

Identification et caractérisation d'un premier biomarqueur placentaire d'atteinte cérébrale de l'enfant exposé *in utero* à l'alcool

Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale ou SAF constitue la manifestation la plus sévère des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF). En fonction du stade de la grossesse, des capacités métaboliques de la mère et de la sensibilité intrinsèque du fœtus, les conséquences d'une exposition prénatale à l'alcool peuvent être d'une sévérité variable. Chez l'enfant SAF, les atteintes associent des anomalies physiques comme une hypotrophie (retard de croissance), un petit périmètre crânien, une dysmorphie craniofaciale, des malformations neurodéveloppementales se traduisant par des troubles des fonctions cognitives (troubles de l'attention/impulsivité, de la motricité, de la mémorisation et des apprentissages). Toutefois, des séquelles neurologiques peuvent être également présentes chez des enfants dont l'exposition fœtale à l'alcool aura été modérée ou épisodique et, pour la plupart d'entre eux, les troubles comportementaux vont se révéler progressivement avec l'âge notamment lors de la scolarisation vers 5-6 ans. Ainsi, le diagnostic des enfants TCAF est difficile et tardif. Bien que beaucoup plus nombreux (prévalence estimée à 1 % des naissances en France contre 1,5 ‰ chez les SAF), ils échappent à un diagnostic précoce.

L'angiogenèse cérébrale, c'est-à-dire la mise en place du système vasculaire cérébral, assure aux cellules nerveuses un apport en nutriments, en oxygène et en facteurs trophiques. En particulier, l'angiogenèse cérébrale est concomitante avec le processus de neurogenèse. De plus, il a été récemment démontré un impact direct des vaisseaux cérébraux sur la migration de certaines populations de cellules nerveuses. Au niveau moléculaire, les facteurs proangiogéniques placentaires sont identiques à ceux impliqués dans la vascularisation cérébrale. Certains mêmes sont très majoritairement exprimés par le placenta et vont être libérés dans la circulation sanguine fœtale. De façon intéressante, ces facteurs vasculaires sont mesurables à partir du placenta, un organe détruit à l'issue de l'accouchement.

Dans une étude réalisée à la fois chez l'Homme et dans un modèle préclinique murin, les chercheurs de l'Équipe NeoVasc (Dr B.J. Gonzalez) de l'Unité INSERM U1245 (Pr T. Frébourg) en partenariat avec le Service de Pédiatrie Néonatale, Réanimation, Neuropédiatrie (Pr S. Marret), des Services d'Anatomopathologie du CHU de Rouen (Pr A. Laquerrière) et de Brest (Pr P. Marcorelles) et du Service de Biochimie Métabolique (Pr S. Bekri) ont démontré pour la première fois que le PLGF placentaire est en mesure d'atteindre le cerveau du fœtus et qu'il participe directement à l'angiogenèse cérébrale.

De plus, lors d'une alcoolisation fœtale, les taux de PLGF placentaires sont effondrés et ce résultat est directement corrélé à une désorganisation des microvaisseaux cérébraux de l'enfant. Enfin, chez la Souris, la surexpression placentaire de PLGF est en mesure de contrecarrer les effets délétères de l'alcool sur les troubles de l'angiogenèse cérébrale. Ces résultats inédits ont permis d'identifier le premier membre d'une nouvelle génération de biomarqueurs placentaires prédictifs d'une atteinte cérébrale de l'enfant lors d'une alcoolisation *in utero*.

L'identification précoce (dès la naissance) d'enfants TCAF permet d'envisager une prise en charge dès le plus jeune âge, à une période où la plasticité cérébrale et donc le potentiel de récupération sont encore très importants.

Ce travail a fait l'objet d'une publication récente, de deux brevets tripartites Université de Rouen, CHU de Rouen et Inserm transfert et un protocole clinique pilote a été engagé.

Lecuyer M, Laquerrière A, Bekri S, Lesueur C, Ramdani Y, Jégou S, Uguen A, Marcorelles P, Marret S, Gonzalez BJ. PLGF, a placental marker of fetal brain defects after *in utero* alcohol exposure. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):44. doi: 10.1186/s40478-017-0444-6.