

Synthèse des minéralocorticoïdes, mastocytes surrénaliens et adaptation à la vie extra-utérine

Alyson Deprez¹, Alexandre Naccache^{1,2}, Michaël Thomas¹, Estelle Louiset¹, Sophie Patrier³, Fabien Guimiot^{4,5}, Hervé Lefebvre^{1,6}, Mireille Castanet^{1,2}

(1) Université de Normandie, INSERM U1239, Rouen, France (2) Département d'endocrinologie pédiatrique, CHU de Rouen, France. (3) Service d'anatomopathologie, CHU de Rouen, France (4) Service de fœtopathologie, Hôpital Robert Debré, Paris, France (5) INSERM U1141, Paris, France (6) Département d'endocrinologie, CHU de Rouen, France.

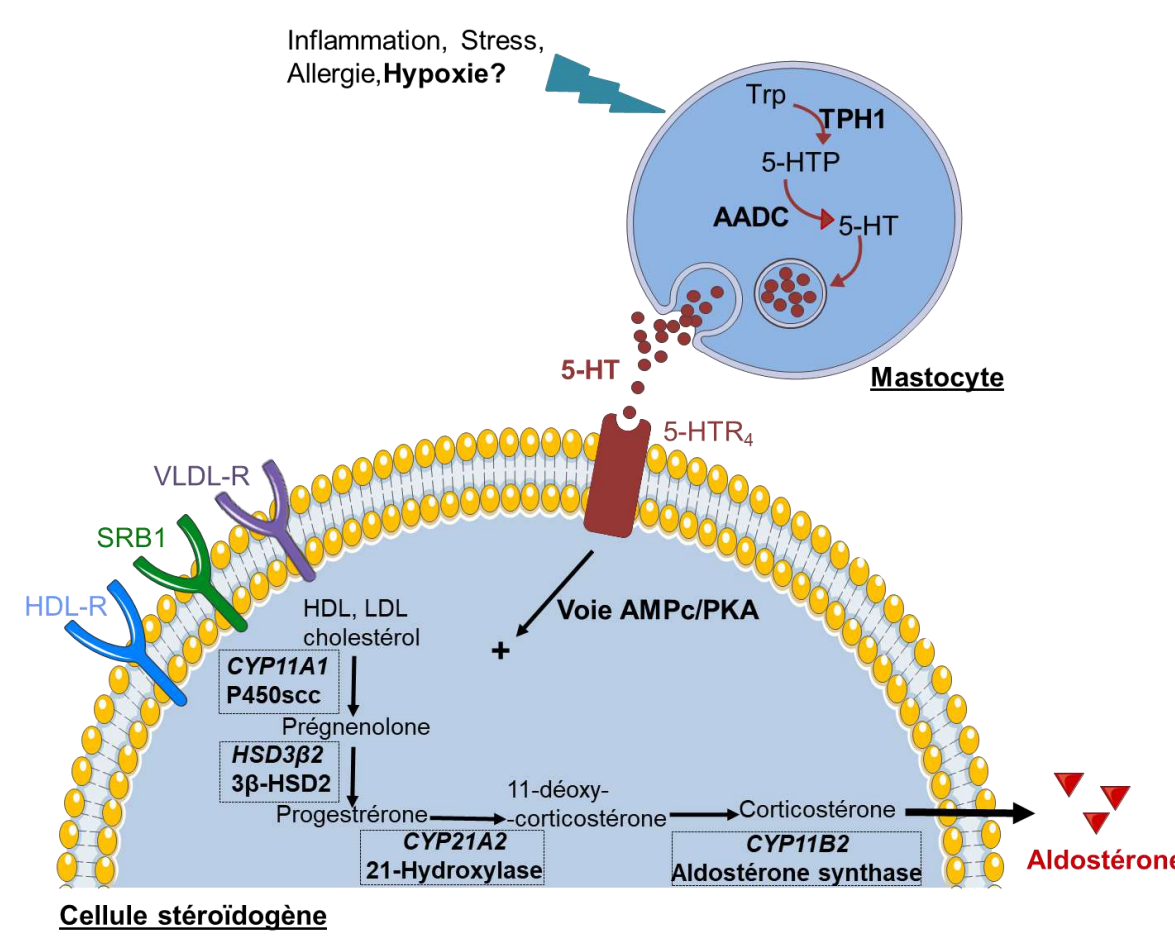
Contact: mireille.castanet@chu-rouen.fr

INTRODUCTION

Chez le nouveau-né, il a été montré que l'aldostéronémie était élevée, indépendamment des valeurs maternelles^{1,2} suggérant une régulation autonome de la synthèse des minéralocorticoïdes.

Chez l'adulte, les mastocytes intra-surrénaliens sont connus pour réguler de façon paracrine la synthèse d'aldostérone via la voie de signalisation sérotoninergique³. De plus, nos données récentes suggèrent que ce mécanisme est également présent dans la surrénale fœtale⁴.

Ainsi, nous posons l'hypothèse d'une régulation paracrine de la sécrétion des minéralocorticoïdes par les mastocytes au cours de l'adaptation à la vie extra-utérine.



Régulation paracrine de la sécrétion d'aldostérone
 TPH1: Tryptophane hydroxylase de type 1
 5-HT: sérotonine
 5-HTR₄: récepteur sérotoninergique de type 4
 CYP11B2: Aldostérone synthase

BUTS DE L'ÉTUDE

Les objectifs de l'étude ont été d'analyser:

- les mastocytes intra-surrénaliens (localisation et densité)
- l'expression des enzymes de la stéroïdogénèse et de la voie de signalisation sérotoninergique dans la glande surrénale au cours des périodes fœtale et néonatale à différents termes gestationnels selon les conditions de naissance.

MATERIEL ET METHODES

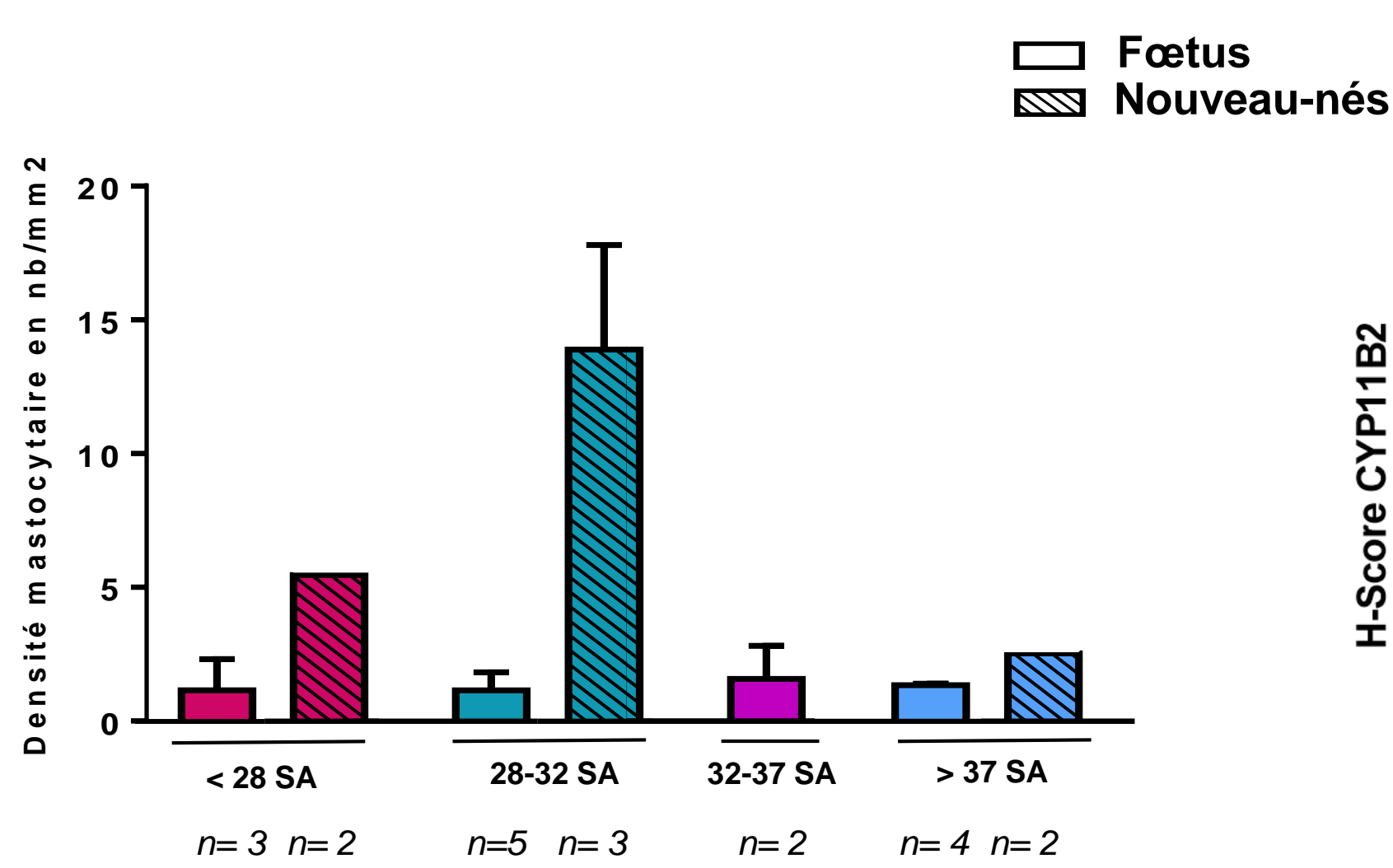
➤ **Matériel :** Tissus surrénaliens inclus en paraffine issus de fœtus décédés *in utero* (F) (n=17) et de nouveau-nés nés vivants puis décédés (NN) (n=7) à différents stades de développement entre 23 et 41 semaines d'aménorrhée (SA).

➤ **Méthodes :**

- Marquages immunohistochimiques des mastocytes (anticorps anti-tryptase), des enzymes de la stéroïdogénèse (3β-HSD2, CYP11B2), de la voie sérotoninergique (TPH1, 5-HT, 5-HTR₄).
- Recueil et analyse des données cliniques afin de corréliser les résultats obtenus aux conditions de naissances et à l'âge gestationnel.

RESULTATS

MASTOCYTES SURRÉALIENS



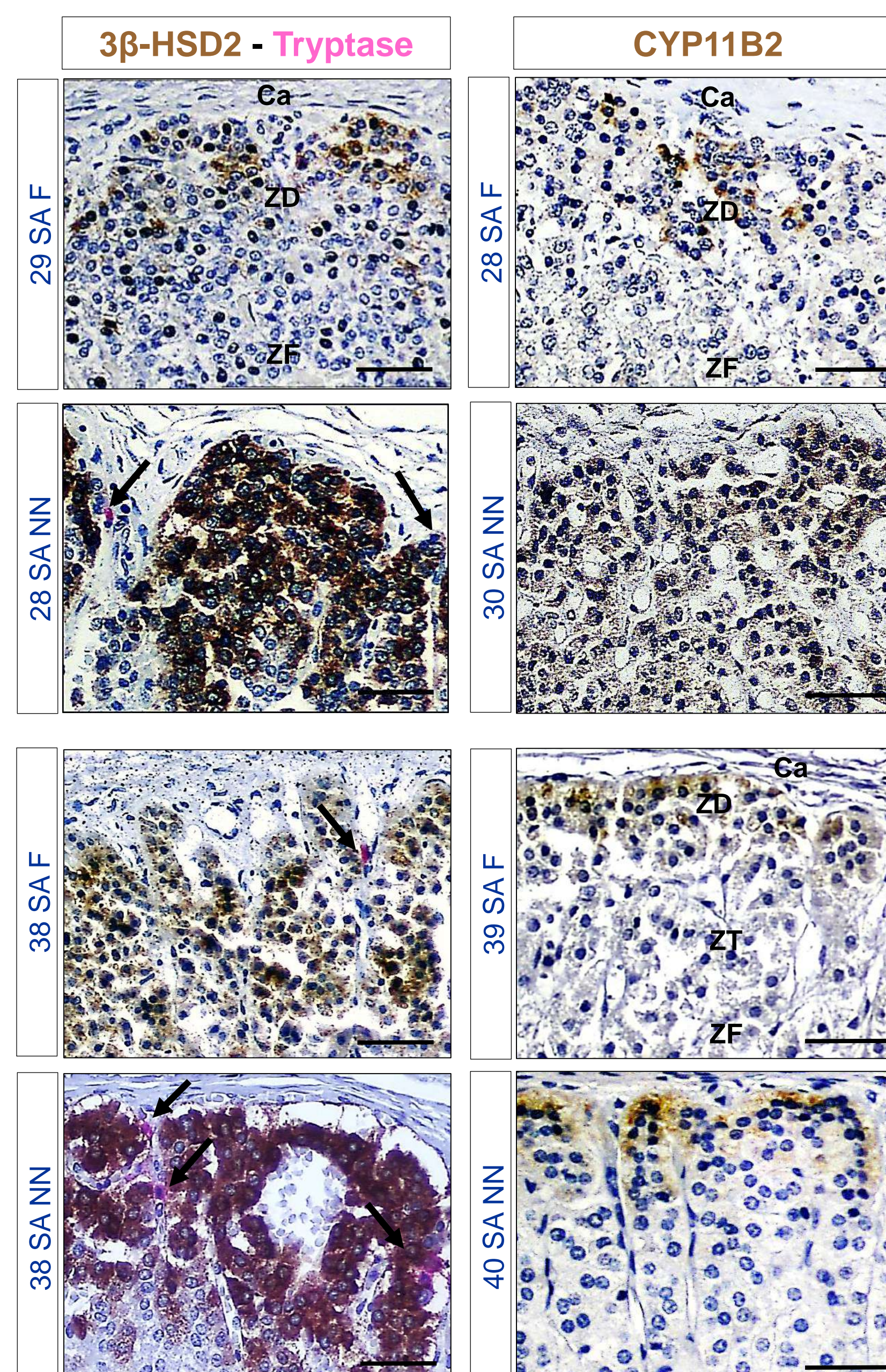
➤ Les mastocytes sont détectés en zone sous-capsulaire dans les surrénales fœtales et néonatales. La densité mastocytaire (nombre de cellules tryptase immuno-positives rapporté à la surface marquée par la 3β-HSD2) est nettement plus importante chez les nouveau-nés comparée à celle des fœtus, particulièrement aux stades précoces du développement (28-32 SA).

➤ L'expression de CYP11B2, retrouvée exclusivement en ZD, est significativement plus importante chez les nouveau-nés comparée à celle des fœtus, quelque soit le stade de développement.

➤ Avant 32 SA, les cellules TPH1 immuno-positives sont présentes exclusivement en ZF chez le fœtus alors qu'elles sont retrouvées en ZD et ZF chez le nouveau-né. Après 32 SA, l'expression est similaire chez les fœtus et chez les nouveau-nés.

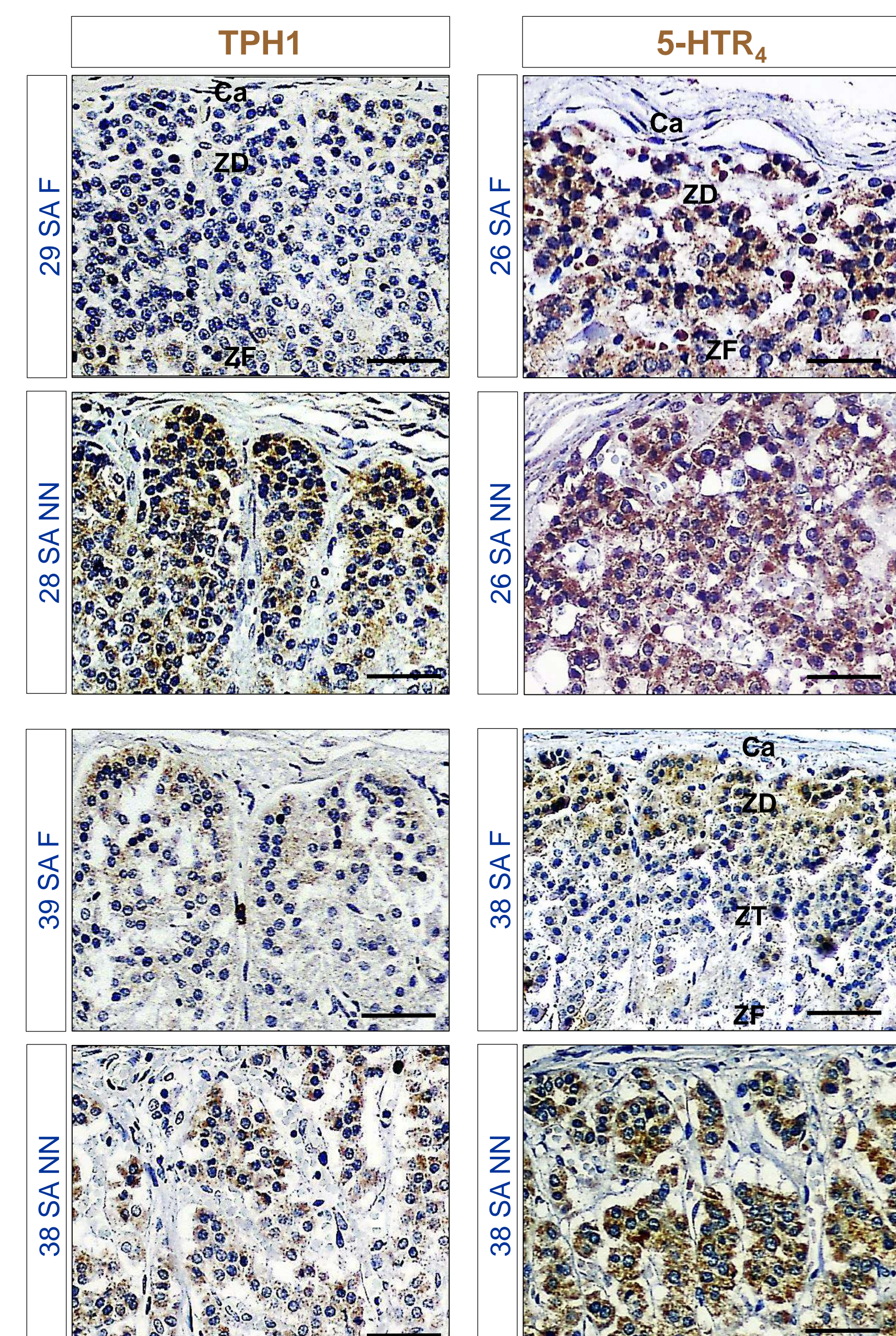
➤ Le récepteur 5-HTR₄ est exprimé dans l'ensemble de la surrénale et avec une intensité plus importante chez le nouveau-né comparée aux fœtus quel que soit le terme de développement.

ENZYMES DE LA STÉROÏDOGÈSE

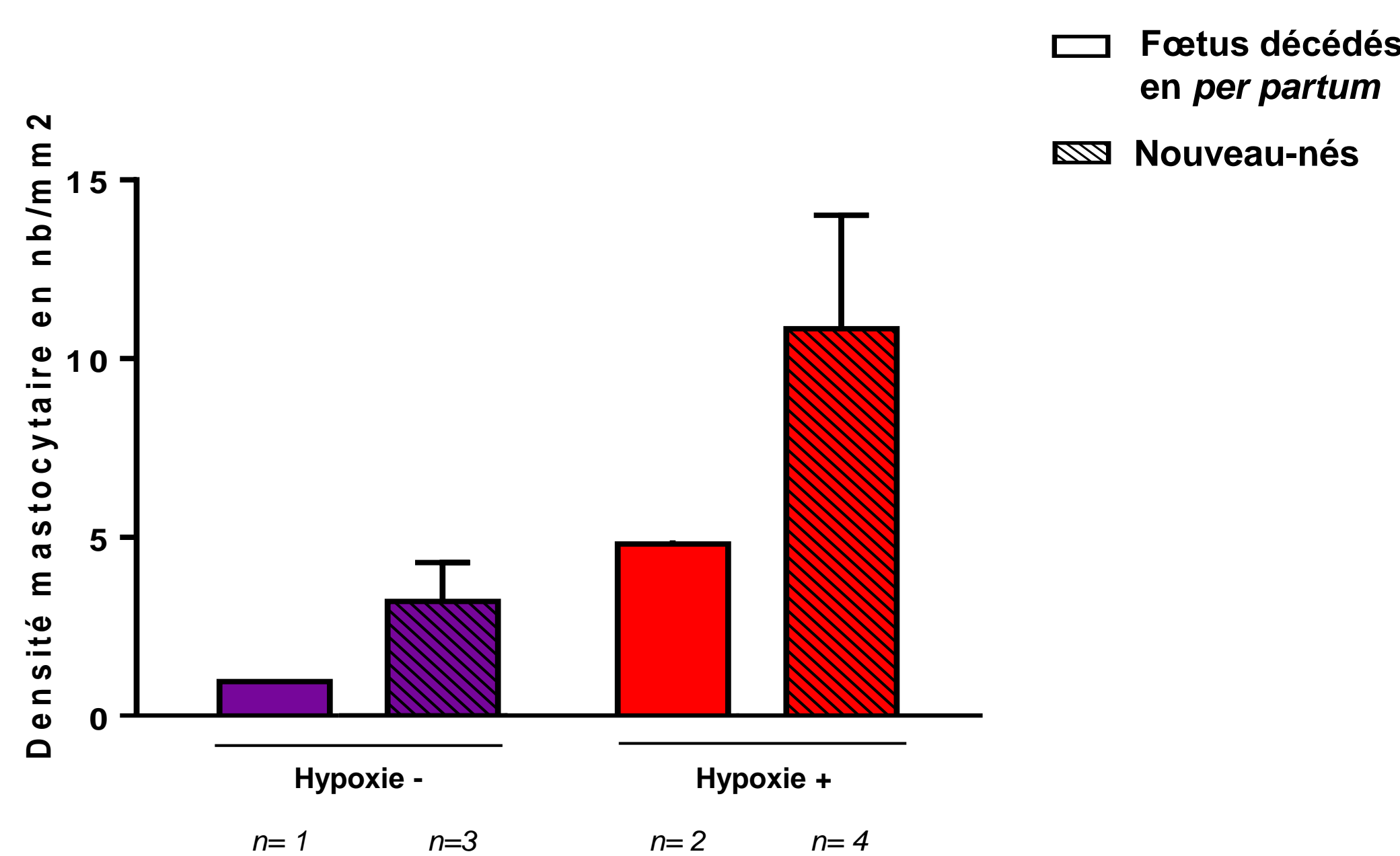


Ca= capsule ; ZD = zone définitive ; ZT = Zone de Transition ; ZF = Zone fœtale ; F = fœtus ; NN = nouveau-né

VOIE DE LA SÉROTONINE



HYPOXIE ET MASTOCYTES SURRÉALIENS



➤ Après analyse des données cliniques l'hypoxie défini par un travail prolongé et/ou anomalies du rythme cardiaque fœtal et/ou présence d'un liquide amniotique teinté ou méconial et/ou APGAR < 3 à 5 min de vie est le paramètre pour lequel on retrouve une différence nette en terme de densité mastocytaire.

➤ En effet, la densité mastocytaire apparaît supérieure chez les nouveau-nés nés vivants comparés aux fœtus décédés au décours de l'accouchement. De plus, elle apparaît supérieure chez ceux nés dans un contexte clinique évoquant l'hypoxie, comparés à ceux nés sans contexte hypoxique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

➤ La densité mastocytaire et l'intensité du marquage de l'aldostérone synthase sont plus importantes chez les nouveau-nés comparés aux fœtus suggérant un rôle de la régulation paracrine dans les mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine notamment chez les grands prématurés (28-32 SA).

➤ L'hypoxie semble être un des paramètres responsables de l'augmentation de la densité mastocytaire intra-surrénalienne.

➤ Ces données suggèrent l'influence des conditions de naissance sur la régulation de la sécrétion d'aldostérone néonatale notamment chez les grands prématurés.

➤ Cependant, ces résultats observés sur un petit nombre de tissus restent à confirmer sur un plus grand nombre d'échantillons. Par ailleurs, des études animales seraient nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes par lesquels l'hypoxie régulerait la sécrétion paracrine d'aldostérone au cours du per-partum.

REFERENCES

(1) Martinerie, L. et al. The mineralocorticoid signaling pathway throughout development: expression, regulation and pathophysiological implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(2):148-57 (2013).
 (2) Martinerie, L. et al. Aldosterone-Signaling Defect Exacerbates Sodium Wasting in Very Preterm Neonates: The Premaldo Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4074–4081 (2015).
 (3) Lefebvre, H. et al. Production and metabolism of serotonin (5-HT) by the human adrenal cortex: paracrine stimulation of aldosterone secretion by 5-HT. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5001–5007 (2001).
 (4) Naccache, A. et al. Temporal and spatial distribution of mast cells and steroidogenic enzymes in the human fetal adrenal. *Mol. Cell. Endocrinol.* 434, 69–80 (2016).