

Titre : Impact de la prématurité et de la restriction de croissance fœtale sur les voies de signalisation corticostéroïdes rénales : adaptation néonatale et programmation fœtale de l'hypertension artérielle.

Mots clés : Prématurité, Restriction de croissance fœtale, programmation fœtale, Hypertension artérielle, Voies de signalisation corticostéroïdes rénales, GILZ

Résumé : La prématurité et la restriction de croissance fœtale (RCF) sont deux pathologies néonatales fréquentes, qui ont en commun des difficultés d'adaptation à la naissance, avec le développement d'une tubulopathie chez le prématuré, et le développement d'une hypertension artérielle (HTA) à l'âge adulte. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'implication des voies de signalisation corticostéroïdes rénales dans la survenue de ces complications dans un modèle murin de prématurité induite par des lipopolysaccharides, et un modèle de RCF par exposition périnatale à la dexaméthasone.

Dans ce travail nous avons montré que ces deux pathologies programment la survenue d'une HTA à l'âge adulte chez les mâles, associée à

des altérations franches de la signalisation corticostéroïde rénale en période périnatale et une augmentation de la sensibilité rénale aux glucocorticoïdes à l'âge adulte. Dans le modèle de prématurité, nous avons identifié la transmission transgénérationnelle d'anomalies de régulation de la pression artérielle chez les mâles jusqu'à la 3^{ème} génération de souris, associée à une hypométhylation du promoteur de GILZ et une augmentation d'expression de GILZ.

Notre étude a permis l'identification de potentiels mécanismes moléculaires impliqués dans la programmation fœtale de l'HTA, sur plusieurs générations, ce qui pourrait aboutir à une meilleure prise en charge des patients nés prématurés ou avec une RCF, et de leurs descendants.

Title: Impact of prematurity and fetal growth restriction on renal corticosteroid signaling pathways: neonatal adaptation and fetal programming of high blood pressure.

Keywords: Preterm Birth, Fetal growth restriction, developmental programming, Hypertension, Renal corticosteroid signaling pathways, GILZ

Abstract: Preterm birth and fetal growth restriction (IUGR) are prevalent neonatal diseases, which both induce poor perinatal adaptation, including the development of tubulopathy in premature infants, and the development of high blood pressure in adults. The objective of this work was to evaluate the involvement of renal corticosteroid signaling pathways in the development of these complications in a lipopolysaccharide-induced mouse model of preterm birth, and a dexamethasone-induced model of IUGR. In this work, we have shown that these two pathologies program the development of hypertension in former preterm and IUGR male mice, associated with strong alterations of renal corticosteroid

signaling in the perinatal period, and an increase in renal sensitivity to glucocorticoids in adulthood. Moreover, we have identified a transgenerational inheritance of altered blood pressure regulation induced by preterm birth, in males, up to the 3rd generation of mice, associated with GILZ promoter hypomethylation and increased GILZ expression.

Our study has identified potential molecular mechanisms involved in the fetal programming of hypertension, over several generations. These findings could facilitate better management of patients born prematurely or with IUGR, and their offspring.