

► La consommation d'alcool au cours de la grossesse constitue une cause majeure de troubles du comportement et de handicap. Alors qu'il est possible pour un clinicien d'établir un diagnostic néonatal du syndrome d'alcoolisation fœtale, l'atteinte la plus sévère des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF), une grande majorité des enfants échappe à un diagnostic précoce en raison de l'absence d'anomalies morphologiques évidentes. Plusieurs années de prise en charge sont alors perdues. Des avancées récentes ont permis d'établir l'existence d'un axe fonctionnel placenta-cerveau impliqué dans le contrôle de l'angiogenèse cérébrale, qui se trouve dérégulé chez les enfants exposés *in utero* à l'alcool. Une angiogenèse cérébrale normale étant un prérequis à l'établissement d'un neurodéveloppement correct, ces avancées ouvrent la voie à l'identification d'une nouvelle génération de biomarqueurs placentaires d'atteinte cérébrale pour le diagnostic précoce des enfants TCAF. ◀

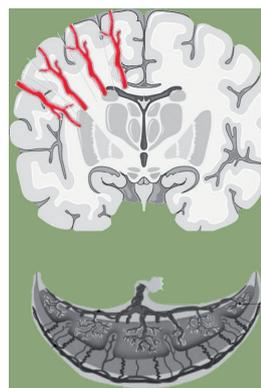
Le diagnostic précoce des troubles causés par l'alcoolisation fœtale, un enjeu pour les cliniciens

La consommation d'alcool au cours de la grossesse constitue une cause majeure de trouble du neurodéveloppement/comportement et de handicap secondaire. Les dernières données épidémiologiques mondiales indiquent que, malgré une prévention primaire active dans certains pays, la part des femmes consommant de l'alcool pendant leur grossesse et la prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF) sont en augmentation [1, 2]. Il est possible pour un clinicien d'établir un diagnostic néonatal du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), l'atteinte la plus sévère des TCAF, devant l'observation d'une dysmorphie faciale caracté-

Alcoolisation fœtale

Le placenta au secours du diagnostic précoce des troubles du développement cérébral de l'enfant

Camille Sautreuil¹, Annie Laquerrière^{1,3},
Matthieu Lecuyer¹, Carole Brasse-Lagnel¹,
Sylvie Jégou¹, Soumeya Bekri^{1,4}, Pascale
Marcorelles⁵, Sophie Gil⁶, Stéphane Marret^{1,2},
Bruno J. Gonzalez¹



¹Inserm U1245, Équipe 4, Rouen Université, Normandie Université, Rouen, France.

²Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation, Neuropédiatrie, Camsp, Hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, 37 boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France.

³Service de Pathologie, Hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, France.

⁴Service de Biochimie métabolique, Hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, France.

⁵Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Morvan, CHU de Brest, France.

⁶Inserm UMR-S1139, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Fondation PremUp, Paris, France

bruno.gonzales@univ-rouen.fr

ristique, associée à un petit périmètre crânien et un faible poids de naissance, voire des malformations diversement associées atteignant le cœur, le système uro-digestif, l'os ou le système nerveux central. Une grande majorité des enfants va cependant échapper à un diagnostic précoce en raison de l'absence d'anomalies morphologiques évidentes [3, 4]. Néanmoins, ces enfants ne sont pas dépourvus d'atteintes neurologiques dont les conséquences fonctionnelles neurodéveloppementales et comportementales se révéleront progressivement avec l'âge. Ainsi, nombre de ces enfants sont identifiés tardivement au cours de leur scolarité par les équipes éducatives sur la constatation de troubles de l'attention associés à une hyperactivité majeure, des troubles des apprentissages, voire des comportements violents [4]. Ces enfants, souvent en situation d'échec scolaire, vont également présenter des difficultés d'intégration sociale qui retentiront durablement sur leur vie d'adulte [5]. Le diagnostic précoce des enfants TCAF constitue donc un défi pour les cliniciens afin de permettre une prise en charge rapide à une période où la plasticité cérébrale est maximum, avant l'âge de 5 ans. Plusieurs études menées notamment dans le cadre des

Marqueur	Tissu	Nature du marqueur	Références
Éthanol	Sang, urine, haleine	Direct	[9, 54, 55]
Esters éthyliques d'acides gras (FAEE)	Méconium, cheveux, placenta, plasma	Direct interaction de l'éthanol avec acides gras, triglycérides, etc.	[9, 54, 55]
Éthylglucuronide (EtG)	Méconium, cheveux, urine, placenta, ongles	Direct interaction de l'éthanol avec l'acide glucuronique	[9, 54, 55]
Éthyl sulfate (EtS)	Méconium, urine, placenta	Direct métabolite de l'éthanol	[9, 54, 55]
Phosphatidyléthanol (PEth)	Sang	Direct effet de la phospholipase D sur l'éthanol	[9, 54, 55]
Gamma glutamyl transférase (γ -GT)	Sérum, plasma	Indirect souffrance hépatique	[9, 54, 55]
Transaminases (ALAT, ASAT)	Sérum, plasma	Indirect souffrance hépatique	[54, 55]
Transferrine déficiente en carbohydrates (CDT)	Sang, sérum	Indirect atteinte d'une protéine hépatique	[9, 54, 55]
Volume globulaire moyen (VGM)	Sang	Indirect atteinte des érythrocytes	[9, 54, 55]

Tableau 1. Liste de biomarqueurs indicateurs d'une exposition à l'alcool et relevant soit du métabolisme de l'alcool (marqueurs directs) soit des conséquences de la toxicité de l'alcool sur l'organisme (marqueurs indirects).

troubles du spectre de l'autisme ont en effet montré qu'une prise en charge éducative précoce et intensive est associée à un meilleur pronostic neurodéveloppemental et comportemental, notamment dans les domaines du langage et du comportement [6, 7].

Biomarqueurs d'exposition : intérêts et limites

En cas d'alcoolisation fœtale, les biomarqueurs existants (Tableau 1) visent à rechercher une exposition à l'alcool et à répondre aux questions suivantes : la mère a-t-elle consommé de l'alcool durant la grossesse, ou, l'enfant a-t-il été exposé *in utero* à l'alcool ? Ainsi, le dépistage d'une consommation d'alcool se fera chez la femme, au mieux lors de la consultation préconceptionnelle par l'équipe de santé (médecin généraliste, sage-femme, etc.), grâce à l'utilisation de questionnaires ou au dosage chez la femme et/ou l'enfant des métabolites de l'éthanol ou de molécules dérégulées par la consommation d'alcool (Tableau 1) [8, 9]. Néanmoins, tous les enfants exposés *in utero* à l'alcool ne développeront pas nécessairement des troubles alors qu'une exposition même modérée ou ponctuelle peut entraîner une déviation de la trajectoire neurodéveloppementale normale de l'enfant. On aborde ainsi toute la complexité de la toxicité de l'alcool pour laquelle il n'existe pas de dose seuil établie et dont les effets vont s'exprimer différemment en fonction du stade de développement

du fœtus, du degré de maturation cérébrale et des polymorphismes génétiques. Cette notion de fenêtre de vulnérabilité [10, 11] va d'ailleurs au-delà de la période fœtale avec des modifications épigénétiques pouvant impacter à long terme l'activité cérébrale et le comportement de l'individu [12, 13]. Ainsi, bien que nécessaires, les biomarqueurs d'exposition ne permettent pas d'établir un diagnostic à court terme chez la plupart des enfants TCAF.

Le placenta, un organe mixte source de facteurs pro-angiogéniques

Le placenta humain est un organe autonome et transitoire dont les multiples fonctions endocrines et immunomodulatrices permettent le développement du fœtus. Il constitue une interface entre le fœtus et l'endomètre décidualisé qui assure à la fois un rôle de barrière et d'échanges essentiels à la croissance fœtale [14]. La villosité choriale flottante forme l'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain (Figure 1A). Elle se compose d'un axe mésenchymateux incluant des capillaires fœtaux et des macrophages appelés cellules

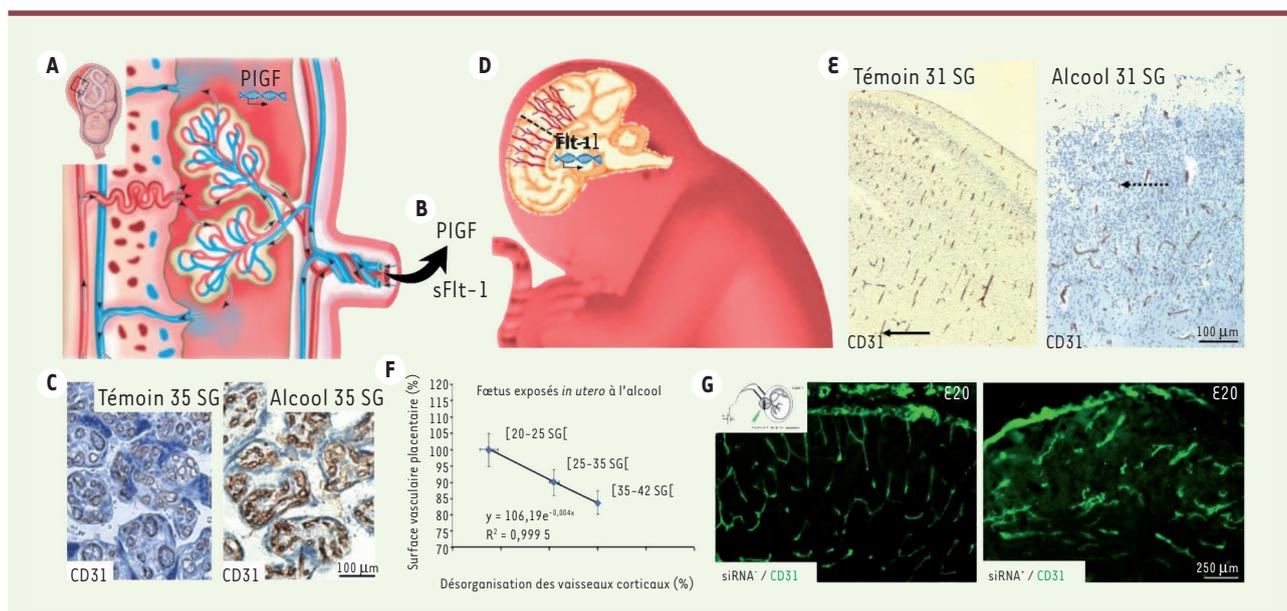


Figure 1. Synthèse graphique des effets de l'alcool sur les tissus cortico-vasculaires liés à une dysfonction de l'axe placenta/cerveau. **A.** Chez l'humain et le rongeur (rat, souris), le placenta est une source importante de PIGF (*placental growth factor*) et l'exposition *in utero* à l'alcool induit une réduction de son expression tant au niveau des transcrits [30] que de la protéine [29]. **B.** Le PIGF et son récepteur soluble sFlt-1 sont détectés au niveau du sang de cordon. Chez la souris, du PIGF recombinant humain administré au niveau placentaire est rapidement véhiculé dans le cerveau fœtal [29] ; chez l'humain, des taux circulants de PIGF faibles au niveau du sang de cordon sont associés à un retard de croissance du fœtus [45]. **C.** L'effet de l'alcool sur l'expression du PIGF est associé à des anomalies de l'angiogenèse placentaire. Les photographies illustrent des villosités placentaires à 35 semaines gestationnelles chez un individu sain et un cas de personne ayant consommé de l'alcool durant la grossesse. On observe une réduction de la lumière des vaisseaux (couleur brune). **D, E.** Chez l'homme, comme chez la souris, une exposition *in utero* à l'alcool induit une désorganisation des microvaisseaux corticaux radiaux du fœtus et altère l'expression du récepteur du PIGF [38]. La flèche pleine ou discontinue montre, respectivement, des vaisseaux radiaux ou désorganisés. **F.** Chez l'humain, les anomalies de l'angiogenèse placentaire, suite à une exposition *in utero* à l'alcool, sont corrélées à des anomalies de l'angiogenèse cérébrale [38]. **G.** Chez la souris, la répression de l'expression placentaire de PIGF par des ARN interférents mime les effets de l'alcool sur l'angiogenèse cérébrale alors que sa surexpression corrige les effets de l'alcool sur les anomalies de la vascularisation [38]. CD31 : PECAM1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*).

de Hofbauer [14]. Elle est bordée d'une assise de cytotrophoblastes villosus qui en fusionnant, forme une seconde couche multinucléée et polarisée, le syncytiotrophoblaste. Les circulations maternelle et fœtale sont séparées par ces deux assises cellulaires constituant la villosité flottante. Le syncytiotrophoblaste possède une membrane apicale bordée de nombreuses microvillosités qui se projettent dans la chambre intervillieuse. Il est en contact direct avec le sang maternel et représente donc la zone privilégiée des échanges foeto-maternels. Il assure des fonctions métaboliques, endocrines et de tolérance immunitaire [14]. Ainsi, des hormones peptidiques telles que l'hormone de croissance placentaire (PGH) ou l'hormone lactogène placentaire (hPL) peuvent être sécrétées et vont contribuer à la croissance fœtale [15]. Des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF_A (*vascular endothelial growth factor A*) sont également synthétisés par le placenta, en particulier, le PIGF (*placental growth factor*), un membre de la famille du VEGF_A, est très fortement exprimé par différents types cellulaires, tels que les trophoblastes villosus, les trophoblastes extravillous, le syncytiotrophoblaste et les cellules endothéliales fœtales, suggérant l'existence d'une régulation autocrine de l'angiogenèse pla-

centaire ; le PIGF est de plus sécrété dans la circulation par cet organe (*Figure 1B*) [16, 17]. Alors que les études de transcriptomique ou de protéomique indiquent que le PIGF est peu exprimé dans le système nerveux central (*Figure 2A, B*), son unique récepteur, le VEGFR1 (ou Flt-1 pour *Fms-like tyrosine kinase 1*) est, quant à lui, présent au niveau cérébral [18]. Il existe également sous une forme circulante (le sFlt-1) (*Figure 1B*) [19]. Sur la base de ces éléments, la contribution de facteurs pro-angiogéniques d'origine placentaire dans le contrôle de l'angiogenèse cérébrale de l'enfant est devenue une hypothèse plausible.

Alcoolisation fœtale et anomalies de l'angiogenèse placentaire

Chez l'individu adulte, plusieurs études ont établi des liens entre l'exposition à l'alcool et des anomalies de l'angiogenèse. Chez l'humain, l'alcoolisme perturbe le

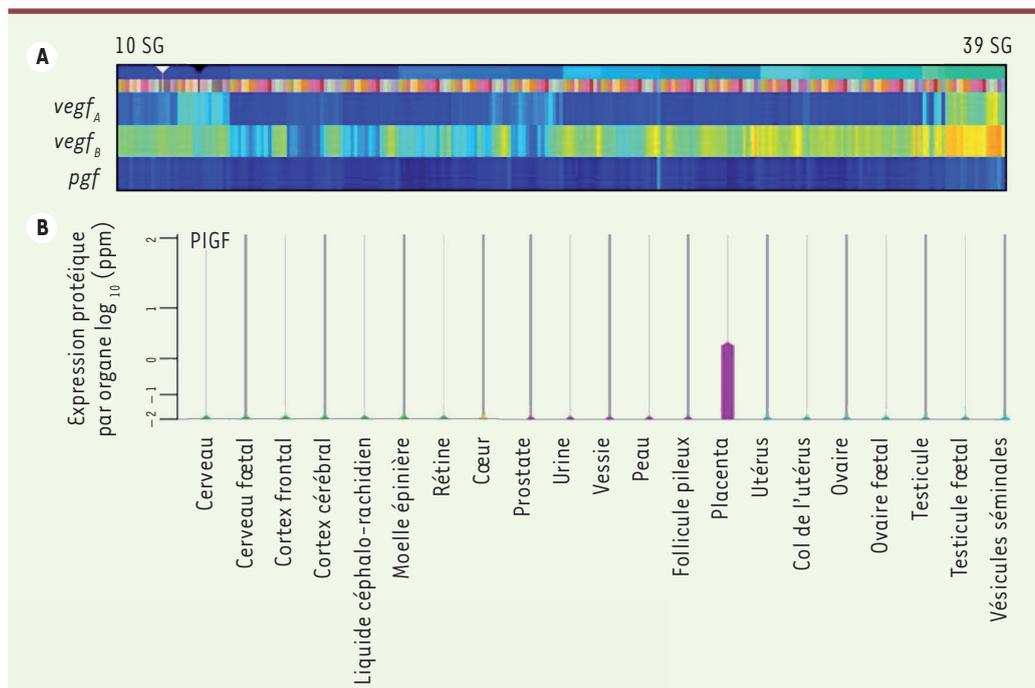


Figure 2. Profils d'expression transcriptomique et protéomique chez l'humain du gène *pgf* (placental growth factor) et de la protéine PIGF. **A.** Illustration du profil d'expression transcriptomique du gène *pgf* après analyse de la base de données BrainSpan, Atlas of the Developing Human Brain dans le cerveau fœtal. Le profil visualisé s'étend de la 10^e à la 39^e semaine gestationnelle (SG), toutes structures cérébrales confondues. Les gènes codant le VEGF_A (vascular endothelial

growth factor A) et le VEGF_B sont indiqués à titre de comparaison (images issues de <http://www.brainspan.org/>). **B.** Expression comparée de la protéine PIGF dans différents organes après interrogation de la base de données GeneCards, Human Gene Database. La protéine PIGF est massivement exprimée par le placenta (<https://www.genecards.org/>).

processus de cicatrisation en altérant les réponses angiogéniques et inflammatoires [20] et chez le primate non humain, la consommation d'éthanol réduit la capacité des précurseurs endothéliaux à générer de nouveaux capillaires [21]. Chez le rongeur, des études menées *in vivo* et *in vitro* ont révélé que l'éthanol s'opposait aux effets pro-angiogéniques du VEGF_A et perturbait, notamment, l'expression de VEGFR2/Flk-1 [22-24].

Il est connu de longue date que la consommation d'alcool au cours de la grossesse altère le développement et le fonctionnement placentaires [25, 26] : il a été en effet mis en évidence une diminution du poids du placenta [27], une perturbation des sécrétions hormonales [28] ainsi qu'un puissant effet vasoconstricteur [29] en conditions d'alcoolisation. Toutefois, alors que plusieurs de ces processus sont à l'origine d'une atteinte vasculaire, ce n'est que récemment que l'impact de l'alcool sur l'angiogenèse du placenta humain a été précisé d'un point de vue moléculaire et cellulaire [30]. L'étude comparée de 42 placentas exposés à l'alcool *versus* 41 placentas témoins, sur une période allant de 21 à 42 semaines gestationnelles, indique en effet que la 30^e semaine de gestation constitue une période charnière. Alors qu'avant cet âge gestationnel, l'alcool ne modifie ni la densité des villosités ni la morphologie vasculaire, à partir de la 30^e semaine et jusqu'à terme, les placentas exposés à l'alcool présentent une réduction importante de la surface luminale vasculaire qui s'amplifie avec l'âge gestationnel (Figure 1C) [30]. Cette anomalie développementale est associée à une diminution de l'expression de protéines impliquées dans les jonctions serrées, telles que ZO-1 (*zonula occludens-1*), et

de celle de membres de la famille du VEGF, que sont le PIGF et le VEGF_A. Ces données obtenues chez l'humain chez lequel l'alcoolisation est majoritairement associée à une poly-intoxication (tabac, cannabis, etc.), ont été confirmées chez le rongeur en utilisant différents modèles de monointoxication à l'éthanol et différentes approches, qu'elles soient de nature transcriptomique [31], protéomique [32], histologique [33] ou mécanistique [30, 34], renforçant ainsi l'hypothèse d'un lien direct entre alcoolisation *in utero*, dysfonction placentaire et troubles de l'angiogenèse.

Alcoolisation fœtale et anomalies de l'angiogenèse cérébrale

Au cours du développement, le système nerveux central acquiert sa vascularisation par angiogenèse, un processus physiologique défini comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants [35]. Les mécanismes moléculaires de l'angiogenèse sont complexes. Ils mettent en jeu plusieurs familles de protéines, comme les systèmes VEGF/VEGFR, DLL (*delta-like ligand*)/Notch, FGF (*fibroblast growth factor*)/FGFR, angiopoïétines/Tie ou encore PDGF (*platelet-derived growth factor*)/PDGFR [36]. Ils impliquent également des protéases de la matrice extracellulaire,

telles que les MMP (métalloprotéases matricielles) [37] ou encore des protéines d'adhérence, comme les sélectines ou les intégrines [38]. Toutefois, bien que de très nombreuses études se soient intéressées aux effets de l'alcoolisation *in utero* sur les processus de neurogenèse, de gliogenèse, de différenciation ou de survie cellulaire [39], ce n'est que récemment que certaines équipes ont exploré la contribution possible d'une composante endothéliale dans les atteintes cérébrales décrites chez les enfants exposés *in utero* à l'alcool [30, 40, 41]. Ainsi, en 2012, une première étude révélait chez l'humain et la souris qu'une exposition prénatale à l'alcool induisait, au niveau cérébral, une désorganisation importante des microvaisseaux corticaux, se traduisant, en particulier, par la perte de leur orientation radiale (Figure 1D, E) [40]. Cette anomalie de l'angiogenèse cérébrale était associée à une diminution importante de l'expression du récepteur Flt-1. La dérégulation de l'expression placentaire du PIGF, d'une part, et les anomalies corticales de l'angiogenèse cérébrale et du Flt-1 observées dans le cerveau fœtal, d'autre part, laissaient ainsi suspecter l'existence d'un axe fonctionnel « placenta-cerveau » impliqué dans le contrôle de l'angiogenèse cérébrale et pouvant être dérégulé chez les enfants exposés *in utero* à l'alcool.

Facteurs placentaires et angiogenèse cérébrale fœtale

Bien qu'il soit évident qu'une dysfonction placentaire puisse retentir sur le développement fœtal compte tenu du rôle d'échange que joue cet organe, la démonstration d'une contribution placentaire dans le développement cérébral de l'enfant à naître était moins bien établie. Dans un contexte d'alcoolisation fœtale, la méthylation de l'ADN et les conséquences sur l'expression génique placentaire peuvent se traduire par des atteintes du développement neurologique, comportemental et/ou staturo-pondéral de l'enfant [42, 43]. Les travaux du groupe de Weinberg ont, de plus, montré l'existence, au cours d'une exposition *in utero* à l'alcool, d'une altération des taux de glucocorticoïdes placentaires, altération corrélée aux taux de glucocorticoïdes mesurés au niveau cérébral [44]. Concernant l'angiogenèse, les anomalies vasculaires observées à la suite d'une alcoolisation *in utero* aux niveaux du placenta et du cortex cérébral, pourraient être le fruit de processus concomitants mais indépendants. Toutefois, les constatations que 1) chez la souris, du PIGF circulant est retrouvé dans le sang céphalique fœtal [30], 2) chez l'humain, des taux réduits de PIGF circulant dans le sang de cordon sont associés à des petits poids de naissance [45], et que 3) le placenta est une source majeure de PIGF au cours de la grossesse [46], ont renforcé l'hypothèse d'une contribution placentaire dans le contrôle de l'angiogenèse cérébrale fœtale. Le premier argument en faveur d'un axe placenta/cerveau impliqué dans le contrôle de l'angiogenèse a été apportée chez l'humain par la démonstration d'une corrélation marquée entre les anomalies vasculaires placentaires et la désorganisation des microvaisseaux corticaux de fœtus exposés *in utero* à l'alcool (Figure 1F) [30]. En d'autres termes, plus la vascularisation placentaire est affectée par l'alcoolisation, plus la désorganisation des vaisseaux corticaux est importante. Chez le rongeur, l'existence d'un axe fonctionnel a été démontrée par des

approches moléculaires et mécanistiques ciblant le PIGF placentaire [30]. Ainsi, la répression de l'expression placentaire du PIGF par une stratégie d'ARN interférents couplée à l'électroporation placentaire *in utero*, entraîne une désorganisation importante des vaisseaux intra-corticaux fœtaux (Figure 1G). Il apparaît donc qu'une dysfonction placentaire, ciblant spécifiquement le PIGF, est capable de mimer les anomalies corticales de l'angiogenèse cérébrale qui sont induites par une alcoolisation *in utero*. Réciproquement, des expériences dites de *rescue* ont mis en évidence que la surexpression au niveau placentaire du gène *pgf* (*placental growth factor*) par une stratégie Crispr/Cas9 SAM (*synergic activation mediator*), corrige au moins en partie les anomalies de l'angiogenèse corticale induites par l'alcool [30]. Enfin, en accord avec ces résultats, les travaux collaboratifs des groupes de Barbara Croy, au Canada, et de Peter Carmeliet, en Belgique, indiquent que l'inactivation non conditionnelle du gène *pgf* se traduit par une désorganisation des microvaisseaux corticaux [47] et de la rétine [48].

Le placenta, une source de biomarqueurs des troubles du développement cérébral fœtal ?

L'éthanol traverse aisément les barrières placentaire et cérébrale et, de fait, au cours de la grossesse, l'éthanol peut rapidement atteindre le cerveau du fœtus [49]. Il peut ainsi interagir directement avec de nombreux types cellulaires, voies de signalisation et autres récepteurs, tels que les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate [50], ou du GABA (*gamma-aminobutyric acid*) [51]. Ces propriétés pharmacocinétiques de l'éthanol ont fortement contribué à ce que la très grande majorité des études portant sur la toxicité de l'alcool au niveau cérébral se soient focalisées sur les cellules nerveuses [39]. Toutefois, la caractérisation chez l'humain d'effets de l'alcool sur l'angiogenèse cérébrale [40] et la mise en évidence d'une dysfonction placenta/cerveau impliquée dans les troubles de l'angiogenèse cérébrale [30], a ouvert de nouvelles perspectives en terme de diagnostic et de prise en charge précoce des enfants TCAF. Plusieurs études récentes démontrent que certaines populations de cellules nerveuses, telles que les oligodendrocytes [52] et les interneurons GABAergiques corticaux [53], utilisent les microvaisseaux cérébraux comme guides pendant leur phase de migration. Il est donc plausible que le positionnement correct de ces populations de cellules nerveuses requiert au préalable un positionnement correct des microvaisseaux. Face à la limite diagnostique des biomarqueurs dits d'*exposition* à

l'alcool, plusieurs groupes de recherche ont donc mis en place de nouvelles stratégies de recherche ciblant l'identification de biomarqueurs dits d'effet de l'alcool [9, 28, 30]. Cette nouvelle génération de biomarqueurs ne cible plus l'alcoolisation maternelle mais l'atteinte neurodéveloppementale, facteur de risque majeur de troubles du comportement chez l'enfant.

Le PIGF placentaire se positionne comme un premier membre possible de cette nouvelle génération de biomarqueurs, même s'il reste encore à caractériser les conséquences à long terme des anomalies de l'angiogenèse cérébrale sur les troubles du comportement associés à l'alcoolisation *in utero*.

Conclusion

Des avancées récentes ont été réalisées sur la caractérisation d'un axe fonctionnel placenta/cerveau impliqué dans le contrôle de l'angiogenèse cérébrale du fœtus. L'alcoolisation *in utero* induit un dysfonctionnement de cet axe et, en particulier, une diminution de l'expression de facteurs angiogéniques placentaires, tels que le PIGF. Cet effet placentaire de l'alcool est impliqué dans le développement d'anomalies vasculaires cérébrales de l'enfant à naître. Une angiogenèse normale étant un pré-requis à l'établissement d'une neurogenèse correcte, ces avancées ouvrent la voie à l'identification d'une nouvelle génération de biomarqueurs placentaires d'atteinte cérébrale, notamment pour le diagnostic précoce des troubles du neurodéveloppement/comportement causés par l'alcoolisation fœtale. Il est important de souligner que des dysfonctions placentaires peuvent être observées dans d'autres contextes au cours de la grossesse et que les poly-intoxications sont plus souvent la règle que l'exception. Il apparaît donc nécessaire de déterminer la spécificité de cette nouvelle génération de biomarqueurs d'alcoolisation afin d'évaluer si elle pourrait être transposable à d'autres facteurs de risque de troubles du neurodéveloppement, tels que la pré-éclampsie ou encore la prématurité où, *de facto*, l'influence placentaire est perdue. ♦

SUMMARY

Fetal alcohol exposure: when placenta would help to the early diagnosis of child brain impairments

Alcohol consumption during pregnancy constitutes a major cause of neurodevelopmental and behavioral disabilities. Whereas it is possible for clinicians to establish a perinatal diagnosis of fetal alcohol syndrome, the more severe expression of fetal alcohol spectrum disorder (FASD), most FASD children are late or mis-diagnosed due to a lack of clear morphological and neurodevelopmental abnormalities. Several precious years of care are consequently lost. Recent data revealed a functional placenta-brain axis involved in the control of the fetal brain angiogenesis which is impaired by *in utero* alcohol exposure. Because in the developing fetal brain a correct angiogenesis is required for a correct neurodevelopment, these preclinical and clinical advances pave the way for a new generation of placental biomarkers for early diagnosis of FASD. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a reçu le soutien de l'ANR AlcoBrain, de la Fondation pour la Recherche en Alcoologie, de la Fondation de France, de la Fondation Paralysie Cérébrale, de Normandie Valorisation, du Conseil Régional de Normandie, du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, du programme européen FEDER. AlcoBrain est labellisé par le pôle de compétitivité Medicen-Paris Région.

LIENS D'INTÉRÊT

Deux études aujourd'hui publiées [30, 40] ont donné lieu à des brevets (brevet Université-CHU-Inserm FR1555727/PCT2016 ; brevet Université-CHU-Inserm FR1661813/PCT2017) dont plusieurs auteurs sont co-inventeurs (AL, BJG, ML, PM, SB, SJ, SM).

RÉFÉRENCES

1. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017 ; 5 : e290-e299.
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en 2018.
3. Toutain S, Germanaud D. Exposition prénatale à l'alcool et troubles causés par l'alcoolisation fœtale. *Expertise collective Inserm « Déficiences intellectuelles »*. <http://www.ipubli.inserm.fr> 2016.
4. Chasnoff IJ, Wells AM, King L. Misdiagnosis and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics* 2015 ; 135 : 264-70.
5. Brownell M, Enns JE, Hanlon-Dearman A, et al. Health, social, education, and justice outcomes of manitoba first nations children diagnosed with fetal alcohol spectrum disorder: A population-based cohort study of linked administrative data. *Can J Psychiatry* 2018 ; 30 : 706743718816064.
6. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol* 2008 ; 20 : 775-803.
7. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, et al. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011 ; 127 : e1303-11.
8. Gutierrez HL, Hund L, Shrestha S, et al. Ethylglucuronide in maternal hair as a biomarker of prenatal alcohol exposure. *Alcohol* 2015 ; 49 : 617-23.
9. Bakhireva LN, Savage DD. Focus on: biomarkers of fetal alcohol exposure and fetal alcohol effects. *Alcohol Res Health* 2011 ; 34 : 56-63.
10. Karacı B, Li S, Bonthius DJ. Maturation-dependent alcohol resistance in the developing mouse: cerebellar neuronal loss and gene expression during alcohol-vulnerable and -resistant periods. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 : 1439-50.
11. Ramadoss J, Lunde ER, Chen WJ, et al. Temporal vulnerability of fetal cerebellar Purkinje cells to chronic binge alcohol exposure: ovine model. *Alcohol Clin Exp Res* 2007 ; 31 : 1738-45.
12. Naassila M, Pierrefiche O. GluN2B Subunit of the NMDA Receptor: The keystone of the effects of alcohol during neurodevelopment. *Neurochem Res* 2019 ; 44 : 78-88.
13. Ramoz N, Gorwood P. Genetic factors in alcohol dependence. *Presse Med* 2018 ; 47 : 547-553.
14. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, et al. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004 ; 114 : 397-407.
15. Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, et al. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998 ; 140 : 121-7.
16. Clark DE, Smith SK, Licence D, et al. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol* 1998 ; 159 : 459-67.
17. Woods L, Perez-Garcia V, Hemberger M. Regulation of placental development and its impact on fetal growth—new insights from mouse models. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018 ; 9 : 570.
18. Belagodu AP, Fleming S, Galvez R. Neocortical developmental analysis of vasculature and their growth factors offer new insight into fragile X syndrome abnormalities. *Dev Neurobiol* 2017 ; 77 : 1321-33.
19. Bergen NE, Bouwland-Both MI, Steegers-Theunissen RP, et al. Early pregnancy maternal and fetal angiogenic factors and fetal and childhood growth: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2015 ; 30 : 1302-13.

RÉFÉRENCES

20. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010 ; 89 : 219-29.
21. Williams JK, Baptista PM, Daunais JB, et al. The effects of ethanol consumption on vasculogenesis potential in nonhuman primates. *Alcohol Clin Exp Res* 2008 ; 32 : 155-61.
22. Radek KA, Kovacs EJ, Gallo RL, et al. Acute ethanol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ; 295 : H174-84.
23. Radek KA, Matthies AM, Burns AL, et al. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative phase of wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 289 : H1084-90.
24. Wang G, Zhong S, Zhang SY, et al. Angiogenesis is repressed by ethanol exposure during chick embryonic development. *J Appl Toxicol* 2016 ; 36 : 692-701.
25. Amankwah KS, Kaufmann RC. Ultrastructure of human placenta: effects of maternal drinking. *Gynecol Obstet Invest* 1984 ; 18 : 311-6.
26. Padmanabhan R. Histological and histochemical changes of the placenta in fetal alcohol syndrome due to maternal administration of acute doses of ethanol in the mouse. *Drug Alcohol Depend* 1985 ; 16 : 229-39.
27. Kaminski M, Rumeau C, Schwartz D. Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res* 1978 ; 2 : 155-63.
28. Gabriel K, Hofmann C, Glavas M, et al. The hormonal effects of alcohol use on the mother and fetus. *Alcohol Health Res World* 1998 ; 22 : 170-7.
29. Burd LI, Roberts D, Olson M, et al. Ethanol and the placenta: A review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007 ; 20 : 361-75.
30. Lecuyer M, Laquerrière A, Bekri S, et al. PLGF, a placental marker of fetal brain defects after in utero alcohol exposure. *Acta Neuropathol Commun* 2017 ; 5 : 44.
31. Rosenberg MJ, Wolff CR, El-Emawy A, et al. Effects of moderate drinking during pregnancy on placental gene expression. *Alcohol* 2010 ; 44 : 673-90.
32. Davis-Anderson KL, Berger S, Lunde-Young ER, et al. Placental proteomics reveal insights into fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2017 ; 41 : 1551-8.
33. Haghighi Poodeh S, Salonurmi T, Nagy I, et al. Alcohol-induced premature permeability in mouse placenta-yolk sac barriers in vivo. *Placenta* 2012 ; 33 : 866-73.
34. Kalisch-Smith JJ, Outhwaite JE, Simmons DG, et al. Alcohol exposure impairs trophoblast survival and alters subtype-specific gene expression in vitro. *Placenta* 2016 ; 46 : 87-91.
35. Carmeliet P, Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature* 2005 ; 436 : 193-200.
36. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011 ; 473 : 298-307.
37. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016 ; 36 : 1481-507.
38. Hodivala-Dilke K. alphavbeta3 integrin and angiogenesis: a moody integrin in a changing environment. *Curr Opin Cell Biol* 2008 ; 20 : 514-9.
39. Wilhelm CJ, Guizzetti M. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview from the glia perspective. *Front Integr Neurosci* 2016 ; 9 : 65.
40. Jégou S, El Ghazi F, de Lendeu PK, et al. Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 952-60.
41. Holbrook BD, Davies S, Cano S, et al. The association between prenatal alcohol exposure and protein expression in human placenta. *Birth Defects Res* 2019 ; Mar 19.
42. Loke YJ, Muggli E, Nguyen L, et al. Time- and sex-dependent associations between prenatal alcohol exposure and placental global DNA methylation. *Epigenomics* 2018 ; 10 : 981-91.
43. Carter RC, Chen J, Li Q, et al. Alcohol-related alterations in placental imprinted gene expression in humans mediate effects of prenatal alcohol exposure on postnatal growth. *Alcohol Clin Exp Res* 2018 ; doi: 10.1111/acer.13808.
44. Lan N, Chiu MP, Ellis L, et al. Prenatal alcohol exposure and prenatal stress differentially alter glucocorticoid signaling in the placenta and fetal brain. *Neuroscience* 2017 ; 342 : 167-79.
45. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Jaddoe VWV, et al. Fetal growth and placental growth factor umbilical cord blood levels. *Fetal Diagn Ther* 2018 ; 43 : 26-33.
46. Cao Y, Ji WR, Qi P, et al. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 235 : 493-8.
47. Luna RL, Kay VR, Rätsep MT, et al. Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice. *Mol Hum Reprod* 2016 ; 22 : 130-42.
48. Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019 ; 69 : 116-36.
49. Clarke DW, Steenaert NA, Slack CJ, et al. Pharmacokinetics of ethanol and its metabolite, acetaldehyde, and fetolethality in the third-trimester pregnant guinea pig for oral administration of acute, multiple-dose ethanol. *Can J Physiol Pharmacol* 1986 ; 64 : 1060-7.
50. Ren H, Salous AK, Paul JM, et al. Functional interactions of alcohol-sensitive sites in the N-methyl-D-aspartate receptor M3 and M4 domains. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 8250-7.
51. Valenzuela CF, Jotty K. Mini-Review: Effects of Ethanol on GABAA Receptor-mediated neurotransmission in the cerebellar cortex--recent advances. *Cerebellum* 2015 ; 14 : 438-46.
52. Tsai HH, Niu J, Munji R, et al. Oligodendrocyte precursors migrate along vasculature in the developing nervous system. *Science* 2016 ; 351 : 379-84.
53. Won C, Lin Z, Kumar T P, et al. Autonomous vascular networks synchronize GABA neuron migration in the embryonic forebrain. *Nat Commun* 2013 ; 4 : 2149.
54. Niemelä O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2016 ; 13 : 166.
55. Kintz P, Villain M, Mandel A, et al. Les marqueurs de l'éthylisme chronique. Focus sur les approches immuno-chimiques. *Ann Toxicol Anal* 2009 ; 21 : 21-5.

TIRÉS À PART
B. Gonzalez

