

Exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens et anomalies du comportement chez le jeune enfant

Étude des cytokines comme possibles médiateurs des effets délétères des perturbateurs endocriniens sur le comportement de l'enfant

Nicolas GLAICHENHAUS, CNRS, Université Côte d'Azur, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Valbonne

Équipes partenaires : **Claire Philippat**, Inserm, CEA, Université de Grenoble – **Barbara Heude**, Inserm, Université de Paris, Villejuif

Cohorte de naissances (suivi : 2 ans du 1^{er} Juillet 2019 au 30 Juin 2021) – Financement : 49.220 € – Contact : nicolas.glaichenhaus@univ-cotedazur.fr

Mots-clés : enfant, trouble neurodéveloppement, grossesse, système nerveux, cerveau, système immunitaire, autisme, cohorte, grossesse, enfance, perturbateur endocrinien, bisphénol A, phtalate, cytokine, interleukine

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens (PEs) pendant la grossesse pouvait entraîner chez l'enfant la survenue de problèmes comportementaux. Dans un autre domaine, les immunologistes ont montré que la présence de certaines cytokines⁷⁰ dans le sang pouvait perturber le développement du cerveau pendant la vie utérine. Dans ce contexte, l'objectif de ce projet de recherche était de déterminer si les effets délétères des PEs sur le neurodéveloppement et le comportement de l'enfant ont été médiés par certaines cytokines appelées pro-inflammatoires ».

⁷⁰ Du grec *cyto*, cellule et *kinos*, mouvement : cellules qui jouent le rôle de messagers (médiateurs) permettant la mobilisation des cellules du système immunitaire lors de l'agression par un perturbateur endocrinien.

Les cytokines

Les cytokines sont des petites protéines qui sont produites par plusieurs types de cellules, et notamment les cellules du système immunitaire. Ces cytokines permettent aux cellules de communiquer entre elles et de coopérer les unes avec les autres dans des situations physiopathologiques telles que l'inflammation ou les infections virales ou bactériennes. Il existe plusieurs dizaines de cytokines différentes parmi lesquelles on distingue des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-beta, l'IL-6 et le facteur de croissance des tumeurs (TNF)-alpha⁷¹ et des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10⁷².



Illustration 14 : Les anomalies du comportement chez l'enfant (Crédits photographiques : Getty Images)

Outre leur rôle dans les réponses immunitaires, certaines cytokines peuvent avoir un impact sur le développement et le fonctionnement du cerveau, et donc sur le comportement. Ceci a notamment été démontré chez la souris dans des expériences dans lesquelles des mères gestantes ont été injectées avec des inducteurs des réponses immunitaires. Ainsi, comparées à des souris contrôles, des souris nées de mères chez lesquelles le système immunitaire a été stimulé pendant la gestation, présentent à l'âge adulte des anomalies du comportement rappelant celles observées dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

⁷¹ Ex. TNF-alpha, IL-6.

⁷² Ex. IL-10, TGF-beta.

Le projet de recherche : PE-MEDIATEURS

Niché dans la cohorte de naissance EDEN⁷³ piloté par Barbara Heude à Villejuif, ce projet novateur porte sur le mode d'action des PE pendant la grossesse. L'objectif du projet est de déterminer si les cytokines pro-inflammatoires sont des médiateurs de l'effet délétère des PE sur le neurodéveloppement et le comportement de l'enfant.

Méthodologie

Les chercheurs impliqués dans ce projet ont analysé les données cliniques et les prélèvements biologiques de 2.000 paires femme-enfant⁷⁴ de la cohorte EDEN. Ils ont notamment analysé le sang de cordon ombilical pour l'abondance de l'IL-1-beta, de l'IL-6 et du TNF-alpha. En ce qui concerne l'exposition aux PE pendant la grossesse, celle-ci avait déjà été mesurée par Claire Philippat à Grenoble en analysant les urines des femmes participant à l'étude pour la présence de 11 phtalates tel que le Mono-n-butyl phtalate (MnBP) et de 9 phénols tel que le bisphénol A (BPA). Enfin, le comportement des enfants à 5 ans a été évalué sur la base de la réponse des parents au questionnaire « points forts-points faibles »⁷⁵. Les chercheurs/chercheuses ont ensuite utilisé une méthode d'intelligence artificielle appelée « Bayesian kernel machine regression » pour analyser leurs données.

Résultats

Les résultats obtenus suggèrent que l'IL-6 est un médiateur potentiel des effets délétères des PE sur le comportement de l'enfant. L'effet observé est toutefois faible et doit être confirmé par l'analyse des données cliniques et des prélèvements biologiques d'autres cohortes de naissance.

⁷³ Étude EDEN : <http://eden.vjf.inserm.fr/>

⁷⁴ 459 en tout.

⁷⁵ Comportement évalué sur la base des réponses au « Strength and Difficulties Questionnaire » (SDQ).