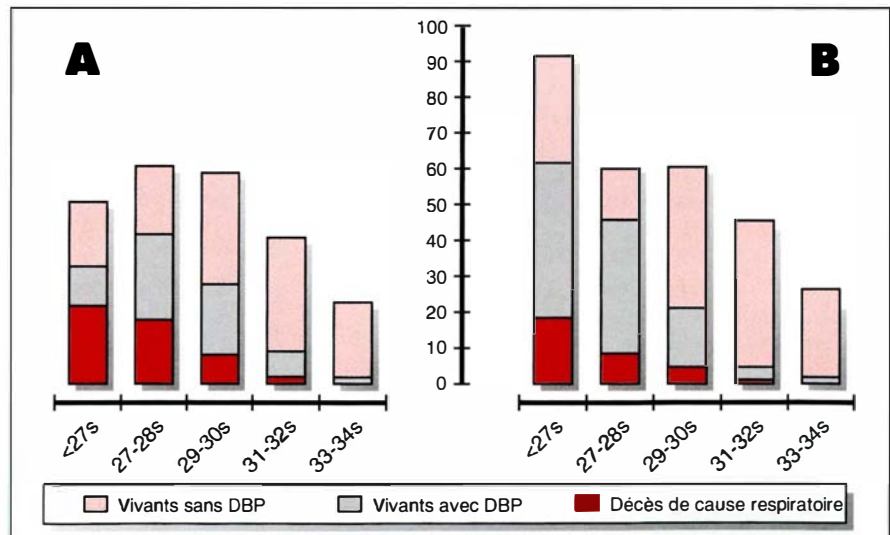


Figure 2. **Statistiques personnelles établies sur deux périodes de deux ans. A : 1989-1990, avant l'apparition des surfactants exogènes. B : 1991-1992 depuis l'apparition des surfactants exogènes.** Les âges gestationnels sont exprimés en semaines d'aménorrhée. L'apparente augmentation de la prévalence de la maladie des membranes hyalines chez le prématuré d'âge gestationnel < 27 semaines est liée à une modification du recrutement. Ces enfants, jusque-là abandonnés à leur sort en cas de détresse respiratoire, sont maintenant plus systématiquement réanimés à cause des progrès thérapeutiques que constituent, entre autres, les surfactants exogènes.

multiples facteurs — souffrance fœtale aiguë, inhalation, hypothermie, infection materno-fœtale, insuffisance cardiocirculatoire... — susceptibles d'aggraver le déficit fonctionnel en surfactant à la naissance et les conséquences de ce déficit sur les échanges gazeux ; et (4) proposer un traitement substitutif — un surfactant exogène — pour remédier au déficit transitoire en matériel tensioactif. Depuis 1980, date du premier succès thérapeutique rapporté avec un surfactant exogène chez dix nouveau-nés [30], de nombreux produits ont fait l'objet d'études contrôlées démontrant leur efficacité et plusieurs de ces surfactants exogènes sont maintenant commercialisés et utilisés quotidiennement dans les services de réanimation néonatale. Cependant, malgré cette avancée thérapeutique incontestable, tous les problèmes respiratoires des nouveau-nés sont loin d'être résolus, notamment ceux des « grands » prématurés. En effet, la détresse respiratoire de ces derniers traduit non seulement une immaturité biochimique, mais aussi et surtout une imma-

turité morphologique difficilement compatible avec des échanges gazeux efficaces. De plus, à côté des formes « pures » de maladie des membranes hyalines où le déficit en surfactant lié à l'immaturité est le *primum movens* de la maladie, existent chez le nouveau-né des affections secondaires du surfactant — asphyxie, inhalation de liquide amniotique, inhalation de liquide méconial, alvéolite infectieuse —, où la nécrose épithéliale, la réaction inflammatoire et l'œdème interstitiel et capillaire jouent un rôle physiopathologique majeur, et pour lesquelles l'efficacité d'une supplémentation par un surfactant exogène est beaucoup plus aléatoire.

Chez l'enfant et chez l'adulte s'observent aussi de fréquentes altérations du surfactant, notamment lors d'inhalations, des noyades et du syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte (SDRA). Dans ce dernier cas, les altérations du surfactant pulmonaire incluent [31, 32] : (1) une inhibition exercée par des protéines plasmatiques (fibrinogène et polymère de fibrine), présentes dans

le tissu interstitiel et l'espace alvéolaire à cause de l'importante augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire ; (2) une dégradation des fonctions de synthèse et du *turnover* secondaire à la destruction d'une fraction variable des pneumocytes II, et peut-être aux conséquences de la sécrétion de cytokines sur l'expression de certains composants du surfactant [33] ; et (3) une désorganisation ou une destruction du matériel tensioactif dues au processus inflammatoire : protéolyse des lipoprotéines par des protéases macrophagiques, attaque oxydative par des radicaux libres réactifs, et peut-être clivage phospholipidique par des lipases.

Les différents surfactants exogènes

Il existe actuellement trois types de surfactant exogène (Tableau III). Le surfactant exogène naturel humain extrait du liquide amniotique, contient les phospholipides et toutes les protéines spécifiques du surfactant naturel. Il reste l'« étalon or » des

Tableau III

LES DIFFÉRENTS SURFACTANTS EXOGÈNES (SEULS L'EXOSURF-SURFEXO® ET LE CUROSURF® ONT ACTUELLEMENT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN FRANCE)

Type de surfactant	Origine	Particularités	Protéines spécifiques	Effets tensioactifs <i>in vitro</i>	Efficacité clinique
Surfactant naturel humain	Liquide amniotique humain	Surfactant de référence	SP-A - SP-D SP-B SP-C	+++	+++
Surfactants naturels modifiés	Poumon animal	Extraction par solvants organiques			
• CLSE® (Toronto group) = Infasurf® (ONY inc)	Veau		SP-B SP-C	+++	+++
• Surfactant TA = S-TA® (Tokyo-Tanabe Co) = Survanta® (Abbott)	Bœuf	Enrichi en DPPC et acides gras libres	SP-B SP-C	++	++
• SF-RI 1® = Alveofact® (Boehringer)	Bœuf		SP-B SP-C	++	++
• Curosurf® (Sero)	Porc	Pas de lipides neutres	SP-B SP-C	++	++
Surfactants artificiels	Produits de synthèse :				
• ALEC® (Britannia)	DPPC + PG		0	+	+
• Surfexo® = Exosurf® (Wellcome)	DPPC + tyloxapol + hexadécanol	Composés non physiologiques	0	+	++

RÉFÉRENCES

34. Hall SB, Venkataraman A, Whitsett JA, Holm B, Notter RH. Importance of hydrophobic apo-proteins as constituents of clinical exogenous surfactants. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 24-35.
35. Cummings JJ, Holm BA, Hudak ML, Hudak BB, Ferguson WH, Egan EA. A controlled clinical comparison of four different surfactant preparations in surfactant-deficient preterm lambs. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 999-1004.
36. Ikegami M, Jobc AH, Tabor BL, Rider ED, Lewis JF. Lung albumin recovery in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1005-8.
37. Ashton MR, Postle AD, Hall MA, Austin NC, Smith DE, Normand ICS. Turnover of exogenous artificial surfactant. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 383-7.
38. Bambang Octomo S, de Ley L, Cursedt T, *et al.* Distribution of endotracheally instilled surfactant protein SP-C in lung-lavaged rabbits. *Pediatr Res* 1991 ; 29 : 178-81.
39. Goldsmith LS, Greenspan JS, Rubenstein SD, Wolfson MR, Shaffer TH. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant ; alveolar recruitment versus increased distension. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 424-8.
40. Couser RJ, Ferrara TB, Ebert J, Hockstra RE, Fangman JJ. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 119-24.
41. Morley CJ, Greenough A. Respiratory compliance in premature babies treated with artificial surfactant (ALEC). *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 467-71.
42. Segerer H, Stevens P, Schadow B, *et al.* Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants : factors related to response types. *Pediatr Res* 1991 ; 30 : 591-6.
43. Morley CJ. Surfactant treatment for premature babies : a review of clinical trials. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 445-50.

SE, mais son coût de purification est trop élevé, et son administration comporte un risque inacceptable de transmission d'organismes pathogènes. Les surfactants exogènes naturels modifiés d'origine animale sont extraits, par des solvants organiques, de poumons de bœuf (Survanta[®], Alvéofact[®]), veau (CLSE[®], Infasurf[®]) ou porc (Curosurf[®]), puis purifiés et plus ou moins enrichis en phospholipides (DPPC). Le procédé d'extraction préserve les protéines très lipophiles SP-B et SP-C, mais élimine les protéines SP-A et SP-D. Les surfactants exogènes artificiels sont tous à base de DPPC et sont exempts de protéines. Il existe actuellement deux surfactants exogènes artificiels utilisés chez l'humain : l'ALEC[®] (DPPC + PG) et l'Exosurf-Surfexo[®] (DPPC additionnée d'agents chimiques favorisant l'adsorption et l'étalement : tyloxapol et hexadécanol). Les surfactants exogènes se présentent sous forme de suspension et sont administrés dans les voies aériennes par l'intermédiaire de la sonde d'intubation.

La principale propriété exigée d'un surfactant exogène est sa capacité à abaisser la tension superficielle. Les propriétés tensioactives sont d'abord testées *in vitro* sur balance de Langmuir ou à l'aide d'un surfactomètre à bulles. L'effet tensioactif et la stabilité du surfactant exogène, testé après plusieurs cycles de compression-décompression, sont variables selon le type de surfactant exogène : excellents avec le surfactant exogène naturel entier, bons avec les surfactants exogènes naturels modifiés, très moyens avec les surfactants exogènes artificiels [35]. Les surfactants exogènes sont ensuite testés *in vivo* chez l'animal prématuré (lapin) ou chez l'animal adulte ayant préalablement subi un lavage alvéolaire. L'efficacité est démontrée par amélioration de la gazométrie et de la mécanique ventilatoire : expansion alvéolaire et augmentation de la compliance. Cette efficacité est beaucoup plus nette avec les surfactants exogènes naturels qu'avec les surfactants exogènes artificiels [34, 35]. Les surfactants exogènes naturels ont aussi certaines des autres propriétés du surfactant pulmonaire, notamment sur la dynamique des fluides intra-alvéolaires [36].

Le métabolisme des surfactants exogènes n'est encore que partiellement connu : les phospholipides sont vraisemblablement réutilisés [37], et l'administration de surfactant exogène n'inhibe pas de manière significative la synthèse de surfactant endogène [2]. L'un des aspects, non résolu et certainement perfectible, est la faible distribution (10 % d'un traceur SP-C hétérologue) du surfactant exogène dans les alvéoles après administration par instillation trachéale, obligeant à utiliser des doses et donc des volumes importants [38]. En effet, la masse théorique de surfactant nécessaire pour couvrir d'une monocouche la surface des alvéoles est de 3 mg/kg et les doses de surfactant exogène instillées sont comprises entre 100 et 200 mg/kg.

L'efficacité clinique immédiate est jugée sur l'amélioration des conditions respiratoires : gazométrie et paramètres de ventilation. Cette amélioration est franche et rapide avec les surfactants exogènes naturels (la FIO₂ peut être baissée dans les minutes qui suivent l'administration) ; elle est plus modérée et plus lente avec les surfactants exogènes artificiels. Les résultats sur la mécanique ventilatoire sont encore parcelaires : avec les surfactants exogènes naturels, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) augmente immédiatement (CLSE[®]) [39], et la compliance augmente après quelques heures (CLSE[®], Infasurf[®], et Survanta[®]) [35, 39, 40] ; avec l'ALEC[®], la compliance est améliorée de façon inconsistante [41], et avec l'Exosurf[®], la compliance n'est pas significativement modifiée [35]. De plus, la réponse clinique à l'administration d'un surfactant exogène n'est pas obligatoire. Avec les surfactants exogènes naturels, on compte environ 20 % d'enfants ayant une mauvaise réponse, c'est-à-dire nulle ou très transitoire [42]. Ces mauvaises réponses ont une valeur pronostique péjorative. Plusieurs facteurs interviennent négativement dans la réponse immédiate à l'instillation de surfactant : l'extrême immaturité (moins de 25 semaines d'âge gestationnel), le délai de l'institution du traitement, la surcharge liquidienne ou en macromolécules dans les premières heures de vie, la gravité initiale de la mala-

die des membranes hyalines, que l'on imagine inversement proportionnelle au stock endogène de surfactant, et son association à une autre affection responsable d'une fuite protéique importante dans l'alvéole (anoxie périnatale, alvéolite infectieuse). De nombreuses protéines sériques sont en effet capables d'inactiver le surfactant, inactivation que doit majorer l'absence de la protéine SP-A tant avant l'instillation du surfactant exogène — l'apparition de la protéine SP-A lors du développement semble plus tardive que celle des protéines hydrophobes —, qu'au sein des surfactants exogènes eux-mêmes, puisque ceux-ci sont dépourvus de protéines hydrophiles [20].

Les bénéfices des surfactants exogènes sont surtout jugés sur la diminution des complications respiratoires secondaires et sur l'amélioration du pronostic en termes de survie et de séquelles. Actuellement, près d'une trentaine d'essais thérapeutiques contrôlés ont été publiés. Les méta-analyses* de ces essais permettent d'ores et déjà de tirer certaines conclusions [43] : (1) les surfactants exogènes diminuent significativement la mortalité et cela d'autant plus que la population d'étude est immature (diminution de près de 50 % chez les « grands » prématurés) ; (2) les surfactants exogènes diminuent la fréquence des complications barotraumatiques — pneumothorax et emphyseme interstitiel — de 30 % à 50 % ; (3) le taux absolu de la dysplasie broncho-pulmonaire est peu modifié mais le nombre de survivants sans dysplasie broncho-pulmonaire est augmenté ; (4) la morbidité non respiratoire, en particulier neurologique, n'est pas augmentée, mais n'est pas non plus diminuée.

Concernant le moment de l'administration du surfactant exogène, deux types d'essais thérapeutiques ont été menés : les protocoles curatifs visant à traiter les patients ayant une maladie des membranes hyalines avérée et les protocoles prophylactiques visant à traiter dès la naissance les enfants à haut risque de maladie des membranes hyalines (moins de 29 à 31 semaines). Le but du mode pré-

ventif étant de profiter d'une meilleure diffusion théorique du surfactant exogène lié à la présence de liquide et d'intervenir avant la moindre lésion pulmonaire. L'avantage du traitement prophylactique n'apparaît actuellement qu'avec les surfactants exogènes naturels, pour des enfants extrêmement prématurés (≤ 26 semaines) et uniquement en termes de mortalité (pas de différence dans les taux de dysplasie broncho-pulmonaire) [44] ; pour les autres, un traitement sélectif, suffisamment précoce et si possible après confirmation biologique du déficit en surfactant, est aussi avantageux [45, 46]. Il a été également démontré que des doses multiples de surfactant exogène améliorent le pronostic par rapport aux doses uniques. Ajoutons enfin que la compilation permise par les méta-analyses* donne un discret avantage aux surfactants exogènes naturels, sans que l'on puisse statistiquement l'affirmer, car aucune étude clinique publiée n'a encore comparé à ce jour l'efficacité immédiate et à long terme d'un surfactant exogène naturel par rapport à celle d'un surfactant exogène artificiel.

Les surfactants exogènes en pratique

Les indications des surfactants exogènes sont, pour l'instant, strictement néonatales. L'efficacité des surfactants exogènes est certes démontrée, mais leur coût est très élevé (3 000 FF par patient recevant une dose unique d'Exosurf® ou une demi-dose de Curosurf®, parfois suffisante chez le grand prématuré à 12 000 FF par patient pour deux doses de Curosurf®), et n'est malheureusement pas contrebalancé par une réduction du temps total de séjour en réanimation et du nombre d'enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire [47]. On ne saurait donc les employer sans discernement pour toute détresse respiratoire néonatale. Le choix d'utiliser ou non un surfactant exogène sera d'autant plus difficile à faire qu'aucune étude éthiquement acceptable ne pourra maintenant comparer un surfactant exogène contre l'absence de surfactant exogène. Il apparaît clair aujourd'hui que les plus grands « bénéficiaires » des sur-

factants exogènes sont les « grands » prématurés (moins de 31 semaines) ; mais il existe encore trop peu de données pour les administrer à ces enfants de façon préventive. Pour les prématurés de plus de 31 semaines, les critères d'administration, fonction de la gravité de la maladie des membranes hyalines, restent à déterminer. Le choix du surfactant exogène n'est pas non plus évident. La préférence spontanée va aux surfactants exogènes naturels, mais leur coût est plus élevé. Il semble donc raisonnable de réserver les surfactants exogènes naturels aux enfants très immatures ou en situation critique. En effet, seuls les surfactants exogènes naturels peuvent entraîner une amélioration rapide, pouvant sauver un enfant en détresse respiratoire majeure. Par ailleurs, les surfactants exogènes, notamment les surfactants exogènes naturels, ne sont peut-être pas à réserver uniquement aux maladies des membranes hyalines du prématuré : des résultats tout à fait encourageants ont été obtenus chez des nouveau-nés à terme en situation respiratoire dramatique, en particulier après inhalation méconiale [48], ou alvéolite infectieuse (résultats personnels). Dans ces situations, l'utilisation précoce d'un surfactant exogène naturel, combinée dans un proche futur à l'administration d'un mélange gazeux enrichi en monoxyde d'azote en cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée [49], devrait pouvoir éviter le recours aux méthodes d'oxygénation extracorporelle, parfois nécessaire en cas de persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire après la naissance.

De nombreux progrès restent à accomplir dans le domaine des surfactants exogènes. Le premier concerne le mode d'administration : une trop faible fraction de surfactant administrée parvient aux alvéoles. Ce fait accroît le coût du traitement et limite l'usage des surfactants exogènes chez l'enfant et l'adulte. D'autres formes galéniques, liposomes notamment, ou une vectorisation par aérosols pourraient constituer des alternatives intéressantes. Compte tenu du relatif échec des surfactants actuels sur la prévalence de la dysplasie broncho-pulmonaire, des progrès, en sachant se garder d'un enthousiasme

* Voir glossaire, p. 287.

RÉFÉRENCES

44. Kending WJ, Notter RH, Cox C, *et al.* A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as a rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 865-71.
45. Merritt TA, Hallman M, Berry C, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 581-94.
46. The Osiris collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant : the judgement of Osiris. *Lancet* 1992 ; 340 : 1363-9.
47. Tubman TRJ, Halliday HL, Normand C. Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. *Br Med J* 1990 ; 301 : 842-5.
48. Auten RL, Notter RH, Kending JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 101-7.
49. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992 ; 340 : 819-20.
50. Stevens PA, Schadow B, Bartholain S, Segerer H, Obladen M. Surfactant protein A in the course of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992 ; 151 : 596-600.
51. Walther FJ, David-Cu R, Supnet MC, Bruni R. Combining surfactant and antioxidant treatment. In : Von Wichert P, ed. *Basic Research on Lung Surfactant*. Karger : Basel, 1993 (sous presse).
52. Crowley P, Chalmers I, Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery : an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990 ; 97 : 11-25.
53. Ikegami M, Jobe A, Pettenazzo A, Scidneir S. Effect of maternal hormone treatment on protein leakage and lung function of preterm newborn rabbits. *Eur Respir J* 1989, 2 (suppl 3) : 16s-20.

excessif, peuvent être raisonnablement escomptés de l'avènement de surfactants de « troisième génération ». L'addition à un mélange de phospholipides de protéines hydrophobes natives, recombinantes, ou produits d'une synthèse chimique, devrait permettre sous peu l'émergence d'une nouvelle classe de surfactant artificiel aux propriétés voisines de celles de surfactants naturels, mais au coût moins prohibitif, espérons-le. De nombreuses incertitudes persistent concernant les contributions réelles de la protéine SP-A aux propriétés tensioactives du surfactant et à la régulation de son métabolisme *in vivo*. Le fait que les surfactants exogènes actuels ne contiennent pas la protéine SP-A contribue-t-il à favoriser une évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire [50] ? Le développement de surfactants enrichis en une protéine SP-A recombinante devrait à moyen terme contribuer à éclaircir la nature exacte des fonctions physiologiques de cette protéine *in vivo*, notamment ses interactions avec le macrophage et ses propriétés « inhibitrices d'inhibiteurs », d'un intérêt non négligeable lorsque l'on songe à l'excessive perméabilité capillaire du grand prématuré, illustrée aussi par sa tendance aux œdèmes, l'hyperprotéïnorachie et la protéinurie dites physiologiques. Dans le même ordre d'idée doivent être mentionnés les essais, prometteurs chez l'animal, utilisant des liposomes de surfactant contenant des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase et la catalase [51]. Enfin, il convient d'insister sur l'importance d'une approche combinée prophylactique, sous-développée en France, et curative du traitement de l'immaturité pulmonaire. Administrés plus de 24 heures avant l'accouchement, les glucocorticoïdes diminuent l'incidence de la maladie des membranes hyalines et améliorent la compliance pulmonaire post-natale [52]. Cet effet est autant lié à l'augmentation du *pool* de surfactants qu'à une maturation de la membrane alvéolocapillaire et à une diminution de la perméabilité capillaire. Le TRH (*thyroid releasing hormone*) a un effet similaire, mais surtout l'association glucocorticoïdes-TRH est synergique, induisant une maturation structurale qui rend le

poumon du prématuré plus « réceptif » aux surfactants exogènes, et qui en potentialise par conséquent les effets bénéfiques [53].

Les problèmes respiratoires étaient jusqu'à récemment la première cause de décès chez le prématuré. L'élaboration et l'utilisation des surfactants exogènes ont bouleversé ce constat en diminuant de plus de 50 % la mortalité liée à la maladie des membranes hyalines. Cependant, la prématurité, surtout la grande prématurité, demeure une source importante de mortalité et de séquelles, notamment par ses complications neurologiques, lesquelles restent à ce jour sans ressource thérapeutique. En conséquence, les efforts de prévention de la prématurité, particulièrement dans ses aspects sociaux, doivent être maintenus et développés ■

Summary

Pulmonary surfactant : from pathophysiology to therapy

In developed countries, neonatal respiratory distress syndrome represents the leading cause of mortality and morbidity for premature infants. Functional deficiency of pulmonary surfactant secondary to lung immaturity appears as the primary etiological factor of this syndrome. The characterization of the structure-function relationships of the pulmonary surfactant components has allowed the introduction and the development of a rational approach for supplementing premature babies with exogenous natural or artificial surfactant. Acceleration of the functional maturation of lung with various compounds may improve the efficiency of this substitutive therapy, and consequently, both these therapeutic approaches should be combined whenever it is possible.

TIRÉS A PART

Th. Lacaze-Masmonteil.

* **GLOSSAIRE** *

DPPC : dipalmitoylphosphatidylcholine.

PG : phosphatidylglycérol.

SP-A, SP-B, SP-C, SP-D : apoprotéines spécifiques du surfactant pulmonaire, **SP** pour surfactant protéin.

Capacité résiduelle fonctionnelle : volume restant dans les poumons à la fin d'une expiration normale (volume dans lequel se dilue donc l'air inspiré à chaque cycle respiratoire).

Compliance pulmonaire : dérivée de la fonction $V = f(P)$, où V est le volume pulmonaire et P la pression transpulmonaire. La compliance dépend essentiellement du degré d'extensibilité et d'élasticité des matériaux composant le tissu pulmonaire et des forces interfaciales.

Tension interfaciale : exprime la tendance à la rétraction d'un liquide à l'interface air-liquide. Une tension est une force par unité de longueur et s'exprime en Newton par mètre (N/m). Le film aqueux présent à la surface des alvéoles constitue une interface air-liquide, siège d'importantes forces de rétraction. Pour une sphère de rayon R , la relation entre la tension interfaciale (γ) et la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur de la sphère est définie par la loi de Laplace : $\Delta P = 2 \gamma / R$. Ces forces de rétraction sont d'autant plus grandes que le poumon et les alvéoles sont petits. La présence de surfactant diminue ces forces de rétraction, notamment à l'expiration lorsque le film est comprimé, et augmente en conséquence la compliance pulmonaire et la capacité résiduelle fonctionnelle. La relation tension-surface d'un surfactant peut être déterminée in vitro, grâce à différentes techniques dont le surfacto-mètre à bulle et la balance de Langmuir-Wilhelmy.

Stabilisation alvéolaire : les alvéoles pulmonaires sont de taille inégale. En conséquence, en accord avec la loi de Laplace, les petites alvéoles devraient se vider dans les grandes. Le film de surfactant étant comprimé à l'expiration, la baisse de la tension interfaciale secondaire à cette compression est plus importante, pour un changement de volume donné, dans les petites alvéoles que dans les grandes, et les petites alvéoles sont ainsi « stabilisées ».

Pneumocytes II : l'épithélium alvéolaire est constitué par deux types de cellules d'origine endodermique. Les pneumocytes I constituent plus de 95 % de la surface alvéolaire. Leur très faible épaisseur, inférieure à 1 μm , est déterminante pour les échanges gazeux. Les pneumocytes II, cellules plus compactes, sont le principal siège de la synthèse du surfactant.

Méta-analyse : analyse permise par la compilation de plusieurs études statistiques réalisées et publiées par différentes équipes.