

## **Régulation hormonale de l'adaptation respiratoire périnatale : implication de la voie de signalisation minéralocorticoïde et de la vasopressine**

La Détresse Respiratoire Transitoire (DRT) du nouveau-né est une cause fréquente d'admission en réanimation néonatale chez les nouveau-nés à terme après une césarienne planifiée et chez les nouveau-nés modérément prématurés. Sa physiopathologie est étroitement liée à la résorption du liquide pulmonaire et semble impliquer le canal épithélial sodium (ENaC) et les aquaporines, permettant le transfert de sodium et d'eau du compartiment alvéolaire vers l'interstitium. L'expression d'ENaC est principalement régulée par l'aldostérone, qui agit en se liant au récepteur minéralocorticoïde (MR). Notre équipe a récemment démontré l'existence d'un pseudohypoaldostéronisme physiologique en période néonatale (aldostéronémie élevée associée à une expression rénale du MR faible, à l'origine de l'hypermatriurèse entraînant une perte hydrosodée physiologique) avec en revanche une expression stable du MR dans le poumon. Par ailleurs, il semblerait que l'expression des aquaporines dans le poumon soit régulée par la vasopressine. La concentration de copeptine, le précurseur de la vasopressine, est plus élevée dans le sang de cordon de nourrissons nés par voie basse et césarienne au cours du travail que chez ceux nés par césarienne avant travail, suggérant également l'implication de l'ocytocine dans la résorption hydrosodée.

Nous émettons l'hypothèse que l'adaptation respiratoire à la vie extra-utérine est régulée par un contrôle hormonal de l'homéostasie hydrosodée combinant les voies de signalisation minéralocorticoïde et de la vasopressine. Notre objectif est d'identifier et de caractériser ces mécanismes pendant la période périnatale afin de proposer de nouvelles stratégies interventionnelles chez les nouveau-nés à risque de développer une DRT.

Nous avons caractérisé par RT-qPCR l'ontogenèse des gènes impliqués dans l'homéostasie hydrosodée sur des poumons de souris à différents stades de développement (E18,5, J0 et J8), et examiné le profil d'expression de ces gènes en fonction de l'âge gestationnel. Nous avons tenté de mettre au point une culture organotypique de cellules pulmonaires à partir de poumons prélevés à J0 et à J8. Enfin, nous avons caractérisé une nouvelle lignée murine de cellules pulmonaires immortalisées (cellules F12-2), qui avaient été établie au laboratoire par une stratégie d'oncogenèse ciblée chez la souris. Nos résultats indiquent que l'expression d'ENaC augmente à la naissance tandis que celle du MR et de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase sont stables mais augmentent à J8. L'expression de la vasopressine est stable de E18,5 à J8. La culture organotypique de cellules pulmonaires nécessite encore des mises au point expérimentales. En revanche, nous avons caractérisé un nouveau modèle de cellules immortalisées obtenu par oncogenèse ciblée chez la souris, qui présente des caractéristiques de pneumocytes de type I et de type II.

Ces résultats, bien que préliminaires, semblent confirmer l'implication d'ENaC dans la période périnatale. Les cellules F12.2 pourraient être un modèle de culture cellulaire intéressant pour la suite de ce projet, notamment pour la réalisation des expériences de stimulation des cellules par différentes hormones possiblement impliquées dans la résorption du liquide pulmonaire.