

# Alcoolisation prénatale du fœtus : décryptage d'un mécanisme clé de l'atteinte cérébrale

04 avril 2017

**La toxicité de l'alcool sur le système nerveux des enfants à naître peut être sévère, pour les neurones comme pour les vaisseaux sanguins du cortex cérébral. Au cœur de ce mécanisme : l'autophagie des cellules. Une découverte qui permet d'avancer sur la piste d'un futur traitement...**

L'exposition du fœtus à l'alcool est délétère pour la maturation du système nerveux central, que ce soit au niveau des neurones ou des microvaisseaux qui irriguent le cortex cérébral. Cette toxicité dépend de la quantité d'alcool consommée par la mère et de la période à laquelle le fœtus y est exposé (fenêtre de vulnérabilité).

Au niveau du système nerveux, on sait que l'alcool augmente la mort neuronale (notamment par apoptose), et altère l'autophagie (voir encadré ci-dessous). Cependant, les mécanismes régissant sa toxicité vis-à-vis des cellules endothéliales qui composent la couche interne des vaisseaux corticaux étaient jusqu'ici inconnus. Ils le sont désormais un peu moins ! Une équipe rouennaise (équipe NeoVasc\*, dirigée par Bruno Gonzalez) vient en effet d'établir qu'une altération de l'autophagie s'observe également dans ces cellules endothéliales après une exposition prénatale à l'alcool. Cette équipe avait déjà montré qu'une telle exposition induit une altération de l'arborescence de la vascularisation cérébrale. Or, il est établi que l'arborescence vasculaire est un prérequis pour la migration de certaines populations neuronales au cours du développement. Avec les nouveaux résultats obtenus, il apparaît que ces anomalies vasculaires s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité des cellules endothéliales et d'une accumulation de vacuoles autophagiques dans ces cellules.

## Articles associés

[Alcool et santé](#)

[Neurodéveloppement et troubles du neurodéveloppement](#)

[Les cerveaux d'adolescents plus vulnérables à l'alcool que ceux des adultes](#)

## C'est quoi l'autophagie ?

L'autophagie est un phénomène de nettoyage et de recyclage des cellules, dont le décryptage a été récompensé par le [prix Nobel de médecine en 2016](#).

L'autophagie est indispensable à la survie de toutes les cellules, hormis celle des globules rouges. Elle consiste en une autodigestion d'une partie du contenu des cellules (le cytoplasme) qui est séquestrée sous forme de vacuole appelée autophagosome. Cette vacuole fusionne ensuite avec un lysosome qui contient les enzymes en charge de la dégradation. Après fusion, l'autophagolysosome qui en découle a une durée de vie courte, au cours de laquelle les enzymes dégradent les composants de cette vacuole.

## MOOC côté cours : Principes de l'autophagie



## Pour un repérage plus précoce

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) constitue la forme la plus sévère des troubles engendrés par la consommation d'alcool des femmes enceintes. C'est la première cause de paralysie cérébrale d'origine non génétique chez l'enfant. Ce syndrome concerne environ 1,3 enfants pour 1 000 naissances vivantes en France. Mais ce nombre passe à 9 pour 1 000 en considérant l'ensemble des troubles liés à l'alcoolisation fœtale : troubles du comportement avec agressivité et auto-agressivité, difficultés d'apprentissage... "Si les enfants atteints de SAF sont repérés dès la naissance par des signes physiques caractéristiques, il n'en est pas de même pour ceux qui ont des troubles moins importants, explique Soumeya Bekri, de l'équipe NeoVasc. Le diagnostic est souvent posé avec retard, après plusieurs années, une fois que tous les processus de maturation cérébrale ont abouti". Résultat : aucune prise en charge ne peut plus leur être proposée.

"Le travail de l'équipe a consisté à comprendre les mécanismes cellulaires expliquant ces anomalies", avec un objectif ambitieux : "Identifier un marqueur périphérique de la toxicité cérébrale qui serait utilisable à la naissance pour repérer une anomalie et, à terme, proposer un traitement précoce aux enfants concernés". En collaboration avec le service de Pédiatrie néonatale, réanimation, neuropédiatrie du CHU de Rouen (dirigé par Stéphane Marret), l'équipe NeoVasc cherche désormais à caractériser des biomarqueurs permettant un diagnostic précoce et à identifier des cibles thérapeutiques.

## Le rôle de mTOR

Les travaux dirigés par le Pr Bekri, réalisés chez la souris et à partir du tissu cérébral de fœtus morts *in utero* par alcoolisation fœtale, montrent comment l'autophagie des cellules des vaisseaux sanguins est altérée par l'alcool. "En présence d'alcool, on constate une accumulation des vacuoles autophagiques dans le cytoplasme, explique la scientifique. Des tests supplémentaires ont montré que celle-ci était liée à l'inhibition de la phase de fusion entre l'autophagosome et le lysosome".

Autre découverte : "La cascade d'autophagie est connue pour être placée sous le contrôle du récepteur mTOR. Lorsque ce dernier est inhibé, son rôle de gendarme est levé et l'autophagie se met en route. Nous avons testé le comportement des cellules en présence d'alcool et d'un inhibiteur de mTOR, la rapamycine". Les chercheurs ont alors observé une meilleure survie cellulaire.

La rapamycine est déjà utilisée en thérapeutique ; elle pourrait à terme constituer un traitement potentiel des troubles associés à l'alcoolisation fœtale. Mais pour cela, elle devra être administrée avant que le processus neurodéveloppemental des premières années de vie ne soit terminé. D'où l'intérêt d'identifier des biomarqueurs permettant de repérer les enfants à risque dès leur naissance. "D'autres travaux de l'équipe ont permis d'identifier un premier biomarqueur placentaire d'atteinte cérébrale. Cette découverte a fait l'objet d'un brevet\*\*". Nous avons lancé une étude pilote pour confirmer son intérêt dans le dépistage néonatal des atteintes cérébrales associées à une imprégnation prénatale à l'alcool. S'il est concluant, on pourrait imaginer qu'un dépistage systématique des nouveau-nés soit envisagé dans les maternités. Par ailleurs, des essais cliniques pourraient être conduits pour évaluer l'efficacité d'un inhibiteur de mTOR sur ces atteintes cérébrales".

Mais pour l'heure, la meilleure prévention reste évidemment de proscrire toute consommation d'alcool durant la grossesse. D'autant que l'"on ne connaît toujours pas les fenêtres de vulnérabilité au cours desquelles le système nerveux des enfants à naître a le plus de risque d'être altéré en présence d'alcool"...

### Note

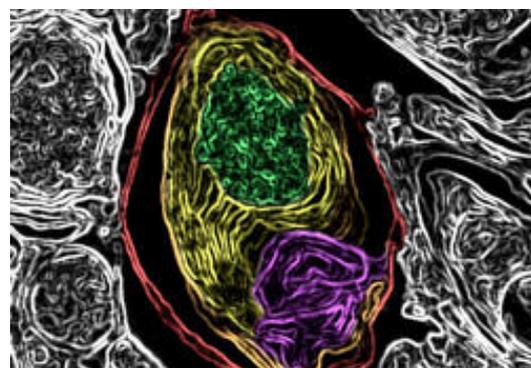
\*unité 1245 Inserm/Université de Rouen, dirigée par Thierry Frébourg

\*\*Lecuyer M et coll. Brevet tripartite Rouen Université/CHU de Rouen/Inserm transfert FR1555727, extension internationale PCT/EP2016/064480 (juin 2016)

### Sources

Girault V et coll. *Prenatal alcohol exposure impairs autophagy in neonatal brain cortical microvessels*. Citation: *Cell Death and Disease* (2017) 8, e2610; doi:10.1038/cddis.2017.29

[Retour à la liste des actualités "Recherche"](#)



© Inserm/Jammart, Baptiste

Analyse en microscopie électronique du processus autophagique dans les cellules humaines hépatiques.