

# Exposition prénatale à l'alcool : expression clinique à l'âge adulte

**Thierry Danel**

Praticien hospitalier, service d'addictologie, CHRU, Lille

**Laurent Karila**

Interne en psychiatrie, service de psychiatrie et d'addictologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

**La consommation d'alcool chez les femmes enceintes peut être responsable, pour l'enfant, de séquelles neuro-comportementales. À l'âge adulte, ces troubles doivent être identifiés et faire l'objet d'une prise en charge adaptée.**

Les effets dommageables sur la descendance de la consommation d'alcool durant la grossesse [1] sont soutenus dans la Bible et chez les Anciens, romains et grecs. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, en Angleterre, l'« épidémie du gin » conduit les médecins anglais à évoquer l'étiologie devant l'augmentation du nombre d'enfants présentant malformations et débilité. Pour autant, à la fin du XIX<sup>e</sup>, ce n'est pas tant l'effet tératogène de l'alcool qui va être retenu par la communauté médicale que l'hérédoolisme dans la même approche épistémologique que l'hérédodégénérescence et l'hérédosyphilis.

Rouquette en 1957 [2], Lemoine en 1968 [3] et Jones en 1973 [4] décrivent le tableau clinique concernant des enfants nés de femmes ayant consommé de grandes quantités d'alcool durant leur grossesse : l'effet tératogène de l'alcool est alors reconnu. La dysmorphie est l'élément clé du diagnostic. Les autres éléments du syndrome sont la microcéphalie, l'hypotrophie, les malformations d'organes (notamment cardiaque, osseuse, rénale). Ainsi le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), conséquence d'une alcoolisation importante durant la grossesse chez une femme alcoolo-dépendante, est reconnu et les enseignements des quarante dernières années vont confirmer largement l'effet tératogène de l'alcool.

À côté du SAF complet, de reconnaissance aisée et de pronostic prévisible, sont décrits des tableaux cliniques plus contrastés où peuvent manquer les signes caractéristiques de la description clinique

princeps, et notamment la dysmorphie. Dans ces cas, on suppose des facteurs d'exposition différents en termes de quantité d'alcool et de fréquence d'exposition, de comorbidités associées, de facteurs de vulnérabilité individuelle. La littérature a consacré le terme de *Fetal alcohol effect* (FAS), effets de l'alcool sur le fœtus, pour rendre compte des troubles observés. Les dommages peuvent être des malformations d'organes et des troubles neuro-développementaux. Ces derniers font toute la gravité de l'exposition du fœtus à l'alcool puisqu'ils vont hypothéquer gravement le devenir des personnes leur vie durant, et ce sans que la véritable étiologie en soit parfois connue. À l'âge adulte, et si le diagnostic n'a pas été évoqué antérieurement, des tableaux cliniques déroutants conduisent bien souvent à des diagnostics hasardeux. Ces troubles sont une diminution du quotient intellectuel, des troubles de l'apprentissage touchant la pensée conceptuelle, des troubles des fonctions exécutives (altérations des fonctions frontales) et des troubles psycho-comportementaux. On peut envisager avec Connor *et al* [5] la séquence suivante : des dommages du système nerveux central (action tératogène de l'alcool) sont responsables de handicaps primaires : diminution du quotient intellectuel (QI), troubles spécifiques de l'apprentissage et des fonctions exécutives. Ceux-ci sont à l'origine de handicaps secondaires : impulsivité, instabilité, troubles de l'attention, difficultés à se conformer aux règles, comportement antisocial, utilisation dommageable de

substances psycho-actives. Ces troubles sont généralement mis au compte des conditions psychoaffectives et éducatives ayant présidé au développement (ces enfants vivent dans des milieux familiaux perturbés, et font parfois l'objet de placements successifs) et l'origine neuropsychologique est sous-estimée dans la genèse des troubles présentés.

Négliger l'existence de troubles des fonctions exécutives conduira à des stratégies de prise en charge inadaptées.

La connaissance des séquelles de l'exposition prénatale à l'alcool (EPA) n'a longtemps intéressé que les seuls pédiatres, et obstétriciens, probablement parce que ses effets ont été primitivement décrits chez le nouveau-né. Les séquelles d'une EPA restent encore aujourd'hui largement inconnues de la médecine d'adulte, et notamment de la neurologie et de la psychiatrie qui sont pourtant confrontées au quotidien à des troubles neuropsychologiques et psycho-comportementaux en relation directe avec des séquelles d'EPA sur le système nerveux central.

L'accent mis sur le versant malformatif et dysmorphique, qui concerne les alcoolisations massives du premier trimestre, a contribué à l'impression de tout ou rien dans l'apparition des séquelles d'EPA. L'enfant est ou n'a pas été atteint parce que l'on nomme improprement syndrome d'alcoolisme ou d'alcoolisation fœtale, comme on le conçoit pour la trisomie ou la phénylcétonurie. Cette façon d'envisager les choses est en la matière inexacte. En effet, les conséquences d'une exposition prénatale à un toxique quel qu'il soit dépendent de plusieurs facteurs et notamment du moment et du niveau d'exposition, ainsi que des facteurs de vulnérabilité individuels et de cofacteurs de morbidité. Si les potentialités malformatives de l'alcool s'expriment principalement au premier trimestre, les dommages sur le système nerveux central sont possibles durant toute la durée du développement de celui-ci : organogénèse, neuronogénèse, migration neuronale et synaptogénèse. Qu'il y ait ou non malformations ou dysmorphie résultant d'une exposition importante lors du premier trimestre, visibles à la naissance, des altérations du système nerveux central sont possibles dès lors qu'il y a eu exposition à l'alcool et ce, à quelque moment que ce soit de la grossesse.

L'expression clinique de cette exposition

du système nerveux peut être familière aux cliniciens quand elle s'exprime en termes d'altération du quotient intellectuel et de trouble des apprentissages. Elle peut être déroutante lorsqu'elle touche les fonctions exécutives et s'exprimer par des troubles mentaux atypiques et des troubles de l'adaptation sociale.

### Les premières descriptions du devenir des EPA à l'âge adulte

Les études prospectives de cohortes ont débuté à partir du moment où les séquelles d'exposition ont été connues chez le nouveau-né, c'est-à-dire les années soixante-dix. Il faut donc attendre les années quatre-vingt-dix pour prendre la mesure de l'ampleur des dommages induits par une EPA sur le devenir des personnes à l'âge adulte. Une mise au point de l'Institut of Medicine [6] disait en 1996 que « mises à part les études de Streissguth [7] et Lemoine [8] [...] il n'y a pas d'études systématiques d'adultes porteurs de SAF. 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 ».

Ainsi Streissguth et al. [7] décrivent qu'« après la puberté, le visage des patients présentant un syndrome d'alcoolisme fœtal n'est plus très remarquable. 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 fréquents. 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 problème à l'âge adulte dans lequel les troubles du comportement représentent le plus grand défi dans la prise en charge ».

Le pédiatre français Paul Lemoine, après avoir été le premier à décrire les séquelles

d'une exposition prénatale à l'alcool sur le nouveau-né [3], allait être le premier à insister sur le pronostic catastrophique du devenir à l'adolescence et à l'âge adulte [8]. Les auteurs décrivent ainsi l'évolution des quatre éléments du syndrome : « 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 s'atténue [...] par contre la microcéphalie persiste ou s'aggrave. En ce qui concerne 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. » Par contre Lemoine et al. soulignent que « les troubles psychiques restent, chez l'adulte, l'élément le plus grave : retard intellectuel et troubles caractériels persistent » notant que « 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'immaturation, grande instabilité : agités et dynamiques, leur hyperactivité trompe au premier abord, masquant le manque d'assurance et d'initiative, le besoin d'aide et de protection [...] Ces troubles du comportement existent, à peine atténués, dans les SAF légers ».

Les descriptions de Streissguth et de Lemoine et al. suggèrent que les troubles de l'adaptation sociale sont les séquelles les plus visibles, les plus handicapantes et les plus invalidantes d'une EPA. Ils seraient alors l'expression de troubles neuropsychologiques secondaires aux lésions irréversibles que l'alcool entraîne sur le développement cérébral.

### Repérage des troubles chez l'adulte alcool-dépendant ayant été exposé in utero à l'alcool

Kelly et al. [9] ont rapporté la présence de troubles mentaux, avec des répercussions sociales, chez plus de 90 % de sujets ayant subi une EPA. Steinhausen et al. [10] ont fait la même observation et soulignent que la prévalence des troubles mentaux observés augmentent avec l'âge. Pour Famy et al. [11], chez 78 patients ayant eu une EPA, 92 % répondent à un diagnostic sur l'axe 1 du DSM et notamment le diagnostic de trouble de l'humeur chez 44 % et de trouble bipolaire chez 20 % d'entre eux.

Burd et al. [12] ont documenté les troubles psychiatriques chez des sujets ayant subi une EPA, en comparant ceux présentant le syndrome complet, ceux présentant un syndrome incomplet et enfin une population n'ayant pas été exposée. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ayant été exposés à l'alcool : le risque de présenter plus d'un trouble mental est augmenté de 80 % pour le syndrome complet et de 63 % pour les syndromes incomplets. En ce qui concerne le risque de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, il est présent chez 70 % des exposés, alors qu'il est inférieur à 5 % en population générale.

Notre équipe a documenté le parcours alcoologique et psychopathologique de 25

alcoolodépendants ayant eu une exposition prénatale à l'alcool [13]. Chez la plupart, la consommation régulière d'alcool a débuté avant l'âge de 20 ans et la consommation est importante puisqu'elle est supérieure à 300 g/j. De manière remarquable, 21 sujets sur 25 ont présenté des ivresses excitomotrices et 20 sur les 25 ont eu des problèmes avec la justice. Des antécédents de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité sont notés chez 17 d'entre eux. En ce qui concerne la psychopathologie recherchée avec le MINI, on met en évidence des troubles de l'axe 1 du DSM chez 17 sur les 25, notamment des troubles de l'humeur et des troubles anxieux. Le risque suicidaire est majeur pour 18 patients.

## Évaluation des troubles des fonctions exécutives

Les relations entre les troubles des fonctions exécutives et l'alcoolisation sont complexes. D'une part, on observe, dans la population tout-venant de personnes présentant des troubles liés à l'alcool, des troubles des fonctions exécutives. Ce dysfonctionnement a été rapporté à la neurotoxicité de l'alcoolisation, notamment au niveau des régions frontales [14]. Mais on sait également que le dysfonctionnement frontal peut être constitutionnel chez l'alcoolodépendant. Ainsi, déterminer ce qui est attribuable à la neurotoxicité de l'alcool, d'une part, et aux facteurs constitutionnels de vulnérabilité, d'autre part, pour expliquer l'existence de troubles

# alcoologie et addictologie

**2004 ; 26 (4) : 285-376**

## Éditorial

- La réduction des risques : de l'héroïne aux drogues licites, Sylvain Dally

## Mémoires

- Comment l'ingestion d'alcool modifie les stratégies de conservation de l'équilibre, Patrice Rougier, Sabine Mangold
- Étude des fonctions exécutives de 15 alcoolodépendants. Prérequis à la psychothérapie, Emmanuel Augeraud, Christian Puertolas, Stéphane Debeugny, Isabelle Haritchabalet
- Jeu pathologique et estime

de soi. Étude sur une population à risque, Lucia Romo, Marie-Laure Cardon, Élodie Cerbeland, Caroline Aubry, Michel Lejoyeux, Jean Adès

- Questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac (Q-MAT). Construction et validation, Henri-Jean Aubin, Gilbert Lagrue, Patrick Légeron, Guy Azoulaï, Stéphanie Péliissolo, Roland Humbert, Dominique Renon
- Surveillance du bon usage de Zyban® LP. Enquête sur 1 696 questionnaires, Bernard Daury, Henri-Jean Aubin, François Lebargy, Florence Venant, Laurence Saya
- Stratégies de sevrage utilisées par les fumeurs de

cannabis non demandeurs d'un traitement, Susan J. Boyd, Donald P. Tashkin, Marilyn A. Huestis, Stephan J. Heishman, John C. Dermand, Michael S. Simmons, David A. Gorelick

- La qualité de vie subjective chez les usagers de drogues. L'expérience des Alpes-Maritimes, Bernard Prouvost-Keller, Moïse Sarfati, Michel Dugourd, Alice Dazard

## Pratique clinique

- Alcoolisme et mesures de protection judiciaire, François Vabret, Élodie Fragot, Laurent-Éric Tiengou, Tiphaine Houet

## Société

- Contribution de l'Anpaa au Livre blanc de la viticulture française, Alain Rigaud

## Libre propos de...

- Henri Gomez, *Peut-on intervenir de façon précoce et efficace en alcoologie ?*

## Vie de la SFA

- L'efficacité des traitements en alcoologie, 14 et 15 octobre 2004, Paris
- Groupes. Nouveaux membres. Adhésion. Prochaines réunions.

## Informations

- Recherche. Actualités. Livres. Agenda.
- Index 2004

## Alcoologie et addictologie 2004 ; 26 (4S) décembre 2004, supplément

Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution

des fonctions exécutives chez l'alcoolique peut être délicat.

Une complexification supplémentaire apparaît lorsque l'on prend en compte l'éventualité d'une EPA. En effet, cette exposition prénatale peut conduire tant à l'apparition de troubles liés à l'alcool [11] que de troubles des fonctions exécutives [15]. Dès lors, il est possible que des anomalies des fonctions exécutives rencontrées chez l'alcoolique soient attribuables, pour certains d'entre eux, à une EPA.

Eu égard à la possible implication de troubles de fonctions exécutives dans la genèse des troubles mentaux et sociaux présentés par les personnes ayant subi une EPA, notre équipe a comparé les perfor-

mances des fonctions exécutives de deux populations d'alcoolodépendants : l'une ayant eu une EPA, l'autre non [16].

Les fonctions exécutives constituent l'ensemble des fonctions de contrôle de la cognition et du comportement. Elles sont mises en jeu dans les activités de la vie quotidienne et de leur intégrité dépend l'autonomie de l'individu. Les fonctions exécutives, ce sont la stratégie et la planification des actions, l'inhibition et la flexibilité mentale, la possibilité d'adaptation des stratégies en fonction de l'expérience. Leur altération conduit à des troubles mentaux et des troubles de l'adaptation sociale extrêmement pénalisants pour l'individu.

Les fonctions exécutives dans nos deux populations ont été évaluées en testant les

capacités attentionnelles avec une épreuve de barrage, la capacité d'inhibition par le test des couleurs de Stroop, la flexibilité cognitive et la programmation avec le *Trail-Making Test A et B*. L'exploration des fonctions exécutives montre que la population des alcoolodépendants ayant subi une EPA a davantage de troubles mentaux, d'antécédents de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, d'ivresse excitomotrice que celle des alcoolodépendants sans EPA. De plus, les patients avec EPA ont des performances des fonctions exécutives très significativement altérées en comparaison de ceux sans EPA. L'exposition *in utero* semble ainsi déterminante.

### Conclusion et perspectives

Il est très probable que près de 1 % de la population générale présente des séquelles plus ou moins marquées d'une exposition prénatale à l'alcool.

Il est également très probable que les troubles présentés par ces cérébrlésés soient reliés de manière univoque et erronée à des étiologies psychodynamique, psychosociale ou systémique.

Il convient donc de documenter systématiquement les antécédents d'exposition prénatale à l'alcool chez les personnes présentant des troubles mentaux et des troubles de l'adaptation sociale.

De plus, il convient de documenter les fonctions exécutives chez toutes personnes ayant été exposées à l'alcool *in utero* afin d'adapter au mieux les stratégies de prise en charge, notamment de promouvoir et valoriser les accompagnements tutélaires et d'élaborer des stratégies thérapeutiques s'inspirant de celles utilisées pour les cérébrlésés. ■

### références

1. Dehaene P. *La grosseur et l'alcool*. PUF, 1995, coll. « Que sais-je ? »
2. Rouquette J. *Influence de la toxicomanie alcoolique parentale sur le développement physique et psychologique des jeunes enfants*. Thèse de médecine. 1957.
3. Lemoine P, Harrouseau H., Borteyru J. et Muenet J.-C., Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées. *Ouest Médical* 1968, 25, 477
4. Jones K. L., Smith W., Ulleland C.-N., Streissguth A.-P. « Pattern of malformations in offspring of chronic alcoholic women ». *Lancet*, 1973, 1267-1271
5. Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. « Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function ». *Dev Neuropsychol*. 2000 ; 18 : 331-54.
6. Institute of Medicine. Washington. « Fetal alcohol syndrome ». Washington. 1992.
7. Streissguth A.-P., Aase J.-M., Clarren S.-K., Randels S.-P., LaDue R.-A., Smith D.-F. « Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults ». *JAMA*. 1991 ; 265 : 1961-7
8. Lemoine P, Lemoine H. « Avenir des enfants de mères alcooliques (étude de 105 cas retrouvés à l'âge adulte) et quelques constatations d'ordre prophylactique ». *Annales de pédiatrie*. 1992 ; 39 : 226-235
9. Kelly S.-J., Day N., Streissguth A.-P. « Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species ». *Neurotoxicol Teratol*. 2000 ; 22 : 143-9.
10. Steinhausen H.-C, Spohr H.-L. « Long-term outcome of children with fetal alcohol syndrome : psychopathology, behavior, and intelligence ». *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 ; 22 : 334-8
11. Famy C, Streissguth A.-P., Unis A.-S. « Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects ». *Am J Psychiatry*. 1998 ; 155 : 552-4.
12. Burd L, Klug M.-G., Martsolf J.-T., Kerbeshian J. « Fetal alcohol syndrome : neuropsychiatric phenomics ». *Neurotoxicol Teratol*. 2003 ; 25 : 697-705
13. Fouilhoux N. *Évaluation des caractéristiques psychopathologiques de sujets alcoolodépendants ayant été exposé à l'alcool in utero*. Mémoire pour le DES de psychiatrie. 2001
14. George M.-R., Potts G., Kothman D., Martin L., Mukundan C.-R. « Frontal deficits in alcoholism : an ERP study ». *Brain Cogn*. 2004 ; 54 : 245-7.
15. Mattson S.-N., Schoenfeld A.-M., Riley E.-P. « Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior ». *Alcohol Res Health*. 2001 ; 25 : 185-91.
16. Danel T., Karila L., Mezerette C., Reyat F. « Mental disorders and executive functions in alcohol-dependent patients who have been exposed to alcohol in utero. Results of a case control study ». Soumis à publication.