

ALCOOL, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

EMONTS P (1), CAPELLE X (2), GRANDFILS S (2), PETIT P (3), BÜCHELER V (4), RIGO V (5)

RÉSUMÉ : Les enquêtes périnatales réalisées au cours des dix dernières années rapportent que 3 % des femmes enceintes consomment de l'alcool. Les conséquences malformatives et neurologiques de l'exposition prénatale à l'alcool sont pourtant connues depuis plus de 50 ans et l'avancée des recherches a montré que les effets de l'alcool durant la grossesse et l'allaitement vont bien au-delà d'anomalies visibles à la naissance. Les conséquences neurologiques, du retard mineur aux troubles comportementaux sévères, illustrent toute la gravité de cette intoxication. Ils justifient une consigne stricte d'abstention de consommation d'alcool durant la grossesse et l'allaitement.

MOTS-CLÉS : Grossesse - Alcool - Assuétude - Préjudice foetal

ALCOHOL, PREGNANCY AND BREAST-FEEDING

SUMMARY : Perinatal studies over the last ten years report that 3 % of pregnant women have alcohol consumption. The malformative and neurological consequences of prenatal exposure to alcohol have been known for more than 50 years. Research has shown that the effects of alcohol during pregnancy and breast-feeding go far beyond visible abnormalities at birth. Neurological consequences, from minor psychomotor retardation to severe behavioural disorders, make all the severity of this intoxication and justify strict instructions to refrain from taking alcohol during pregnancy and breast-feeding.

KEYWORDS : Pregnancy - Alcohol - Addiction - Foetal damage

INTRODUCTION

La consommation d'alcool durant la grossesse et l'allaitement reste, hélas, relativement fréquente alors que les effets toxiques sont bien connus. Le but de cet article est de rappeler la physiopathologie de l'alcoolisation fœtale, de mentionner quelques données épidémiologiques, et de rapporter les conséquences, à la fois malformatives, neurologiques et comportementales chez l'enfant. Par ailleurs, la période d'allaitement ne doit pas être oubliée car elle n'est pas exempte de répercussions néfastes pour l'enfant en cas de consommation d'alcool chez la mère.

DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

L'alcoolisation fœtale, appelée également Exposition Prénatale à l'Alcool (EPA), est une intoxication du fœtus provoquée par une consommation d'alcool durant la grossesse. L'alcool ingéré par la future mère, quelle que soit sa quantité ou sa nature, est rapidement absorbé et distribué dans tout l'organisme maternel. Une fois métabolisé par le foie maternel, l'alcool traverse librement le placenta qui ne joue pas, pour cette substance toxique, son rôle de bar-

rière protectrice. La bonne diffusion placentaire et un taux d'élimination fœtale de l'alcool de seulement 3 à 4 % des capacités de métabolisation maternelle maintiennent une concentration intra-amniotique et une absorption fœtale continue, de telle sorte que l'alcoolémie restant chez le fœtus est dix fois plus importante que dans le sang maternel (1, 2).

L'alcool dans le sang fœtal va agir directement sur l'organisme en formation et entraîner des modifications cellulaires et membranaires irréversibles (3). Les mécanismes impliqués vont de la toxicité cellulaire directe de l'alcool à l'action inhibitrice sur certains neurotransmetteurs et modulateurs comme l'acide rétinoïque. Au niveau cérébral peuvent se retrouver des retards de myélinisation, des déficits de l'arborisation dendritique, des troubles graves de la migration neuronale (hétérotopies, anomalies de la giration), ainsi qu'une agénésie du corps calleux (2).

Les effets toxiques et tératogènes de l'alcool sur l'organisme fœtal sont aussi liés à une diminution de ses capacités anti-oxydatives. Ainsi, la production de radicaux oxydants perturbe le développement du système nerveux central (SNC) par leur affinité particulière pour les chaînes latérales des acides gras insaturés et par leur action vasomotrice sur le réseau placentaire, ce qui majore le risque de retard de croissance intra-utérin (4). Ces radicaux libres sont également responsables d'une perturbation de l'activité des interleukines (IL6 et IL13) impliquées dans le développement de la glie radiaire, indispensable à la migration neuronale constitutive du cortex (5).

De plus, des mécanismes épigénétiques (mécanismes de méthylation par lesquels l'expression des gènes est altérée sans modification de la séquence d'ADN) jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'EPA. L'exposition à

(1) Gynécologue-obstétricien, CHU Liège. Chargé de cours en Obstétrique, ULiège, Belgique.

(2) Gynécologue-obstétricien, CHU Liège, Belgique.

(3) Gynécologue-obstétricien, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(4) Diplômé en Master en Communication, ULiège, Belgique.

(5) Chef de Service Néonatalogie, CHU Liège. Chargé de cours en Néonatalogie, ULiège, Belgique.

l'alcool durant la vie embryonnaire perturbe les mécanismes de méthylation du génome indispensables à la programmation cellulaire qui gouverne un développement normal du fœtus (6). Ces altérations de l'expression génomique sont responsables des anomalies morphologiques et des perturbations du développement du SNC décrites dans l'EPA.

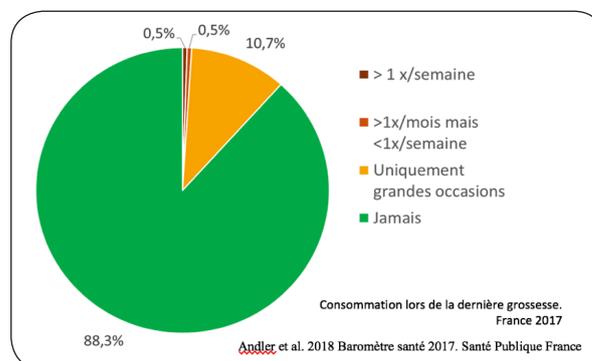
Par ailleurs, de nombreuses études animales ainsi que des données cliniques récentes ont montré l'effet de l'exposition alcoolique, non seulement sur l'épigénèse des cellules somatiques, mais également des cellules germinales. La transmission transgénérationnelle de pathologies en lien avec la consommation d'alcool a ainsi été démontrée via des mécanismes épigénétiques touchant les cellules spermatiques des mâles exposés en période préconceptionnelle (6). Ces modifications sont responsables de troubles comportementaux et du développement ainsi que d'anomalies neurobiologiques qui sont transmises à la descendance. Ainsi, ces données implémentent un modèle de transmission héréditaire de la problématique de santé liée à la consommation excessive d'alcool (7).

L'ampleur des lésions causées par l'EPA est extrêmement difficile à prévoir étant donné que toutes les futures mamans ne sont pas égales face à l'alcool. Un grand nombre de paramètres, autres que la seule quantité d'alcool ingérée, vont influencer sur les dégâts occasionnés. Parmi ceux-ci, la durée d'exposition à l'alcool, la fréquence de consommation, l'âge maternel, l'état de santé général de la future maman, la consommation concomitante de tabac ou autres drogues, le stade de développement du fœtus, la capacité métabolique de la future maman et son accoutumance préalable à l'alcool (8). Enfin, des cas de discordance phénotypique chez des jumeaux dizygotes témoignent d'un probable terrain génétique prédisposant.

EPIDÉMIOLOGIE

Bien que des effets tératogènes de l'alcool soient rapportés depuis l'antiquité, le problème d'alcoolisation fœtale a été décrit pour la première fois par un pédiatre français, Paul Lemoine, en 1968 (9). Il est le premier à associer la consommation d'alcool pendant la grossesse à un spectre commun de malformations en publiant une série de 127 cas. Cet article n'a, cependant, eu aucune résonance dans la communauté scientifique. C'est 5 ans plus tard que Jones et coll. soumettent, dans le *Lancet*, une série de 8 cas qui fera «découvrir» au monde le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) (10).

Figure 1. Consommation à risque d'alcool chez la femme enceinte



La prévalence de l'alcoolisme chez la femme enceinte est difficile à évaluer car il est le plus souvent caché au médecin. Les enquêtes périnatales évaluent à 3 % le nombre de femmes enceintes ayant une consommation à risque. En ce qui concerne l'incidence des enfants présentant des atteintes liées à l'alcool, elle est estimée à 1 à 5 naissance(s) pour 1.000 (Figure 1).

CONSÉQUENCES DE L'EPA

Le terme SAF laisse maintenant la place à celui de «Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale» (ETCAF) tant les conséquences sont variées. Comme le décrit le **Tableau 1**, elles se répartissent en différentes catégories : une dysmorphie crânio-faciale typique, un retard de croissance intra-utérin sans conservation du pôle céphalique, des malformations tératogènes et un retard mental, parfois associé à des troubles du comportement.

Les quantités d'alcool nécessaires pour induire un SAF sont également variables d'une femme à l'autre (capacité métabolique de la mère, âge gestationnel, rythme de consommation). Il est actuellement démontré que chez certaines gestantes, à partir de deux verres d'alcool quotidiens, l'effet tératogène et toxique est présent, avec des conséquences malformatives et comportementales (10).

Le diagnostic anténatal est difficile car le contexte d'éthylisme est souvent méconnu. Par ailleurs, l'échographie de dépistage est peu sensible pour déceler les anomalies anatomiques, notamment crânio-faciales. La dysmorphie faciale est parfois diagnostiquée dès les premiers jours de vie, à condition que l'examineur possède suffisamment d'expérience pour la repérer. En effet, cette dysmorphie très

Tableau I. Catégories de l'ETCAF

1. La dysmorphie crânio-faciale
Espace naso-labial allongé, philtrum convexe, lèvre supérieure fine.
Nez hypoplasique, ensellure accentuée.
Ptosis de la paupière supérieure, élévation permanente des sourcils.
Fentes oculaires étroites (hauteur et largeur), épicanthus, hypertélorisme.
Hypoplasie de la mâchoire inférieure, microrétrognathisme.
2. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU)
Harmonieux, mais touche principalement les os longs.
Périmètre crânien diminué, microcéphalie dans les formes graves.
3. Les malformations
Système nerveux : myéломéningocèles, agénésies du corps calleux, hétérotopies.
Système ostéo-articulaire : luxations congénitales de hanche, synostoses radio-cubitales (caractéristique).
Scolioses, déformation des doigts, atrophies musculaires.
Anomalies faciales : fentes labiales et/ou palatines, palais ogival, mal-positions dentaires.
Anomalies du tégument : angiomes tubéreux, hirsutisme.
Anomalies cardiaques : communications inter-ventriculaires et inter-auriculaires principalement.
Anomalies oculaires : microphthalmie, cataracte, microcornée, myopie, hypermétropie, strabismes, ptosis des paupières.
Anomalies de l'oreille : implantation basse, anomalies du pavillon, surdités de perception.
Système génito-urinaire : hypospadias, anomalies rénales.
4. Le retard mental et les troubles du comportement
Syndrome d'imprégnation néonatal puis syndrome de sevrage.
Hypotonie et troubles de la motricité (petite enfance).
Instabilité psychomotrice, troubles de l'attention, du sommeil (enfance).
Anomalies de la motricité fine, troubles du langage, de l'audition.
Diminution du quotient intellectuel : 7 points à 4 ans, doublement du nombre de quotient intellectuel < 80.
Retard mental sévère dans les formes les plus graves.

légère (philtrum long et convexe, lèvre supérieure fine, hypoplasie nasale, ensellure excessive de la racine du nez, ptosis des paupières, implantation basse des oreilles, rétrognathisme, hypertrichose) (Figure 2) peut passer totalement inaperçue, ce qui laisse à penser que bon nombre de cas ne sont pas identifiés.

Si un certain nombre de malformations morphologiques liées à l'EPA peuvent être dia-

gnostiquées à la naissance, il n'en va pas de même pour la plupart des anomalies neurologiques ou psychosociales, non présentes ni observables à la naissance. Souvent, des problèmes de comportement ou d'apprentissage ne sont décelés que lorsque l'enfant est en âge d'aller à l'école. Le Tableau II rassemble les altérations cliniques et psychosociales les plus fréquemment rencontrées, sans être pour autant exhaustif.

Comme le souligne la Commission de la Santé et des Services Sociaux du Québec (11), ces anomalies peuvent, par elles-mêmes, engendrer des conséquences à plus long terme, pas toujours mises en lien avec l'imprégnation alcoolique durant la grossesse : une délinquance juvénile, un chômage chronique, une exhibition sexuelle ou des agressions sexuelles, des crises de colère à répétition, des épisodes violents, du vol organisé, une promiscuité excessive, une dépendance à la drogue, de la prostitution, des épisodes dépressifs allant

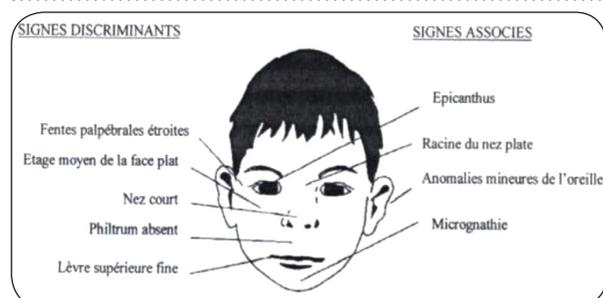
Figure 2. Signes de la dysmorphie faciale caractéristiques d'un enfant SAF

Tableau II. Signes et symptômes de l'EPA et de l'ETCAF (5)

1. Problèmes d'intelligence et d'apprentissage	
Retard mental (QI en-dessous de 70); toutefois, la plupart des enfants atteints de l'ETCAF ont un QI normal.	
Retard d'apprentissage, capacité d'attention réduite, hyperactivité ou problèmes de mémoire.	
Problèmes d'apprentissage, surtout de la lecture, la compréhension et les mathématiques abstraites.	
Des retards ou des manques de compétences en matière d'expression orale et de langage : par exemple, l'enfant peut avoir un problème pour comprendre ce qu'on lui dit, il peut interrompre, parler à tort et à travers, ou babiller sans contenu.	
Manque de capacité d'organisation, de planification et de raisonnement.	
Incapacité à gérer de l'argent, par exemple à économiser ou faire un budget.	
Incapacité à comprendre les liens de cause à effet, ...	
2. Problèmes d'intégration sensorielle	
Avoir une sensibilité au toucher; l'enfant peut ne pas supporter les étiquettes ou les coutures des vêtements.	
Semble avoir besoin de plus de contacts physiques que d'autres enfants; par exemple, l'enfant peut avoir besoin d'être serré fort et peut ne pas sembler ressentir de douleur.	
Détester les lumières vives ou les bruits.	
Percevoir des odeurs plus que les autres.	
Être dérangé par des choses insignifiantes, ...	
3. Atteintes neurocomportementales et sautes d'humeur	
Les patients sont irritables, nerveux ou sensibles aux sons et à la lumière.	
Les patients pleurent souvent.	
Les patients sont très calmes et peu réceptifs.	
Ils peuvent avoir des problèmes de comportement comme un trouble oppositionnel avec provocation et des comportements agressifs ou de défiance.	
Ils peuvent avoir des problèmes de santé mentale, comme de la dépression ou des psychoses, de drogue et d'alcool.	
Ils peuvent montrer des difficultés à contrôler leur colère ou ont des comportements violents.	
Ils ont des troubles du sommeil et de la conduite alimentaire.	
Ils ont des habitudes anormales (tics, etc.).	
Possibilité d'incontinence, ...	
4. Problèmes physiques	
Faible poids à la naissance (moins de 2,5kg).	Des problèmes osseux, articulaires ou musculaires.
Petite tête, déformations du visage et de la bouche.	Des problèmes d'audition.
Visage aplati.	Des otites à répétition.
Caractéristiques faciales types telles qu'une lèvre supérieure mince, une zone aplatie sous le nez et de petits yeux.	Des problèmes oculaires et de vision.
Un retard de croissance.	Des malformations génitales.
Une petite taille ou un petit poids.	Des malformations cardiaques.
Une petite taille à l'âge adulte.	Des problèmes rénaux.

jusqu'au suicide, une grossesse précoce, une itinérance, etc. (12-14). Ceci justifie un dépistage le plus large possible, et le cas échéant, un suivi pédiatrique adapté, avec une prise en charge précoce des troubles de développement chez l'enfant.

Sur le plan obstétrical, l'EPA augmente l'incidence de fausses couches, d'accouchements prématurés (15). Le «binge drinking», quant à lui, serait un facteur de risque de fausse couche tardive (après 22 semaines d'aménorrhée) (16).

LA CONSOMMATION D'ALCOOL PENDANT L'ALLAITEMENT

Bien que l'alcool se retrouve librement dans le lait maternel à des concentrations proches de celles du sang maternel, les effets sur l'enfant ont longtemps été considérés comme insignifiants, à l'exception de rares cas ou de très fortes consommations (17). Des études solides (18) ont toutefois remis en question cette position, démontrant les effets délétères d'une pré-

sence chronique d'alcool dans le lait maternel, même pour des concentrations faibles pendant l'allaitement. Des troubles psychomoteurs au long cours ont été ainsi démontrés, menant à la directive de ne pas allaiter dans les deux heures qui suivent une prise d'alcool (19).

CONCLUSION

L'alcool reste un problème majeur de santé publique. Il représente, chez la femme enceinte, la première cause évitable de malformations fœtales et la cause la plus fréquente de retard mental évitable.

Comme il est exceptionnel qu'une femme enceinte parle spontanément de sa consommation d'alcool, et que, malheureusement, la sensibilité des marqueurs biologiques ne dépasse pas 50 %, il est impératif que le médecin aborde le sujet et informe la patiente en consultation anténatale, voire, idéalement, en période pré-conceptionnelle.

Devant la gravité des lésions, leur impact sur le long terme et l'impossibilité de fixer de manière certaine un seuil de toxicité chez chaque gestante, le seul discours à tenir chez une future maman est «zéro alcool en anténatal et dans l'allaitement».

BIBLIOGRAPHIE

- Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T.— An update on fetal alcohol syndrome – pathogenesis, risks and treatment. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, **40**, 1594-1602.
- Heller M, Burd L.— Review of ethanol dispersion, distribution and elimination from the fetal compartment. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, **100**, 277-283.
- Council on Scientific Affairs, American Medical Association.— Fetal effects of maternal alcohol use. *JAMA*, 1983, **249**, 2517-2521.
- Tran MN, Wu AH, Hill DW.— Alcohol dehydrogenase and catalase content in perinatal infant and adult livers : potential influence on neonatal alcohol metabolism. *Toxicol Lett*, 2007, **169**, 245-252.
- Deverman BE, Patterson PH.— Cytokines and CNS development. *Neuron*, 2009, **64**, 61-78.
- Bekdash RA, Zhang C, Sarkar DK.— Gestational choline supplementation normalized fetal alcohol-induced alteration in histone modification, DNA methylation, and proopiomelanocortin (POMC) gene expression in B-endorphin-producing POMC neurons of the hypothalamus. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, **37**, 1133-1142.
- Chastain LG, Sarkar DK.— Alcohol effects on the epigenome in the germline : role in the inheritance of alcohol-related pathology. *Alcohol*, 2017, **60**, 53-66.
- Vandendriesche S, Ait-Menguelet S, Auguet P, et al.— *Alcool et grossesse, CNGOF 2012, mise à jour en Gynécologie-Obstétrique*. Vigot, Paris, 213-239.
- Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, et al.— Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Ouest Medical*, 1968, **8**, 476-482.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth P.— Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*, 1973, **1**, 1267-1271.
- Commission de la Santé et des Services Sociaux des Premières Nations du Québec et du Labrador (CSSSPNQL).— *Qu'est-ce que le syndrome d'alcoolisme fœtal ?*
- Lemoine P, Lemoine H.— Avenir des enfants de mères alcooliques. *Ann Pediat*, 1992, **39**, 226-235.
- Streissguth AP, Aase JM, Clarren SR, et al.— Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA*, 1991, **265**, 161-167.
- Atali Alati R, Al Mammun A, Williams GM, et al.— In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood : a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 1009-1016.
- Kline J, Shrout P, Stein Z, et al.— Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet*, 1980, **2**, 176-180.
- Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Grønbaek M, et al.— Binge drinking in pregnancy and risk of foetal death. *Obstet Gynecol*, 2008, **111**, 602-609.
- Briggs G, Freeman R, Summer J.— *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Seventh Edition, 2005, 606-608.
- Little R, Anderson K, Ervin C, et al.— Maternal alcohol use during breast-feeding and Infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 425-430.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs.— The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 2001, **108**, 776-789.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Emons, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.
Email : patrick.emonts@chuliege.be