

L'exposition anténatale aux glucocorticoïdes altère durablement l'expression génique de la signalisation corticostéroïde et favorise la survenue d'hypertension artérielle.

L. Dumeige^a, C. Storey^a, M. Nehlich^b, S. Viengchareun^a, M. Lombès^c, L. Martinerie^d

^a UMR S 1185, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre, FRANCE ; ^b Premup Foundation, Paris, FRANCE ; ^c UMR S 1185, Université Paris Sud, Premup Foundation, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud., Le Kremlin Bicêtre, FRANCE ; ^d UMR S 1185, Université Paris Sud, Premup Foundation, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

La période néonatale représente une fenêtre d'expression temporelle et tissu-spécifique des voies de signalisation corticostéroïdes. A la naissance, l'expression rénale du récepteur minéralocorticoïde (MR) et de la 11β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (qui métabolise les glucocorticoïdes) est transitoirement effondrée alors que le récepteur glucocorticoïde (GR) est présent et activé dans ces tissus. Inversement, l'expression pulmonaire du MR reste stable et celle du GR augmente au cours du développement, interrogeant sur la signification physiopathologique de ces variations.

Matériels et méthodes

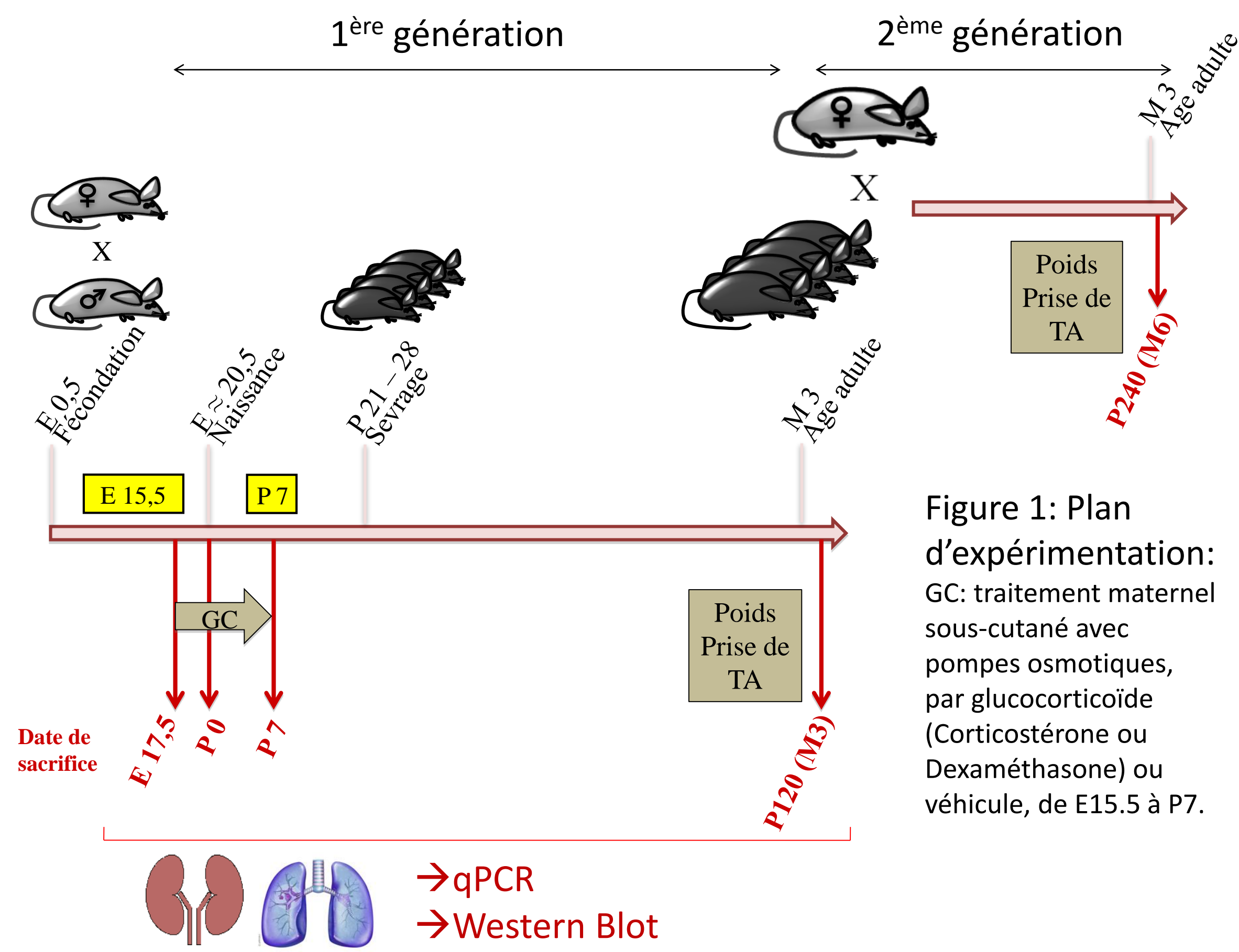


Figure 1: Plan d'expérimentation: GC: traitement maternel sous-cutané avec pompes osmotiques, par glucocorticoïde (Corticostérone ou Dexaméthasone) ou véhicule, de E15.5 à P7.

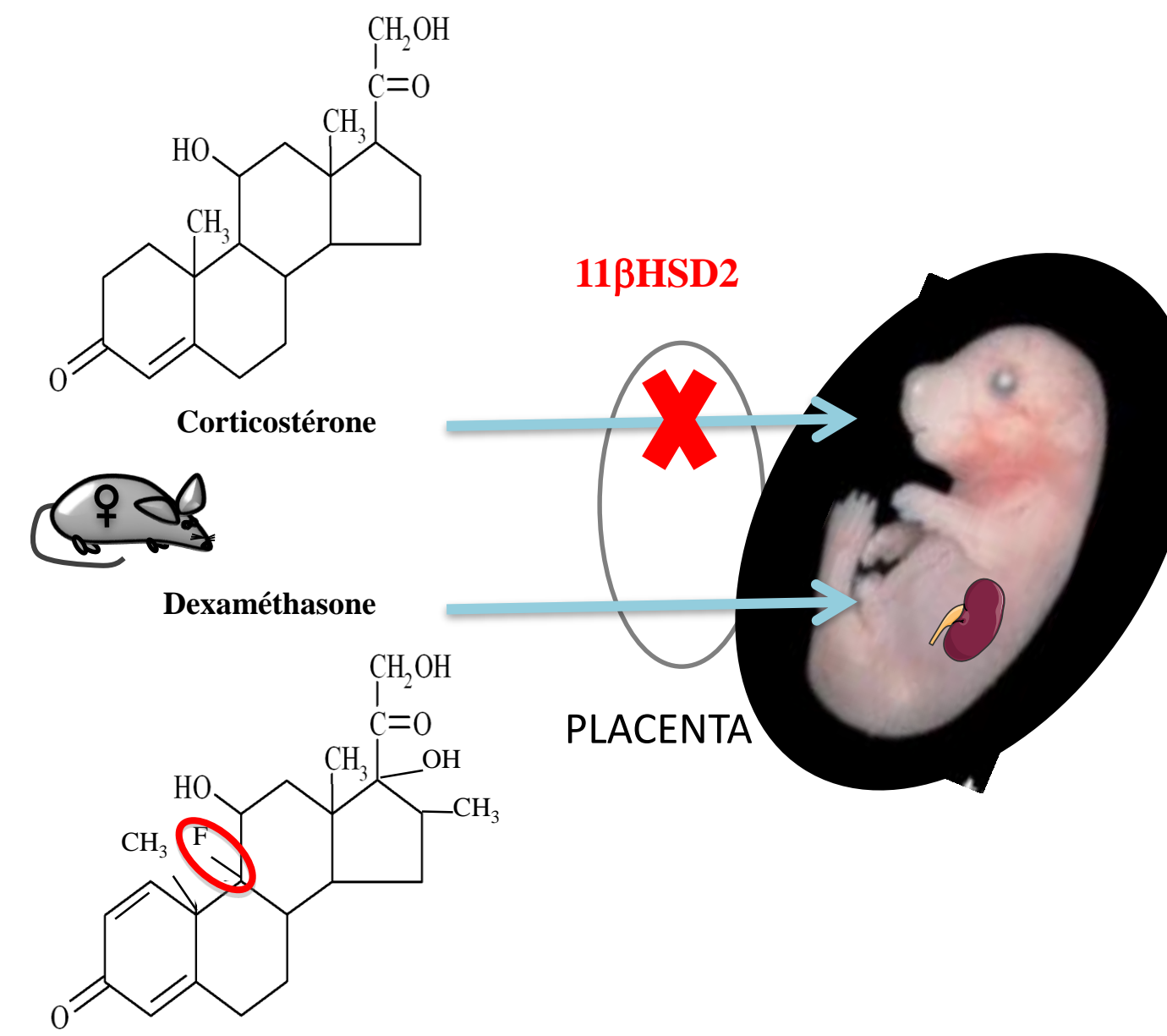
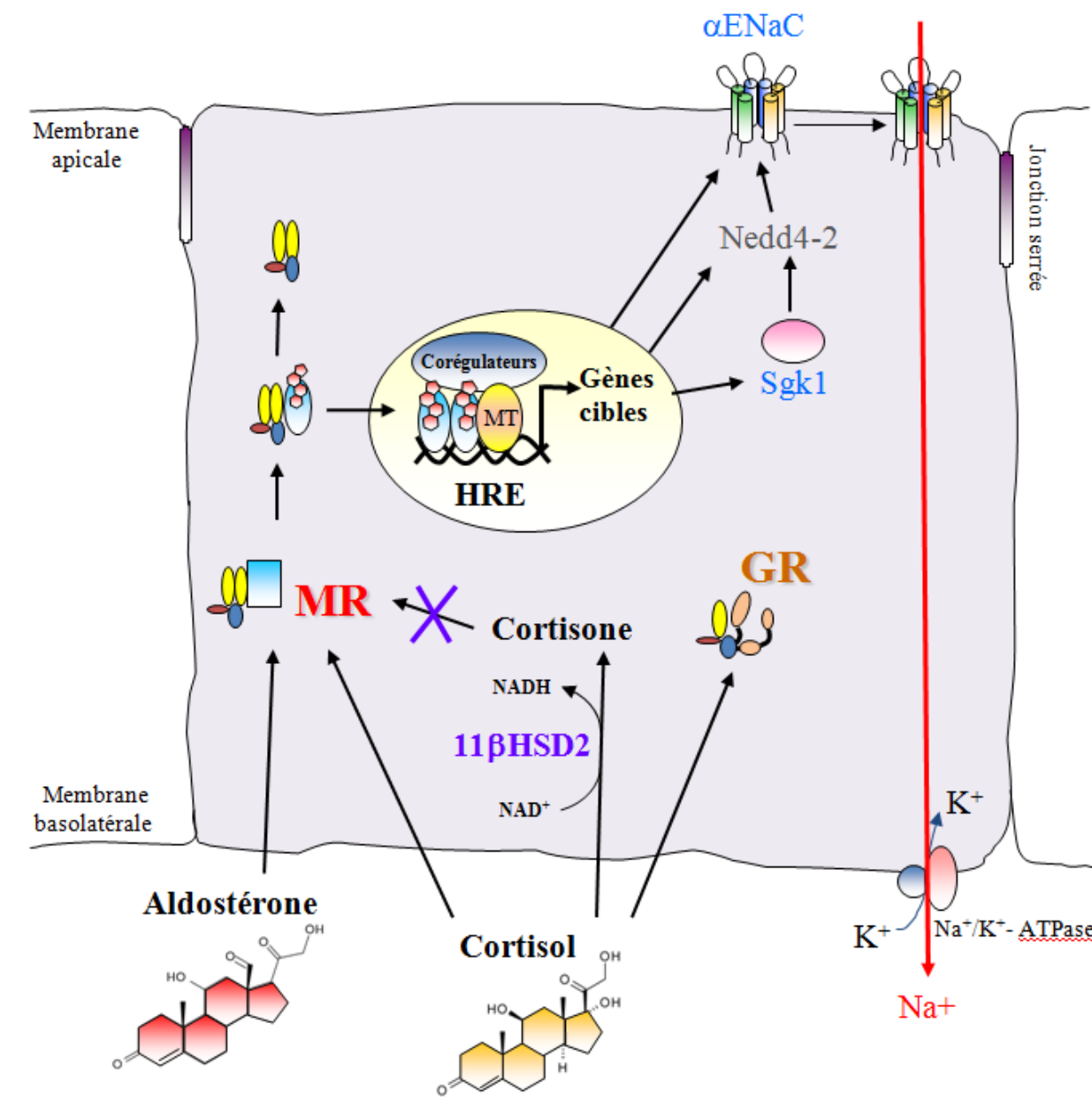


Figure 2: Structures chimiques de la Corticostérone et de la Dexaméthasone: En raison de la présence d'un atome de Fluor sur le carbone en position 9, la dexaméthasone, contrairement à la corticostérone, n'est pas métabolisée par la 11βHSD2 placentaire. → Exposition à la dexaméthasone dès la période fœtale. → Exposition à la corticostérone en post-natal via l'allaitement

Hypothèse: L'exposition aux glucocorticoïdes en période péri-natale modifie la mise en place des voies de signalisation corticostéroïdes au niveau de multiples organes, et modifie l'expression de ces voies au long cours → complications métaboliques à l'âge adulte??

Résultats

Figure 3 : Mécanisme d'action de l'aldostérone et du récepteur minéralocorticoïde au niveau du tube contourné distal rénal.



→ Diminution du poids à la naissance après exposition à la dexaméthasone, et en post-natal après exposition à la corticostérone. → Développement d'une hypertension artérielle et d'un surpoids chez les mâles, qui persiste de manière transgénérationnelle.

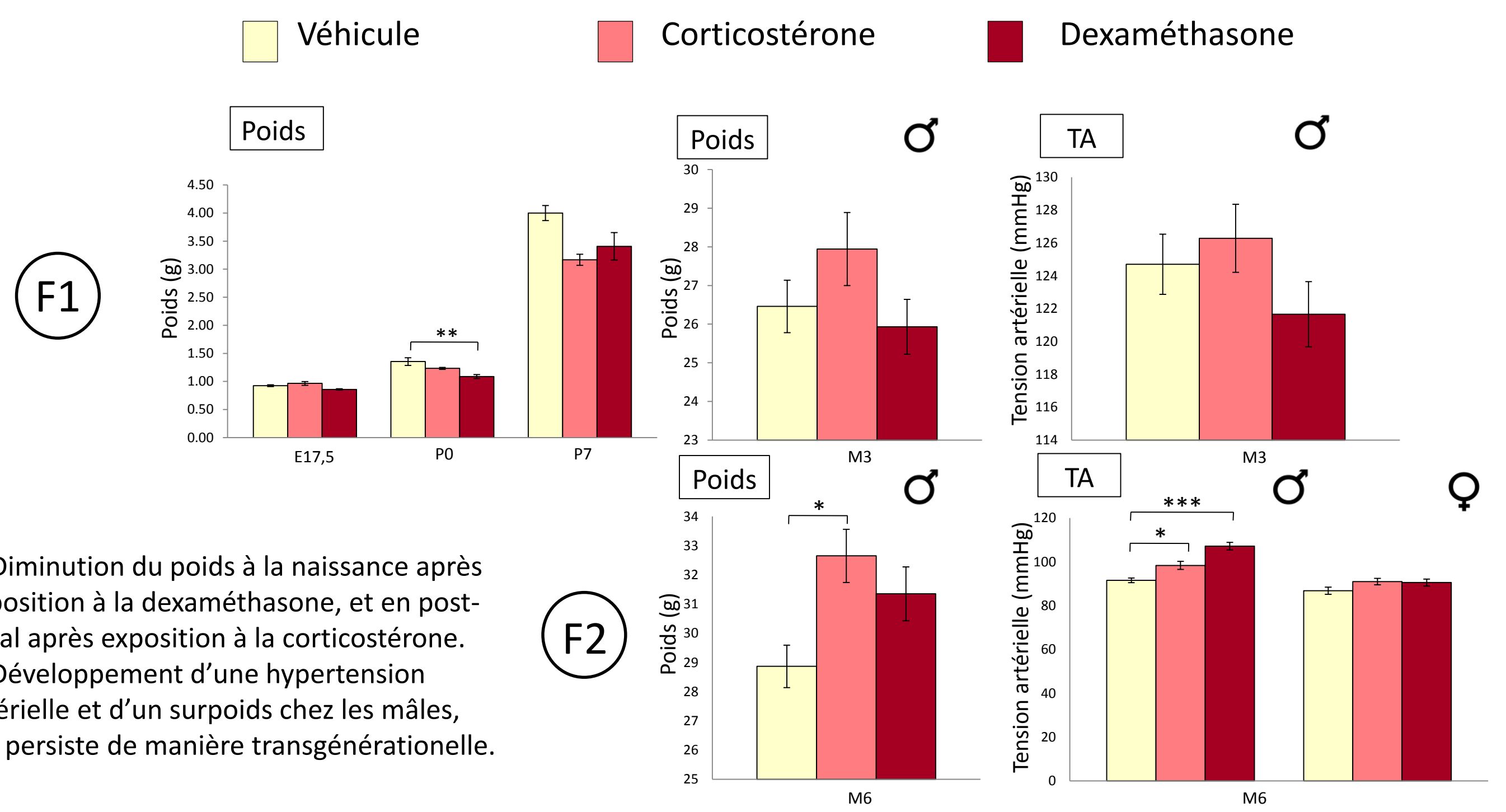


Figure 4: Caractéristiques cliniques.

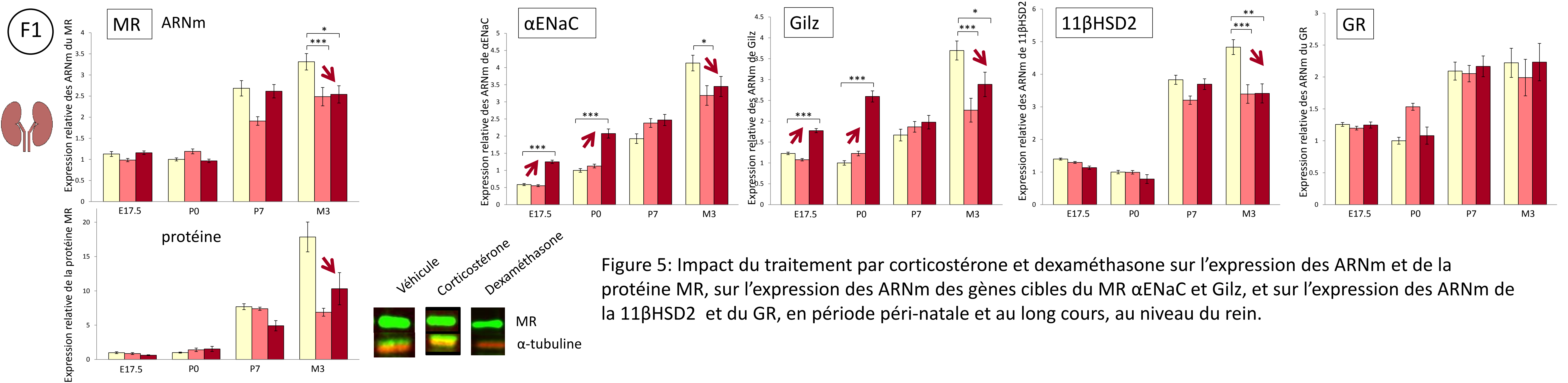


Figure 5: Impact du traitement par corticostérone et dexaméthasone sur l'expression des ARNm et de la protéine MR, sur l'expression des ARNm des gènes cibles du MR αENaC et Gilz, et sur l'expression des ARNm de la 11βHSD2 et du GR, en période péri-natale et au long cours, au niveau du rein.

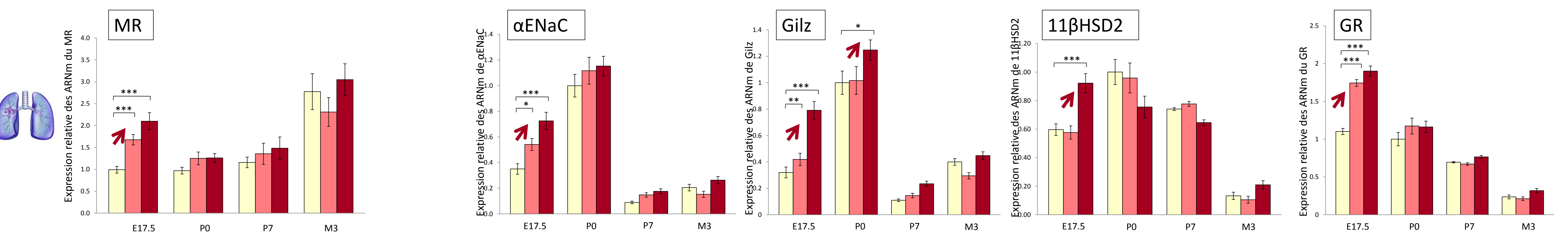


Figure 6: Impact du traitement par corticostérone et dexaméthasone sur l'expression des ARNm du MR, des ses gènes cibles αENaC et Gilz, et sur l'expression des ARNm de la 11βHSD2 et du GR, en période péri-natale et au long cours, au niveau du poumon.

→ Modifications d'expression des gènes des voies de signalisation corticostéroïdes précoces et tardives dans le rein ≠ précoces dans le poumon.

L'exposition péri-natale aux glucocorticoïdes modifie l'ontogenèse des voies de signalisation corticostéroïdes et l'expression de ces voies à long terme, de manière tissu-spécifique. Elle pourrait intervenir dans l'émergence de troubles cardio-vasculaires et métaboliques chez l'adulte. Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait de nouvelles stratégies de prévention.