

Rapport final de recherche

Spectre de l'Alcoolisation Fœtale : identification de marqueurs neuroanatomiques en IRM

SAFIR IRESP-19-ADDICTIONS-08

David Germanaud

Mars 2024

Soutenu par : IReSP – Fond Addiction



TABLE DES MATIERES

I. PARTIE SCIENTIFIQUE	3
Résumé	4
Abstract	5
Synthèse longue	6
II. PARTIE VALORISATION DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE	15
III. ANNEXE.....	18



I. PARTIE SCIENTIFIQUE



Résumé

Spectre de l'Alcoolisation Fœtale : identification de marqueurs neuroanatomiques en IRM (SAFIR)

David Germanaud

CONTEXTE

L'exposition prénatale à l'alcool est responsable de troubles du neurodéveloppement correspondant au diagnostic clinique de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). De nouveaux marqueurs sont nécessaires pour améliorer nos capacités à porter ce diagnostic, particulièrement difficile lorsque les patients ne présentent pas les signes physiques du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), le déficit de croissance cérébrale quasi constant encourageant à rechercher ces marqueurs en IRM dans l'anatomie cérébrale.

OBJECTIFS

L'objectif était d'identifier des anomalies de dimensionnement de certaines structures cérébrales, récurrentes en cas de SAF, constituant un début de signature neuroanatomique de la maladie, et qui soit aussi retrouvée chez certains patients en l'absence de SAF.

MÉTHODOLOGIE

Cette étude rétrospective a porté sur les données de 90 patients avec TSAF (52 SAF) et 125 contrôles typiques (6-20 ans) incluant une IRM cérébrale anatomique. Nous avons mesuré (volume ou surface) le cerveau, le cervelet (lobes, vermis), les noyaux gris centraux (thalami inclus) et le corps calleux (genou, corps, isthme, splénium), proposant 2 nouveaux outils informatiques originaux pour ce dernier. Nous avons établi la loi de dimensionnement typique pour chaque structure (taille de la structure en fonction du cerveau chez les contrôles), puis identifié les patients avec ou sans SAF s'écartant anormalement de cette référence (sous-dimensionnement si $< 10^e$ percentile), et enfin utilisé ces déviations pour reconnaître les patients ayant un cerveau caractéristique d'une alcoolisation fœtale.

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Nous avons établi, avec des mesures manuelles simples sur IRM mais aussi avec des mesures automatisées plus précises voir innovantes, et pour la première fois avec des modèles de dimensionnement valides, que les patients avec SAF présentaient de façon récurrente et indépendante de leur réduction de volume cérébral : un cervelet sous dimensionné majoritairement au dépend des régions antérieures et vermiennes, des noyaux gris centraux sous-dimensionnés majoritairement au dépend des noyaux caudés et globes pâles, et un corps calleux trop court, trop fin au niveau de l'isthme, de la région post-isthmique et du splénium. Ces écarts au dimensionnement cérébral typique nous ont permis d'apprendre à distinguer très spécifiquement les patients avec SAF des contrôles, en particulier avec des classifieurs informatisés, puis à reconnaître parmi les patients sans SAF ceux dont les caractéristiques cérébrales proche des SAF confortaient le diagnostic de TSAF.

APPORTS OU IMPACTS POTENTIELS

Ces résultats confirment, précisent ou complètent la cartographie des anomalies cérébrales induites par l'alcoolisation fœtale. Ils montrent aussi qu'il est possible de s'appuyer sur une analyse individuelle et normative en IRM du dimensionnement du cerveau des patients pour consolider le diagnostic, ouvrant la voie à une meilleure identification des formes sans SAF.



Abstract

Fetal Alcohol Spectrum Disorder: identification of neuroanatomical markers with MRI (SAFIR)

David Germanaud

CONTEXT

Prenatal alcohol exposure is responsible for neurodevelopmental disorders corresponding to the clinical diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD). There is a need for new markers to ease diagnosis, which is particularly difficult when patients do not show the clinical physical signs of Fetal Alcohol Syndrome (FAS), the almost-constant brain growth deficit encouraging to search for such markers in the MRI brain anatomy.

OBJECTIVES

The aim was to identify recurrent abnormalities in the scaling of certain cerebral structures in patients with FAS, constituting the beginnings of a composite neuroanatomical signature of the disease that would also be found in some patients with FASD but without FAS.

METHODS

This retrospective study included data from 90 patients with FASD (52 FAS) and 125 typical controls (6-20 years) including anatomical brain MRI. We measured (volume or surface) the brain, cerebellum (lobes, vermis), basal ganglia (thalami included) and corpus callosum (genus, body, isthmus, splenium), proposing 2 new original computational tools for the corpus callosum. We established the typical scaling law for each structure (size of the structure as a function of brain size in controls), then identified patients with or without FAS who deviated abnormally from this reference (undersized if $< 10^{\text{th}}$ percentile), and finally used these deviations to recognize patients with brains characteristic of fetal alcohol.

MAIN RESULTS

We have established, partly with simple manual measurements on MRI but also with more precise and even innovative automated measurements, and for the first time with valid scaling models, that patients with FAS show recurrently and independently of their brain volume reduction: an undersized cerebellum, mainly in the anterior and vermian regions, undersized basal ganglia, mainly in the caudate nuclei and globus pallidi, and an under-elongated corpus callosum with overthinning of the isthmus, post-isthmus region and splenium. These deviations from typical brain scaling enabled us to learn how to distinguish FAS patients from controls very specifically, in particular with computerized classifiers, and then to recognize among non-FAS patients those whose FAS-like brain characteristics supported the diagnosis of FASD.

OUTCOMES OR POTENTIAL IMPACTS

These results confirm, clarify or complete the mapping of fetal alcohol-induced brain anomalies. They also show that it is possible to rely on individual and normative MRI analysis of patients' brain size and neuroanatomical scaling, to consolidate their FASD diagnosis, paving the way for better identification of non-SAF forms of the disease.

Synthèse longue

Spectre de l'Alcoolisation Fœtale : identification de marqueurs neuroanatomiques en IRM
M. David Germanaud U1141 NeuroDiderot / INSERM P7 Délégation régionale Paris-IDF Centre Nord
Appel à projets 2019 « Lutte contre les addictions aux substances psychoactives » IRESP-19-ADDICTIONS-08
Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
◀ Modalité du projet Projet de recherche complet Modalité du projet ▶

Messages clés du projet

- De nouveaux marqueurs sont nécessaires pour améliorer le diagnostic des troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale, en particulier lorsque les patients ne présentent pas les signes physiques du syndrome d'alcoolisation fœtale (forme non syndromique)
- De nouvelles stratégies de neuroimagerie computationnelle appliquées à un corpus de données radio-clinique remarquable révèlent des anomalies récurrentes du dimensionnement de certaines structures au sein d'un cerveau globalement trop petit.
- Combinées entre elles, ces anomalies tendent à constituer une signature neuroanatomique du syndrome d'alcoolisation fœtale que l'on retrouve aussi chez un nombre significatif de patients présentant une forme non syndromique de la maladie

Contexte et objectifs du projet

L'exposition prénatale à l'alcool est une cause majeure d'incapacité cognitive et comportementale par une maladie du développement affectant le cerveau, responsable de troubles du neurodéveloppement et correspondant au diagnostic clinique de troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). Cependant, l'insuffisance des moyens diagnostiques et de pronostic reste un frein à des stratégies de prise en charge efficaces et évaluables. En effet, en l'absence des signes cliniques spécifiques du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), le diagnostic probabiliste des formes non spécifiques (TSAF-NS), plus fréquentes (>5% vs. 1%), est difficile et passe souvent inaperçu. En outre, le pronostic est mal prévu par la clinique et le niveau d'exposition. De nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques sont donc nécessaires.

L'insuffisance de croissance cérébrale est la principale caractéristique neuroanatomique des TSAF, associée à des malformations calleuses et vermiennes visibles à l'œil nu mais rares.

Des structures ou régions plus particulièrement affectées (ou inversement préservées) par la réduction de volume cérébrale fourniraient de bons marqueurs en neuroimagerie, mais les résultats publiés à ce jour restent équivoques ou décevants. En effet, il est difficile de réunir la donnée suffisante pour de telles études et de dépasser les simples effets moyens de groupes. Par ailleurs, la morphométrie cérébrale en contexte de réduction globale de taille est complexe, en particulier parce qu'on ne passe pas d'un grand à un petit cerveau même typiques par un simple zoom linéaire, ce qui rend nécessaires des modèles non-linéaires de dimensionnement (effet de taille) sensibles aux allométries (changements de forme avec la taille). Sous réserve de disposer d'une donnée de taille et cohérence suffisante, et surtout d'adapter nos méthodes d'analyse, nous pensions néanmoins :

- que la neuroanatomie computationnelle en IRM pourrait révéler des marqueurs pertinents dans le cerveau des patients porteurs de SAF,
- que ces marqueurs seraient susceptibles d'être associés à l'échelle individuelle en une signature neuroanatomique de la maladie,
- et que cette signature pourrait être aussi identifiée chez un certain nombre de patients avec forme non syndromique (TSAF-NS) où elle constituerait un argument diagnostique exploitable en clinique pour renforcer la vraisemblance du lien entre l'exposition à l'alcool et les troubles.

Méthodologie utilisée

Le projet SAFIR constitue une étude rétrospective observationnelle sur données de santé. Il s'est appuyé sur l'expertise clinique de son coordinateur, responsable d'une activité diagnostique de référence au CHU Robert-Debré (CRMR DI-TND DéfiScience, centre d'excellence InovAND, AP-HP), pour accéder à un jeu de données cliniques et en IRM de 90 patients porteurs TSAF (52 SAF et 38 TSAF-NS) et de 125 contrôles au développement typiques, âgés de 6 à 20 ans (MR004, avis favorable du CER-Paris-Saclay 2020-094). Une IRM pondérée en T1, millimétrique isométrique était disponible pour tous ces sujets, acquise sur le même imageur pour tous les patients et 40 contrôles, complétée d'une imagerie de diffusion pour 69 patients et 38 contrôles.

Les chances de trouver des marqueurs pertinents ont été maximisées par les stratégies suivantes.

- a) Étude de régions et structures dont l'intégrité anatomo-fonctionnelle pouvait être suspecté sur la base d'études préliminaires ou de la littérature : en plus du volume cérébrale total, étude du cervelet, du corps calleux et des noyaux gris centraux (incluant les thalami).
- b) Recoupement d'outils de mesure ou segmentation pour limiter les biais méthodologiques. Les structures sus-citées (hors noyaux gris) ont d'abord fait l'objet d'une étude par mesures manuelles telles que disponibles à la console d'IRM, puis d'études ciblées mobilisant des outils de segmentation automatiques. Pour le cervelet, nous avons combiné de façon originale des outils préexistants (VolBrain, CERES, SUIT) pour obtenir les régions antérieures, postérieures et inférieures hémisphériques et vermiennes. Pour les noyaux gris nous avons

comparé les résultats issus de trois outils de références (Vol2Brain, FSL, SAM-SEG). Pour le corps calleux, nous avons procédé au développement de deux outils, pour partie sur le temps du projet SAFIR, en l'absence de solution disponible satisfaisante : d'une part un outil de segmentation en 7 régions sur la base d'une cartographie sulcale du cortex et de la tractographie du corps calleux, d'autre part un outil automatisé de profilage de l'épaisseur calleuse avec identification de 4 points singuliers (maximum du genou, renflement du corps, minimum isthmique, maximum du splénium).

c) Implémentation de modèles à loi de puissance pour sensibiliser la détection d'anomalies de dimensionnement et les distinguer des effets de taille non spécifiques.

Les analyses ont distingué les effets d'âge (croissance) particulièrement faibles voir négligeables dans notre tranche d'âge, des effets de taille (dimensionnement) particulièrement importants ce d'autant que les groupes TSAF et contrôles ne sont pas superposables en la matière (80% des SAF ont un cerveau de taille <10^e percentile des contrôles). Le dimensionnement de chaque variable anatomique a été modélisé par une loi de puissance en fonction du volume de référence (volume cérébrale total le plus souvent), à la fois chez les contrôles (loi de dimensionnement typique de la structure) et chez les patients (SAF ou TSAF-NS). A chaque fois que nécessaire, les mesures d'intérêts ont été harmonisées au préalable pour les effets de variables de non-intérêt ou confondantes (p. ex. effet de site).

d) Analyses normatives ou via des classifieurs pour dégager des effets pathologiques à l'échelle individuelle

Au-delà des effets de groupe moyen (sous-dimensionnement moyen d'une structure anatomique), nous avons recherché des effets individuels, c'est à dire des anomalies (valeur <10^e ou 3^e percentile des valeurs attendues pour une loi de dimensionnement typique) récurrentes (survenant en excès chez les patients), dans le cadre d'une analyse normative. La coïncidence d'anomalies récurrentes chez les patients a été testée pour tenter de faire émerger une signature neuroanatomique composite qui discrimine efficacement les SAF des contrôles et qui puisse ensuite être recherchée chez les patients TSAF-NS. De même, les écarts individuels au dimensionnement typique pour une série de structures (par exemple les différents noyaux gris centraux) ont été utilisés comme variables pour entraîner des classifieurs à distinguer les SAF des contrôles avec une grande spécificité (<5% de contrôle classé SAF), puis appliqués à la population des TSAF-NS pour tester si certains de ces patients n'avaient pas un phénotype neuroanatomique (forme du cerveau) typique de SAF.

Principaux résultats obtenus

Sur la base de mesures manuelles simples du cerveau, du corps calleux et du cervelet, accessibles aux radiologues cliniciens à l'hôpital ou en cabinet, nous avons démontré que les patients porteurs de SAF présentaient fréquemment outre un cerveau trop petit pour l'âge, un corps calleux trop étroit au niveau de son isthme et un vermis cérébelleux trop petit pour la taille du cerveau, ainsi que des anomalies fréquentes de la foliation du vermis. Ces anomalies (au seuil du 10^e percentile) récurrentes chez les SAF se sont révélées

complémentaires car non strictement redondantes, leur combinaison augmentant la capacité à discriminer les SAF des contrôles (<1% des contrôles avec 2 anomalies, aucun avec 3). Par ailleurs, la combinaison de 2 ou 3 de ces anomalies a pu être retrouvée chez près de 30% des TSAF-NS chez qui elle constitue un argument diagnostique potentiellement exploitable en clinique pour renforcer la vraisemblance du lien entre l'exposition à l'alcool et les troubles, lien diagnostique qui n'est que probabiliste (il reste une incertitude) dans ces formes de la maladie¹ (voir **Figure** p.11).

Sur la base de mesures neuroanatomiques informatisées et automatisées, donc certaines développées spécifiquement par notre équipe dans le cadre du projet SAFIR (mesures du corps calleux), nous avons établi les résultats suivants.

a) Le sous-dimensionnement du cervelet est en fait généralisé, très important, mais hétérogène entre ses sous-régions anatomiques. Il prédomine sur le vermis et en antérieur (lobe antérieur), est minimal en postérieur où il existe même un léger surdimensionnement lobaire (le lobe postérieur est un peu moins petit qu'attendu pour la taille du cerveau et du cervelet), et intermédiaire en inférieur. La mesure de ce gradient dimensionnement intra-cérébelleux est plus informatif que la mesure du dimensionnement cérébelleux global en ce qu'un classifieur apprend à distinguer plus efficacement les SAF des contrôles si on lui donne l'information du gradient. Ce type de classifieur identifie un phénotype cérébelleux similaire au SAF chez plus d'un tiers des TSAF-NS, suggérant un potentiel diagnostique au gradient de sous-dimensionnement cérébelleux².

b) De la même façon, il existe un gradient de sous-dimensionnement des noyaux gris centraux (incluant les thalami), prédominant nettement sur les noyaux caudés et les pallidi, plus informatif pour discriminer les SAF des contrôles que le seul sous-dimensionnement global des noyaux gris (pourtant très important), et permettant via un classifieur entraîné sur des SAF et des contrôles d'identifier un phénotype nucléaire de SAF chez un tiers des TSAF-NS. Ce résultat est néanmoins sensible au choix de la technique de segmentation automatique employée, ce qui reste un défi à relever pour la suite³.

c) Il est possible d'obtenir une segmentation en 7 régions antéropostérieures du corps calleux, non arbitraire car reflétant sa connectivité aux grandes régions sulcales du cortex, même lorsque le corps calleux est incomplet. La région de l'isthme (la plus étroite) y est séparée en pré et post isthmique en rapport avec les gyrus pré et post centraux du cortex, la région du splénium (renflement terminal) y est aussi séparée en deux. Les TSAF présente une diminution de la surface de la région post-isthmique, largement corrélée à une diminution de la surface du gyrus postcentral, et de la partie terminale du splénium⁴.

d) Il est possible d'obtenir un profilage automatique, sans intervention manuel, de l'épaisseur du corps calleux. La corrélation aux mesures manuelles de longueur et des 4 épaisseurs spécifiques (genou, corps, isthme et splénium) est très élevée, mais traduit probablement un meilleur positionnement des mesures automatiques que manuelles. Dans ce contexte, l'outil de mesure informatisé que nous avons développé permet d'identifier de façon récurrente chez les SAF un amincissement splénial et un raccourcissement calleux

anormaux pour le volume cérébral, qui n'avaient pas été identifié par les mesures manuelles. Très facile d'utilisation, cet outil de profilage automatique du corps calleux pourrait être implémenté en clinique⁵.

Apports en termes de connaissance

Notre étude a atteint son objectif principal en montrant qu'on pouvait identifier des marqueurs neuroanatomiques pertinents du SAF, en l'occurrence des anomalies de dimensionnement récurrentes mesurables à l'échelle individuelle, et proposer une signature neuroanatomique de la maladie qui soit aussi retrouvée chez un nombre important (25 à 35%) de patients avec forme non syndromique (TSAF-NS).

En matière de toxicologie du développement, nos résultats contribuent à préciser l'effet de l'alcoolisation fœtale à l'échelle neuroanatomique en montrant que la restriction volumique du système nerveux central dans le SAF n'est pas homogène, avec des régions ou structures nettement sous-dimensionnées (par exemple le cervelet antérieur), d'autre à l'inverse relativement épargnées (par exemple la région génuale du corps calleux). Il existe donc une perturbation des équilibres au moins en terme structurel et volumique entre les régions cérébrales, qui pourraient constituer le substratum de déséquilibres fonctionnels en rapport avec le phénotype clinique cognitivo-comportemental à l'origine du retentissement pathologique chez les patients. Plus précisément, on peut retenir que nous confirmons trois régions particulièrement affectées par un sous dimensionnement anatomique, en précisant à chaque fois, par rapport à la littérature, l'hétérogénéité régionale de ces atteintes et leur significativité à l'échelle individuelle :

- atteinte calleuse dont la topographie est caractérisée par une prédominance à la fois péri-isthmique marquée, pourtant jusque-là peu ou pas décrite, et termino-spéniale ;
- atteinte cérébelleuse importante, affectant tout le cervelet mais prédominant nettement en antérieur et en vermien ;
- atteinte importante des noyaux gris centraux et thalami dont l'hétérogénéité est probable, même si la prédominance n'est démontrée de façon robuste que pour les noyaux caudés.

D'un point de vue méthodologique, nos travaux sont les premiers réalisés avec une visée applicative clinique, mais aussi dans le contexte des TSAF, à mettre en œuvre un modèle d'effet de taille non linéaire sensible aux phénomènes d'allométrie pourtant généralisés en physiologie et pathologie du développement. Il s'agit d'une preuve de concept importante de l'applicabilité de ce modèle à loi de puissance au-delà de sa validité théorique ou « fondamentale » reconnue. De même, nous poursuivons avec ces travaux le développement de l'analyse normative du dimensionnement anatomique (*normative scaling analysis*), proposé dans des travaux antérieurs⁶, au fort potentiel applicatif en clinique à côté de la plus « classique » analyse normative de la croissance. Enfin, cet apport méthodologique est complété par la proposition de deux nouveaux outils d'étude du corps calleux^{4,5}, une structure cérébrale au cœur de nombreux questionnements en pathologie neurodéveloppementale et pour laquelle les outils d'imagerie computationnelle jusque-là

disponibles étaient pris en défaut de robustesse (problème de normalisation spatiale), de pertinence anatomique (inadaptés aux situations d'agénésie partielle en particulier postérieur) ou d'automatisation (nécessitant une ou plusieurs étapes manuelles subjectives).

Intérêt en termes d'action pour la santé et de réflexion en santé publique

Les résultats de l'étude SAFIR ont un potentiel translationnel relativement important et affiché d'emblée¹ s'agissant de contribuer à améliorer la démarche diagnostic étiologique pour les patients chez qui la question d'une TSAF se pose en l'absence de SAF, donc de possibilité d'un diagnostic de certitude en l'état actuel des connaissances et recommandations. Nous rappelons ici l'importance de cet objectif d'amélioration qui vise à dépasser les réticences à l'usage d'un diagnostic étiologique « seulement » probabiliste dans le contexte des maladies du développement où le paradigme génétique est très présent, et donc à faciliter l'accès au diagnostic aux formes non syndromiques très largement sous identifiées. À ce titre, le volet le plus clinique de notre étude, fondé sur des mesures neuroanatomiques manuelles accessibles en contexte clinique, a donné lieu à une publication dans un journal de référence en matière de médecine du neurodéveloppement et nous conduisant d'ores et déjà à proposer l'ajout, dans le cadre formel des recommandations diagnostiques les plus fréquemment utilisées (*Institute of Medicine* 2016), d'un score neuroanatomique qui d'une part précise ce qu'il est pertinent de retenir comme anomalies cérébrales autre que la microcéphalie, et d'autre part quantifie le bénéfice en terme de vraisemblance du lien étiologique entre alcoolisation fœtale et les troubles neurodéveloppementaux du patient¹ (voir **Figure** p.11). Par ailleurs, dans les trois autres publications effectives^{2,4,5} ou en cours de soumission³, nous développons une démarche d'intégration des marqueurs neuroanatomiques normatifs issus de l'analyse computationnelle des images IRM radio-cliniques, grâce à des classificateurs qui permettent d'envisager identifier des patients avec TSAF sans SAF mais présentant un phénotype neuroanatomique pathologique récurrent chez les patients avec SAF. Ces travaux sont encore en cours mais la relative simplicité des outils déployés laisse penser qu'ils pourront faire l'objet de validations croisées dans d'autres séries que la nôtre (*cf.* Perspectives) et d'implémentations futurs en contexte clinique si les résultats finaux se révèlent à la hauteur.

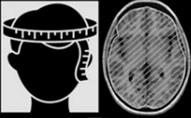
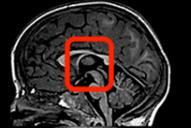
Brain size		+2
Corpus callosum Narrowed isthmus /Agenesis		+1
Vermis Insufficient height / Disrupted foliation		+1/ +1
Brain damage score in fetal alcohol spectrum disorders		=

Figure : Proposition d'ajout d'un score neuroanatomique à la démarche diagnostique de TSAF

Adapté de Fraize et al. 2023 (Graphical abstract and Figure 5)¹

Brain size = Taille du cerveau

Narrowed isthmus = rétrécissement isthmique

Insufficient height / disrupted foliation = hauteur insuffisante / foliation perturbée

Brain damage score in FASD = Score d'atteinte anatomique cérébrale dans les TSAF

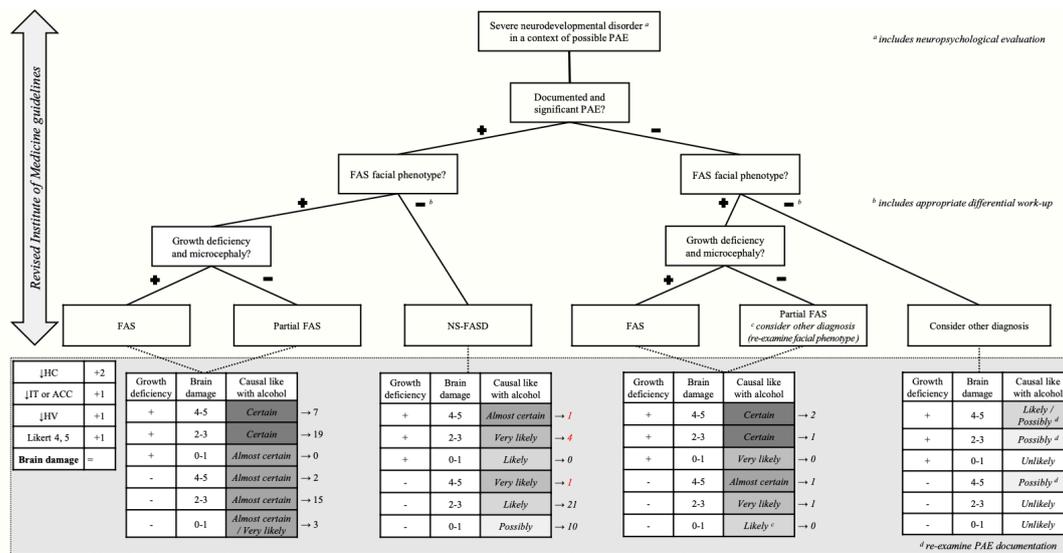


FIGURE 5 Proposition of revised FASD diagnostic algorithm (based on the revised Institute of Medicine guidelines) with an estimate of the probability of a causal link between clinical phenotype and PAE, based on documentation of consumption, FAS facial phenotype, growth deficiency, as well as a specified neuroanatomical criterion as a 'brain damage' score: brain growth deficiency (↓HC), ACC or narrowing of the callosal isthmus for brain size (↓IT) and insufficient vermian height for brain size (↓HV) or disrupted upper vermis foliation (Likert 4, 5). Number of participants with FASD in each category noted on the right; red type, high level of probability in participants with NS-FASD. Abbreviations: ACC, agenesis of corpus callosum; FAS, fetal alcohol syndrome; FASD, fetal alcohol spectrum disorder; HC, head circumference; HV, height of the vermis; IT, isthmus thickness; NS-FASD, non-syndromic fetal alcohol spectrum disorder; PAE, prenatal alcohol exposure.

Proposition d'un algorithme révisé de diagnostic de TSAF (basé sur les lignes directrices révisées de l'Institute of Medicine) avec une estimation de la probabilité d'un lien de causalité entre le phénotype clinique et l'EEP, basé sur la documentation de la consommation, le phénotype facial du SAF, le déficit de croissance, ainsi qu'un critère neuroanatomique spécifié comme score de "lésion cérébrale" : déficit de croissance cérébrale (↓HC), ACC ou rétrécissement de l'isthme du corps calleux pour la taille du cerveau (↓IT) et hauteur vermienne insuffisante pour la taille du cerveau (↓HV) ou foliation du vermis supérieur perturbée (Likert 4, 5). Le nombre de participants porteurs de TSAF dans chaque catégorie est indiqué à droite ; en rouge, le niveau de probabilité est élevé chez les participants porteurs de TSAF-NS. Abréviations : ACC, agénésie du corps calleux ; FAS, syndrome d'alcoolisation fœtale ; FASD, troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale ; HC, périmètre crânien ; HV, hauteur du vermis ; IT, épaisseur de l'isthme ; NS-FASD, troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale non syndromique ; PAE, exposition prénatale à l'alcool.

L'identification de marqueurs neuroanatomiques pertinents accessibles sur la base de données d'IRM cérébrale « cliniques » ouvre des perspectives qui vont au-delà de l'amélioration de l'accès à un diagnostic étiologique de qualité pour une cause non génétique fréquente de troubles du neurodéveloppement : elle permet aussi d'envisager d'améliorer la gestion du risque périnatal en rapport avec l'alcoolisation fœtale. En effet, en complément des mesures de prévention d'amont visant à limiter l'exposition des grossesses, les dernières recommandations de la HAS en matière de risque neurodéveloppemental (HAS 2020⁷) rappellent que l'alcoolisation fœtale justifie de mesures de suivi structurées afin d'être en mesure d'en limiter les conséquences morbides par des interventions neurodéveloppementales précoces. Cette forme de prévention secondaire « ultime », post exposition, qui associe suivi enfant vulnérable et action précoce bénéficierait grandement d'une meilleure identification des enfants les plus à risque, avec en perspective la possibilité d'expérimenter des stratégies d'intervention proactive, précédant l'apparition des décalages d'acquisitions et difficultés d'adaptations. Or, l'estimation du niveau d'exposition en matière d'alcoolisation fœtale est peut aisée, et la variance supplémentaire induite par la sensibilité individuelle, en partie génétique, importante. Dans ce contexte on voit l'intérêt d'identifier parmi les nouveaux nés exposés, ceux dont le cerveau présente d'emblée les marqueurs neuroanatomiques d'une atteinte développementale liée à l'alcool. Là encore le chemin est

encore relativement long s'agissant d'estimation précoce en période sinon néonatale du moins chez le nourrisson, mais des travaux sont d'ores et déjà en projet pour aller dans ce sens (*cf.* Perspectives).

Perspectives de recherche

Les perspectives de recherche dégagées par l'étude SAFIR découlent des résultats présentés ci-dessus. Le travail est toujours en cours en partie grâce à un financement complémentaire de celui de l'IReSP, obtenue auprès de l'ANR pour 4 ans (ANR-19-CE17- 0028-01).

En premier lieu nous travaillons à terminer l'exploration « cerveau entier » à la recherche d'anomalies de dimensionnement cérébral, volumiques ou surfaciques, régionalisées, récurrentes chez les SAF et qui puissent être aussi retrouvées chez les TSAF-NS, certaines structures sus-tentorielles y compris corticales restant à analyser. Ce travail débouchera sous peu sur une cartographie cérébrale de ces anomalies dont nous allons préciser le niveau de redondance informative (corrélation).

Les étapes suivantes consisteront à :

- tester la répliquabilité de ces observations neuroanatomiques dans un ou plusieurs autres échantillons de patients, dans le cadre de collaborations nationale (La Réunion) ou internationale (La Alberta, Canada)
- évaluer la capacité de classifieurs intégrant cette cartographie d'anomalies non plus seulement à apprendre à distinguer les SAF des contrôles pour identifier des TSAF-NS ayant une signature neuroanatomique de SAF, mais à distinguer plus spécifiquement les SAF et TSAF-NS des sujets porteurs d'anomalie de croissance cérébrale avec ou sans TND hors alcoolisation fœtale (microcéphalie modérée à légère issues de la population générale ou de population clinique).
- évaluer la valeur fonctionnelle et donc pronostique de ces anomalies de dimensionnement à travers leur capacité à prédire une part de la variance cognitive observée chez les patients (données cliniques dont nous disposons et que nous avons commencé à analyser⁸).

Enfin, nous envisageons sur la base de ces résultats chez l'enfant et l'adolescent (6-20 ans), d'explorer l'anatomie cérébrale à la naissance d'enfants porteurs d'un SAF caractérisé à la naissance, ou ayant été lourdement exposé *in utero* à l'alcool, ces enfants bénéficiant pour un certain nombre d'entre eux d'une imagerie néonatale dans la cadre du bilan de retentissement de leur syndrome malformatif ou de leur exposition toxique anténatale.

1. Fraize J, Garzón P, Ntorkou A, Kerdreux E, Boespflug-Tanguy O, Beggiato A, Delorme R, Hertz-Pannier L, Elmaleh-Berges M, Germanaud D. Combining neuroanatomical features to support diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Apr;65(4):551-562. doi:10.1111/dmcn.15411
2. Fraize J, Fischer C, Elmaleh-Bergès M, Kerdreux E, Beggiato A, Ntorkou A, Duchesnay E, Bekha D, Boespflug-Tanguy O, Delorme R, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Enhancing fetal alcohol spectrum disorders diagnosis with a classifier based on the intracerebellar gradient of volumetric undersizing. *Hum Brain Mapp.* 2023 Aug 1;44(11):4321-4336. doi: 10.1002/hbm.26348.



3. Kerdreux E, Fraize J, Ntorkou A, Garzón P, Delorme R, Elmaleh-Berges M, Leprince Y, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Heterogeneous basal ganglia undersizing as a diagnosis marker of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. To be submitted in 2024.
 4. Fraize J, Convert G, Leprince Y, Sylvestre-Marconville F, Kerdreux E, Auzias G, Lefèvre J, Delorme R, Elmaleh-Bergès M, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Mapping corpus callosum surface reduction in fetal alcohol spectrum disorders with sulci and connectivity-based parcellation. *Front Neurosci.* 2023 Jun 9;17:1188367. doi: 10.3389/fnins.2023.1188367.
 5. Fraize J, Leprince Y, Elmaleh-Bergès M, Kerdreux E, Delorme R, Hertz-Pannier L, Lefèvre J, Germanaud D. Spectral-based thickness profiling of the corpus callosum enhances anomaly detection in fetal alcohol spectrum disorders. *Front Neurosci.* 2023 Nov 6;17:1289013. doi: 10.3389/fnins.2023.1289013.
 6. Germanaud D, Lefèvre J, Fischer C, Bintner M, Curie A, des Portes V, Eliez S, Elmaleh-Bergès M, Lamblin D, Passemar S, Operto G, Schaer M, Verloes A, Toro R, Mangin JF, Hertz-Pannier L. Simplified gyral pattern in severe developmental microcephalies? New insights from allometric modeling for spatial and spectral analysis of gyrification. *Neuroimage.* 2014 Nov 15;102 Pt 2:317-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.057.
 7. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
 8. Kerdreux E, Fraize J, Garzón P, Chalain E, Etchebarren L, Sitbon D, Maruani A, Boespflug-Tanguy O, Hertz-Pannier L, Noulhiane M, Pinabiaux C, Germanaud D. Questioning cognitive heterogeneity and intellectual functioning in fetal alcohol spectrum disorders from the Wechsler intelligence scale for children. *Clin Neuropsychol.* 2023 Nov 16:1-24. doi: 10.1080/13854046.2023.2281703.
-

II. PARTIE VALORISATION DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE



FICHE A RENSEIGNER

Publications scientifiques

Publications fournies au format PDF à la gestionnaire IResP du projet.

1. Liste des articles et communications écrites

L'ensemble des travaux effectués ou initiés dans le cadre de SAFIR a maintenant donné lieu à publication (fournie en .pdf), hormis un article en cours de soumission (poster fourni en .pdf). Le financement IRESP-19-ADDICTIONS-08 a été crédité pour chacune de ces publications dans la section appropriée « Funding (information) » à côté des autres financements des travaux en question (essentiellement ANR-19-CE17-0028-01).

- Fraize J, Garzón P, Ntorkou A, Kerdreux E, Boespflug-Tanguy O, Beggiato A, Delorme R, Hertz-Pannier L, Elmaleh-Berges M, Germanaud D. Combining neuroanatomical features to support diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Apr;65(4):551-562. doi:10.1111/dmcn.15411...
- Fraize J, Convert G, Leprince Y, Sylvestre-Marconville F, Kerdreux E, Auzias G, Lefèvre J, Delorme R, Elmaleh-Bergès M, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Mapping corpus callosum surface reduction in fetal alcohol spectrum disorders with sulci and connectivity-based parcellation. *Front Neurosci.* 2023 Jun 9;17:1188367. doi: 10.3389/fnins.2023.1188367.
- Fraize J, Fischer C, Elmaleh-Bergès M, Kerdreux E, Beggiato A, Ntorkou A, Duchesnay E, Bekha D, Boespflug-Tanguy O, Delorme R, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Enhancing fetal alcohol spectrum disorders diagnosis with a classifier based on the intracerebellar gradient of volumetric undersizing. *Hum Brain Mapp.* 2023 Aug 1;44(11):4321-4336. doi: 10.1002/hbm.26348.
- Fraize J, Leprince Y, Elmaleh-Bergès M, Kerdreux E, Delorme R, Hertz-Pannier L, Lefèvre J, Germanaud D. Spectral-based thickness profiling of the corpus callosum enhances anomaly detection in fetal alcohol spectrum disorders. *Front Neurosci.* 2023 Nov 6;17:1289013. doi: 10.3389/fnins.2023.1289013.
- Kerdreux E, Fraize J, Garzón P, Chalain E, Etchebarren L, Sitbon D, Maruani A, Boespflug-Tanguy O, Hertz-Pannier L, Noulhiane M, Pinabiaux C, Germanaud D. Questioning cognitive heterogeneity and intellectual functioning in fetal alcohol spectrum disorders from the Wechsler intelligence scale for children. *Clin Neuropsychol.* 2023 Nov 16:1-24. doi: 10.1080/13854046.2023.2281703.
- Kerdreux E, Fraize J, Ntorkou A, Garzón P, Delorme R, Elmaleh-Berges M, Leprince Y, Hertz-Pannier L, Germanaud D. Heterogeneous basal ganglia undersizing as a diagnosis marker of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. To be submitted in 2024. Cf. poster

2. Liste des thèses démarrées, en cours et/ou soutenues en relation directe avec le projet.

La dotation du projet SAFIR ne permettait de financer qu'un poste d'ingénieur de recherche de 18 mois et un stagiaire M2 de 6 mois. Le projet a néanmoins contribué au

*montage scientifique et opérationnel de deux thèses de science (et 2 mémoires de M2)
dont une a été soutenue et l'autre est encore en cours.*

- Fraize J. Trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale : vers des marqueurs neuroanatomiques en imagerie [Internet] [PhD Thesis]. 2023. Available from: <http://www.theses.fr/2023UNIP7011/document> ...
- Kerdreux E. Neuroanatomie fonctionnelle dans les Troubles du Spectre de l'Alcoolisation Fœtale (TSAF) : des mesures cliniques à l'imagerie à ultra-haut champ [non available] [PhD Thesis]. 2025-26

3. Liste des séminaires ou colloques en rapport avec le projet financé auxquels vous avez participé et/ou que vous avez organisé durant la période concernée

Communications orales en congrès internationaux

- Fraize J & al. (L.A. Germanaud D). Cerebellar gradient of volume reduction in Fetal Alcohol Syndrome: toward a neuroanatomical marker? 6th European Conference on FASD (EUFASD), September 2022, Arendal (Norway).
- Germanaud D & al. Is there a place for brain MRI? A combination of neuroanatomical features to support diagnosis in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. 6th European Conference on FASD (EUFASD), September 2022, Arendal (Norway).

Colloques organisés incluant communication orale

- Séminaire Atelier du réseau TSAF-R (1^{er}). Mai 2022. Paris
<https://tsafr.wordpress.com/2022/03/30/tsaf-r-2022-programme-definitif/>

4. Liste des éventuelles missions à l'étranger effectuées dans le cadre du projet

- European Conference on FASD (6th). September 2022. Arendal, Norway
- OHBM 2022 Annual Meeting (28th). June 2022. Glasgow, UK. (communications affichées)

Communications au grand public

URL et/ou fichier en annexe

- Germanaud D. Imagerie des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (conférence grand public). Semaine du Cerveau 2023.
<https://www.youtube.com/watch?v=CfFR2Wxcr1M>

III. ANNEXE



Identification du projet	
Titre du projet	Spectre de l'Alcoolisation Fœtale : identification de marqueurs neuroanatomiques en IRM Acronyme : SAFIR Projet: A20010HS
Coordinateur scientifique du projet (société/organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	M. David Germanaud U1141 NeuroDiderot / INSERM P7 Délégation régionale Paris-IDF Centre Nord
Référence de l'appel à projets (nom + année)	Appel à projets 2019 « Lutte contre les addictions aux substances psychoactives » IRES-19-ADDICTIONS-08
Citez les équipes partenaires	
Durée initiale du projet	18 mois
Période du projet (date début – date fin)	01/09/2020 – 28/02/2022
Avez-vous bénéficié d'une prolongation ? Si oui, de quelle durée ?	oui, 6 mois
<u>Le cas échéant</u> , expliquez succinctement les raisons de cette prolongation.	Les conditions de travail difficiles per et post épidémie de Covid-19 avaient significativement ralenti le déroulement d'un projet.
Identification du rédacteur	
Nom du rédacteur du rapport	M. David Germanaud
Fonction au sein du projet (si différent)	
Téléphone	01 68 08 70 98
Adresse électronique	david.germanaud@cea.fr
Date de rédaction du rapport	Septembre 2023

Indiquer la liste du personnel recruté dans le cadre du projet (*si pertinent*)

Nom	Prénom	Qualifications	Date de recrutement	Durée du contrat (en mois)	Type de contrat (CDD, vac. ...)
Convert	Gabrielle	Ingénieure de recherche	09/2020	20 mois	CDD
Sylvestre	Florent	Stagiaire M2	01/2022	6 mois	Stagiaire

Donner la liste des autres personnes impliquées dans le projet.

Nom	Prénom	Qualifications	% de son temps consacré au projet
Germanaud	David	MD, PhD. PHU (→ 02/2022) Ingénieur chercheur CEA – praticien hospitalier contractuel	40
Kerdreux	Eliot	Assistant de recherche Stagiaire M2	50
Fraize	Justine	Doctorante	50
Yann	Leprince	Ingénieur Chercheur CEA	5

Donner la répartition (en pourcentage) des disciplines mobilisées dans le projet.

- Neuropédiatrie 15%
- Neuroimagerie 15%
- Neuroanatomie du développement 10%
- Neuroanatomie computationnelle (assistée par ordinateur) 15%
- Traitement d'image informatisé 15%
- Modélisation biomathématique 15%
- Modélisation et analyse statistique 15%