

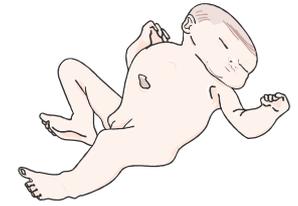
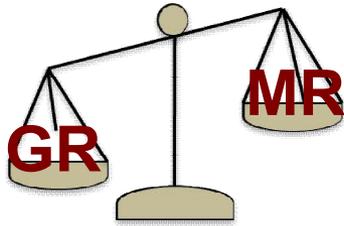


COLLOQUE SCIENTIFIQUE FIRENDO

2^{ème} ÉDITION

« DIMORPHISME SEXUEL
DANS LES MALADIES RARES
ENDOCRINIENNES »

MARDI
11 DÉCEMBRE
2018

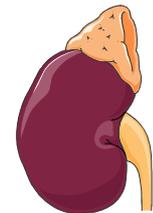


11 Décembre 2018

Dimorphisme sexuel de la signalisation corticostéroïde au cours du développement rénal : conséquences à long terme sur la PA

Laetitia Martinerie, Simon Travers, Laurence Dumeige, Eric Pussard, Pascal Boileau, Say Viengchareun, Marc Lombès

Endocrinologie pédiatrique Hôpital Robert Debré
INSERM U1185 Le Kremlin Bicêtre



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

Instituts
thématiques

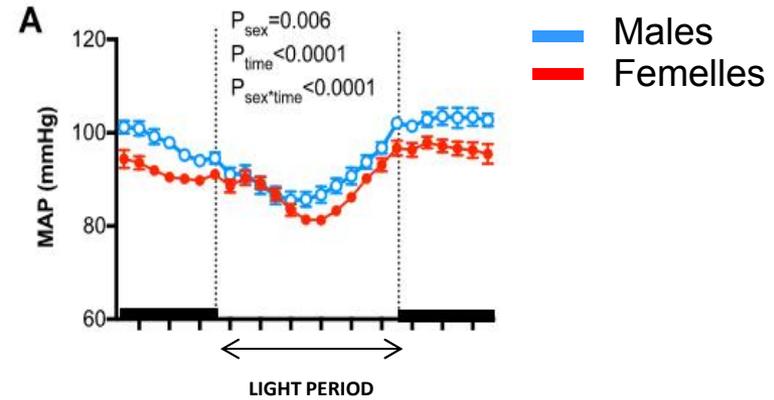
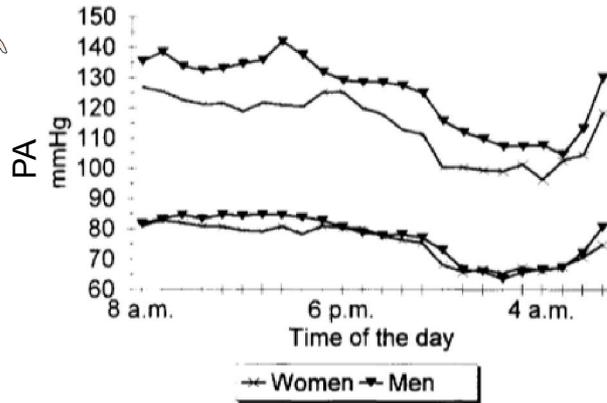
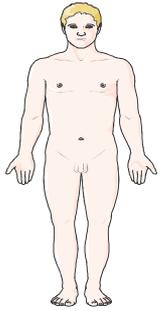


Inserm

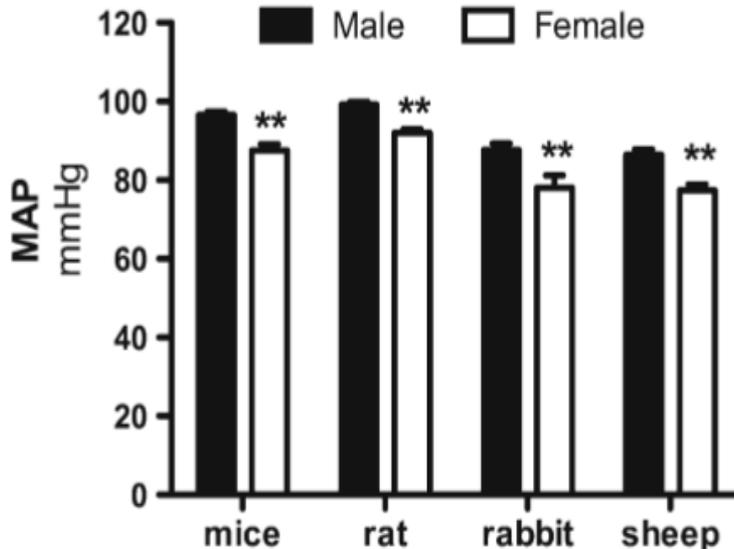


Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Dimorphisme sexuel de la Pression Artérielle



Conscious Arterial Pressure



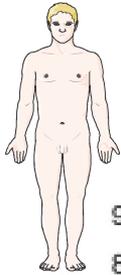
La régulation sexe-spécifique de la pression artérielle est un processus biologique extrêmement bien conservé chez les mammifères.

Winberg et al, *AJH*, 1995

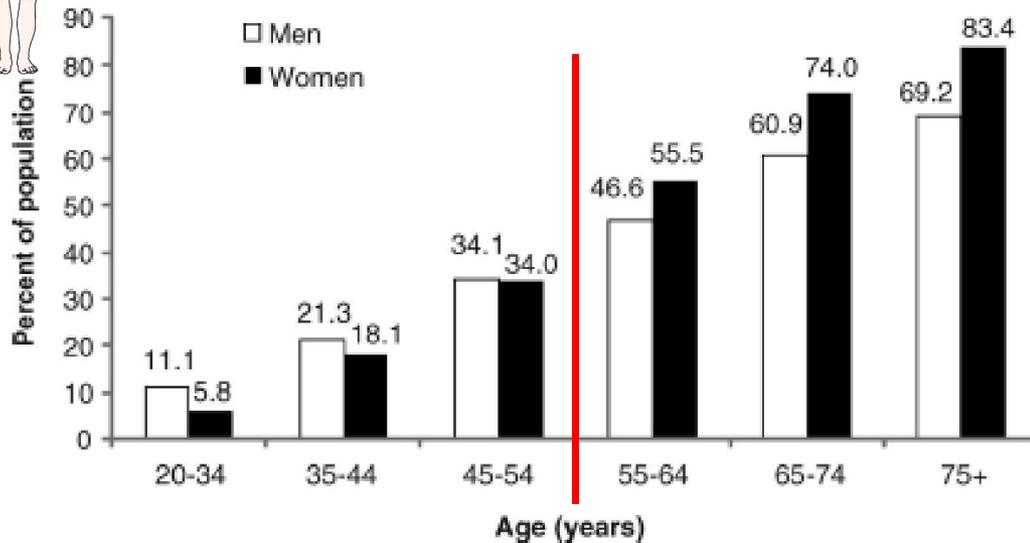
Barsha et al, *Bsd*, 2016

Hillard et al, *Curr Hypertens Rep*, 2013

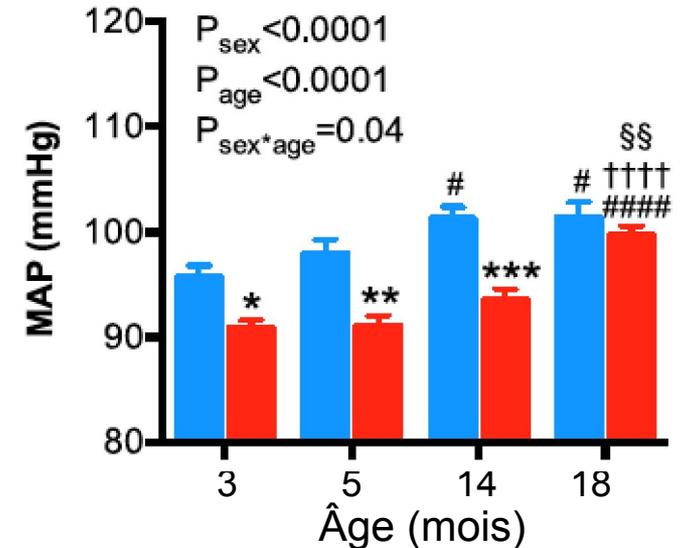
Augmentation de la PA avec l'âge et la ménopause



Prévalence de l'hypertension artérielle

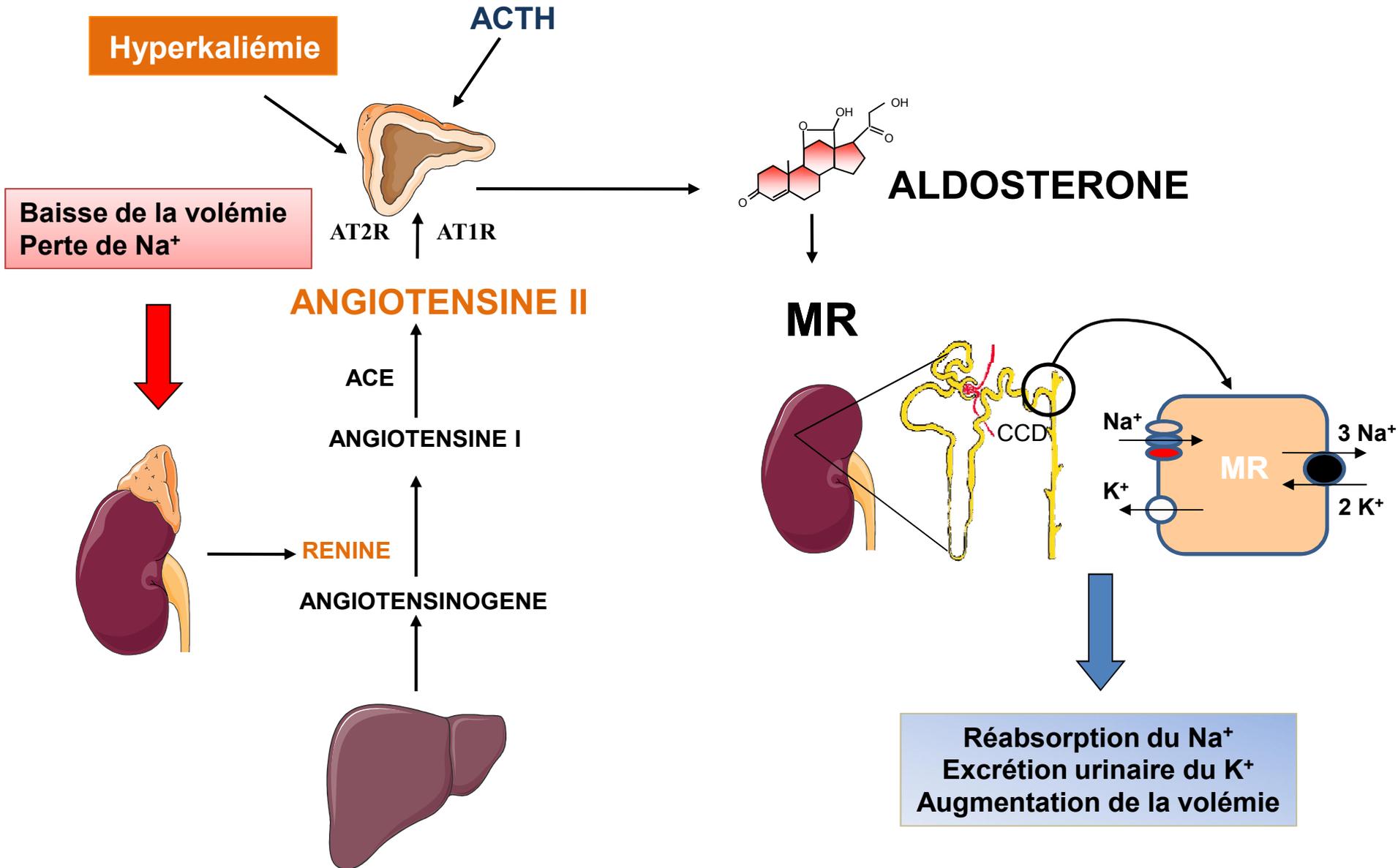


A

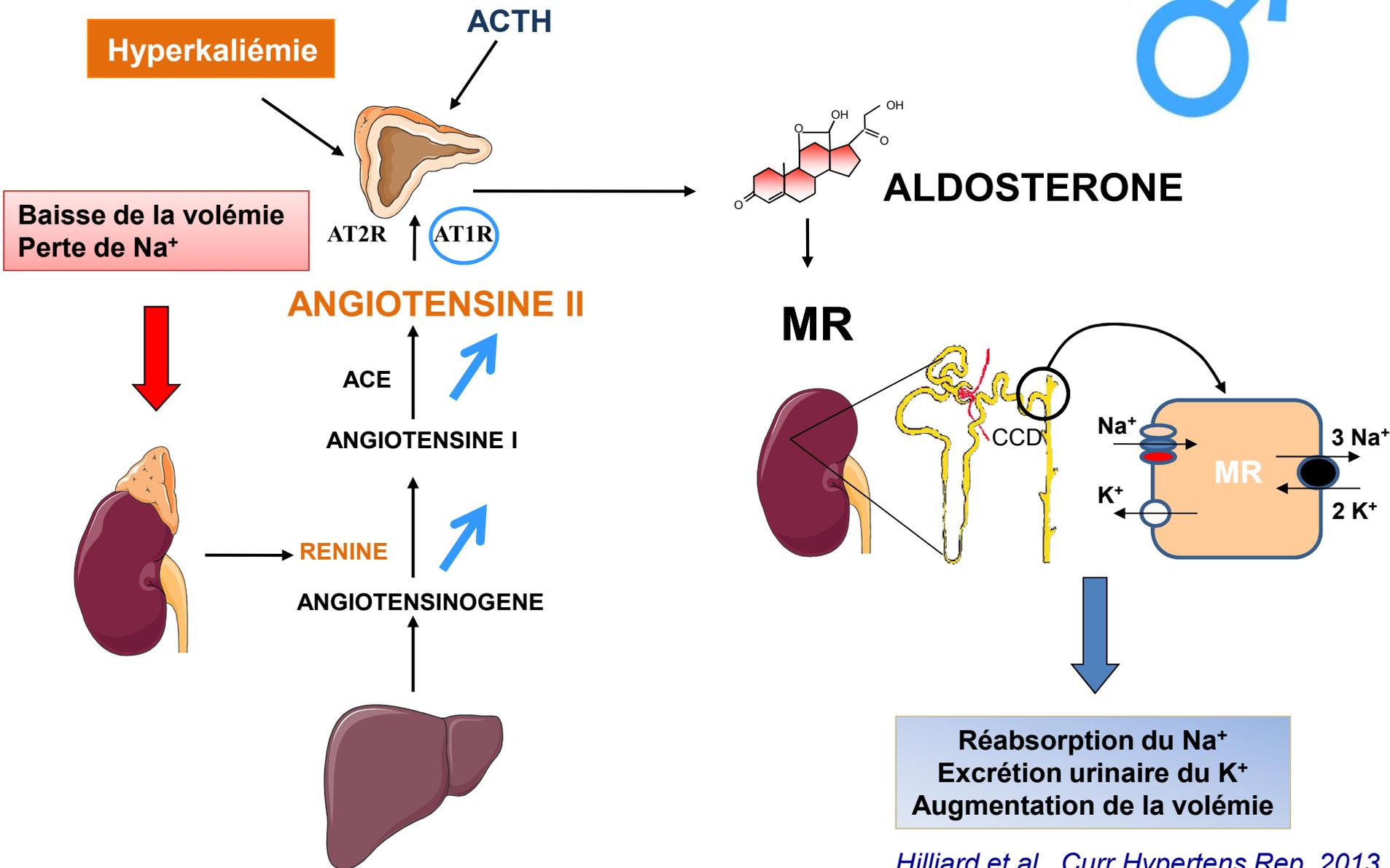
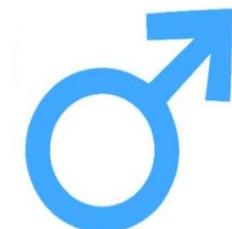


- La prévalence de l'hypertension augmente avec l'âge et la ménopause
 - Phénomène conservé entre les espèces
 - Souris = bon modèle d'étude
- Effet protecteur des estrogènes ou autre mécanisme ?
- Implication du SRAA?

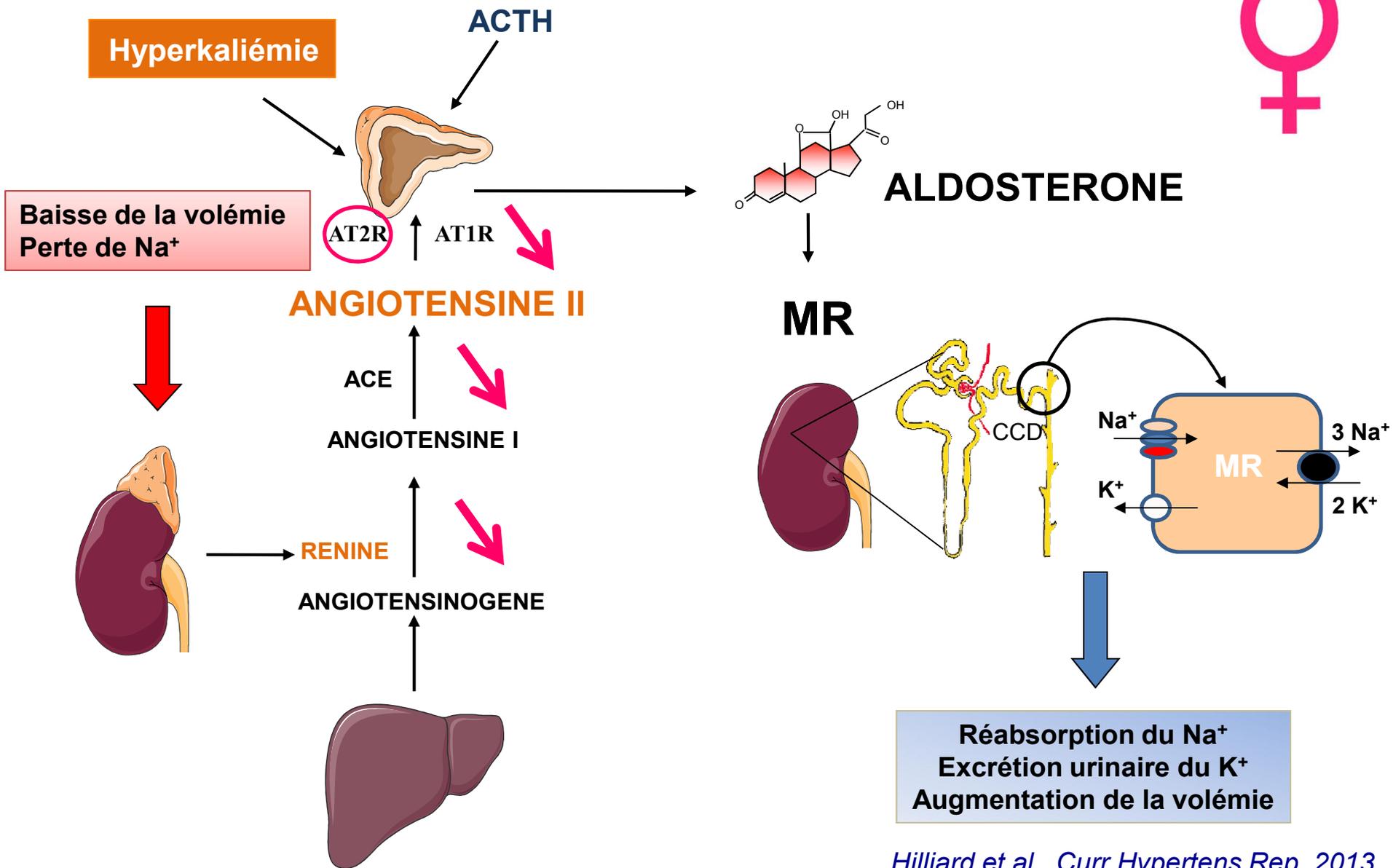
Le système rénine-angiotensine-aldostérone



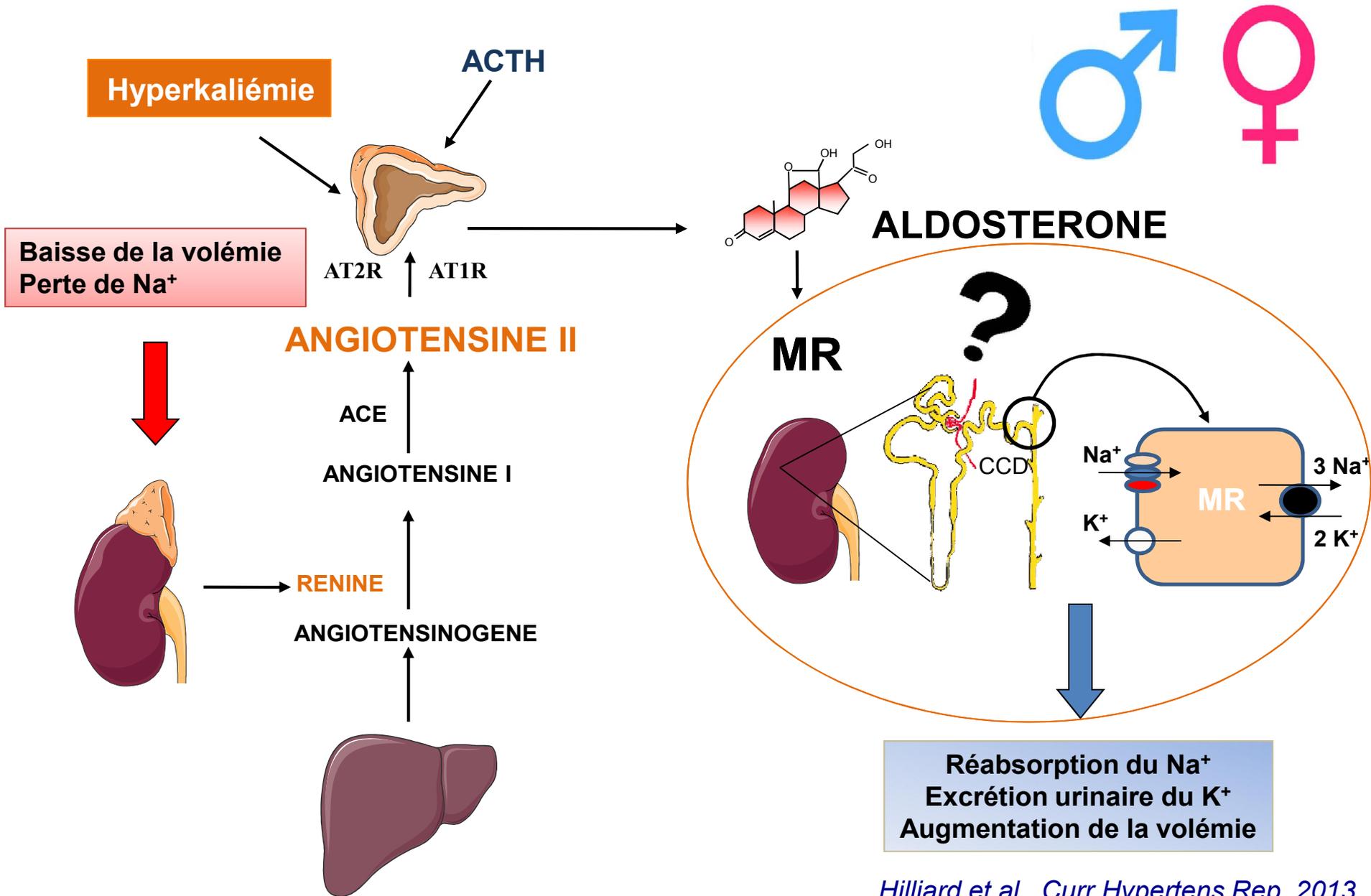
Dimorphisme sexuel connu dans le SRAA



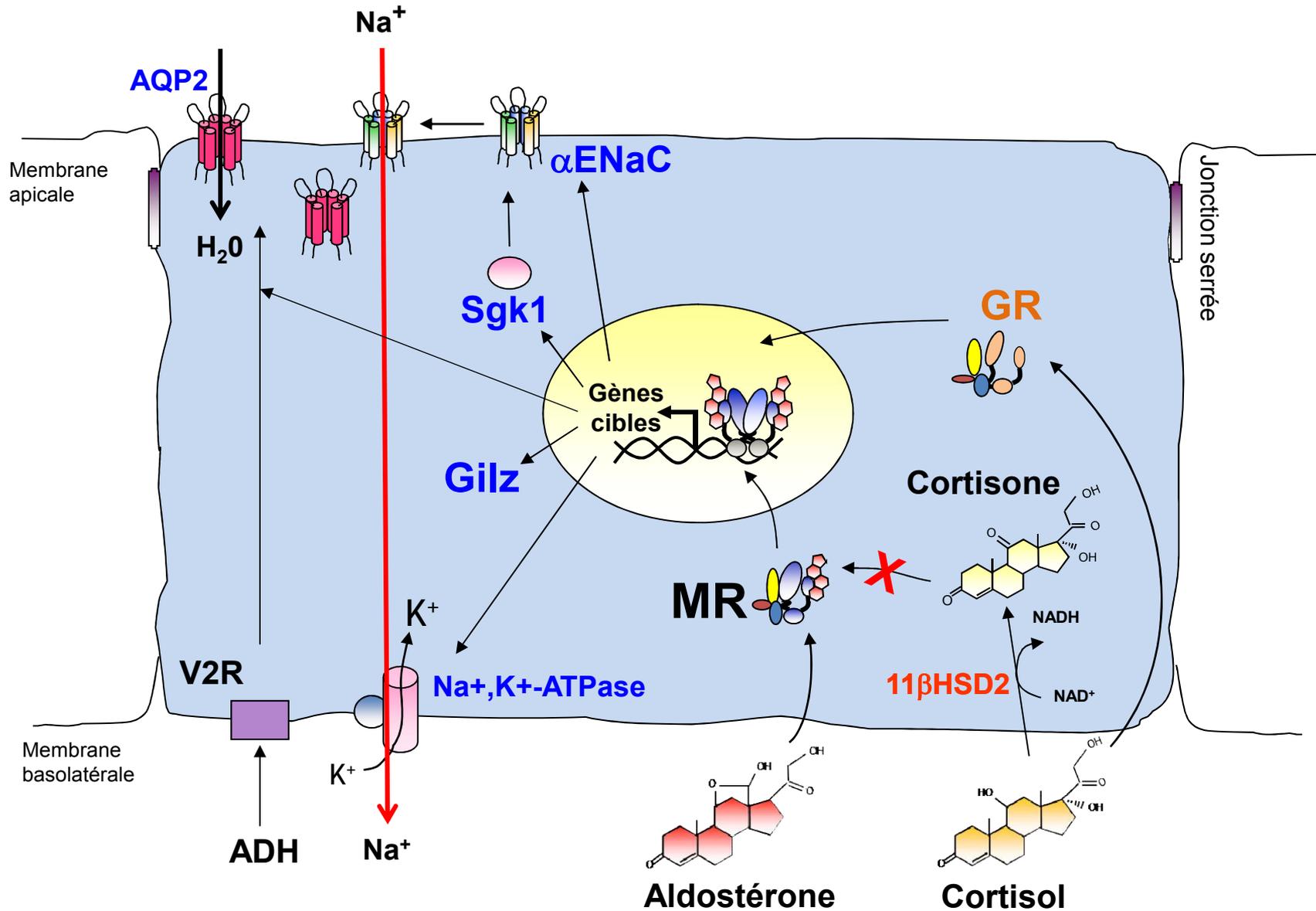
Dimorphisme sexuel connu dans le SRAA



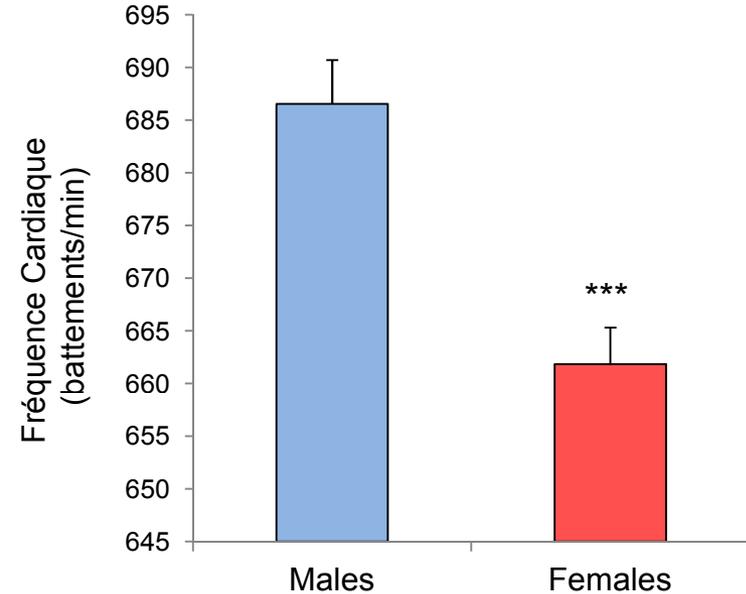
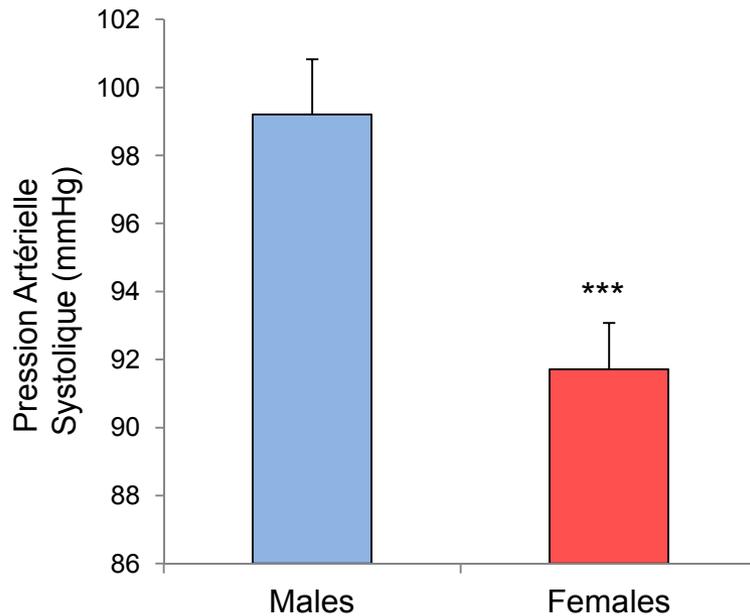
Dimorphisme sexuel au niveau de la signalisation MR ?



Signalisations corticostéroïdes rénales



Paramètres cardio-vasculaires chez la souris

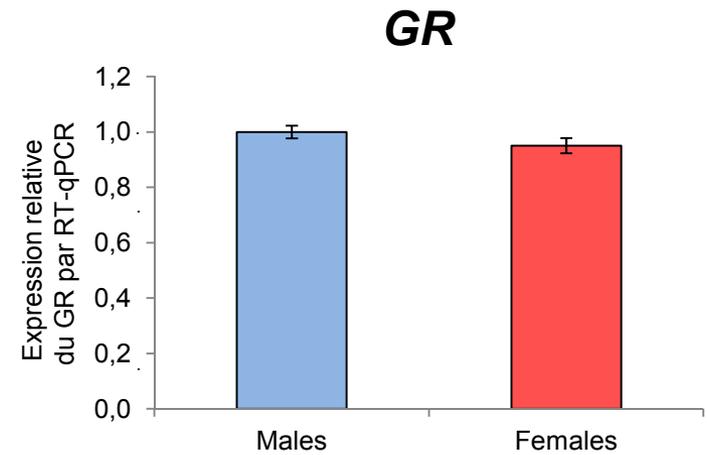
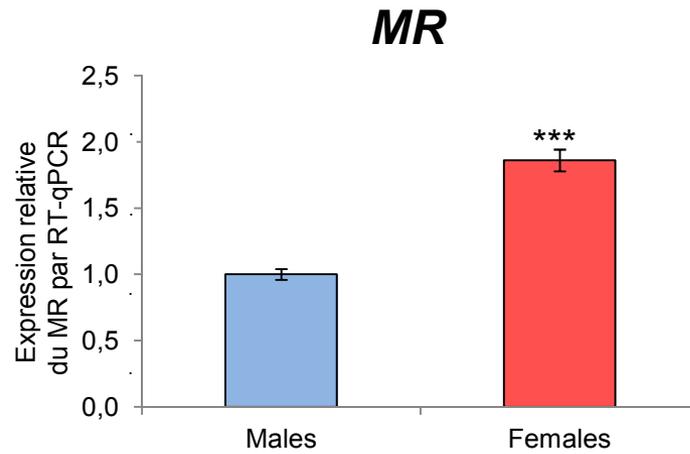
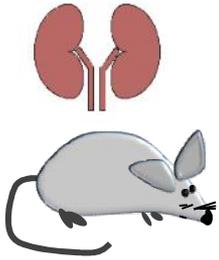


↘ **Diminution significative de la PAs et de la FC chez les femelles**

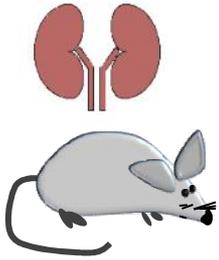
Dimorphisme sexuel physiologique confirmé

Conservé entre plusieurs souches de souris

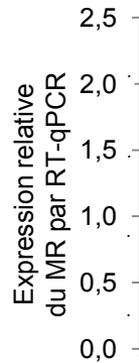
Expression du MR et GR



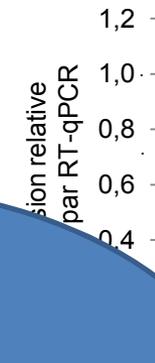
Expression des acteurs de la signalisation MR GR



MR

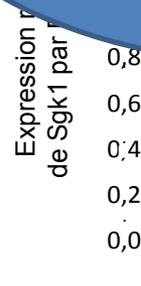
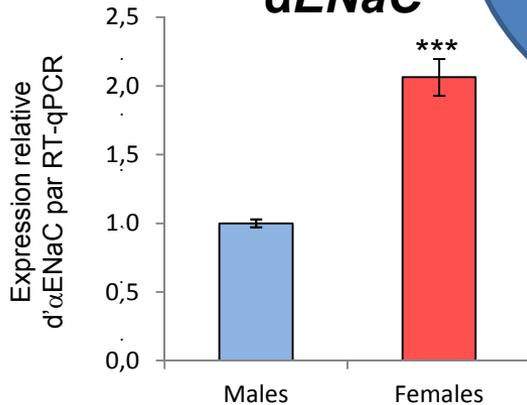


GR

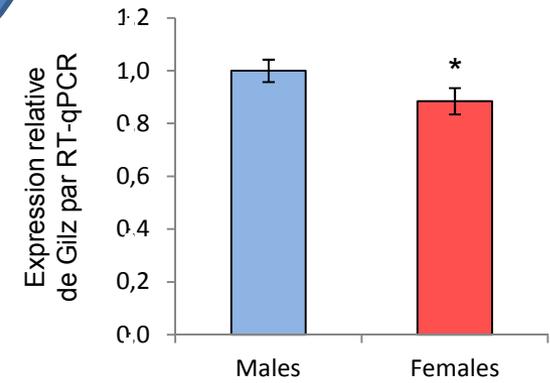


Est-ce spécifique au rein ?

α ENaC



Gilz



Augmentation de l'expression des gènes cibles :
 α ENaC and *Sgk1* chez les femelles/mâles
≠ Diminution d'expression de *Gilz* chez les femelles/mâles

Expression du MR

Tissus non

Tissus

Systeme nerveux central :

Appétit sodé
Mémoire, stress

Systeme cardiovasculaire :

Fibrose cardiaque
Hypertrophie ventriculaire
Arythmies

Tissu adipeux :

Différenciation

Glandes salivaires et sudorales

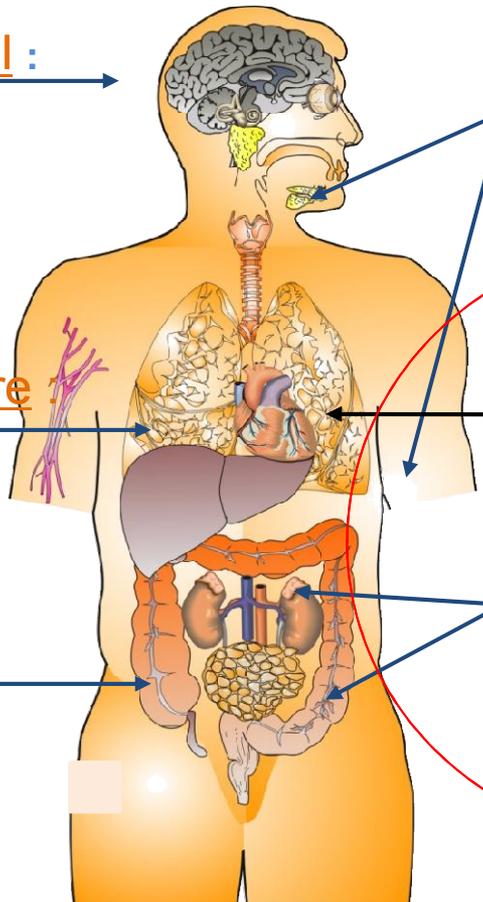
Réabsorption de Na^+
Excrétion de K^+

Poumons :

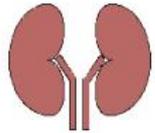
Réabsorption de Na^+
Excrétion de K^+

Rein, Colon :

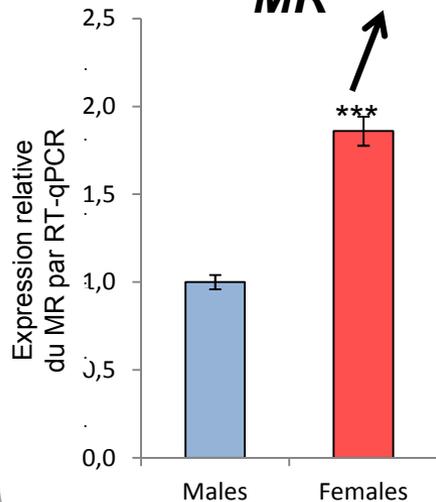
Réabsorption de Na^+
Excrétion de K^+



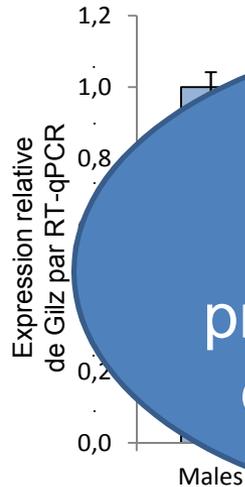
Spécificité tissulaire du dimorphisme sexuel



MR



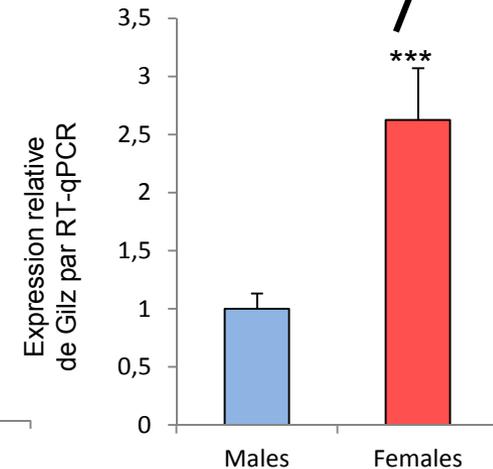
Gilz



MR



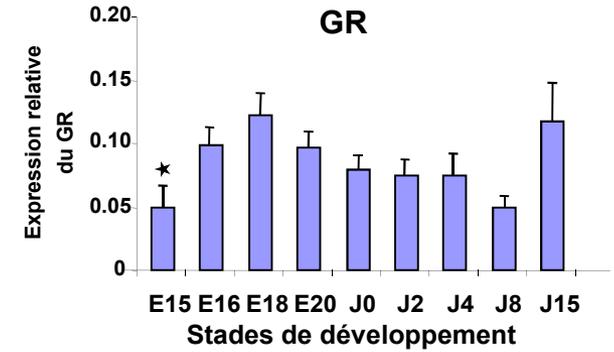
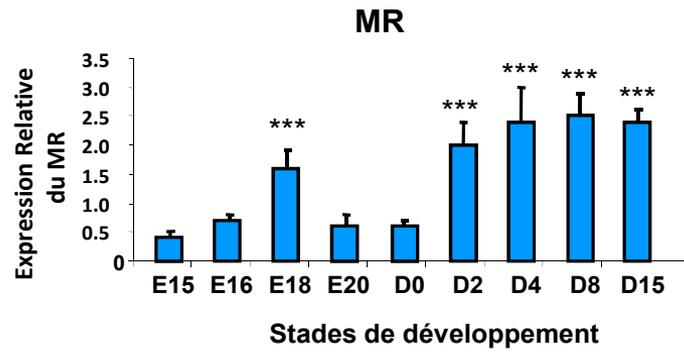
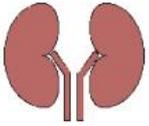
Gilz



Ce dimorphisme sexuel est-il déjà présent au cours du développement ?

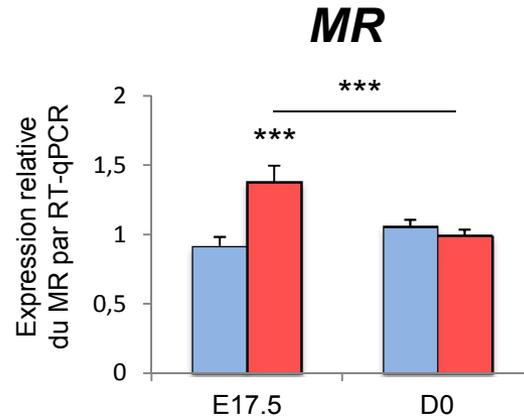
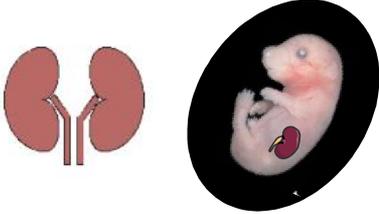
Le dimorphisme sexuel persiste mais les variations d'expression des acteurs des voies de signalisations corticostéroïdes sont **tissu-spécifiques**

Au cours du développement rénal

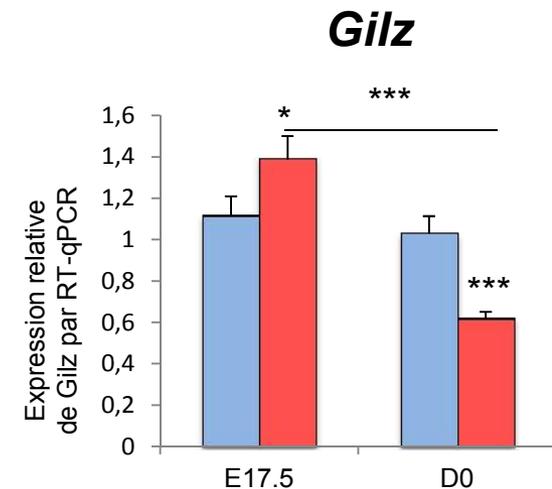
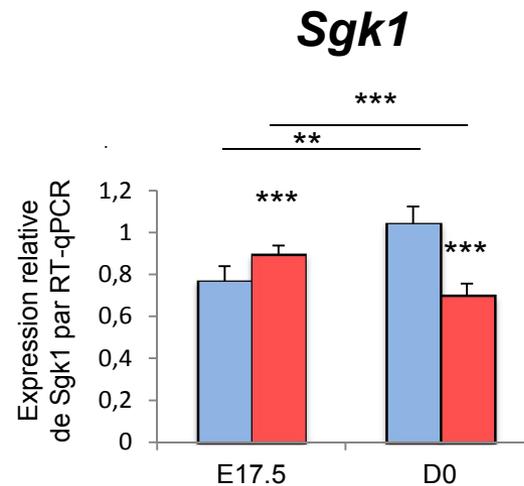
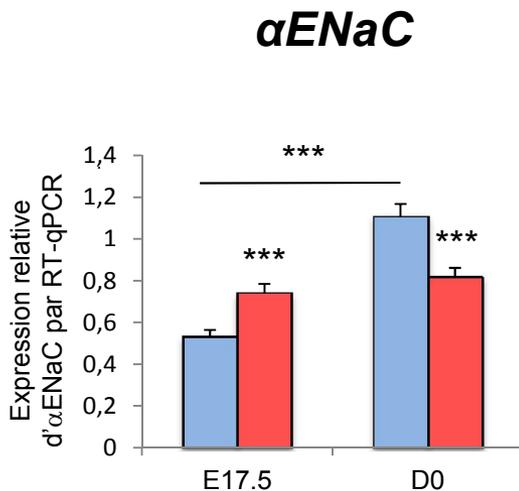
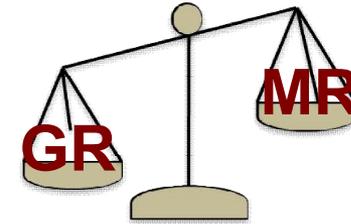


Martinerie et al. Endocrinology 2009

Au cours du développement rénal

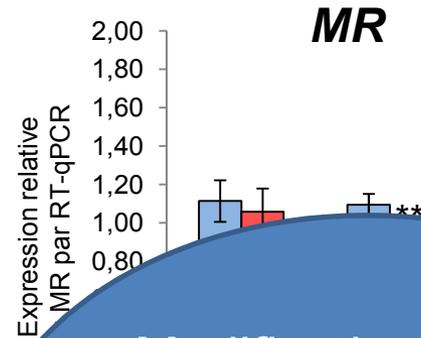
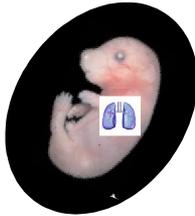


GR pas de dimorphisme



Dimorphisme sexuel précoce de la voie de signalisation minéralocorticoïde

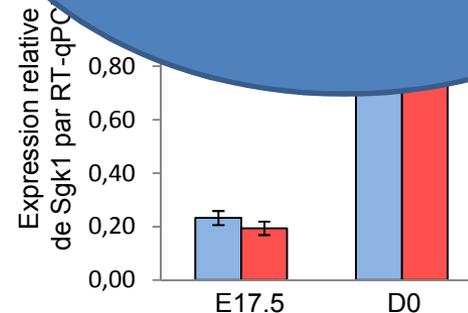
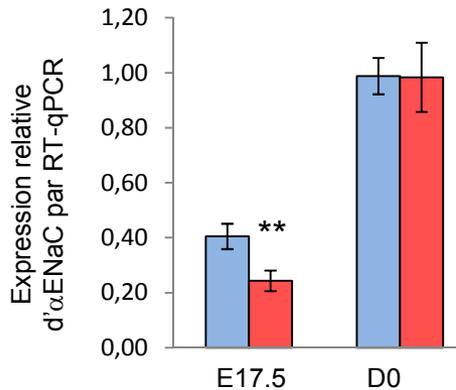
Au cours du développement pulmonaire



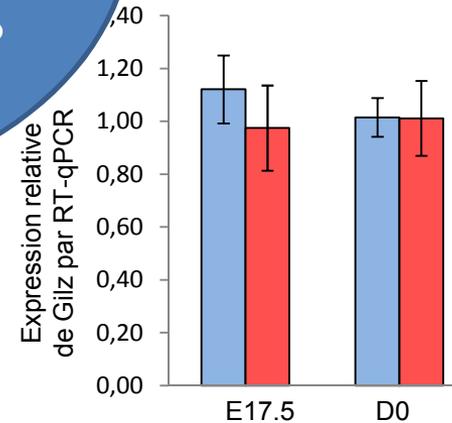
GR pas de dimorphisme

Modifications en lien avec les concentrations hormonales corticostéroïdiennes?

α ENaC



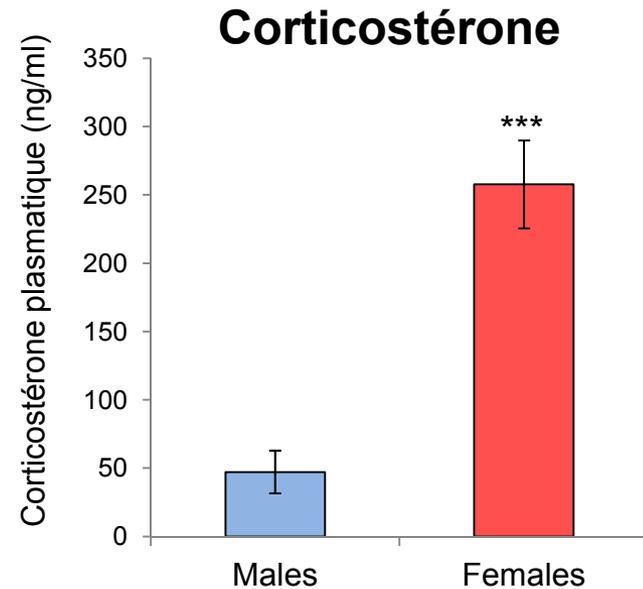
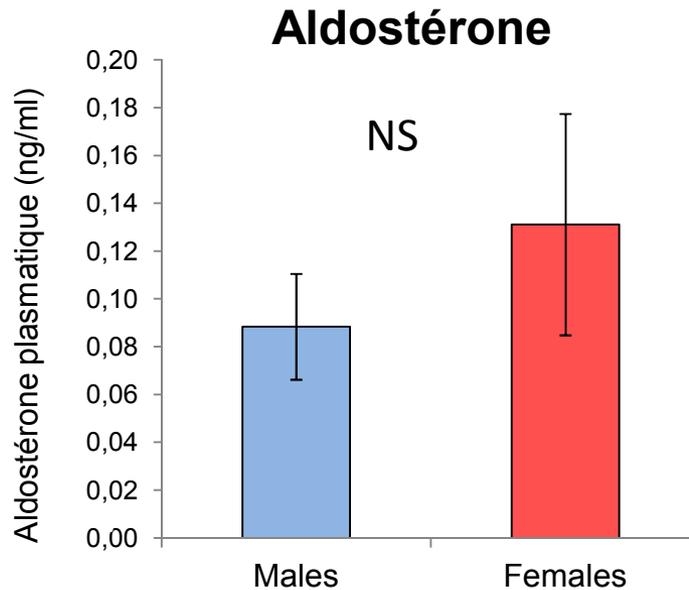
Gilz



Dimorphisme sexuel précoce et tissu-spécifique

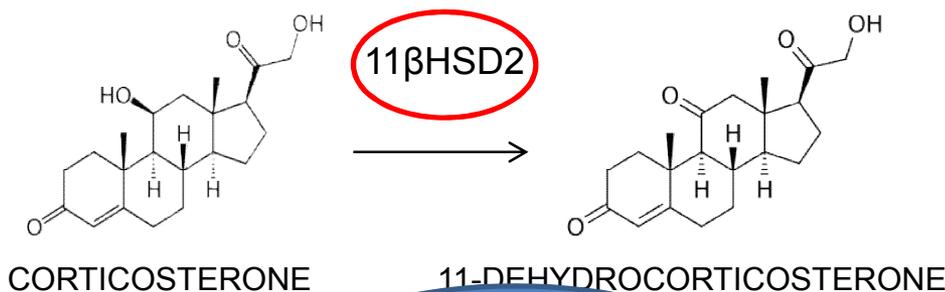
Dimorphisme sexuel des stéroïdes plasmatiques

LC/MS-MS

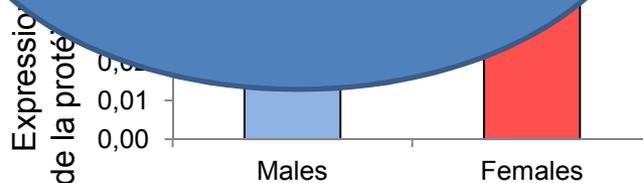
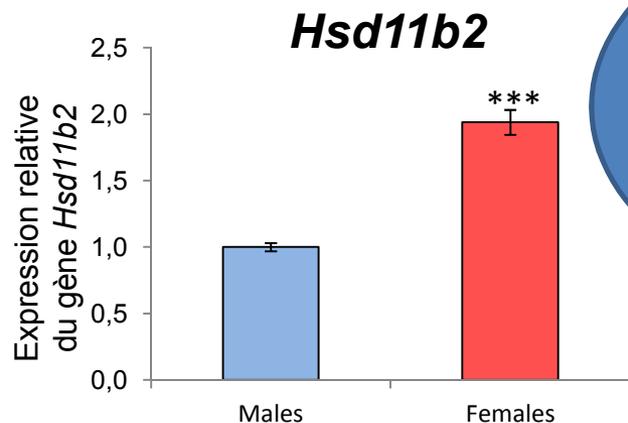


- **Les concentrations d'aldostérone plasmatiques n'expliquent pas l'augmentation de l'expression du MR et de ses gènes cibles.**
- **A l'inverse, les niveaux de corticostérone sont plus élevés chez les femelles.**

Expression rénale de l'enzyme 11 β HSD2



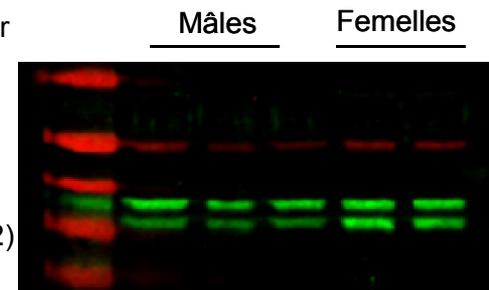
Effet des stéroïdes sexuels ?



Marqueur

55 kDa
(α -tub)

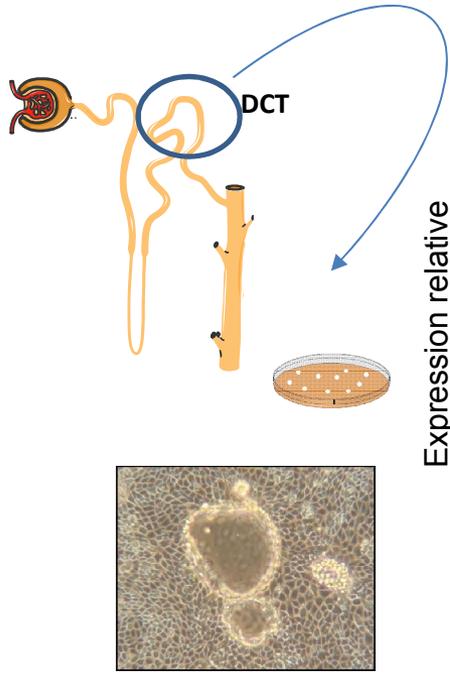
40 kDa
(11 β HSD2)



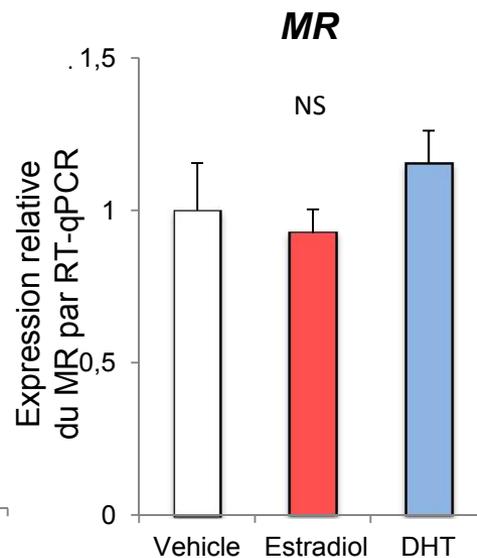
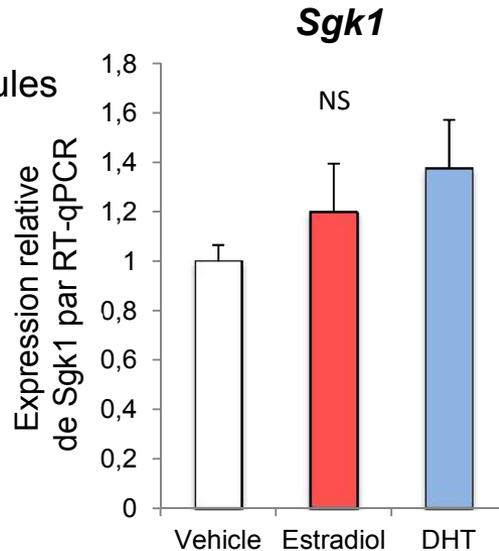
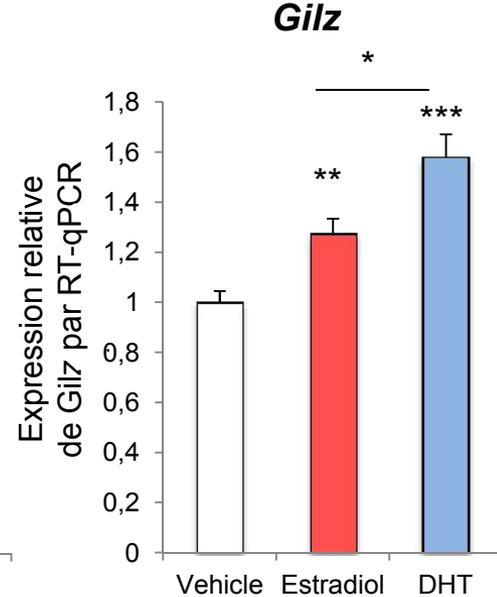
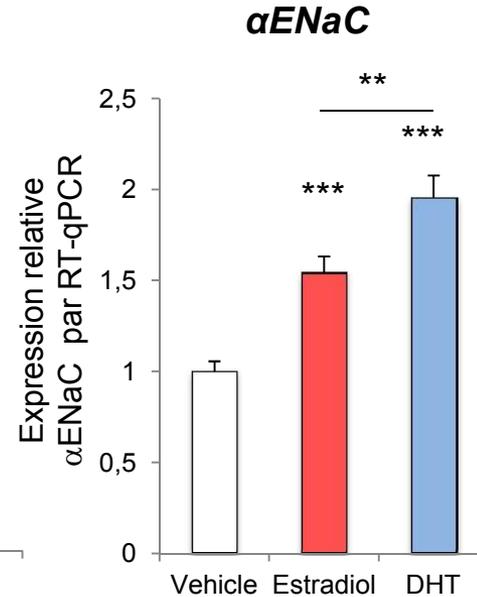
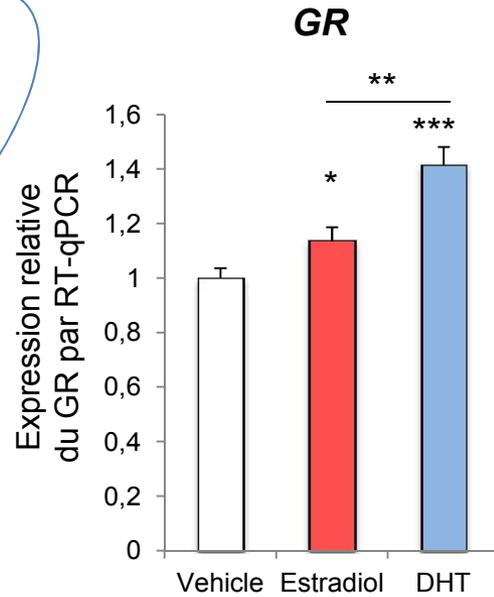
L'augmentation de l'expression des ARNm et de la protéine 11 β HSD2 rénale contre tout ou partie de l'effet d'un excès de corticostérone chez les femelles.



Effets des stéroïdes sexuels *in vitro*



KC3AC1: modèle de cellules tubulaires distales

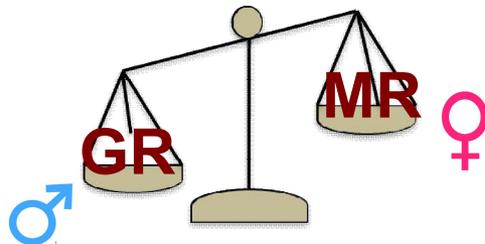


Les hormones sexuelles n'expliquent pas à elles seules le dimorphisme sexuel de la voie MR.

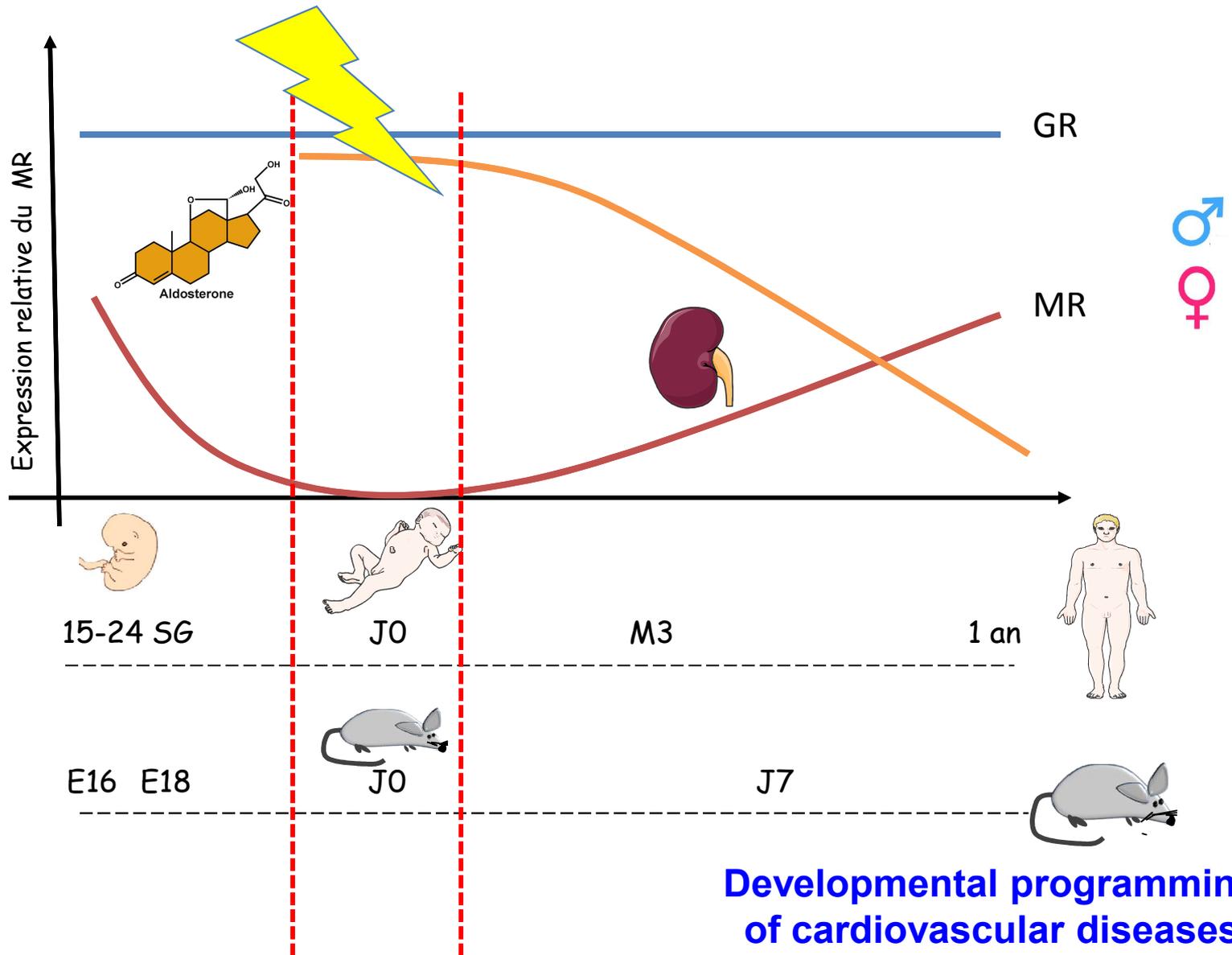
En résumé

- ✓ Mise en évidence d'une **expression sexe-spécifique, tissu-spécifique et précoce au cours du développement** des voies de signalisation corticostéroïdes.
- ✓ Indépendamment des concentrations d'aldostérone
- ✓ Effet direct probable des hormones sexuelles à explorer
- ✓ Effet du déséquilibre de la balance MR / GR ?

Implication en physiopathologie ?

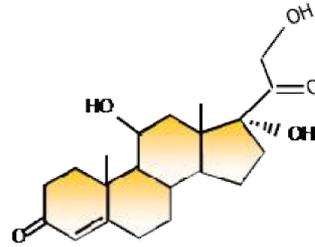


Voie minéralocorticoïde rénale

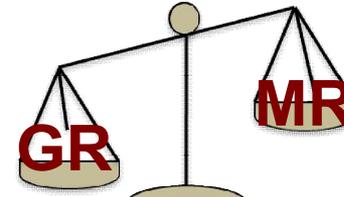
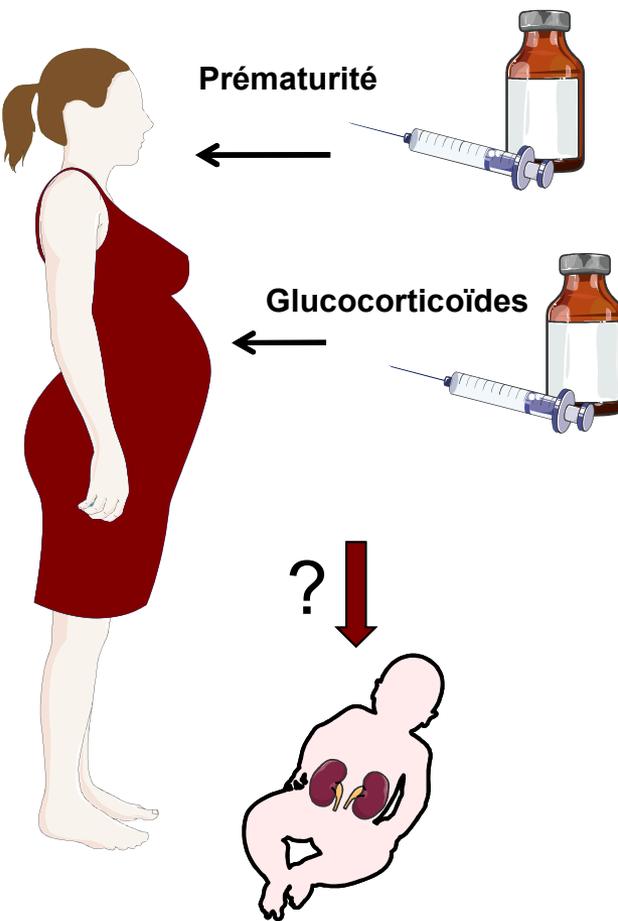


Excès de glucocorticoïde ou prématurité modifient cet équilibre ?

Glucocorticoïdes



Prématurité



Développement
du nouveau-né / RCIU

Adulte : HTA,
Sd métabolique



Benediktsson R et al. Lancet. 1993
Bertram et al., Reproduction, 2002
Wyrwoll CS et al., Hypertension, 2007
Barker et Al. Nature 2006
Bertram et Al., Endocrinology 2001,

Porter et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007
Moritz et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011
De Jong et al. Hypertension 2012
Mathai and Al. Cardiology, 2014
Caitlin et Al. Hypertension, 2007

Modèles expérimentaux de RCIU



- Exposition aux glucocorticoïdes
(Ortiz et al., Hypertension, 2003; McMullen et al., Hypertension, 2005)
- Insuffisance placentaire / ligation des artères utérines
(Alexander et al., Hypertension, 2003; Moritz et al., J Physiol, 2009)
- Restriction protéique / sous nutrition
(Woods et al., Ped Res, 2001)
- Régime maternel hypersalé / hyposodé
(Koleganova et al., Am J Physiol Renal Physiol, 2011)



RCIU



**Hypertension
Mâle ++ / Femelle
(dimorphisme sexuel)**

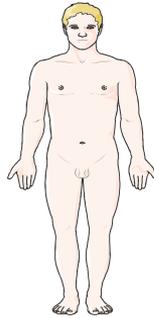
Prématurité ?

Implication physiopathologique chez le prématuré ?

Prématurité



Tubulopathie avec
perte de sel



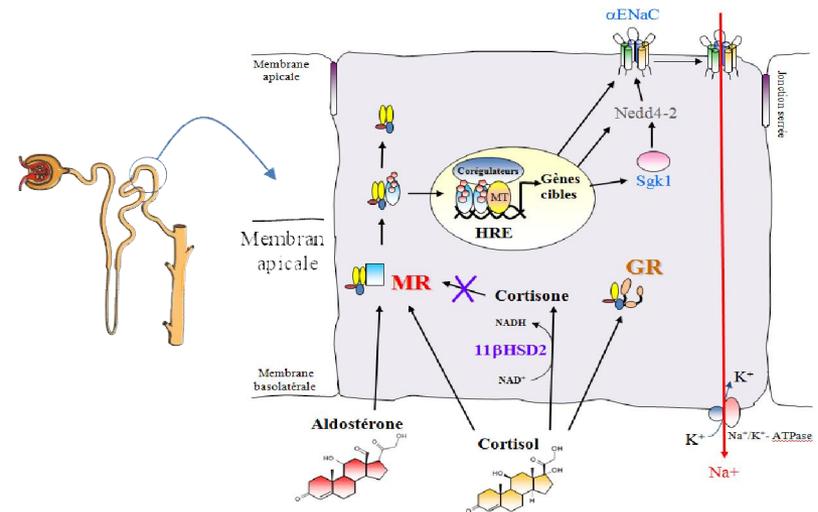
HTA

- Enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée
- 10% des naissances
- 13 million d'enfants prématurés / an
- **Problème de santé publique**

Sullivan MC et al. Child Care Health Dev, 2018

Hypothèse :

La prématurité altère durablement
l'expression des voies de signalisation
corticostéroïdes rénales
Rôle du dimorphisme sexuel ?

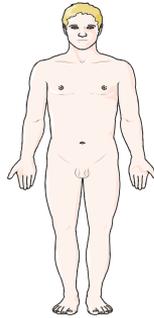


Implication physiopathologique chez le prématuré ?

Prématurité



Tubulopathie avec
perte de sel

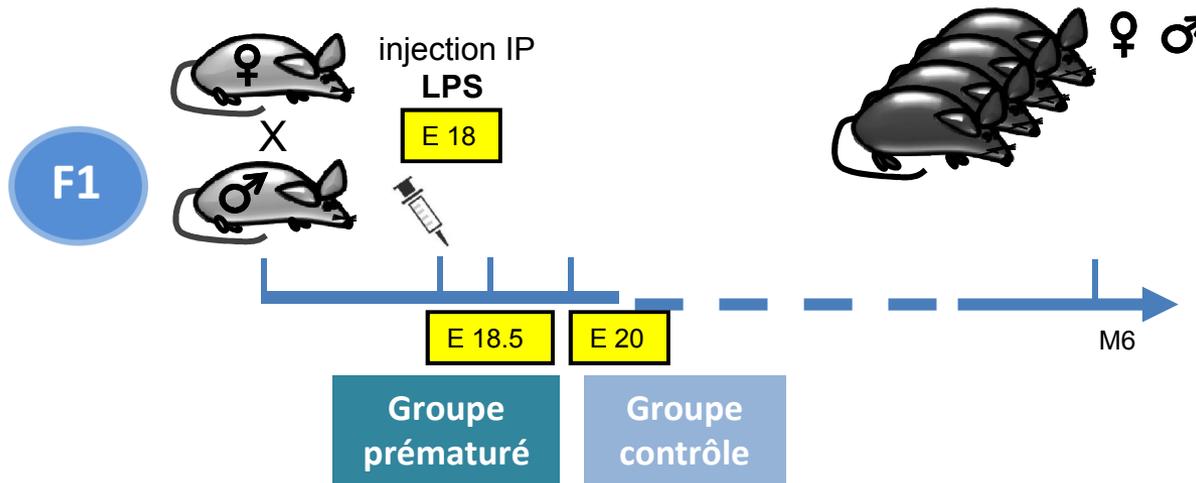


HTA

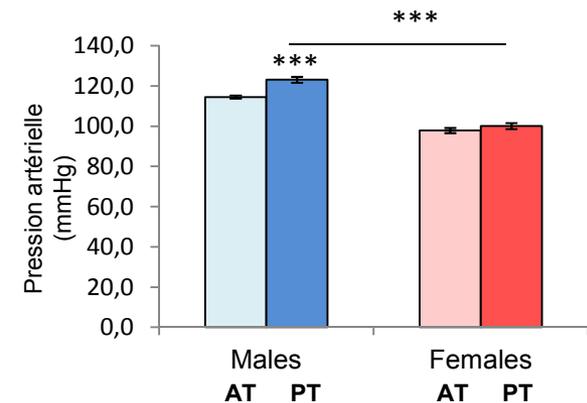
- Enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée
- 10% des naissances
- 13 million d'enfants prématurés / an
- **Problème de santé publique**

Sullivan MC et al. Child Care Health Dev, 2018

Méthodes



Laurence
Dumeige

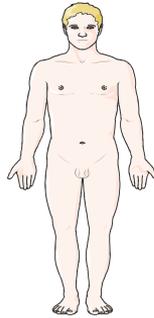


Implication physiopathologique chez le prématuré ?

Prématurité



Tubulopathie avec
perte de sel

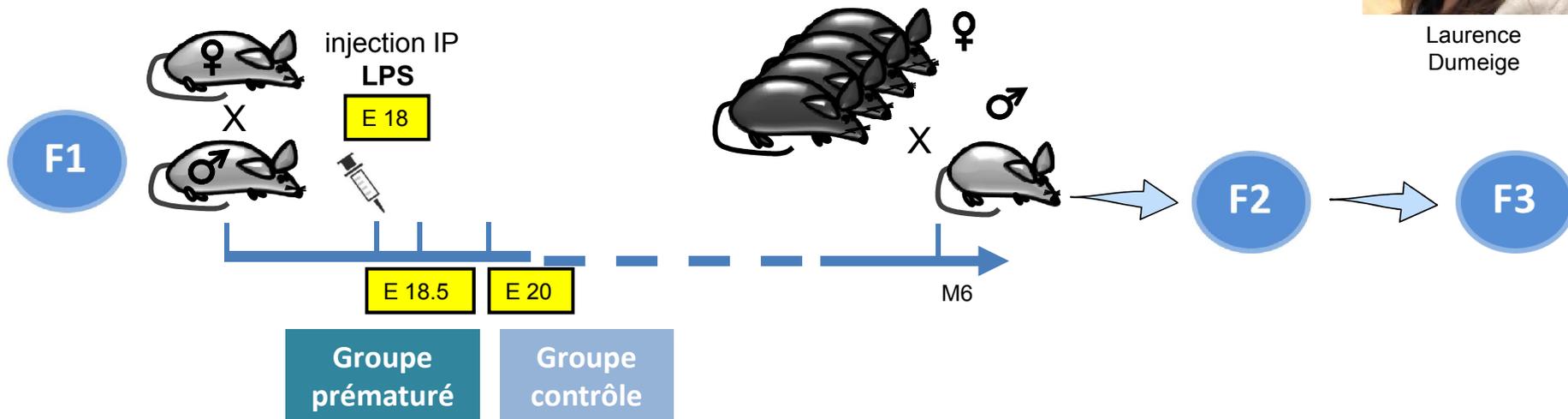


HTA

- Enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée
- 10% des naissances
- 13 million d'enfants prématurés / an
- **Problème de santé publique**

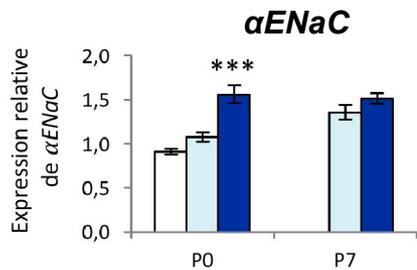
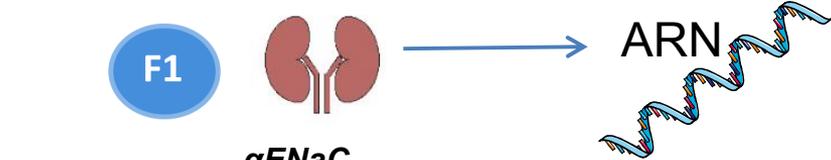
Sullivan MC et al. Child Care Health Dev, 2018

Méthodes

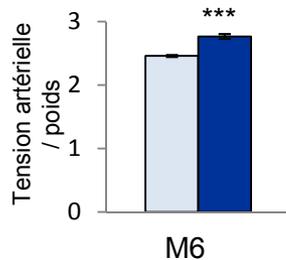
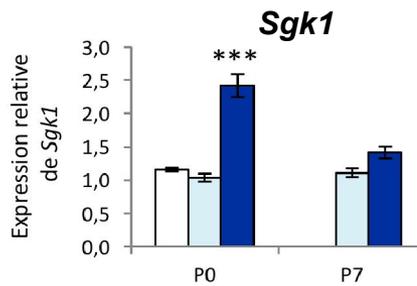


Laurence
Dumeige

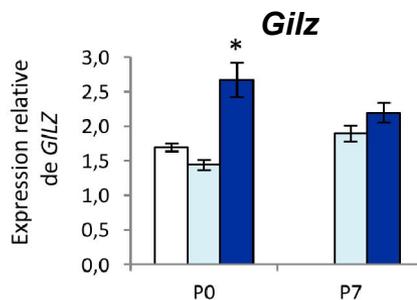
Impact de la prématurité sur l'expression des gènes cibles



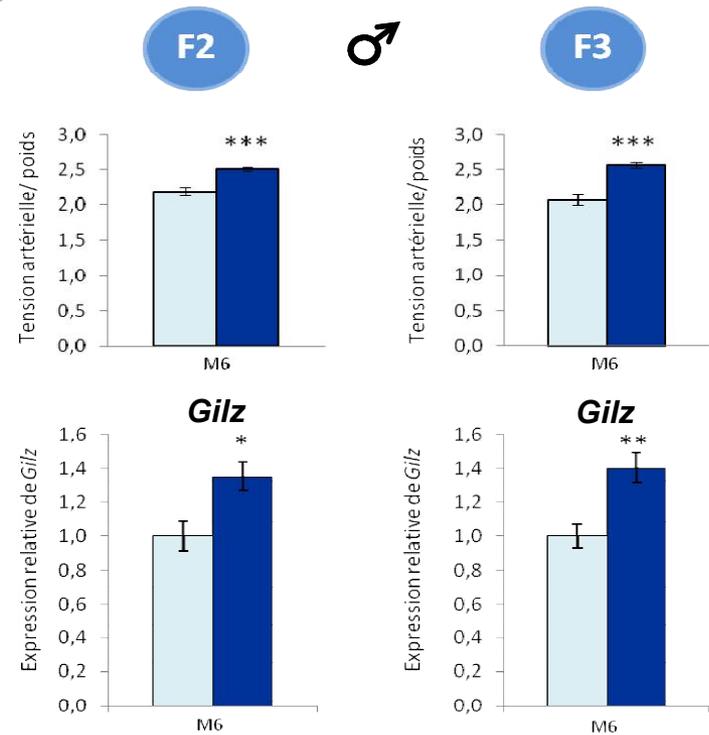
Activation très forte des gènes cibles des voies de signalisation corticostéroïdes à la naissance



Hypertension à l'âge adulte



□ Fœtus E18,5 □ Groupe contrôle ■ Groupe prématuré



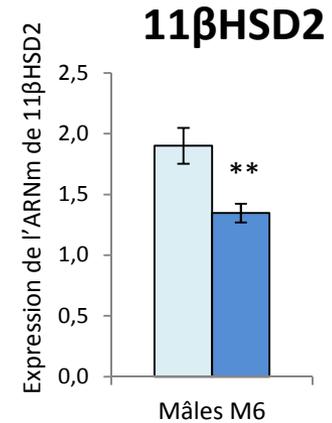
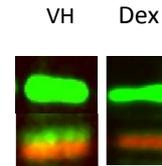
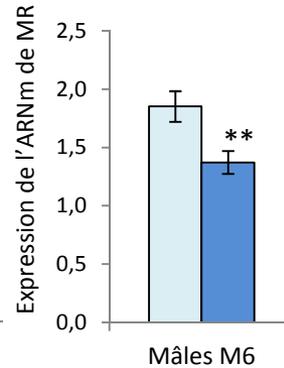
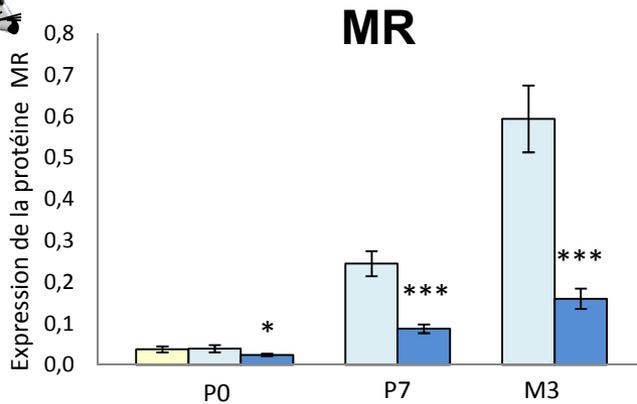
Anomalies de régulation de la pression artérielle à la F2 et la F3. Augmentation de l'expression rénale de *Gilz*

Mécanismes sous jacents ?

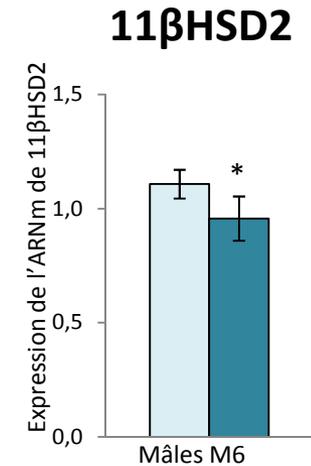
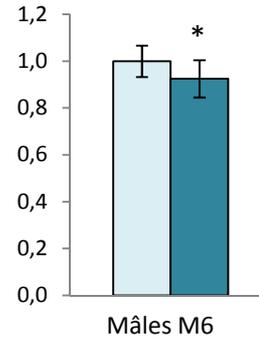
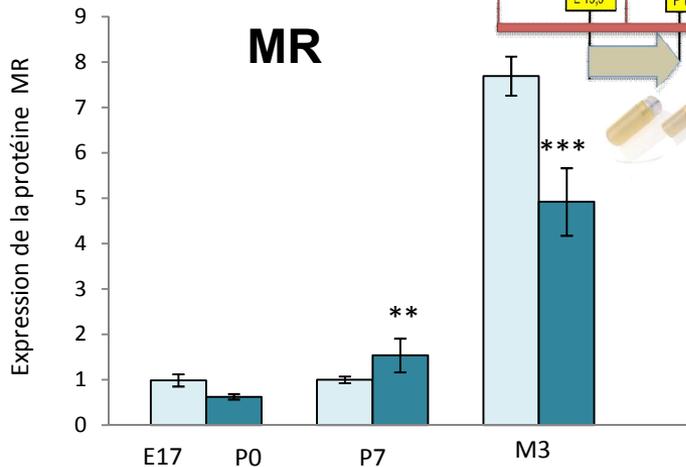
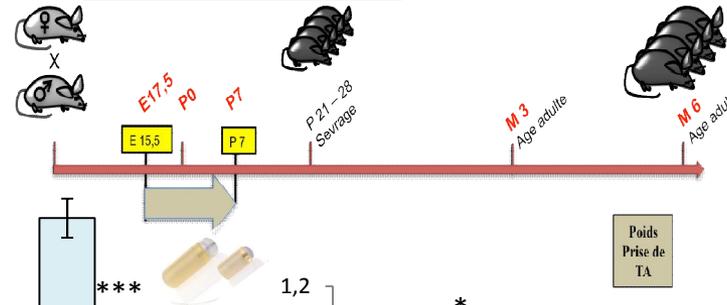
- ⇒ Hormones ?
- ⇒ MR / GR ?
- ⇒ Méthylation de l'ADN ?



Expression du MR et de la 11 β HSD2



Modèle murin de retard de croissance



Diminution de l'expression de la protéine MR des stades précoces au stade adulte \neq GR
 Diminution de l'expression de la 11 β HSD2 => **activation de la voie glucocorticoïde**

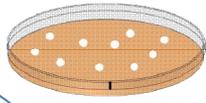
Conclusion and Perspectives

- ✓ Mise en évidence d'une **expression sexe-spécifique, tissu-spécifique et précoce au cours du développement** des voies de signalisation corticostéroïdes.
- ✓ Effet du déséquilibre de la balance MR / GR ++
- ✓ Autres mécanismes de régulation impliqués dans le dimorphisme sexuel à élucider ? Interaction avec ER et AR ?

Implication en physiopathologie



Autre modèle d'étude ?



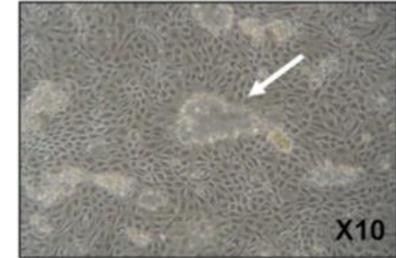
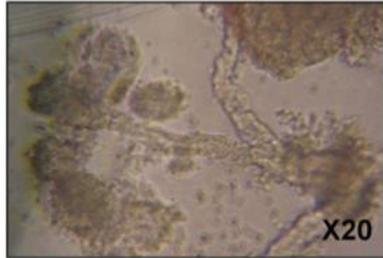
Culture organotypique de reins de nouveau-né (D0) mâles et femelles

Day of culture

0

1

7



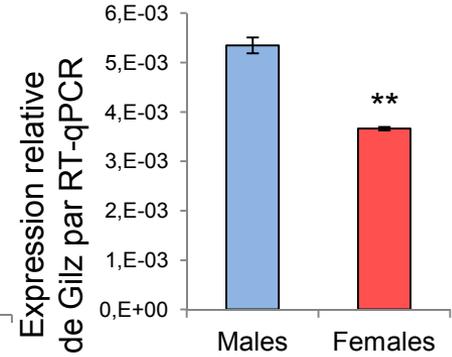
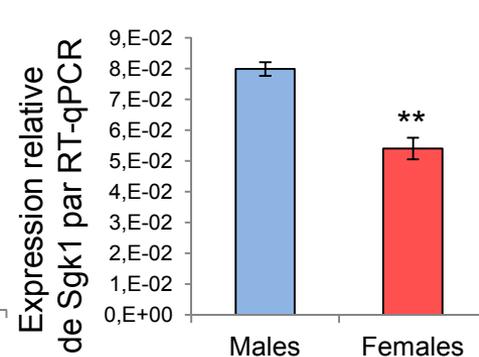
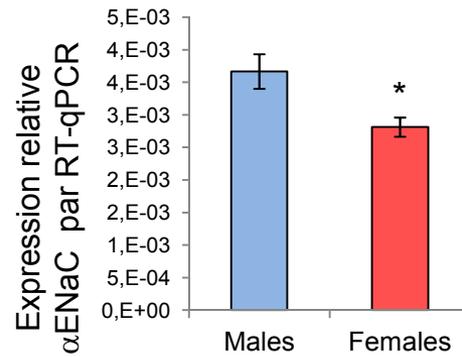
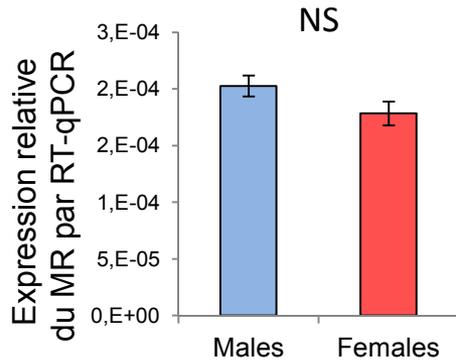
Martinerie et al. Plos One, 2012

MR

α ENaC

Sgk1

Gilz



Remerciements

UMR-S 1185



L. Dumeige
M. Lombès
M. Nehlich
S. Viengchareun
E. Pussard
Q.Y Xue
S. Travers
P.Boileau

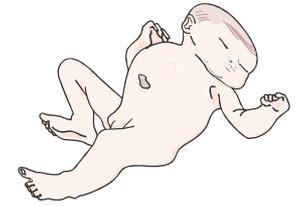
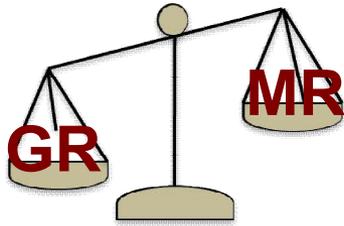


UMR-S 1148

C. Journé



Merci de votre attention

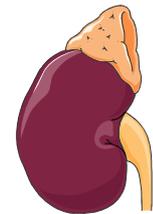


11 Décembre 2018

Dimorphisme sexuel de la signalisation
corticostéroïde au cours du développement rénal :
conséquences à long terme sur la PA

Laetitia Martinerie, Simon Travers, Laurence Dumeige, Eric Pussard,
Pascal Boileau, Say Viengchareun, Marc Lombès

Endocrinologie pédiatrique Hôpital Robert Debré
INSERM U1185 Le Kremlin Bicêtre



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE
SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

Instituts
thématiques



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

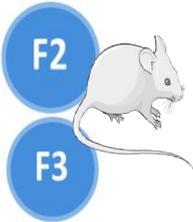
Conclusion



Valid murine model of preterm birth

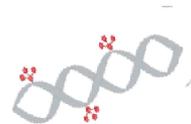


Alteration of corticosteroid pathways during the perinatal period but not in adulthood in the F1



Transgenerational inheritance of blood pressure dysregulation F3

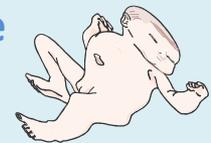
Increased Gilz expression and hypomethylation of Gilz promoter

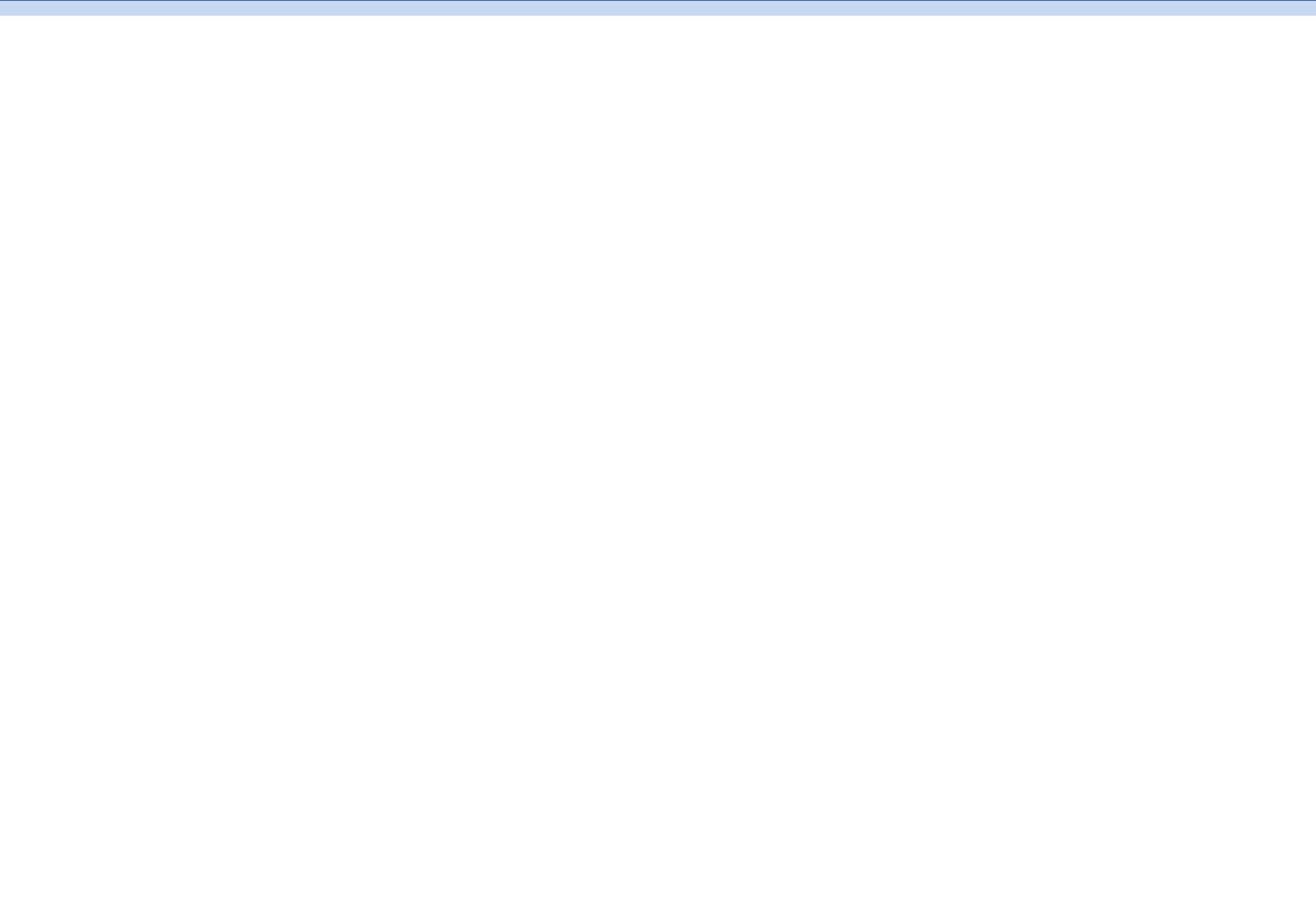


Developmental programming of cardiovascular diseases

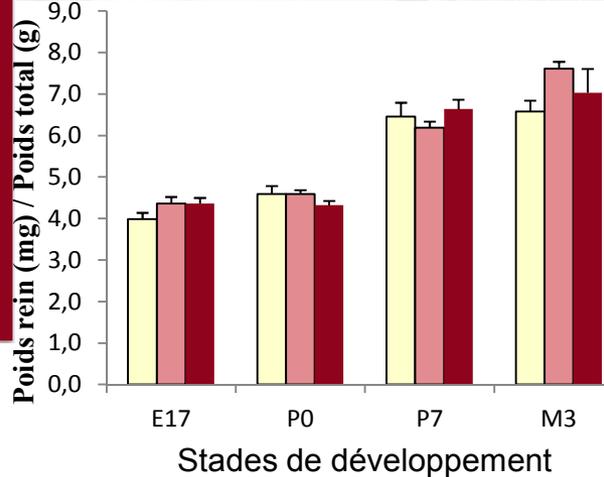
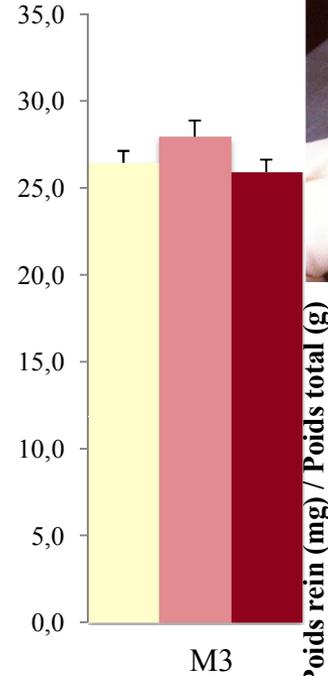
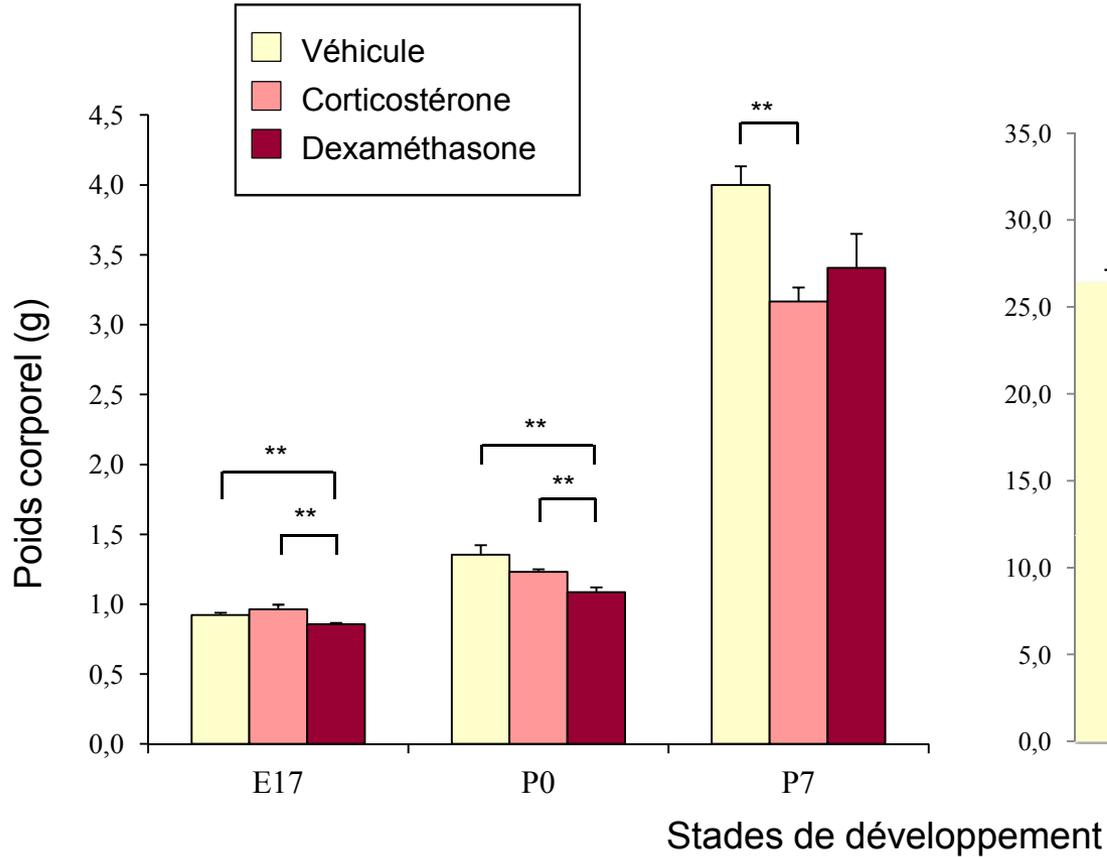


Management of premature infants





Paramètres cliniques RCIU



RCIU dès E17 dans le groupe dexaméthasone

RCIU post natal sous corticostérone => passage dans le lait maternel?

Rattrapage pour les deux groupes avant M3

Modifications morphologiques rénales induites par le RCIU



TABLE 1. Effects of perinatal maternal environment on GFR and glomerular morphometry in the rat.

Experimental model	Age at evaluation	GFR	Glomerular morphometry ^a
Partial ligation of uterine artery	2 wk	Decreased	NN diminished, glomerular hypertrophy
Maternal diet restriction by 50% during pregnancy	3 mo	Not evaluated	NN diminished, glomerular hypertrophy
Dexamethasone (0.1 mg/kg/day) throughout pregnancy	2 mo	Decreased	NN diminished, altered glomerular morphology
Low-protein diet throughout pregnancy	4 mo	Decreased	NN diminished, glomerular morphology not evaluated
Dexamethasone (0.2 mg/kg/day) at Days 15 and 16 of pregnancy	2 mo	Unchanged	NN diminished, unchanged glomerular morphometry
Multideficient diet throughout pregnancy	3 mo	Augmented	NN diminished, glomerular hypertrophy
Low-protein diet throughout pregnancy	5 mo	Unchanged	NN diminished, glomerular hypertrophy
Dexamethasone (0.2 mg/kg/day) at Days 15 and 16 of pregnancy	8 mo	Unchanged	NN diminished, segmental glomerulosclerosis
Low-protein diet throughout pregnancy or from Day 11 of pregnancy	5.5 mo	Diminished	NN diminished, unchanged glomerular morphology
Low-protein diet throughout pregnancy	5 mo	Unchanged	NN unchanged, unchanged glomerular morphology

^a NN, number of nephrons.

(Paixao and Alexander, *Biology of Reproduction*, 2013)

La plupart des modèles expérimentaux de RCIU



nombre de néphrons



hypertrophie glomérulaire



altération du DFG

Importance du timing de l'exposition