

LE SYNDROME D'ALCOOLISATION FŒETALE

Professeur Martine Daoust
GRAP
UFR de Pharmacie
Université de Picardie Jules Verne

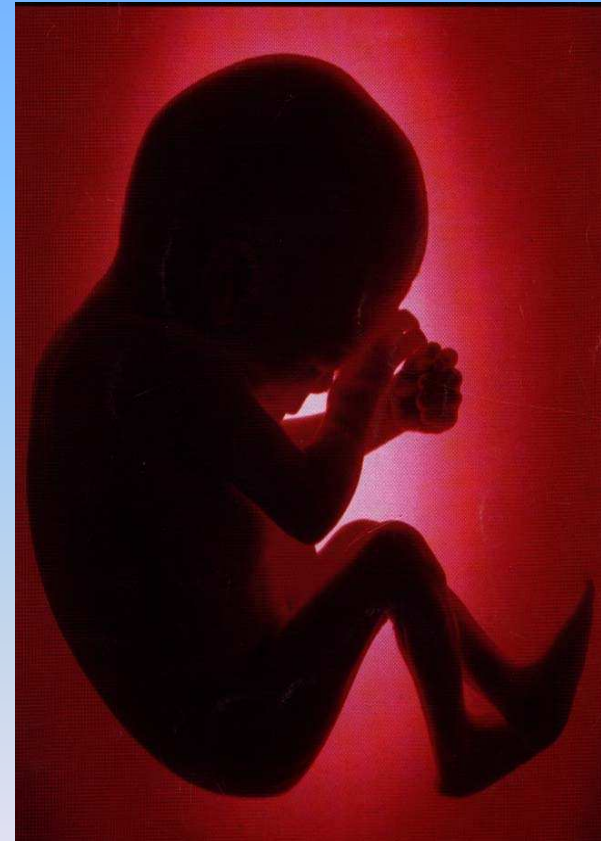
Amiens

[https://www.u-
picardie.fr/decouverte/sante/pagesliees/grap/](https://www.u-picardie.fr/decouverte/sante/pagesliees/grap/)



Syndrome d'alcoolisme foetal

1^{ère} cause de retard mental évitable



Paul Lemoine 1968

Jones, Smith et Streissguth 1973

LE DIAGNOSTIC DE SAF

- retard de croissance
- dysmorphie caractéristique
- microcéphalie
- malformations d'organes
- anomalies du système nerveux central

Fetal Alcohol Syndrome

- Dysmorphie faciale
- Retard de croissance
- Dysfonctionnement du SNC



Photo courtesy of Teresa

Kellerman

LE VISAGE

- Fentes oculaires étroites
 - Racine du nez effondrée, extrémité recourbée en hameçon, éversion des narines
 - Hypoplasie de l'étage moyen
 - Philtrum allongé, convexe en verre de montre
 - Lèvre supérieure fine et étroite
 - Menton petit, en retrait
 - Troisième paupière (ou épicanthus)
 - Hypertélorisme
- } moins spécifiques

PERSISTANCE PENDANT L'ENFANCE ET L'ADOLESCENCE

Facies in Fetal Alcohol Syndrome

Discriminating Features

short palpebral fissures

flat midface

short nose

indistinct philtrum

thin upper lip

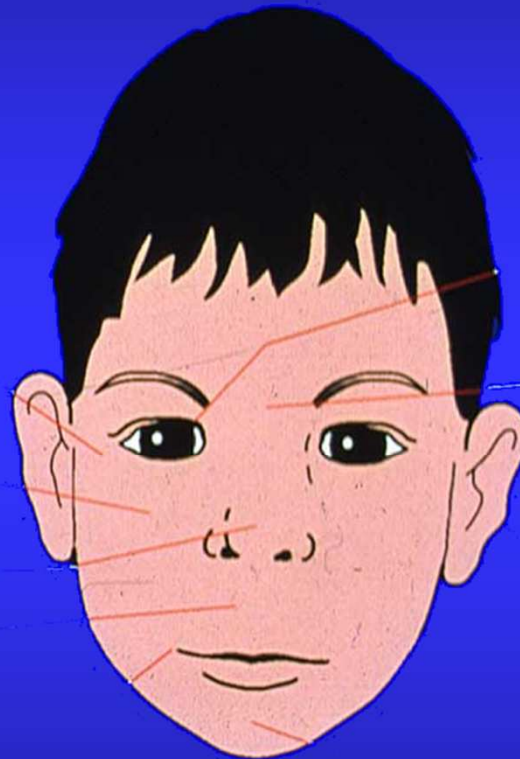
Associated Features

epicanthal folds

low nasal bridge

minor ear anomalies

micrognathia



In the Young Child

Streissguth, 1994

Critères diagnostiques du syndrome d'alcoolisme fœtal (Fetal Alcohol Syndrome)

A. Alcoolisation maternelle documentée

B. Dysmorphie faciale

C. Retard staturo-pondéral

D. Anomalies de développement du S.N.C

E Troubles cognitifs et comportementaux

Syndrome d'alcoolisme fœtal

1. SAF avec confirmation de l'alcoolisation maternelle

A + B + C + D

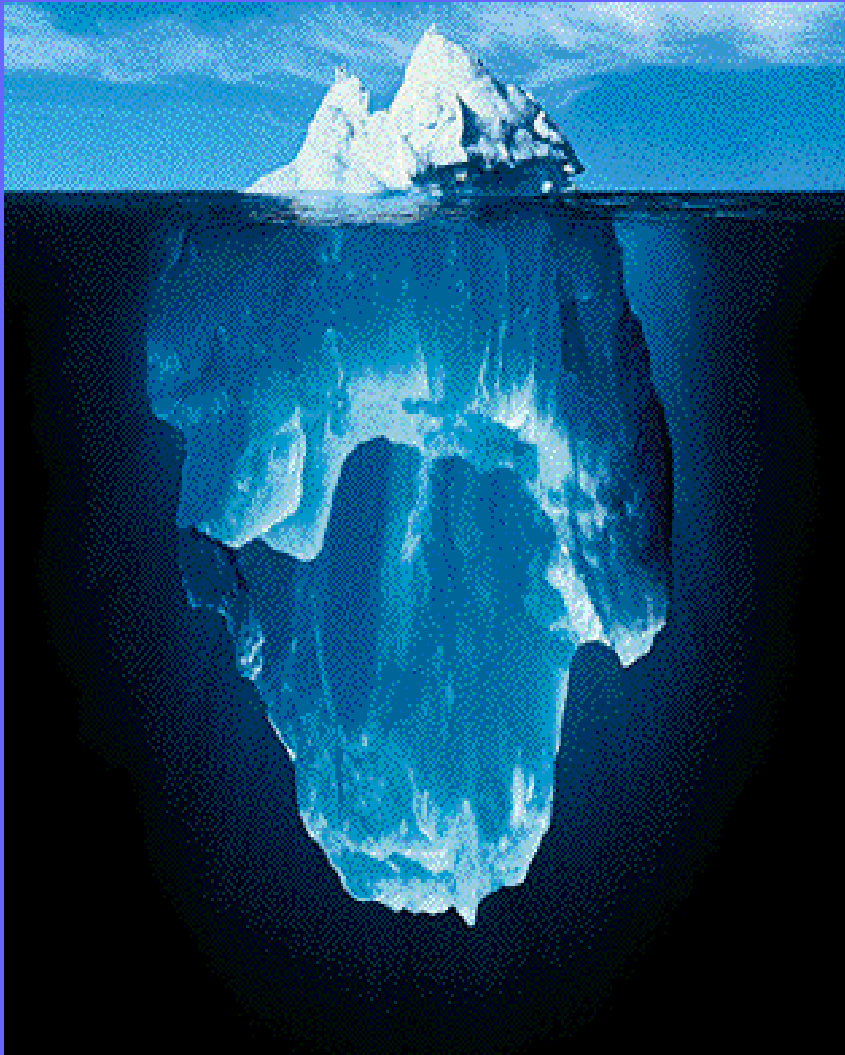
2. SAF sans confirmation de l'alcoolisation maternelle

B + C + D

3 SAF partiel, confirmation de l'alcoolisation maternelle

A + B + soit C, D ou E

SAF: Part émergée de l'iceberg



- SAF
- Effets de l'Alcool sur le Fetus
- Aspect normal
- Normal, mais potentiel jamais atteint

Adaped from Streissguth

Troubles liés à l'alcool (Alcohol-Related Effects)

Anomalies congénitales

Cardiaques

Squelettiques

Rénales

Oculaires

Auditives

Autre

Troubles neurodéveloppementaux

A. Anomalies de
développement du S.N.C

ET/OU

B. Troubles cognitifs et
comportementaux

Dommmages cérébraux après alcoolisation maternelle

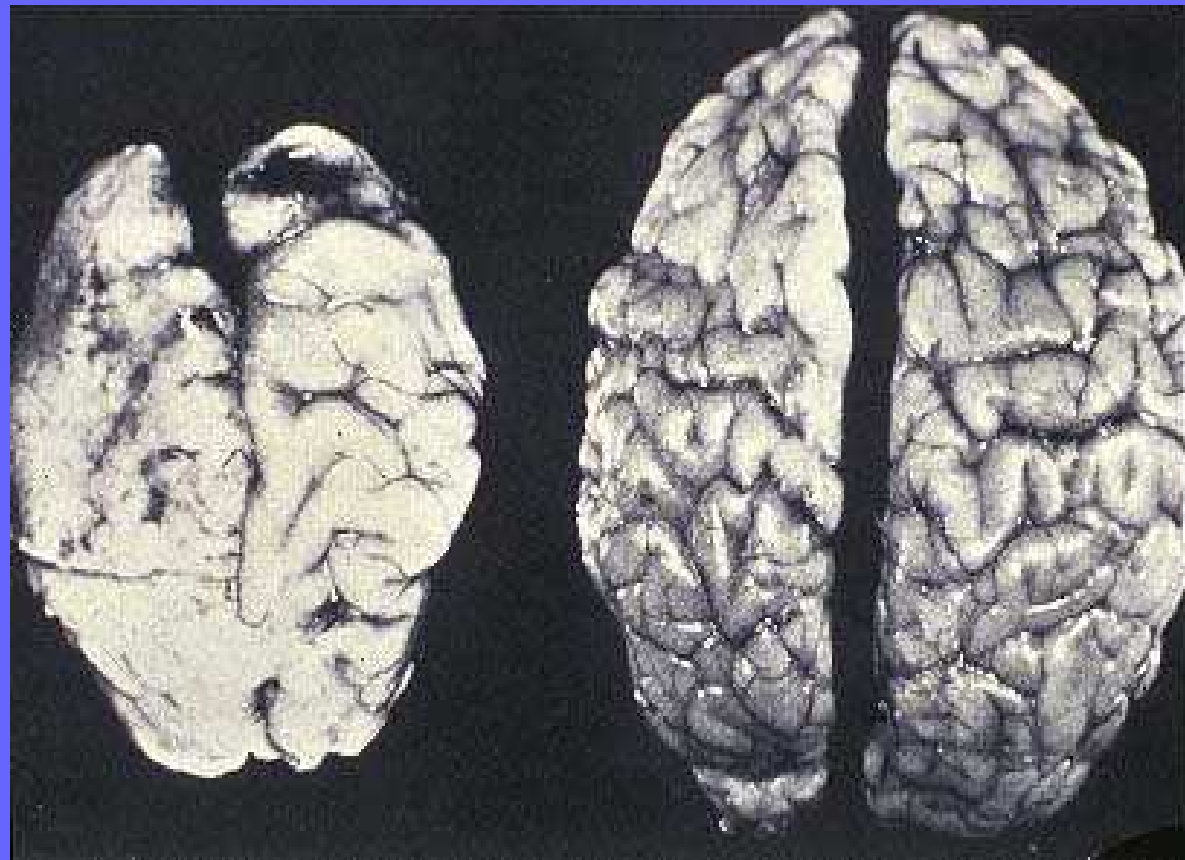


photo: Clarren, 1986

PHYSIOPATHOLOGIE

- **DEVENIR DE L'ALCOOL CHEZ LA FEMME ENCEINTE:**

- L'éthanol franchit par diffusion passive le placenta
- Les taux d'alcool chez la mère et le fœtus sont équivalents
- Le fœtus ne peut métaboliser l'éthanol (pas d'ADH)
- L'élimination de l'alcool par le fœtus se fait par :
 - retour dans la circulation maternelle par le placenta
 - passage dans le liquide amniotique, rôle de réservoir

FACTEURS DE RISQUES

■ Fréquence d'exposition :

- Nombreuses études quant à une relation dose-effet ou dose seuil.
 - Quantités assez variables annoncées.
 - Risque malformatif accru : consommation journalière supérieure à 6 verres (ERNHART, 1987)
 - RCIU: consommation journalière de 3 verres voire 1 à 2 verres (LARROQUE, 1993)
 - Diminution QI : pour 2 verres/j ou plus (STREISSGUTH, 1989)
 - Tératogénèse comportementale : environ 3 verres (STREISSGUTH, 1989)
- L'ensemble des études s'oriente vers une dose hebdomadaire seuil en dessous de laquelle il n'y aurait pas de troubles : 7 verres

FACTEURS DE RISQUES

- A consommation alcoolique égale, l'alcoolisation aiguë a des conséquences néfastes plus marquées que l'alcoolisation quotidienne régulière (STREISSGUTH, 1989)
- Valeur seuil à moduler en fonction de certaines sensibilités embryofœtales individuelles (JACOBSON, 1994). Parmi elles, le génotype de l'enfant semble avoir une importance prépondérante (SOKOL, 1980).
- Nature de l'environnement socio-familial: descendance des mères alcooliques en milieu défavorisé plus touchée (BINGOL, 1987)

FACTEURS DE RISQUES

■ Période d'alcoolisation

- *au 1er trimestre :*

 - dysmorphies crânio-faciales
 - atteinte des organes, muscles et squelette

- *2ème et 3ème trimestres :*

 - aggravation hypotrophie
 - troubles comportement
 - retard mental

- *sur le SNC :*

 - 1er T : désorganisation sévère

 - 2ème T : hétérotopies

 - dysgénies corticales

 - 3ème T : lésions de destruction de la substance blanche

	OVUM STAGE	EMBRYONIC STAGE						FETAL STAGE- 2ND YEAR OF LIFE						
	F6-11 (days)	F11-21 (days)						F21 - P35 (days)						
Rat	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20-36	38	108 weeks
Human	dividing zygote, implantation and gastrulation			CNS	eye	heart	eye	ear	palate	ear	brain			
				Central Nervous System (CNS)										
Normal brain development processes	<ul style="list-style-type: none"> • Neural tube formation • NSCs proliferation 			<ul style="list-style-type: none"> • Differentiation of specific brain areas • Neural stem cells proliferation/ differentiation • Neuronal migration • Corpus callosum formation 						<ul style="list-style-type: none"> • Brain growing at its fastest rate • Massive neural cell death • Astroglial development and myelin development • Functional neural connections (synaptogenesis) • Differentiation of cerebellum 				
Effects of alcohol	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced NSCs proliferation • Neural tube defects • FAS dismorphia • Increased neural crest cell death 			<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal radial glia: neuronal and astroglia deficits • Abnormal cell migration • Neural cell loss • Corpus callosum malformations 						<ul style="list-style-type: none"> • Prominent microcephaly • Abnormal glial development • Increase in natural cell death and cell necrosis • Alterations in neural connections (e.g. NCAM, L1) • Alterations in the cerebellum 				

■ Major abnormalities

□ Functional and minor abnormalities

Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool

Développement (en semaine)

Ovule	Embryon						Foetus				
1-2	3	4	5	6	7	8	12	16	20-36	38	
SNC*	■										
Cœur	■					□					
bras	■						□				
yeux	■							□			
jambes	■						□				
			dents			□					
			palais				□				
		organes génitaux					□				
oreilles	■							□			

* Système nerveux central

SOURCE : "Alcool et effets sur la santé", INSERM, 2001

■ Risque accru

□ Susceptibilité moindre

SAF CHEZ L'ENFANT

- **Atteinte crânio-faciales**
- **Retard de croissance**
- **Malformations**
- **Aspects neurocomportementaux**

RETARD DE CROISSANCE

- Installation pendant la deuxième partie de la grossesse
- Harmonieux
- 2 écarts-types de la moyenne pour la taille, poids et PC

ASPECTS NEUROCOMPORTEMENTAUX

- **Conséquences sur le QI**
 - SAF est reconnu comme une importante cause de retard mental
 - stabilité du QI avec le temps
- **Conséquences sur l'ACTIVITE et l'ATTENTION**
 - Lemoine (1968) : « ils sont trop vivants, sans cesse agités, jettent leurs jeux, rampent... impatients, distractibles ».
 - troubles hyperkinétiques
 - déficit d'attention
- **Conséquences sur la MEMOIRE**
 - déficit sur la mémoire auditive, spatiale

Alcoolisation prénatale.
Évolution et devenir du
syndrome d'alcoolisation fœtale
chez l'adulte.

Troubles reliés à l'alcool (Alcohol-Related Effects)

Anomalies congénitales

Cardiaques

Squelettiques

Rénales

Oculaires

Auditives

Autre

Troubles neurodéveloppementaux

A. Anomalies de
développement du S.N.C

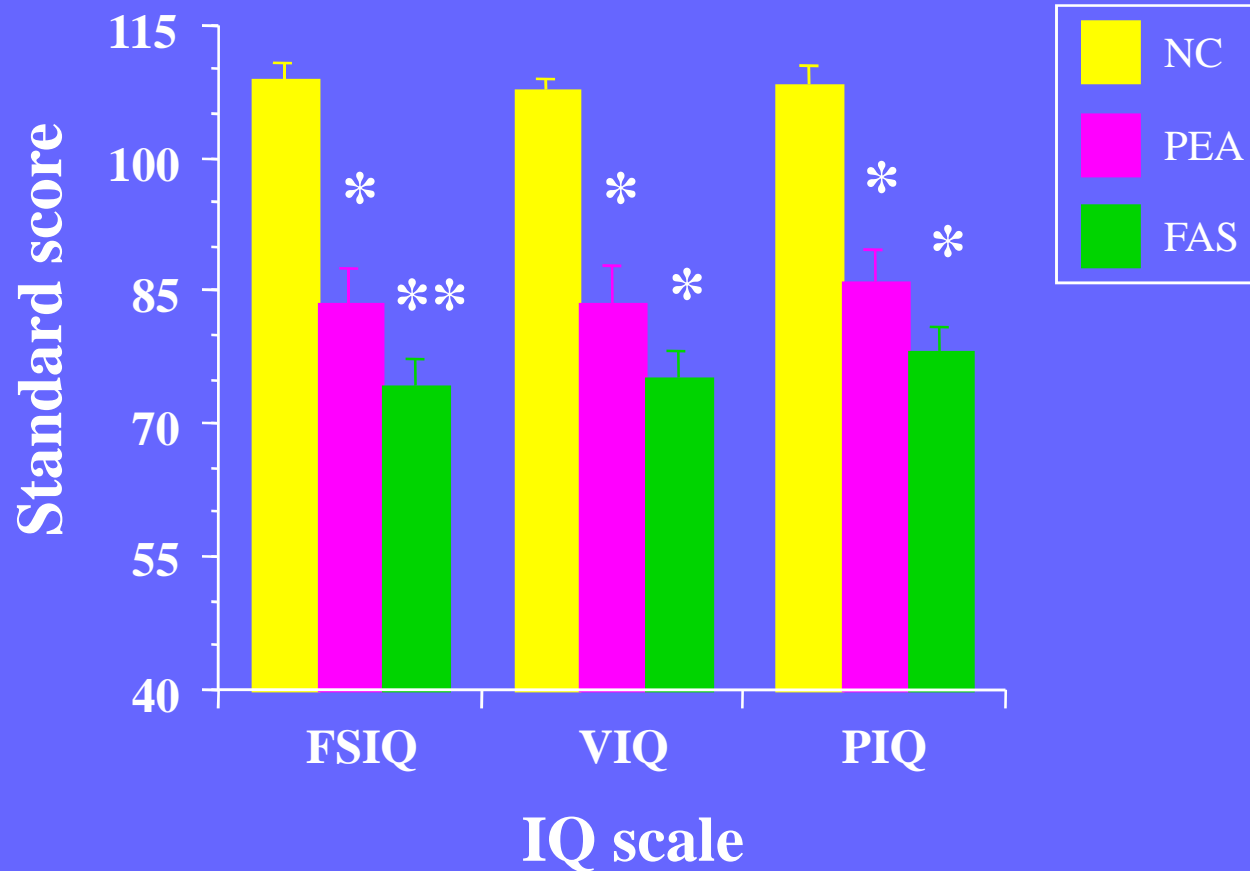
ET/OU

B. Troubles cognitifs et
comportementaux

General Intellectual Performance

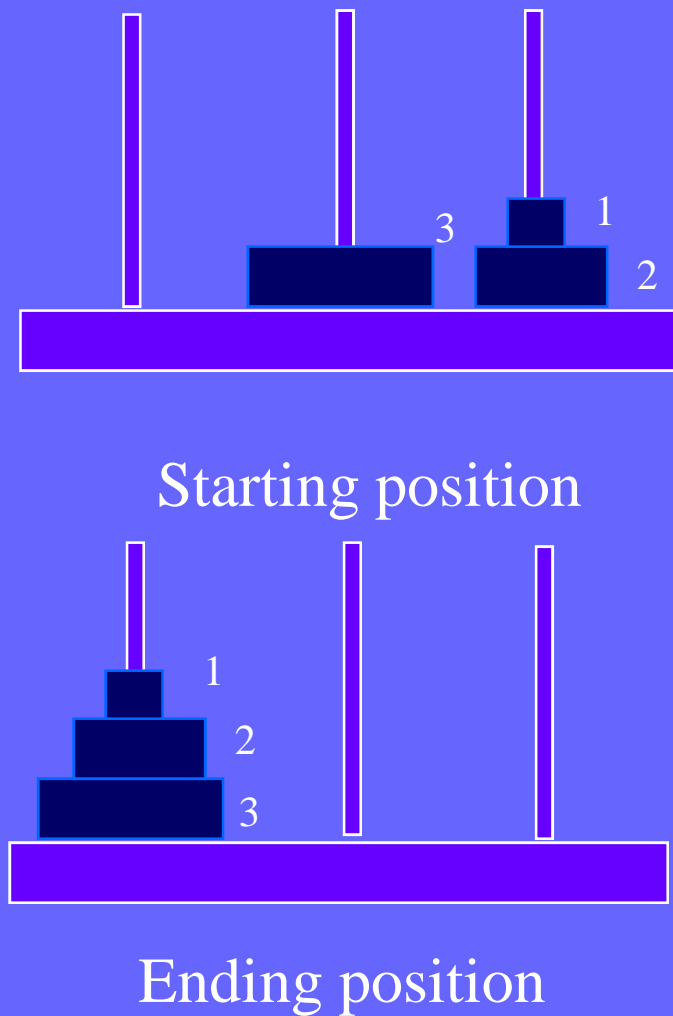
Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ)

Practical Intelligence Quotient (PIQ)

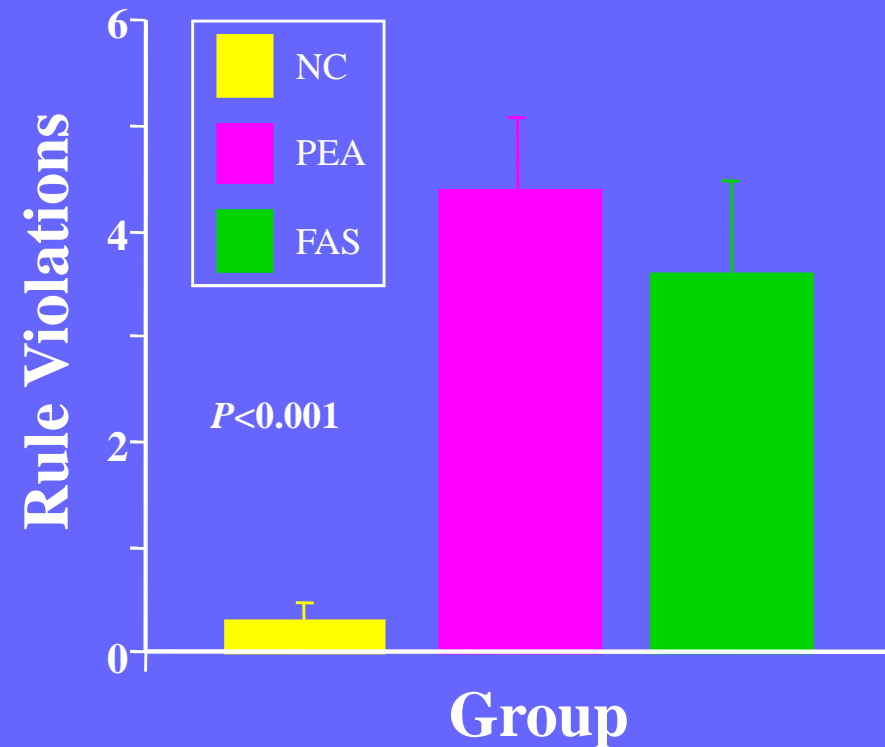


Mattson, S.N., 1997.

Executive functioning deficits



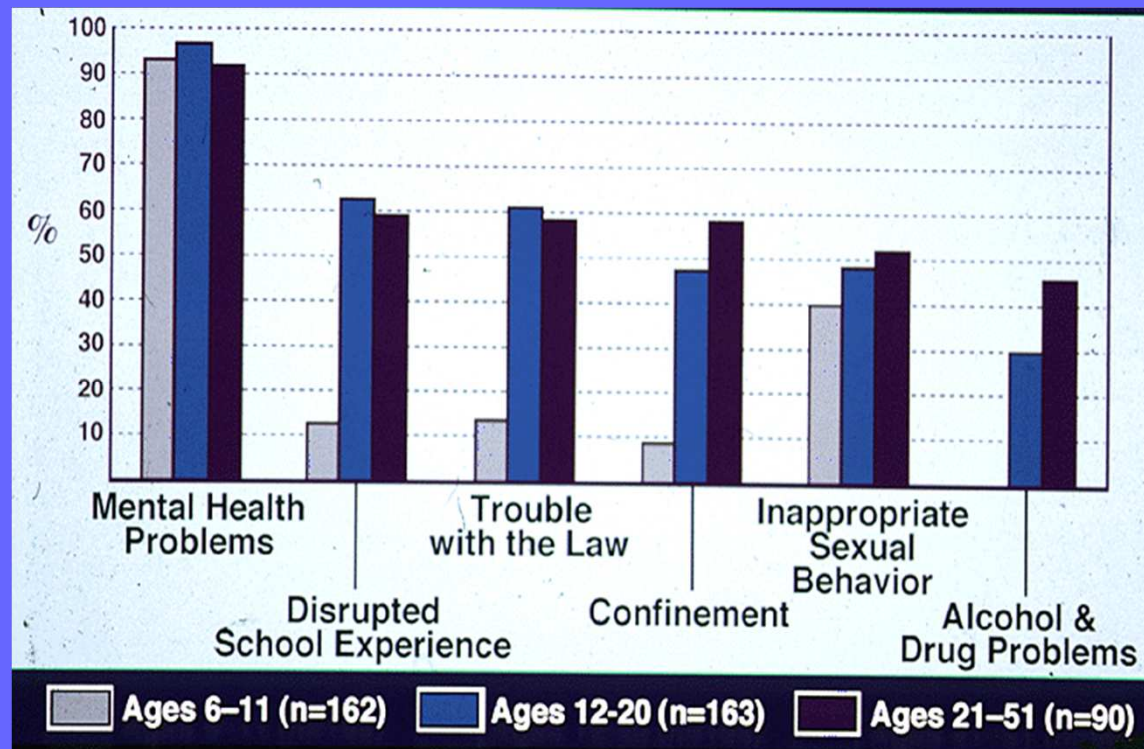
Move only one piece at a time using one hand and never place a big piece on top of a little piece



Mattson, et al., 1999

Secondary Disabilities

Individuals with FAS/FAE have a range of secondary disabilities – disabilities that the individual is not born with, and which could be ameliorated with appropriate interventions.



Streissguth, et al., 1996

Fetal Alcohol Syndrome.
Diagnosis, Epidemiology, Prevention and Treatment.
Institut of Medecine. Washington.1996.

- Mises à part les études de Streissguth (1991) et Lemoine (1992)... il n'y a pas d'études systématiques d'adultes porteurs de S.A.F. Ainsi, il n'y a pas d'information sur la longévité, la sexualité, la vulnérabilité aux maladies et aux troubles mentaux ni autres données qui pourraient aider à la prise en charge de ces personnes. Des données éparses suggèrent que le pronostic est mauvais, notamment en ce qui concerne un risque élevé d'abus de substances, de comportement criminel, d'altération de la santé mentale... pourtant il est déraisonnable de généraliser de telles données fragmentaires.

Modèles animaux



Développement de modèles murins

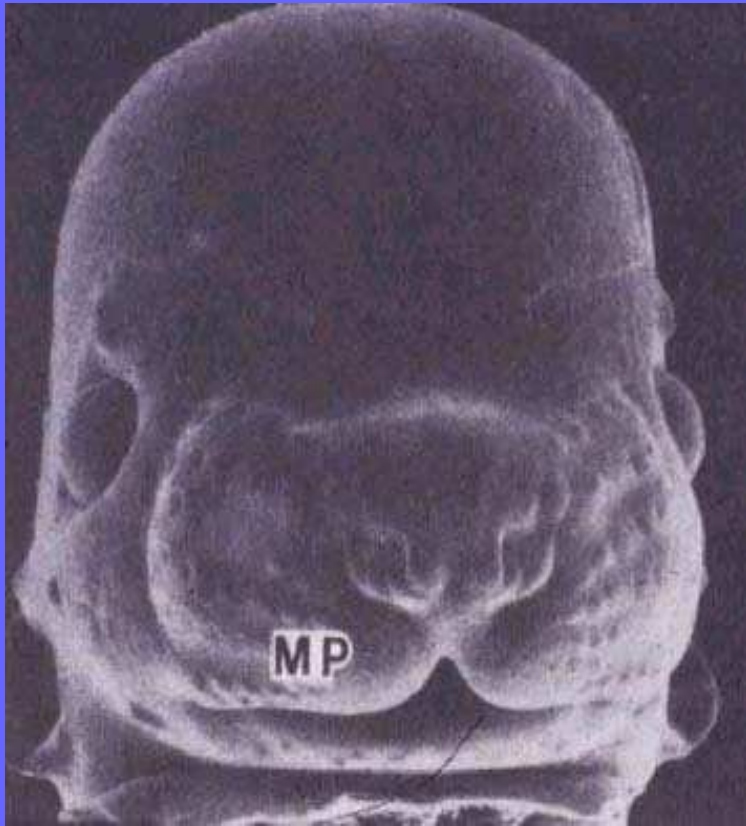
Chez l'Homme, nombreux facteurs confondants

Alcool rarement consommé seul...

Face cachée de l'iceberg...

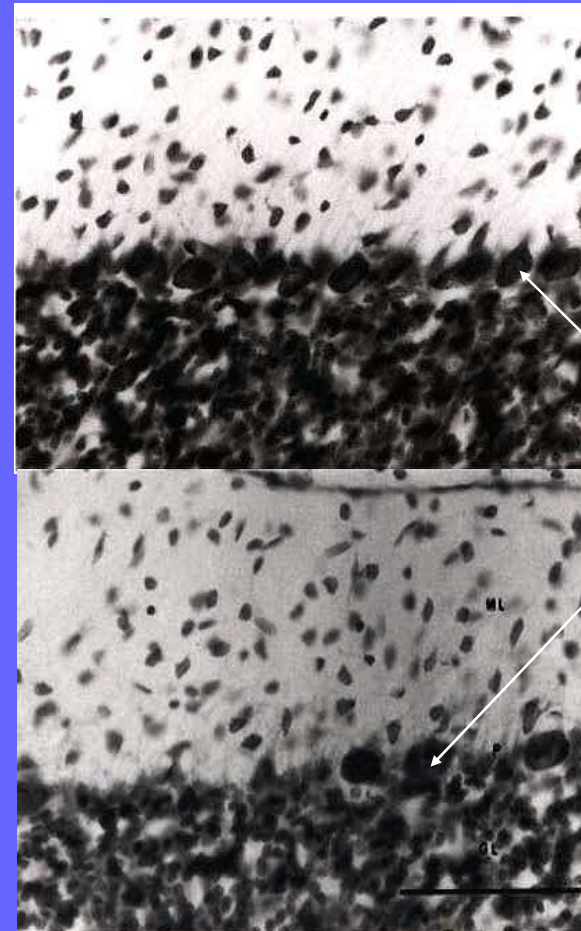
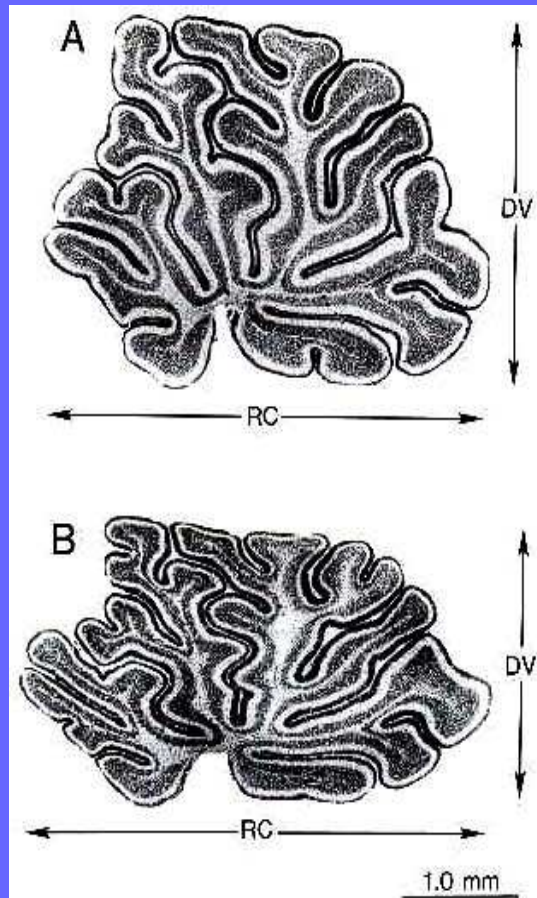
Epidémie rare, chère, peu de cohortes

Facial features of FAS in the mouse



Adapted from Sulik & Johnston, 1982

Alcool dans le cervelet



Pictures courtesy of James West

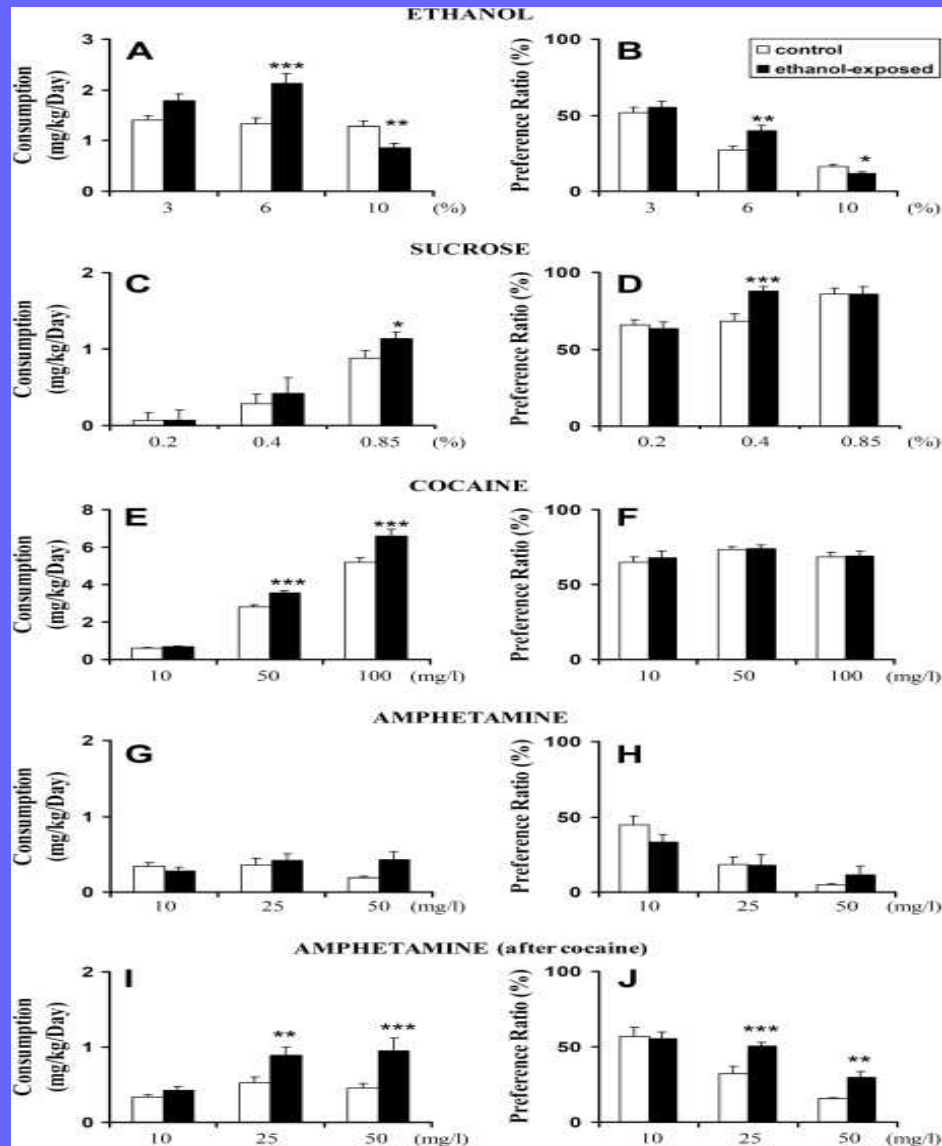
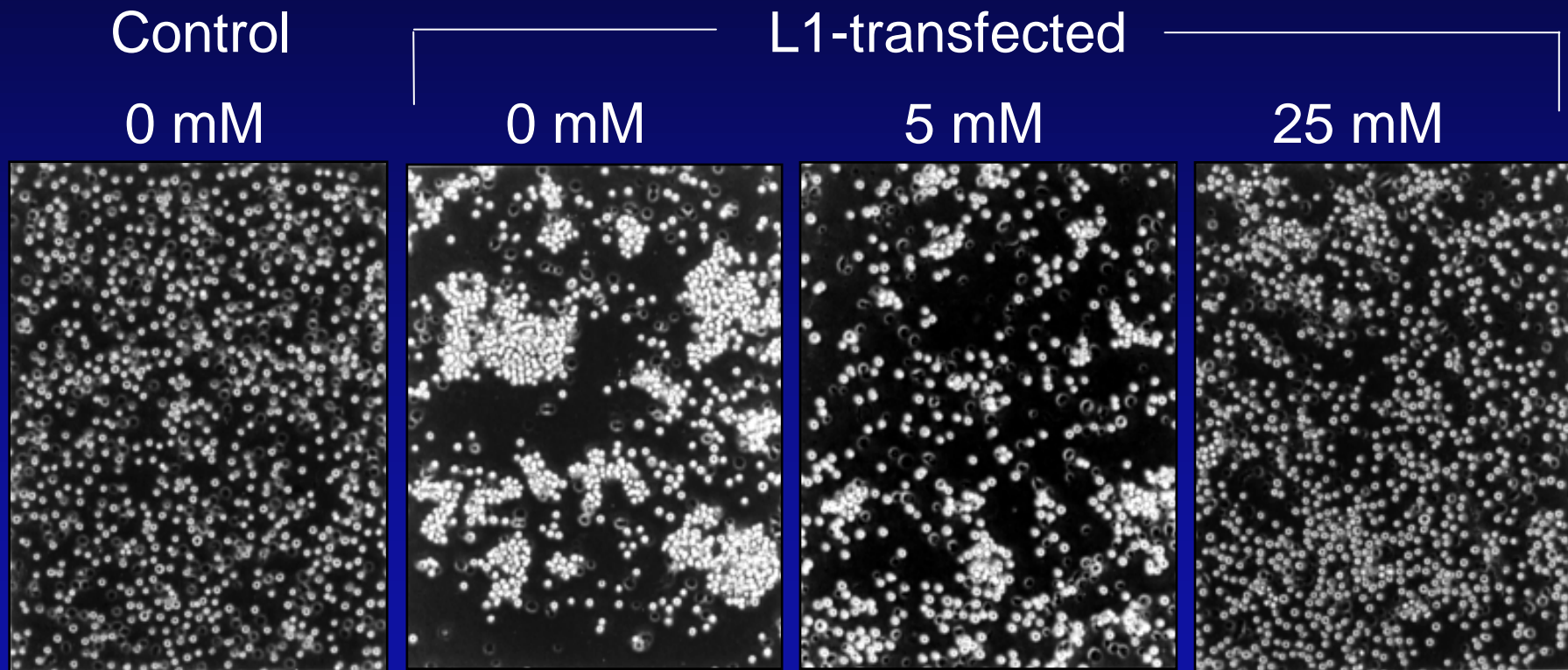


Fig. 1 Ethanol (3%, 6% and 10%) (*n* = 12 per group) (A, B), consumption (g/kg/day) and preference in control (□) and ethanol-exposed groups (■). Sucrose (0.2%, 0.4% and 0.85%) (*n* = 12 per group) (C, D), coca...

Ethanol inhibits cell adhesion in L1-transfected mouse L cells.



Michael Charness from Ramanathan et al., 1996

Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults.

Streissguth AP et al

JAMA 1991 Apr 17;265(15):1961-7

- « Après la puberté le visage des patients présentant un syndrome d'alcoolisme fœtal ne sont plus très remarquables. Ces patients restent de petite taille avec une microcéphalie mais leur poids est subnormal. La moyenne du QI est de 68 mais l'éventail des scores est très important. En ce qui concerne les capacités d'apprentissage...les déficits en arithmétique sont les plus caractéristiques. Les troubles du comportement comme des difficultés de jugement, la distractibilité et des difficultés à percevoir les règles sociales sont fréquentes. L'environnement familial est très perturbé. »
- *Le syndrome d'alcoolisme fœtal n'est pas seulement un trouble de l'enfance: il y a un devenir prévisible du trouble à l'âge adulte dans lequel les troubles du comportement représentent le plus grand défi dans la prise en charge.*

Effets moléculaires et cellulaires

- Progression cellulaire
- Développement glial, facteurs neurotrophiques
- Adhésion cellulaire
- Réponse aux facteurs de croissance
- Calcium intracellulaire
- Métabolisme et production d'acide rétonoïque
- Canaux ioniques (GABA, GLU)
- Délétères

Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l 'âge adulte) et quelques constatations d 'ordre prophylactique.

Lemoine P, Lemoine H.

Annales de Pédiatrie (Paris)1992;39:226-235

Évolution des quatre éléments du syndrome

La dysmorphie: *la dysmorphie faciale se modifie de façon curieuse ...le nez et le menton...qui avaient eu un arrêt de développement embryonnaire vont souvent s'hypertrophier*

L'hypotrophie: *l'hypotrophie s 'atténue ... par contre la microcéphalie persiste ou s'aggrave*

Les malformations: *75% des SAF graves avaient, enfants, une ou plusieurs anomalies. Chez l 'adulte le handicap surajouté est parfois moindre qu'on l'avait craint*

Les troubles psychiques: *les troubles psychiques restent chez l 'adulte, l 'élément le plus grave: retard intellectuel et troubles caractériels persistent*

Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l 'âge adulte) et quelques constatations d 'ordre prophylactique.
Lemoine P, Lemoine H

Les troubles du comportement

« Les troubles du comportement persistent aussi, expliquant bien des échecs. Ils empêchent ces sujets d 'utiliser de façon efficace leurs possibilités intellectuelles et même manuelles. Ils ne peuvent se fixer sur le travail et souvent aussi sur le lieu de travail, par suite d 'immaturité, grande instabilité: agités et dynamiques, leur hyperactivité trompe au premier abord, masquant le manque d 'assurance et d 'initiative, le besoin d 'aide et protection ... »

« Ces troubles du comportement existent, à peine atténués, dans les (28) SAF légers. Signalons chez (eux) 7 tentatives de suicide et 2 décès »

Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome: psychopathology, behavior, and intelligence.
Steinhausen HC et al Alcohol Clin Exp Res. 1998

The lasting impact of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effect on children and adolescents.
Smitherman Journal of Pediatric Health Care. 1994

Retard intellectuel.

Troubles de l'apprentissage

Troubles du comportement: Impulsivité / Instabilité
hyperactivité

Troubles psychopathologiques: troubles du sommeil,
désordres émotionnels.

Dépendance à l'alcool et/ou drogues

Effect of fetal alcohol exposure on adult symptoms of nicotine, alcohol, and drug dependence.

Yates Wr et al

Alcohol Clin Exp Res 1998 Jun;22(4):914-20

Méthode

- 117 enfants adoptés
- 21 enfants adoptés dont la mère biologique se serait alcoolisée durant la grossesse
- recherche des critères diagnostics pour un « syndrome de dépendance » pour l'alcool, le tabac et autres drogues

Résultats

- les enfants adoptés dont la mère se serait alcoolisée durant la grossesse présentent une vulnérabilité accrue au syndrome de dépendance aux substances psychoactives

Conclusion

L'exposition in utero à l'alcool augmenterait le risque de développer un syndrome de dépendance aux substances psychoactives.

Troubles de l'enfant et de l'adulte dont la mère a (ou avait) des problèmes d'alcool.

FACTEURS PSYCHO-AFFECTIFS

et/ou

SOCIO-EDUCATIFS

FACTEURS GENETIQUES

FACTEURS TOXICOLOGIQUES LORSQUE
LA MÈRE S'EST ALCOOLISÉE DURANT SA
GROSSESSE:



TERATOGENÈSE COMPORTEMENTALE?

Enfant (qui deviendra grand) né avec un SAF ou des troubles en rapport avec une alcoolisation in utero

Facteurs d'aggravation

- Alcoolisation parentale
- Carences éducatives et affectives
- Multiples placements
- Accompagnements social, médical et psychologique insuffisants
- Décès prématurés des parents

Facteurs d'amélioration

- Prise en charge de l'alcoolisation parentale
- Stabilité affective
- Aide socio-éducative
- Accompagnement social, médical et psychologique

Conclusions

- Effets délétères à long terme, irréversibles
- Pas d'effet seuil
- Coût social, sociétal, sanitaire...
- Pas de traitement
- Prévenir sans culpabiliser
- Peu ou pas de marqueurs
- Prise en charge spécifique



- la loi n°2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, article 5
- Arrêté du 2 octobre 2006: « Zéro alcool pendant la grossesse » pour les modalités pratiques de l'étiquetage du message sanitaire sur les unités de conditionnement des boissons alcoolisées.
- Tous les acteurs du champ sanitaire et médico social