

## SYNDROME

Claude-André Dessibourg

## Le syndrome d'alcoolisation fœtale: une cause importante de déficience intellectuelle

### Introduction

Bien que ce syndrome ait été décrit il y a une quarantaine d'années, une véritable prise de conscience au niveau de la santé publique date du début des années 2000. On observe toutefois un certain déni face à cette cause importante de déficience intellectuelle.

### Historique

Une certaine relation entre l'alcool et la gestation était connue depuis l'antiquité. Bien que l'on trouve dans la littérature des écrits antérieurs décrivant de manière générale le thème alcool (éthyle) et grossesse ou quelques descriptions isolées d'enfants malformés chez des mères alcooliques, c'est en 1973 que les Américains Jones et Smith écrivirent dans la prestigieuse revue *Lancet* la description désormais classique du fetal alcohol syndrome (FAS). Dès lors parurent plusieurs publications en Suisse (Ferrier, 1979) et dans les pays scandinaves (Larsson et al., 1985). Le Comité d'études du fœtus et du nouveau-né issu de la Société canadienne de pédiatrie publia en 1997, avec 17 sociétés co-signataires issues des milieux de médecine, de sciences infirmières, de sages-femmes, de généticiens, et d'associations allant de la lutte contre les toxicomanies jusqu'au soutien de femmes Inuits, une «déclaration conjointe sur la prévention du syndrome d'alcoolisme fœtal».

En 2002, se mit en place un Consortium de quatre états nord américains (Montana, Nord et Sud Dakota, Minnesota), dans

lesquels se trouvent 33 réserves d'Amérindiens. On y recense un taux de décès dû à l'alcool 14.4 fois plus haut que dans le reste de la population. Ces groupes universitaires furent tôt soutenus par l'officiel National Institute of Health aux USA. Des chercheurs finlandais, italiens et sud africains s'y sont rapidement associés, constituant ainsi le Consortium international contre le Syndrome d'Alcoolisation fœtale. Depuis, les publications se multiplient, tant en Espagne, en Chine, au Mexique qu'aux Etats-Unis.

### Incidence et prévalence

Avant d'en décrire les composantes, il est intéressant de prendre la mesure épidémiologique de ce problème.

Il faut tout d'abord mentionner deux notions distinctes sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement: le SAF (syndrome d'alcoolisme fœtal ou plutôt d'alcoolisation fœtale) et le SAF atypique (ou incomplet).

Selon Abel en 1995, l'incidence du SAF serait de 0.97 pour mille naissances vivantes et monterait jusqu'à 43‰ chez les bébés de grosses buveuses. En 1991, Serdula et al. ont calculé que la prévalence du SAF, dans un collectif de femmes connues pour alcoolisme, montait à 25‰, soit de dix fois la moyenne nationale. Le prudent Bureau de la Statistique du Québec estime en 1997 que, sur une population de 1 375 875 enfants âgés de 0 à 14 ans, entre 1376 et 4128 seraient atteints du SAF et entre 5503 et 16 510 du SAF atypique.

Si le SAF est encore listé comme une maladie rare dans l'O.R.D. (Office of Rare Diseases) ou sur Orphanet (site des maladies orphelines), il est, selon les populations concernées, un véritable problème de santé publique. Pour la seule année 1998, les coûts de ces syndromes auraient excédé quatre milliards de dollars aux Etats-Unis, en termes d'opérations pour anomalies organiques et de déficits intellectuels (Calhoun et al., 2006).

Plus inquiétante encore est la toute récente étude italienne de May et al., en 2006: la prévalence du SAF dans la province de Lazio près de Rome se situerait entre 3,7 et 7,4‰ enfants en âge d'école primaire. Si l'on applique les critères du SAF incomplet, ces chiffres monteraient à 35‰ d'entre eux (à savoir 3,5% de cette population générale infantine, ce qui semble a priori effarant). Même si l'on peut émettre quelques doutes quant à certaines méthodologies et statistiques, ces syndromes respectifs semblent donc être bien plus fréquents, dans notre monde occidental, que ce que l'on a estimé jusqu'ici.

### **Terminologie: SAF et SAF atypique**

A l'instar du pédiatre français Philippe Dehaene (1995), il nous paraît plus adéquat, d'un point de vue terminologique, d'employer pour le fœtus le mot alcoolisation qu'alcoolisme fœtal. L'expression la plus précise est d'ailleurs *embryo-fœtopathie due à l'alcool*. Le mot alcoolique, dans l'acceptation commune du terme, s'applique plutôt à la mère, mais il faut relever d'emblée qu'un syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) n'est de loin pas seulement le fait de personnes dépendantes: il peut, selon toute vraisemblance, survenir chez des femmes enceintes consommant des quantités d'alcool réputées banales dans nos sociétés.

On trouvera dans la littérature plusieurs acronymes pour décrire la palette de

atteintes (*continuum of effects*) résultant de l'exposition anténatale à l'alcool: ARBD (Alcohol-Related Birth Defects), EAF (Effets de l'Alcoolisation Fœtale), ARND (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorders) et ANRA (Anomalies Neuro-développementales Reliées à l'Alcool).

Astley et Clarren, dans leur *Diagnostic Guide for Fetal Alcoholic Syndrome and Related Conditions* (1999, puis 2002), ont suggéré de limiter la nomenclature aux termes FAS (SAF en français) et FASD (SAF atypique ou incomplet). Ce à quoi la communauté scientifique semble s'être associée, si nous en jugeons par la vaste majorité des publications récentes (cf: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)).

### **Critères de diagnostic**

Une des difficultés provient du fait qu'il n'existe pas de marqueur biochimique ou génétique pour objectiver de manière simple un SAF. Par ailleurs, ses manifestations cliniques sont très variables et dépendent des individus, de leur âge et du contexte psychosocial dans lequel ils évoluent. Certains signes cognitifs ou comportementaux n'apparaissent que pendant la petite enfance ou en début de scolarité. Astley et Clarren ont proposé un code diagnostic à quatre chiffres (1 à 4; p. ex. 1224 ou 1132) qui a été repris par la Société canadienne de pédiatrie en 2002.

### Le SAF

Les anomalies de croissance peuvent être:

- un retard pondéral;
- une microcéphalie;
- des malformations cérébrales incluant: une formation incomplète du corps calleux, une dysfonction des noyaux gris centraux et des lobes frontaux, des anomalies visuelles;

... sans parler d'autres malformations plus rares, telles que des malformations cardiaques, squelettiques, etc.

Les possibles anomalies faciales sont:

- des plis palpébraux courts (épicanthus);
- une lèvre supérieure mince;
- l'absence de sillon (philtrum) entre le nez et la bouche;
- des malformations dentaires;
- un maxillaire inférieur petit et en retrait (micro- et rétrognathie);
- une fissure de la lèvre et/ou du palais (fente labiale et palatine).

Concernant les fonctions cérébrales et la déficience intellectuelle:

- difficultés de coordination (retard à la marche);
- troubles de la compréhension verbale et de la parole;
- hypersensibilité sensorielle;
- troubles de l'apprentissage et de la mémoire;
- abaissement modéré du QI;
- altération du jugement;
- hyperactivité;
- faible compréhension des règles sociales (familiarité excessive);
- socialisation superficielle: aucune crainte des étrangers.

Le SAF montre parfois un tableau grave: l'étude espagnole de Romera Modamio et al., en 1997, a constaté rétrospectivement, chez 100 nouveaux-nés ayant un SAF avéré, que 54% d'entre eux étaient nés prématurément et que 24% avaient présenté des signes de sevrage alcoolique à la naissance; dans ce collectif, 42% des bébés avaient des malformations, dont 9% des vices cardiaques. De leur côté, Autti-Ramo et al. (2006) ont étudié 77 enfants et adolescents ayant

un SAF prouvé: 70% avaient un déficit de croissance et 45% d'entre eux étaient porteurs d'une microcéphalie.

#### Le SAF incomplet (ou atypique)

À l'autre bout de la courbe de Gauss, de nombreuses personnes ayant un SAF incomplet présentent des signes beaucoup plus légers.

Ainsi, affirmer que les syndromes d'alcoolisation fœtale sont une source de déficience intellectuelle aussi importante que la trisomie 21 nous semble un peu hardi. Certes, le nombre d'individus touchés est probablement plus grand dans le SAF que dans le syndrome de Down (un peu plus de 1‰); toutefois, la sévérité moyenne de la déficience est généralement plus légère pour les SAF, compte tenu qu'une vaste majorité d'entre eux sont incomplets.

Le syndrome d'alcoolisation fœtale incomplet (ou atypique) ne réunit donc, par définition, qu'une partie inhomogène des critères susmentionnés. Généralement, les stigmates physiques (neurologiques et crânio-faciaux) sont peu évidents, voire absents. Ils peuvent d'ailleurs s'atténuer avec l'âge. Les troubles neuropsychologiques, voire psychiatriques, sont parfois confondus avec le diagnostic différentiel (cf. plus bas). C'est bien là toute la difficulté d'un diagnostic positif. Toutefois, une constellation de ces «soft signs», associée à une notion de prise gestationnelle d'alcool, doivent faire évoquer un SAF atypique.

D'un point de vue chronologique, on pourra observer, selon la National Organisation of FAS, ([www.nofas.org](http://www.nofas.org)) les signes suivants:

- chez les bébés: un faible poids de naissance, une irritabilité, une hypersensibilité à la lumière et aux bruits ainsi que des troubles du sommeil;

- chez les petits enfants: une tendance à l'hyperactivité, une difficulté à percevoir les frontières de leurs actions et un très grand besoin de contact physique;
- chez les écoliers: des troubles de la concentration et un retard du développement pour ce qui concerne les compétences psychomotrices;
- chez les adolescents: des difficultés à gérer leurs pulsions, à distinguer un comportement public ou privé, ainsi que des attitudes antisociales;
- chez les adultes: des problèmes relationnels ainsi que des difficultés de gestion de leurs avoirs, des routines journalières, du travail, du stress, etc.

### **Diagnostic différentiel**

Aucun de ces signes n'est effectivement pathognomonique (typique par lui-même).

En effet, un trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel (THADA: syndrome fréquent puisqu'il atteindrait 1 enfant sur 20) pourrait être confondu (le fut-il dans l'étude italienne de Lazio?) avec un SAF atypique, bien que ce dernier montre précisément moins de problèmes de concentration. Le SAF, même incomplet, est toutefois bien davantage qu'un THADA: avec le syndrome d'alcoolisation fœtale, on est bien dans un domaine de la déficience. Streissguth et al. (1998) ont remarqué une diminution d'environ 7 points du QI chez des enfants de 6 ans atteints d'un SAF. Ladue et al. (1993) ont étudié un collectif d'adolescents et d'adultes atteints de SAF: chez 46% d'entre eux, le QI était inférieur à 69 (QI verbal moyen à 65 et QI performances à 79). Par contraste, les enfants hyperactifs peuvent avoir un QI normal, voire supérieur à la moyenne (Disney, Einstein).

On retrouve, dans le syndrome congénital du valproate (un antiépileptique), des signes dysmorphologiques faciaux sembla-

bles à ceux du SAF, mais d'autres antiépileptiques, dont la carbamazépine, ont également été incriminés (Kini et al., 2006).

L'alcool maternel est parfois mêlé à d'autres facteurs: tabagisme provoquant un retard de croissance chez l'enfant à naître (petit poids à la naissance), toxicomanies intriquées, déficits nutritionnels. Ce qui ne rend pas facile des analyses physiopathologiques ou épidémiologiques.

Une prématurité sans relation avec l'éthyle, par exemple due à une gémellité ou des facteurs utérins, est susceptible de donner des signes qui peuvent ressembler à un SAF complet.

Un syndrome de X fragile ayant une faible expression clinique peut en imposer également pour un SAF.

On ne confondra bien entendu pas les troubles intellectuels d'enfants souffrant d'un syndrome d'alcoolisation fœtale avec ceux qui sont secondaires à des carences affectives ou éducationnelles. Les problèmes se présentent, le cas échéant, de manière additionnelle. Le vécu d'enfants évoluant dans un milieu perturbé joue un rôle non négligeable. Il est par ailleurs probable qu'un certain nombre de mères de ces enfants souffrent elles-mêmes d'un SAF séquellaire.

### **Combien d'alcool?**

L'alcool traverse parfaitement la barrière placentaire et se trouve ainsi dans le sang du fœtus aux mêmes concentrations que celles mesurables chez sa mère. Or, le cerveau de l'enfant à naître est particulièrement sensible, compte tenu de ses structures et de ses synapses en plein développement. Cette exposition toxique est dommageable, non seulement pendant le premier trimestre, mais également pendant toute la grossesse.

On ne sait pas exactement quelles sont les doses d'alcool potentiellement signifi-

tives. Le phénomène a été décrit lors d'une consommation continue de plus de 2 verres (de vin ou son équivalent) par jour mais également, voire surtout, lors de prises compulsives. Jacobson et Jacobson (1999) ont en effet montré que le fait de boire plusieurs verres à la fois au lieu de les répartir sur plusieurs jours augmenterait le risque de SAF. Pourquoi seuls certains fœtus modérément exposés sont-ils affectés? D'après Jacobson et al. en 2006, un gène donnerait une protection partielle contre les effets de l'éthyle. Il s'agit d'un gène dont une minorité de fœtus serait privée, raison pour laquelle ils développent un SAF.

La quantification de l'alcool est essentiellement basée sur des questionnaires rétrospectifs, auxquels certaines patientes ont bien voulu collaborer. Cette évaluation est aléatoire, comme c'est souvent le cas si l'on se base sur l'anamnèse dans le domaine des toxicomanies. De leur côté, dans l'optique d'une quantification plus objective, Moore et al. ont développé en 2003 une analyse des acides gras du méconium (premières selles du nouveau-né). Ceux-ci pourraient être proportionnels à l'exposition alcoolique pendant les dernières semaines de grossesse.

Par contre, la détection des stigmates cliniques et biologiques d'un éthylisme chez l'adulte fait partie de la routine médicale.

Devant l'ensemble de ces données, quelle attitude convient-il d'adopter? La prise de position de la Société canadienne de pédiatrie (2002) nous paraît pleine de bon sens: «malgré le fait qu'il n'existe aucune information définitive concernant la quantité d'alcool qui puisse être consommé sans risque au cours de la grossesse, il est prudent de conseiller aux femmes qui sont enceintes et à celles qui pourraient le devenir, de s'abstenir de toute prise d'alcool».

## Recherches physiopathologiques

La capacité tératogène (qui fait des malformations) de l'alcool est actuellement un fait établi, mais ses mécanismes intimes ne sont pas encore totalement élucidés. Il semble, selon Xu, Liu et Li (2005), que les mitochondries (organelles responsables de la chaîne respiratoire cellulaire) soient inhibées et que l'on observe dans le fœtus une apoptose (gonflement puis mort cellulaire). Les systèmes de neurotransmission de la sérotonine ainsi que le transport de la dopamine (à l'instar du THADA) seraient touchés.

Des recherches par éthylisation de rats (femelles gestantes) ont montré des malformations faciales chez leur progéniture (Ismaïl & Janjua, 2001). On a également observé, dans ce modèle murin, des troubles de la dentition, dont on retrouve certaines caractéristiques chez l'enfant. Ce, peut-être par modification des récepteurs au facteur de croissance épidermique, lequel est responsable de la différenciation dentaire (Jimenez-Farfan et al., 2005).

## Prévention et prise en charge

Comme c'est souvent le cas pour des problèmes sociétaux, on peut se heurter, dans un premier temps, à l'incrédulité, voire au déni. D'aucuns pourront arguer que cela concerne surtout des populations isolées telles que des Indiens ou des Inuits, voire celles de grandes banlieues. D'autres souligneront les difficultés à délimiter ces syndromes et à définir le seuil toxique de l'éthyle chez les femmes enceintes.

L'on sait que l'alcool est un fléau social majeur. Il coûte globalement plus de cent milliards de dollars par année aux États-Unis et touche de larges couches sociales, y compris celle en âge de procréer. Il est vrai que des recherches supplémentaires à propos des mécanismes neurobiologiques de

ces syndromes et de leur épidémiologie sont nécessaires. Ceci ne dispense pas de prendre trois faisceaux de mesures :

- Face à cette source significative de handicap, il convient tout d'abord d'effectuer une prévention primaire par la sensibilisation de tous les milieux. Ce, par le levier des personnels médicaux et infirmiers, sages-femmes, éducateurs, pédagogues et services sociaux. On pense également à des campagnes grand public, à une information dans les écoles, et pourquoi pas, comme cela commence à être discuté dans certains pays, à des mises en garde sur les bouteilles contenant de l'alcool.
- La prévention secondaire s'adresse aux femmes éthyliques ou à des femmes enceintes qui consomment des quantités d'alcool réputées « normales » hors grossesse. Pour les services médicaux et sociaux, il s'agit d'effectuer un repérage de ces personnes à risque et de leur offrir des consultations spécialisées. Cela, en tenant bien évidemment compte de leur milieu socio-culturel. Cette stratégie d'intervention s'épaulera sur le fait qu'une future mère, informée avec tact et de manière circonstancielle, a souvent des capacités étonnantes d'alliance avec l'intervenant, afin de préserver la santé mentale et physique de son enfant à naître. Ce qui est d'ailleurs souvent notre expérience en ce qui concerne la prise de médicaments pendant la grossesse.
- Quant aux mesures thérapeutiques en cas de SAF ou de SAF incomplet, elles s'adressent une fois de plus, non seulement à l'enfant (intervention précoce, prise en charge chirurgicale ou dentaire éventuelle, suivi psychopédagogique, etc.), mais également à la mère (et à son conjoint : est-il également alcoolique ? a-t-il un emploi ?). Ce d'autant que cette situation peut, le cas échéant, se renouveler lors d'une grossesse ultérieure. C'est le

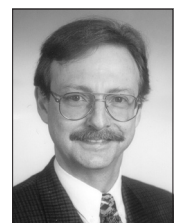
fait de centres multidisciplinaires traitant l'alcoolisme et les toxicomanies, mais également de consultations obstétricales et pédiatriques, d'éducateurs spécialisés, de psychopédagogues et d'assistantes sociales.

### En résumé

Le SAF et le SAF incomplet sont des problèmes sociétaux sérieux. De l'avis de nombreux experts, ils sont une cause sous-estimée du retard mental, notamment en Occident. Des malformations cérébrales et faciales ainsi que des déficits neuropsychologiques et des troubles du comportement dus à l'alcool sont maintenant chose avérée. Les statistiques, notamment pour des groupes à risques sont alarmantes et demandent des compléments épidémiologiques. Les limites de ces syndromes sont parfois difficiles à cerner, de même que le seuil de toxicité de cet alcool qui est souvent banalisé dans nos sociétés. L'attitude la plus prudente est celle de l'abstinence totale pendant toute la durée de la grossesse. Une information largement répandue, la prévention secondaire ainsi que le soutien aux familles affectées doivent être développés au gré des connaissances nouvelles.

Eviter les syndromes d'alcoolisation fœtale est, du moins en partie, affaire de motivation. Celle-ci se situe au point de cristallisation entre les milieux médicaux (omnipraticiens, obstétriciens, pédiatres, neurologues, infirmières de santé publique, etc.), psychopédagogiques, éducationnels et sociaux.

*Claude-André Dessibourg*  
neurologue FMH  
Professeur, Institut  
de Pédagogie Curative  
rue St-Pierre-Canisius 19-21  
1700 Fribourg  
cadessibourg@yahoo.fr



## Références bibliographiques

- Abel, E.L. (1995). An update of Incidence of SAF: SAF is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol*, 17, 437-43.
- Astley, S.J. & Clarren, S.K. (1999). *Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Syndrome and Related Conditions: The 4-Digit Diagnostic Code*. Seattle: University of Washington, FAS Diagnostic and Prevention Network. Internet: <http://depts.washington.edu/fasdpn> [consulté le 22 mai 2007]
- Autti-Ramo, I. et al. (2006). Fetal alcohol spectrum disorders in Finland: clinical delineation of 77 older children and adolescents. *Am J Med Genet A*, 140 (2), 137-43.
- Calhoun, F. et al. (2006). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the study of fetal alcohol spectrum disorders. The International Consortium. *Ann Ist Super Sanità*, 42 (1), 4-7.
- Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né. Société canadienne de pédiatrie. (1997). Prévention du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) et des effets de l'alcool sur le fœtus (EAF) au Canada. *Paediatrics & Child Health*, 2 (2), 146-49. Internet: <http://www.cps.ca/Francais/enonces/FN/cps96-01.htm> [consulté le 22 mai 2007]
- Comité de santé des Indiens et Inuits. Société canadienne de pédiatrie. (2002). Le syndrome d'alcoolisme fœtal. *Paediatrics & Child Health*, 7 (3), 181-96. Internet: <http://www.cps.ca/Francais/enonces/II/ii02-01.htm> [consulté le 22 mai 2007]
- Dehaene, P. (1995). *La grossesse et l'alcool*. Paris: PUF (Que sais-je?).
- Ferrier, P.E. (1979). Fetal alcohol syndrome. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 35 (1-3), 147-50.
- Ismail, M. & Janjua, M.Z. (2001). Craniofacial alterations in adult rats after acute prenatal alcohol exposure. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 13 (3), 7-10.
- Jacobson, J.L. & Jacobson, S.W. (1999). Drinking moderately and pregnancy. Effects on Child Development. *Alcohol Res Health*, 23 (1), 25-30.
- Jacobson, S.W. et al. (2006). Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *J Pediatr*, 148 (1), 30-37.
- Jimenez-Farfan, D. et al. (2005). EGF-R and erbB-2 in murine tooth development after ethanol exposure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73 (2), 65-67.
- Jones, K.L. & Smith, D.W. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early pregnancy. *Lancet*, 2, 999-1001.
- Kini, U. et al. (2006). Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 91 (2), 90-95.
- Ladue, R.A., Streissguth, A.P. & Randels, S.P. (1993). Clinical considerations pertaining to adolescents and adults with fetal alcohol syndrome. In T.B. Sondegger, *Perinatal Substance Abuse: Research Findings and Clinical Implications* (pp. 104-131). Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Larsson, G. et al. (1985). Prospective study of children exposed to variable amounts of alcohol in utero. *Arch. Dis. Child.*, 60 (4), 316-321.
- May, P.A. et al. (2006). Epidemiology of FASD in a province in Italy: Prevalence and Characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res*, 30 (9), 1562-75.
- Moore, C. et al. (2003). Prevalence of fatty acid esters in meconium specimens. *Clin Chem*, 49 (1), 133-36.
- Romera Modamio, G. et al. (1997). Alcoholic embryo-foetopathy. Neonatal case reports for the past twelve years. *An Esp Pediatr*, 47 (4), 405-9.
- Serdula, M. et al. (1991). Trends in alcohol consumption by pregnant woman. 1985 through 1988. *JAMA*, 265 (7), 876-79.
- Streissguth, A.P. et al. (1998). A fetal alcohol behaviour scale. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 325-33.
- Xu, Y., Liu, P. & Li, Y. (2005). Impaired development of mitochondria plays a role in the central nervous system defects of fetal alcohol syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73 (2), 83-91.