

## **RESUME**

**Titre: Perturbations du métabolisme de la kynurénine dans le placenta et le sang de cordon ombilical chez les nouveau-nés porteurs d'une malformation cardiaque congénitale critique**

**Acronyme: NEUROCARDIOMET**

**Participants:** Marie Soulard<sup>ab</sup>, Marie Demonceaux<sup>a</sup>, Mathilde Gourdel<sup>c</sup>, Bénédicte Romefort<sup>b</sup>, Nadir Benbrik<sup>b</sup>, Oscar Werner<sup>b</sup>, Morgane Vincke<sup>d</sup>, Garance Devarenne<sup>ae</sup>, Norbert Winer<sup>ae</sup>, Alban-Elouen Baruteau<sup>abdf</sup>, Véronique Ferchaud-Roucher<sup>a</sup>

**Affiliations:**

<sup>a</sup>Nantes Université, CHU Nantes, INRAE UMR 1280 PhAN, F-44000 Nantes, France;

<sup>b</sup>Nantes Université, CHU Nantes, Service Cardiologie et Chirurgie Pédiatrique FHU PRECICARE, F-44000 Nantes, France;

<sup>c</sup>Nantes Université, Mshark, Biocore, F-44000 Nantes, France;

<sup>d</sup>Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, CIC FEA 1413, F-44000 Nantes, France;

<sup>e</sup>Nantes Université, CHU Nantes, Service Obstétrique et Gynécologie, F-44000 Nantes, France;

<sup>f</sup>Nantes Université, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France.

**Introduction:**

Les malformations cardiaques congénitales (MCC) sont un problème majeur de santé publique et la première cause de malformation congénitale, affectant 1 % des naissances vivantes. Les troubles du neurodéveloppement (TND) sont l'une des principales comorbidités extracardiaques chez ces enfants. Expliquée seulement à hauteur de 30% par la génétique et l'intervention chirurgicale postnatale, l'origine des TND reste largement méconnue et pourrait être liée au développement in utero. Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine et de la kynurénine, qui jouent un rôle clé dans le développement prénatal du cerveau. Le tryptophane et ses métabolites pourraient être utilisés comme neurobiomarqueurs permettant de prédire les troubles du neurodéveloppement chez les enfants MCC. Nous émettons l'hypothèse que les enfants nés avec une MCC critique présenteraient des perturbations du métabolisme du tryptophane dans le placenta et des niveaux de métabolites transportés dans le sang de cordon ombilical.

**Méthodes:**

Le placenta et le sang de cordon ombilical ont été prélevés à la naissance chez 16 nouveau-nés atteints de MCC critique et 20 nouveau-nés témoins appariés. L'expression des gènes codant pour les enzymes et les transporteurs impliqués dans le métabolisme du tryptophane ainsi que les cytokines inflammatoires a été quantifiée dans le placenta par RTqPCR. L'expression protéique d'IDO, enzyme limitante de la voie de la kynurénine, a été mesurée par Western Blot. Les concentrations des métabolites du tryptophane ont été déterminées dans le placenta et le plasma du sang de cordon ombilical par LC-MS/MS.

**Résultats:**

L'expression génique des enzymes impliquées dans la voie du tryptophane et l'expression protéique d'IDO étaient inchangées chez les nouveau-nés MCC comparée au groupe témoin. L'expression des cytokines pro inflammatoires (TNF $\alpha$  et IL1 $\beta$ ) était altérée dans le groupe MCC. La concentration d'acide quinolinique (QUIN), un métabolite de la kynurénine, était significativement plus élevée dans le placenta et le plasma du sang de cordon et le rapport QUIN/KYNA (acide kynurénique), biomarqueur de l'équilibre neurotoxicité/neuroprotection, était significativement augmenté dans les placentas des nouveau-nés MCC comparés aux témoins.

**Conclusion:**

Nos résultats démontrent un déséquilibre dans le métabolisme du tryptophane chez les enfants MCC critique, favorisant une accumulation de métabolite neurotoxique dans le placenta et le plasma du sang de cordon ombilical, ce qui pourrait augmenter les risques de TND. L'analyse de la voie inflammatoire, clé dans la régulation de la voie métabolique de la kynurénine, et dérégulée dans nos résultats, mérite des investigations complémentaires.