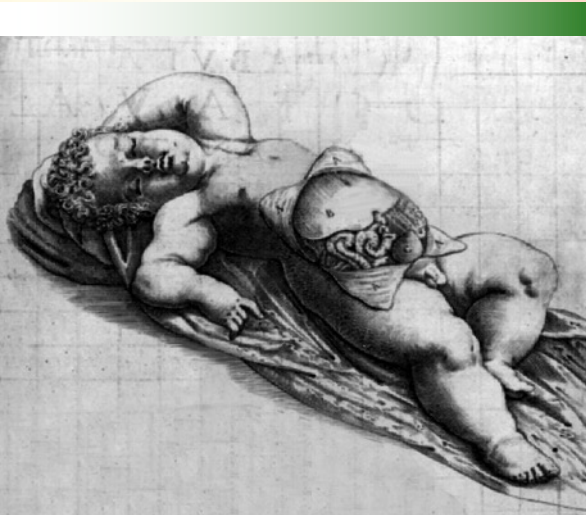


Le poumon au-delà du souffle et des mesures: L'Intracrinologie du poumon: mythe ou réalité.

**17^e Colloque Ass Franco Med Cardio-
Pneumo, Égypte, 01-05 juin 2022**

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

**Membre-Fondateur du
GRISOF (grisof.org)**



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**

Contexte Clinique: BronchoDyaplasie Pulmonaire

Naissance pré-terme; grand prématuré; naissance avant 30^e semaine. (1^{ère} dfn: Oxygénothérapie à la sortie de l'unité néonatale)

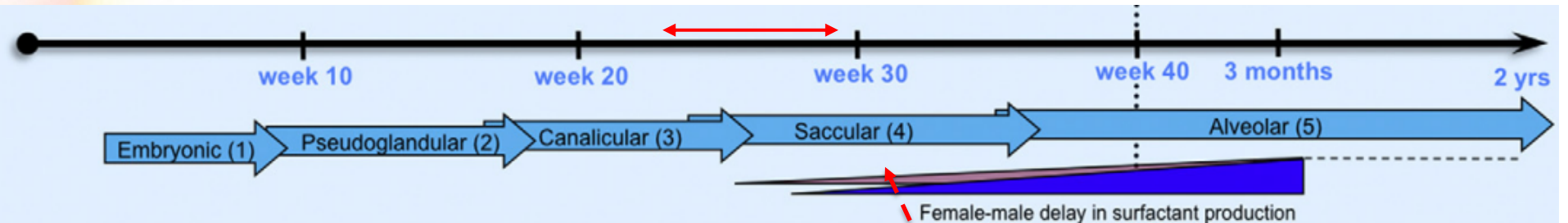
- progrès de la médecine périnatale
 - 24 semaines et moins****
- Insuffisance respiratoire; divers protocoles notamment
 - surfactant en exogène (RDS)**
 - divers protocoles d'assistance respiratoire
 - O₂ , inhalation de NO******

Développement Pulmonaire

Humain

Accouchement
prématuré

Naissance



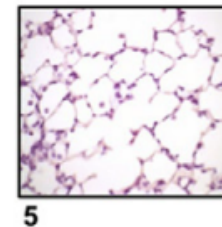
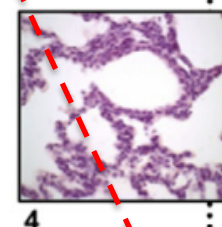
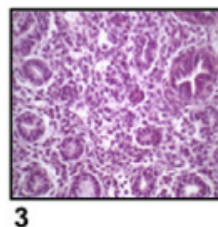
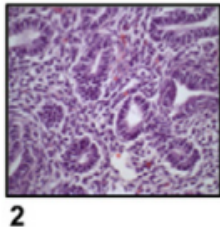
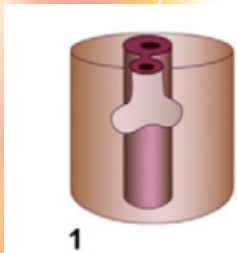
1. Bourgeon embryonnaire

2. Formation arbre bronchique

3. Début vascularisation
Développement des acini

4. Subdivision
des saccules

5. Apparition alvéoles
Maturation microvasculaire



Souris

GD5

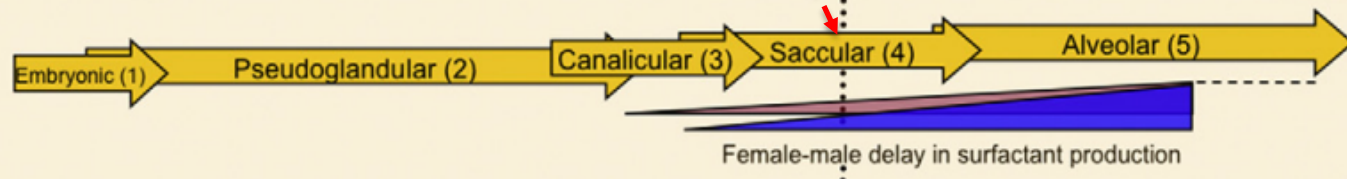
GD10

GD15

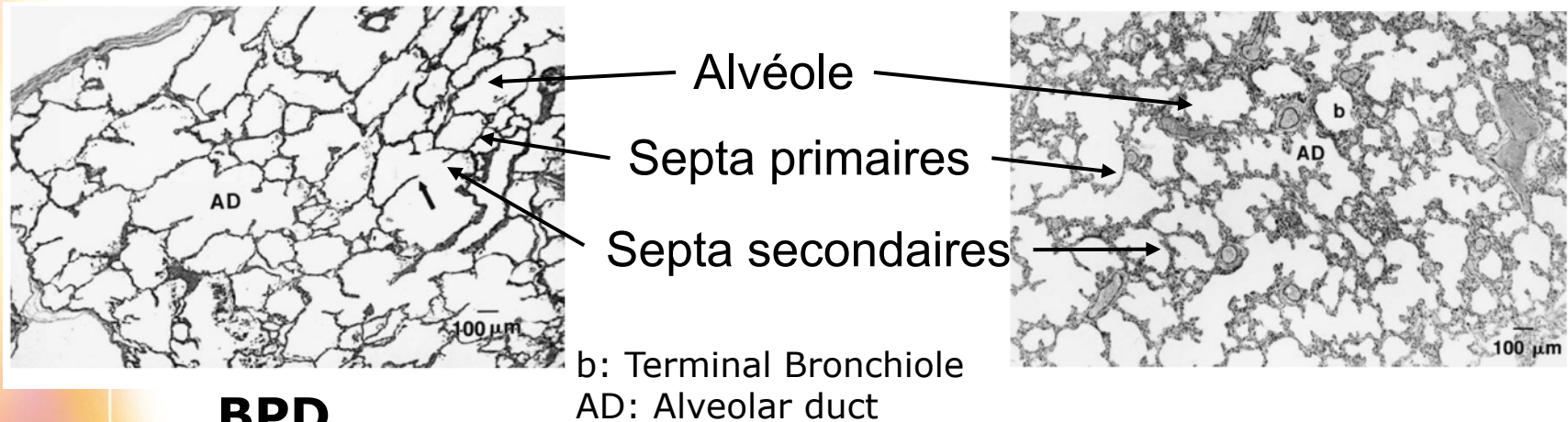
GD20

PND10

PND30



Dysplasie BronchoPulmonaire



Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003

« Nouvelle » BPD

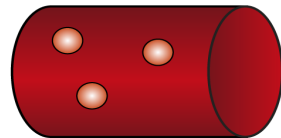
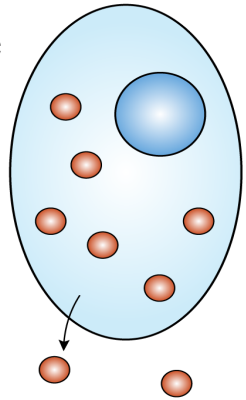
- Caractéristique pulmonaire: simplification alvéolaire et arrêt de la complexification alvéolaire in vitro.
- Traitements spécifiques: Aucun
- **Prévalence mâle** (24 à 28 semaines de gestation)

Endocrinologie vs INTRACRINOLOGIE

Endocrine

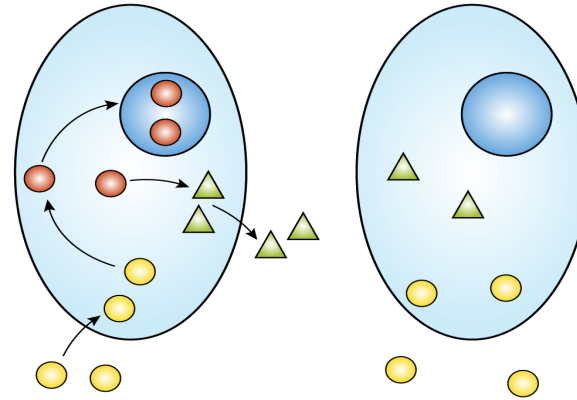
Endocrine: production de stéroïdes sexuels **par les gonades** et sécrétion en circulation pour une action sous cette forme

- Androgènes du testicule responsable des caractéristiques sexuels mâles
- Estrogènes responsable de la fertilité

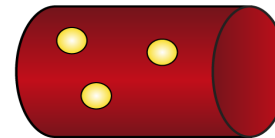


Gonades; Chol

Intracrine



Inactivés avant sécrétion



Surrénales; DHEA

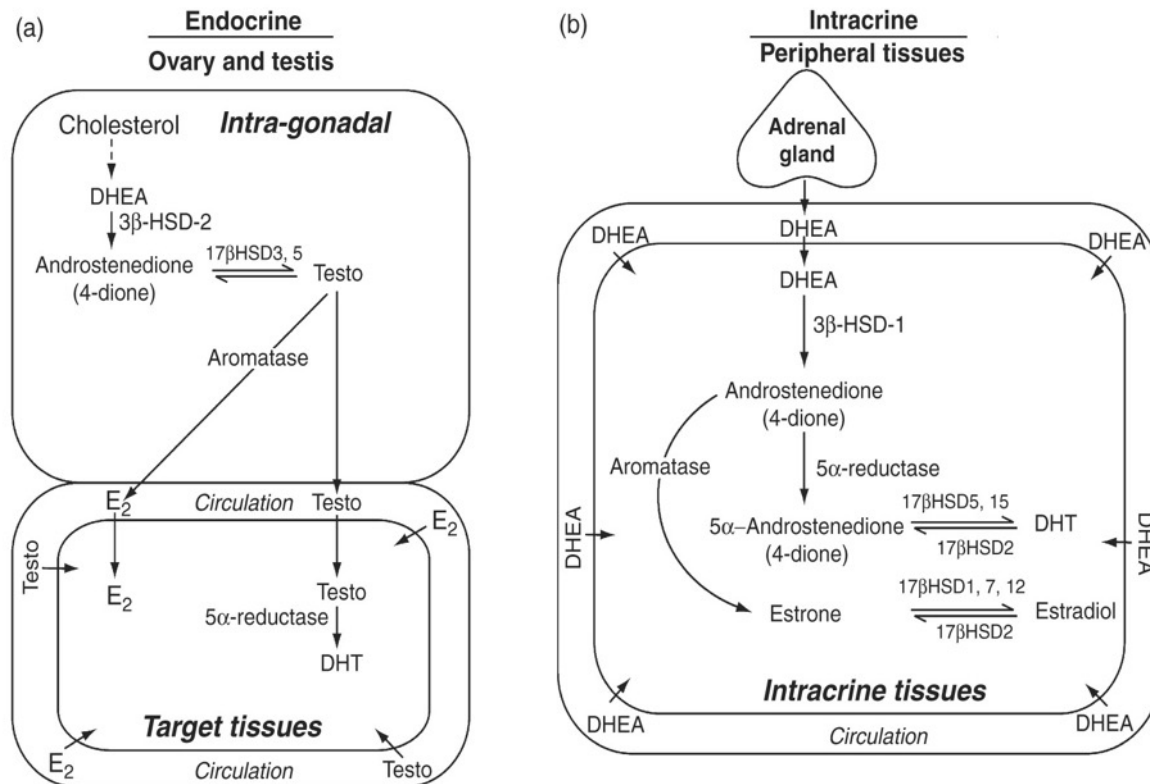
- Sex steroid precursor
- Sex steroid
- ▲ Inactive sex steroid metabolite

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

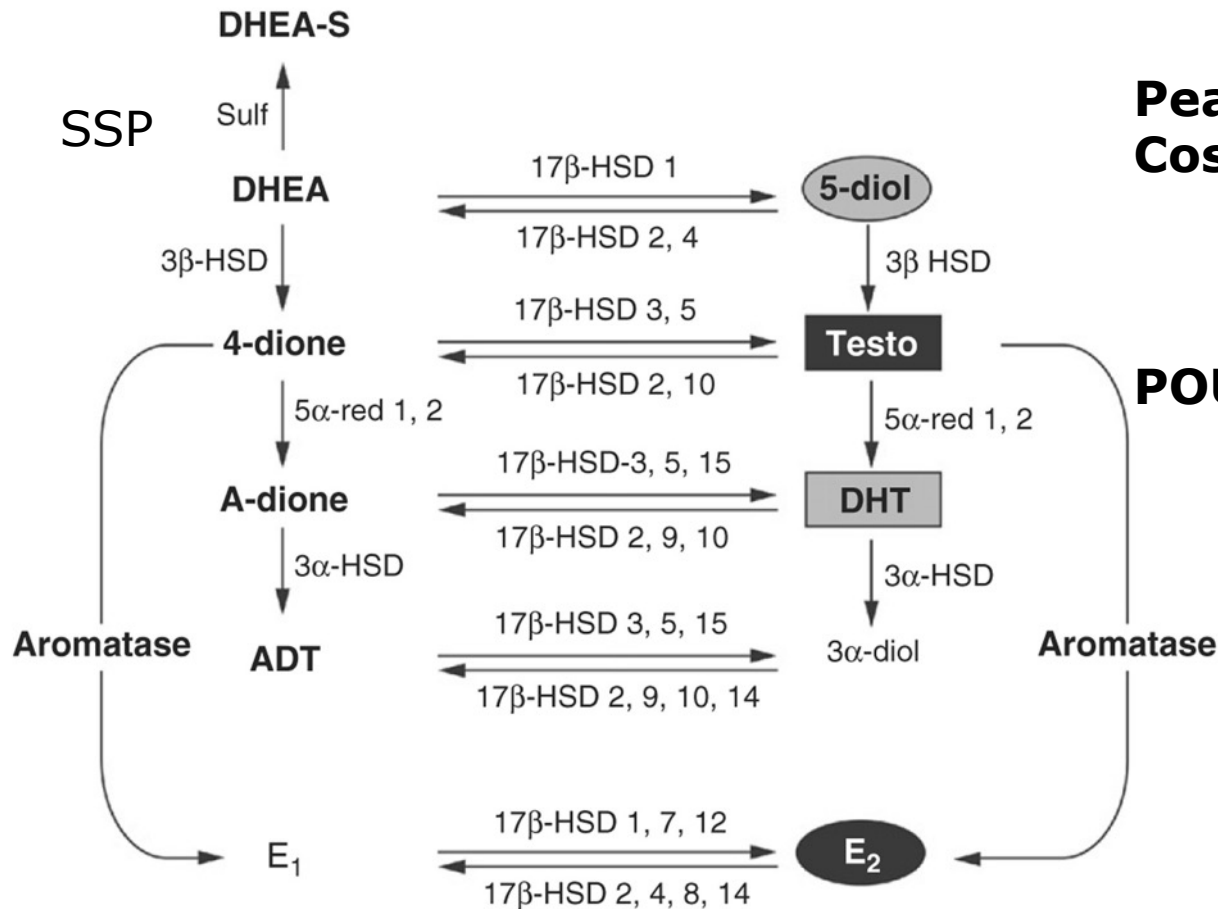
INTRACRINE: SX/**PLACENTA** produisent des stéroïdes précurseurs **INACTIFS** qui requièrent une transformation enzymatique dans le tissu périphérique....androgènes/Estrogènes

ENZYMOLOGIE INTRACRINE

sein, prostate:

Peau
Cosmétique

POUMON



Luu-The et al, Prog. Brain Res. (2010) 181:177-192

1^{ère} Démonstration du rôle du DHEA et de l'intracrinologie; traitement combiné prostate (1988)

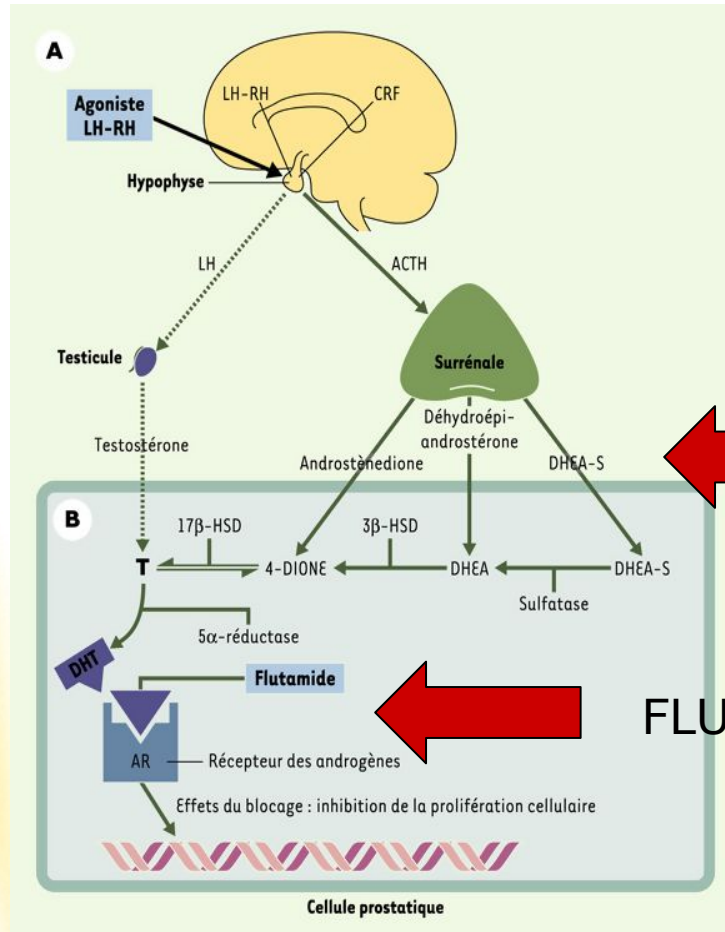


Schéma de l'effet du blocage androgénique combiné avec un agoniste de la LHRH et un antiandrogène pur (flu) sur la croissance du cancer prostatique (cellule épithéliale)....

stéroïdes sexuels précurseurs SSP

FLUTAMIDE CIBLE AR

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

- **Résumé: L'intracrinologie: synthèse des stéroïdes sexuelles (androgènes / estrogènes) synthétisés in situ par les tissus périphériques pour une action in situ. 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.**

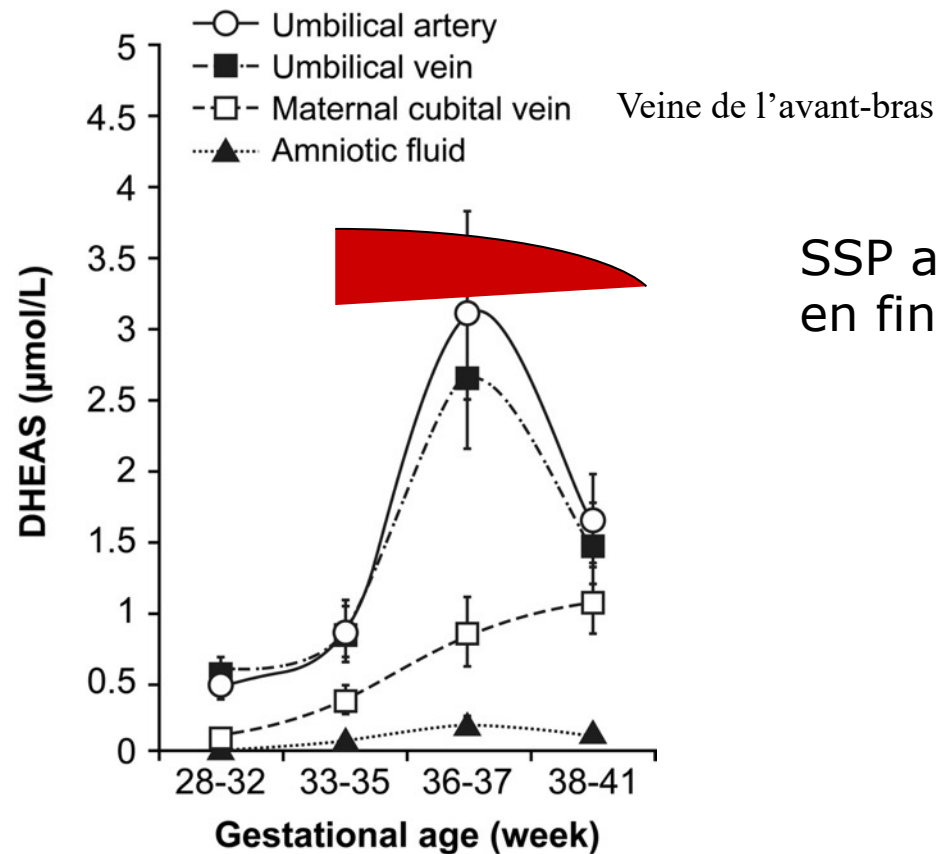
Le concept de l'intracrinologie s'applique-t-il au poumon en développement et pourrait-on l'appliquer dans la réparation pulmonaire chez les grands prématurés atteints de simplification alvéolaire

Bronchodysplasie pulmonaire

HUMAIN PRÉMATURÉ; Modèle SOURIS

- 1- niveaux circulants de stéroïdes sexuels précurseurs en période néonatale (SSPs, inactifs)**
- 2- démontrée une activité enzymatique de production de stéroïdes sexuels à partir des SSPs**
- 3- Est-ce que ces stéroïdes sexuels produits ont des récepteurs aux androgènes**
- 4- réponse physiologique...algorithme, méthode physiologique**

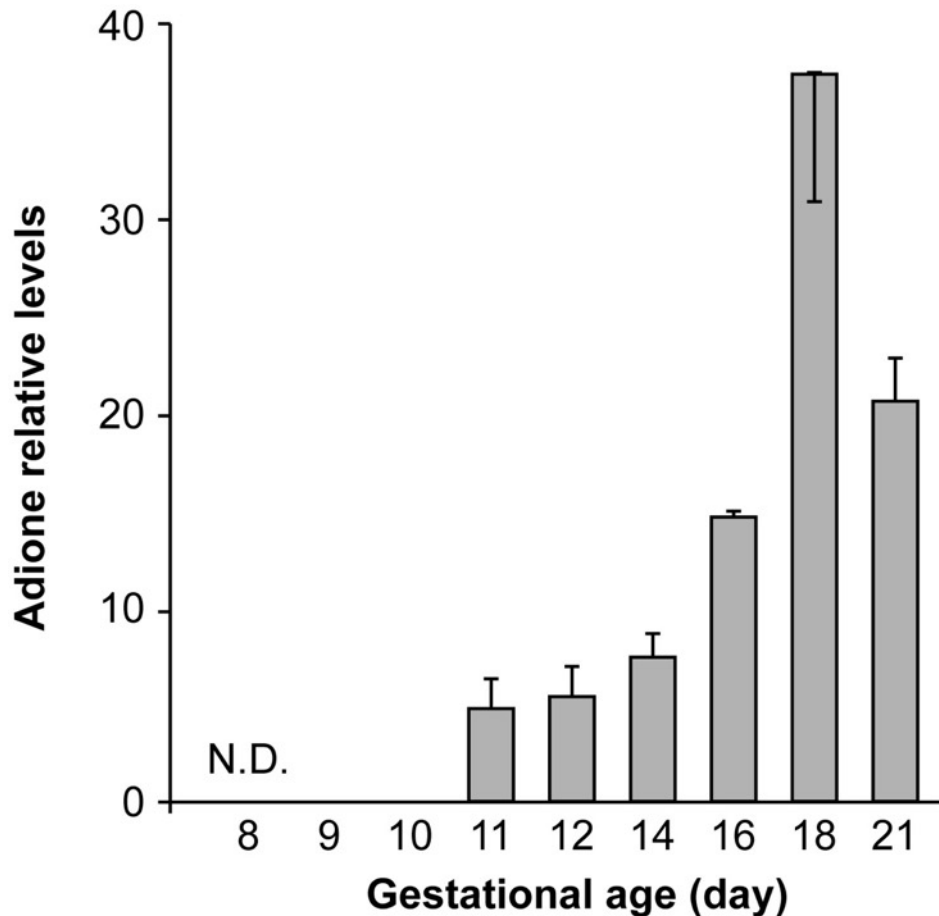
1- niveaux circulants de précurseurs (SSPs) DHEAS vs grossesse âge HUMAIN



SSP augmentent
en fin de grossesse

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

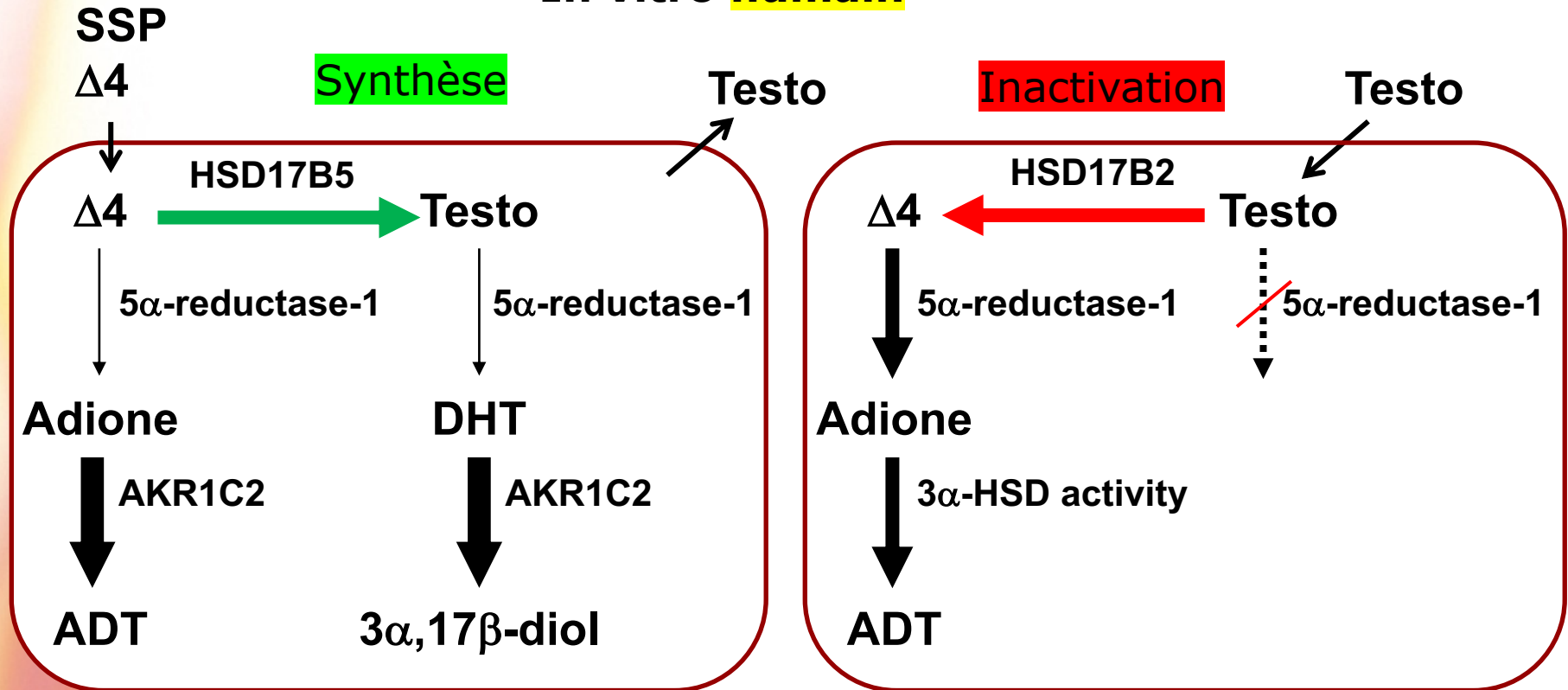
1- Placental production of SSP vs gestation age/rongeurs



- 1- niveaux circulants de précurseurs (SSPs)....OK
- Ont-ils une réponse physiologique sur le poumon.....?????

2- Activité enzymatique de synthèse et d'inactivation

In vitro **humain**



A-549 (Epithelial-Like Cells)

Provost et al Endocrinology 2000, 141:2786

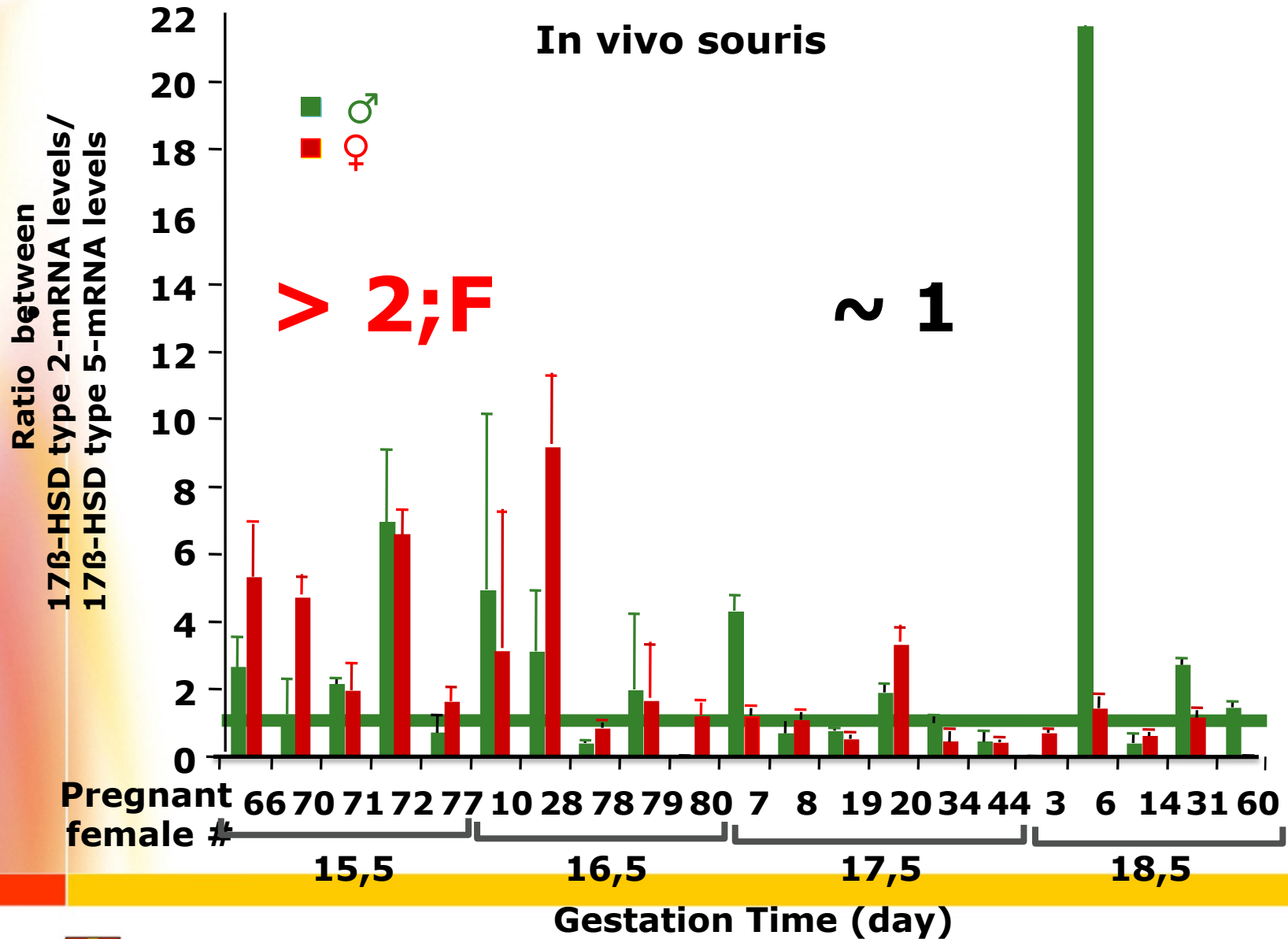
Lung Fibroblasts

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

Ratio Androgen inactivation / Androgen Synthesis



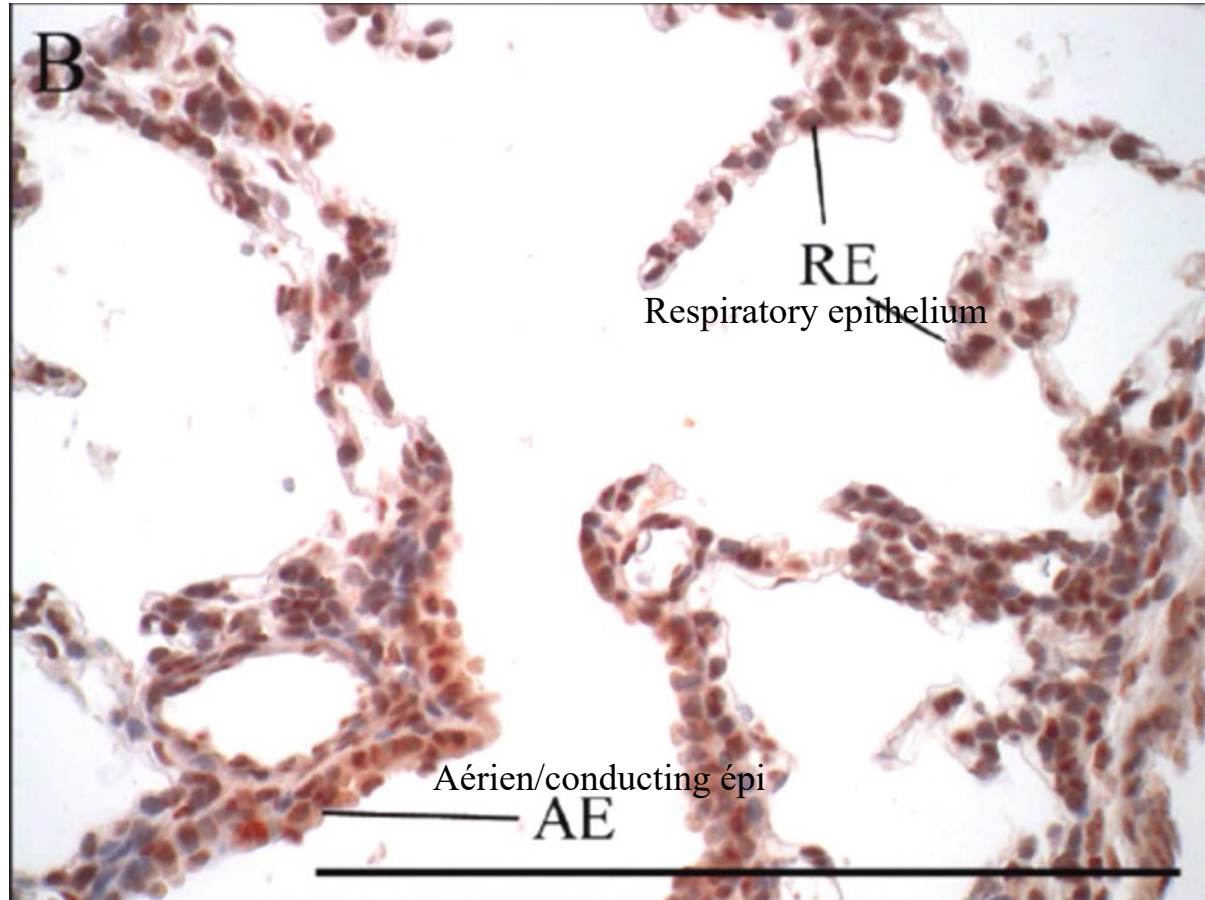
2- Présence des enzymes nécessaires pour produire les androgènes dans les cellules pulmonaires; la machinerie pour les inactiver; il semble que ce soit dans des types cellulaires différents....ce sont des types cellulaires différents

OK

3-Récepteur des androgènes (rouge)

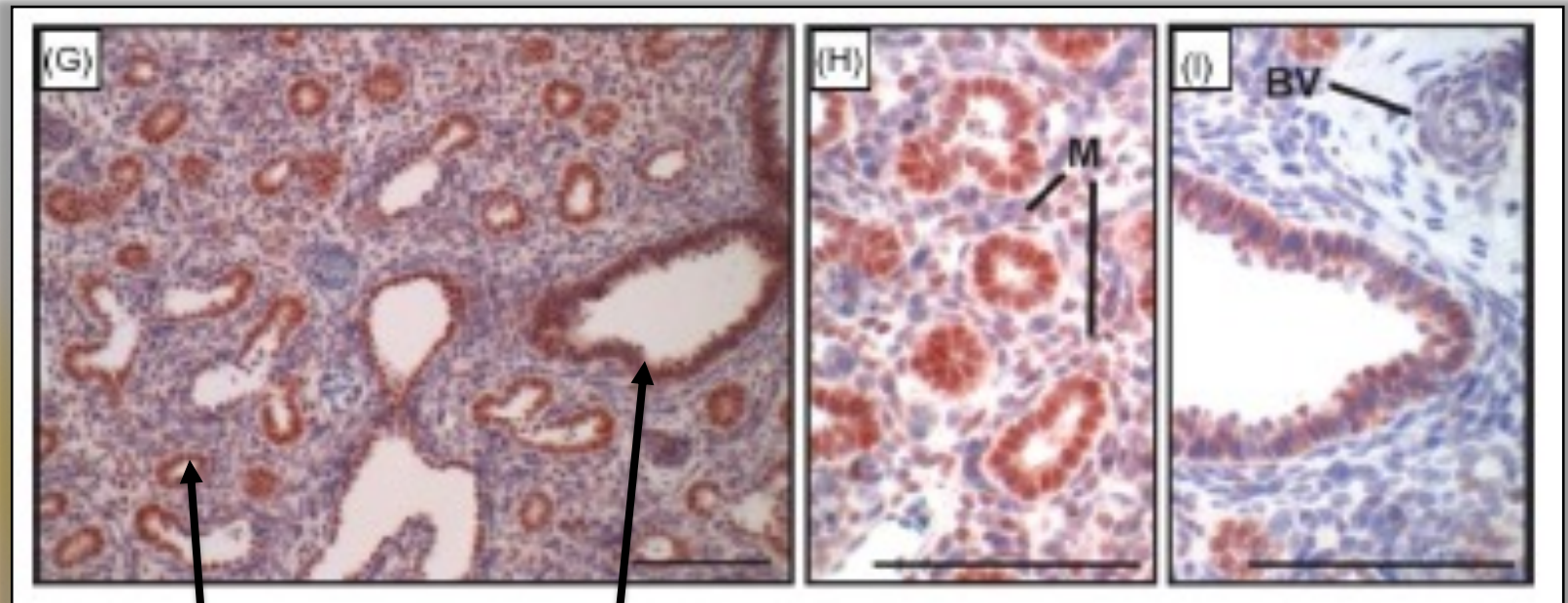
Poumon de SOURIS stade sacculaire (avant alvéo)

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
phénotype ÉPITHÉLIALE**

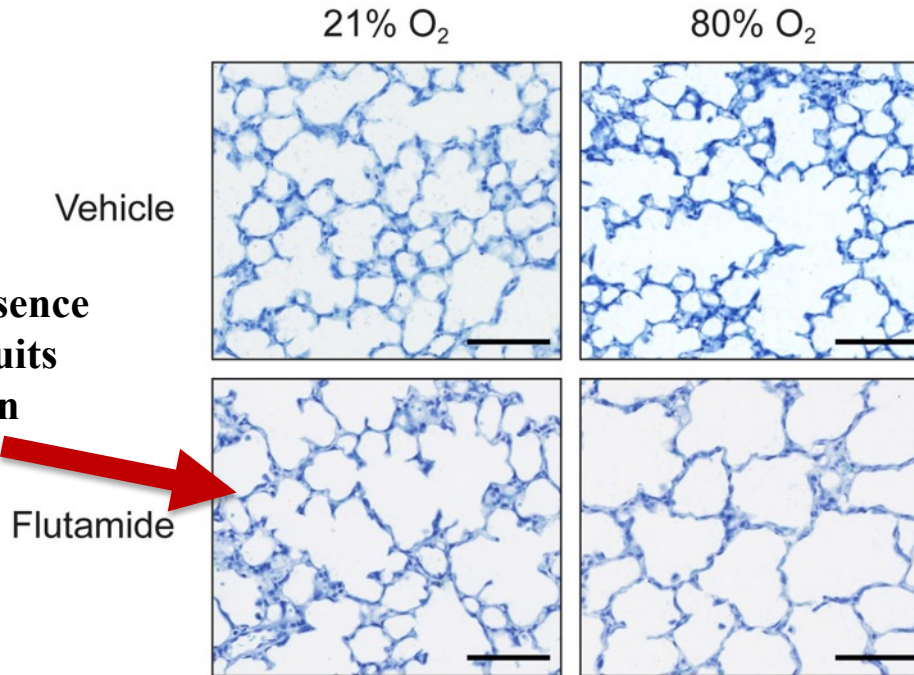
5-Est-ce que ce système intracrine est actif

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**



**Baisse du nombre de
septas**

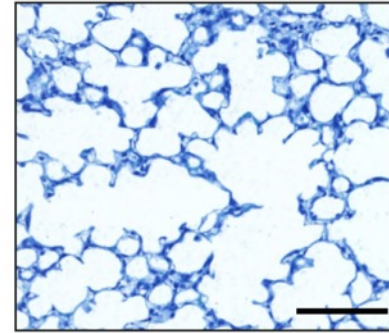
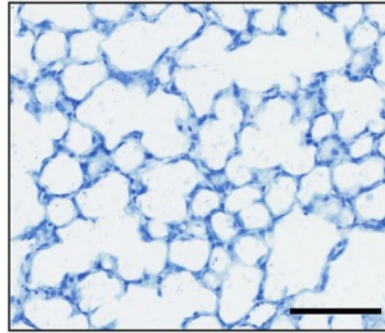
- Les résultats avec le flutamide confirment l'effet positif des androgènes **issus des SSPs**
- Pourquoi issus des SSPs: Dans une période où le niveau endogène des androgènes d'origine testiculaire est trop faible pour lier AR (en dessous de la limite km)
- Si soustraire le tissu aux effets des androgènes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

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

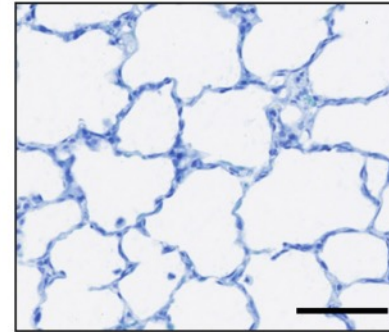
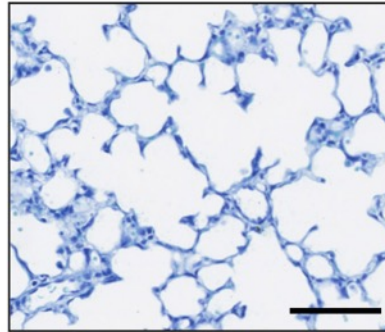
21% O₂

80% O₂

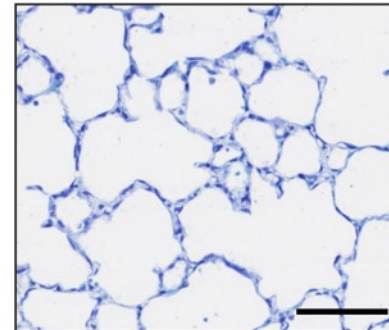
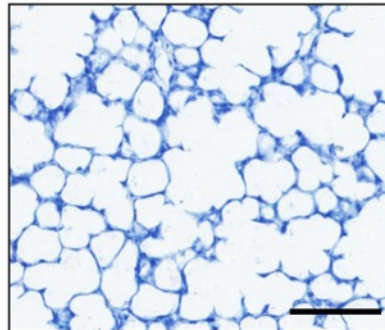
Vehicle



Flutamide



DHT

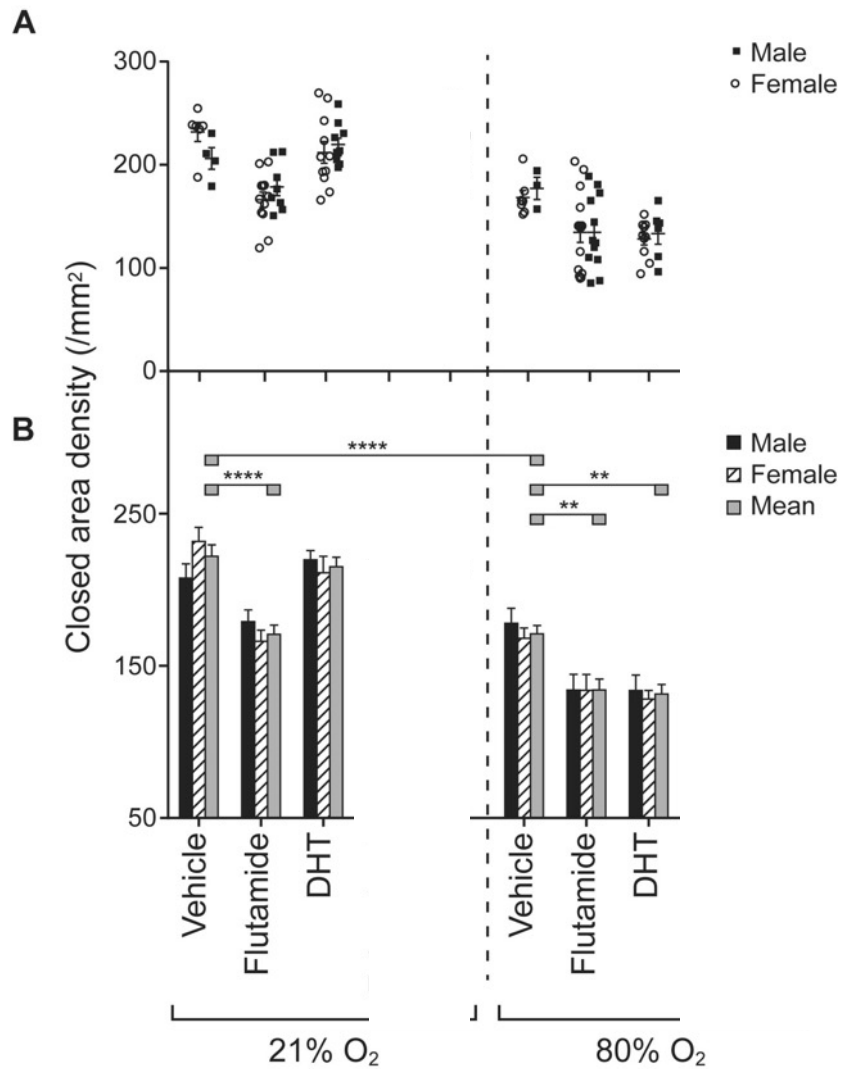


DHT....ne renverse pas

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



- Nous avons un effet spécifique dépendant de la présence des androgènes...vue avec flutamide
- DHT ne renverse pas...**POURQUOI**

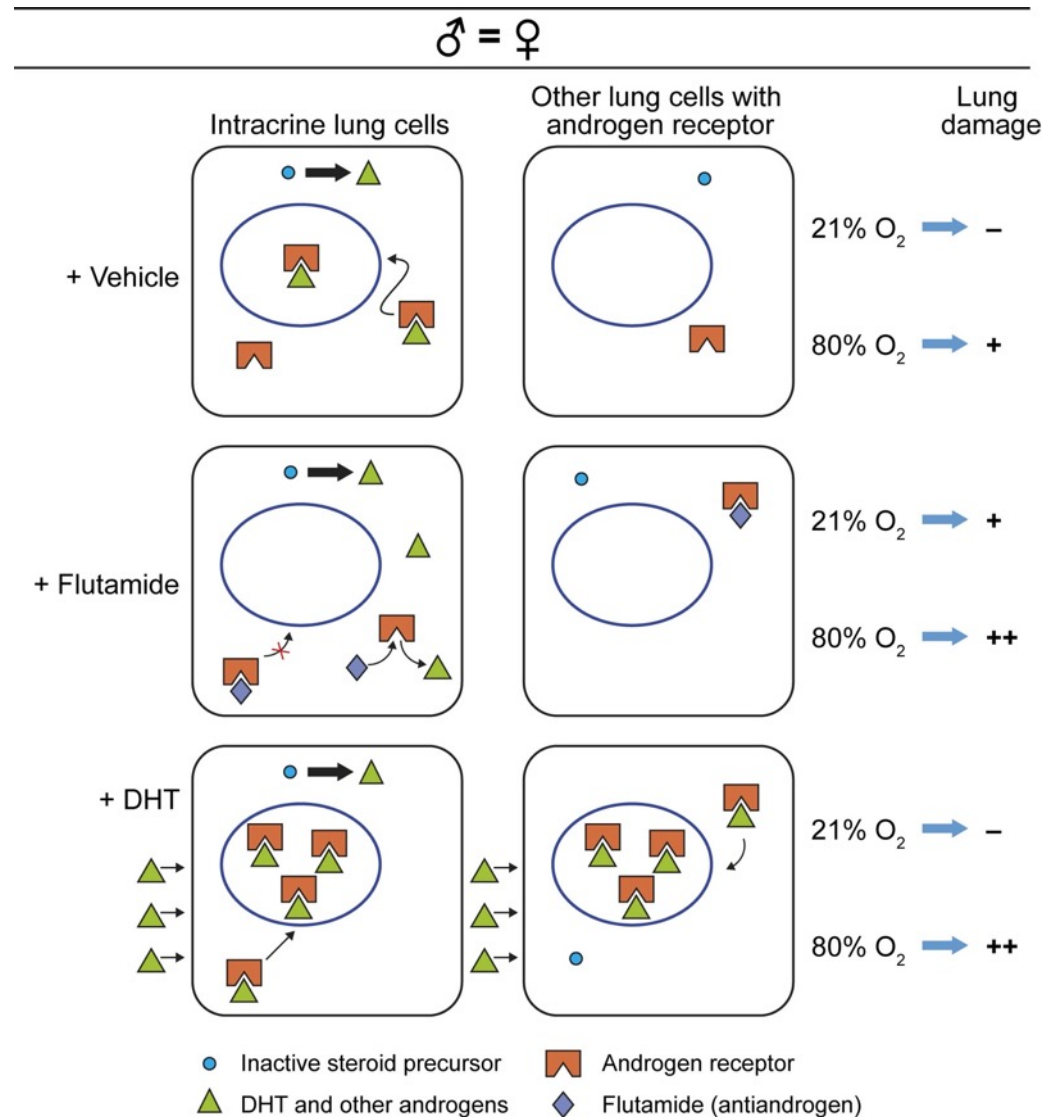
En fait le DHT est actif en soi pas besoin d'une conversion. C'est un androgène. Il bypass le concept de l'intracrinologie

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

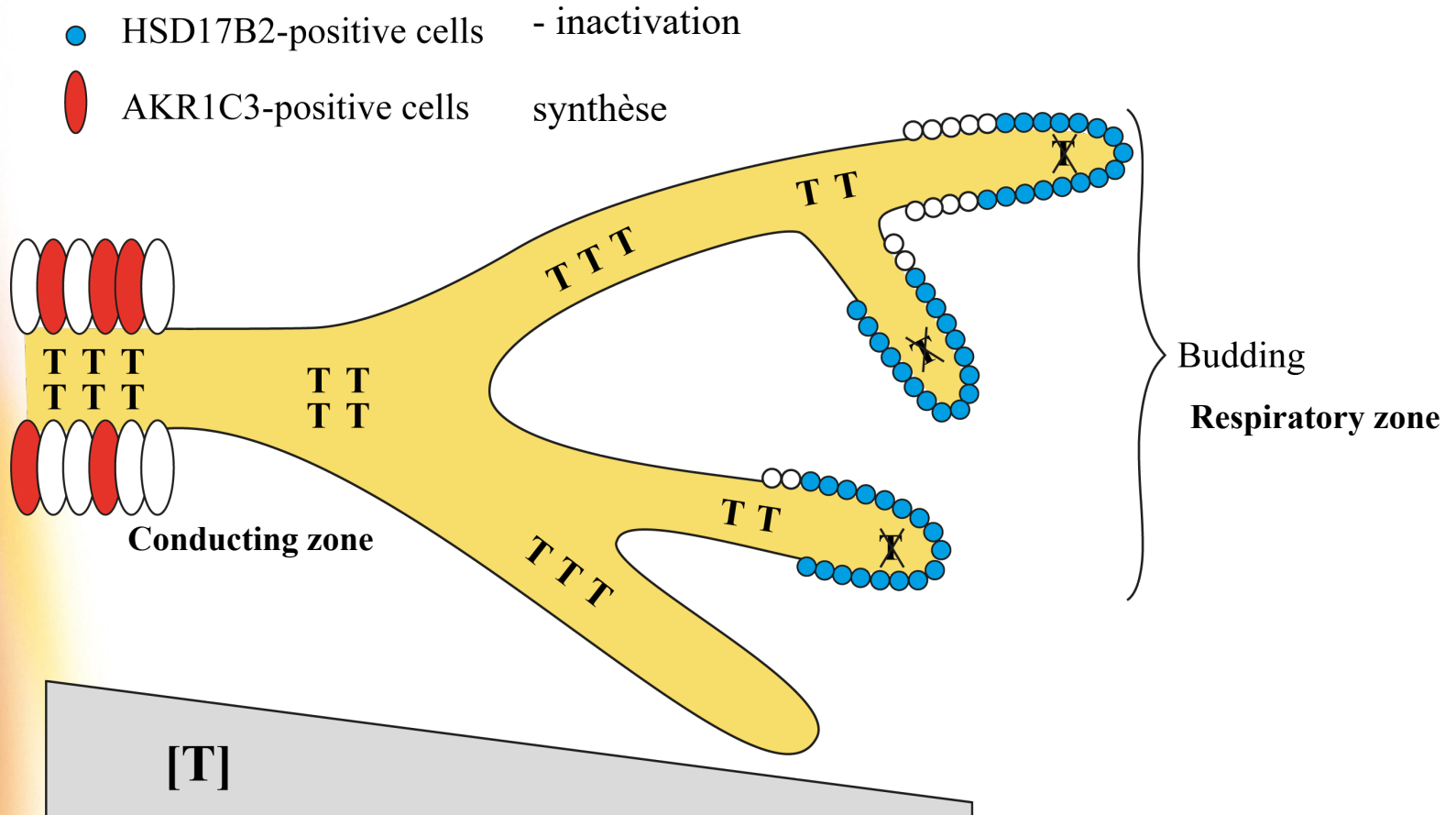
Et

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



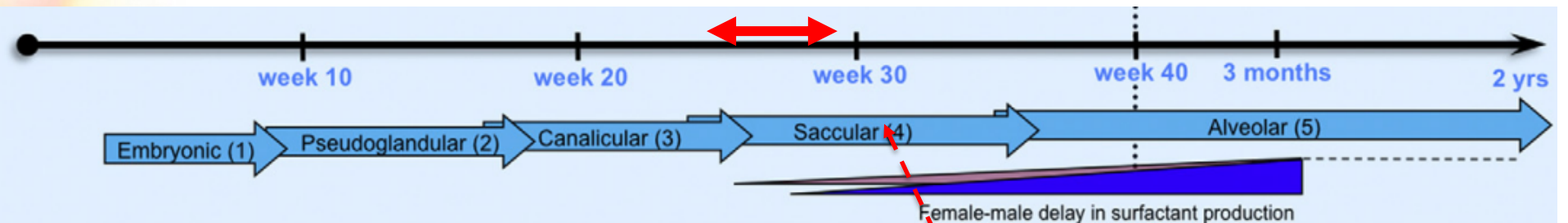
- NEXT STEP
- Faire la démonstration que la présence des SSPs placentaire ont un rôle physiologique sur la maturation pulmonaire....processus de la complexification pulmonaire
- Comment on fait cette démo
 - Humain bébé impossible
 - Modèle souris avec des accouchements avant terme

Développement Pulmonaire

Humain

Accouchement
prématuré

Naissance



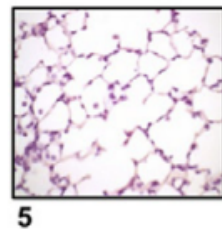
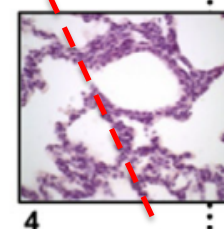
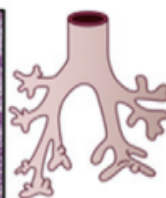
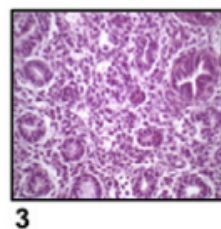
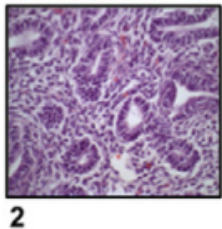
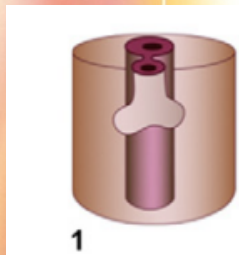
1. Bourgeon
embryonnaire

2. Formation
arbre bronchique

3. Début vascularisation
Développement des acini

4. Subdivision
des saccules

5. Apparition alvéoles
Maturation microvasculaire



Souris

GD5

GD10

GD15

GD20

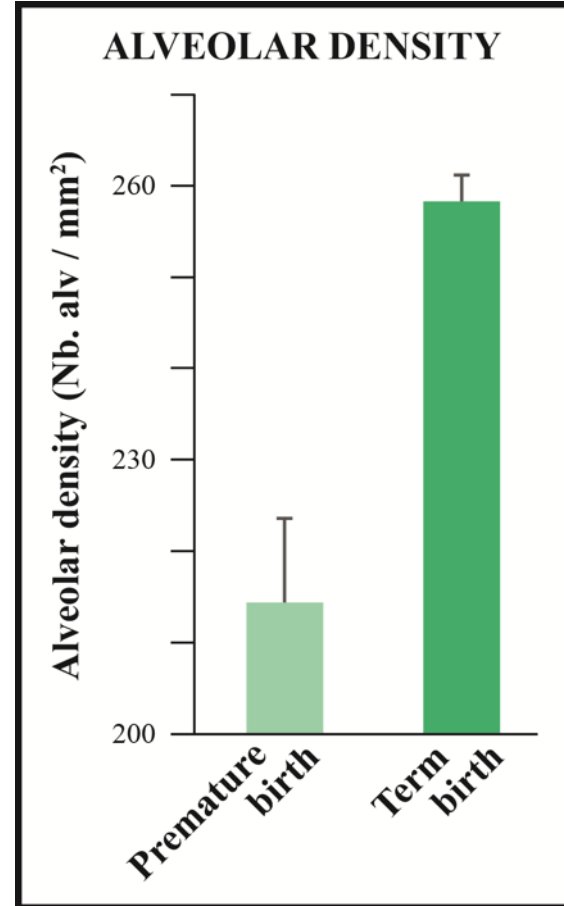
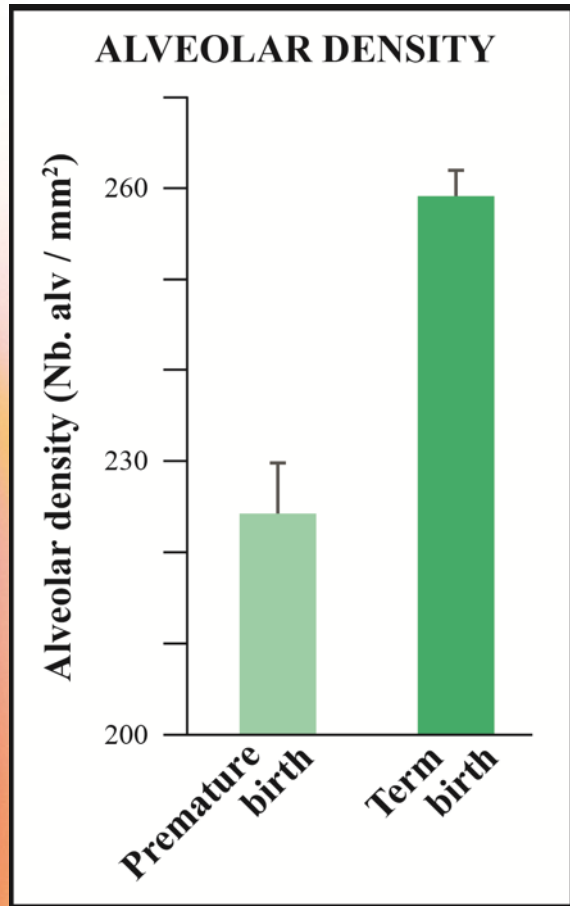
PND10

PND30

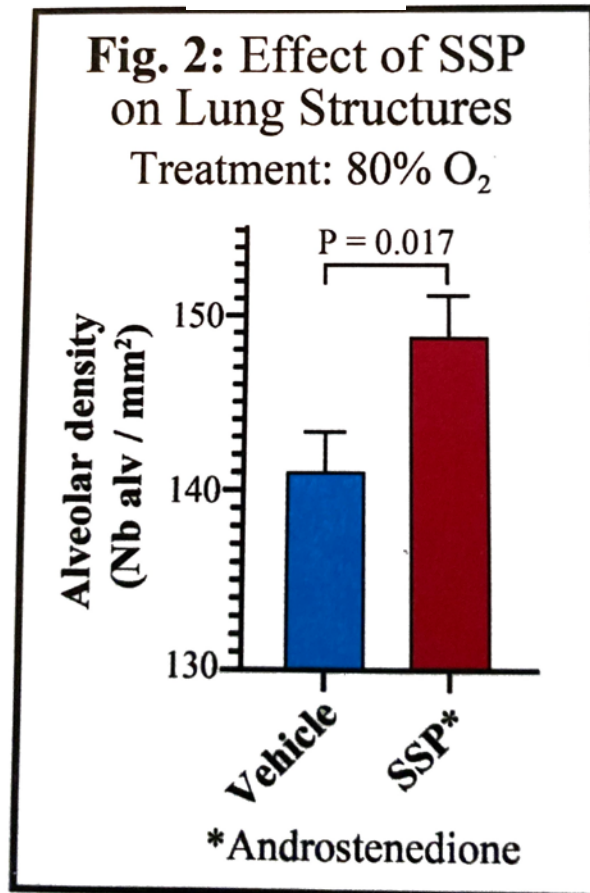


Effet de la prématurité

Naissance à GD 17.5; terme GD 20.....n=28



- NEXT STEP
- THÉRAPIE DE REMPLACEMENT AVEC LE SSP DIRECTEMENT
- Pour être actif la cellule devra avoir
 - 1- la machinerie de transformation du SSP
 - 2- le récepteur des androgènes
- 2 Conditions: en stade prématuré et dans un modèle de BPD (hyperoxie; 80% O₂ exposition)



L'intracrinologie et le poumon

une nouvelle association.....

un nouveau concept...

une RÉALITÉ

BPD....AVENIR PROMETTEUR



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

Hypothesis (based on ratio 17HSD2/17HSD5)

