



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

43

Implication de FGFR4 dans la physiopathologie de la fibrose pulmonaire idiopathique

A. Justet¹, M. Ghanem^{1,*}, M. Jaillet¹, M. Hachem¹, T. Boghanim¹, A. Vadel¹, A. Mailleux¹, B. Crestani^{1,2}

¹ Inserm U1152, Université de Paris

² Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mada.ghanem@aphp.fr (M. Ghanem)

Introduction Au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) les voies de signalisation du développement telles que la voie des Fibroblast Growth Factors (FGF) sont réactivées. Le récepteur FGFR4 a été suggéré comme possible modulateur de la fibrogénèse. L'inactivation de *Fgfr4* favoriserait le développement de la fibrose hépatique après exposition au tetrachlorure de carbone chez la souris. Nous nous sommes intéressés à l'implication de FGFR4 dans la fibrogénèse pulmonaire.

Méthodes L'expression de FGFR4 a été déterminée dans des extraits de poumons totaux de FPI ou de témoins (Western blot, RT-PCR). Le développement de la fibrose pulmonaire a été évalué dans un modèle murin après injection intra-trachéale unique de bléomycine (40 µg) chez des souris *Fgfr4*^{-/-} et des souris Wild type (WT) *littermates*, et après inhibition pharmacologique spécifique de FGFR4 par l'inhibiteur Z chez des souris WT par rapport à un groupe contrôle recevant le solvant seul. L'inhibiteur Z a été administré par gavage selon un modèle préventif de J-1, veille de l'injection de bléomycine, à J14, et selon un modèle thérapeutique de J7 à J14. La morphologie pulmonaire, le contenu pulmonaire en hydroxyproline et l'expression en RT-PCR et Western blot de marqueurs de fibrose (collagène, fibronectine, l' α -actine du muscle lisse) ont été évalués.

Résultat L'expression de FGFR4 était diminuée dans des extraits pulmonaires de patients FPI par rapport aux témoins, au niveau protéique et en ARNm. Les souris *Fgfr4*^{-/-} ne présentaient pas de différence par rapport aux WT concernant le score de fibrose après injection de bléomycine. Le niveau d'expression protéique du collagène était diminué chez les souris *Fgfr4*^{-/-}, cependant le contenu en hydroxyproline n'était pas modifié. Une augmentation de l' α -actine du muscle lisse était observée au niveau protéique, sans différence significative pour la fibronectine. L'inhibition de FGFR4 par l'inhibiteur Z, n'induisait aucune différence phénotypique par rapport aux souris contrôles.

Conclusion L'expression pulmonaire de FGFR4 était diminuée au cours de la FPI. Cependant, l'inactivation de *Fgfr4* et l'inhibition pharmacologique de FGFR4 ne modifiaient pas le développement de la fibrose bléomycine-induite chez la souris. Ces données ne soutiennent pas l'hypothèse d'une implication de FGFR4 dans la physiopathologie de la FPI.

Mot clé Pathologies interstitielles

Déclaration de liens d'intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.049>

44

Développement d'un nouveau modèle murin expérimental de fibrose pulmonaire

C.H. Yegen*, L. Haine, D. Marchant, J.F. Bernaudin, C. Planès, E. Boncoeur, N. Voituron

Laboratoire Hypoxie & Poumon UMR Inserm U1272, Université Sorbonne Paris Nord, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : yegencelinehivda@gmail.com (C.H. Yegen)

Introduction La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie fibrosante d'origine inconnue caractérisée par

l'accumulation de tissu conjonctif cicatriciel conduisant à une insuffisance respiratoire. Notre objectif est de développer un modèle murin de fibrose pulmonaire homogène et persistante permettant d'explorer l'impact du microenvironnement sur la fibrogénèse ainsi que les conséquences anatomiques et fonctionnelles de celle-ci.

Méthodes Pour cela des souris mâles C57BL6/J ont reçu 6 instillations intra-trachéales de bléomycine (BLM) à 0,8UI/g toutes les 2 semaines pendant 90 jours. Le poids et les variables ventilatoires ont été mesurés tout au long de la procédure. Les poumons ont été prélevés afin d'étudier les marqueurs classiquement décrits dans la FPI : marqueurs pro-fibrosants, inflammatoires, du stress oxydant du stress du réticulum endoplasmique (RE) et de l'apoptose. L'étendue et la persistance de la fibrose ont été évaluées par une approche histologique (préciser laquelle).

Résultats Sur lysats pulmonaire totaux, l'instillation répétée de BLM induit une augmentation de l'expression de marqueurs du stress oxydant, de stress du RE et de l'apoptose sans une inflammation associée (ni néo-synthèse de protéines pro-fibrosantes : faut-il parler de cela ?). Au niveau histologique, on note la présence d'infiltrats cellulaires et des dépôts de collagène répartis sur l'ensemble du poumon. Par ailleurs, une augmentation significative du débit ventilatoire a été mise en évidence à partir de la 3^{ème} instillation. De manière intéressante, l'étude histologique montre la persistance de la fibrose pulmonaire jusqu'à 3 mois après la 3^e instillation.

Conclusion L'instillation répétée de faibles doses de BLM induit une fibrose pulmonaire homogène présentant des aspects histologiques et l'expression de marqueurs moléculaires caractéristiques de la pathologie. En outre, la fibrose est présente dès la 3^e instillation et persiste après celle-ci. Ce modèle progressif de fibrose pulmonaire, moins agressif que l'injection unique d'une forte dose de BLM, pourrait être utile pour l'étude des facteurs potentiellement aggravants de la FPI tels que l'hypoxie intermittente, la pollution ou les virus, mais également pour évaluer les conséquences de cette pathologie sur d'autres systèmes physiologiques.

Mot clé Pathologies interstitielles

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.050>

Physiologie-sommeil

45

L'atteinte de structures neurologiques centrales explique-elle le défaut de perception des sensations respiratoires constaté au cours de l'infection à SARS CoV 2 ?

A. Rivière^{1,*}, C. Bureau^{1,2}, M.C. Nierat¹, M. Decavèle^{1,2}, M.A. Galarza Jimenez³, P. Laveneziana^{1,3}, C. Straus^{1,3}, A. Demoule^{1,2}, T. Similowski^{1,2}, C. Morélot-Panzini^{1,2}

¹ Sorbonne Université, Inserm, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France

² AP-HP, Groupe Hospitalier Universitaire-Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation (Département R3S), Paris, France

³ AP-HP, Groupe Hospitalier Universitaire-Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Service des Explorations de la Fonction Respiratoire, de l'Exercice et de la Dyspnée, Département R3S, Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : amelie.riviere18@gmail.com (A. Rivière)

Introduction La dyspnée semble peu rapportée au cours des pneumopathies causées par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS CoV 2), faisant parfois évoquer le terme d’"hypoxémie silencieuse". La dyspnée, perception d’informations sensorielles liées à la respiration, est associée à un vécu émotionnel négatif. Elle résulterait de l’activation de structures du système limbique/paralimbique dont, l’insula. Cette dernière serait le centre d’alarme intéroceptif, reliant la perception de sensations viscérales (dont la dyspnée) à l’expérience consciente des émotions. Le potentiel neuroinvasif du SARS CoV 2 via les bulbes olfactifs fait suspecter une atteinte limbique/paralimbique mais aussi du tronc cérébral au cours de l’atteinte respiratoire de la Corona Virus Disease 2019 (COVID19). Nous formulons l’hypothèse qu’une atténuation de la composante affective de la dyspnée lors de l’hypoxie, résultant de l’atteinte de l’intéroception, est la conséquence d’une atteinte de ces structures neurologiques.

Méthodes Une étude observationnelle, DysCovid, a porté sur l’évaluation de l’intéroception et de la dyspnée chez des patients hospitalisés en pneumologie et/ou en réanimation. Une étude physiopathologique, CRC COVID, a porté sur l’évaluation de l’intéroception et de la dyspnée expérimentalement induite chez des patients présentant une forme neurologique pure de la COVID19. Ces études comportaient un examen neurologique, une évaluation de l’intéroception et de la dyspnée au moyen d’échelles visuelles analogiques (sensorielle et affective) et du questionnaire multidimensionnel dyspnea profile. Dans CRC-COVID la dyspnée et la réponse ventilatoire ont été évaluées lors de test en hypoxie et en hypercapnie.

Résultats et Conclusion Les inclusions et analyses des données, sont en cours.

Mots clés Physiologie ; Contrôle ventilatoire

Déclaration de liens d’intérêt Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d’intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.051>

46

Augmentation de la réponse ventilatoire au COD chez la souris mutante conditionnelle Phox2b^{27Ala/+} par une action pharmacologique

N. Ramanantsoa¹, T. Bourgeois¹, A. Madani¹, E. Sizun¹, M. Ringot¹, C. Delclaux^{1,2}, S. Dager^{1,3}, M.P. d’Ortho^{1,4}, B. Matrot¹, J. Gallego^{1,*}

¹ Université de Paris, Inserm 1141, Paris

² Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris

³ Réanimation et Surveillance Continue Pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris

⁴ Explorations Fonctionnelles, Hôpital Bichat, Paris

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jorge.gallego@inserm.fr (J. Gallego)

Introduction Le syndrome d’hypoventilation alvéolaire centrale congénitale se manifeste par l’hypoventilation au cours du sommeil et la perte de la chémosensibilité au CO₂. Il est causé par des mutations à expansion d’alanine du facteur de transcription Phox2b. *In vitro*, cette mutation provoque des agrégats protéiques cytoplasmiques et une perte d’activité transcriptionnelle. Ces anomalies sont diminuées par un traitement des cellules par la geldanamycine, inhibiteur de HSP 90. Nous avons testé l’efficacité d’un de ses dérivés hydrosoluble (17-DMAG) chez la souris Phox2b^{27Ala/+} porteuse d’une mutation conditionnelle dont l’expression est limitée à la région du noyau rétrotrapezoïde (RTN), le principal chémorécepteur central. Ces souris présentent une perte des neurones du RTN (env. 70 %) et une abolition de la réponse au CO₂.

Méthodes La ventilation basale (V_E) et la réponse au CO₂ (8 %) des souris mutantes et sauvages ont été mesurées par pléthysmographie

entre 14 et 15 heures après traitement au 17-DMAG (20 mg/kg) ou au PBS.

Résultats Fig. 1.

Conclusion Le 17-DMAG augmente la réponse ventilatoire au CO₂ chez le mutant conditionnel Phox2b^{27Ala/+}. Nos données ne permettent pas de dissocier la réponse métabolique au CO₂ des réactions comportementales liées à la perception du stimulus. Ce résultat suggère tout de même qu’il est possible d’atténuer les effets toxiques de la mutation dans les neurones résiduels du RTN et d’en restaurer partiellement la fonction.

Mots clés Physiologie ; Contrôle ventilatoire

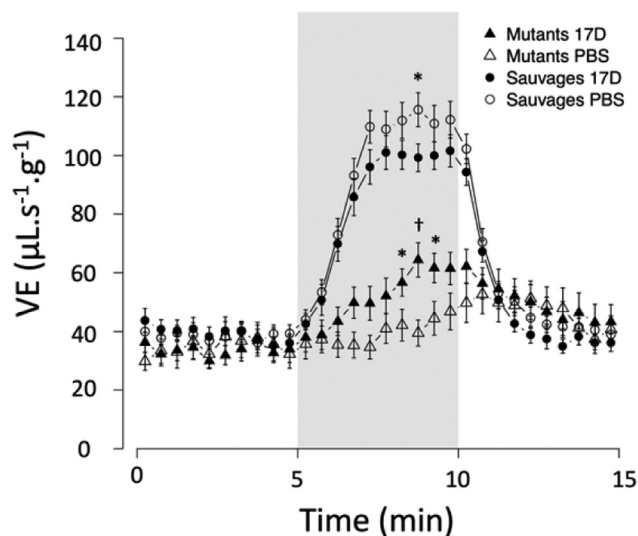


Figure 1 Effet du 17-DMAG sur la réponse ventilatoire au CO₂ chez la souris mutante conditionnelle Phox2b^{27Ala/+} à 15 jours de vie après injection de 20 mg/kg ip ou PBS. Moyennes de V_E sur des intervalles successifs de 30 s, sans distinction des états de vigilance et de l’activité. * p < 0,05 ; † p < 0,01.

Déclaration de liens d’intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d’intérêts.

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.02.052>

47

Apnées obstructives et mixtes chez le souriceau DMSXL, modèle de la forme congénitale de la maladie de Steinert

E. Sizun¹, A. Madani¹, A. Huguet², T. Bourgeois¹, M. Ringot¹, N. Ramanantsoa¹, F. Cayetanot³, L. Bodineau³, J. Gallego¹, G. Gourdon², B. Matrot^{1,*}

¹ Université de Paris, NeuroDiderot, Inserm UMR 1141, Paris

² Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Inserm UMR 974, Paris

³ Sorbonne Université, Inserm UMR S1158, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : boris.matrot@inserm.fr (B. Matrot)

Introduction La dystrophie myotonique de type 1 ou maladie de Steinert est une maladie génétique autosomale dominante caractérisée par la répétition de CTG dans une région non traduite du gène DMPK (DM protéine kinase). La forme congénitale est marquée par un grand nombre de répétitions (> 1000) et peut provoquer hypotonie, détresse respiratoire ou retard mental. L’insuffisance respiratoire est la cause principale de mortalité dans la période néonatale, mais ses mécanismes ne sont pas connus. Dans cette étude, nous avons étudié la ventilation spontanée, les apnées, et la