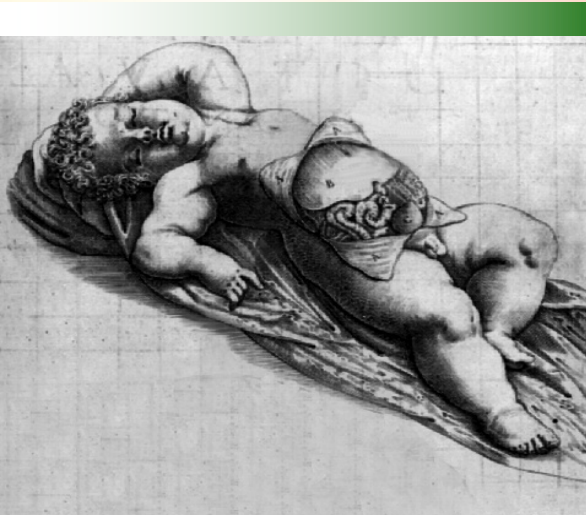


Capacité intracrine du poumon et devenir prometteur pour les grands prématurés avec bronchodysplasie pulmonaire.

15^e AFMP, Beyrouth, 2019

Dr Yves Tremblay PhD
Professeur Titulaire
Développement pulmonaire
Dépt Ob/Gyn & Reprod
Université Laval

Président Ass Int
Interdisciplinaire sur la
Chaîne des Médicaments
(AIICM)



Yves.tremblay@crchul.ulaval.ca



Déclaration de liens d'intérêts

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des 3 dernières années,
une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre
Avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé**

- Liens d'intérêt : **AUCUN**
- Liens d'intérêt en relation avec la présentation : **AUCUN**

Bronchodyplasie pulmonaire

Naissance pré-terme; grand prématuré; naissance avant 30^e semaine.

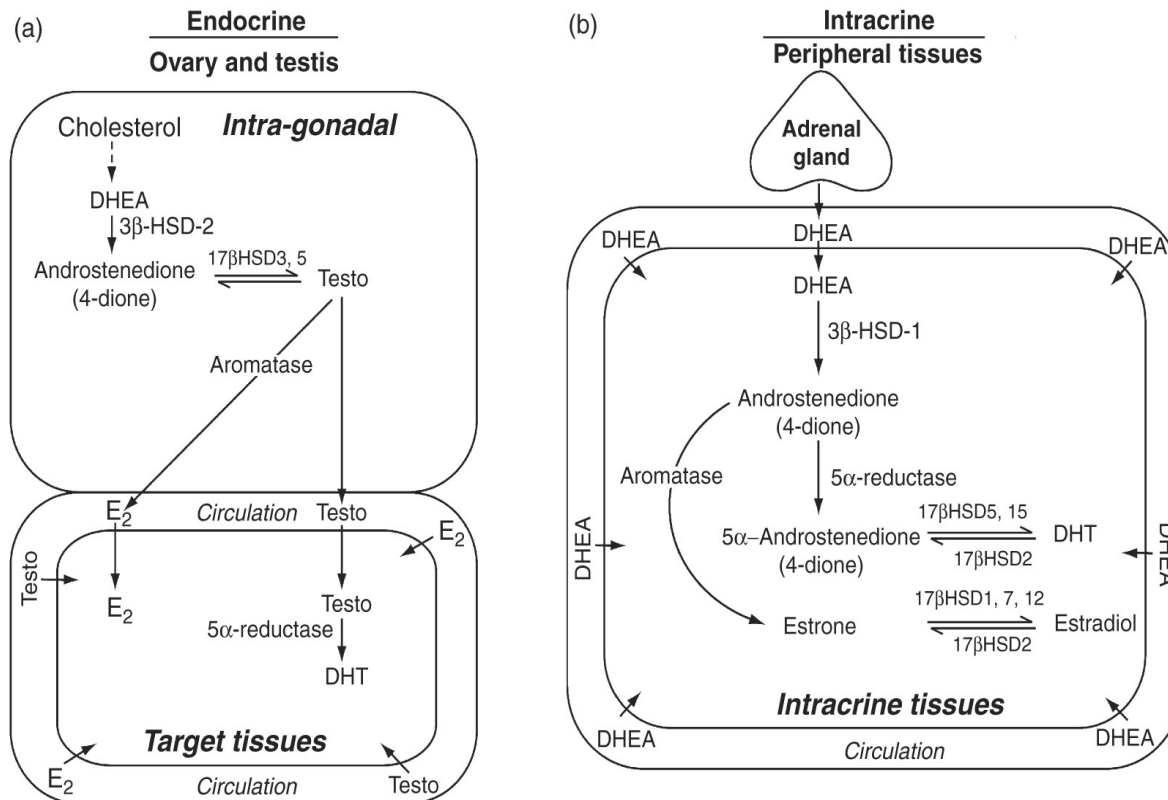
- Insuffisance respiratoire; divers protocoles notamment**
 - surfactant exogène (RDS)**
 - divers protocoles d'assistance respiratoire**
 - O₂ , inhalation de NO**
- Caractéristique pulmonaire: simplification alvéolaire et arrêt de la complexification alvéolaire in vitro.**

SYNTHÈSE DES STÉROÏDES SEXUELS

2 voies endocrine et intracrine

STÉROÏDES SEXUELS SEULEMENT

Pathways of sex steroid biosynthesis

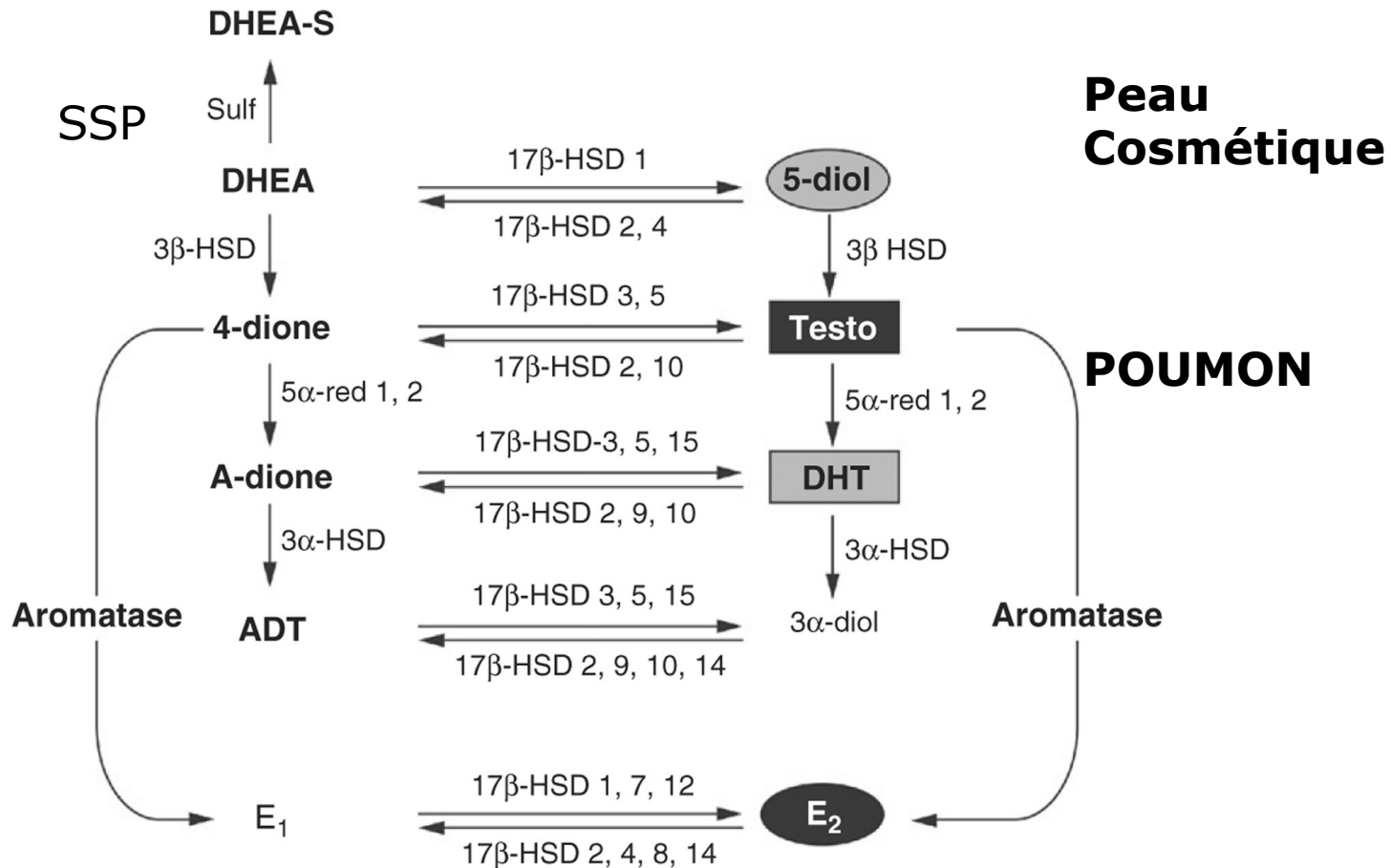


ENDOCRINE: Androgènes et estrogènes produits par les gonades ont des actions reliés à la fertilité et en plus chez l'homme reliés aux caractéristiques sexuels secondaires

INTRACRINE: SX/PLACENTA produisent des stéroïdes précurseurs INACTIFS qui requièrent une transformation enzymatique dans le tissu périphérique.....DHT/Testo/Estrogènes

ENZYMOLOGIE INTRACRINE

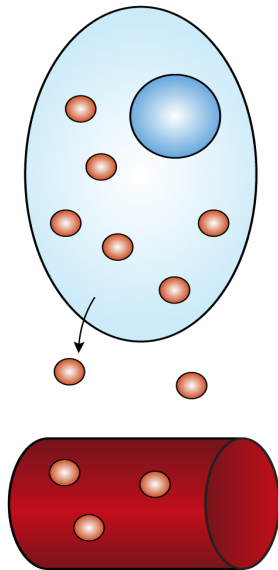
sein, prostate:



INTRACRINOLOGIE

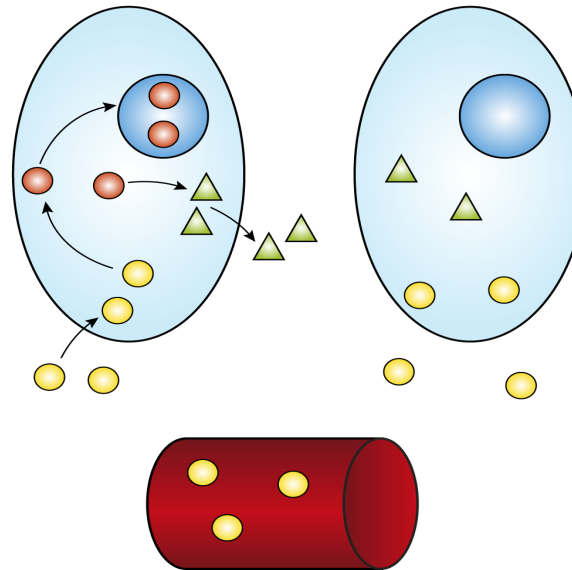
Endocrine

Endocrine: production de stéroïdes sexuels par les gonades et sécrétion en circulation pour une action telle quelle



Intracrine

Inactivés avant sécrétion



- Sex steroid precursor
- Sex steroid
- ▲ Inactive sex steroid metabolite

Exemple type du traitement du cancer de la prostate (1988)

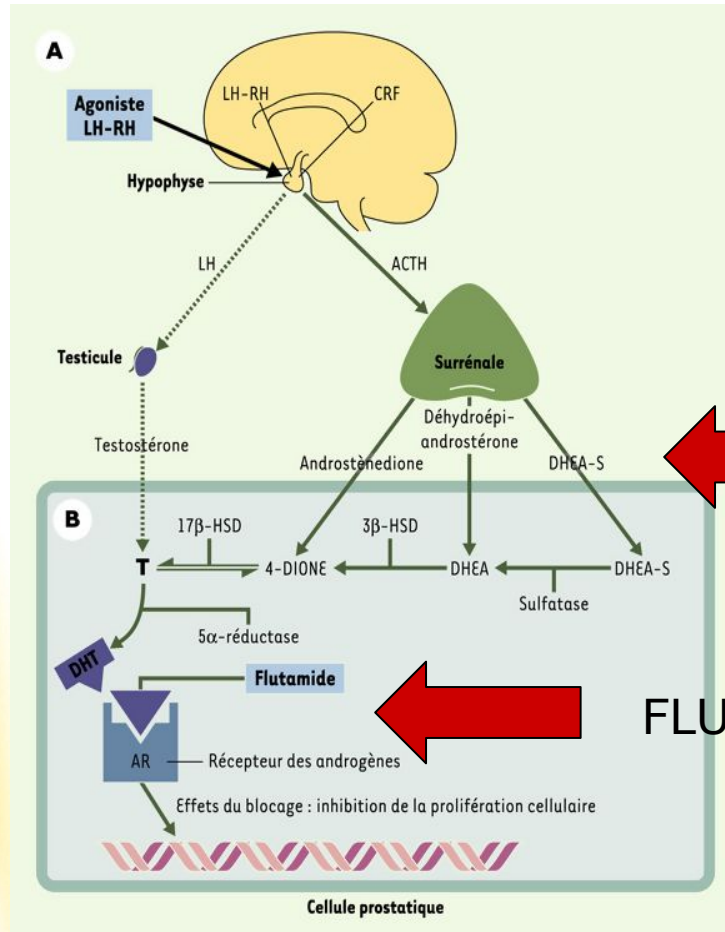


Schéma de l'effet du blocage androgénique combiné avec un agoniste de la LHRH et un antiandrogène pur (flu) sur la croissance du cancer prostatique (cellule épithéliale)

stéroïdes sexuels précurseurs SSP

FLUTAMIDE CIBLE

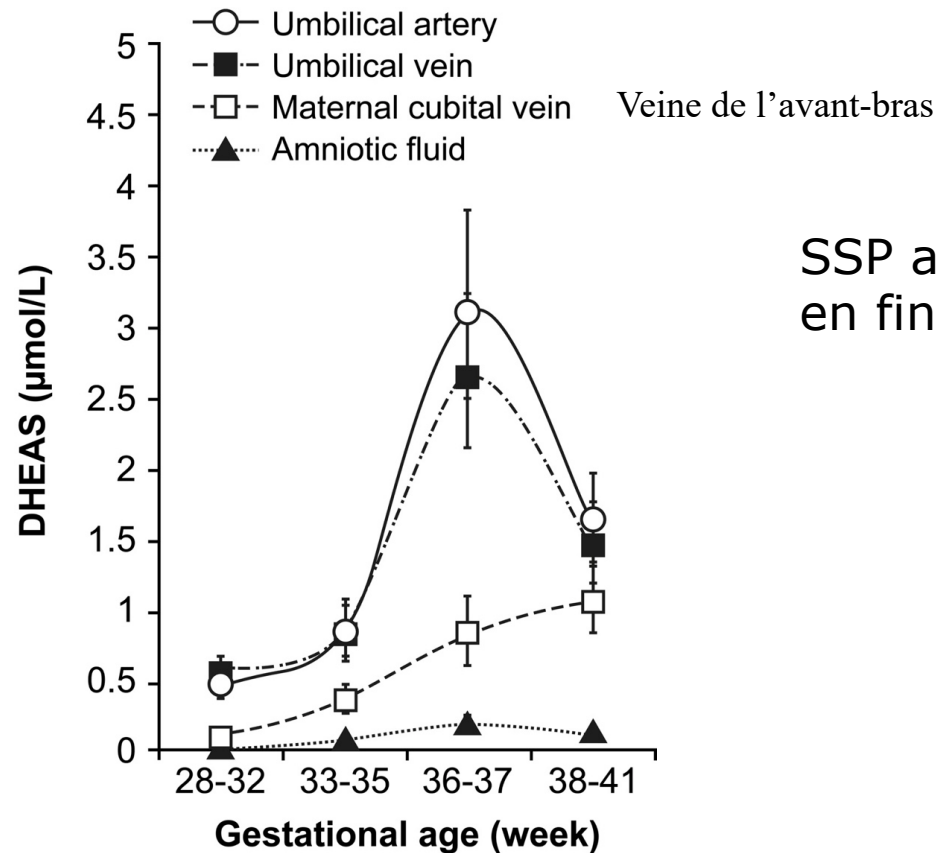
Labrie et al m/s, vol 19, #10, 2003, p899

- **Résumé: L'intracrinologie ce sont des hormones sexuelles formées in situ par certains tissus périphériques. Ces stéroïdes sexuels participent à la physiologie du tissu, mais ils sont en grande partie responsables de la stimulation des cancers du sein, de la prostate, des ovaires, de l'utérus etc.**

**L'intracrinologie s'applique-t-elle au poumon en développement et peut-on l'appliquer dans la réparation pulmonaire chez les grands prématurés atteints de simplification alvéolaire
Bronchodysplasie pulmonaire
HUMAIN PRÉMATURÉ; Modèle SOURIS**

- 1- niveaux circulants de stéroïdes précurseurs (SSPs)
- 2- démontrée une activité enzymatique de production de stéroïdes sexuels
- 3- récepteurs aux androgènes
- 4- réponse physiologique

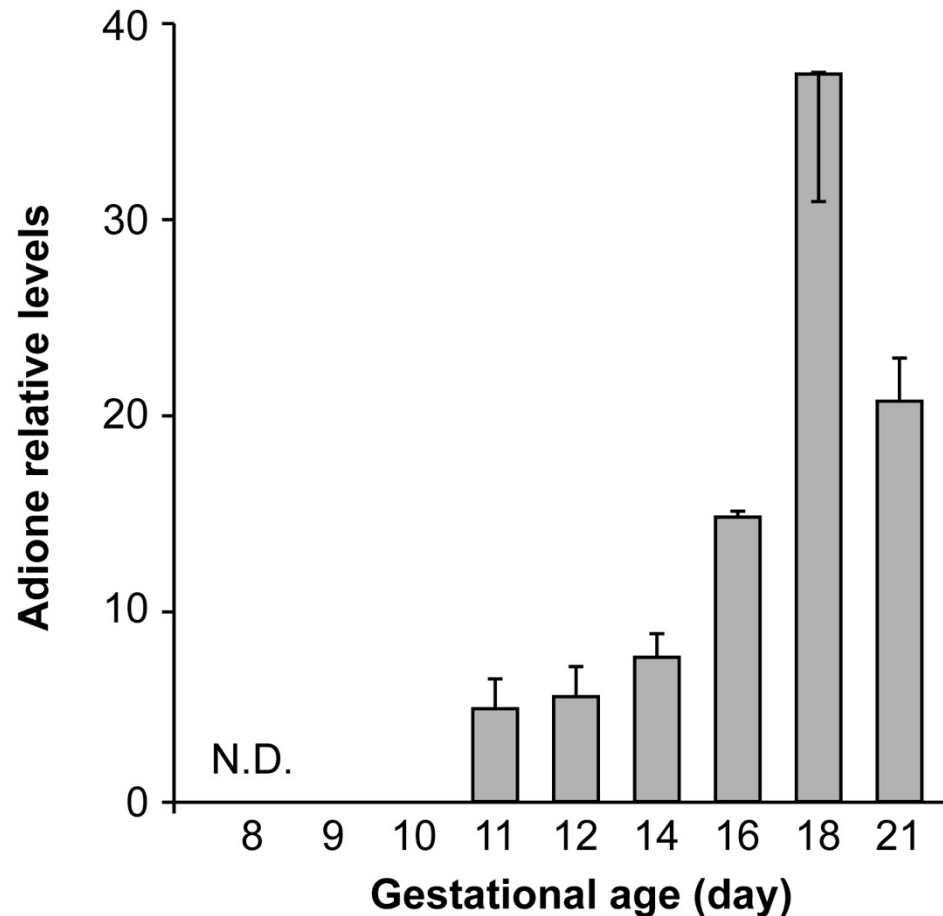
1- niveaux circulants de précurseurs (SSPs) DHEAS vs grossesse âge HUMAIN



SSP augmentent
en fin de grossesse

(Hill et al JSB&MB 2010, 122:114-32)

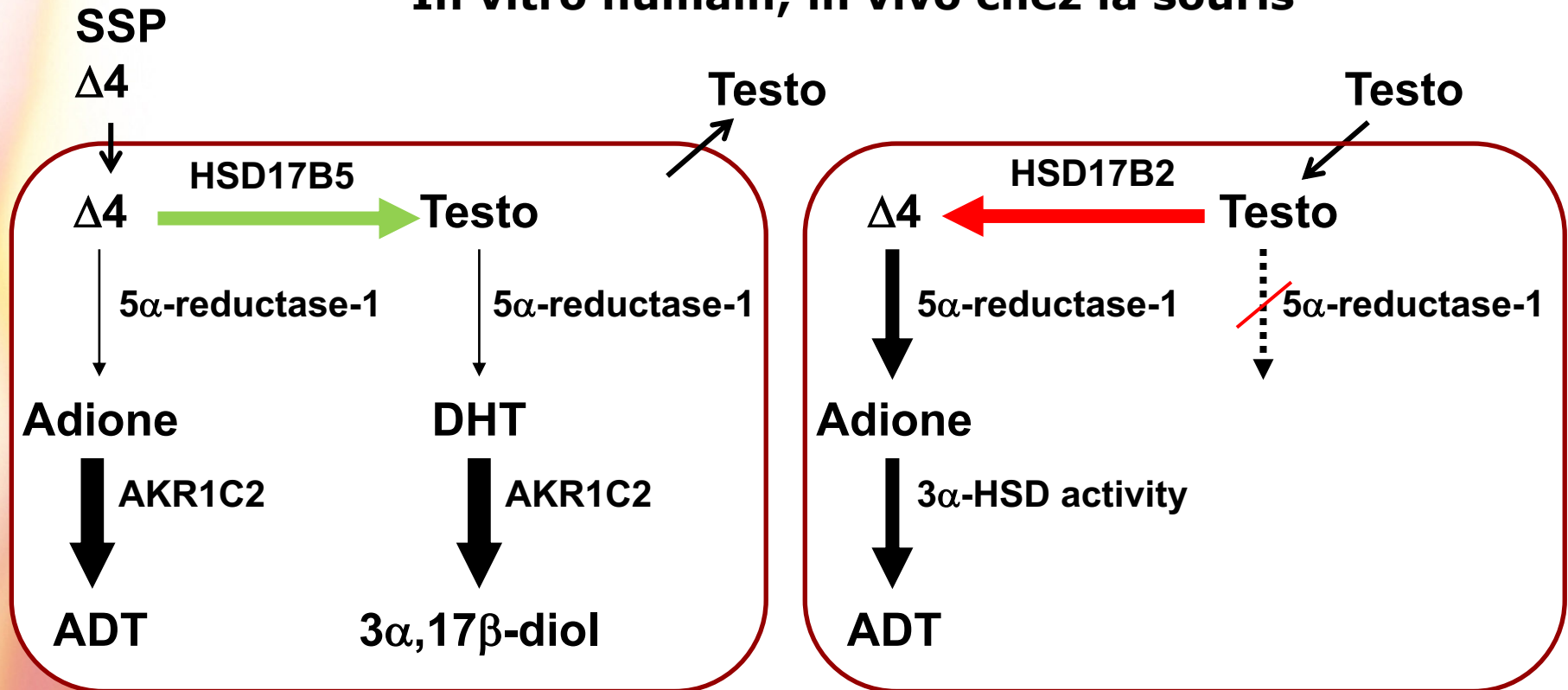
1 - Placental production of SSP vs gestation age/rongeurs



- **1- niveaux circulants de précurseurs (SSPs)....OK**

2- Activité enzymatique de synthèse et d'inactivation

In vitro humain; in vivo chez la souris



A-549 (Epithelial-Like Cells)

Provost et al Endocrinology 2000, 141:2786

Lung Fibroblasts

Provost et al J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 3883

Provost et al, Am J Respir Crit Care Med 2004, 170:296

Reviewed by Tremblay et al JSB&MB, 2013, 137: 93

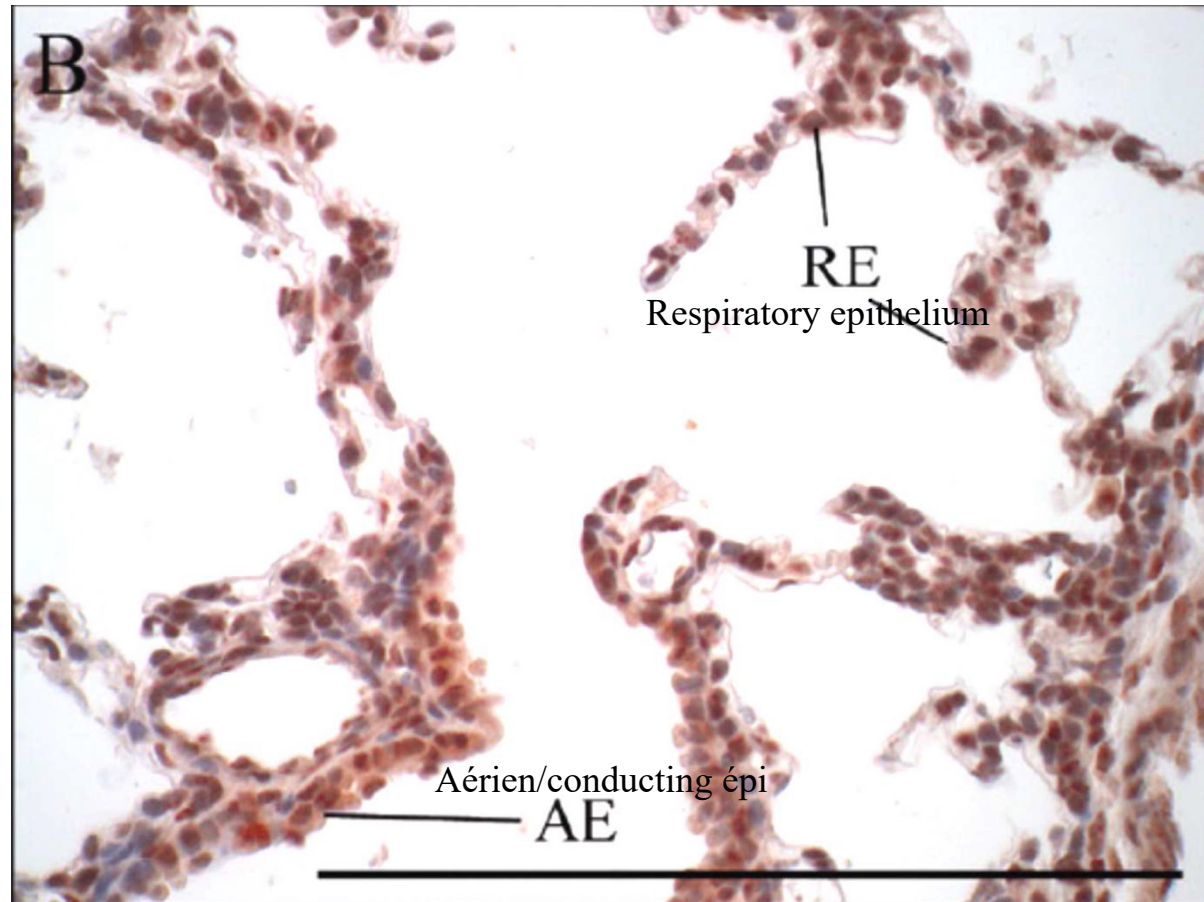
**2- Présence des enzymes nécessaires pour
produire les androgènes dans les cellules pulmonaires**

OK

3-Récepteur des androgènes (rouge)

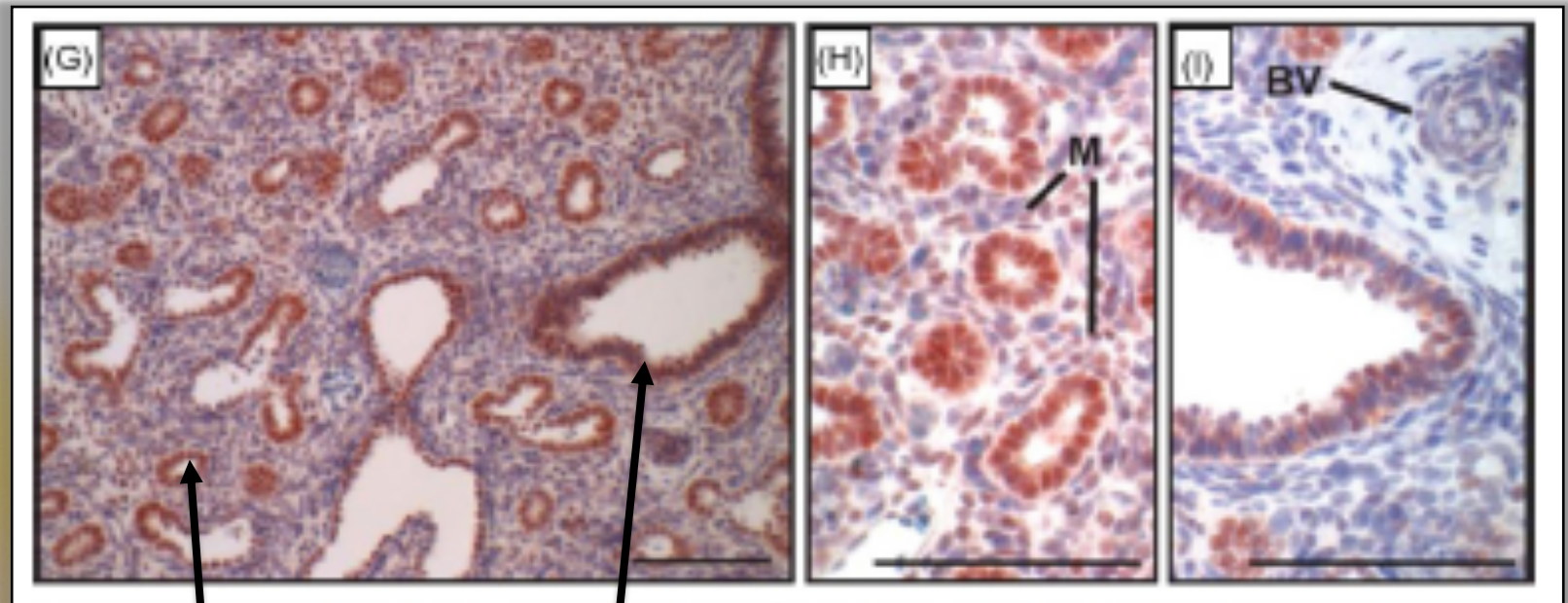
Poumon de SOURIS stade sacculaire (avant alvéo)

Distribution étendue
uniforme



3- Récepteur des androgènes (rouge)

Poumon HUMAIN stade canaliculaire (sacculaire puis alvéo)



Respiratory

Conducting

Absent mésenchyme et blood vessel

3- RÉCEPTEUR DES ANDROGÈNES

OK

**DISTRIBUTION UNIFORME...de type
ÉPITHÉLIALE**

5-Est-ce que ce système intracrine est actif

Bronchodysplasie pulmonaire (modèle souris; 80% O₂)

- Grands prématurés
- Nous regardons l'effet de l'absence de stéroïdes sexuels précurseurs donc de stéroïdes sexuels issus de cette transformation in situ....**MIMER AVEC LE FLUTAMIDE** qui occupe le récepteur donc empêche le vrai ligand (l'androgène) de se lier...absence de réponse androgéno-dépendante

Effets des androgènes dans un modèle de BPD

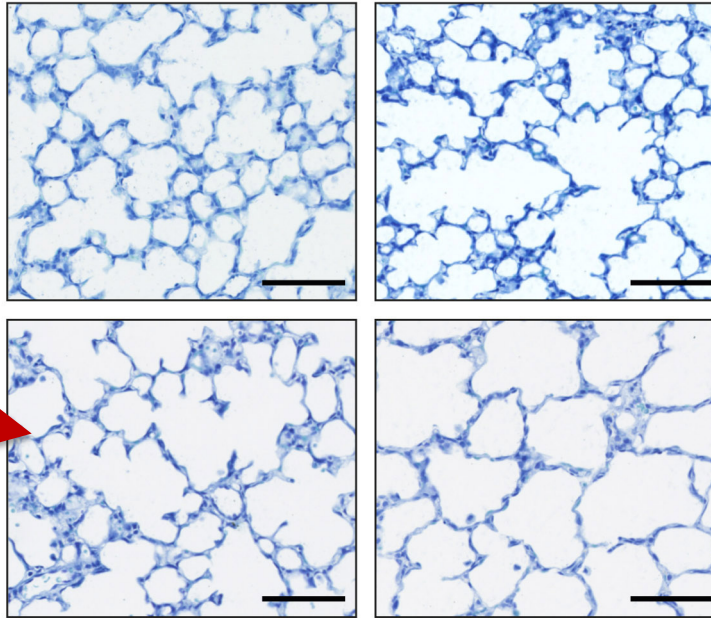
**FLU en occupant le
recepteur, mime l'absence
des androgènes produits
pas conversion SSP en
occupant AR**

Vehicle

Flutamide

21% O₂

80% O₂



**Baisse du nombre de
septas**

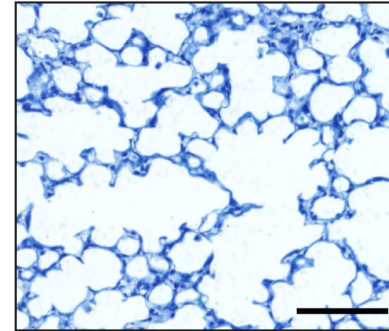
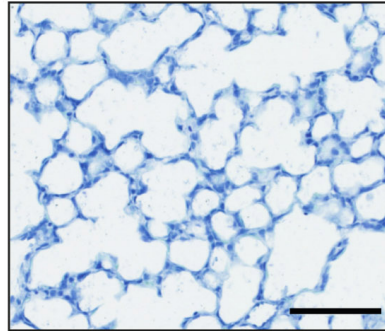
- Les résultats avec le flutamide confirment l'effet positif des androgènes **issus des SSPs**
- Pourquoi issus des SSPs: Dans une période où le niveau endogène des androgènes d'origine testiculaire est trop faible pour lier AR (en dessous de la limite km)
- Si soustraire le tissu aux effets des androgènes est négatif, les AJOUTER devraient renverser.....

Effets d'une thérapie de remplacement androgènes dans un modèle de BPD

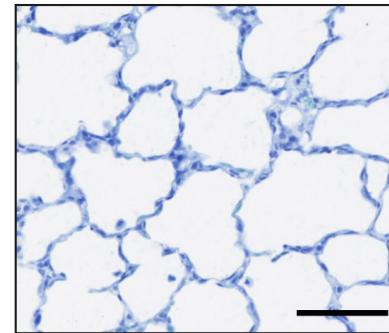
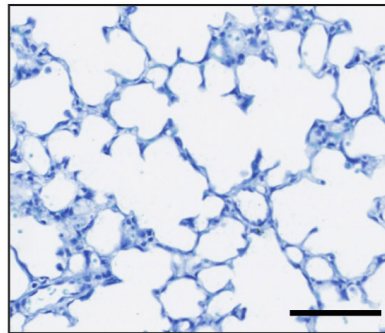
21% O₂

80% O₂

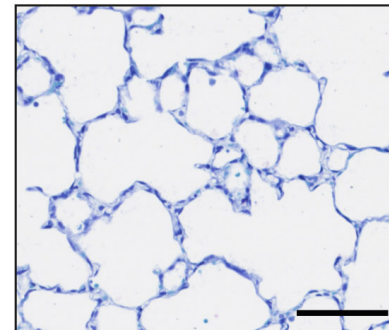
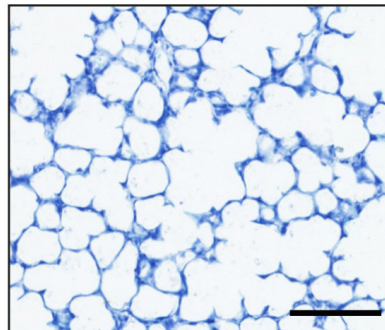
Vehicle



Flutamide



DHT

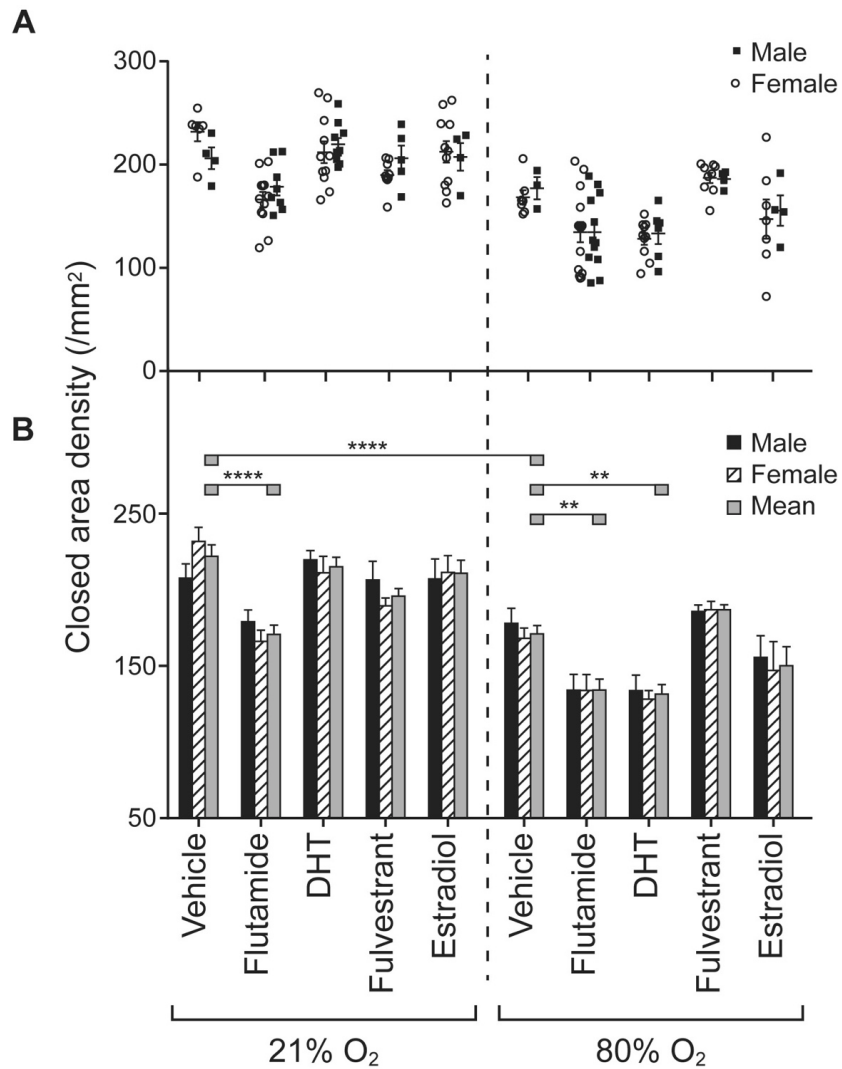


OUPS....ne semble pas renverser

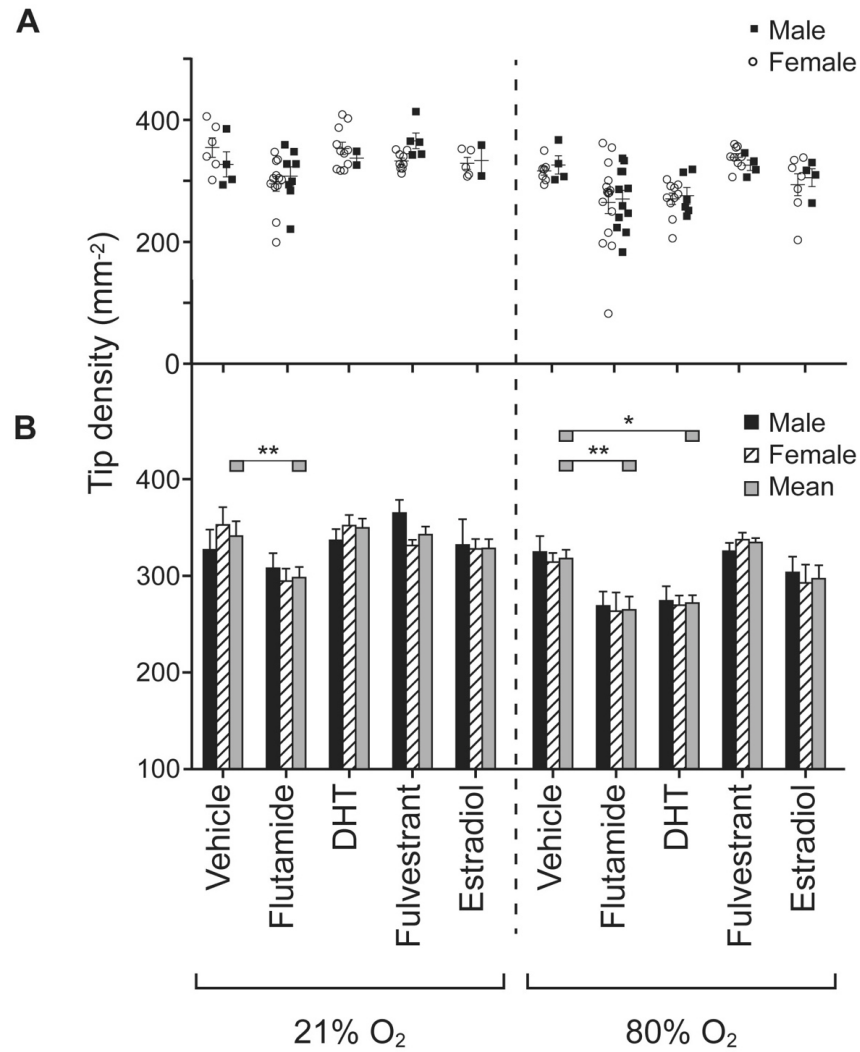
Pour étudier ces effets on a
développé un algorithme;
AJRCMB 2015 et RMR
2017

Densité alvéolaire
et androgène ne
renverse pas FLU

Fulvestrant un
anti- E_2 ...pas d'effet



Septation



- Nous avons un effet spécifique dépendant de la présence des androgènes...antiestrogènes n'ont pas d'effet.
- DHT ne renverse pas...**POURQUOI**

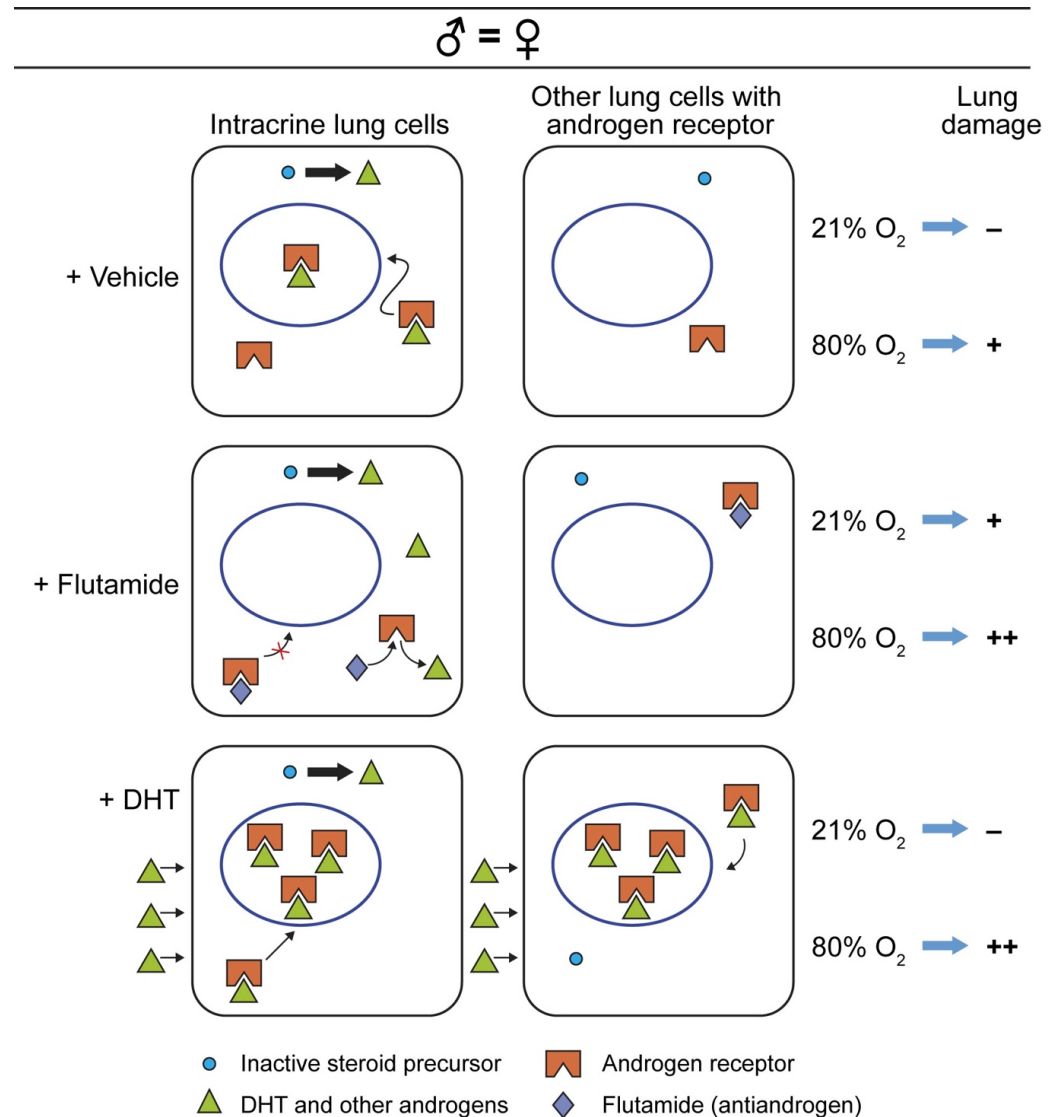
En fait le DHT est actif en soi pas besoin d'une conversion. C'est un androgène. Il bypass le concept de l'intracrinologie

Une autre réalité du poumon: sa COMPLEXITÉ CELLULAIRE....même au niveau des PTI et des PTII

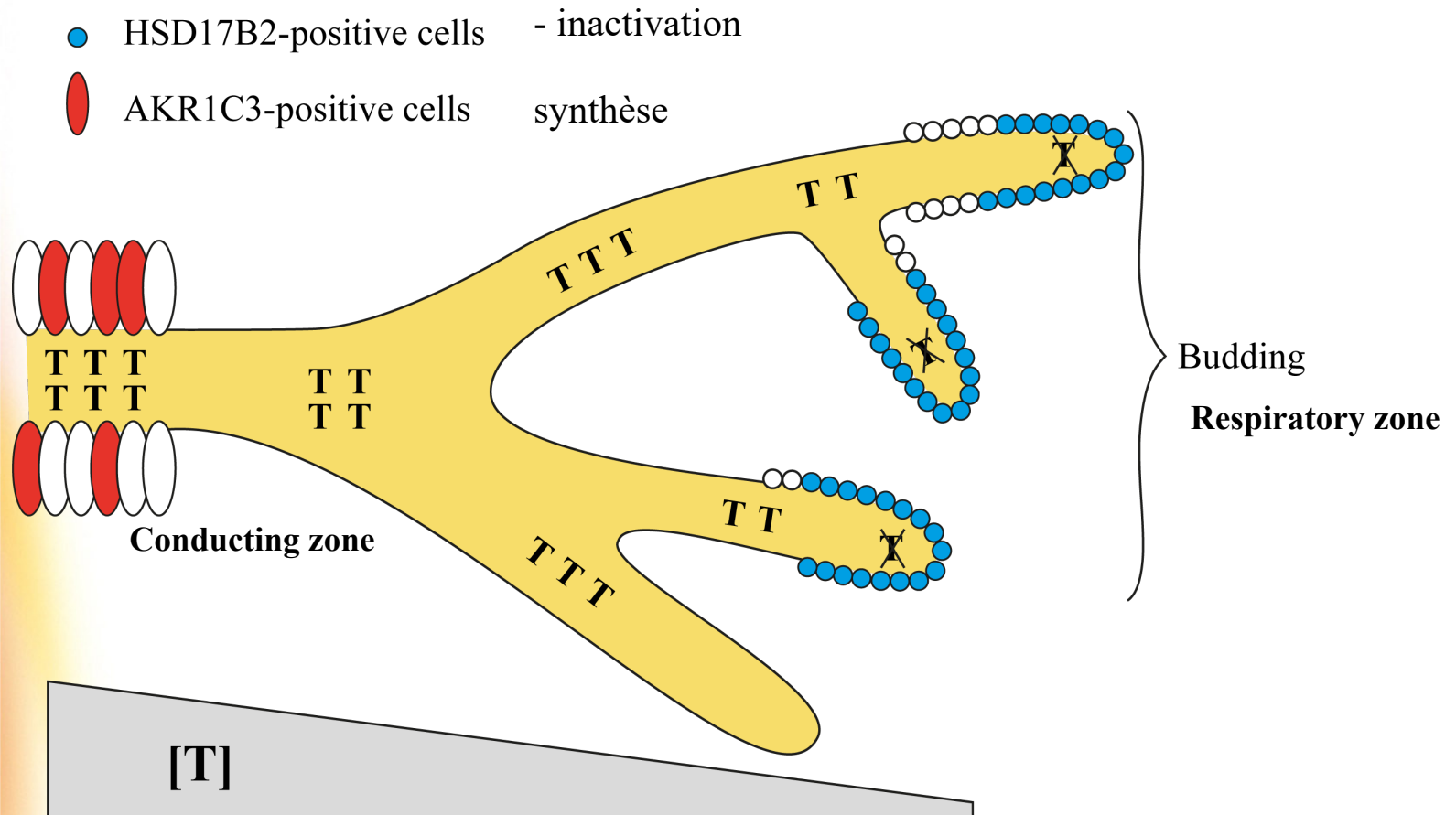
Et

le récepteur des androgènes montre une distribution dans le poumon uniforme dans les cellules épithéliales

Qu'en est-il de la distribution enzymatique?



2- Distribution: (expression) mRNA et protéine



- NEXT STEP
- THÉRAPIE DE REMPLACEMENT AVEC LE SSP DIRECTEMENT. La cellule gère elle-même ses besoins
- Pour être actif la cellule devra avoir
 - 1- la machinerie de transformation du SSP
 - 2- le récepteur des androgènes

L'intracrinologie et le poumon

une nouvelle association.....

un nouveau concept...

une RÉALITÉ

BPD....AVENIR PROMETTEUR



Taken from directinfosgabon.com

Libreville 2019: le congrès d'une Afrique d'avant-garde

En partenaire scientifique avec le projet Hygeia
—plateforme de mise réseau des actions pour
la santé/autonomisation des femmes/fille
francophones en Afrique



et



Institut de la santé des
femmes et des hommes
Institute of Gender
and Health

[www.aiicm-iiapc.com/viie-
congres-libreville-mai-2019/](http://www.aiicm-iiapc.com/viie-congres-libreville-mai-2019/)

**Pour de plus amples
renseignements:**

Dr Yves Tremblay Président:
yves.tremblay@crchul.ulaval.ca

Dre Anne-Marie Antchouey VP aux
affaires scientifiques africaines et
organisation locale:
amantchouey@yahoo.fr

Dr Étienne Lemarié VP aux affaires
pédagogiques médicales:
etienne.lemarie@univ-tours.fr

Dre Violaine Lemay VP aux affaires
interdisciplinaires:
violaine.lemay@umontreal.ca

Mme Catherine Viau VP aux
communications:
Catherine.viau@vialemonde.qc.ca



Association Internationale et Interdisciplinaire
sur la Chaîne des Médicaments



Libreville, Gabon, Hôtel Re-NDAMA

Premier Congrès Africain en Santé Personnalisée

6-7 mai 2019

Mme Amie ITOUA
Amie.itoua@hotelrendama.com



Association Internationale et Interdisciplinaire
sur la Chaîne des Médicaments



Dr Yves Tremblay Directeur
Dr Pierre Provost Adjoint senior

Dr Denis Soulet
Bioinformatique



Dr Éric Boucher
Dr Wafae Bouhaddioui
Dr Mélissa Côté
Dr Magaly Kaczmarczyk
Catherine Gilbert
Mélanie Hamel
Laurie Laflamme, Julie Plante
Dr Céline Sallon, Dr Tommy Seaborn
Sarah Tremblay, et les autres



FIN

MERCI