

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 juillet 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Cindy DURAND**

Titre de la thèse : Effet du retard de croissance fœtal sur les fonctions de neuroprotection des interfaces sang-cerveau et sur la réponse de ces interfaces à un stress inflammatoire au cours du développement postnatal

Résumé



Le développement du cerveau durant la période embryonnaire et néonatale requiert un environnement liquidien cérébral adapté. Cet environnement est contrôlé par des interfaces cellulaires aux fonctionnalités complexes, séparant le sang du cerveau, et protégeant celui-ci des substances délétères et de l'inflammation. Néanmoins, des conditions défavorables telles que le retard de croissance fœtal et l'exposition à des toxiques de l'environnement ou à des infections au cours de la période périnatale, peuvent perturber le développement cérébral et augmenter le risque d'apparition de pathologies neurologiques au cours de la vie. Une combinaison de plusieurs de ces facteurs favorise l'apparition de troubles neurodéveloppementaux. Le retard de croissance fœtal est un problème de santé publique majeur causé par une insuffisance placentaire ou une malnutrition. Notre hypothèse de travail est que le retard de croissance fœtal affaiblit la capacité des interfaces sang-cerveau à protéger le cerveau des substances toxiques, et rend ces interfaces sensibles aux agressions infectieuses postnatales, augmentant ainsi le risque de pathologie tout au long de la vie. Ce travail de thèse explore chez le rat les conséquences à court et long terme du retard de croissance fœtal induit par une carence protéique au cours de la gestation sur les propriétés de neuroprotection des interfaces sang-cerveau ainsi que sur leur réactivité face à un stress inflammatoire. Nous avons établi les profils développementaux d'expression postnatale des gènes de neuroprotection présents dans les microvaisseaux cérébraux formant la barrière hématoencéphalique et dans les plexus choroïdes formant l'interface sang-liquide cérébrospinal chez les rats de croissance normale. Nous avons montré que le niveau d'expression des protéines formant les jonctions serrées, des transporteurs d'efflux et des enzymes de détoxification diffèrent selon l'interface et le stade de développement postnatal considérés. Le régime carencé en protéines induit peu de changements d'expression de ces protéines, à l'exception de SLC22A8 codant pour le transporteur d'efflux OAT3, qui excrète des molécules nocives hors du cerveau. Le retard de croissance fœtal diminue l'expression de SLC22A8 à la naissance, et ceci s'accompagne d'un défaut fonctionnel d'efflux d'un herbicide par les plexus choroïdes chez certains animaux. Par ailleurs, le retard de croissance fœtal

induit une altération de l'intégrité des interfaces sang-cerveau évaluée par la mesure de perméabilité envers une molécule inerte de faible poids moléculaire, le saccharose, au cours de la période postnatale précoce. Ces interfaces ont également une capacité réduite à faire face à d'autres stress systémiques telle que l'exposition à un lipopeptide bactérien. Ces différentes données montrent que le retard de croissance fœtal fragilise les interfaces sang-cerveau durant la première semaine de vie. En outre, le retard de croissance fœtal combiné à une inflammation systémique chronique durant cette période induit une altération de l'intégrité des interfaces sang-cerveau à long terme. Cette combinaison induit également pour une sous-population d'animaux une réactivité centrale exacerbée à un défi inflammatoire survenant plus tard au cours de la vie, évaluée par mesure de la pleiocytose. En conclusion ce travail a permis de mettre en évidence que le retard de croissance fœtal seul induit une altération transitoire des interfaces sang-cerveau, restreinte à la période postnatale précoce. En combinaison avec une inflammation postnatale systémique chronique, le retard de croissance fœtal induit des dysfonctionnements des interfaces sang-cerveau à plus long terme. L'intensité des effets du retard de croissance fœtal seul ou en combinaison avec un stress inflammatoire chronique varie selon les individus, en accord avec l'hétérogénéité des conséquences à long terme observées chez l'homme à la suite d'un retard de croissance fœtal.

Mots-clés : Interfaces sang-cerveau, Pathologie perinatale, Développement, Fonctions neuroprotectrices