

Discipline : Neurosciences

Sujet : Rôle du CD146 placentaire dans la mise en place des interneurons GABA et des oligodendrocytes corticaux et implication dans les troubles du neurodéveloppement induit par l'exposition prénatale à l'alcool

Acronyme : AlcoDIAG

Mots clés : Neuroplacentologie – Exposition prénatale à l'alcool – Troubles du neurodéveloppement – CD146 - Diagnostic

Direction de thèse : MULLER Jean-Baptiste

Unité de recherche : UMR U1245 CBG « Cancer and Brain Genomics »

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : jean-baptiste.muller@univ-rouen.fr; jean-baptiste.muller@chu-rouen.fr

Dans le monde, la consommation d'alcool pendant la grossesse est la première cause de handicap d'origine environnementale. En effet, l'exposition prénatale à l'alcool (EPA) peut engendrer des troubles du neurodéveloppement (TND) chez l'enfant qui impacteront durablement son insertion socio-professionnelle. En France, la forme la plus sévère, le Syndrome d'Alcoolisation Foetale (SAF) touche environ un enfant sur 1000 naissances. Toutefois, le SAF constitue la partie émergée de l'iceberg et l'ensemble des enfants atteints de Troubles du Spectre de l'Alcoolisation Foetale (TSAF) sont huit à dix fois plus nombreux. Alors que les enfants SAF peuvent être diagnostiqués par des médecins experts dès la naissance sur la base d'anomalies faciales, le diagnostic des enfants TSAF, qui ne présente aucun signe physique, est quant à lui, beaucoup plus difficile et tardif, le plus souvent vers l'âge de 5-6 ans avec la scolarisation. Plusieurs années de prise en charge par les équipes de soin sont donc perdues. Des travaux récents du laboratoire CBG de l'Université de Rouen menés en étroite collaboration avec le CHU de Rouen ont démontré l'existence d'un axe placenta-cerveau dérégulé par l'EPA et impliqué dans le développement du cerveau de l'enfant. En particulier, un facteur placentaire, le CD146, très impacté par l'EPA a été identifié à la fois chez l'Homme et dans un modèle animal de TSAF. Des études de biologie moléculaire ont révélé que ce facteur placentaire joue un rôle direct sur le développement neurovasculaire du cerveau. Ce projet de thèse vise à rechercher si les atteintes neurodéveloppementales induites par l'altération du CD146 placentaire vont contribuer à l'apparition des TND, avec à terme des perspectives pour le diagnostic précoce et la prise en charge de patients TSAF. Ce projet mené chez l'animal et chez l'Homme (protocole clinique en cours) associe des chercheurs et des cliniciens du Laboratoire CBG et du CHU de Rouen.

Worldwide, alcohol consumption during pregnancy is the main cause of environmental disabilities. Indeed, prenatal alcohol exposure (PAE) can lead to neurodevelopmental disorders (NDD) in children, which will have a lasting impact on their social and professional life. In France, the most severe form, Fetal Alcohol Syndrome (FAS), affects approximately one in 1,000 births. However, FAS represents only the top of the iceberg, and the prevalence of children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) is eight to ten times higher. While children with FAS can be diagnosed by medical experts at birth based on facial abnormalities, the diagnosis of FASD, without visible signs, is much more difficult and often occurs later, typically around the age of 5 or 6, when children start school. Several years of care are therefore lost. Recent studies from the CBG laboratory at the Rouen University and performed in close collaboration with the Rouen University Hospital, has demonstrated the existence of a placenta-brain axis dysregulated by PAE and involved in the development of the child's brain. In particular, a placental factor, CD146, has been identified and characterized in both humans and an animal model of FASD. Moreover, molecular biology experiments have shown that this placental factor plays a pivotal role in

the neurovascular development of the brain. This thesis project aims to investigate whether the neurodevelopmental impairments resulting from the alcohol-induced dysregulation of CD146 contribute to the emergence of NDD, with the ultimate goal of improving the early diagnosis and management of FASD infants. This project, conducted in both animals and humans (ongoing clinical protocol), brings together researchers and clinicians from the CBG laboratory and the Rouen University Hospital.