
Inflammation prénatale et connectivité cérébrale foetale

Iris MENU

Associate Professor / Maîtresse de Conférences
Institut de Psychologie | Université Paris Cité
Laboratoire de Psychologie du Développement et de l'Éducation de l'enfant (LaPsyDÉ),
CNRS UMR 8240

iris.menu@protonmail.com

<https://sites.google.com/view/irismenu/>

<https://www.lapsyde.com/membres/iris-menu>



LaPsyDÉ



Université
Paris Cité

Introduction

Programmation foetale

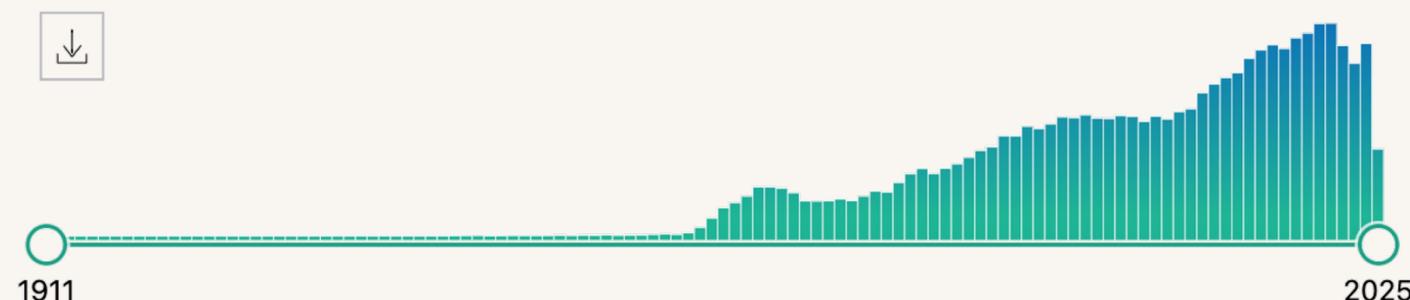
L'environnement *in utero* peut influencer durablement la structure et le fonctionnement des organes du fœtus, avec des effets à long terme sur la santé physique et mentale.

- David Barker : Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)
- Altérations épigénétiques, hormonales et métaboliques *in utero* (modifications de la méthylation de l'ADN, de la signalisation hormonale, etc.)
- **Mécanisme inflammatoire** : activation immunitaire maternelle (MIA) et troubles neuro-développementaux (TSA, TDAH, etc.)

Fetal programming

201,167 results

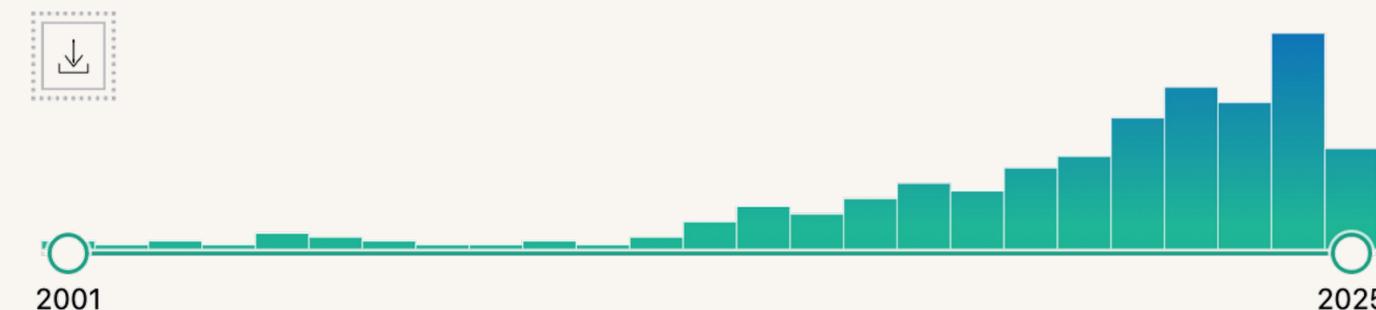
Page 1 of 20,117

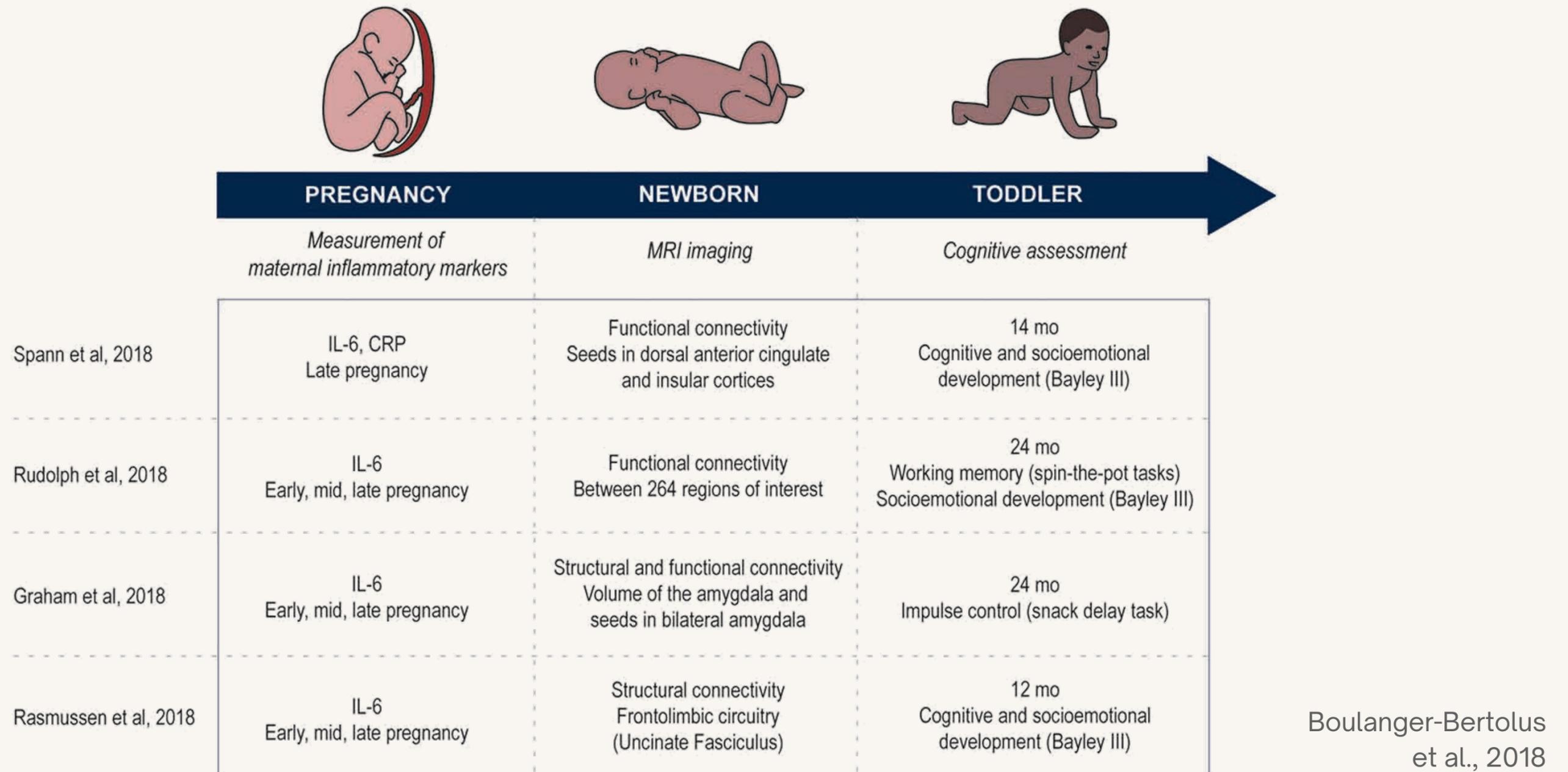


Prenatal inflammation and neurodevelopment

252 results

Page 1 of 26

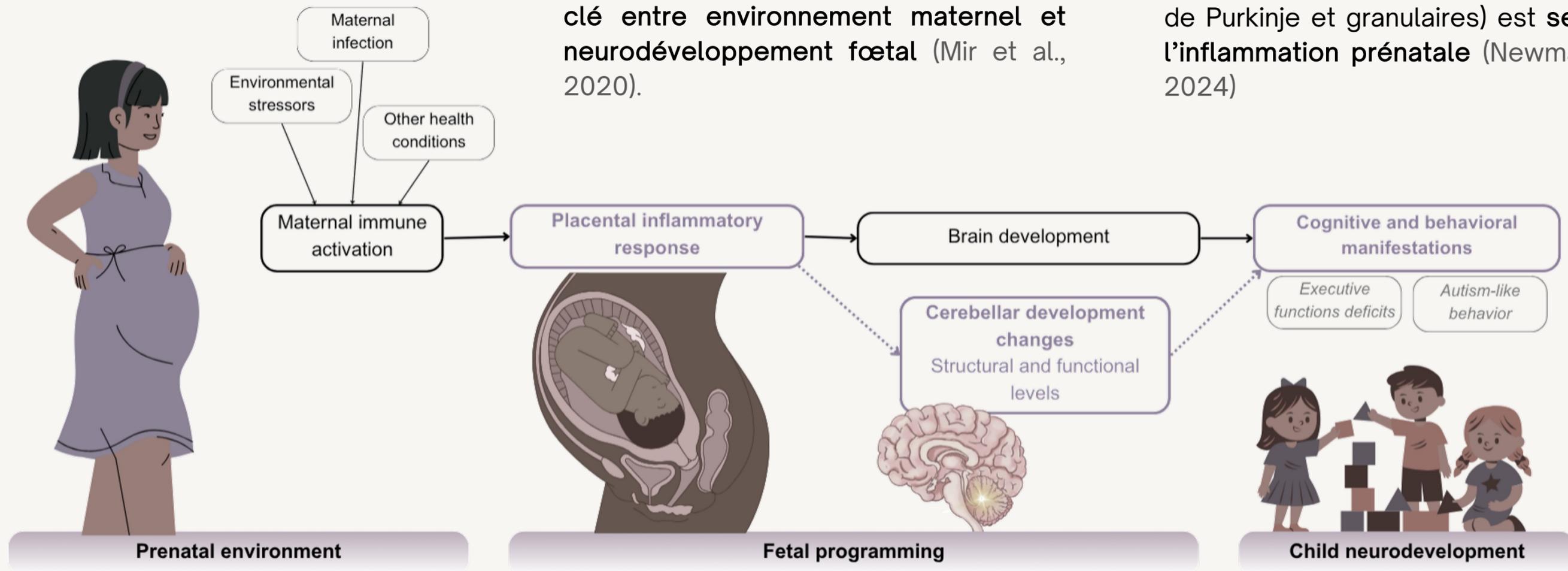




Introduction

Facteurs de risque prénataux de l'autisme souvent associés à inflammation/anomalies placentaires → le placenta pourrait être une interface clé entre environnement maternel et neurodéveloppement foetal (Mir et al., 2020).

- Anomalies cérébelleuses : l'un des résultats les plus constants dans les TSA (Vacher et al., 2021)
- Le développement du cervelet (cellules de Purkinje et granulaires) est sensible à l'inflammation prénatale (Newman et al., 2024)



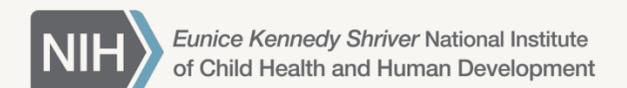
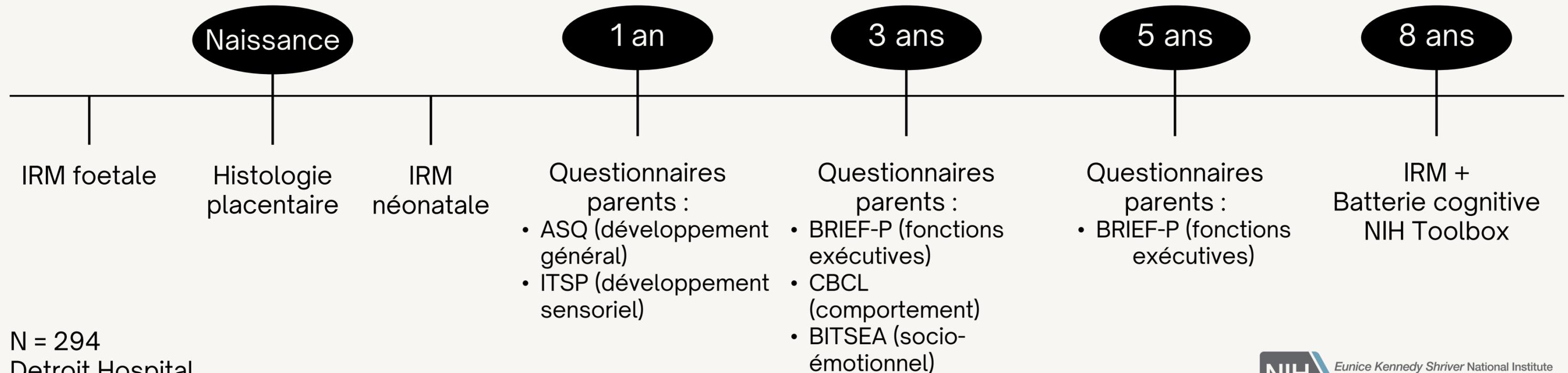
The PINC project



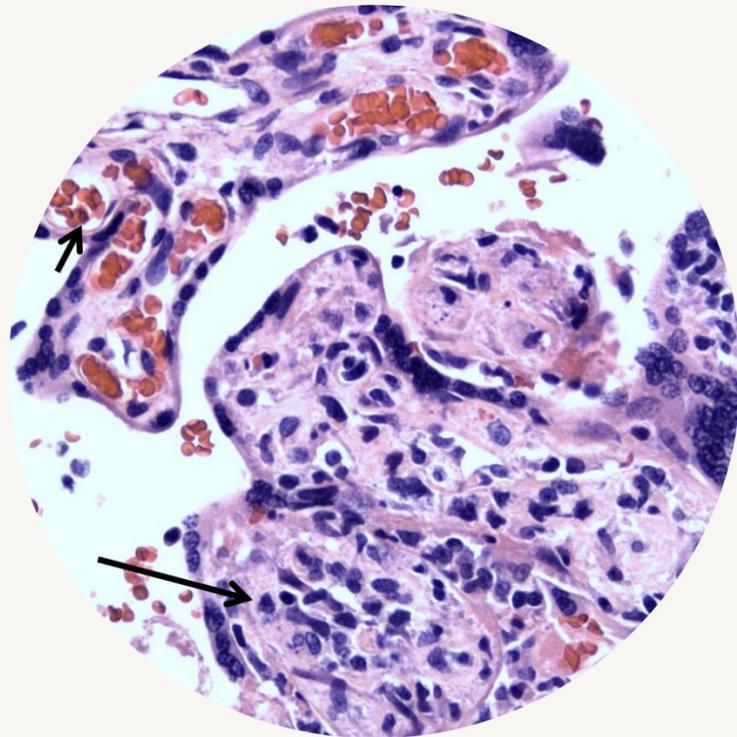
Moriah Thomason
NYU Langone



Chris Trentacosta
Wayne State U.



Inflammation chronique du placenta



Sang maternel

- Taux de cytokines en circulation (*IL-6, CRP, TNF α , etc.*)
- Variable selon les jours
- Est influencé par d'autres facteurs (prise de médicaments)

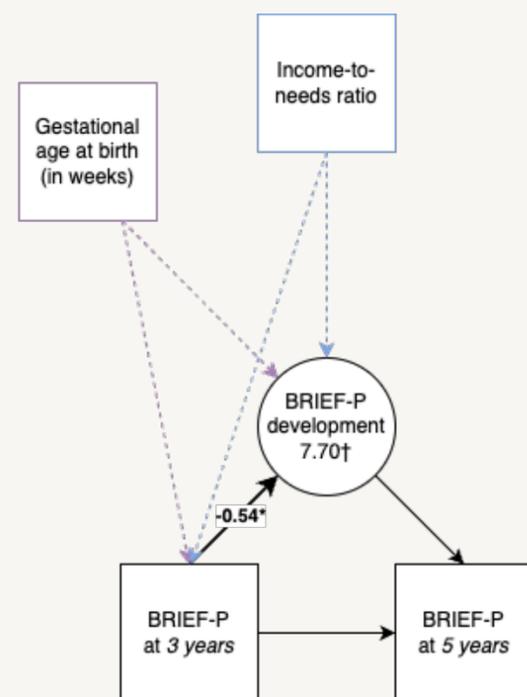
Histologie du placenta

- Observation de lésions inflammatoires (*chronic chorioamnionitis, villitis, deciduitis*)
- Est une mesure plus fiable et plus directe de l'inflammation chronique prénatale

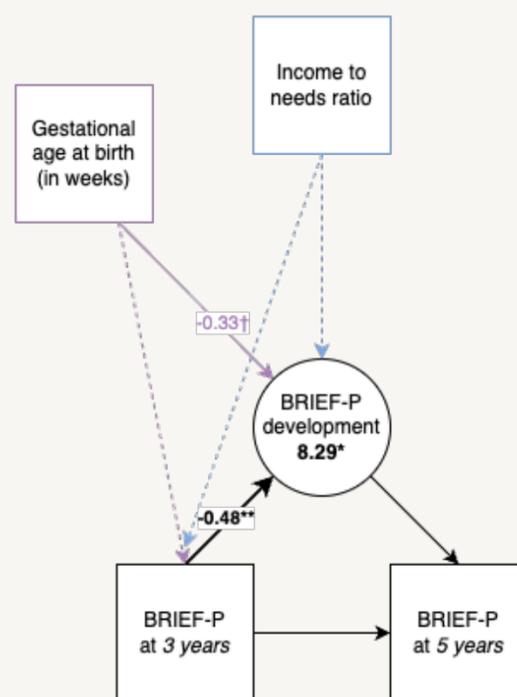
Merci à Suzanne M. Jacques et Faisal Qureshi (Wayne State U.)!

Inflammation et fonctions exécutives

CHRONIC
INFLAMMATION
EXPOSED
(N = 54)



CHRONIC
INFLAMMATION
NAIVE
(N = 77)



- N = 131 enfants (dont 54 avec une lésion inflammatoire placentaire)
- BRIEF-P (fonctions exécutives) mesurées à 3 et 5 ans
- Modèle de score de changement latent (Kievit et al., 2018)

Les mesures placentaires de l'inflammation sont associées à un **gain limité** dans le développement des fonctions exécutives entre 3 et 5 ans.

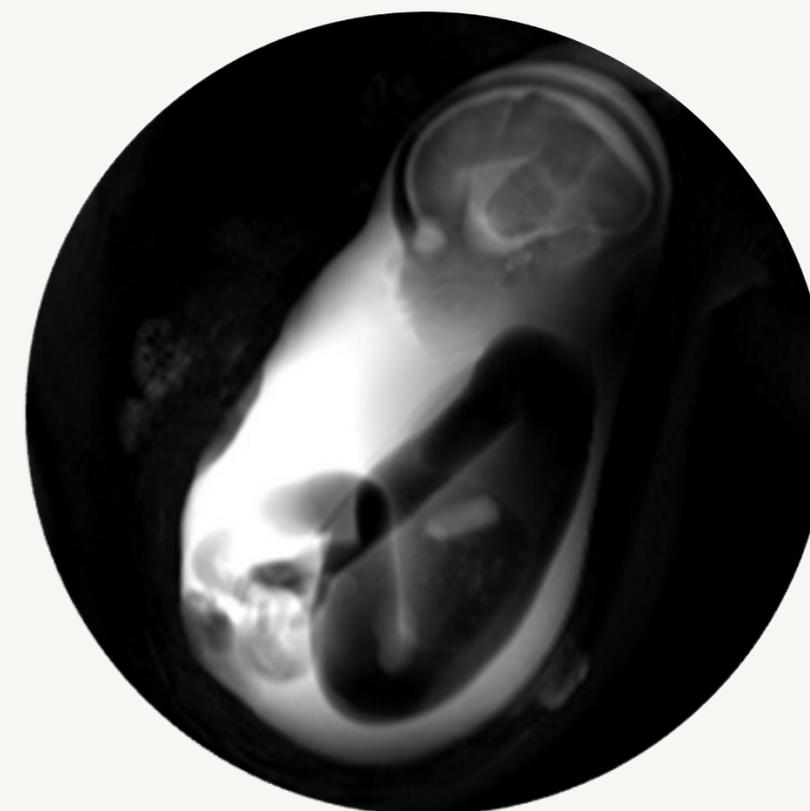
Les réponses des parents au questionnaire *Ages & Stages* et au *Infant/Toddler Sensory Profile* à 12 mois permettent de **prédire** le développement des capacités d'apprentissage exécutives chez les enfants exposés à une inflammation chronique.

Menu et al., 2024 (Child Neuropsychology)

IRMf au repos chez le foetus

Des recherches en IRMf de repos *in utero* depuis 2012

- La présence de réseaux cérébraux ainsi que des principes organisationnels similaires à l'adulte déjà présents au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (e.g., Thomason et al., 2013; Turk et al., 2019; van den Heuvel et al., 2019)
- Un développement de la connectivité de certaines régions avant d'autres (e.g., Ji et al., 2024)
 - Pour revue, voir Desrosiers et al., 2024
- La sensibilité du cerveau foetal à l'environnement prénatal
 - Anxiété maternelle (De Asis-Cruz et al., 2020)
 - Consommation de cannabis (Thomason et al., 2021)
 - Exposition au plomb (Thomason et al., 2019)



Participants

- **105 femmes** enceintes recrutées lors de rendez-vous obstétriques au Detroit Medical Center
 - Âge des mères : 18 à 41 ans (M = 25,7 ; SD = 5,2)
- **61,9 %** des enfants étaient des garçons
 - Âge gestationnel à la naissance : de 24,9 à 42,1 semaines (M = 38,2 ; SD = 2,9)
- **44 avec lésions inflammatoires placentaires** (61 sans)
 - Pas de différence entre les deux groupes pour aucune variable socio-démographique ni d'imagerie

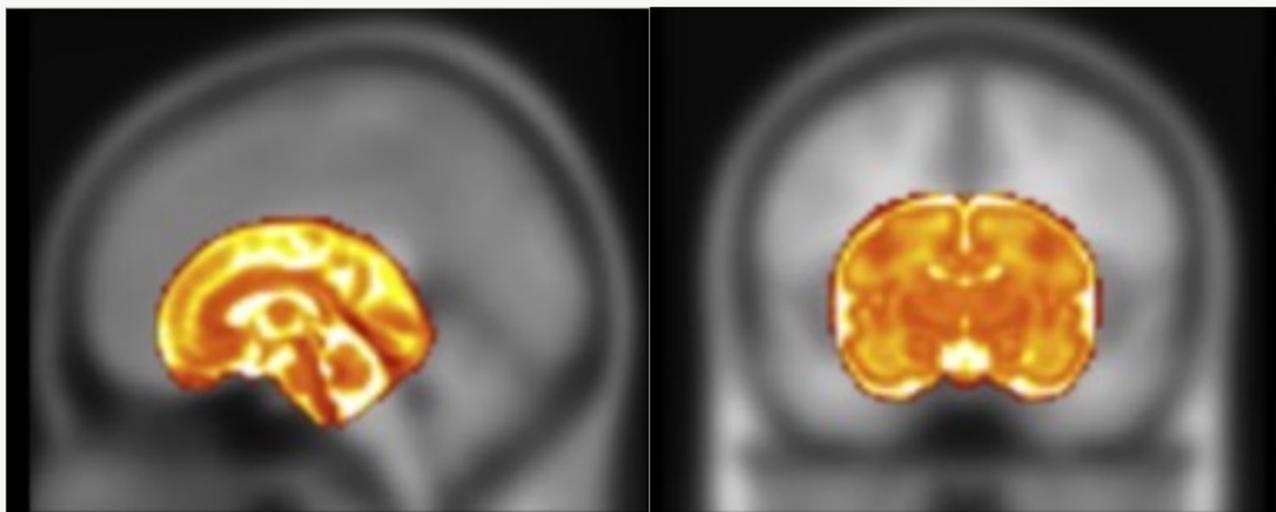
	No CPI (n = 61)	CPI (n = 44)	F / χ^2	p
Birth outcomes, M (SD)				
Fetal age at birth (weeks)	38.01 (3.45)	38.43 (2.05)	0.51	0.48
Sex, n (%)				
Female	23 (37.7)	17 (38.6)	0.00	1.00
Male	38 (62.3)	27 (62.3)		
Maternal Ethnicity, n (%)				
Asian	0 (0.0)	1 (2.3)	6.86	0.14
Bi-racial	1 (1.6)	4 (9.1)		
Black	54 (88.5)	36 (81.8)		
White	4 (6.6)	1 (2.3)		
Other	0 (0.0)	1 (2.3)		
Undeclared	2 (3.3)	1 (2.3)		
Maternal Education, n (%)				
No GED/High-school diploma	8 (13.1)	10 (22.7)	3.19	0.67
GED/High-school diploma	23 (37.7)	17 (38.6)		
Some college	25 (41.0)	15 (34.1)		
2-yr college degree	1 (1.6)	1 (2.3)		
4-yr college degree	1 (1.6)	0 (0.0)		
Doctorate	1 (1.6)	0 (0.0)		
Undeclared	2 (3.3)	1 (2.3)		
Gross Annual Income, n (%)				
< \$10,000	36 (59.0)	18 (40.9)	6.52	0.37
\$10,000 - \$20,000	8 (13.1)	11 (25.0)		
\$20,000 - \$30,000	9 (14.8)	4 (9.1)		
\$30,000 - \$40,000	1 (1.6)	2 (4.5)		
\$40,000 - \$50,000	0 (0.0)	1 (2.3)		
\$50,000 - \$60,000	1 (1.6)	1 (2.3)		
\$100,000 - \$120,000	1 (1.6)	1 (2.3)		
Undeclared	5 (8.2)	6 (13.6)		
Imaging Characteristics, M (SD)				
Maternal age at scan (years)	24.88 (4.55)	26.81 (5.82)	3.66	0.06
Fetal age at scan (weeks)	30.86 (3.71)	30.48 (3.40)	0.29	0.59
Translational mean movement (mm)	0.14 (0.10)	0.12 (0.07)	1.52	0.22
Rotational mean movement (mm)	0.01 (0.01)	0.01 (0.00)	0.90	0.35
Mean framewise displacement	0.52 (0.28)	0.55 (0.29)	0.42	0.52
Retained frames per subject	233.74 (105.92)	244.18 (101.92)	0.26	0.61

IRMf au repos chez le foetus



- Acquisition d'IRMf de repos foétale avec un scanner 3T Siemens Verio à large ouverture (70 cm) et une antenne abdominale 4 canaux
- Pour chaque participante : 2 sessions avec séquence EPI sensible au signal BOLD (pondéré T2*)
- Trois types de paramètres selon le jeu de données :
 - Mono-écho : TR/TE = 2000/30 ms ; résolution : $3.4 \times 3.4 \times 4 \text{ mm}^3$
 - Multi-écho : TR = 2000 ms ; TE = 18, 31.07, 44.14 ms ; angle = 80° ; voxel : 3.5 mm^3
 - Multi-écho : TR = 2000 ms ; TE = 18, 34.06, 50.12 ms ; angle = 83° ; voxel : $\sim 3.5 \text{ mm}^3$
- 360 à 720 images acquises par participant (durée : 12 à 24 min) ; séquence répétée si possible

Pré-traitements



Le traitement IRMf foetal reste complexe, contrairement à celui du cerveau adulte, en raison :

- du mouvement du foetus
- d'une taille beaucoup plus petite que celle du cerveau adulte
- d'une résolution effective plus faible en raison d'un rapport de taille plus élevé pour chaque voxel
- d'une réduction du rapport signal/bruit
- d'une position et d'une orientation variables du foetus

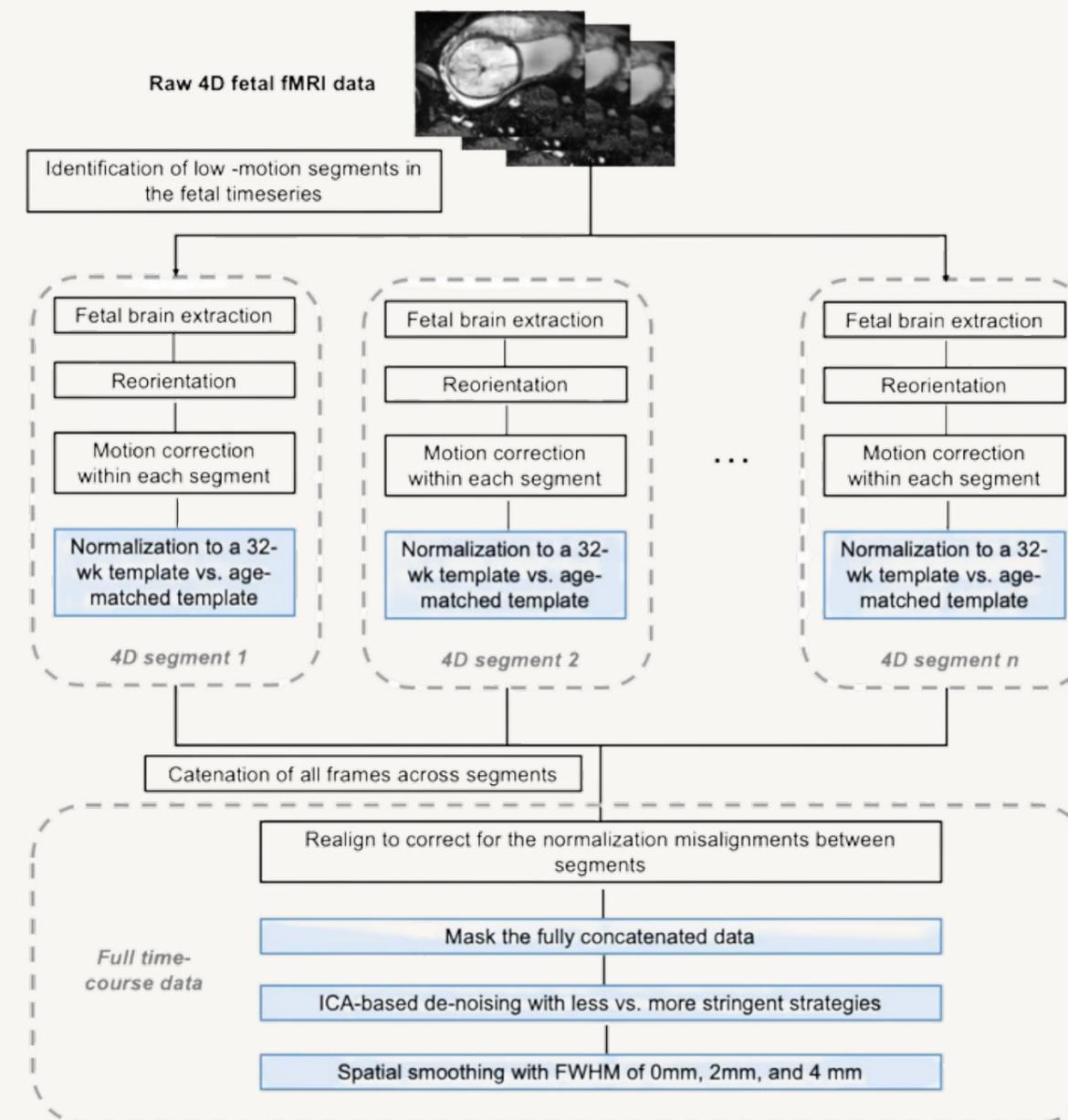
Pré-traitements

Première méthode de prétraitement des données IRMf du cerveau foetal (Rutherford et al., 2022) : nécessite un masque dessiné manuellement (heures de travail) pour chaque segment de mouvement extrêmement faible

- très gourmande en main-d'œuvre
- ne peut traiter que les données des segments à très faible mouvement

→ **Processus semi-automatisé basé sur l'apprentissage automatique pour l'isolation, la correction du mouvement et la censure de l'IRMf du cerveau du fœtus**

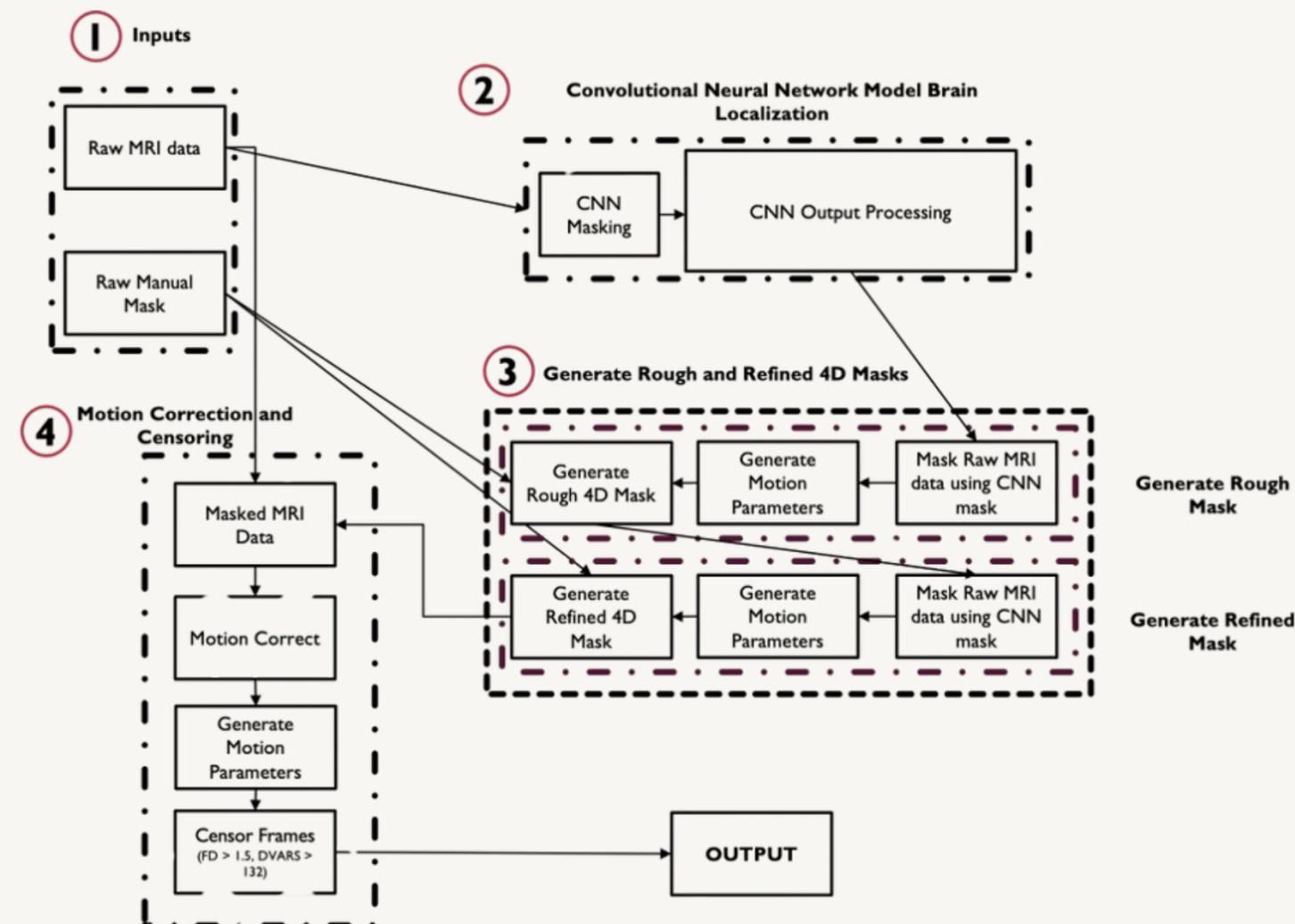
- réduisant le travail manuel
- augmentant la quantité de données utilisables pour l'analyse



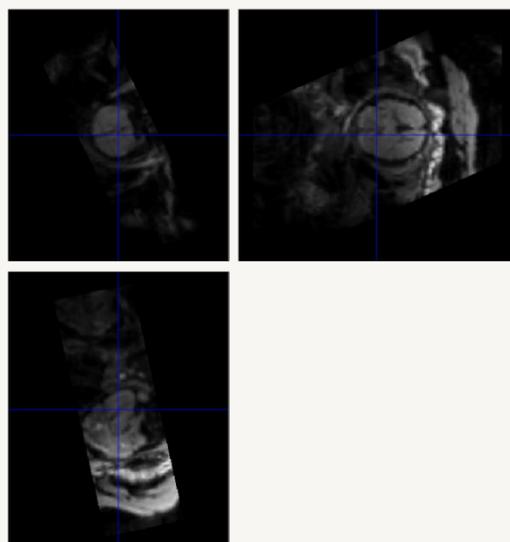
Pré-traitements

→ **Processus semi-automatisé basé sur l'apprentissage automatique pour l'isolation, la correction du mouvement et la censure de l'IRMf du cerveau du fœtus**

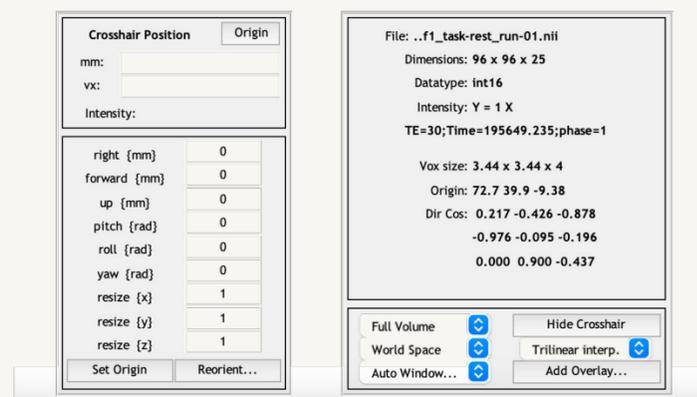
- Masque manuel dessiné sur un cadre de référence avec peu de mouvement
- Segmentation automatique grossière du cerveau via un CNN, générant un masque 4D initial
- Correction du mouvement à partir de ce masque pour aligner chaque volume sur le cadre de référence
- Inversion des matrices de transformation pour projeter le masque manuel sur tous les volumes
- Génération d'un masque 4D raffiné à partir du masque manuel
- Application du nouveau masque aux données brutes, répétition du processus pour affiner segmentation et alignement



Pré-traitements



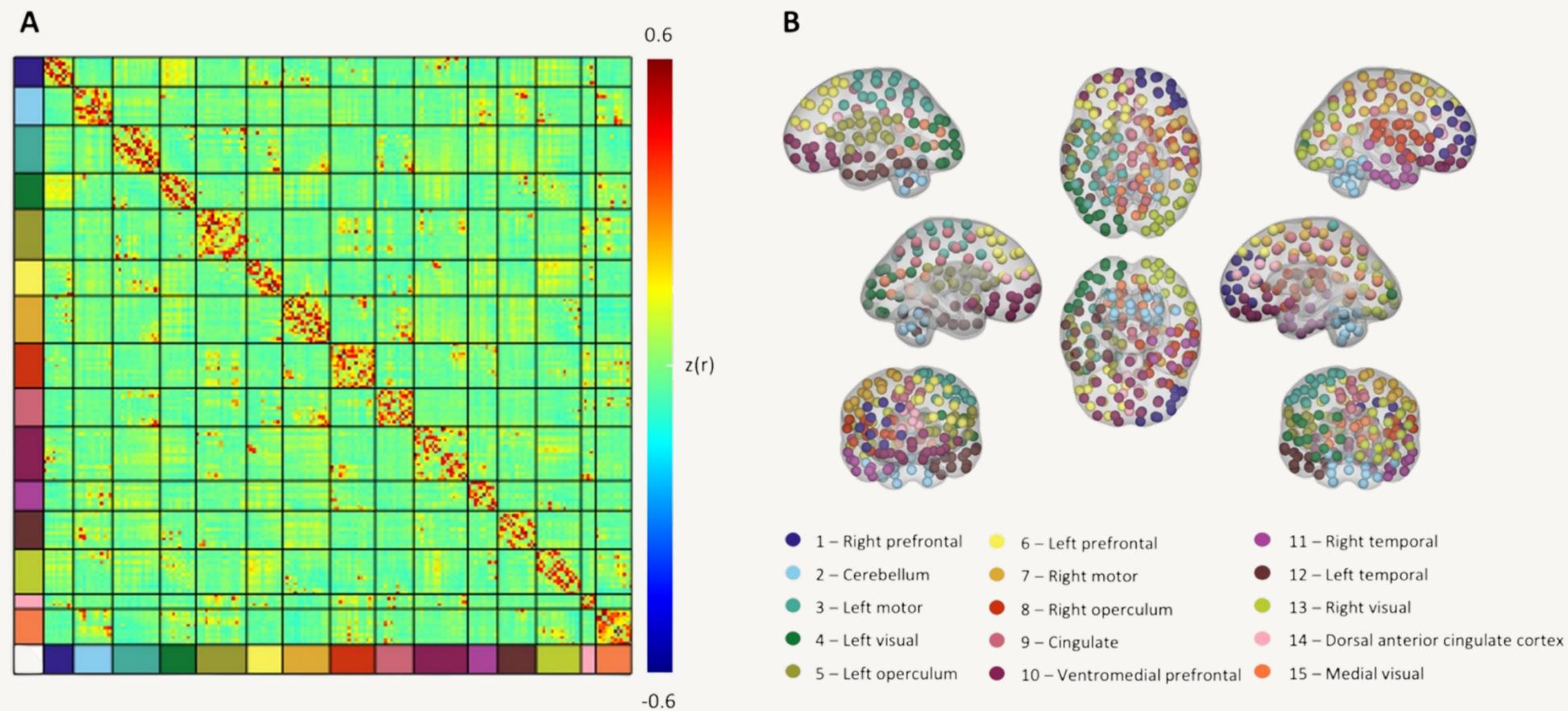
- Segmentation automatique du cerveau par réseau de neurones convolutif
- Fusion multi-écho selon une méthode spécifique basée sur le T2*
- Correction du mouvement appliquée + estimation des paramètres de mouvement
- Censure des images avec mouvement élevé (DVARs > 132,69 ; FD > 1,5 mm)
- 238 images en moyenne conservées par participant
- Débruitage semi-automatique par ICA via FSL MELODIC
- Réorientation dans un plan standard via SPM12
- Normalisation progressive vers un template fœtal en résolution 2 mm isotrope (via ANTs + SPM12)
- Lissage spatial appliqué (4 mm FWHM)



Code disponible sur Zenodo : <https://zenodo.org/records/13984128>



Infomap



- Algorithme Infomap (Rosvall & Bergstrom, 2008)
- 197 parcelles → 15 réseaux
- A partir de sujets de 168 images foetales de haute qualité

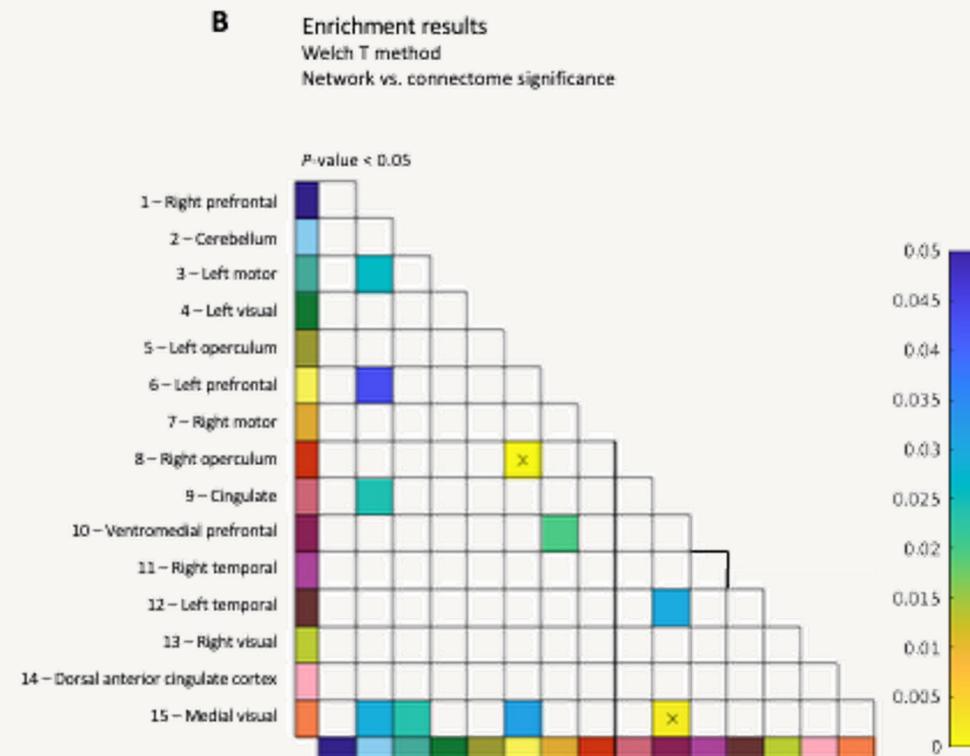
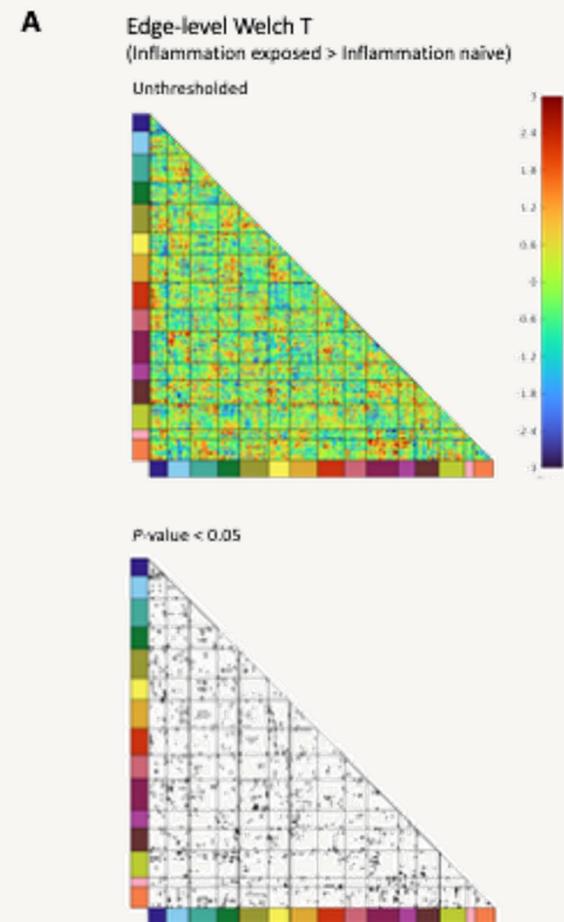
Network level analyses



Muriah Wheelock
Wash U. in St Louis



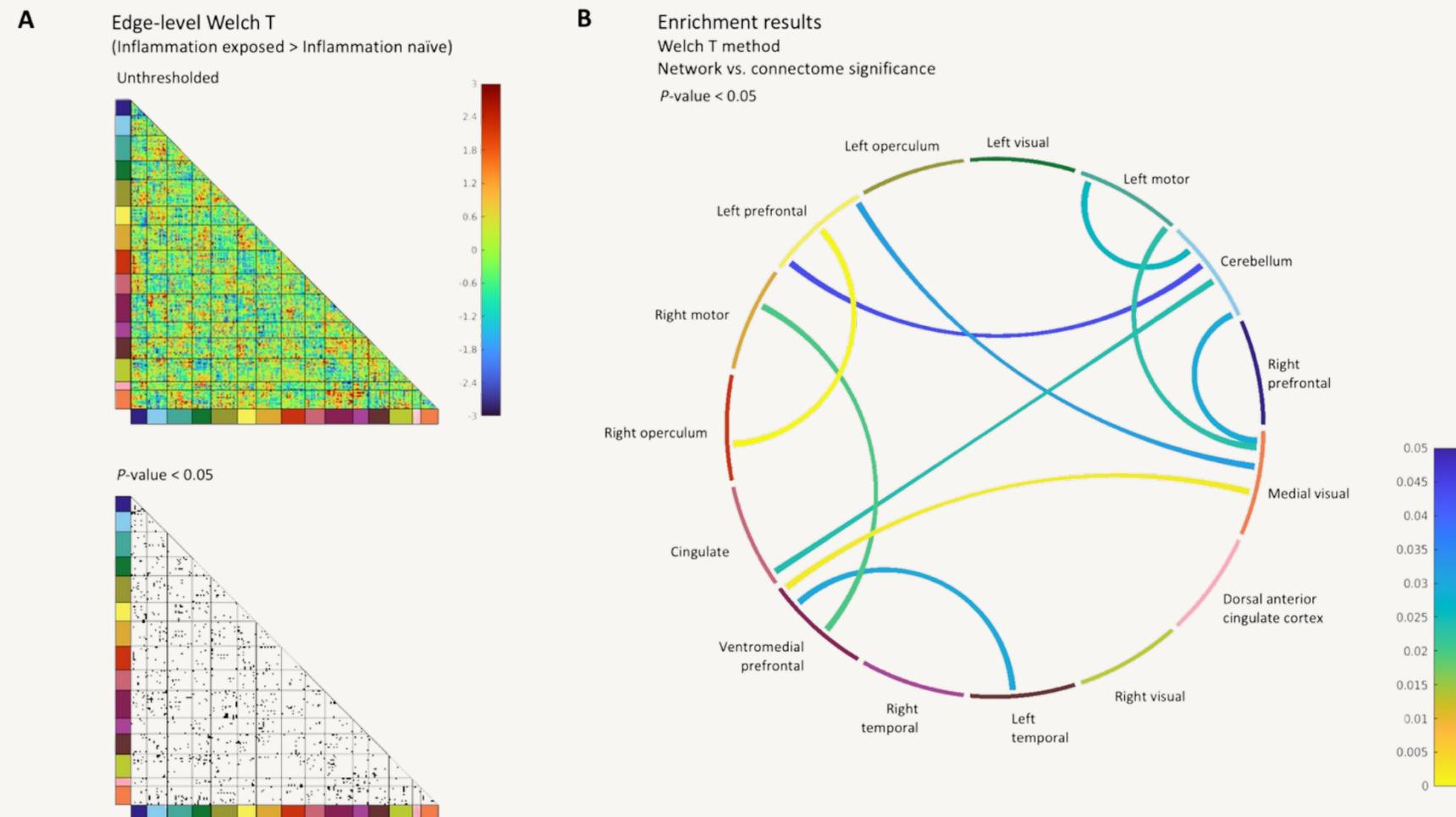
Adam Eggebrecht
Wash U. in St Louis



Afin d'identifier les paires de réseaux RSFC qui sont différentes entre les fœtus exposés à l'inflammation placentaire ou non :

- Analyse des réseaux à l'aide de méthodes d'enrichissement (Eggebrecht et al., 2017) avec la toolbox NLA sur Matlab
- Tests T de Welch au niveau des arêtes et des réseaux
- Tests de permutation d'enrichissement ($i = 10\ 000$) pour déterminer si les différences d'inflammation prénatale dans les paires de réseaux étaient plus importantes que prévu par hasard
- Contrôle de l'âge gestationnel au moment de l'IRM

Inflammation et RSFC foetale

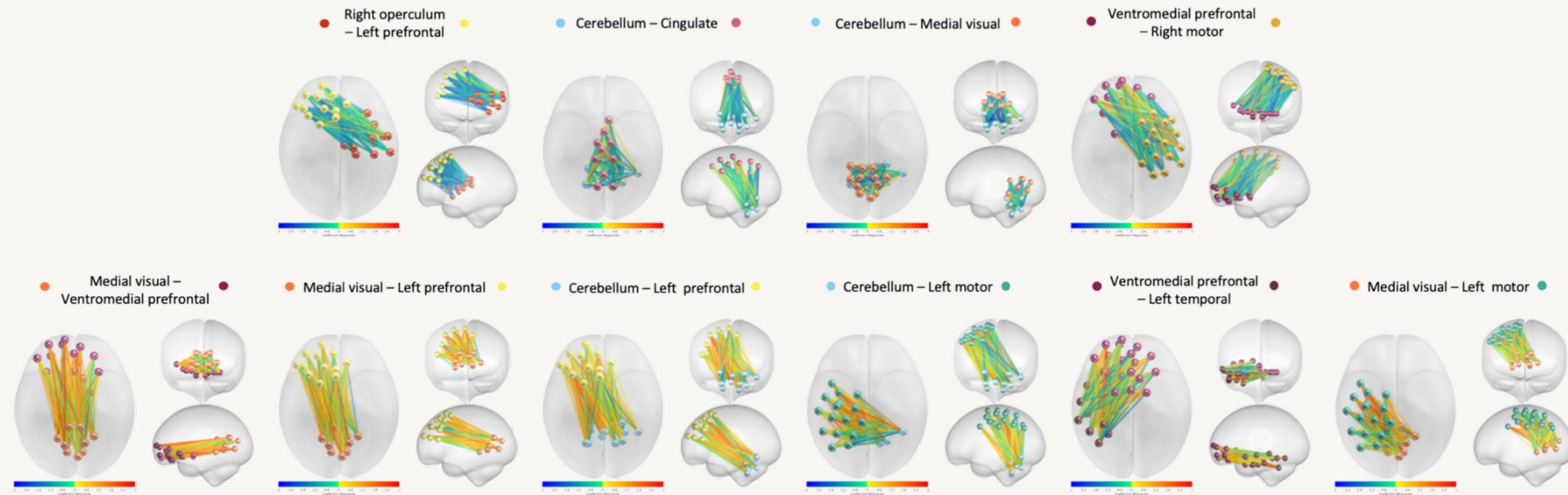


Network level analysis

10 paires de réseaux diffèrent significativement entre les fœtus exposés à une inflammation chronique prénatale et ceux non exposés

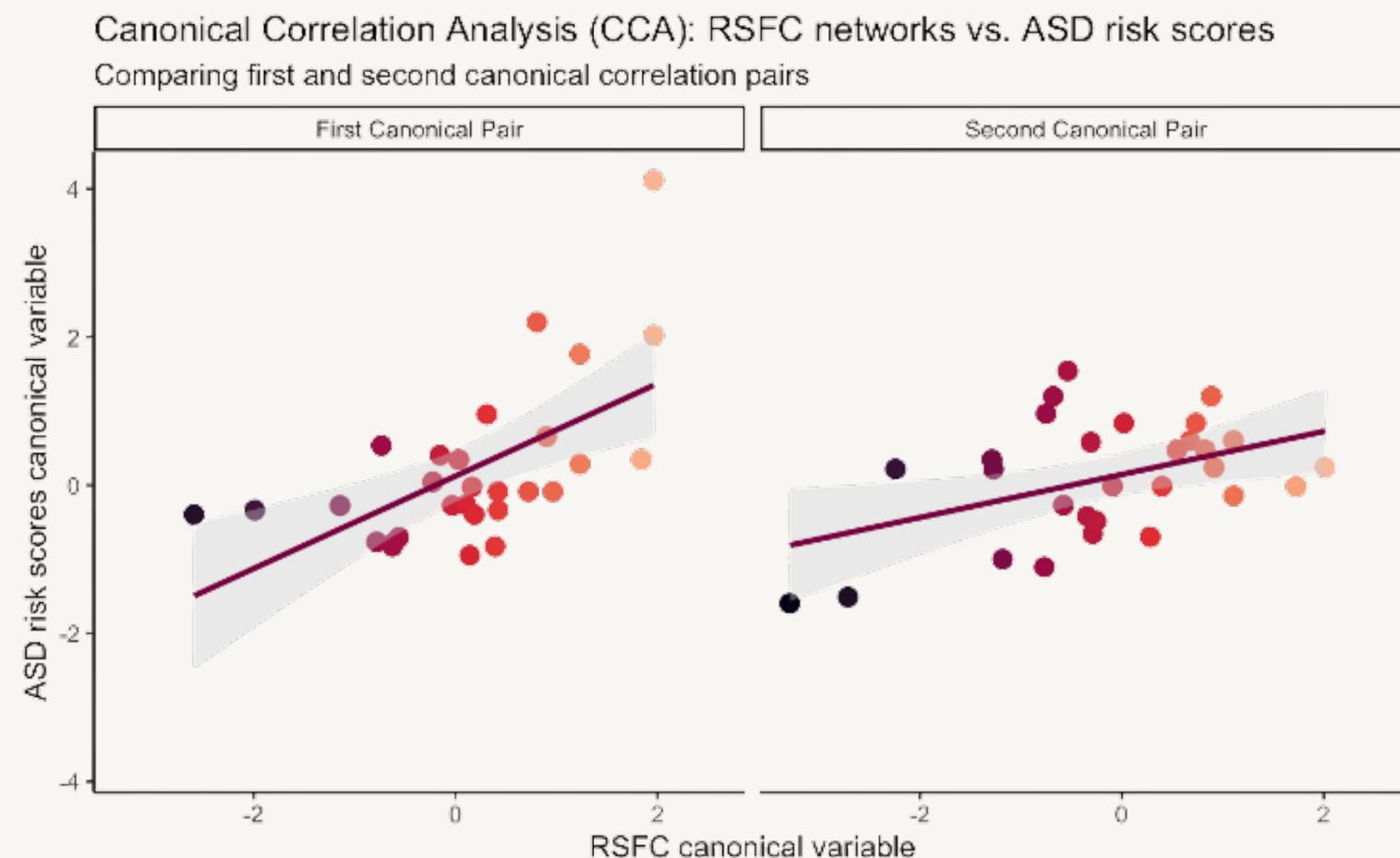
Menu et al., en préparation

Inflammation et RSFC foetale



Menu et al., en préparation

Inflammation et RSFC foetale



Corrélation canonique

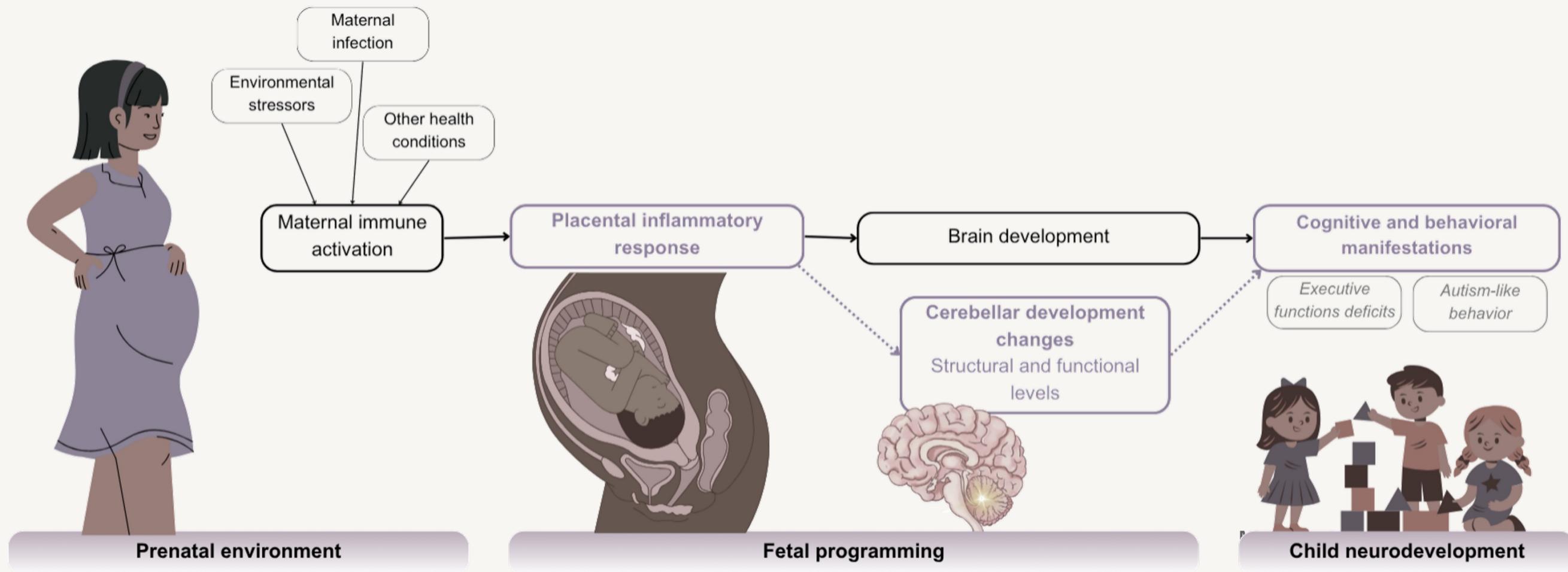
Identifie les paires de combinaisons linéaires (variables canoniques) qui maximisent la corrélation entre la connectivité cérébrale et les scores cognitifs.

Il existe une **forte relation entre la connectivité cérébrale foetale et les scores de risque TSA** (Lambda de Wilks = 0,548, F = 20,96, p = 1,28e-12)

La connectivité positive entre le cervelet et le système visuel médian (net2-15) est le facteur prédictif le plus important.

Menu et al., en préparation

Discussion

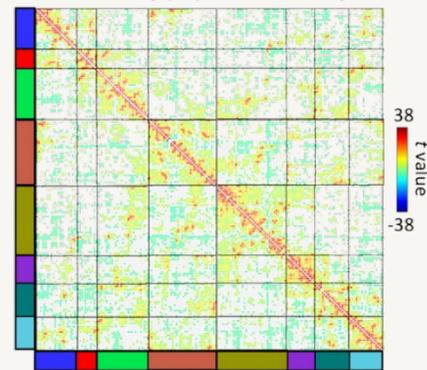


Transition autour de la naissance ?

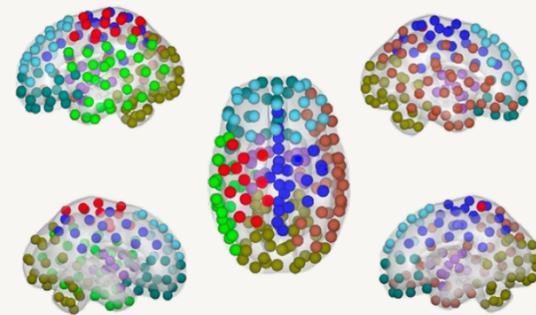


Lanxin Ji
NYU Langone

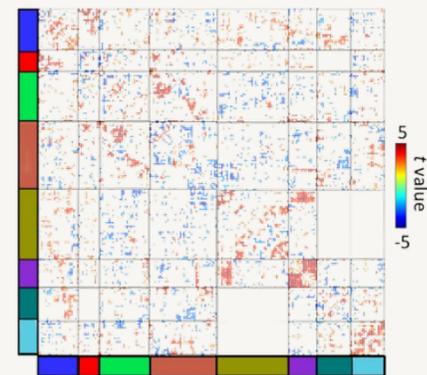
A. One-sample t-test of Functional Connectivity (FC) across all subjects



B. Functional parcels and networks

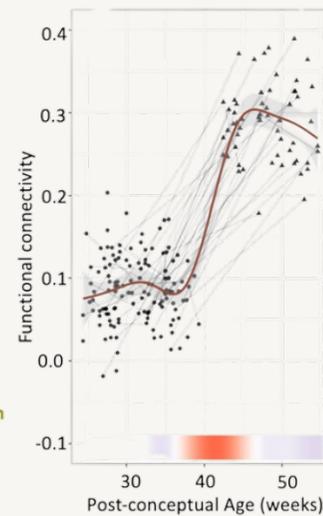


C. Age effect on Functional Connectivity (FC)

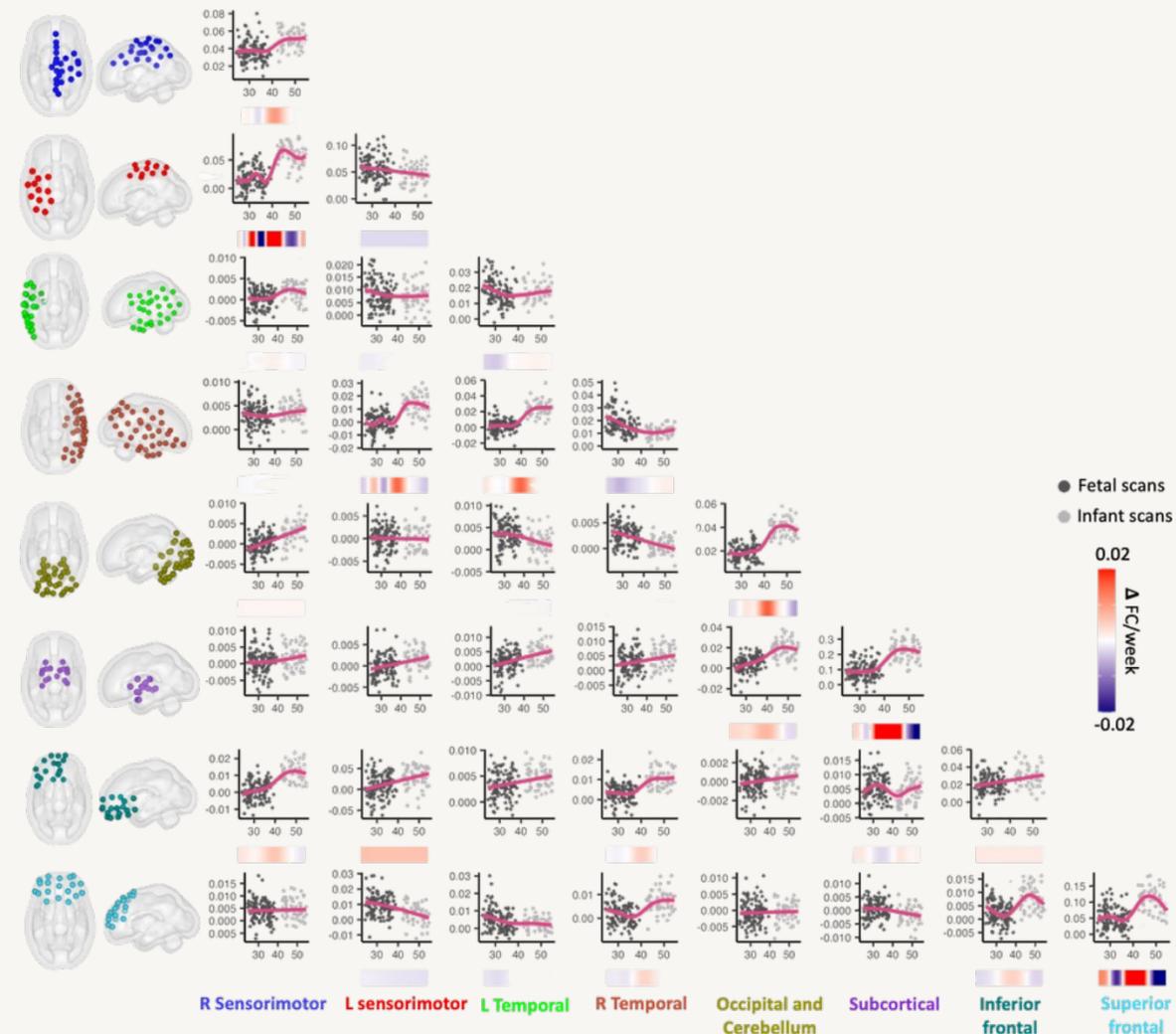
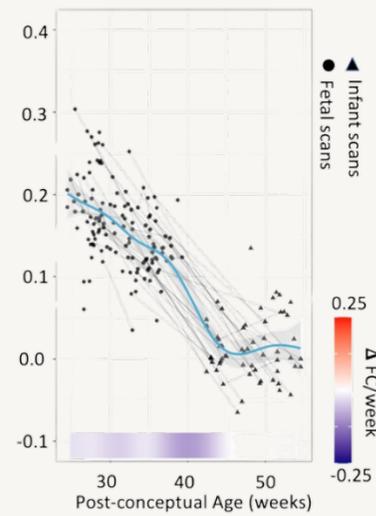


- R Sensorimotor
- L Sensorimotor
- L Temporal
- R Temporal
- Occipital and Cerebellum
- Subcortical
- Inferior frontal
- Superior frontal

D. Positively age-related FC changes

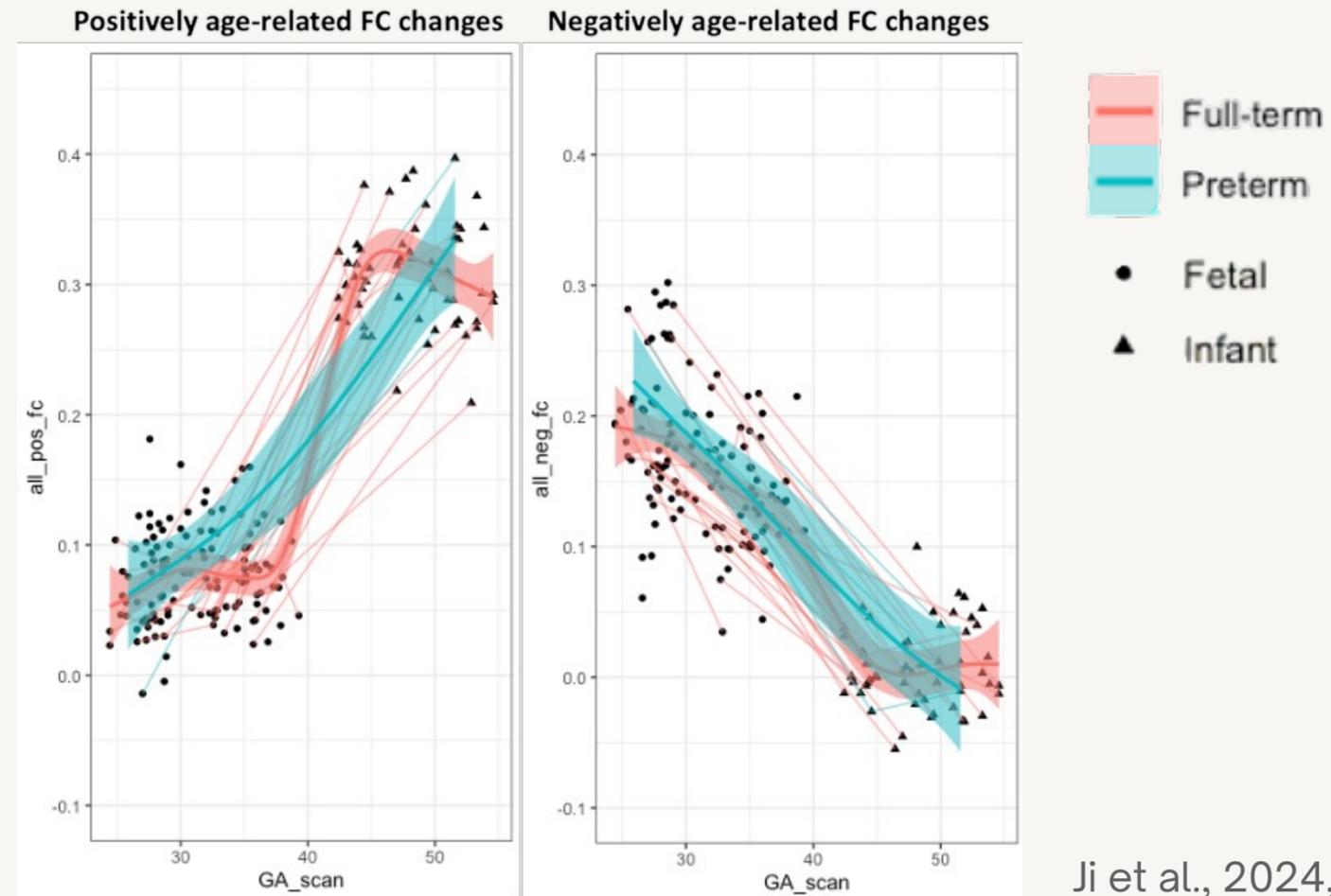
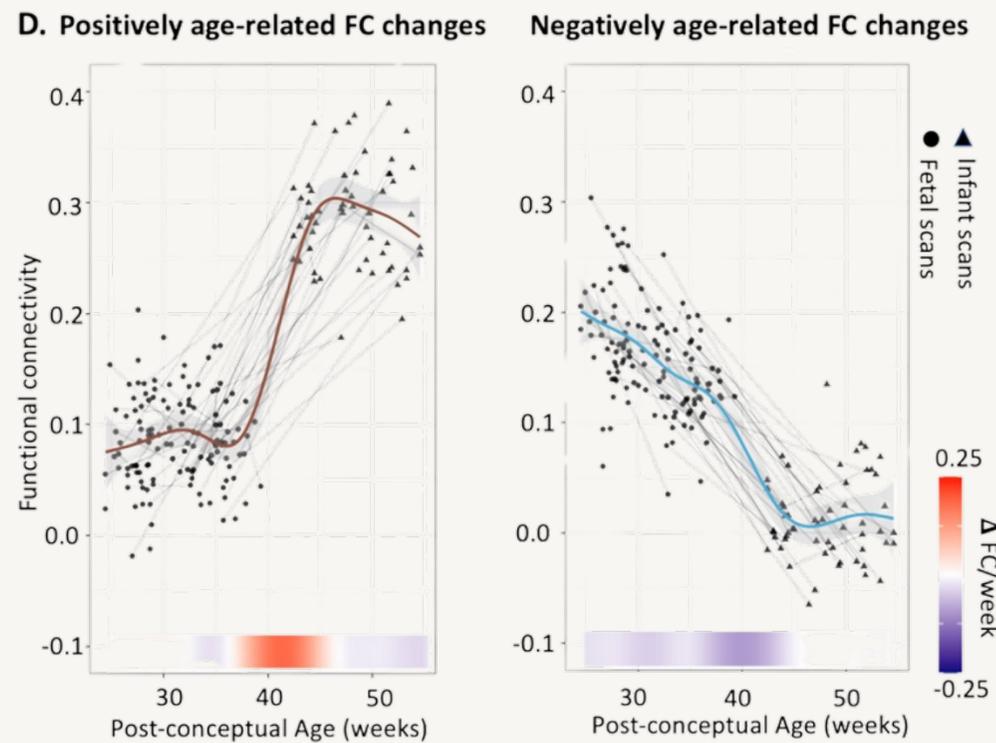


Negatively age-related FC changes



Ji et al., 2024,
PLoS Biology

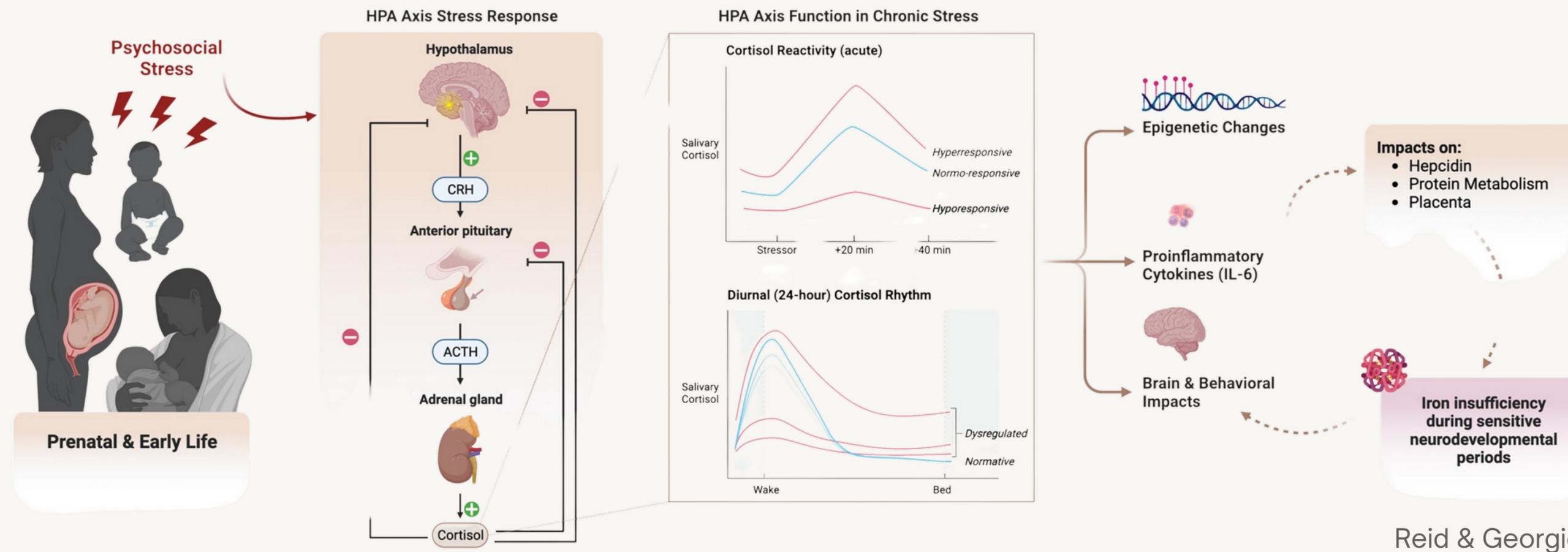
Transition autour de la naissance ?



Ji et al., 2024, unpublished results

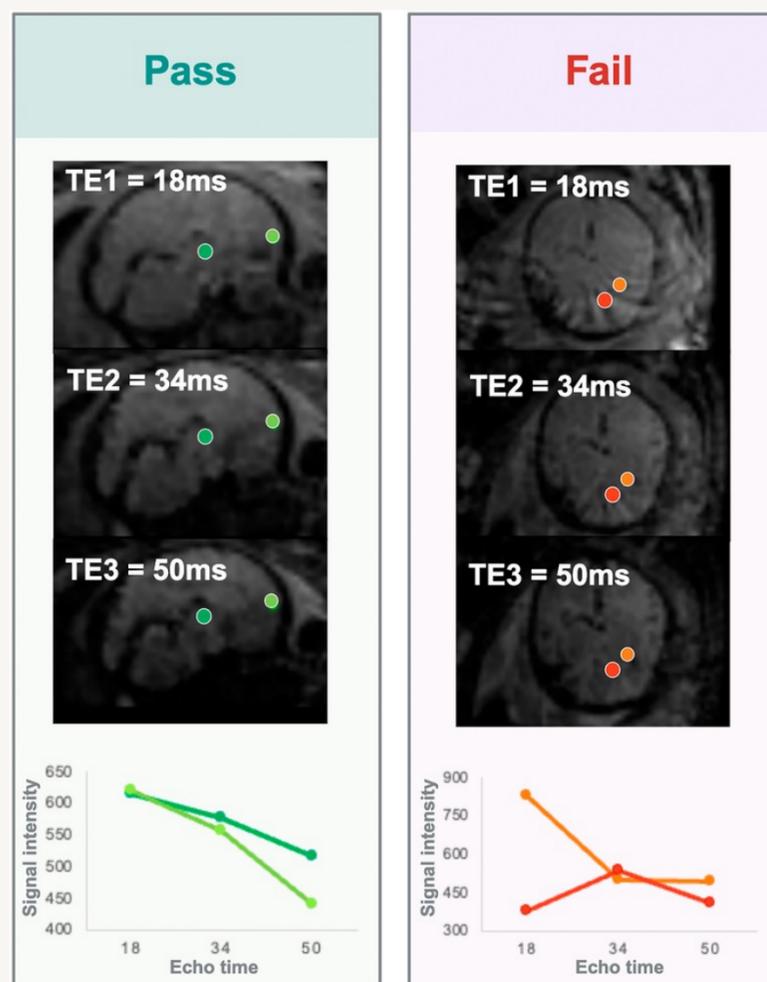
Charge en fer cérébral ?

Proposed psychosocial stress pathways on early iron status & neurodevelopment



Reid & Georgieff, 2023

Charge en fer cérébral ?

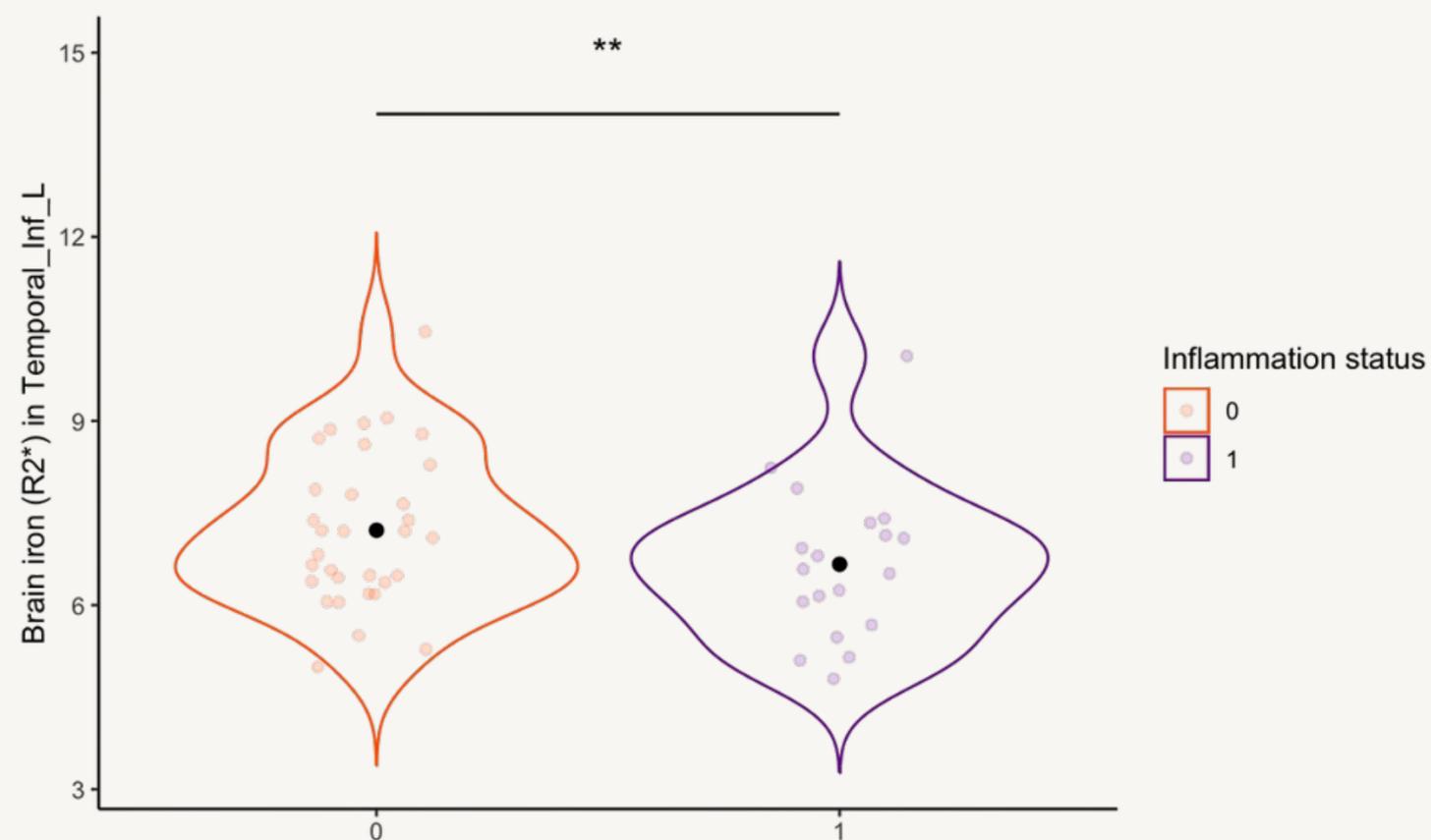


R2* comme estimateur de la concentration en fer cérébral

- Taux de relaxation transversale R2* ($1/T2^*$) estimé à partir d'images RM acquises à différents temps d'écho : indicateur du fer
- R2* est linéairement lié à la concentration de fer dans les tissus post mortem (Wang et al. 2020)
 - Exemple *Pass*: décroissance normale du signal sur les 3 échos → courbe T2* correcte
 - Exemple *Fail*: artefact dans certains voxels → intensité anormale plus élevée sur un écho tardif
 - échec de l'ajustement T2* à cause d'une courbe non décroissante

Ji et al., 2024, 2025,
en révision

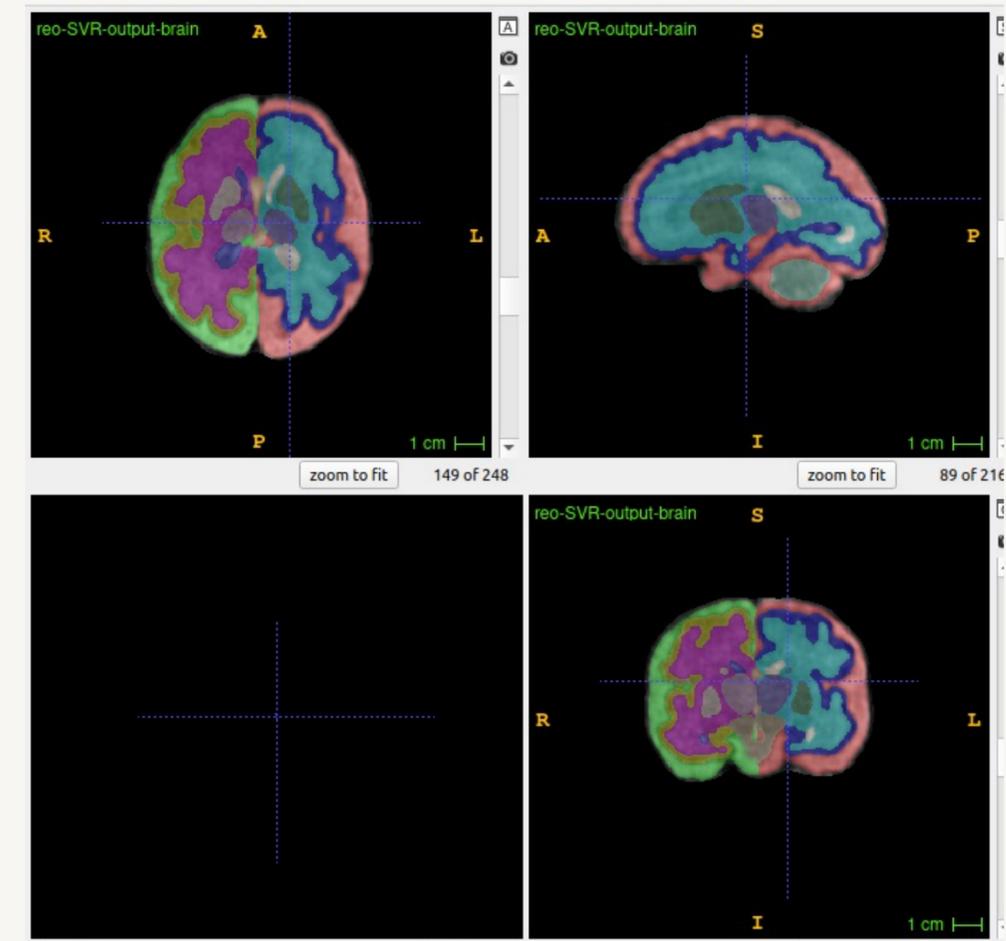
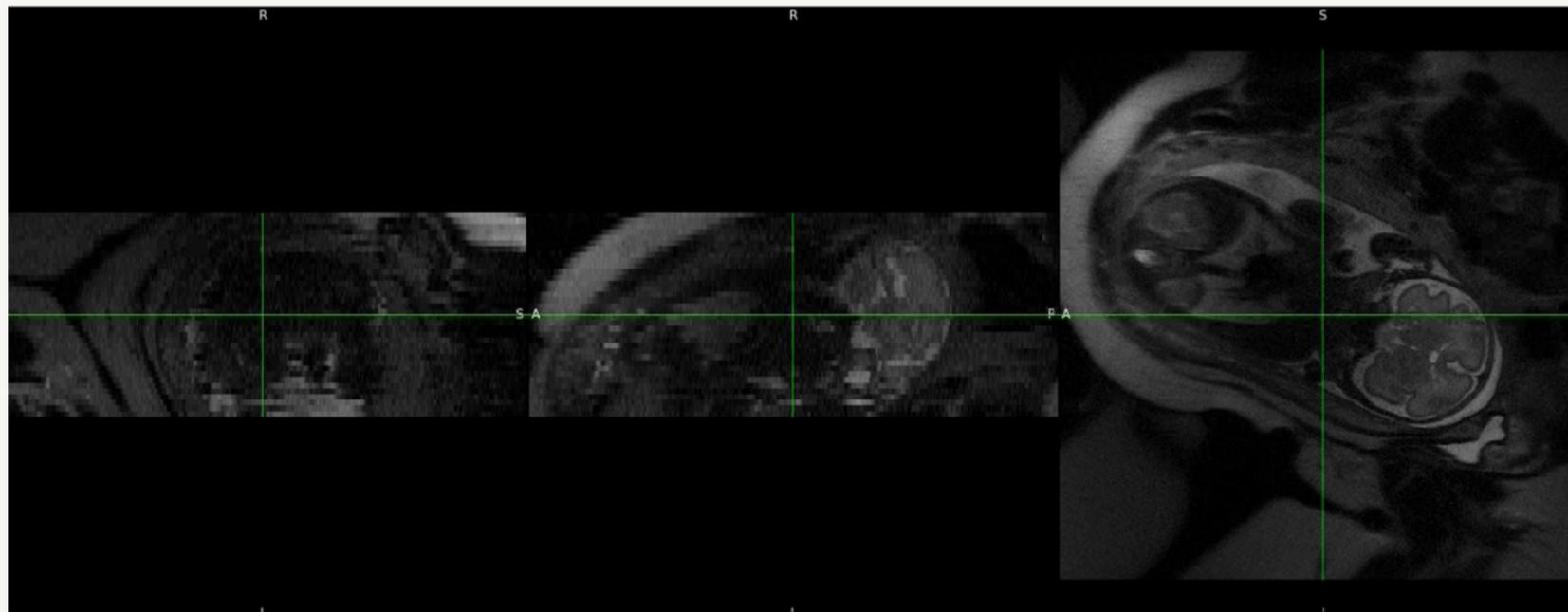
Charge en fer cérébral ?



R2* et facteurs prénataux

- R2* est associé au stress et à l'anxiété prénatale (Chen et al., en révision)
- R2* varie dans certaines régions en fonction du statut inflammatoire prénatal (*résultats préliminaires, non publiés*)

IRM anatomique



Credits: Guillaume Auzias

NYU Langone : Moriah Thomason, Lanxin Ji, Cassie Hendrix, Bosi Chen, Tanya Bhatia, Mark Duffy, Aryn Majbri
et toute l'équipe du SCAN lab

Wayne State University : Chris Trentacosta, Alexis Taylor
et toute l'équipe PINC

Washington University in Saint Louis : Muriah Wheelock, Adam Eggebrecht

MERCI !



