

7

Exposition prénatale à l'alcool : données biologiques

L'alcool semble reconnu comme la plus nocive des formes de pollution intra-utérine transmises par le comportement maternel (Abel et Sokol, 1987 ; Ebrahim et coll., 1998). À l'occasion de toute consommation de boisson alcoolique pendant la grossesse, l'alcool traverse très facilement la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre entre les compartiments maternel et fœtal, impliquant que la quantité d'alcool en contact avec les tissus du bébé est rapidement comparable à celle acquise par la mère.

En fonction de la quantité d'alcool absorbée, du stade de la grossesse, des capacités métaboliques de la mère, et selon la sensibilité individuelle du fœtus, laquelle est influencée par son propre patrimoine génétique, le retentissement d'une exposition prénatale à l'alcool sur le développement du bébé peut être très variable. La gravité des effets présente une sorte de continuum dont les manifestations les plus invalidantes sont constituées par le « *syndrome d'alcoolisation fœtale* » (SAF) qui associe des anomalies physiques, comme un retard de croissance et une dysmorphie craniofaciale, à des troubles neurocomportementaux se traduisant à long terme par un retard mental, un déficit de l'attention, des difficultés à l'exécution de tâches motrices fines, une altération des capacités d'apprentissage et de mémorisation, voire l'apparition de psychoses (Streissguth et coll., 1994 ; Famy et coll., 1998 ; Roebuck et coll., 1998 ; Astley et coll., 1999).

Bien qu'il soit établi qu'une forte imprégnation alcoolique conduise à des dommages graves et irréversibles, les effets d'une consommation faible à modérée ne sont pas clairement définis (Anonyme, 1997). Il apparaît toutefois que bon nombre de déficits intellectuels couramment rapportés dans les cas de SAF avéré ont été décrits en l'absence d'anomalies physiques chez des enfants dont la mère consommait pendant sa grossesse de l'alcool en quantité considérée comme modérée par les différents investigateurs (Jacobson et coll., 1994 ; Hunt et coll., 1995 ; Larroque et coll., 1995 ; Goldschmidt et coll., 1996).

Quoi qu'il en soit, l'essentiel des manifestations liées à l'alcoolisation maternelle sont principalement la résultante d'une atteinte du système nerveux central et des examens post mortem de même que des approches utilisant

l'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence des anomalies structurales du cerveau telles qu'une atrophie du corps calleux, une hypoplasie cérébelleuse, une agénésie du vermis (partie médiane séparant les deux hémisphères du cervelet), ou une réduction de la taille des noyaux de la base, parmi lesquels le noyau caudé qui est fonctionnellement impliqué dans la motricité volontaire et certaines tâches cognitives (Clarren, 1986 ; Mattson et coll., 1994 ; Sowell et coll., 1996 ; Swayze et coll., 1997 ; Harris-Collazo et coll., 1998). Ainsi, l'alcool apparaît comme un agent tératogène pouvant entraver le développement normal du cerveau (Tze et Lee, 1975 ; Sampson et coll., 2000). À cet égard, il est intéressant de rappeler que différentes études ont souligné le fait que les effets tératogènes pouvaient apparaître à la suite d'un épisode unique de forte alcoolisation maternelle, et pas seulement en réponse à une situation d'intoxication chronique (Webster et coll., 1980, 1983 ; Bonthius et West, 1990 ; Goodlett et coll., 1997). Par ailleurs, si le cerveau apparaît comme un organe présentant des possibilités d'adaptation remarquables, sous-tendues en particulier par ce qu'il est convenu d'appeler la « plasticité cérébrale », ses capacités de réparation proprement dites sont faibles, en particulier du fait que les neurones ne peuvent pas se régénérer. Il en résulte que toute perturbation, même de courte durée, peut potentiellement retentir durablement sur les capacités fonctionnelles cérébrales d'un individu (Rodier et coll., 1994).

Influence de l'alcool sur le développement cérébral

Tandis que les études réalisées sur des modèles animaux font apparaître des malformations touchant différents organes, comme le cœur, les reins ou encore le squelette (Randall et Taylor, 1979) à la suite d'une exposition *in utero* à l'alcool, le profil développemental du cerveau en fait une cible préférentielle (figure 7.1). En effet, alors que le développement de tous les organes est susceptible d'être affecté par l'alcool, avec des différences notables selon la période d'exposition, le développement et la maturation du cerveau se poursuivent tout au long de la période gestationnelle et ne s'achèvent, chez l'homme, qu'au terme des deux premières années de vie. Par conséquent, une exposition à l'alcool, quel que soit le moment de survenue, peut être néfaste pour le système nerveux central.

Principales étapes du développement cérébral - Notion de périodes critiques

Le développement embryonnaire est sensiblement identique chez tous les vertébrés, avec des variations temporelles qui caractérisent les différentes espèces. Plusieurs phases gouvernent le développement cérébral. Dans l'espèce humaine, on peut, de manière approximative, associer les étapes majeures aux différents trimestres de la grossesse.

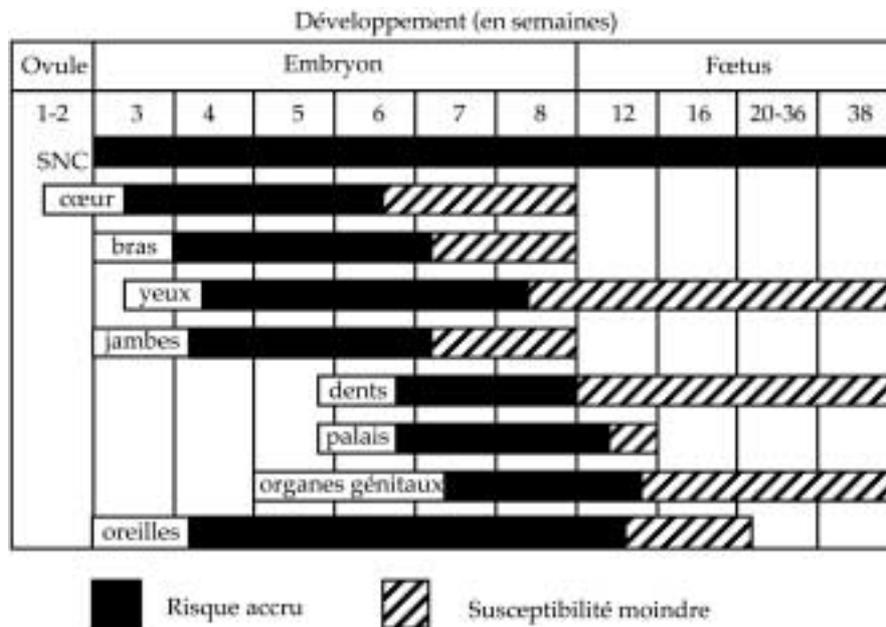


Figure 7.1 : Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool

Le premier trimestre correspond à la phase d'organogenèse. La première ébauche du cerveau apparaît au cours de la troisième semaine et se traduit par la formation de la plaque neurale. Lors de la quatrième semaine, cette structure s'incurve pour donner naissance au tube neural et à la crête neurale. Les neurones sont formés par la multiplication intense de cellules précurseurs dans les zones qui bordent le tube neural. Il a été rapporté que la consommation d'alcool au cours de cette phase est susceptible de détruire les cellules de la crête neurale (Cartwright et Smith, 1995) et d'engendrer des malformations craniofaciales telles que celles qui ont été décrites à l'occasion d'un SAF (Ernhart et coll., 1987). De la même façon, l'intoxication à l'alcool de souris gestantes pendant cette période provoque chez la descendance des anomalies similaires à celles associées au SAF (Sulik et coll., 1981 ; Kotch et Sulik, 1992).

Le second trimestre correspond à la période de différenciation des diverses aires cérébrales. Jusqu'au quatrième mois, les neurones continuent à proliférer dans le cerveau primitif, après quoi ils vont migrer vers la périphérie, en particulier dans le cortex cérébral. Cette migration se fait le long de cellules guides, les cellules gliales radiaires, qui constituent un véritable rail pour diriger les neurones. Une exposition à l'alcool perturbe la prolifération et la migration des neurones. En particulier, il a été décrit des altérations morphologiques des cellules gliales radiaires susceptibles d'entraver la migration des

neurones et de conduire finalement à une mauvaise distribution des cellules (Miller, 1993 ; Miller et Robertson, 1993).

Le troisième trimestre est quant à lui représentatif d'une phase de croissance cérébrale intense, qui se traduit par une augmentation significative de la taille du cerveau. Les neurones grossissent et vont se différencier. C'est au cours de cette période que se développent les arborisations dendritiques et que se mettent en place les synapses nécessaires à la communication cellulaire. Par ailleurs, les astrocytes prolifèrent, de même que les oligodendrocytes à l'origine de la myéline qui viendra recouvrir d'une gaine les axones. À ce stade, et comme cela a été démontré chez le rat ou la souris, une exposition à l'alcool est capable d'engendrer une réduction de la synaptogenèse (Guerra, 1987 ; Yanni et Lindsley, 2000), une perte des neurones (Bonthuis et West, 1991), une gliose réactionnelle, c'est-à-dire une multiplication des cellules gliales compensatoire à la réduction du nombre de neurones (Goodlett et coll., 1993) et enfin un retard de myélinisation (Lancaster et coll., 1984 ; Özer et coll., 2000).

Vulnérabilité régionale sélective

Les conséquences de l'alcool sur le développement du système nerveux central ne sont pas uniformes. Divers travaux font ressortir le fait que certaines régions cérébrales sont plus vulnérables aux effets toxiques de l'alcool, tandis qu'au sein d'une même région différentes populations cellulaires possèdent une sensibilité propre. Par ailleurs, il est à souligner qu'il existe une très bonne corrélation entre la vulnérabilité spécifique des différentes structures cérébrales et les déficits neurologiques consécutifs aux effets toxiques de l'alcool, lesquels traduisent les dysfonctionnements de ces structures.

Dans leur majorité, les études cliniques et expérimentales font apparaître que les régions cérébrales manifestant la plus grande sensibilité vis-à-vis de l'alcool sont le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet.

Le cortex cérébral chez les mammifères présente une structure laminaire formée de différentes couches et qui recouvre le cerveau. Un des rôles essentiels du cortex est de permettre l'analyse et la représentation des fonctions sensorielles et motrices qui sous-tendent la motricité volontaire, le langage, la perception, le raisonnement. C'est une structure particulièrement sensible aux perturbations de l'environnement au cours de son développement. Une exposition *in utero* à l'alcool peut réduire la masse corticale de 13 %, tandis que le nombre de neurones diminuerait parallèlement de 35 % dans le cortex moteur et le cortex somatosensoriel (Miller, 1992). Comme cela a été évoqué précédemment, l'organisation du cortex est fortement perturbée par les effets néfastes de l'alcool sur la prolifération et la migration des cellules neuronales, ceci ayant été confirmé par des autopsies réalisées sur le cerveau d'enfants atteints de SAF (Clarren et coll., 1978). Ainsi, on conçoit aisément que les altérations de l'architecture corticale engendrées par une exposition prénatale

à l'alcool puissent avoir des répercussions à long terme sur le comportement de l'individu.

L'hippocampe est une structure appartenant au système limbique. Il est le siège de processus d'apprentissage et de mémorisation. Des études menées chez le rat ont montré qu'une exposition prénatale chronique aux doses modérées d'alcool réduit définitivement le nombre de neurones formant les cellules pyramidales dans la zone CA1 de l'hippocampe (Barnes et Walker, 1981) et diminue leur activité fonctionnelle (Bellinger et coll., 1999). Ces altérations de la structure hippocampique ont été associées à des perturbations des capacités d'apprentissage. À cet égard, la neurotransmission glutamatergique représente une des composantes neurochimiques essentielles dans le développement de l'hippocampe, de même que dans la consolidation des processus mnésiques (McDonald et Johnston, 1990). Or, il se trouve que l'éthanol déprime la libération du glutamate dans l'hippocampe fœtal et réduit de manière persistante la capacité de liaison du neurotransmetteur dans la région CA1 (Reynolds et Brien, 1994 ; Farr et coll., 1988). Il en résulte que certains déficits fonctionnels touchant à la mémoire et à l'apprentissage observés chez les enfants exposés à l'alcool *in utero* pourraient s'expliquer en partie par des dysfonctionnements du système glutamatergique dans l'hippocampe.

Le cervelet participe aux fonctions motrices comme l'équilibre, le contrôle de la posture, le tonus musculaire. Il est également impliqué dans certaines fonctions cognitives telles que l'attention. Cette structure est facilement affectée par une exposition prénatale à l'alcool. Différentes études cliniques ont rapporté une réduction de la taille du cervelet et des anomalies de sa constitution chez les enfants dont la mère consommait de l'alcool pendant sa grossesse (Riikonen, 1994 ; Mattson et Riley, 1996 ; Harris-Collazo et coll., 1998). Une autre étude a mis en évidence la forte prépondérance d'une hypotrophie du vermis chez ces enfants (Sowell et coll., 1996). Bien que le rôle fonctionnel de cette structure cérébelleuse ne soit pas clairement défini, ce type d'anomalie a été rapproché des perturbations de l'équilibre rencontrées chez les enfants atteints de SAF. D'autres travaux se sont intéressés à la cause de la taille réduite du cervelet sous l'influence d'une dose unique d'alcool reçue au cours de la période de croissance active du cerveau (Goodlett et coll., 1990). Les résultats suggèrent que la raison principale serait une perte massive des cellules de Purkinje, lesquelles sont particulièrement sensibles à l'alcool au cours de leur phase de différenciation (Marcussen et coll., 1994).

Principaux mécanismes d'action de l'alcool en période prénatale

La gravité des handicaps liés aux répercussions de l'alcoolisation maternelle a généré de nombreux travaux afin de mettre au jour les différents modes d'action de l'alcool sur le développement des embryons et des fœtus.

Cependant, une exposition à l'alcool au cours de la vie prénatale exerce une grande diversité d'effets toxiques, suggérant que des mécanismes très variés peuvent intervenir au niveau cellulaire. Par ailleurs, les effets de l'alcool varient de manière notable, non seulement en fonction de la concentration en alcool à laquelle l'individu peut être soumis, mais également en fonction de la période d'exposition. Par exemple, si l'embryon est exposé au cours de la phase précoce du développement, au moment où les cellules se divisent activement, l'alcool perturbe la prolifération cellulaire et, de ce fait, réduit le nombre de cellules normalement générées au cours de cette période. Si l'exposition est plus tardive, quand les cellules se différencient et deviennent spécialisées, certaines d'entre elles, en particulier les plus fragiles, seront détruites de manière sélective par l'alcool (Diamond et Gordon, 1997 ; Maier et coll., 1999). Afin d'approcher au mieux les processus physiopathologiques impliqués et dans l'espoir de développer de nouveaux outils thérapeutiques, différents modèles d'étude ont été utilisés.

En dehors des informations recueillies grâce aux examens cliniques, de nombreux travaux font appel aux modèles animaux pour des études réalisées soit *in vivo* sur des individus vivants, soit *in vitro* sur des modèles cellulaires ou tissulaires en culture. Dans ce cas, le manipulateur est capable de contrôler les différents paramètres d'exposition : dose, durée, période de traitement, tout comme les autres variables environnementales et les apports nutritionnels. Les travaux sur l'animal vivant ont montré que la plupart des caractéristiques du SAF, incluant la dysmorphie craniofaciale et les anomalies structurales du cerveau peuvent être reproduites sous l'influence de l'alcool dans différentes espèces (rat, souris, poulet, singe). En fonction des caractéristiques propres de chacune d'elles, voire au sein des différentes souches, les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de précaution. Toutefois, la grande majorité des modèles utilisés fait appel aux rongeurs, rat et souris, qui sont génétiquement très proches de l'homme et pour lesquels les processus biochimiques intervenant sont théoriquement transposables à l'espèce humaine. Les techniques d'élevage actuellement disponibles ont également permis de développer des souches particulières pour lesquelles les individus sont tous identiques sur le plan génétique, ce qui permet de s'affranchir de la variabilité individuelle qui peut venir entraver l'interprétation des résultats. De la même façon, il a été créé des lignées qui présentent une prédisposition à développer certaines malformations en réponse à une exposition à l'alcool (souris C57BL/6J par exemple, qui développent des malformations craniofaciales). D'autres outils performants sont également apparus qui permettent de déléter un gène (souris knock-out) ou au contraire de faire exprimer un gène spécifique par insertion dans l'ADN (souris transgéniques).

Concernant les régimes d'exposition et les modes d'administration, les protocoles sont très variables en fonction des auteurs (Costa et coll., 2000 ; Hannigan et Berman, 2000). Le modèle le plus répandu consiste à faire ingérer quotidiennement à la mère un régime liquide contenant 3 % à 7 % d'éthanol.

Ceci se traduit alors par une concentration d'alcool dans le sang qui varie entre 32 et 146 mg/dl (soit 6 à 30 mM). Selon les études, le traitement peut être donné de manière transitoire pendant une période précise de la gestation, correspondant par exemple au premier trimestre de grossesse dans l'espèce humaine (soit entre le 5^e et le 11^e jour chez le rat). D'autres auteurs, pour reproduire les effets d'une intoxication aiguë, donnent l'éthanol en dose unique par gavage gastrique (6 g/kg). D'autres enfin administrent l'agent pharmacologique directement à la progéniture pour étudier les effets de l'alcool en période néonatale (rats nouveau-nés).

Les cultures de cellules permettent des manipulations fines et des analyses de mécanismes moléculaires au niveau de types cellulaires sélectionnés, comme les neurones d'une région cérébrale spécifique. De la même façon, des embryons de rat ou de souris peuvent se développer en culture et permettre ainsi un accès pour des études mécanistiques.

Mécanismes relatifs à la dysmorphie craniofaciale

Les anomalies de la crête neurale consécutives à une exposition précoce à l'alcool pourraient résulter d'une augmentation de la fluidité membranaire susceptible de perturber des éléments membranaires comme les récepteurs ou les canaux ioniques (Chen et coll., 1996 ; Costa et coll., 2000).

Il a été démontré que l'alcool inhibe l'expression du gène homéobox *msx-2* chez la souris. Ce gène code pour une protéine normalement présente dans les cellules migratoires et post-migratoires de la crête neurale et apparaît comme un régulateur de la différenciation des ostéoblastes et des myoblastes (Rifas et coll., 1997). Toutefois, il n'est pas clairement établi si la réduction de l'expression du gène *msx-2* est la cause ou la conséquence d'un développement embryonnaire anormal.

Induction par l'alcool d'une mort cellulaire par apoptose

L'apoptose est un mécanisme de mort organisée qui, par l'activation de toute une cascade de gènes, permet l'autodestruction de cellules en surnombre et joue un rôle déterminant au cours du développement normal de l'organisme (Oppenheim, 1991). Toutefois, ce programme de mort cellulaire qui s'apparente au suicide des cellules peut être stimulé en situation de stress ou en présence d'agents toxiques tels que l'alcool (Bredensen, 1995). La mort par apoptose conduit finalement à la fragmentation de l'ADN génomique et la cellule se désagrège pour former des corps apoptotiques qui seront phagocytés sans réaction inflammatoire.

Dans le cervelet de fœtus de rat, il a été mis en évidence une induction par l'éthanol de gènes qui favorisent l'apoptose, tels que *bax* (Moore et coll.,

1999), tandis que la surexpression de la protéine aux propriétés anti-apoptotiques, Bcl-2, chez les souris transgéniques protège des effets neurotoxiques de l'alcool (Heaton et coll., 1999). L'apoptose a également été incriminée dans l'élimination inappropriée de cellules de la crête neurale au cours d'une exposition précoce à l'alcool (Cartwright et coll., 1998).

Dans un article récent, Ikonomidou et coll. (2000) ont montré qu'une exposition à l'alcool au cours de la période de synaptogenèse chez le rat provoque une mort cellulaire par apoptose dans différents territoires cérébraux. Les auteurs ont montré que ces effets seraient la conséquence d'un blocage des récepteurs glutamatergique de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) couplé à une suractivation des récepteurs du GABA (acide (-amino-butérique). Ces résultats sont à rapprocher d'une autre étude qui avait mis en évidence que l'éthanol est capable de s'opposer aux effets neurotrophiques qu'exerce normalement le glutamate, en provoquant une inhibition des récepteurs NMDA (Bahve et Hoffman, 1997). Enfin, ces observations ne sont pas sans conséquences cliniques, car des substances potentialisatrices de l'activité GABAergique comme les benzodiazépines sont couramment utilisées en médecine néonatale.

Interaction avec les facteurs de croissance et de différenciation

Un certain nombre de facteurs de croissance contrôlent la prolifération et la survie des cellules au cours des diverses phases du développement embryonnaire (Henderson, 1996). Différents travaux de recherche expérimentale ont montré qu'une exposition prénatale à l'alcool interfère avec la production ou la fonction de certains de ces facteurs (Resnicoff et coll., 1996 ; Luo et Miller, 1998 ; Heaton et coll., 2000). L'alcool pourrait intervenir à trois niveaux différents : la production de l'agent neurotrophique, l'expression de ses récepteurs spécifiques ou la transduction du message.

Pour que les cellules puissent accéder au stade de la division cellulaire, l'action des IGFs (*insulin-like growth factors*) est en général requise. Cependant, en présence d'alcool, l'IGF-I se fixe sur ses récepteurs membranaires mais n'est plus capable de stimuler la prolifération cellulaire (Resnicoff et coll., 1996). L'utilisation de souris chez lesquelles les récepteurs d'IGF-I ont été invalidés a permis de montrer que, dans ces conditions, la croissance intra-utérine était sévèrement compromise. D'un autre côté, IGF-I favorise la survie de cellules différenciées et peut prévenir l'apoptose dans différents types cellulaires comme les cellules granulaires du cervelet. Il a été démontré que l'alcool s'oppose à de tels effets protecteurs (Zhang et coll., 1998). De la même manière, l'addition de NGF (*nerve growth factor*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*) ou bFGF (*basic fibroblast growth factor*) protège les cultures de différents types cellulaires des effets toxiques de l'alcool (Luo et coll., 1997 ; Bradley et coll., 1999 ; McAlhany et coll., 2000).

Déficit en acide rétinoïque

Les rétinoïdes font partie d'un groupe de substances naturelles comme la vitamine A (rétinol) ou synthétiques, et de nombreuses études ont fait le lien entre l'exposition à l'éthanol et la vitamine A ou son métabolite, l'acide rétinoïque (Pullarkat, 1991 ; Zachman et Grummer, 1998). L'acide rétinoïque apparaît comme un élément essentiel dans le contrôle du développement des vertébrés (Hoffman et Eichele, 1993). Après interaction avec des récepteurs nucléaires (*RARs* ou *retinoic acid receptors*), il joue le rôle de facteur de transcription en se fixant sur une séquence spécifique de l'ADN et module ainsi l'expression de plus de 200 gènes, en particulier impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation (Kastner et coll., 1994).

Le déficit en acide rétinoïque ou des anomalies au niveau de ses récepteurs provoquent la mort par apoptose des cellules de la crête neurale et conduisent à terme à une dysmorphie craniofaciale (Dickman et coll., 1997). Il a été proposé que les malformations craniofaciales associées au SAF étaient, au moins partiellement, le résultat d'une baisse de la disponibilité en acide rétinoïque au cours de l'organogenèse. De plus, il a été montré qu'une exposition prénatale précoce à l'alcool était susceptible de réduire la production d'acide rétinoïque (Deltour et coll., 1996). Enfin, il a été rapporté dans les cultures de neuroblastome et d'embryons de caille que l'acide rétinoïque et l'éthanol bloquent mutuellement leurs effets (Twal et Zile, 1997).

La synthèse d'acide rétinoïque à partir de la vitamine A est catalysée par l'alcool déshydrogénase de classe IV, enzyme qui serait inhibée de manière compétitive par l'alcool. Chez le fœtus exposé à l'alcool, ceci provoquerait une réduction significative de la production d'acide rétinoïque et aurait pour conséquence d'altérer le développement (Duester, 1991).

Perturbations des molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion permettent la migration correcte des cellules au cours du développement et régulent le développement des prolongements cellulaires qui serviront à la communication synaptique. Un défaut de ce type de molécules, notamment celle appelée L1, a été associé à un développement aberrant du cerveau et à des déficits neurologiques persistants (Wong et coll., 1995).

Des études sur cultures cellulaires ont montré que de faibles quantités d'alcool interfèrent avec les propriétés des molécules d'adhésion L1 et N-CAM, empêchant ainsi la formation de certains réseaux neuronaux (Charness et coll., 1994).

Actions sur les systèmes de neurotransmission

Les dysfonctionnements cérébraux observés à la suite d'une exposition prénatale à l'alcool peuvent aussi être le reflet de l'action de l'éthanol sur le

développement des différents systèmes qui gouvernent la neurotransmission. En effet, la plupart des neuromédiateurs, de même que les facteurs intracellulaires dont les taux sont régulés par la signalisation transmembranaire (AMP cyclique, Ca^{2+} ...) jouent un rôle trophique primordial au cours du développement cérébral et toute perturbation de ces systèmes peut avoir des répercussions à long terme (Druse, 1992).

De nombreuses études sont en faveur d'une altération des processus neurotransmetteurs et neuromodulateurs dans le cerveau des individus exposés à l'alcool *in utero*. Ainsi, une exposition prénatale à l'alcool diminue les concentrations de la plupart des neurotransmetteurs, réduit le nombre de récepteurs et altère les sites de recapture (Druse, 1992). L'alcool modifie également les capacités fonctionnelles des canaux ioniques associés à certains récepteurs et perturbe les systèmes de transduction de la signalisation cellulaire, comme par exemple les protéines G ou l'adénylate cyclase (Davis-Cox et coll., 1996).

En dehors du système sérotoninergique qui participe de manière importante au développement embryonnaire et semble très affecté par l'alcool (Druse et coll., 1991 ; Druse 1992), une attention particulière a été dévolue aux systèmes glutamatergique et GABAergique qui correspondent respectivement aux systèmes excitateur et inhibiteur les plus répandus dans le système nerveux central. D'une manière générale, les études semblent montrer qu'une exposition aiguë du fœtus tendrait à déplacer la balance de la neurotransmission en faveur de l'inhibition, avec une dépression du système médié par le glutamate au profit du système gouverné par le GABA. L'alcoolisation chronique entraînerait une compensation négative du système GABAergique et positive du système glutamatergique qui ne s'exprime pas en raison de l'exposition continue à l'alcool (Costa et coll., 2000).

Au cours du développement cérébral, un des sous-types de récepteurs pour le glutamate, le récepteur NMDA, régule la formation et la stabilisation de nouvelles synapses (Constantine-Paton, 1994). Étant donné que l'alcool est connu pour interférer avec les récepteurs NMDA, où il agirait en qualité d'antagoniste, une exposition à l'alcool pendant la période de formation des synapses peut engendrer des troubles de la communication cellulaire, à l'origine d'effets à long terme. Contrairement à l'augmentation cérébrale du nombre de sites récepteurs NMDA enregistrée à la suite d'une exposition chronique à l'alcool chez l'animal adulte (Trevisan et coll., 1994), une exposition prénatale provoque une diminution de la quantité de récepteurs, associée à une réduction de leur activité fonctionnelle (Abdollah et Brien, 1995 ; Hughes et coll., 1998). Toutefois, dans les conditions de sevrage répété qui apparaissent consécutivement à de fortes alcoolisations occasionnelles de la mère, les systèmes GABAergique et glutamatergique se trouvent brutalement déséquilibrés. Le nombre de récepteurs NMDA augmente de manière significative, parallèlement à une libération de glutamate dans le cerveau de la progéniture, un phénomène à l'origine d'une hyperactivité cérébrale transitoire responsable d'effets neurotoxiques (Thomas et coll., 1997, 1998). Par

ailleurs, une consommation élevée d'alcool pendant la grossesse peut induire des spasmes des vaisseaux ombilicaux qui vont secondairement engendrer une hypoxie/ischémie cérébrale chez le fœtus (Mukherjee et Hodgen, 1982 ; Altura et coll., 1983). Dans ces conditions, le cerveau est le siège d'une libération massive de glutamate susceptible de détruire certains neurones (processus d'excitotoxicité).

Des altérations du développement des récepteurs GABAergiques sous l'influence de l'alcool ont également été documentées. Une étude réalisée chez le cobaye exposé à l'alcool *in utero* (concentration sanguine de la mère correspondant à 50 mM) a mis en évidence une augmentation du nombre de sites de liaison pour les benzodiazépines qui sont couplés aux récepteurs du GABA (Bailey et coll., 1999). Dans le cervelet de rat, une exposition prénatale à l'alcool aurait pour effet de diminuer la modulation des récepteurs GABAergiques par les benzodiazépines, alors que l'inverse a été observé dans l'hippocampe, suggérant des variations régionales (Allan et coll., 1998). Enfin, une étude électrophysiologique a révélé que la réponse des neurones corticaux à l'application de GABA était augmentée dans le cerveau de rats adultes dont la mère avait été traitée à l'alcool pendant le dernier tiers de la gestation (Janiri et coll., 1994).

Stress oxydant

Les espèces réactives de l'oxygène (ou radicaux libres) sont produites au cours du métabolisme de l'alcool. De nombreux arguments sont en faveur de la participation de ces composés dans les effets tératogènes de l'alcool, tant au niveau du système nerveux central qu'au niveau des anomalies craniofaciales décrites dans le SAF (Henderson et coll., 1995 ; Chen et Sulik, 1996 ; Beal, 1997). Les effets délétères du stress oxydant sur la cellule peuvent se manifester par des perturbations de la structure et de la fonction des membranes biologiques (processus de peroxydation lipidique), des altérations des protéines ou encore une dégradation de l'ADN, l'ensemble de ces phénomènes pouvant conduire à la mort des cellules.

Dans le contexte d'une exposition *in utero*, le fœtus est particulièrement sensible au stress oxydant (Henderson et coll., 1999). Il possède beaucoup de cellules en réplication et en phase de différenciation, ce qui nécessite une dépense énergétique élevée, à l'origine de flux d'électrons qui génèrent des radicaux libres en grande quantité. De plus, le tissu fœtal est riche en cofacteurs nécessaires à la formation des radicaux libres, comme le fer et le cuivre, mais pauvre en systèmes enzymatiques ou non enzymatiques permettant la détoxification des cellules.

Les effets d'un stress oxydant ont été démontrés à la suite d'une exposition à l'alcool dans différents types de cellules fœtales : cultures d'hippocampe, d'hépatocytes, cellules de la crête neurale... où il a été mis en évidence une génération accrue d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène, ainsi

qu'un effondrement du glutathion réduit dans les mitochondries (Davis et coll., 1990 ; Devi et coll., 1993 ; Mitchell et coll., 1999). L'alcool endommage les mitochondries, un processus directement lié à la production d'un excès de radicaux libres (Chen et Sulik, 1996).

Les antioxydants, comme la vitamine C, la vitamine E ou le glutathion sont des molécules capables de neutraliser les radicaux libres. Différents travaux ont souligné l'effet bénéfique de ces substances au cours d'une exposition prénatale à l'alcool *in vivo* ou *in vitro* (Reyes et Ott, 1996 ; Mitchell et coll., 1999).

Résumé des principaux mécanismes

L'alcool auquel peut être exposé le fœtus est capable de compromettre le développement cérébral au travers de différents mécanismes susceptibles d'agir sur des cibles cellulaires très variées. La figure 7.2 tente de résumer les principaux mécanismes d'action mis en lumière par l'abondante littérature scientifique consacrée à ce sujet.

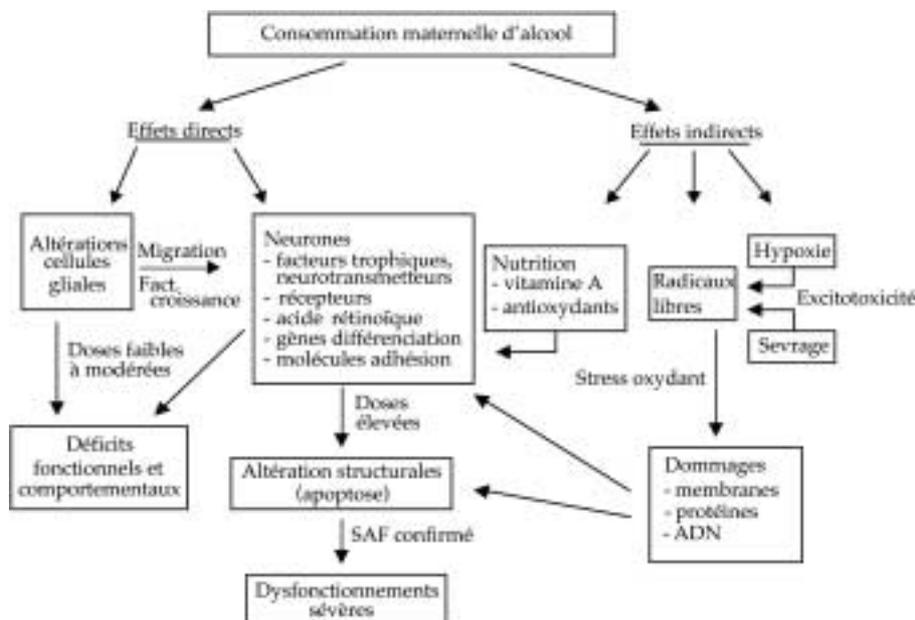


Figure 7.2 : Conséquences d'une exposition à l'alcool *in utero* sur le développement cérébral

L'alcool semble exercer des effets tératogènes directs au cours de l'embryogénèse cérébrale par une déplétion des supports neurotrophiques nécessaires au développement normal. Cette action est réalisée au travers des différents

facteurs qui régulent la croissance et la différenciation des cellules nerveuses et par un effet sur les molécules d'adhésion impliquées dans la migration cellulaire. Parallèlement, l'alcool altère les cellules gliales qui servent de guides pour la migration des neurones et leur fournissent des facteurs de croissance. La réduction des facteurs trophiques, couplée à la diminution de leurs capacités fonctionnelles en réponse à l'altération des systèmes récepteurs, est susceptible de se produire pour des doses d'alcool qualifiées de faibles à modérées et participerait à l'apparition de déficits neurologiques en absence d'altérations morphologiques visibles.

Pour des concentrations en alcool plus élevées, des destructions cellulaires dans lesquelles intervient l'apoptose vont conduire aux perturbations importantes de l'architecture cérébrale et à l'apparition des malformations craniofaciales caractéristiques d'un SAF avéré, ceci s'accompagnant de handicaps fonctionnels sévères.

Tous ces phénomènes se trouvent exacerbés par les effets indirects de l'alcool qui interviennent à différents niveaux. Une partie des actions délétères de l'alcool a été attribuée à la génération de radicaux libres qui sont susceptibles d'attaquer les composantes biologiques (phospholipides membranaires, protéines, ADN). De tels dommages se répercutant sur les propriétés des membranes cellulaires, ils affectent les récepteurs présents au niveau membranaire. Parallèlement, les modifications du comportement maternel liées à la consommation de boissons alcooliques pourra entraîner d'éventuelles perturbations du statut nutritionnel qui, à leur tour, vont influencer le développement cérébral du fœtus. Enfin, les modifications fonctionnelles des vaisseaux ombilicaux sous l'influence de concentrations élevées en l'alcool peuvent réduire l'apport en oxygène au fœtus, provoquant l'apparition d'épisodes d'hypoxie/ischémie qui vont favoriser la libération de glutamate. Cet agent excitateur, lorsqu'il s'accumule dans certains territoires cérébraux, exerce des effets neurotoxiques. De la même façon, les fortes consommations d'alcool occasionnelles induisent des épisodes répétés de sevrage, lesquels engendrent la libération excessive de glutamate et la mobilisation de récepteurs NMDA dont la suractivation participe au syndrome d'hyperactivité et à l'apparition de lésions cérébrales, principalement dans des régions riches en terminaisons glutamatergiques telles que l'hippocampe.

Influence de l'alcool sur les fonctions hormonales

L'exposition prénatale à l'alcool peut affecter le système endocrinien du fœtus et ainsi altérer le fonctionnement de nombreux organes. L'impact de l'alcool varie en fonction du temps, étant donné que l'activité des systèmes hormonaux chez la mère et le fœtus, de même que leurs interrelations, évoluent

considérablement au cours de la grossesse. Par exemple, le transfert des hormones maternelles au fœtus de même que la production hormonale placentaire revêtent une importance capitale au début de la grossesse, alors que par la suite le système endocrinien du fœtus se développe et devient prépondérant dans la régulation du développement de l'individu. L'alcool est susceptible d'interférer avec les fonctions hormonales par une action sur la production et la sécrétion des hormones, leur distribution et leur élimination. Enfin, l'alcool peut agir sur les protéines de liaison des hormones. À la fois chez la mère et le fœtus, l'alcool est capable de perturber le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique qui gouverne les fonctions sexuelles et reproductrices, de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui contrôle les réponses au stress et de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien régulant le métabolisme. Par ailleurs, une exposition à l'alcool peut entraver l'action de l'hormone de croissance (Thadani et Schanberg, 1979 ; Adler, 1992) ou encore des IGFs évoqués précédemment, principalement de l'IGF-I qui, produit par le foie, agit sur le cerveau pour assurer la coordination entre la croissance physique et le développement du système reproducteur (Hiney et coll., 1991 ; Singh et coll., 1996).

Au cours de la gestation, l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique participe au développement du système reproducteur et influence également celui du système nerveux central ; en particulier, les hormones sexuelles régulent le développement des zones cérébrales qui présentent un dimorphisme sexuel, comme le noyau de l'aire préoptique du thalamus qui est beaucoup plus développé chez le mâle que chez la femelle et jouerait un rôle prépondérant dans les comportements sexuels et maternels (Arnold et Gorski, 1984).

Les travaux menés sur des modèles animaux ont révélé qu'une exposition prénatale à l'alcool pouvait affecter durablement le développement sexuel, avec une altération de la formation du tractus urogénital (Weinberg, 1993 ; McGivern et Riley, 1993). À cet égard, il a été démontré chez le fœtus de rat que l'alcool diminue le nombre de cellules testiculaires produisant la testostérone et perturbe le fonctionnement des enzymes à l'origine de la production de cette hormone. À la naissance, les animaux mâles préalablement exposés à l'alcool présentent un déficit des taux cérébraux de dihydrotestostérone et des taux sanguins de testostérone. Enfin, à l'âge adulte, les rats révèlent à la suite d'une exposition précoce à l'alcool une réduction significative du poids des testicules et de la prostate, ainsi qu'une diminution des taux de testostérone et d'hormone lutéinisante (LH) qui est libérée par l'hypophyse afin de stimuler la formation testiculaire de testostérone. La plus faible production de testostérone en réponse à l'alcool est susceptible de retentir sur le développement de structures cérébrales sensibles et pourrait rendre compte d'anomalies rapportées dans le comportement sexuel et sexué des animaux exposés à l'alcool *in utero* (Udani et coll., 1985 ; McGivern et Riley, 1993). Ainsi, la majorité des résultats suggère qu'au moins chez le rat une exposition fœtale à l'alcool tendrait à « féminiser » le comportement des mâles. De la même façon, le

développement des femelles serait affecté par l'alcool. Une augmentation de prolactine couplée à une diminution des taux circulants de LH a été rapportée entre 3 et 5 semaines de vie postnatale chez la rate exposée à l'alcool *in utero*. Les perturbations hormonales ont été associées à un retard de l'apparition de la puberté, une baisse de réceptivité sexuelle et à un comportement maternel amoindri, tandis que la cessation du cycle œstral interviendrait plus précocement chez les individus exposés à l'alcool au cours de la période prénatale, suggérant un vieillissement anticipé du système reproducteur (McGivern et coll., 1995).

Sur le plan clinique, les données sont peu nombreuses mais semblent corroborer un léger retard d'apparition de la puberté consécutivement à une exposition prénatale à l'alcool, à la fois chez les garçons et les filles (Robe et coll., 1979 ; Streissguth et coll., 1991). D'autre part, plusieurs études se sont intéressées aux conséquences de la prise de boissons alcooliques, le plus souvent occasionnelle, par les préadolescents et les adolescents qui, dans les pays industrialisés, constituent une population à risque (Bailey et Valery, 1993 ; Shope et coll., 1994). Ces études font apparaître une diminution de la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires (LH et FSH), des stéroïdes gonadiques ainsi qu'une réduction des taux d'hormone de croissance circulante (Diamond et coll., 1986 ; Frias et coll., 2000). Dans ce même contexte, des travaux chez la souris ont permis de montrer qu'une exposition chronique à l'alcool au moment de l'adolescence altérait les processus de maturation sexuelle chez le mâle, retardait la puberté et retentissait sur la qualité de la spermatogenèse, sur la fertilité et pouvait même affecter la génération suivante (Anderson et coll., 1987 ; Cicero et coll., 1990). Les auteurs soulignent le fait que la possibilité pour l'alcool d'altérer non seulement les capacités reproductrices mais également l'apparition des caractères sexuels secondaires tels que la voix, la musculature et la pilosité pourrait avoir un impact psychologique très délétère sur les adolescents consommateurs de boissons alcooliques. Toutefois, le caractère nocif d'autres substances associées à l'usage de l'alcool (tabac, drogues diverses) ne peut être écarté dans la plupart des études rapportées chez l'homme.

Par ailleurs, quelques études ont montré qu'une exposition prénatale à l'alcool retardait la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et il a été décrit au cours des premières semaines qui suivent la naissance chez le rongeur une réduction de la réponse au stress reflétée par une baisse des taux de corticostérone et de (-endorphines (Weinberg, 1993). Enfin, concernant l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, la consommation d'alcool pendant la grossesse réduirait la disponibilité d'hormone thyroïdienne chez la progéniture (Hannigan, 1993), ce qui peut avoir de lourdes conséquences sur le développement du système nerveux central et le métabolisme. Toutefois, les études chez les enfants de mère consommatrice d'alcool ne semblent pas mettre en évidence de perturbations à long terme de la fonction thyroïdienne (Hannigan et coll., 1995).

En conclusion, l'alcoolisation maternelle interfère avec le développement harmonieux du cerveau de l'enfant et conduit à des altérations structurales et fonctionnelles, à l'origine de perturbations à long terme. Les différents travaux de recherche ont permis d'ores et déjà de mieux comprendre la multitude des mécanismes impliqués et de préciser certaines des conditions d'exposition qui vont influencer l'étendue des dommages. Il apparaît clairement que les effets d'une exposition prénatale à l'alcool sont influencés par de nombreux paramètres, tels que les quantités d'alcool absorbées par la mère, le rythme de consommation, l'état de santé de la mère, ses habitudes en matière d'usage d'autres substances comme le tabac, la période d'exposition du fœtus, le degré de sensibilité de celui-ci...

Aucune consommation d'alcool par la femme enceinte ne semble sécuritaire pour le fœtus et les atteintes cérébrales de l'enfant consécutives à l'intoxication semblent irréversibles. Si des cibles thérapeutiques restent encore à définir, des perspectives intéressantes se dégagent des travaux démontrant les effets bénéfiques potentiels d'une administration d'agents neurotrophiques (Heaton et coll., 1995 ; Bhave et coll., 1999), de composés anti-oxydants (Reyes et Ott, 1996 ; Mitchell et coll., 1999) ou de médicaments psychostimulants (Hannigan et Pilati, 1991 ; Voronina, 1992 ; Hannigan et Randall, 1996). Cependant, l'application de ces traitements pharmacologiques à l'homme se révèle encore prématurée.

Une note d'optimisme émerge, toutefois, des travaux montrant l'importance de l'environnement. En effet, différentes études soulignent l'intérêt de la stimulation précoce des individus qui semble retentir de manière bénéfique sur les capacités cérébrales. Ainsi, Rema et Ebner (1999) ont étudié les fonctions corticales de rats nés de mère recevant un régime alimentaire contenant 6,5 % d'éthanol pendant la totalité de la gestation. Au cours des trois mois suivant la naissance, les animaux élevés individuellement dans les conditions standards présentaient des déficits cellulaires dans les diverses couches du cortex, une activité électrique réduite et une diminution des différentes sous-unités des récepteurs NMDA pouvant atteindre 50 %. Lorsque les jeunes rats étaient placés dans de grandes cages disposant de plates formes, d'échelles et en présence d'objets ludiques, les différents paramètres étudiés, sans atteindre les valeurs normales, étaient améliorés de manière très significative, suggérant que la stimulation apportée par un environnement enrichi pouvait activer les phénomènes de plasticité cérébrale pour finalement améliorer les conditions neurologiques des individus. De la même façon, d'autres travaux (Hannigan et coll., 1993 ; Mothes et coll., 1996 ; Clausen, 2000 ; Hannigan et Berman, 2000 ; Klintsova et coll., 2000) postulent en faveur d'un enrichissement de l'environnement pour améliorer le devenir des enfants exposés à l'alcool au cours de la période prénatale.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDOLLAH S, BRIEN JF. Effect of chronic maternal ethanol administration on glutamate and N-methyl-D-aspartate binding sites in the hippocampus of the near-term fetal guinea pig. *Alcohol* 1995, **12** : 377-382
- ABEL EL, SOKOL RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend* 1987, **19** : 51-70
- ADLER R. Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 957-960
- ALLAN AM, WU H, PAXTON LL, SAVAGE DD. Prenatal ethanol exposure alters the modulation of the gamma-aminobutyric acid A1 receptor-gated chloride ion channel in adult rat offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 250-257
- ALTURA BM, ALTURA BT, CARELLA A, HALEVY S, TEJANI N. Alcohol produces spasms of human umbilical blood vessels : relationship to fetal alcohol syndrome (FAS). *Eur J Pharmacol* 1983, **86** : 311-312
- ANDERSON RA, WILLIS BR, PHILLIPS JF, OSWALD C, ZANEVELD JD. Delayed pubertal development of the male reproductive tract associated with chronic ethanol ingestion. *Biochem Pharmacol* 1987, **36** : 2157-2167
- ANONYME. National institute on alcohol abuse and alcoholism. Ninth special report to the U.S. congress on alcohol and health. NIH publication N° 97-4017, Bethesda MD USA, 1997
- ARNOLD AP, GORSKI RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1984, **7** : 413-442
- ASTLEY SJ, MAGNUSON SI, OMNELL LM, CLARREN SK. Fetal alcohol syndrome : changes in craniofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque. *Teratology* 1999, **59** : 163-172
- BAHVE SV, HOFFMAN PL. Ethanol promotes apoptosis in cerebellar granule cells by inhibiting the trophic effect of NMDA. *J Neurochem* 1997, **68** : 578-586
- BAHVE SV, GHODA L, HOFFMAN PL. Brain-derived neurotrophic factor mediates the anti-apoptotic effect of NMDA in cerebellar granule neurons : signal transduction cascades and site of ethanol action. *J Neurosci* 1999, **19** : 3277-3286
- BAILEY SL, VALERY RJ. Dimensions of adolescent problem drinking *J Studies Alcohol* 1993, **54** : 555-565
- BAILEY CD, BRIEN JF, REYNOLDS JN. Altered GABA(A)-benzodiazepine receptor number and pharmacology in the adult guinea pig cerebral cortex after chronic prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1816-1824
- BARNES DE, WALKER DW. Prenatal ethanol exposure permanently reduces the number of pyramidal neurons in rat hippocampus. *Dev Brain Res* 1981, **227** : 333-340
- BEAL MF. Oxidative damage in neurodegenerative diseases. *Neuroscientist* 1997, **3** : 21-27
- BELLINGER FP, BEDI K, WILSON P, WILCE PA. Ethanol exposure during the third trimester equivalent results in long-lasting decreased synaptic efficacy but not plasticity in the CA1 region of the rat hippocampus. *Synapse* 1999, **31** : 51-58

- BONTHIUS DJ, WEST JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats : increased brain damage with binge exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 107-118
- BONTHIUS DJ, WEST JR. Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Teratology* 1991, **44** : 147-163
- BRADLEY DM, BEAMAN FD, MOORE DB, KIDD K, HEATON MB. Neurotrophic factors BDNF and GDNF protect embryonic chick spinal cord motoneurons from ethanol neurotoxicity in vitro. *Dev Brain Res* 1999, **112** : 99-106
- BREDESEN DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol* 1995, **38** : 839-851
- CARTWRIGHT MM, SMITH SM. Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos : partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 378-386
- CARTWRIGHT MM, TESSMER LL, SMITH SS. Ethanol-induced neural crest apoptosis is coincident with their endogenous death, but is mechanistically distinct. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 142-149
- CHARNESS ME, SAFRAN RM, PERIDES G. Ethanol inhibits neural cell-cell adhesion. *J Biol Chem* 1994, **269** : 9304-9309
- CHEN SY, SULIK KK. Free radicals and ethanol-induced cytotoxicity in neural crest cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1071-1076
- CHEN SY, YANG B, JACOBSON K, SULIK KK. The membrane disordering effect of ethanol on neural crest cells in vitro and the protective role of GM1 ganglioside. *Alcohol* 1996, **13** : 589-595
- CICERO TJ, ADAMS ML, O'CONNOR L, NOCK B, METER ER, WOZNIAK D. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in males rats and the development of their progeny. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **255** : 707-715
- CLARREN SK. Neuropathology in fetal alcohol syndrome. In : Alcohol and Brain Development. WEST JR, ed. Oxford University Press, New York, 1986
- CLARREN SK, ALVORDE EC, SUMI SM, STREISSGUTH AD, SMITH DW. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* 1978, **92** : 64-70
- CLAUSING P. Interaction of prenatal ethanol exposure (PEE) and preweaning environmental enrichment on conditioned taste aversion and other endpoints in mice. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 113-123
- CONSTANTINE-PATON M. Effects of NMDA receptor antagonists on the developing brain. *Psychopharmacol Bull* 1994, **30** : 561-565
- COSTA ET, SAVAGE DD, VALENZUELA CF. A review of the effects of prenatal or early postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 706-715
- DAVIS WL, CRAWFORD LA, COOPER OJ, FARMER GR, THOMAS DL, FREEMAN BL. Ethanol induces the generation of reactive free radicals by neural crest cells in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990, **10** : 277-293
- DAVIS-COX MI, FLETCHER TL, TURNER JN, SZAROWSKI D, SHAIN W. Three-day exposure to low dose ethanol alters guanine nucleotide binding protein expression in the developing rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 758-764

DELTOUR L, ANG HL, DUESTER C. Ethanol inhibition of retinoic acid synthesis as a potential mechanism for fetal alcohol syndrome. *FASEB J* 1996, **10** : 1050-1057

DEVI BG, HENDERSON GI, FROSTO TA, SCHRENKER S. Effect of ethanol on rat fetal hepatocytes : studies on cell replication, lipid peroxidation and glutathione. *Hepathology* 1993, **18** : 648-659

DIAMOND F, RINGENBERG L, MACDONALD D, BARNES J, HU CS et coll. Effects of drug and alcohol abuse upon pituitary-testicular function in adolescent males. *J Adolescent Health Care* 1986, **7** : 28-33

DIAMOND I, GORDON AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev* 1997, **77** : 1-20

DICKMAN ED, THALLER C, SMITH SM. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular, and nervous system defects. *Development* 1997, **124** : 3111-3121

DRUSE MJ. Effects of in utero ethanol exposure on the development of neurotransmitter systems. In : *Development of the Central Nervous System : Effects of Alcohol and Opiates*. MILLER MW, ALAN R, eds. Liss Press, New York, 1992 : 139-167

DRUSE MJ, KUO A, TAJUDDIN N. Effects of in utero ethanol exposure on the developing serotonergic system. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 678-684

DUESTER G. A hypothetical mechanism for fetal alcohol syndrome involving ethanol inhibition of retinoic acid synthesis at the alcohol dehydrogenase step. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 568-572

EBRAHIM SH, LUMAN ET, FLOYD RL, MURPHY CC, BENNETT EM, BOYLE CA. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995. *Obstet Gynecol* 1998, **92** : 187-192

ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S, MORON P, NADLER D et coll. Alcohol teratogenicity in the human : a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 33-39

FAMY C, STREISSGUTH AP, UNIS AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 552-554

FARR KL, MONTANO CY, PAXTON LL, SAVAGE DD. Prenatal ethanol exposure decreases hippocampal (³H)-glutamate binding in 45-day-old rats. *Alcohol* 1988, **5** : 125-133

FRIAS J, TORRES JM, RODRIGUEZ R, RUIZ E, ORTEGA E. Effects of acute alcohol intoxication on growth axis in human adolescents of both sexes. *Life Sci* 2000, **67** : 2691-2697

GOLDSCHMIDT L, RICHARDSON GA, STOFFER DS, GEVA D, DAY NL. Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six : a nonlinear fit. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 763-770

GOODLETT CR, MARCUSSEN BL, WEST JR. A single day of alcohol exposure during the brain growth spurt induces brain weight restriction and cerebellar Purkinje cell loss. *Alcohol* 1990, **7** : 107-114

GOODLETT CR, LEO JT, O'CALLAGHAN JP, MAHONEY JC, WEST JR. Astrogliosis induced by alcohol exposure during the brain growth spurt. *Dev Brain Res* 1993, **72** : 85-97

- GOODLETT CR, PETERSON SD, LUNDAHL KL, PEARLMAN AD. Binge-like alcohol exposure of neonatal rats via intragastric intubation induces both Purkinje cell loss and cortical astrogliosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1010-1017
- GUERRI C. Synaptic membrane alterations in rats exposed to alcohol. *Alcohol* 1987, **1** : 467-472
- HANNIGAN JH. Alcohol exposure and maternal-fetal thyroid function : impact on biobehavioral maturation. In : Alcohol and the endocrine system. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research monograph n° 23, Bethesda MD 1993, 313-338
- HANNIGAN JH, PILATI ML. The effects of chronic postweaning amphetamine on rats exposed to alcohol in utero : weight gain and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 649-656
- HANNIGAN JH, RANDALL S. Behavioral pharmacology in animals exposed prenatally to alcohol. In : Fetal alcohol syndrome : from mechanism to prevention. ABEL EA, ed. CRC Press, Boca Raton FL 1996, 191-213
- HANNIGAN JH, BERMAN RF. Amelioration of fetal alcohol-related neurodevelopmental disorders in rats : exploring pharmacological and environmental treatments. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 103-111
- HANNIGAN JH, BERMAN RF, ZAJAC CS. Environmental enrichment and the behavioral effects on prenatal exposure to alcohol in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 261-266
- HANNIGAN JH, MARTIER SS, NABER JM. Independent associations among maternal alcohol consumption and infant thyroxine levels and pregnancy outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 135-141
- HARRIS-COLLAZO MR, KWOK W, MATTSON SN, JERNIGAN SN, RILEY EP. Quantitative magnetic resonance imaging analysis of fetal alcohol syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998, **4** : 48
- HEATON MB, PAIVA M, SWANSON DJ, WALKER DW. Alterations in responsiveness to ethanol and neurotrophic substances in fetal septohippocampal neurons following chronic prenatal ethanol exposure. *Dev Brain Res* 1995, **85** : 1-13
- HEATON MB, MOORE DB, PAIVA M, GIBBS T, BERNARD O. Bcl-2 overexpression protects the neonatal cerebellum from ethanol neurotoxicity. *Brain Res* 1999, **817** : 13-18
- HEATON MB, MITCHELL JJ, PAIVA M, WALKER DW. Ethanol-induced alterations in the expression of neurotrophic factors in the developing rat central nervous system. *Dev Brain Res* 2000, **121** : 97-107
- HENDERSON CE. Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr Opin Neurobiol* 1996, **6** : 64-70
- HENDERSON GI, DEVI BG, PEREZ A, SCHENKER S. In utero ethanol exposure elicits oxidative stress in the rat fetus. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 714-720
- HENDERSON GI, CHEN JJ, SCHENKER S. Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus. *Frontiers in Bioscience* 1999, **4** : 541-550
- HINEY JK, OJEDA SR, DEES WL. Insulin-like growth factor-1 : a possible metabolic signal involved in the regulation of female puberty. *Neuroendocrinology* 1991, **54** : 420-423

- HOFFMAN C, EICHELE G. Retinoids in development. In : The Retinoids : Biology, Chemistry, and Medicine. SPORN MB, ROBERTS AB, GOODMAN DS, eds. Raven Press, New York, 1993 : 387-441
- HUGHES PD, KIM YN, RANDALL PK, LESLIE SW. Effect of prenatal ethanol exposure on the developmental profile of the NMDA receptor subunits in rat forebrain and hippocampus. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1255-1261
- HUNT E, STREISSGUTH AP, KERR B, OLSON HC. Mothers' alcohol consumption during pregnancy : effects on spatial visual reasoning in 14-year-old children. *Psychol Sci* 1995, **6** : 339-342
- IKONOMIDOU C, BITTIGAU P, ISHIMARU MJ, WOZNIAK DE, KOCH C et coll. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science* 2000, **287** : 1056-1060
- JACOBSON SW, JACOBSON JL, SOKOL RJ. Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 1125-1132
- JANIRI L, GOBBI G, PERSICO AM, SANTARELLI M, MINCIACCHI D, TEMPESTA E. Alterations of neocortical neuronal responses to acetylcholine and GABA in rats born to alcohol-dependent mothers. *Alcohol Alcohol* 1994, **29** : 611-619
- KASTNER P, CHAMBON P, LEID M. Role of nuclear retinoic acid receptors in the regulation of gene expression. In : Vitamin A in Health and Disease. BLOMHOFF R, MARCEL DEKKER, eds. Inc, New York, 1994 : 189-238
- KLINTSOVA AY, GOODLETT CR, NAPPER RMA, GREENOUGH WT. Therapeutic motor training ameliorates cerebellar effects of postnatal binge alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 125-132
- KOTCH LE, SULIK KK. Experimental fetal alcohol syndrome : proposed pathogenic basis for a variety of associated facial and brain anomalies. *Am J Med Gen* 1992, **44** : 168-176
- LANCASTER FE, PHILIPS SM, PATSALOS PN, WIGGINS RC. Brain myelination in the offspring of ethanol-treated rats : in utero versus lactation exposure by crossfostering offspring of control, pair-fed and ethanol treated dam. *Brain Res* 1984, **309** : 209-216
- LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Moderate prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Public Health* 1995, **85** : 1654-1661
- LUO J, MILLER MW. Growth factor mediated neural proliferation : target of ethanol toxicity. *Brain Res Rev* 1998, **27** : 157-167
- LUO J, WEST JR, PANTAZIS NJ. Nerve growth factor and basic fibroblast growth factor protect rat cerebellar granule cells in culture against ethanol-induced death. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1108-1120
- MAIER SE, MILLER JA, BLACKWELL JM, WEST JR. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability : regional differences in cell loss as a function of the timing of binge-like alcohol exposure during brain development. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 726-734
- MARCUSSEN BL, GOODLETT CR, MAHONEY JC, WEST JR. Developing rat Purkinje cells are more vulnerable to alcohol-induced depletion during differentiation than during neurogenesis. *Alcohol* 1994, **11** : 147-156

MATTSON SN, JERNIGAN TL, RILEY EP. MRI and prenatal alcohol exposure : images provide insight into FAS. *Alcohol Health Res World* 1994, **18** : 49-52

MATTSON SN, RILEY EP. Brain anomalies in fetal alcohol syndrome. In : Fetal alcohol syndrome : from mechanism to prevention. ABEL EA, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1996 : 51-68

MCALHANY RE, WEST JR, MIRANDA RC. Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) prevents ethanol-induced apoptosis and JUN kinase phosphorylation. *Dev Brain Res* 2000, **119** : 209-216

MCDONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990, **15** : 41-70

MCGIVERN RF, RILEY EP. Influence of perinatal alcohol exposure on sexual differentiation. In : Alcohol and the endocrine system. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research monograph n° 23, Bethesda, MD, 1993 : 223-248

MCGIVERN RF, MCGEARY J, ROBECK S, COHEN S, HANDA RJ. Loss of reproductive competence at an earlier age in female rats exposed prenatally to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 427-433

MILLER MW. The effects of prenatal exposure to ethanol on cell proliferation and neuronal migration. In : Development of the central nervous system : effects of alcohol and opiates. MILLER MW, ALAN R, eds. Liss Press, New York, 1992 : 47-69

MILLER MW. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 304-314

MILLER MW, ROBERTSON S. Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial glia to astrocytes in the cortex. *J Comp Neurol* 1993, **337** : 253-266

MITCHELL JJ, PAIVA M, HEATON MB. The antioxidants vitamin E and beta-carotene protect against ethanol-induced neurotoxicity in embryonic rat hippocampal cultures. *Alcohol* 1999, **17** : 163-168

MOORE DB, WALKER DW, HEATON MB. Neonatal ethanol exposure alters bcl-2 family mRNA levels in the rat cerebellar vermis. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1251-1261

MOTHES HK, OPITZ B, WERNER R, CLAUSING P. Effects of prenatal ethanol exposure and early experience on home cage and open field activity in mice. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 59-65

MUKHERJEE AB, HODGEN GD. Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. *Science* 1982, **218** : 700-702

OPPENHEIM RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991, **14** : 453-501

ÖZER E, SARIOGLU S, GÜRE A. Effects of prenatal ethanol exposure on neuronal migration, neurogenesis and brain myelination in the mice brain. *Clin Neuropathol* 2000, **19** : 21-25

PULLARKAT RK. Hypothesis : prenatal ethanol-induced birth defects and retinoic acid. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 565-567

RANDALL CL, TAYLOR WJ. Prenatal ethanol exposure in mice : teratogenic effects. *Teratology* 1979, **19** : 305-311

REMA V, EBNER FF. Effect of enriched environment rearing on impairments in cortical excitability and plasticity after prenatal alcohol exposure. *J Neurosci* 1999, **19** : 10993-11006

RESNICOFF M, CUI S, COPPOLA D, HOEK JF, RUBIN R. Ethanol-induced inhibition of cell proliferation is modulated by insulin-like growth factor I receptor levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 961-966

REYES E, OTT S. Effects of buthionine sulfoximine on the outcome of the in utero administration of alcohol on fetal development. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1243-1251

REYNOLDS JD, BRIEN JF. Effects of acute ethanol exposure on glutamate release in the hippocampus of the fetal and adult guinea pig. *Alcohol* 1994, **11** : 259-267

RIFAS L, TOWLER DA, AVIOLI LV. Gestational exposure to ethanol suppresses *msx2* expression in developing mouse embryos. *Proc Natl Acad Sci* 1997, **94** : 7549-7554

RIIKONEN RS. Difference in susceptibility to teratogenic effects of alcohol in discordant twins exposed to alcohol during the second half of gestation. *Pediatr Neurol* 1994, **11** : 332-336

ROBE LB, ROBE RS, WILSON PA. Maternal heavy drinking related to delayed onset of daughters menstruation. *Curr Alcohol* 1979, **7** : 515-520

RODIER PM, COHEN IR, BUELKE-SAM J. Developmental neurotoxicology. In : *Developmental Toxicology. Target Organ Toxicology Series*. KIMMEL CA, BUELKE-SAM J, eds. 2nd edition, Raven-Press, New York, 1994

ROEBUCK TM, MATTSON SN, RILEY EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 339-344

SAMPSON PD, STREISSGUTH AP, BOOKSTEIN FL, BARR HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. *Environ Health Perspect* 2000, **108** : 421-428

SHOPE JT, COPELAND JA, DIELMAN TE. Measurement of alcohol use and misuse in a cohort of students followed from grade 6 through grade 12. *Alcoholism* 1994, **18** : 726-733

SINGH SP, EHMANN S, SNYDER AK. Ethanol-induced changes in insulin-like growth factors and IGF gene expression in the fetal brain. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996, **212** : 349-354

SOWELL ER, JERNIGAN TL, MATTSON SN, RILEY EP, SOBEL DE, JONES KL. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol : size reduction in lobules I-V. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 31-34

STREISSGUTH AP, AASE JM, CLARREN SK, RANDELS SP, LADUE RA, SMITH DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *J Am Med Assoc* 1991, **265** : 1961-1967

- STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, OLSON HC, BOOKSTEIN FL, BARR HM et coll. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14-year-old offspring. A longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 202-218
- SULIK KK, JOHNSTON MC, WEBB MA. Fetal alcohol syndrome : embryogenesis in a mouse model. *Science* 1981, **214** : 936-938
- SWAYZE VW, JOHNSON VP, HANSON JW, PIVEN J, SATO Y et coll. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics* 1997, **99** : 232-240
- THADANI PV, SCHANBERG SM. Effect of maternal ethanol ingestion on serum growth hormone in the developing rat. *Neuropharmacology* 1979, **18** : 821-826
- THOMAS JD, WEINERT SP, RILEY EP. MK-801 administration during ethanol withdrawal in neonatal rat pups attenuates ethanol-induced behavioral deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1218-1225
- THOMAS JD, MELCER T, WEINERT S, RILEY EP. Neonatal alcohol exposure produces hyperactivity in high alcohol sensitive (HAS) but not in low alcohol sensitive (LAS) rats. *Alcohol* 1998, **16** : 237-242
- TREVISAN L, FITZGERALD LW, BROSE N, GASIC GP, HEINEMANN SF et coll. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994, **62** : 1635-1638
- TWAL WO, ZILE MH. Retinoic acid reverses ethanol-induced cardiovascular abnormalities in quail embryos. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1137-1143
- TZE WJ, LEE M. Adverse effects of maternal alcohol consumption on pregnancy and foetal growth in rats. *Nature* 1975, **257** : 479-480
- UDANI M, PARKER S, GAVALER J, VAN THIEL DH. Effects of in utero exposure to alcohol upon male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1985, **9** : 355-359
- VORONINA TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of notropic drugs. *Soviet Med Rev Gen Neuropharmacol* 1992, **2** : 51-108
- WEBSTER WS, WALSH DA, LIPSON AH, MCEWEN SE. Teratogenesis after acute alcohol exposure in inbred and outbred mice. *Neurobehav Toxicol* 1980, **2** : 227-234
- WEBSTER WS, WALSH DA, MCEWEN SE, LIPSON AH. Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice : implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *Teratology* 1983, **27** : 231-243
- WEINBERG J. Prenatal alcohol exposure : Endocrine function of offspring. In : *Alcohol and the Endocrine System*. ZAKHARI S, ed. National institute on alcohol abuse and alcoholism research Monograph n° 23, Bethesda MD 1993, 363-382
- WONG EV, KENWRICK S, WILLEMS P, LEMMON V. Mutations in the cell adhesion molecule L1 cause mental retardation. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 68-172
- YANNI PA, LINDSLEY TA. Ethanol inhibits development of dendrites and synapses in rat hippocampal pyramidal neuron cultures. *Dev Brain Res* 2000, **120** : 233-243
- ZACHMAN RD, GRUMMER MA. The interaction of ethanol and vitamin A as a potential mechanism for the pathogenesis of fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1544-1556
- ZHANG FX, RUBIN R, ROONEY TA. Ethanol promotes apoptosis of rat cerebellar granule cells by interference with IGF-I signaling. *J Neurochem* 1998, **71** : 196-204