

---

## **Signalisation minéralocorticoïde et homéostasie hydrosodée du nouveau-né**

La période néonatale est marquée chez l'homme par une immaturité tubulaire rénale associant troubles de concentration-dilution des urines et difficultés à maintenir un équilibre hydrosodé adapté. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux mécanismes rénaux sous-jacents, mis en jeu au cours de cette période cruciale du développement. Par une étude clinique, nous avons mis en évidence l'existence d'une résistance rénale physiologique à l'aldostérone en période néonatale, pouvant rendre compte de ce déséquilibre de la balance hydrosodée. Cette insensibilité hormonale est associée à l'absence d'expression du récepteur minéralocorticoïde (MR) dans les parties distales du néphron à la naissance. L'étude de la régulation du MR chez les souris déficientes en aldostérone-synthase et dans des cultures organotypiques de reins de souris nouveau-nés a exclu l'implication de l'aldostérone dans la faible expression néonatale du MR, mais a démontré son rôle indispensable pour l'induction optimale du canal épithélial à sodium et, de ce fait, pour la réabsorption sodée. La voie de signalisation glucocorticoïde, déjà opérationnelle à la naissance, ne peut remplacer la signalisation aldostérone-MR, malgré la faible activité de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 rénale. L'ensemble de ces résultats apportent une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires conduisant à la perte hydrosodée des premiers jours de vie, et devrait ouvrir sur de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des nouveau-nés et des prématurés.

Mots clés : Aldostérone, récepteur minéralocorticoïde, nouveau-né, homéostasie hydrosodée, rein, glucocorticoïdes.

---

## **Mineralocorticoid signaling pathway and sodium homeostasis in newborns**

During the neonatal period, newborns are subjected to a renal tubular immaturity, which associates sodium wasting and impaired water reabsorption. In order to explore the underlying mechanisms, at this specific period of development, we conducted a clinical investigation, which has highlighted the existence of a physiological renal aldosterone resistance in the neonatal period. This hormonal unresponsiveness is related to a lack of mineralocorticoid receptor (MR) expression in the distal parts of the nephron at birth. By studying its regulation in aldosterone-synthase knock-out mice and in organotypic cultures of newborn mouse kidneys, we demonstrated that aldosterone is not implicated in the low MR expression in the neonatal kidney, but rather is crucial for optimal induction of the epithelial sodium channel, and thereby, for sodium reabsorption. The glucocorticoid signaling pathway, which is already functional at birth, could not compensate for the aldosterone-MR signaling, even in the absence of a neonatal renal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. Altogether, these results bring new insights into the molecular mechanisms underlying neonatal water and sodium wasting, and could lead to new therapeutic strategies in the management of newborns and preterms.

**Key words :** Aldosterone, mineralocorticoid receptor, newborn, sodium homeostasis, kidney, glucocorticoids

---

### **Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été réalisée :**

**Inserm U693 :** Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique.

Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre.

Directeur : Dr Marc LOMBÈS