

Académie nationale de médecine

Rapport, le 22 mars 2016

Gilles CRÉPIN, Gérard BRÉART

Au nom de la Commission X (Reproduction et Développement)

Prs M-O RÉTHORÉ, P. BÉGUÉ, Y. CHAUSSAIN, G. CRÉPIN (Président), G. DAVID, Cl. DREUX, J-F DUHAMEL (Secrétaire), R. HENRION, P. JOUANNET, J. MILLIEZ, B. SALLE, A. SPIRA, P. VERT (membres de l'Académie nationale de médecine) et les Prs A. BAROIS, E. ÉLÉFANT, G. BRÉART, D. CARLES, J-M.HASCOËT, Y. VILLE (membres correspondants de l'Académie nationale de médecine)

Membres invités : Prs J.DUBOUSSET(membre de l'Académie nationale de médecine), M-T. HERMANGE (membre correspondante de l'Académie nationale de médecine), F. SHENFIELD (membre correspondante étrangère)

Les membres de la commission déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec le contenu du rapport

L'ALCOOLISATION FŒTALE

L'exposition prénatale à l'alcool touche un nombre grandissant de pays. La France n'est pas épargnée par ce fléau qui atteint les enfants de la naissance à l'adolescence. Elle se manifeste dans sa forme la plus grave et complète par le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale associant une dysmorphie crânio-faciale, un retard de croissance et un déficit mental. Il existe beaucoup d'autres aspects réunis sous la terminologie de Troubles Causes par l'Alcoolisation Fœtale dominés par les troubles de l'apprentissage, de la mémorisation responsables de difficultés scolaires, de troubles cognitifs et du comportement. Depuis le communiqué publié par l'Académie Nationale de Médecine en 2004, des progrès significatifs ont été accomplis dans les domaines de l'épidémiologie, de la connaissance des mécanismes de toxicité de l'alcool sur le cerveau et des méthodes de détection clinique et biologique de l'intoxication alcoolique.

La gravité des situations créées chez l'enfant à naître appelle une prise de conscience collective. Les mesures rigoureuses d'encadrement qui s'imposent concernent :

- l'information, par les médias, de tous les acteurs impliqués à commencer par les femmes enceintes elles- mêmes, mais aussi les adolescentes, les femmes en âge de procréer, le grand public.
- la formation de tous les professionnels de santé concernés par la grossesse, la naissance et l'enfant, ainsi que les enseignants.
- la prévention ciblée sur la modification du logo apposé sur les bouteilles de boissons alcooliques, la préparation et la surveillance de la grossesse, l'utilisation d'un auto questionnaire et des biomarqueurs modernes pour la détection de l'intoxication.

*Ces orientations font l'objet de recommandations conclues par un seul mot d'ordre : **tolérance zéro alcool pendant la grossesse***

INTRODUCTION

De nombreux pays du Sud Est Asiatique, de l'Europe de l'Est se préoccupent de l'incidence croissante de l'exposition prénatale à l'alcool. De même, les pays anglo-saxons (plusieurs Etats des Etats Unis et du Canada, le Royaume Uni) lancent régulièrement de vastes programmes d'information et de prévention. La France, elle, s'en tient aux sommes dérisoires consacrées aux programmes de recherche en Alcoologie là où les Etats Unis consentent un financement par habitant 27 fois plus élevé (1), et se satisfait des mesures administratives stipulées dans l'arrêté du 02 octobre 2006 (2), à savoir :

- l'obligation d'apposer sur les bouteilles de boissons alcooliques* un pictogramme représentant une femme enceinte, un verre à la main dans un cercle barré. Mais « *son inscription est si petite et si difficile à lire que cela confine souvent à un véritable détournement de cette disposition* » (3) ;
- l'information complémentaire : « la consommation de boissons alcooliques* pendant la grossesse, même à faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé des enfants ». *Mais le message est de moins en moins diffusé, voire totalement oublié.*

L'Académie nationale de médecine a été une des premières à alerter sur le sujet par la voix de Roger Nordmann dans un rapport intitulé « Le Syndrome d'alcoolisation fœtale » présenté dès 2004 comme la cause la plus fréquente de déficit mental non génétique (4). **Aujourd'hui, trois éléments nouveaux renforce l'actualité du problème :**

- l'augmentation des troubles du comportement et d'apprentissage en début de scolarité et chez les adolescents ;
- l'augmentation de la fréquence de consommation de boissons alcooliques par les femmes enceintes (5) en Europe, notamment en France ;
- les progrès de la recherche, tendant à préciser les mécanismes d'action particuliers de l'alcool sur les structures sensibles du cerveau en développement.

* *boissons « alcoolisées » dans le texte officiel*

UN CONCEPT EN EVOLUTION

Historique

C'est en France que, pour la première fois, l'intoxication alcoolique du fœtus a été décrite avec la publication de Paul Lemoine en 1968 « Les enfants des parents alcooliques » (6). Aucun comité de lecture des grandes revues médicales françaises ne l'ayant accepté, le document est finalement publié dans « l'Ouest Médical ». Les américains Smith, Jones et Streissguth reprennent le concept en 1973 sous le sigle de FAS (Fetal Alcohol Syndrome) ou Syndrome de Jones. (7)

En France, il a fallu attendre les années 70 pour que Ph. Dehaene, à Roubaix, réactualise le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) en documentant avec précision les ravages provoqués par la consommation d'alcool au cours de la grossesse(8). Il est suivi par d'autres auteurs français : M Kaminski, C Rumeau-Rouquette (9) (10) Ses travaux personnels, en association avec A. Streissguth à Seattle, ont contribué à la reconnaissance définitive du tableau.

Au cours des dernières années, la recrudescence de troubles importants du comportement des enfants en âge scolaire et des adolescents a conduit les pédiatres et neuro-pédiatres à envisager une relation de cause à effet entre ces troubles et l'usage de substances toxiques au cours de la grossesse, de l'alcool en particulier. Ces dernières acquisitions ont abouti à un concept plus général englobant tous les troubles observés à la naissance mais aussi les anomalies comportementales de l'enfant, de l'adolescent et même de l'adulte, le SAF n'étant que la partie émergée d'un iceberg regroupant tous les troubles non extériorisés, cognitifs et comportementaux (D. Lamblin)

On distingue désormais :

- le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) proprement dit ;
- les Syndromes partiels ou incomplets ;
- les Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale (TCAF) s'exprimant de la naissance à l'adolescence.

1°/ le SAF

Apparaissant dès la naissance dans les formes complètes et sévères, le SAF comporte trois types de symptômes :

- la dysmorphie crâniofaciale caractéristique : fente oculaire étroite, racine du nez effondrée, philtrum allongé, lèvre supérieure fine et étroite, menton petit en retrait, hypertélorisme ;
- une hypotrophie globale avec retard de croissance ;
- un retard mental avec déficit intellectuel.

♦Le tableau malformatif est identifiable dès la naissance et devrait conduire à la recherche à postériori d'une consommation d'alcool jusque-là ignorée ou banalisée par la femme enceinte.

♦La dysmorphie est irréversible mais peut évoluer :

- s'atténuer, sans toutefois perdre les caractéristiques permettant de l'identifier ;
- se transformer, par exemple, en hypertrophie du menton visible (et confirmée par les experts), par exemple dans le tableau de Toulouse Lautrec « Salon de la Rue des Moulins » (1894) au Musée d'Albi.

♦En revanche, le retard de croissance va en s'accroissant et peut conduire à un véritable nanisme sans dysmorphie. Il en est de même du déficit intellectuel.

P. Lemoine a publié, 20 ans après son article princeps (1992) (11) le devenir de 105 enfants nés de mères alcooliques. Le constat est sans appel : retard intellectuel et effondrement du QI, état d'arriération profonde, délinquance, débilité, tentative de suicide. Les mêmes conclusions ont été rapportées par Steinhausen H.C et Alen 1993 (12) et Famy C. et al 1998 (13). La prise en charge de ces enfants dans des structures comme les CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce) permet de réduire les conséquences sociales par un accompagnement spécifique du sujet et de sa famille mais ne peut supprimer les déficits.

2°/ les SAF incomplets ou partiels

Ils réunissent toutes les situations, ou bien un seul ou un petit nombre de stigmates du SAF sont constatés à la naissance. Ils devraient cependant permettre d'évoquer l'intoxication durant la grossesse. En revanche, les déficits, en particulier les déficits intellectuels, sont toujours présents.

3°/ l'ETCAF (Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale)

Appellation à laquelle on tend à substituer celle de TSAF (Troubles du Spectre de l'Alcoolisation Fœtale) correspondant au Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) des Anglo-saxons (2004). Ces appellations regroupent tous les troubles qui résultent d'une consommation inappropriée d'alcool pendant la grossesse et qui se manifestent de la naissance à l'âge adulte

- **A la naissance :**

- ♦ troubles d'inadaptation qui peuvent se confondre avec les signes du sevrage ;
- ♦difficultés d'allaitement et d'alimentation ;
- ♦troubles du sommeil

- **A l'âge scolaire :**
 - ◆ anomalies du comportement, des troubles cognitifs retentissant sur l'apprentissage scolaire ;
 - ◆ déficit intellectuel avec un QI abaissé de 20 points (1 à 2 écarts type) ;
 - ◆ difficultés d'apprentissage de la lecture (dyslexie) et plus encore du calcul (dyscalculie) ;
 - ◆ troubles de l'attention accompagnés d'hyperactivité ou d'hypercinésie. Ils sont connus sous le nom de Syndrome Déficitaire de l'Attention avec Hyper cinésie (SDAH) ou pour les anglo-saxons : Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Ces enfants de 5 à 6 ans peuvent être pris en charge dans des structures adaptées. Dans ces Centres Spécialisés (Centre de Référence des Troubles des Apprentissages), qui accueillent tous les enfants atteints de difficulté scolaire, d'apprentissage, et de troubles du comportement et cognitifs, une étiologie génétique est évoquée dans environ 20% des cas (14), mais l'incidence de facteurs toxiques (tabac, alcool, cannabis) durant la gestation n'est pas précisée car elle n'est malheureusement pas documentée dans le bilan d'entrée.

- **A l'adolescence, on retrouve en plus des troubles du comportement :**

- déficit de l'attention avec hyperactivité ;
- attitudes oppositionnelles avec provocation (TOP) ;
- intolérance avec frustration ;
- défiance de l'autorité ;
- agressivité avec violence verbale et/ou physique ;
- comportement destructif ;
- difficulté d'intégration à l'école.

- **Chez l'adulte :** les conséquences de l'alcoolisation fœtale à l'âge adulte ont été rapportées à partir de 1990 dans les publications de Streissguth(15), Lemoine(11), Steinhäuser (12) Famy (13). Elles convergent toutes vers des conclusions extrêmement péjoratives :

- retard intellectuel (QI abaissé) ;
- troubles du comportement
- troubles du jugement, délinquance, prostitution ;
- impulsivité, instabilité ;
- troubles du sommeil, désordres émotionnels ;
- dépendance à l'alcool et/ou aux drogues.

Au total, chez l'adulte, le pronostic est très défavorable avec un risque accru d'abus de substances toxiques, d'addictions, d'altérations de la santé mentale voire de comportements criminels, « Les résultats demandent à être confirmés » Lemoine (11)

DES AVANCÉES SIGNIFICATIVES

Elles ont été observées dans trois domaines :

- L'épidémiologie
 - La recherche des mécanismes de toxicité
 - Les méthodes de détection de l'alcoolisation
-

ÉPIDEMIOLOGIE

En l'absence de méthodes de détection spécifiques et généralisées, et en raison des difficultés à disposer des informations pertinentes durant la grossesse, l'estimation exacte des effets de l'alcool sur le fœtus est délicate et approximative. *Mais, les spécialistes sont unanimes pour affirmer que les chiffres annoncés sont largement sous-estimés quel que soit le pays.*

En France, la SAF concerne au moins 1% des naissances (1°/00 pour les formes graves de SAF complet) (Dehaene) soit environ 8000 nouveau-nés par an ; ce qui signifie que près de 500 000 Français souffrent à des degrés divers de séquelles de l'alcoolisation fœtale selon le communiqué de presse de l'ARS de Haute Normandie publié à l'occasion de la Journée Mondiale du SAF (International FAS occurrence Day) du 9 septembre 2015 .

L'incidence est appréciée différemment d'un pays à l'autre :

- 1 % au Canada (28000 enfants atteints)
- 2 à 4 % en Italie
- 6,5 % en Croatie
- Jusqu'à 10 % dans certaines communautés en Australie

Si ces estimations sont imparfaites, les données sur les consommations de boissons alcooliques par les femmes enceintes sont beaucoup plus informatives.

LA TOXICITE DE L'ALCOOL POUR LE FŒTUS

1°/ l'éthanol est le facteur toxique

Après avoir été absorbé par le tube digestif, l'alcool ingéré par la mère passe directement dans le placenta, puis gagne le secteur fœtal par diffusion transplacentaire passive.

- Le taux d'alcoolémie est identique chez la mère et le fœtus sans gradient de diffusion.
- Contrairement à la mère, en raison de son immaturité hépatique, le fœtus est dans l'incapacité de métaboliser l'éthanol et de se détoxifier. L'alcool diffuse donc dans tous les tissus fœtaux à la même concentration que l'alcoolémie maternelle.
- L'effet toxique de l'alcool est double :
 - tératogène en période embryonnaire
 - neurotoxique puisant tant chez l'embryon que chez le fœtus, tout au long de la gestation.

2°/ le support de l'éthanol

Toute boisson contenant de l'alcool peut conduire à une alcoolisation fœtale avec des effets embryo-foeto-toxiques. *Il n'y a donc pas à dénoncer ou stigmatiser une boisson plutôt qu'une autre.* Aucune n'est exempte d'effet, la toxicité ne dépend que de la quantité d'alcool exprimée en grammes d'alcool pur. La boisson incriminée varie en fonction des habitudes locales :

- La bière dans le Nord de la France
- Le Calvados dans l'Ouest
- Le vin, plutôt dans les milieux défavorisés
- Le rhum à la Réunion
- La vodka en Russie et les pays de l'Est (etc...)

Il n'y a pas de toxicité spécifique en rapport avec la nature de la boisson alcoolisée. En revanche, l'effet toxique est directement lié à :

- la chronicité de la consommation
- l'ingestion de doses massives (Binge Drinking)

- la susceptibilité individuelle très variable d'un fœtus à l'autre
- Et, surtout, la quantité d'alcool ingérée. *A titre indicatif, la prise d'un verre de bière ou de vin pendant les 270 jours de la grossesse représente 2,7 litres d'alcool pur !!*

3°/ les mécanismes de toxicité

Le cerveau est sensible à l'alcool durant toute la grossesse. Des travaux récents, en particulier en France, permettent de mieux appréhender l'impact de l'alcool sur les structures cérébrales (17).

On distingue trois périodes de la vie fœtale :

- **Au tout début de la gestation (dès la 1^{ère} semaine et les 15 premiers jours) : c'est la loi du tout ou rien :**
 - ou l'intoxication entraîne la mort de l'embryon et l'interruption de grossesse (sans retrouver la cause)
 - ou la grossesse se poursuit sans dommage pour le fœtus (en l'absence d'autres consommations)
- **de la 3^{ème}-5^{ème} semaine à la 9^{ème} semaine, c'est la période d'embryogénèse au cours de laquelle se développent tous les organes.**

Il y a un véritable calendrier de périodes sensibles au cours desquelles l'alcool induit les malformations observées : c'est en particulier le cas de la dysmorphie cranio-faciale qui se constitue très précocement (5^{ème}-7^{ème} semaine)

- **à partir de la 12^{ème} semaine et jusqu'au terme l'alcool a un double impact :**
 - sur le développement et la croissance responsables du retard staturopondéral, par action directe sur la croissance cellulaire, et perturbations de l'hormone de croissance
 - sur le cerveau

4°/ la toxicité cérébrale

C'est dans ce domaine, que les travaux de recherche, en particulier français, ont fortement progressé :

- **les malformations**

Elles sont étroitement liées au calendrier précis de l'embryogénèse entre la 3^{ème} et la 9^{ème} semaine, avec une incidence quasi horaire de l'exposition. La chronicité et l'intensité de l'alcoolisation maternelle expliquent la multiplicité et la disparité des lésions.

- **les lésions du cerveau**

L'incidence de l'alcool se traduit dès la 3^{ème} semaine et jusqu'au terme de la gestation. Sur le plan macroscopique, on connaît de longue date (Clarren et Al en 1978) (18) que dans le SAF complet on observe :

- une atrophie générale du cerveau
- une atrophie du corps calleux
- une hypoplasie cérébelleuse
- une agénésie du vermis
- une réduction de la taille des ganglions de la base
- une atteinte ciblée de l'hippocampe (Riikonen – 1999) (19)

- **sur le plan cellulaire**

Les chercheurs français ont largement contribué au progrès des connaissances sur les mécanismes sous-tendant les effets délétères de l'exposition prénatale à l'alcool (M. Naassila, O. Pierrefiche, V. Mezger, B. Gonzales, B. Sylvestre de Ferron). Ils mettent en perspective :

- une diminution du nombre des neurones par augmentation de l'apoptose impliquant les récepteurs N-MDA (N. Méthyl-DAspartate) (Ikonomidou 2000 (20), Naassila et Daoust 2002) (21)
- une diminution des épines dendritiques affectant plus particulièrement l'hippocampe

- une altération de la plasticité synaptique qui perturbent les tâches comportementales hippocampo-dépendantes (Richardson 2002) (22) et entraînent des déficits de mémorisation (Oshiro 2014) (23)

Il n'est pas exclu que des essais thérapeutiques avec des inhibiteurs (type bumétanide, pour normaliser la neurotransmission GABAergique qui a été altérée par l'alcool)) permettent d'envisager à moyen terme le traitement des déficits cognitifs des enfants atteints de TCAF (Sylvestre de Ferron 2015)

- des troubles de l'angiogénèse (B. Gonzales – S. Jegou 2012) (24) : l'alcoolisation prénatale altère l'adhésion des facteurs proangiogéniques, impacte la survie des cellules endothéliales et perturbe l'organisation micro-vasculaire de l'enfant.

Il est donc de mieux en mieux démontré que l'exposition prénatale à l'alcool par des mécanismes cellulaires complexes dont certains ne sont pas définitivement éclaircis modifie des structures cérébrales sensibles et en particulier l'hippocampe. Elle explique la survenue à long terme des troubles cognitifs, du comportement et de la mémorisation, voire de tendances addictives dans lesquels interviennent aussi des mécanismes épigénétiques (25).

5°/ Les consommations modérées ou excessives (Binge drinking)

• les doses modérées

La controverse persiste pour les consommations modérées. Aucune étude expérimentale ou épidémiologique incontestable n'a, à ce jour, été publiée. Celles qui indiquent qu'une consommation modérée (< à 2 U/j) ou faible (< 1 U/j) n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des problèmes scolaires sociaux ou comportementaux ne sont pas exemptes de critiques (caractéristiques démographiques, modes de consommation...). Aucune étude n'a par ailleurs démontré une relation dose/effet, faute d'effectifs homogènes. *Pour le fœtus il n'y a aucune preuve de risque zéro ou de quantité d'alcool « tolérable ». Cette incertitude ne fait que conforter la recommandation d'une abstinence totale durant toute la grossesse (et l'allaitement)*

• la beuverie express ou binge drinking

En ce qui concerne ce mode de consommation (50 à 60g d'alcool pur en moins de 2 heures), les publications récentes (2015) apportent des données intéressantes au moins chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Selon B. Sylvestre de Feron (17), chez le rat jeune adulte, le binge drinking entraîne « des perturbations des mécanismes de plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe. Un tel mode de consommation peut entraîner à moyen terme des perturbations comportementales qui peuvent s'aggraver si ce type d'exposition est répété ».

N. Naassila et al (26), à partir d'une cohorte de sujets de 18 à 24 ans, comparée à un groupe témoins et étudiée par IRM de diffusion et tests cognitifs, retrouvent des altérations de l'intégrité de la substance blanche associées à une atteinte de certains segments du corps calleux, responsable des perturbations de la connectivité, des troubles cognitifs avec diminution de la mémoire du travail nécessaire à la compétence des raisonnements, à la lecture, à la recherche d'informations... Des différences ont été notées entre hommes et femmes (les hommes étant plus touchés par les répercussions anatomiques).

Ces récentes mises au point scientifiques concernent des jeunes adultes. S'il faut éviter des extrapolations hâtives, il n'est cependant pas interdit d'envisager que des menaces identiques pèsent sur le fœtus dont le cerveau est en pleine maturation et donc plus exposé à des consommations massives (1 à 2 % de femmes enceintes) (27). Ces menaces mériteront plus que jamais d'être étudiées au cours de futurs travaux scientifiques.

Par la clinique

- **chez la femme enceinte**

L'aveu d'une consommation d'alcool, par le simple interrogatoire, en consultation prénatale, n'est pas toujours obtenu. Il peut faire naître chez la femme enceinte un sentiment de culpabilité et entraîner le déni, la fuite au questionnement, les réponses trompeuses ou erronées. Pourtant, par la détection précoce et l'arrêt de la consommation, il est possible d'interrompre la poursuite des conséquences fœtales.

Pour les auteurs confrontés à la vulnérabilité alcoolique pendant la grossesse, il est préférable de procéder par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire. En France, D. Subtil et Al (Lille) (28) ont fait appel à un auto-questionnaire, standardisé et validé, construit à partir du test TACE (29) dans la version francophone canadienne. Dans l'étude de 2015 (28) portant sur près de 2000 femmes enceintes, 80% ont rempli l'auto-questionnaire et parmi celles qui ont un test TACE + (consommation > à 20 g/jour), une grande majorité (88 %) n'a pas été repérée par l'interrogatoire enregistré dans le dossier obstétrical. 20 % n'ont pas rempli l'auto-questionnaire soit par incompréhension de texte soit par refus de donner l'information.

- **Chez l'enfant, de la naissance à l'adolescence**

Il s'agit de repérer et d'identifier les signes qui après la naissance peuvent être rattachés à l'intoxication pendant la grossesse. Encore faut-il que :

- les professionnels de santé aient une connaissance avisée du problème
- la recherche des habitudes de vie durant la grossesse soit effectuée, devant les symptômes évocateurs,
- tout en sachant qu'une relation de cause à effet peut être difficile à établir, compte tenu des autres facteurs responsables de manifestations voisines ou identiques.

- *Quand penser à la possibilité d'une alcoolisation fœtale?*

Chaque fois qu'à la naissance, à l'âge scolaire ou à l'adolescence, le praticien (gynécologue-obstétricien, pédiatre, psychiatre), l'éducateur ou le psychologue se trouve confronté à des troubles du comportement familial, scolaire ou social, sans rapport avec une cause identifiable. Il est en revanche extrêmement difficile d'établir une relation formelle entre ces manifestations multiples et disparates et un seul facteur toxique, car peuvent se surajouter ou se substituer tous les autres facteurs, familiaux, environnementaux et sociétaux ou d'autres toxiques.

Par les biomarqueurs

- **Les tests biologiques classiques** (gamma GT – tests hépatiques – hémogramme) sont des marqueurs indirects, peu sensibles, peu fiables au cours de la grossesse et à l'origine de nombreux faux positifs. (30)
- **L'alcoolémie** ne représente qu'un instantané et ne traduit pas nécessairement une alcoolisation chronique.

D'où l'intérêt des nouveaux bio marqueurs directs qui mesurent la concentration des métabolites dérivés de l'éthanol. Deux catégories font consensus (Consensus SOHT Bordeaux juin 2014) (31) :

- EG : Ethyl Glucuronide
- FAAEs : Esters Ethyliques d'Acides Gras (Fatty Acid Ethyl Esters,) (32)

Ils sont décelables :

- **Chez la mère**, dans le sang, les urines et les cheveux. Dans un segment de 0 à 3 cm de cheveux ils permettent de déceler une alcoolisation chronique. Ils sont présents plusieurs semaines après la consommation.
Interprétation dans les cheveux maternels (Consensus SOHT, Bordeaux, Juin 2014)
 - EG > 7 pg/mg = consommation répétée
 - EG > 30 pg/mg = consommation excessive répétée
 - FAAEs > 0.2 ng/mg = consommation répétée
 - FAAEs > 0.5 ng/mg = consommation excessive répétée
- **Chez le nouveau-né**, dans le méconium avec une très grande précision : (le méconium est l'étalon or du Consensus International). Interprétation dans le méconium :
 - EG > 30 pg/mg
 - = alcoolisation chronique
 - = consommation maternelle d'alcool à 19 semaines ou au-delà avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 75%
 - = dosage corrélé à l'alcool maternel consommé (~~p < 0.01~~) (~~←~~)
 - FAAEs > 600 ng/mg
 - = consommation excessive répétée
- **LES NOUVEAUX BIOMARQUEURS** ont un intérêt majeur en permettant de déceler *a posteriori* avec précision et fiabilité :
 - une alcoolisation maternelle avec consommation excessive (consommation excessive répétée)
 - Par une simple analyse capillaire
 - une exposition du fœtus pendant la grossesse
 - Par un dosage dans le méconium

Par l'IRM

Les progrès de l'IRM et le développement de l'IRM fonctionnelle chez le fœtus *in utero*, comme chez le nouveau-né, pourront permettre, à terme, grâce aux progrès de la recherche dans le domaine, de localiser les zones cérébrales impactées par l'intoxication à l'alcool

POUR UNE POLITIQUE VIGOUREUSE D'ENCADREMENT

Les actions à privilégier

Les stratégies ambitieuses visent toutes les catégories de la société (femmes en âge de procréer, professionnels de santé, public en général). *Elles ont pour objectif de les sensibiliser :*

- à la gravité des troubles morphologiques cognitifs et mentaux liés à l'exposition fœtale ;
- à la survenue de troubles du comportement et de l'apprentissage secondaires à tout type de consommation alcoolisée régulière, modérée ou occasionnelle durant la gestation ;

Elles doivent faire appel à tous les moyens disponibles :

- l'information
- la formation
- la prévention

sans oublier les aspects éthiques particulièrement délicats.

L'information

Au moment où l'action des lobbies l'emporte sur la reconnaissance des effets délétères de l'alcool chez l'adulte, il peut apparaître vain d'attirer l'attention sur leurs conséquences néfastes sur des sujets (les embryons et les fœtus) juridiquement non responsables. Les incidences sociales ne peuvent être prévenues que par une information volontariste dans l'ensemble de la population, aux différentes étapes de la vie (33).

- *En milieu scolaire :*

Un sujet intitulé « la consommation de boissons alcooliques au cours de la grossesse : Un effet désastreux pour l'enfant à naître » devrait légitimement trouver sa place dans les programmes scolaires (par ex. dans les « Sciences de la Vie et de la Terre »)

- *Chez les jeunes femmes, en âge de procréer :*

La contraception se prête parfaitement au cours des visites programmées à une information documentée pouvant même s'étendre aux autres substances foetotoxiques (tabac, cannabis)

- *Au cours d'une consultation préconceptionnelle :*

L'Académie de médecine réclame depuis plusieurs années l'instauration de cette visite prénatale supplémentaire. L'argument selon lequel 20% de grossesses surviennent sans avoir été programmées ne résiste pas aux bénéfices que procure une visite « préalable à la grossesse » par la mise en perspective de toutes situations pré ou périnatales, susceptibles de perturber le déroulement normal de la gestation. Elle peut parfaitement correspondre à la consultation d'arrêt de contraception en vue d'une future grossesse.

- *L'information destinée au grand public :*

Les campagnes de presse et d'information ont le devoir de privilégier, de façon répétée, l'aspect pédagogique en évitant à tout prix de stigmatiser, de diaboliser et encore moins de susciter un sentiment de culpabilité chez les femmes enceintes. Les manifestations de ce type existent dans le monde entier. Le 9 septembre est célébrée comme « La Journée Mondiale du SAF ». De nombreux pays, organismes de santé, l'OMS participent à cette campagne.

Qu'en est-il en France ? Seuls deux communiqués de presse (exemplaires) ont été diffusés, sans grand retentissement en provenance de deux ARS. La télévision et tous les médias en général sont pourtant les mieux placés, à l'initiative des tutelles et des organismes de santé, pour atteindre le grand public et promouvoir une diffusion de masse. Cette information peut également provenir de parents ou de proches qui ont eu à faire face, dans leur environnement immédiat, à ces troubles causés par l'exposition prénatale à l'alcool, et qui s'expriment par l'intermédiaire de livres à la fois personnels et pédagogiques comme « Maija, le petit volcan » (34) ou « La tête en désordre » (35)

La formation

Elle doit trouver sa place et s'imposer :

- *au cours des études médicales*

De même que l'addiction est enseignée dans plusieurs programmes de pathologie, l'alcoolisation fœtale devrait être programmée dans les cursus, consacrés à la nutrition et à la gynécologie obstétrique ;

- *chez les praticiens en exercice, généralistes et spécialistes, dans le cadre du développement professionnel continu (DPC)* Les tableaux cliniques du SAF incomplets, partiels ou purement comportementaux sont très peu connus, ce qui peut expliquer leur sous-estimation ;

- *dans l'enseignement des professions de santé concernées par :*

- la grossesse, la naissance, le nouveau-né et l'adolescence (et en particulier les sages-femmes)
- les troubles psychologiques ou comportementaux des enfants scolarisés et des adolescents

- *dans les programmes d'enseignement des professeurs des écoles et des professeurs des Sciences de la Vie.*

La prévention

Il n'y a pas de traitement curatif du SAF.

La prévention représente une donnée essentielle mais délicate car l'alcool reste en France un sujet tabou, particulièrement chez la femme enceinte. Elle est d'autant plus impérieuse que tout arrêt d'alcoolisation au cours de la grossesse réduit d'autant les conséquences fœtales, notamment neurotoxiques. Par ailleurs, la détection précoce chez le nouveau-né permet d'envisager une prise en charge spécifique pour lui-même, pour son environnement familial mais aussi en vue de futures grossesses.

Entrent dans le champ de la prévention :

- *la réactualisation et le renforcement des mesures administratives de 2006* (1), insuffisamment efficaces :
 - Le logo sur les bouteilles de boissons alcoolisées à totalement reconsidérer dans sa taille, son symbole, son positionnement, sa lisibilité)
 - Le message sanitaire rappelant les dangers de l'alcool pour l'enfant à naître
- *La visite pré-conceptionnelle*
- *L'auto questionnaire à généraliser* le plus tôt possible au cours de la grossesse
- *La consultation prénatale du 4^{ème} mois*, qui permet avec la sage-femme un bilan complet du vécu de la grossesse, une préparation aux échéances de l'accouchement et de la naissance. Cette période de la grossesse est idéale pour la mise en place de staffs de paroles et l'intervention d'addictologues.
- *La mise en application des biomarqueurs biologiques modernes* de l'alcoolisation déjà considérés comme une avancée majeure dans d'autres pays. Leur large utilisation témoignerait de la volonté des pouvoirs publics de lutter avec détermination contre un fléau qui atteint la fraction sensible, vulnérable et sans défense de la société : le fœtus

Les aspects éthiques et juridictionnels

1. *L'alcoolisation fœtale crée une situation singulière.* Elle concerne deux sujets inter actifs :

- a) *la mère*, censée être à l'origine du désordre sans pour autant toujours en connaître l'existence ou subir elle-même de conséquences perceptibles ;
- b) *le fœtus*, victime d'effets délétères, parfois sévères et importants, sans en être responsable.

Le risque de plainte contre la mère n'est pas hypothétique. Au Royaume Uni, un directeur d'établissement pour handicapés a assigné en justice la mère d'un enfant gravement atteint après avoir été convaincue de consommation d'alcool durant la grossesse. Des cas similaires ont été rapportés aux Etats Unis.

2. *Les incidents collatéraux ne peuvent être ignorés :*

- a) dans l'adoption, l'existence d'une alcoolisation en cours de grossesse doit être recherchée avec la plus grande vigilance et portée à la connaissance des futurs parents ;
- b) dans la GPA, la même incertitude peut planer avec la mère de substitution et justifier la même exigence.

3. *Que faire des éléments de détection ?*

L'auto-questionnaire est proposé après explications détaillées aux parturientes. Les échecs proviennent en majorité des femmes qui ne savent ni lire ni parler français, ce qui exige d'adapter les documents.

Les biomarqueurs peuvent faire débat, alors qu'ils apportent la certitude d'une consommation d'alcool, même ancienne.

Pour éviter l'obstacle éthique, l'alcoolisation fœtale doit donc être considérée, au même titre que le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique, comme une maladie chronique qui impose chez la mère une surveillance, des contrôles et des dosages biologiques afin de prévenir les désordres fœtaux. Les biomarqueurs trouvent alors légitimement leur place dans la surveillance de la grossesse et leur indication ne peut être considérée comme un non-respect de la vie privée, tout en répondant aux obligations d'une mesure contraignante : justification, proportionnalité, transparence.

RECOMMANDATIONS

Considérant :

- *l'extrême gravité des désordres provoqués chez l'enfant à naître par la consommation d'alcool au cours de la grossesse et se manifestant à la naissance, à l'âge scolaire, à l'adolescence voire à l'âge adulte ;*
- *l'inquiétante fréquence de consommations de boissons alcooliques pendant la grossesse malgré les recommandations de 2006 ;*
- *les avancées significatives de la recherche qui attestent de l'effet neurotoxique de l'alcool sur les structures sensibles du cerveau pendant les périodes embryonnaire et fœtale ;*
- *les possibilités de détection de l'alcoolisation maternelle et fœtale par des auto-questionnaires validés et des dosages de biomarqueurs spécifiques et fiables ;*
- *l'exposition prénatale à l'alcool comme une maladie chronique qui nécessite, au même titre que le diabète gestationnel et l'hypertension gravidique, une prise en charge préventive et curative.*

L'Académie nationale de médecine recommande de :

1. déclarer la lutte contre l'Alcoolisation Fœtale « Grande Cause Nationale »

2. à l'occasion de la nouvelle Loi Santé, modifier immédiatement l'arrêté du 02/octobre 2006 :

- *Agrandir et assurer une meilleure mise en valeur du logo*
- *Repositionner le message sanitaire.*

3. lancer un vaste plan d'information et de formation :

- *inscrire les « effets de l'alcool au cours de la grossesse » dans les programmes scolaires ;*
- *sensibiliser les femmes en âge de procréer au cours des consultations de contraception et de préparation à la naissance en agissant :*
 - *auprès des professionnels de santé impliqués dans la naissance : gynécologues, obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens pendant les études initiales et spécialisées ;*
 - *en direction du public, par des campagnes répétées d'information dans les médias, en particulier la télévision, sans stigmatiser ou culpabiliser ;*
 - *auprès des pouvoirs publics, en insistant sur l'importance des conséquences sociales et*

humaines comparées aux bénéfiques économiques de la vente d'alcool.

4. instaurer une politique de prévention pour la grossesse :

- *promouvoir la consultation pré-conceptionnelle :*

- à l'arrêt de la contraception pour les grossesses désirées ;
- à l'adolescence pour les 25% de grossesses imprévues.

- *accorder avec la sage-femme une place privilégiée à la consultation prénatale du 4^{ème} mois, afin de conseiller l'arrêt de l'alcool pour la suite de la grossesse, faire intervenir l'addictologue et assurer la parturiente d'un accompagnement approprié ;*

- *généraliser l'auto-questionnaire et utiliser les dosages de biomarqueurs par prélèvement capillaire chez la mère et prélèvement méconial chez le nouveau-né.*

5. développer un réseau sanitaire de prise en charge des enfants atteints de TCAF :

- *utiliser les différentes structures existantes (CAMSP, CMPP, CMP), très efficaces pour la prise en charge de l'enfant et de son environnement, mais en nombre insuffisant ;*

- *créer des Centres Ressources Régionaux pour la Prévention de l'Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale, d'abord expérimentaux puis généralisés, pour assurer aux familles un accompagnement psychologique éducatif et social et favoriser l'insertion sociale et scolaire des enfants.*

6. lancer une action nationale de recherche dédiée à l'« Alcoolisation Fœtale » en soutenant et coordonnant les sites de recherche existants et en orientant les programmes sur :

- les effets neurotoxiques de l'alcool aux différentes périodes de la grossesse
- l'incidence des consommations modérées ou excessives type Beuverie express
- la place des biomarqueurs

Ces recommandations ne peuvent être suivies d'effet sans une réelle prise de conscience collective et la ferme volonté de tout mettre en œuvre pour éradiquer un fléau aux conséquences désastreuses. L'Académie de médecine alerte ; c'est aux pouvoirs publics de lancer des actions d'envergure afin de protéger notre jeunesse et son avenir en faisant de l'alcoolisme foetal une « Grande Cause Nationale » avec un seul mot d'ordre : « tolérance zéro alcool pendant la grossesse ».

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES (par ordre d'audition)

D. LAMBLIN (Pédiatre à La Réunion, Président de SAF France), MJ .SAUREL CUBIZOLLES (Unité INSERM U1153 Paris, équipe EPOPE), D.SUBTIL (Gynécologue Obstétricien - Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille), D GERMANAUD (Neuro-radiologue- CHU Robert Debré, Paris), L.VALLEE (Neuro – pédiatre - CHRU Lille), V. MEZGER (Directeur de Recherche CNRS- HEGP, Paris), O.PIERREFICHE (Unité INSERM ERi24, Université Picardie Jules Verne - Amiens), M NAASSILA (Directeur de Recherche INSERM ERi24, Université Picardie Jules Verne- Amiens, Président de la Société Française d'Alcoologie, Membre de l'Académie de pharmacie), B.GONZALÉS (Directeur de Recherche INSERM, Unité ERi28 -

Université de Rouen), MF MAMZER (Présidente du Comité d’Ethique du CHU Necker, Paris).

PERSONNALITÉS CONSULTÉES (au nom de la Commission VI : Addictions)

G.DUBOIS (Président, JP.GOULLÉ Secrétaire, M.HAMON

RÉFÉRENCES

[1] Etude de la Fondation pour la recherche en alcoologie.

Communiqué de presse du 26 janvier 2016.

<http://www.fondationrecherchealcoologie.org/resultats-de-recherches>

[2] Arrêté du 2 octobre 2006 relatif aux modalités d’inscription du message à caractère sanitaire préconisant l’absence de consommation d’alcool par les femmes enceintes sur les unités de conditionnement des boissons alcoolisées. JORF n°229 du 30 octobre 2006 page 14626 Mission consolidée au 7 janvier 2016, texte n°1

[3] Costentin.J. Le vin parmi les boissons alcooliques, l’alcool parmi les drogues.

La lettre du Centre National de Prévention, d’Etudes et de Recherches sur en toxicologie

Lettre N°XXXIII, déc. 2014,1-3

[4] Nordmann. R

Consommation d’alcool, de tabac ou de cannabis au cours de la grossesse

Bull. Acad. Med, 2004, 188, 3, 519-521 (séance du 2 mars 2004)

[5] Saurel-Cubizolles MJ, et al,

Consommation d’alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010

L’alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, numéro thématique 16-17-18/2013

[6] Lemoine P, Harousseau M, Barteyru J, Menuet JC

Les enfants des parents alcooliques. Anomalies observées : à propos de 127 cas

Ouest Med, 1968; 6: 476-82

[7] Jones K, Smith DW, Streissguth AP,

Pattern of malformation of chronic alcoholic mothers Lancet 173; 1: 1267-1271

[8] Dehaene Ph

La grossesse et l’alcool. Presse universitaire de France, 1995, 127 p.

[9] Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Schartz D.

Alcohol consumption among pregnant women and outcome of pregnancy.

Rev.Epidémiol.Med.Soc.Santé Publique, 1976;Jan-feb;24:27-40.

[10] Kaminski M, Rumeau C, Schartz D.

Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy.

Alcohol.Clin.Exp.Res.1978.2(2)155-63

[11] Lemoine P, Lemoine H

Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l’âge adulte) et quelques considérations d’ordre prophylactique Annales de Pédiatrie (Paris), 1992 ; 39 ; 226-235

[12] Steinhausen HC

- Long term psychopathological and cognitive outcome of children with fetal alcohol syndrome
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychology, 1993, 32, 990-994
- [13] Famy C, Streissguth AP, Unis AS
Mental illness of adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects
Am. Journ. Of Psy, 1998, 155, 552-554
- [14] Delteil F
Parcours de soins des enfants présentant de troubles du langage et des apprentissages
Séance Académie Nationale de Médecine Mardi 30 juin 2015
- [15] Streissguth AP et al
Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults JAMA 1993; 265, 15 : 1961-1967
- [16] Enquête INPES et MILDELA réalisée par BVA du 25 au 27 juin 2015
« Perception du risque de la consommation d'alcool pendant la grossesse »
- [17] Silvestre De Ferron B
Alcool et mémoire : implication de la sous unité GluN2B et de KCC2 dans les perturbations de la plasticité synaptique bidirectionnelle dans l'hippocampe après exposition précoce à l'éthanol
Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne, Amiens le 22 septembre 2015
- [18] Clarren SK, Alvard EC, Suvri SM, Streissguth AP
Brain malformation related to prenatal exposure of ethanol J. Pediat., 1978, 92, 64-67
- [19] Riikonen R, Salonen I, Partanen K, and Verho S
Brain perfusion SPECT and MRI in fetal alcohol syndrome Rev. Med. Child Neuro. 1999, 41, 652-659
- [20] Ikonomidou C
Ethanol induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome
Science 2000, 287, 1056-1060
- [21] Naassila M and Daoust M
Effect of prenatal and postnatal exposure on the developmental profile of mRNAs encoding NMDA receptor subunits in rat hippocampus Neurochem. 2002, 80, 850-860
- [22] Richardson DP. And al
Impaired acquisition in the water maze and hippocampal long term potentiation after chronic prenatal ethanol exposure in the guinea pig Europ J. Neurosc. 2002, 16, 1593-1598
- [23] Oshiro WM and Al
Selective cognitive deficits in adult rats after prenatal exposure to inhaled ethanol
Neurotoxicol. Teratol, 2014, 45, 44-58
- [24] Jegou S, Gonzales B
Prenatal alcohol exposure affects vasculature development in the neonatal brain
Ann.Neurol. 2012, 72.6, 952-60
- [25] Vall D and al
Alcohol consumption during pregnancy and advise neurodevelopmental outcomes
J. Epidemiol. Communaty Health, oct. 2015, 61, 10, 927-9
- [26] Smith K, Naassila M and al

Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern *Addict. Biol.* 2015 dec 21, doi: 10.1111/adb.12332

[27] De Chazeron I, Lloran P.M, Ughetto S, Venditelli F, Boussiron D, Sapin V, Coudore F, Lemery D
Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France?

Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008, vol 32, 5, p 863-873

[28] Fline-Barthes MH, Vandendriessche D, Gaugue J, Urso L, Therby D, Subtil D

Dépistage des situations de vulnérabilité psychosociale et toxicologique pendant la grossesse : évaluation d'un auto questionnaire par comparaison aux données du dossier médical

Journal de Gynécologie Obstétrique et Reproduction, 2015, 44, 433-442

[29] Varescon IGJ, Wendland J,

Alcool et grossesse. Première utilisation du questionnaire T-ACE dans une population française

Alcool Addictol : 2007 ; 29 : 221-6

[30] Le Roux P, Le Luger B, Goullé JP, Chabrolle JP

Alcoolisme fœtal. Un marqueur biologique, la gamma glutamyl-transferase

La Presse Médicale, 1987, 444-45

[31] Consensus of the Society of Hair Testing (SOHT)

Consensus for the use of alcohol markers in hair for assessment of both abstinence and chronic excessive alcohol consumption Congrès de Bordeaux 13 juin 2014

[32] Hines SK....Huestis MA and al

Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide and ethyl sulfate of detecting maternal drinking during pregnancy *Clin. Chem.* 2015 mars, 61, 3, 523-32

[33] Crépin G, Dehaene Ph,

Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale Journée bi-académique médecine /pharmacie du 14/03/2014

[34] Faudou-Souvrise V

Maya, petit volcan 2015, 40 pages 20 illustrations, Edit. Attrape Lune

[35] Dartiguenave C., Toutain S *La tête en désordre* 2014, 24 pages Edit. L'Harmattan