

Université de LIMOGES

Faculté de pharmacie



Année 2004

Thèse n° 330/17



# L'alcoolisme chez la femme enceinte

**Thèse**  
pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

*présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2004  
par*

**Fabienne GENICHON**  
Née le 17 juin 1980 à La Châtre (Indre)

## Examineurs de la thèse

**Monsieur le Professeur BUXERAUD.....Président**  
**Monsieur le Professeur MERLE.....Directeur de thèse**  
**Monsieur COMBY, maître de conférence.....Juge**  
**Madame GOUNEAU, pharmacien.....Juge**

# REMERCIEMENTS

A **Mr le Professeur BUXERAUD**, Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement de chimie thérapeutique qui m'a permis d'apprécier cette matière et pour votre sympathie.

A **Mr le Professeur MERLE**, chef de service de Pharmacovigilance du CHU de Limoges, qui me fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vous êtes à l'origine de ce travail. Pour votre présence, votre aide et votre disponibilité, je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements.

A **Mr COMBY**, maître de conférence en Chimie Thérapeutique, qui me fait l'honneur de juger cette thèse.

Je vous présente ma profonde reconnaissance pour l'ensemble de votre enseignement au cours de mes études de pharmacie.

A **Madame GOUNEAU**, docteur en pharmacie, à Aigurande, qui a accepté avec spontanéité de faire partie des membres de ce jury.

Pour votre patience et votre soutien, je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements, soyez assuré de ma sincère gratitude et de ma profonde amitié.

**A Yannis,**

Merci de ton soutien, de ta grande patience et des encouragements dont tu m'as entouré depuis le début de ces études.

Je te témoigne ici tout mon amour.

**A mon père,**

Trouve dans cette thèse la récompense de ta patience, de ta compréhension et des encouragements dont tu m'a fait profiter.

Je te remercie de ton soutien ainsi que de ton aide tout au long de mes études.

**A ma mère,**

Je te dédie tout particulièrement ce travail, en espérant que tu aurais été fière de moi.

**A mon frère,**

Je te remercie pour m'avoir encouragé tout au long de mes études.

Tu as toujours été là pour moi, dans les meilleurs moments comme dans les pires.

Je te témoigne ici toute mon affection.

**A Muriel et Florian,**

**A mes beaux parents,**

**A ma famille et mes amis,**

**A tous, je dédie ce travail.**

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

**ASSESEURS**

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS**

**BENEYTOU** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOSGIRAUD** Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

## ASSISTANT

<b>FAURE</b> Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

## PROFESSEUR CERTIFIE

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## ATER

<b>BELLET</b> Virginie
<b>DUCHIRON</b> Cécile

# SOMMAIRE

## *L'alcoolisme chez la femme enceinte*

### *Introduction*

### *Chapitre I : Généralités sur l'alcoolisme*

#### **I- L'éthanol**

##### 1- Généralités

##### 2- Pharmacocinétique

a- Absorption

b- Distribution

c- Elimination

#### **II- L'alcoolisme**

##### 1- Définitions

##### 2- L'alcoolodépendance

a- Délai d'apparition et mécanismes

b- Aspects cliniques

3- Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance : système de récompense

a- Dopamine

b- Sérotonine

c- GABA

d- Glutamate

e- Modifications des récepteurs : théorie membranaire

#### 4- Classification de Fouquet

- a- Alcooloses ou « Alcoolisme névrotique »
- b- Alcoolites
- c- Somalcooloses

#### 5- Conséquences sur le métabolisme des principaux nutriments

- a- Alcoolisme et métabolisme des glucides
- b- Alcoolisme et métabolisme des lipides
- c- Alcoolisme et minéraux, éléments traces
- d- Alcoolisme et vitamines

### **III- L'alcoolisme féminin**

1- Différences apparentes avec l'alcoolisme masculin

2- Caractéristiques physiologiques

3- Facteurs de risque

## ***Chapitre II : Alcool et grossesse***

### **I- Action tératogène de l'alcool**

1- Devenir de l'alcool chez la femme enceinte

2- Mécanismes possibles de l'action tératogène de l'alcool

- a- Alcool et placenta
- b- Hypoxie fœtale
- c- Prolifération et différenciation cellulaire
- d- Réaction auto-immune
- e- Inhibition cellulaire post-natale

### 3- Influence de la période d'alcoolisation

- a- Alcoolisation avant la grossesse
- b- Alcoolisation au cours de la grossesse
- c- Alcoolisation au cours de l'allaitement

## **II- Alcoolisation maternelle**

### 1-Epidémiologie

### 2-Diagnostic de l'alcoolisation maternelle

- a- Examen clinique
- b- Questionnaire d'auto dépistage
- c- Examens biologiques

### 3-Profil-type

## **III- Conséquences de l'alcoolisation maternelle**

### 1-Notion de dose seuil et relation dose/effet

- a- Dose seuil
- b- Relation dose/effet

### 2- Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur la grossesse

### 3- Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur le produit de conception : le syndrome d'alcoolisme fœtale

- a- Définition du SAF
- b- Description du SAF
- c- Facteurs de risque
- d- Classification des SAF

## ***Chapitre III : Prévention et prise en charge***

### **I- Prévention**

1. Prévention primaire : l'information
2. Prévention secondaire : le dépistage précoce des femmes enceintes alcooliques
3. Prévention tertiaire : le diagnostic précoce du SAF

### **II- La prise en charge**

1. Notion de sevrage
2. Description du delirium tremens
3. Objectif d'un sevrage thérapeutique
4. Modalités du sevrage chez les femmes enceintes
5. Le maintien de l'abstinence et les modalités d'accompagnement de la femme enceinte après le sevrage

### **III- Traitement médicamenteux**

1. Modifications physiologiques de la femme enceinte
2. Prévention du syndrome de sevrage : les benzodiazépines
3. Maintien de l'abstinence de la femme enceinte après le sevrage
4. Thérapie nutritionnelle

### **IV- Un problème de santé publique**

## ***Conclusion***

# INTRODUCTION

La consommation d'alcool est soupçonnée d'être néfaste pour la grossesse depuis des temps anciens. Un regain d'intérêt pour ce risque est apparu vers la fin des années 60 à la suite de la publication en France des premières données mentionnant l'association entre certaines anomalies congénitales et la consommation d'alcool. En 1973, l'équipe de Jones et Smith consacrait à ces malformations le nom désormais spécifique de «Syndrome d'alcoolisme fœtal ».

D'après l'étude INSERM 2001 « Alcool : effets sur la santé », le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) a une incidence de 0,5 à 3 pour 1000 naissances avec des taux plus élevés dans certaines populations. Le phénomène touche chaque année près de 7000 nouveau-nés, dont 3000 très sévèrement, en particulier sur l'île de la Réunion, en Bretagne et dans le Nord-Pas-de-Calais. Il se caractérise par de lourdes séquelles neuro-comportementales.

Dans un avis du 2 mars 2004, l'Académie de médecine estime que « la consommation d'alcool pendant la grossesse représente la cause majeure de retard mental d'origine non génétique ainsi que d'inadaptation sociale de l'enfant ».

Le but de ce travail est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant :

- l'alcoolisme ;
- la toxicité de l'éthanol sur le fœtus : mécanisme d'action, syndrome d'alcoolisme fœtal, ... ;
- la prévention de ce problème de santé publique et la prise en charge de la femme enceinte alcoolodépendante.

# **Chapitre I**

## **Généralités**

**sur**

## **l'alcoolisme**

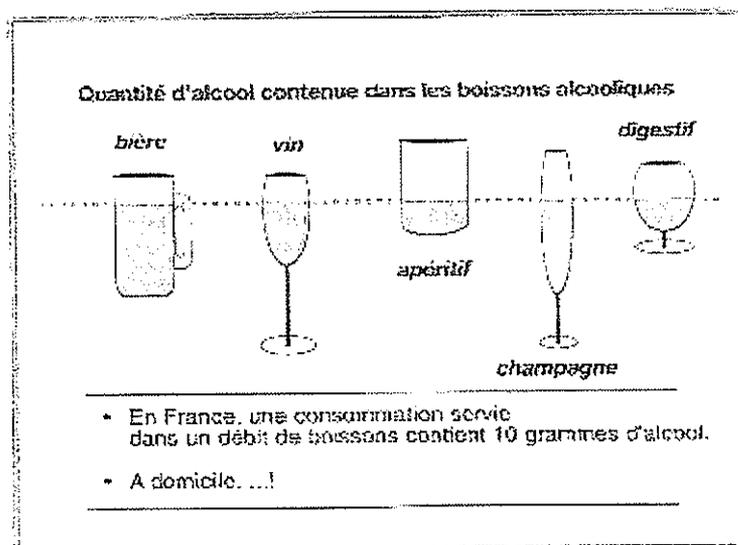
# I- L'éthanol

## 1. Généralités

L'éthanol ( $C_2H_5-OH$ ) est un alcool de faible poids moléculaire ( $PM=46$ ), soluble dans l'eau, inflammable, agressif pour les muqueuses et de goût désagréable. Il ne peut être consommé que dilué sous forme de boissons alcooliques dont les propriétés spécifiques (couleur, arôme, goût, pétillant) augmentent l'appétence pour le produit.

Une boisson alcoolique est définie par son degré alcoolique qui est le pourcentage en volume d'alcool. La densité de l'alcool est de 0,8 g/l. A titre d'exemple, un litre de bière à 6 degrés contient 60 ml ou 48g d'alcool pur par litre (39).

Les alcoologues expriment souvent la consommation en « unités » ou « verres », en sachant que le contenu d'alcool des diverses boissons consommées dans les cafés (une « dose » de pastis ou de whisky ou un « petit verre » de calvados ou de rhum, un ballon de vin rouge ou blanc, un demi de bière) contiennent environ 10g d'alcool pur.



## 2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique étudie le devenir d'une substance dans l'organisme. Essentielle à la compréhension des effets d'une molécule sur l'organisme, elle est la résultante de plusieurs étapes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion.

Un certain nombre de paramètres sont susceptibles d'intervenir dans la pharmacocinétique d'une molécule.

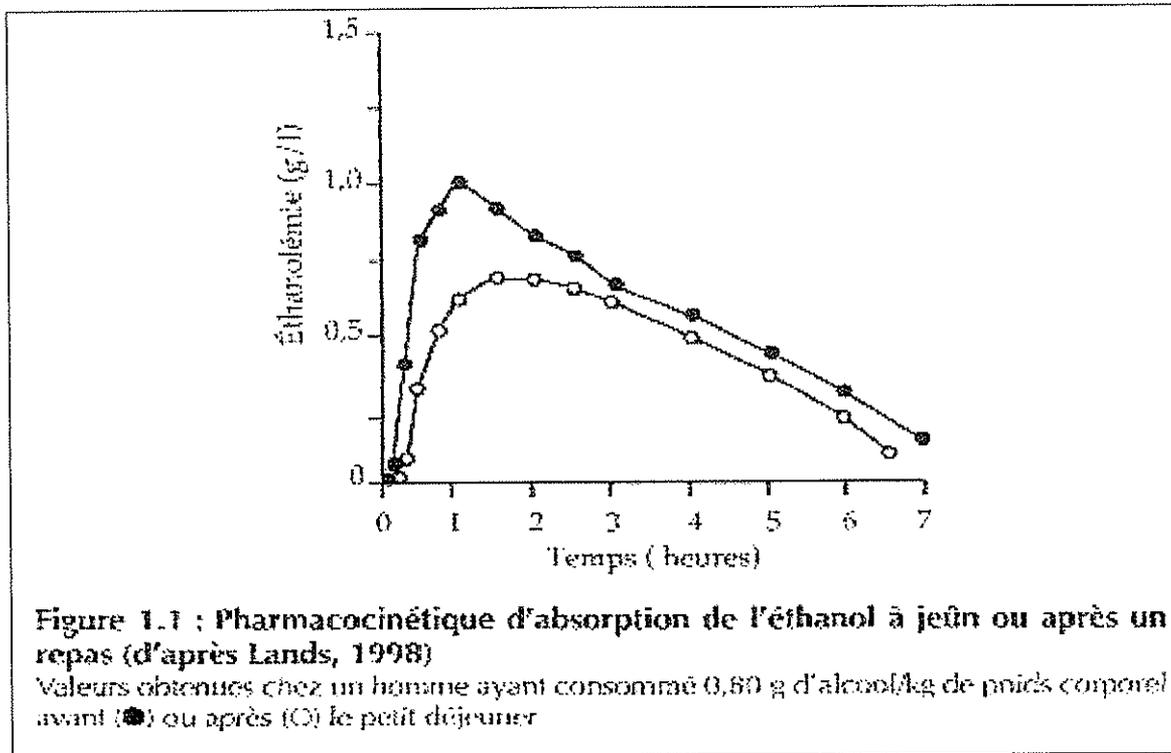
Dans le cas de l'éthanol, on peut en particulier relever l'influence de facteurs génétiques (polymorphisme des enzymes du métabolisme de l'éthanol, sexe....) et environnementaux (mode de consommation, prise conjointe de médicaments....) sur l'ensemble des événements consécutifs à la consommation d'alcool (12).

### *a- ABSORPTION*

L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique et la majeure partie (70 à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum).

Quand l'alcool est ingéré à jeun, la concentration maximale est atteinte rapidement, environ une demi-heure après ingestion (13).

L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique en entraînant la fermeture du pylore et en réduisant la motricité gastrique. En conséquence, l'ingestion de nourriture, en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, va modifier la cinétique de l'absorption de l'éthanol (figure 1.1).



### b- DISTRIBUTION

La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie (14). Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines.

L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (soit environ 41 L pour un homme de 71 kg).

La conséquence en est que des variations dans les proportions respectives de masse grasse par rapport à la masse maigre influencent le volume de distribution de l'éthanol : plus la masse grasse est importante par rapport à la masse maigre, plus le volume de distribution est faible ce qui se traduit par une éthanolémie plus élevée.

Ce fait pourrait expliquer en partie les différences de « sensibilité » à l'alcool observées entre homme et femme. Le volume de distribution serait en moyenne de 0.50 L/kg chez la femme et de 0.60L/kg chez l'homme (15).

Cette même observation expliquerait également les différences d'éthanolémies observées en fonction des âges. Entre 25 et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50% chez la femme (16).

### *c- ELIMINATION*

Deux voies contribuent à l'élimination de l'éthanol : l'oxydation enzymatique, c'est à dire le métabolisme, et l'excrétion sous forme inchangée (17).

L'élimination de l'éthanol se fait suivant une cinétique michaélienne (18), même si la partie initiale de la courbe pour des concentrations plasmatiques supérieures à 0.40 g/L paraît linéaire (figure 1.1).

Widmarck (19) avait estimé la pente de cette droite à 0.15 g/L/homme ce qui correspond à une élimination de 7 g d'éthanol par heure.

#### ➤ Métabolisme (12)

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie ; cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour une faible part et le tractus gastro-intestinal dont la part peut dans certaines circonstances être significative.

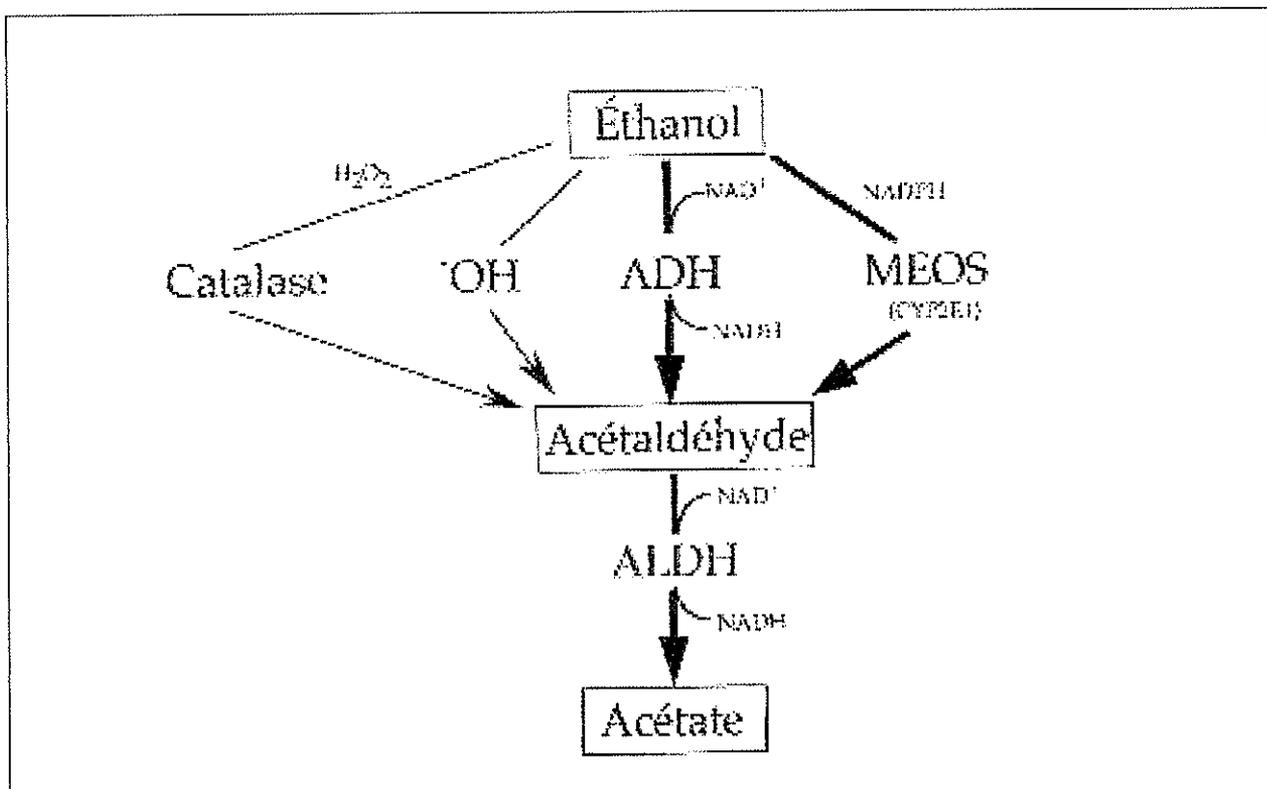
Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations successives.

L'éthanol est d'abord transformé en **acétaldéhyde** selon trois voies enzymatiques :

- la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) qui est la voie prépondérante ;
- la voie microsomale (MEOS) qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P 450, elle intervient lorsque l'alcoolémie est élevée ou lorsqu'il existe une alcoolémie chronique ;
- une voie accessoire, celle de la catalase.

L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH).

L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et est oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O dans les tissus extra-hépatiques (figure 2.1).



**Figure 2.1 : Métabolisme hépatique de l'éthanol**

(ADH : alcool déshydrogénase, ALDH : aldéhyde déshydrogénase, MEOS : voie microsomale, CYP : cytochrome P450)

### Facteurs influençant le métabolisme :

Les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, ADH et ALDH, se répartissent en différentes sous-classes d'isoenzymes dont l'affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et la vitesse maximale d'activité varient.

Diverses sous populations porteuses d'allèles particuliers de l'ADH ou de l'ALDH se distinguent donc par un métabolisme de l'éthanol modifié. Ainsi 50 % de la population asiatique, dotés d'une activité ALDH déficiente voire nulle, présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde, à l'origine d'une association de troubles décrite sous le nom d'effet « antabuse ».

Le fructose accélérerait le métabolisme de l'éthanol. Toutefois, le mécanisme impliqué reste controversé ; une augmentation du flux sanguin hépatique a été évoquée (20), ainsi qu'une régénération rapide du NAD. Ce dernier mécanisme suppose l'ingestion de quantités très importantes de fructose (21).

### Effet de premier passage hépatique :

L' « **effet de premier passage hépatique** » correspond au métabolisme initial transformant une fraction d'une substance avant qu'elle n'atteigne la circulation générale.

Dans le cas de l'éthanol, ce métabolisme intervient chronologiquement en premier, mais demeure quantitativement moins important que le métabolisme hépatique.

Une partie de l'éthanol peut également être oxydée par une voie radicalaire, résultant de l'attaque de l'éthanol par des radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^\circ$ ) générés au cours du métabolisme de l'éthanol. Cette voie a été récemment décrite et son importance est encore mal connue (12).

## ➤ Excrétion

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur ; la concentration de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques (22). C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations dans l'air expiré.

La clairance pulmonaire est estimée à 0,16 L/h/70kg.

La clairance rénale est estimée à 0,06 L/h/70kg.

La clairance cutanée est estimée à 0,02 L/h/70kg.

Environ 3 à 5 % de la quantité totale absorbée serait éliminée sous forme inchangée par le rein (23).

L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, en raison de la teneur en eau supérieure du lait (12).

En conclusion, la pharmacocinétique de l'éthanol peut être modifiée par de nombreux facteurs tels que la consommation chronique d'alcool, l'absorption de nourriture ou de médicaments, mais aussi par l'âge et le sexe. Il semble notamment que, par une même quantité d'alcool consommée, les femmes atteignent généralement des alcoolémies plus élevées que les hommes.

## II- L'alcoolisme

### 1. Définitions (24)

La multiplicité des définitions globales de l'alcoolisme témoigne de la difficulté de rendre compte de l'ensemble des significations du mot alcoolisme.

*\*L'Organisation mondiale de la santé* adoptait en 1951 la formule suivante : « Les alcooliques sont des buveurs excessifs dont la dépendance à l'égard de l'alcool est telle qu'ils présentent soit un trouble mental décelable, soit des manifestations affectant leur santé physique ou mentale, leurs relations avec autrui et leur bon comportement social et économique, soit des prodromes de troubles de ce genre. Ils doivent être soumis à un traitement. »

*\*Goodwin* définissait plus simplement l'alcoolisme comme « une compulsion à boire, ayant des conséquences négatives sur soi-même et les autres. »

*\*Selon Fouquet*, l'alcoolisme est caractérisé par la « perte de la liberté de s'abstenir de boire de l'alcool »

*\*La Société américaine de toxicomanie et d'alcoologie* a récemment (1990) défini l'alcoolisme comme « une maladie primaire, chronique, caractérisée par une perte du contrôle de l'ingestion d'alcool, une préoccupation constante vis-à-vis de l'alcool, une consommation d'alcool persistant en dépit de l'apparition de conséquences négatives, une distorsion de la perception de l'alcool et un déni des alcoolisations. »

## 2. L'alcoolodépendance

Elle présente un double aspect :

- une dépendance physique,
- une dépendance psychologique.

La dépendance physique se définit par l'impossibilité d'interrompre la consommation d'alcool sans qu'apparaissent des symptômes de sevrage : la poursuite de la consommation est essentiellement liée à la nécessité de faire diminuer ou disparaître les signes physiques et psychiques provoqués par le manque (24).

### *a- DELAI D'APPARITION ET MECANISMES (24)*

La dépendance physique survient après des durées d'alcoolisations et des quantités d'alcool ingérées variables.

Le plus souvent, elle apparaît, chez l'homme, après une dizaine d'années de consommation excessive. Une alcoolisation pathologique entre 20 et 30 ans provoque ainsi l'apparition d'une dépendance physique vers 35-45 ans environ.

Chez la femme, les alcoolisations répétées peuvent induire une dépendance beaucoup plus rapide, en 6 à 18 mois.

En termes biologiques, la dépendance correspond à une adaptation cellulaire et cérébrale à l'alcool. Les mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance seront développés dans le paragraphe suivant.

## *b- ASPECTS CLINIQUES*

### Signes de sevrage :

Ils s'observent de manière régulière chez les patients alcoolodépendants. Ces « petits » signes apparaissent **le matin**, après l'abstinence de la nuit ou **après de courtes périodes de sevrage**.

L'ensemble des troubles est spécifiquement calmé par l'ingestion d'alcool mais les signes réapparaissent le matin suivant ou après une autre période de sevrage.

Les principaux symptômes sont :

- **neuromusculaires** (tremblements des mains et de la langue, crampes, paresthésies) ;
- **digestifs** (nausées, vomissements) ;
- **neurovégétatifs** (sueur, tachycardie, HTO) ;
- **psychiques** (anxiété, humeur dépressive, irritabilité, hyperémotivité, troubles du sommeil à type d'insomnie ou de cauchemars).

Il est à noter que de petits signes de sevrage en apparence bénins, comme un tremblement ou simplement l'attente inquiète de manifestations de sevrage, déclenchent l'envie de boire.

La personne est prise dans **un cercle vicieux** : boire de l'alcool diminue transitoirement les signes de sevrage mais aggrave en même temps la sévérité de la dépendance.

## Tolérance :

Un phénomène de tolérance est également associé à la dépendance physique. Elle se définit comme l'apparition d'une résistance aux effets de l'alcool.

Le sujet doit boire davantage pour obtenir l'effet désiré et pour retrouver les effets de ses premières ivresses.

L'euphorisation et la désinhibition, ressenties au début, diminuent progressivement pour ensuite totalement disparaître.

La tolérance à l'alcool renforce la dépendance en conduisant le sujet à augmenter les quantités d'alcool consommées.

La dépendance psychologique est un état mental caractérisé par une impulsion qui requiert l'usage périodique ou continu d'alcool dans le but de créer un plaisir ou d'annuler une tension (38). La dépendance physique et la dépendance psychologique peuvent ou non coexister.

### **3. Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance : système de récompense (40)**

#### *a- DOPAMINE*

La dopamine est le principal neuromédiateur impliqué dans le système de récompense et la plupart des substances donnant lieu à une dépendance (opiacés, alcool ...) sont des stimulants de la fonction dopaminergique.

Les effets renforçants de substances comme l'alcool aboutiraient à une hyperdopaminergie, par une activation des voies dopaminergiques ascendantes. La dopamine est reconnue aujourd'hui comme un médiateur central des processus affectifs qui modulent le comportement.

Ainsi, les phénomènes de dépendance, présents au moment du sevrage, seraient corrélés à un état d'hypodopaminergie, qui pourrait être corrigé sur le plan pharmacologique.

#### *b- SEROTONINE*

La sérotonine serait un important neuromédiateur du « système de récompense ».

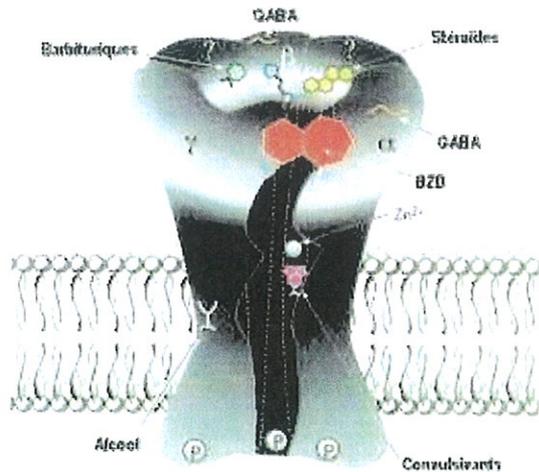
Les consommations d'alcool aiguës et chroniques ont sur la sérotonine des effets opposés. La consommation aiguë entraîne une augmentation de la sécrétion de sérotonine, alors que la consommation chronique entraîne une diminution de cette sécrétion.

Chez les rats issus de lignées « préférant l'éthanol », on retrouve une augmentation du nombre des récepteurs sérotoninergiques ainsi qu'une augmentation de leur affinité pour ce neuromédiateur. Ces modifications semblent ne concerner que les récepteurs 5-HT1 A.

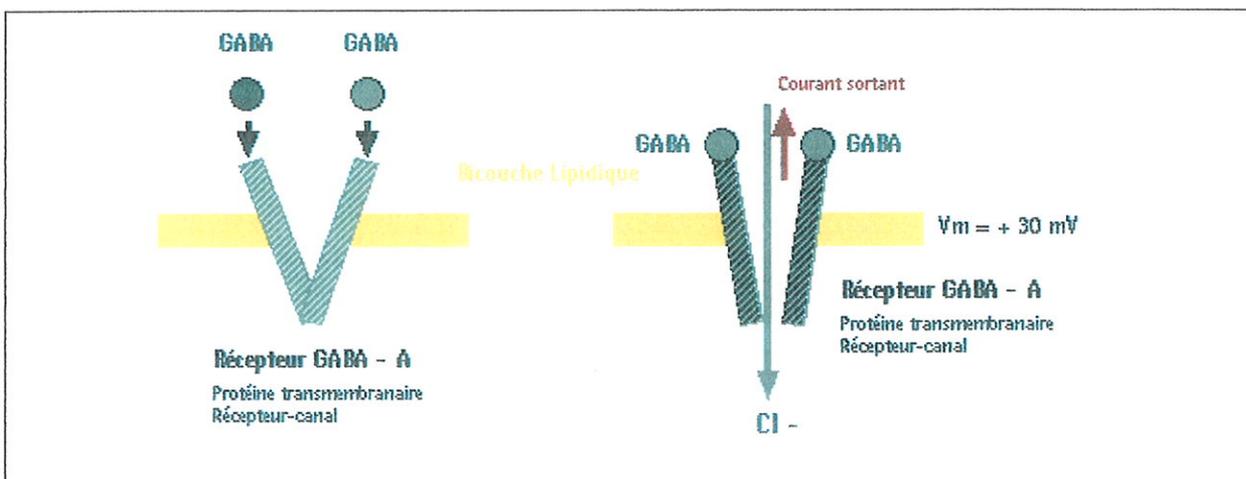
Les récepteurs 5-HT3, qui ont un effet excitateur, sont aussi impliqués dans la régulation de la consommation d'éthanol. Ainsi, l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT3 (ondansétron) entraîne une réduction de la consommation d'alcool chez les malades alcoolodépendants.

c- GABA

Le complexe récepteur GABA-BZD est un complexe protéique de cinq unités constitué au plan fonctionnel de trois sites de reconnaissance pour le GABA, les benzodiazépines et les barbituriques.



Ce complexe récepteur est couplé au canal ionique chlore. La stimulation de ce récepteur entraîne l'ouverture du canal chlore et l'entrée des ions chlorures dans la cellule, ce qui entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale.



Le système GABAergique est donc inhibiteur, il est à l'origine des propriétés sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes des benzodiazépines et des barbituriques.

L'éthanol agirait sur le récepteur GABA-A en favorisant l'ouverture du canal chlorique. Les propriétés inhibitrices de l'éthanol sur le système nerveux central (SNC) pourraient ainsi être dues en partie à son action au niveau des récepteurs GABA-A.

L'adaptation du système GABAergique à une exposition chronique à l'éthanol entraîne :

- soit **des modifications du récepteur GABA-A** qui modifient la réponse au neurotransmetteur GABA ;
- soit **des modifications de la sensibilité du récepteur à l'action de l'éthanol ;**
- soit **une association de ces deux mécanismes.**

Une adaptation de la réponse du récepteur GABA-A au neuromédiateur GABA sous l'influence de l'éthanol entraînerait une hyperexcitabilité du SNC lors du sevrage. Le GABA étant un neurotransmetteur inhibiteur, l'inhibition centrale cesse brusquement et les signes cliniques et biologiques du sevrage alcoolique apparaissent.

Cependant, une étude a montré, sur des cellules isolées d'hippocampe, qu'il n'y avait pas de relation entre l'hyperexcitabilité du sevrage et une inhibition fonctionnelle des récepteurs GABA-A. Cette dernière étude et l'absence de modifications du nombre des récepteurs GABA-A dans les cerveaux soumis à une imprégnation chronique d'éthanol plaident en défaveur d'un rôle majeur du rétrocontrôle des récepteurs GABA-A dans l'hyperexcitabilité du SNC lors du sevrage.

#### *d- GLUTAMATE*

Le glutamate, important acide aminé excitateur du SNC, est avec l'aspartate le ligand du récepteur du NMDA, lui-même couplé au canal calcique.

Le récepteur du NMDA est très sensible à l'effet de l'éthanol qui inhibe de façon importante son activité.

Par un phénomène adaptatif, on observe lors d'une intoxication chronique chez le rat, une augmentation du nombre de récepteurs NMDA dans l'hippocampe, qui s'accompagne d'une augmentation des concentrations en glutamate ; or à concentrations élevées, cet acide aminé est neurotoxique.

Lors du sevrage, on observe une hyperactivité de ces récepteurs, responsables d'une partie de la symptomatologie comportementale du sevrage.

#### *e- MODIFICATION DES RECEPTEURS : THEORIE MEMBRANAIRE*

L'intoxication éthylique s'accompagne de modifications de sécrétion de neuromédiateurs mais aussi de modifications des récepteurs membranaires de ces neuromédiateurs.

En effet, les membranes des cellules, et celles des neurones en particulier, sont une cible pour l'éthanol qui, par ses propriétés physicochimiques de solvant, les désorganise et les fluidifie.

Ce phénomène de fluidification est constaté chez l'homme lors d'une intoxication aiguë par l'alcool. L'alcoolisation chronique, en revanche, entraîne une réorganisation adaptative qui va se traduire par des changements de la composition membranaire tendant vers une rigidification qui va perturber les récepteurs et le passage de l'information.

Ces modifications membranaires expliqueraient, au moins en partie :

-le phénomène de tolérance qui correspondrait à une sensibilité réduite des membranes cellulaires envers l'éthanol ;

- **la dépendance physique** qui correspondrait au fait que les membranes « rigidifiées » à la suite du contact quasi permanent avec l'éthanol, auraient besoin d'éthanol pour retrouver la fluidité nécessaire à leur fonctionnement normal.

#### **4. Classification de Fouquet**

De nombreuses classifications de l'alcoolisme ont été proposées, mais celle de Fouquet, datant de 1955, semble la classification la plus courante (25).

Elle distingue différentes formes cliniques : les alcooloses, les alcoolites et les somalcooloses.

##### *a- ALCOOLOSES OU « ALCOOLISME NEVROTIQUE »*

L'alcoolisme est ici un symptôme parmi d'autres. L'alcool, utilisé comme un anxiolytique, vient soulager ce qui est perçu comme intolérable. L'alcool peut aider le phobique à mieux faire face à ses situations phobogènes, l'obsessionnel à dépasser ses inhibitions, le déprimé à retrouver un peu de couleur à la vie (8). Le pronostic est lié au choix par le malade d'une démarche psychothérapeutique ou psychanalytique.

- 40% des cas d'alcoopathies chez l'homme, **80 à 85 % chez la femme** (2).

- Facteur psychique : dominant.

Angoisse, dépression, intolérance aux frustrations, quête affective inassouvie, troubles de la sexualité, déséquilibre psychopathique,...

**Buveurs épisodiques, solitaires et dissimulés**, souvent conscients de leur comportement anormal vis-à-vis de l'alcool, mais n'établissant pas toujours un rapport de causalité entre ce dernier et leurs anomalies psychiques (2).

- Facteur de tolérance : moyen.

L'effet euphorisant et sédatif de l'alcool en fait ici une thérapeutique à la fois efficace et illusoire (2).

- Facteur toxique : d'intensité moyenne, parfois élevée, le sujet dissimulant longtemps des habitudes pathologiques (2).

#### *b- ALCOOLITES*

Le rapport à l'alcool est sans explication possible, brut. Il n'y a pas de « Je bois parce que ... ». Ici, l'alcoolique est incapable de verbaliser quoi que ce soit de sa relation avec l'alcool. Aucune des catastrophes physiques, relationnelles, professionnelles qu'entraîne l'alcoolisation chronique de ces malades n'est prise en compte par ces derniers : le conjoint est parti, mais il reviendra ou la place au travail est compromise, mais cela s'arrangera....

Le déni de l'alcoolique, souvent perçu comme sa mauvaise foi, n'est pas à juger : c'est un signe clinique majeur (8).

- **45 % des alcoopathies chez l'homme**, 1 à 5 % chez la femme (2).

- Facteur psychique : non-prédominant.

Pas de sentiment de culpabilité en ce qui concerne le comportement estimé normal ; hérédité alcoolique possible ; rôle favorisant des facteurs du milieu

Hypersociabilité, buveurs de compagnies.

- Facteur de tolérance : surcroît acquis souvent très important.

Ivresses relativement rares.

**Buveurs d'habitude, consommation quotidienne ininterrompue pendant de longues années.**

- Facteur toxique : apparition lente, mais massive des troubles neurohumoraux.

#### *c- SOMALCOOLOSES*

- relativement rares chez l'homme, **15 % des cas chez la femme** (8).

- Facteur psychique : intermittent, mais paroxystique.

Avidité brusque, transitoire, préférentielle pour l'alcool sous toutes ses formes habituelles ou inhabituelles : eau de Cologne, alcool à brûler, teintures pharmaceutiques,....

**Consommation strictement solitaire, clandestine et discontinue**, ignorée parfois de l'entourage.

Conscience douloureuse du trouble après la crise, demande expresse de soins.

Aucune influence du milieu (2).

- Facteur de tolérance : nul, ivresses pathologiques d'emblée.

Dégoût habituel des besoins alcoolisés en dehors des crises.

Les crises surviennent à intervalles irréguliers de 1 à 6 fois par an, par exemple.

	Alcoolites alcoolisme simple	Alcoolose « alcoolisme névrotique »	Somalcoolose
<b>% de répartition selon le sexe</b>	H : 45-50% F : 1-5%	40-45% 80-85%	1.5% 15%
<b>Age d'intolérance</b>	Après 40 ans	Entre 20-45 ans	Entre 30-60 ans
<b>Attitude vis-à-vis de l'alcool :</b>			
<b>-qualité</b>	Vin, bière++	Apéritifs, liqueurs fortes	Pas de choix, eau de Cologne, alcool à brûler
<b>-quantités</b>	Elevées	Moyennes	Faibles
<b>-socialisation</b>	En compagnie	Souvent seul, dissimulé	Strictement solitaire et clandestin
<b>-ivresse</b>	Exceptionnelles	Fréquentes et atypiques	Anormales et immédiates
<b>-attrait</b>	Goût pour ces boissons	Peu ; parfois dégoût	Dégoût, répulsion en dehors des crises
<b>-consommation</b>	Quotidienne et continue	Discontinue	Crises brèves ; compulsion
<b>-culpabilité</b>	Aucune	Nette, essai de lutte	Très forte
<b>Hérédité ( ? )</b>	Alcoolisme du père	Névrose ou psychose d'un parent	?
<b>Famille</b>	Epouse souvent plus âgée, Nombreux enfants, Sexualité longtemps normale, Tendance à la jalousie	Différends conjugaux précoces, Troubles de la sexualité	Si malade, maladie non identifiée pendant plusieurs années par le conjoint, Trouble de la sexualité
<b>Evolution</b>	<u>Début</u> : fin de l'adolescence <u>Durée</u> : longue (20-40 ans) -Soit arrêt spontané possible au début de la sénescence -Soit apparition d'intolérance : .lente : hépatodigestive .brusque : delirium tremens .progressive : alcoolose →	<u>Début</u> : tardif <u>Durée</u> : brève (5-10 ans) Troubles graves et précoces du comportement Evolution psychotique possible	<u>Début</u> : tardif <u>Durée</u> : indéterminée Forme de passage possible vers l'alcoolose ←

## 5. Conséquences sur le métabolisme des principaux nutriments (2)

### *a- ALCOOLISME ET METABOLISME DES GLUCIDES*

Trois cas sont possibles :

-**une hypoglycémie** due à une réserve en glycogène diminuée, à une masse musculaire réduite et à une accélération de la glycogénolyse provoquée par l'ingestion d'un excès d'alcool chez un sujet souvent à jeun ;

-**une hyperglycémie** due aux sécrétions d'adrénaline et d'acétaldéhyde ;

-**une glycémie normale.**

### *b- ALCOOLISME ET METABOLISME DES LIPIDES*

On observe le plus souvent :

-**une stéatose hépatique ;**

-**une hyperlipoprotéïnémie** due à une synthèse endogène de triglycérides et de cholestérol accrue dans les entérocytes et dans le foie et à une diminution de l'activité des lipoprotéines-lipases.

### *c- ALCOOLISME ET MINERAUX, ELEMENTS TRACES*

On constate le plus souvent :

-**une hypocuprémie ;**

-**une hypomanganésémie** qui peut favoriser l'hypokaliémie; l'hypocalcémie; l'hypoprotidémie ;

-**une hypophosphorémie** dont les conséquences sont une atteinte musculaire (myalgies, myasthénies) et une atteinte hématologique (globules rouges, globules blancs).

#### *d- ALCOOLISME ET VITAMINES*

##### ➤ Vitamine B1

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente d'avitaminose B1 du fait de l'augmentation des dépenses en vitamine B1 lors de la métabolisation de l'alcool vers l'acétylCoA, de la carence d'apport liée à la restriction progressive de l'alimentation du fait de l'anorexie, de troubles de l'absorption (troubles du transit), de troubles de l'utilisation hépatique de la vitamine liés à l'altération de la fonction hépato-cellulaire.

##### Symptômes cliniques de la carence :

Les manifestations cliniques peuvent être :

- **une polynévrite ;**
- **un syndrome de Gayet-Wernicke** dû à une carence aiguë et associant un état confusionnel, une ataxie, des paralysies oculomotrices.

En l'absence d'apport de vitamine B1, l'évolution peut se compliquer d'un syndrome de Korsakoff avec désorientation et amnésie. La carence en vitamine B1 peut aussi être responsable d'une myocardiopathie.

##### ➤ Vitamine B6

Lors de carence en vitamine B6, des lésions cutanées séborrhéiformes, une glossite, des nausées et vertiges, une anémie hypochrome ont été observés. L'alcoolisme et la dénutrition jouent un rôle adjuvant important dans la survenue de ces troubles.

## ➤ Acide folique

La carence en acide folique chez l'homme est responsable :

**-d'une anémie mégaloblastique** associée à une leucopénie, du fait de la perturbation de la synthèse des acides nucléiques ;

**-de troubles neurologiques** à type de neuropathie périphérique, de troubles cérébelleux et psychiques (troubles du sommeil et du caractère).

L'alcool augmente les conséquences d'une carence en folates : il accélère la survenue d'une anémie mégaloblastique et supprime la réponse hématologique à l'acide folique chez les sujets carencés. La consommation d'alcool et le déficit en folates sont des facteurs de risque du cancer colorectal (12).

### III- L'alcoolisme féminin

Longtemps contourné par les spécialistes, le problème de l'alcoolisme féminin fait aujourd'hui l'accord sur un certain nombre de points : sa gravité, son intrication presque constante à des facteurs psychonévrotiques, l'ampleur des troubles organiques qui l'accompagnent, la difficulté de sa prise en charge thérapeutique, la clandestinité.

#### **1. Différences apparentes avec l'alcoolisme masculin**

##### ➤ *AGE D'INSTALLATION DE L'INTOXICATION*

L'alcoolisme débute plus tôt chez la femme et finit plus tard, de 25 à 70 ans. Chez l'homme, au contraire, on trouve une majorité de malades entre 45 et 60 ans : l'alcoolisme semble s'éteindre à l'âge de la retraite (2).

##### ➤ *DUREE DE L'INTOXICATION*

Selon Balfour Sclare (3), 66% des femmes demandent des soins avec cinq années ou moins d'alcoolisme, contre 24% seulement chez les hommes pour la même durée. Selon Haas (4,5), 35.8% des femmes consultent durant les cinq premières années d'intoxication et 37.7% dans les cinq années suivantes, contre respectivement 9.5 % et 12.2% chez les hommes.

##### ➤ *TYPE D'ALCOOL CONSOMME*

Il varie selon les régions et pays. En France, l'utilisation du whisky et d'alcools forts est fréquemment rencontrée chez les femmes ; ce fait semble lié à la recherche d'une alcoolisation rapide et de ses effets psychotropes (2).

➤ *QUANTITE D'ALCOOL CONSOMMEE*

Selon Balfour Sclare, la quantité d'alcool fort consommée par les patients des deux sexes va d'une demi-bouteille à trois bouteilles quotidiennes avec une tendance à l'augmentation en fin de semaine ; les femmes sembleraient d'ordinaire boire moins que les hommes, leur seuil de tolérance étant plus bas.

➤ *MODALITES DE CONSOMMATION*

C'est le trait différentiel majeur.

L'alcoolisme masculin n'est pas perçu comme un acte négatif mais comme un acte festif et convivial.

En revanche, l'alcoolisme féminin est un ghetto, enfermant la femme alcoolique dans la solitude, la culpabilité, la clandestinité.

Le profil clinique, psychologique et social de l'alcoolisme de la femme est habituellement décrit de façon très univoque.

Il s'agit d'un alcoolisme :

- **solitaire ;**
- **peu suscité par la convivialité ;**
- **marqué par la recherche de l'ivresse ou tout au moins du sommeil, de l'oubli ;**
- **généralement dissimulé** du fait d'une culpabilité entretenue par la réprobation sociale des comportements d'alcoolisation chez la femme (9).

Les femmes alcooliques ont tendance à boire seules et à leur domicile. Pour ne pas être surprises par leurs enfants ou leur conjoint, elles boivent le matin ou entre les repas, ce qui rend l'alcoolisation plus dangereuse.

## 2. Caractéristiques physiologiques

Le métabolisme de l'alcool diffère chez l'homme et la femme (11).

Cinq des onze travaux répertoriés par Thomasson (11) mettent en évidence un métabolisme plus rapide de l'alcool chez la femme et six autres études ne montrent pas de différences entre les deux sexes. Les différences retrouvées pourraient s'expliquer par les variations de la quantité d'eau contenue dans le corps, du volume de distribution de l'alcool et du poids corporel.

Une différence d'activité hépatique de l'aldéhyde déshydrogénase et du cytochrome P450 chez l'homme et la femme a été retrouvée.

Au niveau de la paroi gastrique, l'alcool est métabolisé par une autre aldéhyde déshydrogénase. L'activité de cette enzyme est moindre chez la femme. Cette activité moindre explique en partie que les femmes présentent des pics d'alcoolémie plus élevés que ceux des hommes.

La toxicité majorée de l'alcool chez la femme peut ainsi s'expliquer par :

- un plus petit volume de distribution ;
- un effet de premier passage hépatique moins important, lié à une différence d'activité de l'ADH et des enzymes du cytochrome P450 ;
- une absorption plus rapide ;
- un métabolisme plus rapide exposant l'organisme à de plus grandes quantités d'acétaldéhyde (9).

### **3. Facteurs de risque**

Les facteurs de risque d'alcoolodépendance classiquement retrouvés sont :

- **le chômage ;**
- **la précarité de l'emploi ;**
- **l'isolement ;**
- **la présence d'un conjoint alcoolique ;**
- **les antécédents d'abus sexuels dans l'enfance ;**
- **les antécédents de troubles dépressifs ou anxieux ;**
- **la présence actuelle d'une dépression, d'un trouble anxieux ou d'un trouble de la personnalité.**

Les antécédents de traumatismes de l'enfance, de carences éducatives et d'abus sexuels constituent des facteurs de risque habituels (10).

Certains autres évènements vitaux traumatiques de l'enfance se révèlent spécialement impliqués dans la genèse de l'alcoolisme féminin : l'absence ou la perte d'un parent, l'alcoolisme parental, une maladie psychiatrique chez l'un des deux parents (9). A l'âge adulte, les divorces, les deuils, les situations de mésentente conjugale ou d'isolement, les réactions dépressives dans la suite du départ des enfants peuvent favoriser la survenue de l'alcoolisme.

# **Chapitre II**

## **Alcool et grossesse**

## **I-Action tératogène de l'alcool**

### **1. Devenir de l'alcool chez la femme enceinte**

Le terme « alcool » se réfère à l'éthanol.

L'alcool est une petite molécule très diffusible. Elle traverse librement le placenta par diffusion passive et parvient au compartiment fœtal presque immédiatement après l'ingestion, et l'équilibre entre les compartiments mère-enfant est atteint en environ 40 à 60 minutes (1).

La carence métabolique initiale de l'embryon le protège en début de grossesse des effets délétères des métabolites, radicalaires ou non, de l'alcool. Le placenta humain est capable de former de petites quantités d'acétaldéhyde à partir d'éthanol mais aussi de transférer le métabolite présent dans la circulation maternelle vers le compartiment fœtal (26).

L'action délétère de l'alcool (ou de ses métabolites) s'exerce par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes.

### **2. Mécanismes possibles de l'action tératogène de l'alcool (30)**

#### *a- ALCOOL ET PLACENTA*

Au niveau placentaire, l'alcool interfère avec le transfert des acides aminés et altère indirectement la synthèse des protéines. Le blocage partiel des acides aminés entraîne une malnutrition fœtale sélective, préjudiciable au développement fœtal.

L'alcool diminue l'activité des récepteurs des folates du placenta. Il en résulte un déficit d'acide folique chez le fœtus, responsable du retard de croissance du cerveau (1).

#### *b- HYPOXIE FŒTALE (1)*

L'alcool entraîne l'hypoxie fœtale en agissant sur les vaisseaux à différents niveaux :

- soit par altération de la circulation utérine ;
- soit en provoquant le collapsus de la circulation ombilicale ;
- soit en suscitant des spasmes des vaisseaux ombilicaux.

Il entraîne aussi l'hypoxie fœtale en agissant sur les mouvements respiratoires fœtaux et en diminuant la réactivité cardiaque fœtale.

#### *c- PROLIFÉRATION ET DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE*

L'alcool exerce un effet direct sur les récepteurs enzymatiques et la synthèse des acides nucléiques, ce qui a pour conséquence une réduction de la prolifération et de la différenciation cellulaire.

L'inhibition de croissance touche plusieurs structures du cerveau.

L'exposition à l'alcool, en période prénatal, réduit notablement le poids du cervelet, réduit de 2/3 le nombre de synapses du cortex frontal.

Au niveau du cortex, les troubles de prolifération s'accompagnent d'anomalies de migration cellulaire.

L'alcool réduit également le nombre de cellules pyramidales de l'hippocampe et les troubles de mémoire et d'apprentissages postnataux sont attribuables au déficit fonctionnel de cette structure.

#### *d- REACTION AUTO-IMMUNE*

L'acétaldéhyde serait responsable des effets prénataux sur le cœur et le système nerveux.

La présence chronique d'acétaldéhyde dans l'organisme de la mère entraîne une réaction auto-immune aux protéines S-100. Cette réactivité auto-immune s'attaquerait aux protéines S-100 fœtales. Il s'ensuivrait une migration et une organisation chaotique au niveau cérébral, telle qu'observé dans les cas de syndrome d'alcoolisme foetal.

Ce mécanisme permet d'expliquer les problèmes nerveux de même que les malformations cardiaques chez ces mêmes enfants.

#### *e- INHIBITION CELLULAIRE POSTNATALE*

Pendant les premières années après la naissance, bien que soustraits à l'action directe de l'alcool, les enfants ayant été exposés in utero montrent un retard de croissance marqué.

Ce retard est dû à un changement permanent au niveau cellulaire qui inhibe la réponse normale à l'action stimulante des hormones de croissance.

Les mécanismes énoncés plus haut expliquent en grande partie les problèmes pré et postnataux dus à l'alcool. On peut localiser leurs effets à différents niveaux (général, nutritionnel, malformation, nerveux) dans le tableau 1.

Tableau 1 :

Sites d'action de l'alcool prénatal selon les mécanismes proposés				
mécanismes de tératogénéité	effet néotéro général	malnutrition croissance	malformation	système nerveux
transport d'acide aminé synth. protéine	+	+		
prolifération, différenciation cellulaire	+		+	+
effet vasculaire, hypoxie	+	+		+
transport d'acide folique	+			+
inhibition de la réponse aux hormones de croissance	+	+		
action auto immune				+
déficit hormonal	+			+

### 3. Influence de la période d'alcoolisation

#### a. AVANT LA GROSSESSE

L'action toxique de l'alcool ne semble pas se limiter à la période de gestation : des anomalies ont été rapportées (hypotrophie, malformation cardiaque, retard mental) chez des enfants nés de mères qui avaient cessé de boire pendant la grossesse (27).

Bien qu'il y ait des controverses à ce sujet, il semble selon certains auteurs (27) que l'alcool puisse avoir une action sur les spermatozoïdes ou les ovules avant la conception.

L'abus d'alcool avant la grossesse peut entraîner un dommage physiologique des organes de reproduction ou d'autres dysfonctionnements génétiques distincts de l'action tératogène (28, 29).

De ce fait, en prévention d'une conception, il est souhaitable de conseiller de restreindre la consommation de boissons alcoolisées, voir de ne plus en absorber, si possible dès l'arrêt de la contraception.

#### b. ALCOOLISATION AU COURS DE LA GROSSESSE

##### ➤ Rappel du calendrier tératologique (41)

##### • Période embryonnaire

Pendant le développement précoce de la période embryonnaire, qui correspond aux 2 premières semaines post-fécondation, s'applique la loi du « tout ou rien » : soit la grossesse s'achève par un avortement spontané, soit le dommage est compensé intégralement par les cellules encore pluripotentes.

Pendant le reste de la période embryonnaire, qui s'étend du début de la 3<sup>ème</sup> semaine post-fécondation au 60<sup>ème</sup> jour, l'exposition peut n'avoir aucune influence ou causer un dommage qui peut être létal ou conduire à des malformations typiques des organes qui se trouvaient dans leur phase « sensible » au moment de l'exposition. Cette phase « sensible » est définie comme la période où le développement d'une ébauche d'organe est susceptible d'être perturbé par un dommage exogène.

- **Période fœtale**

Pendant la période fœtale, la formation des ébauches organiques est terminée si bien qu'aucun retentissement morphologique marqué ne peut apparaître.

On assiste à des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique.

Une agression pourra se traduire par une atteinte de la croissance concernant tout l'organisme ou n'affectant qu'une partie de l'organisme (par exemple le SNC avec microcéphalie, hydrocéphalie, retard mental, problèmes locomoteurs, ou des anomalies du développement des organes génitaux).

➤ Principales étapes du développement cérébral – Notions de périodes critiques

- **Y a-t-il des phases critiques pendant la grossesse ? (30)**

Des études sur les animaux, en plus d'une observation en profondeur des processus biologiques, ont montré que les lésions spécifiques dépendent de la phase de développement du fœtus durant laquelle l'alcool a été consommé.

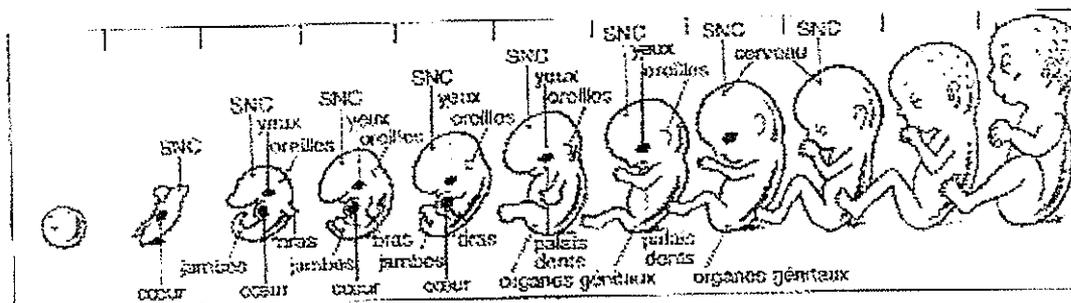
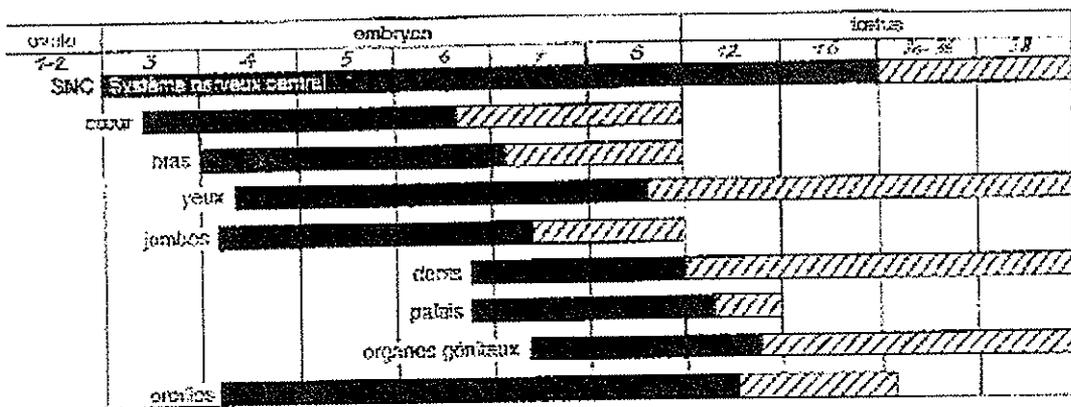
Ainsi, une consommation d'alcool épisodique peut provoquer des lésions à des organes spécifiques suivant la phase de développement du fœtus.

Une consommation d'alcool chronique peut engendrer toute la panoplie des lésions organiques et physiologiques.

Le cerveau, par son développement et sa sensibilité à l'alcool, est un exemple de la complexité dans l'évaluation des risques. Contrairement aux autres organes, le développement du cerveau dure du début à la fin de la grossesse. Le cerveau de l'enfant est donc vulnérable aux influences de l'alcool durant toute la grossesse.

Influence de l'alcool sur le développement de l'enfant avant la naissance :

Phases de développement en semaines



Parties du corps présentant le plus souvent des malformations de naissance

Ce schéma illustre les différentes périodes de la grossesse pendant lesquelles l'alcool peut engendrer des anomalies congénitales.

La partie noire de la barre indique à quel moment les malformations graves apparaissent chez l'enfant.

La partie hachurée de la barre marque les phases de la grossesse pendant lesquelles des dommages physiques ou des malformations de moindre importance peuvent survenir.

- **Influence de l'alcool sur le développement cérébral (12)**

### **Premier trimestre :**

Le premier trimestre correspond à la phase d'organogenèse.

La première ébauche du cerveau apparaît au cours de la troisième semaine et se traduit par la formation de la plaque neurale. Lors de la quatrième semaine, cette structure s'incurve pour donner naissance au tube neural et à la crête neurale. Les neurones sont formés par la multiplication intense de cellules précurseurs dans les zones qui bordent le tube neural.

Il a été rapporté que la consommation d'alcool au cours de cette phase est susceptible de détruire les cellules de la crête neurale (32), et d'engendrer des malformations craniofaciales telles que celles qui ont été décrites à l'occasion d'un syndrome d'alcoolisme foetal (33).

### **Second trimestre :**

Le second trimestre correspond à la période de différenciation des diverses aires cérébrales. Jusqu'au quatrième mois, les neurones continuent à proliférer dans le cerveau primitif, après quoi ils vont migrer vers la périphérie, en particulier dans le cortex cérébral. Cette migration se fait le long de cellules guides, les cellules gliales radiaires, qui constituent un véritable rail pour diriger les neurones.

Une exposition à l'alcool perturbe la prolifération et la migration des neurones. En particulier, il a été décrit des altérations morphologiques des cellules gliales radiaires susceptibles d'entraver la migration des neurones et de conduire finalement à une mauvaise distribution des cellules (34).

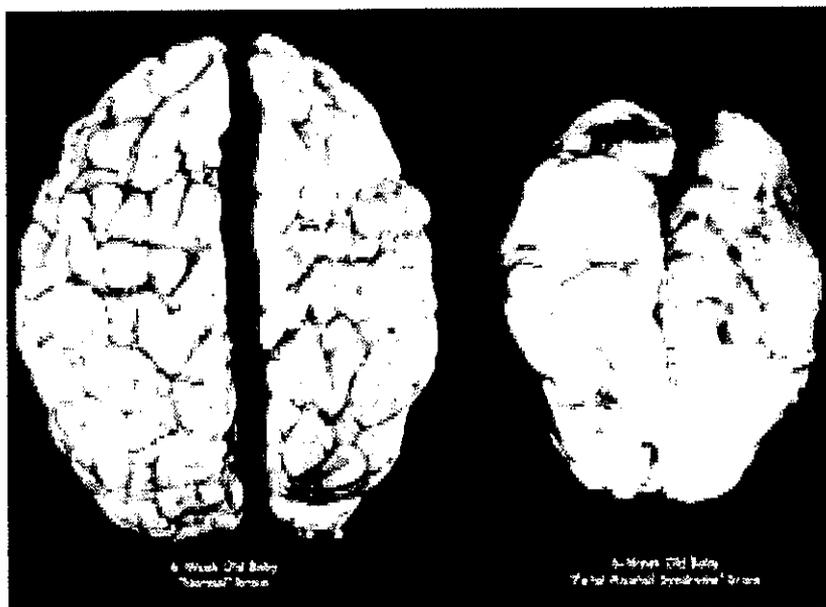
### Troisième trimestre :

Le troisième trimestre est quant à lui représentatif d'une phase de croissance cérébrale intense, qui se traduit par une augmentation significative de la taille du cerveau. Les neurones grossissent et vont se différencier.

C'est au cours de cette période que se développent les arborisations dendritiques et que se mettent en place les synapses nécessaires à la communication cellulaire.

Par ailleurs, les astrocytes prolifèrent, de même que les oligodendrocytes à l'origine de la myéline qui reviendra recouvrir les axones d'une gaine.

A ce stade, une exposition à l'alcool est capable d'engendrer une réduction de la synaptogenèse (35,36), une perte des neurones (37), une gliose réactionnelle, c'est à dire une multiplication des cellules gliales compensant la réduction du nombre de neurones (38) et enfin un retard de myélinisation (39,40).



Deux cerveaux d'enfants à l'âge de six semaines.

À droite, celui d'un enfant atteint du syndrome de l'alcoolisme foetal (31).

### *c. ALCOOLISATION AU COURS DE L'ALLAITEMENT*

Il faut rappeler que le lait de la mère est une « voie d'élimination » accessoire, alors que pour l'enfant, l'apport de lait représente 100% de son apport alimentaire.

La concentration maximum d'alcool dans le lait est atteinte 30 à 60 minutes après l'ingestion.

Son élimination est totale 4 heures après l'ingestion.

La quantité d'alcool ingérée par l'enfant correspond à environ 1.7% de la dose maternelle (52).

La consommation modérée de boissons alcoolisées lors de l'allaitement entraîne une odeur caractéristique du lait qui induit une réduction des prises par le nourrisson.

De plus, ce lait alcoolisé peut être à l'origine de troubles nerveux accompagnés de convulsions.

Si la mère ne peut s'abstenir de boire, l'alcool devra être consommé après la tétée et elle devra attendre au moins 2 heures après la consommation pour allaiter.

## II-Alcoolisation maternelle

### 1. Epidémiologie (59)

En 1986-1987 : 13 % des femmes de 20-24 ans,  
24 % des femmes de 25-34 ans,  
33 % des femmes de 35-44 ans

} étaient des *buveuses régulières*.

Dans ces mêmes groupes d'âge, les consommations d'au moins trois « verres » par jour concernaient respectivement 2,5 et 7 % des femmes.

Ces chiffres sont pratiquement deux fois plus faibles que ceux observés en 1981 et la baisse est d'autant plus notable que les femmes sont plus jeunes.

Une étude américaine (61) récente comparant les données de 1991 et 1995, montre une augmentation de fréquence des épisodes d'alcoolisation aiguë au cours de la grossesse de 0,5 % à 2,9 %, alors que ce taux est stable chez les femmes non enceintes.

Les données publiées par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) rapportent que, en France, 3 % des femmes adultes ont une consommation à risque d'alcool ; parmi les 20 % des Français qui, en 1996, déclaraient consommer de l'alcool tous les jours, ¼ sont des femmes qui consomment en moyenne 2 verres par jour (contre 3 à 4 pour les hommes adultes).

En ce qui concerne l'incidence du syndrome d'alcoolisme fœtal :

-aux USA, 2,8 à 4,6 ‰ pour les SAF complets et 9,1 ‰ avec les autres anomalies secondaires à l'exposition in utero à l'alcool ;

-en France, 2,3‰ ;

-dans des zones à très forte alcoolisation : 6‰ à l'Ile de la Réunion et 10‰ pour les amérindiens.

En majorité, les femmes diminuent leur consommation pendant la grossesse, ou s'arrêtent complètement. Les raisons qu'elles en donnent sont les nausées, une moindre envie de consommation de boissons alcooliques, et de plus en plus souvent, une connaissance des risques pour l'enfant.

Les femmes dont le conjoint est fort consommateur d'alcool sont elles-mêmes plus fortes consommatrices ; celles qui diminuent leur consommation pendant la grossesse ont plus souvent un conjoint qui a également modifié son comportement.

## **2. Diagnostic de l'alcoolisation maternelle**

Le dépistage d'alcoolisme maternel est difficile parce que boire pour la femme (et surtout la femme enceinte) reste tabou ou fait scandale.

L'éthylisme maternel peut être diagnostiqué par :

-**l'examen clinique** (haleine évocatrice, troubles du comportement, faciès caractéristique, voire polynévrite des membres inférieurs et cirrhose) ;

-**un questionnaire d'autodépistage** ;

-**un examen biologique** : alcoologie, dosage de la gamma-glutamyl transférase plasmatique.

### *a. EXAMEN CLINIQUE*

Le médecin peut retrouver des symptômes d'éthylisme chronique : examiner le visage, les conjonctives, la langue, rechercher une hépatomégalie.

Les réflexes ostéotendineux sont vifs, les muscles sont plus ou moins atrophiés.

Sur le plan fonctionnel, les troubles de la mémoire, de l'élocution ou du sommeil sont fréquents.

Le médecin doit être attentif à l'histoire personnelle, rechercher les antécédents significatifs (avortements spontanés, accouchements prématurés plus fréquents).

*b. QUESTIONNAIRE D'AUTODEPISTAGE (8)*

Il existe un autre moyen pratique pour dépister assez facilement les buveuses excessives : un questionnaire d'autodépistage à proposer à toutes les femmes enceintes. Son rendement épidémiologique (sensibilité, spécificité) est supérieur au dosage des gamma GT. De plus, son coût est négligeable.

Voici les quatre questions de cet auto-questionnaire :

➤ *« Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation d'alcool ? »*

Le médecin pose aussi la question suivante : « Est-ce que vous buvez des boissons à bulles ? ». Si elles ne répondent pas Coca-Cola, limonade, eau gazeuse, il demande alors si elles boivent de la bière.

➤ *« Votre entourage a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ? »*

➤ *« Avez-vous eu l'impression que vous buviez trop ? »*

➤ *« Avez-vous besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ? »*

Si une réponse affirmative est obtenue au moins deux fois, la sensibilité de ce questionnaire est de 53%, et la spécificité de 93%.

➤ **L'alcoolémie**

Selon DUPUIS (6), le diagnostic d'alcoolisme maternel est positif pour une éthanolémie supérieure à 0,80 g/L.

Toutefois, l'alcoolémie donne un reflet trop ponctuel de l'alcoolisation maternelle, car une simple abstinence la veille et le jour de l'examen peut négativer le résultat, même chez une alcoolique chronique.

C'est pourquoi un examen biologique enzymatique est souvent réalisé pour aider avec plus de certitude au dépistage de l'alcoolisme chronique.

➤ **La Gamma-Glutamyl Transférase**

La gamma GT est, en effet, une enzyme « clé » des lésions hépatiques alcoolotoxiques ; son taux croît avec la prise de boissons alcoolisées, non pas immédiatement comme l'alcoolémie, mais après une consommation régulière et quotidienne d'alcool pendant plusieurs semaines ou mois.

Les valeurs de référence varient selon l'âge, le sexe ; d'après WEIL (7), la limite physiologique supérieure chez la femme serait située à 24 U/L de plasma.

Toutefois, il suffit aussi de quelques jours à une semaine d'abstinence pour entraîner une diminution nette des taux de gamma GT.

Malgré ces réserves et en regroupant ces deux examens (alcoolémie et gamma GT), il est possible d'augmenter très sérieusement les chances de dépister une imprégnation éthylique de la femme enceinte.

### ➤ Autres critères biologiques

- Bilan hépatique perturbé (transaminases...)
- VGM élevé,...

### 3. Profil-type

Selon, aussi bien Dehaene (62) en France, que l'équipe américaine d'Alpert et coll., le profil type (médical et social) particulier de la mère alcoolique chronique peut se décrire de la façon suivante :

- grande multipare* ;
- le plus souvent âgée *de plus de 30 ans* ;
- issue *d'un milieu social défavorisé* ;
- présentant *un éthylisme ancien, intense, déjà compliqué* ;
- l'éthanolémie est fréquemment comprise *entre 0,85 g/L et 3,20 g/L*,

avec une moyenne à 1,92 g/L.

L'intrication fréquente de l'intoxication alcoolique avec d'autres consommations (tabac, café, médicaments, drogue) est un trait caractéristique du profil de la mère alcoolique.

### III- Conséquences de l'alcoolisation maternelle

#### 1. Notion de dose seuil et relation dose/effet

##### a. DOSE SEUIL

On peut considérer « l'alcoolisme maternel » comme la consommation quotidienne de boissons alcoolisées pendant la grossesse quelle que soit la quantité absorbée. Le seuil de boissons alcoolisées tolérable pendant la grossesse a été très discuté.

*D'après certains auteurs (41, 42, 43)*, le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) et les malformations anatomiques qui le caractérisent apparaîtraient lorsque l'ingestion atteint 3 à 6 unités de consommation par jour (chaque unité de consommation représente approximativement 15 ml d'alcool absolu, contenus dans 135 ml de vin ou une bouteille de bière de 340 ml ou encore 40 ml de liqueur à 40% d'alcool).

L'avortement et le faible poids à la naissance seraient associés à une absorption régulière de 1 à 2 unités de consommation par jour (44, 45, 46).

Le système nerveux est probablement l'organe cible le plus vulnérable, le seuil à risque pour cet organe correspondrait à une ingestion moyenne d'une demi unité de consommation par jour (47).

*D'après l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)*, l'effet le plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, le SAF, n'apparaît que pour des consommations très élevées (12).

Toutefois, un certain nombre de dommages au fœtus peuvent être attendus pour des consommations moindres : le risque d'un poids de naissance plus faible apparaîtrait pour des consommations supérieures ou égales à 20g/jour. Des effets sur le développement cognitif de l'enfant ont aussi été observés à partir de 20 g/jour.

D'un point de vue théorique, les consommations occasionnelles excessives à des stades critiques peuvent causer des dommages, même si la consommation générale est faible. La consommation excessive occasionnelle d'au moins 50g/jour pendant la grossesse a ainsi pu être associée à des déficits cognitifs.

*D'après Ardwin et Giacomello (51)*, les fœtus de femmes qui boivent 2 verres de boissons alcoolisées par jour peuvent présenter une réduction du poids fœtal tandis que celles qui boivent 6 verres par jour ont 40% de risque de présenter certains facteurs du syndrome.

En conclusion, il semble difficile de définir un seuil en deçà duquel la consommation d'alcool serait sans danger pour le fœtus. En effet, les valeurs-seuils sont basées sur des moyennes de groupes, or il existe des variations intra- et interindividuelles dans la pharmacocinétique de l'alcool.

Il faut donc privilégier l'option zéro avec exclusion de toute boisson alcoolisée pendant la grossesse, de la conception à la naissance et même au-delà lorsque la mère allaite.

#### *b. RELATION DOSE/EFFET*

Il n'existe pas d'études disposant d'une échelle de concentrations sanguines en corrélation avec les effets prénataux de l'alcool chez l'humain.

Récemment, utilisant des primates non humains en exposition hebdomadaire, Claren et Coll. (48) estiment que l'effet tératogène évident apparaît à partir de 140 mg/100ml d'alcool sanguin, ce niveau pouvant être facilement atteint par absorption d'environ 4 à 5 consommations à l'occasion.

Selon les mêmes auteurs, il est probable qu'un niveau sanguin plus faible puisse entraîner des problèmes cognitifs tels que les difficultés d'apprentissage.

L'activité de l'alcool sur le compartiment fœtal est déjà perceptible à partir de 0,5 g d'éthanol par litre de sang puisqu'une telle concentration provoque le spasme des vaisseaux ombilicaux (49) à l'origine des risques d'hypoxie.

A consommation égale, l'alcoolisation aiguë transitoire a des conséquences néfastes plus marquées que l'alcoolisation quotidienne régulière (50) : l'effet est proportionnel au pic d'alcool sanguin atteint. Cette notion est importante à rappeler à toute femme enceinte susceptible de consommer de l'alcool au cours de sa grossesse.

## **2. Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur la grossesse**

Les perturbations du déroulement de la grossesse peuvent se résumer ainsi qu'il suit :

- **AVORTEMENTS SPONTANÉES** plus fréquents ; le 2<sup>ème</sup> trimestre est une période considérée comme très sensible à l'action de l'alcool pour cet effet.
- **PREMATURITE** beaucoup plus importante, passant selon l'étude d'Ouellette (53) de 4% chez les mères sobres à 17% chez les alcooliques. Pour Dehaene (54), la prématurité atteint 30% des nouveau-nés de mères alcooliques.
- **MORTALITE PERINATALE** majorée, en particulier excès de mort-nés par rapport à la population témoin (55). Cette mortalité a été évaluée par Jones (56) à un chiffre de 17% sur la descendance de 23 femmes alcooliques, contre 2 % dans une population normale.

- **ANOMALIES DU PLACENTA, HEMATOMES  
RETROPLACENTAIRES...**

Streissguth et Coll (57) ont également constaté 2 fois plus de complications obstétricales, comme amniotite, fièvre, pré-éclampsie chez les « buveuses ».

**3. Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur le produit de  
conception : le syndrome d'alcoolisme fœtal**

*a. DEFINITION DU SAF*

L'**embryofoetopathie alcoolique** (EFA), aussi connue sous la dénomination de « **syndrome de Lemoine et Jones** », est la pathologie qui résulte de l'alcoolisation prénatale d'un nouveau-né. Celui-ci survient essentiellement chez la population de femmes dont la consommation d'alcool est élevée.

Les chercheurs anglo-saxons préfèrent le terme de « **Fetal Alcohol Syndrome** » (FAS) ou « **Syndrome d'alcoolisme Fœtal** » (SAF).

Ils distinguent aussi les « **Fetal alcohol effect** » (FAE) pour désigner les effets ponctuels de l'alcool sur le fœtus. Il s'agit alors essentiellement de troubles neurocomportementaux.

*b. DESCRIPTION DU SAF*

Le **syndrome d'alcoolisme fœtal** est caractérisé par :

- une dysmorphie faciale
- un retard de croissance

- des anomalies malformatives
- des troubles du comportement.

### ➤ La dysmorphie faciale (60)

La dysmorphie faciale qui est **caractéristique** et **spécifique** permet un diagnostic facile quand elle est complète.

Elle associe :

- Microcéphalie ;
- Rétrécissement des fentes palpébrales et microphthalmie ;
- Raccourcissement du nez avec base nasale effondrée, réalisant une ensellure, et narines antéversées ;
- Allongement du philtrum (sillon sous-nasal), avec un aspect bombé ;
- Lèvre supérieure fine ;
- Hypoplasie du maxillaire inférieur qui donne un menton petit et en retrait.

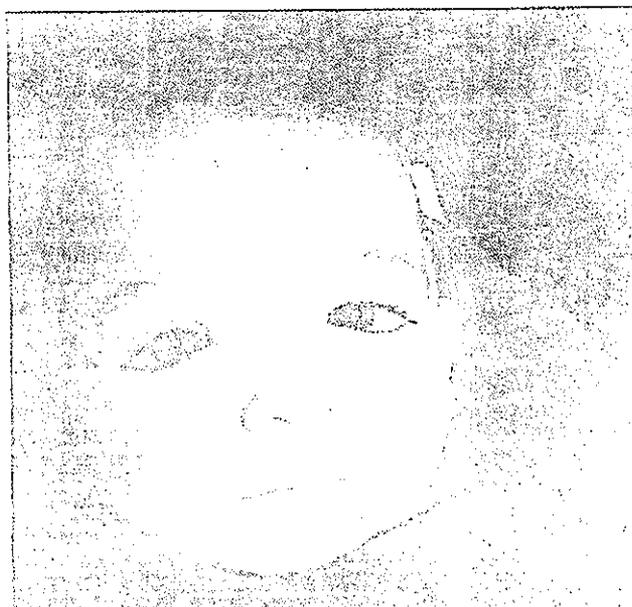
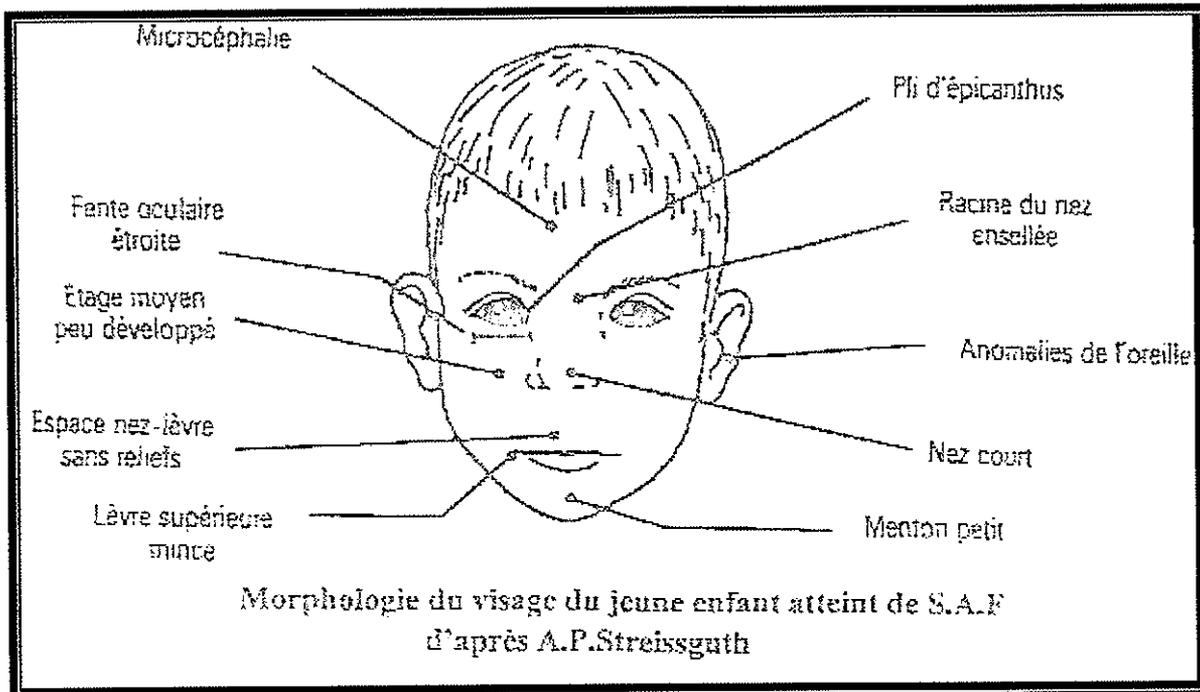
Le profil est convexe, le front est bas et bombé avec des fosses temporales profondes.

D'autres anomalies moins spécifiques peuvent s'ajouter :

- épicanthus : repli cutané recouvrant l'angle interne de l'œil et la caroncule lacrymale ;
- hypertélorisme oculaire : écartement exagéré des yeux secondaire à une déformation du crâne ;
- ptosis : chute plus ou moins marquée de la paupière supérieure, avec impossibilité de la relever ;
- arcades sourcilières aplaties ;
- oreilles décollées d'implantation basse et mal ourlées ;
- implantation basse des cheveux avec hirsutisme frontal...

Lorsque la dysmorphie est incomplète, le diagnostic peut être fait sur l'association d'au moins deux signes parmi les suivants : microcéphalie, rétrécissement des fentes palpébrales, philtrum long, lèvre supérieure mince, hypoplasie de l'étage moyen de la face.

Le faciès reste très typique les deux premières années.



*Enfant atteint du syndrome d'alcoolisme fœtal.*

### ➤ Anomalies malformatives (59)

Elles sont la conséquence d'une action tératogène de l'alcool et de l'acétaldéhyde au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les malformations les plus fréquentes atteignent :

- le cœur ;
- le tissu nerveux : myéломéningocèles, microcéphalies, hydrocéphalies ;
- la face : fentes labiopalatines, microphthalmies ;
- le système génito-urinaire : hypospadias...

L'appareil ostéo-articulaire et le tissu musculaire sont désorganisés et retardés dans leur formation pendant toute la durée de la gestation. Cela a pour conséquences des dysplasies de hanche, des scoliozes, des déformations des doigts ou des atrophies musculaires...

### ➤ Retard de croissance (59, 60)

Les mesures échographiques montrent que ce retard de croissance s'installe pendant la deuxième partie de la grossesse, qu'il est harmonieux tout en touchant spécialement les os longs. Il peut conduire au nanisme.

L'alcool est la cause la plus fréquente de nanisme « essentiel » c'est à dire sans atteinte organique, métabolique ni hormonale.

Dans les années qui suivent la naissance, on ne constate habituellement pas de rattrapage, mais la croissance staturale apparaît moins touchée que la prise pondérale.

Il n'y a pas non plus de rattrapage de la microcéphalie dans la petite enfance.

L'absence ou la discrétion du tissu adipeux sont très fréquemment constatées tout comme la pâleur cutanée de ces enfants.

➤ **Anomalies du Système Nerveux Central (58,59)**

Le nouveau-né atteint de SAF réclame parfois des manœuvres de réanimation, rapidement suivies d'un syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité, troubles de la succion et de la déglutition et perturbations du sommeil.

Après régression en quelques semaines de ce tableau, on peut alors voir survenir des désordres cognitifs et comportementaux liés à l'atteinte organique du cerveau.

Un déficit intellectuel est fréquent, persistant avec l'âge. Une diminution du quotient intellectuel de 5 à 7 points en moyenne a été observée ce qui conduit à une proportion 2 à 3 fois plus élevée, que dans la population normale, d'enfants ayant un QI inférieur à 80.

L'enfance et l'adolescence sont marquées par un nombre important de troubles neurocomportementaux (hyperkinésie, troubles de l'attention), de difficultés motrices,...

*c. FACTEURS DE RISQUE (8)*

➤ **Importance de la durée d'alcoolisation**

Le risque augmente avec l'ancienneté de l'alcoolisme. Dans une même fratrie, les enfants les plus jeunes sont les plus atteints.

### ➤ **Importance de la dose ingérée**

La détermination d'un seuil minimal dangereux est difficile, même si la relation dose alcool/effet fœtal est actuellement solidement assurée.

Le seuil toxique a été estimé par Kaminski (en 1976) à environ 50 ml d'alcool absolu par jour, ce qui correspond à un demi-litre de vin à 10°. Depuis, le danger est prouvé pour une dose moitié moindre.

### ➤ **Importance de la chronologie**

Certains auteurs ont décrit des anomalies chez des enfants nés de mères qui avaient cessé de boire pendant la grossesse.

La période la plus dangereuse se situe au premier trimestre. Il est possible que l'exposition à une seule dose forte puisse être déterminante si elle a lieu à cette période critique de l'organogenèse (ceci semble confirmé par les expériences animales).

Ensuite, la poursuite de l'alcoolisation influe sur la croissance et le développement cérébral.

### ➤ **Importance de la susceptibilité individuelle de la mère et de l'enfant**

Tous les enfants exposés ne sont pas atteints comme l'ont montré les études sur les jumeaux dizygotes et monozygotes : les effets fœtaux sont identiques chez les vrais jumeaux alors qu'il existe des différences évidentes chez les faux jumeaux.

### ➤ **Rôle des intoxications associées**

Ces intoxications sont souvent retrouvées en association avec l'alcool chez les « grandes buveuses » (tabac, tranquillisants, drogues,...).

L'intrication de plusieurs facteurs rend, bien sûr, difficile l'appréciation exacte de l'effet négatif de chacun d'entre eux sur le développement du fœtus.

Il existe très vraisemblablement une potentialisation des effets respectifs de chaque toxique.

### ➤ **Facteurs nutritionnels**

Ils ont également été incriminés dans la survenue de l'embryofoetopathie alcoolique, essentiellement les insuffisances d'apport de certains nutriments et surtout du magnésium et du zinc.

Il a été également évoqué le rôle éventuel du manque d'acide folique.

#### *d. CLASSIFICATION DU SAF EN 5 TYPES (8)*

Dehaene, à la suite de ses nombreuses observations de SAF, a été amené à s'appuyer sur une classification des enfants nés de mère alcoolique, en fonction de leur expression clinique particulière.

## Classification du SAF

<b>Type 0</b>	<b>Forme hypotrophique</b> Ces enfants présentent un retard de croissance intra-utérin sans dysmorphie, sans malformation majeure excessive.
<b>Type I</b>	<b>Forme légère</b> Ces enfants ont 1 ou 2 traits de la dysmorphie caractéristique, mais sans malformation majeure.
<b>Type II</b>	<b>Forme moyenne</b> La dysmorphie est complète, bien visible avec parfois 1 ou 2 malformations associées.
<b>Type III</b>	<b>Forme sévère</b> La dysmorphie est caricaturale avec nanisme et toujours 1 ou plusieurs malformations associées.
<b>Type IV</b>	Enfants de mère alcoolique, suspects à la naissance, de dysmorphie sans confirmation ultérieure.

# **Chapitre III**

## **Prévention et prise en charge**

## ***I- Prévention***

La prévention du SAF repose sur l'abstinence de toute consommation excessive d'alcool pendant la grossesse. Même si l'existence de périodes particulièrement critiques reste discutée, de même que la valeur des doses-seuil, il semble maintenant bien établi que la consommation maximale admissible se situe en dessous de 2 à 3 verres par jour. Les objectifs prioritaires sont l'information de la population générale pour éviter la consommation d'alcool durant la grossesse et l'identification des patientes à consommation excessive.

Plusieurs actions menées dans le cadre de la surveillance prénatale montrent que cette identification est possible et qu'une proportion importante de ces femmes accepte de réduire sa consommation après une information adaptée et à l'aide d'un soutien personnalisé (58).

### **1. Prévention primaire : l'information**

La prévention primaire doit s'attacher à 3 messages :

- La consommation de boissons alcoolisées en faibles quantités peut être dangereuse ;
- L'arrêt de la consommation doit intervenir avant la fécondation car l'embryon est rapidement vulnérable ;
- Le tabagisme est un facteur de risque surajouté.

Les campagnes d'information sont très peu développées en France, notamment auprès des jeunes :

- Peu de gens savent que l'alcool au cours de la grossesse est **la première cause de retard mental acquis de l'enfant** et que cette grave complication est totalement évitable ;

➤ Peu de gens savent que **les consommations occasionnelles excessives, à des stades critiques, peuvent causer des dommages importants, même si la consommation générale est faible.**

Il faut donc que le message soit délivré aux femmes en consultation de gynécologie et en consultation préconceptionnelle.

*En 1996, le Canada* a élaboré une déclaration conjointe sur la prévention du SAF et des effets de l'alcool sur le fœtus. Sur cette déclaration, différentes recommandations ont été faites :

- Les efforts de prévention doivent être dirigés vers les femmes avant et pendant la période de procréation, mais également vers leur partenaire et leur famille ;
- Il faut diffuser, auprès de tous les professionnels de la santé, l'information concernant les risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse et le fait que cesser de boire à n'importe quel moment de la grossesse sera bénéfique pour le fœtus et pour la future mère.

*En France, en septembre 2001*, dans l'étude collective de *l'INSERM Alcool : effets sur la santé*, il est clairement précisé les recommandations suivantes :

- Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas boire de boissons alcoolisées pendant la grossesse ;
- Les consommations excessives occasionnelles sont à éviter pendant toute la durée de la grossesse et même dès qu'elle est en projet afin d'éviter une exposition au tout début de la gestation.

Au vu des résultats d'études expérimentales, il n'est pas possible de démontrer l'existence d'une dose-seuil en deçà de laquelle les risques, pour le fœtus, de la consommation maternelle pendant toute la gestation sont nuls.

*En janvier 2002*, a paru le dossier de presse du *CFES (Comité Français d'Education à la Santé)* et de la *Caisse Nationale d'Assurance Maladie* qui stipule :

- Alcool et tabac : la consommation zéro est recommandée pour les femmes enceintes.

*En septembre 2002*, l'*AFFSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)* a fait paraître un document intitulé « La santé vient en mangeant » dans lequel il est noté :

- Pour les femmes enceintes, il est recommandé de supprimer complètement la consommation d'alcool.

Enfin, s'est tenue, à *Paris, les 10 et 11 octobre 2002*, une réunion de la *Société Française d'Alcoologie, en partenariat avec l'ANAES* qui a défini des recommandations pour la pratique clinique concernant les conduites d'alcoolisation pendant la grossesse. Celles-ci se déclinaient en trois grands chapitres :

- **Recommandations pour la diffusion des connaissances et des messages concernant l'exposition prénatale à l'alcool :**
  - Conseiller l'abstinence
  - Former les professionnels
  - Informer le grand public.

➤ Recommandations pour le repérage et la prise en charge des conduites d'alcoolisation chez la femme enceinte :

- Repérer les conduites d'alcoolisation pendant la grossesse
- Aider et accompagner les femmes enceintes qui s'alcoolisent
- Faciliter l'accès aux soins de la femme enceinte qui s'alcoolise.

➤ Aider et accompagner la mère et l'enfant lorsqu'il y a eu alcoolisation durant la grossesse :

- Le diagnostic d'exposition prénatale doit être établi le plus rapidement possible
- La formalisation de réseaux autour de la problématique des conduites d'alcoolisation pendant la grossesse permettra une prise en charge multiprofessionnelle de la mère et de l'enfant.

## **2. La prévention secondaire : dépistage précoce des femmes enceintes alcooliques**

La prévention secondaire consiste à dépister le plus tôt possible les patientes buveuses par l'interrogatoire, les autoquestionnaires et d'éventuelles explorations biologiques.

La consommation d'alcool peut faire partie d'un comportement à risque associant plusieurs drogues. Une femme enceinte sur 20 aurait une consommation excessive d'alcool et ce risque est très majoré en cas de tabagisme associé.

Il faut donc rester très attentif chez la femme enceinte déprimée, tabagique ou toxicomane car il est très fréquent que, dans ces cas, la consommation d'alcool soit également associée.

Parallèlement, un suivi régulier clinique et échographique du fœtus doit permettre de dépister un retard de croissance in utero et de mettre en place une prise en charge adaptée.

### **3. La prévention tertiaire : le diagnostic précoce du SAF**

La prévention tertiaire vise le fœtus de mère alcoolique. Elle a pour but de dépister le plus tôt possible le nouveau-né atteint et son niveau de handicap afin de proposer une prise en charge adéquate par un certain nombre de professionnels de santé : puéricultrices, pédiatres et médecins généralistes.

Un examen attentif à la naissance peut être attiré par la dysmorphie ou par des signes de sevrage.

Cette prévention passe aussi par la prise en charge maternelle. Les cours de préparation à l'accouchement et à l'allaitement sont des lieux de rencontre que certains auteurs considèrent importants pour les femmes alcoolodépendantes ; lieux qui permettent de travailler également sur le lien mère-enfant qu'elles ont souvent du mal à construire. Il faut les inciter à y participer.

L'accompagnement et la qualité du suivi de la mère par une équipe de proximité : médecin traitant, alcoologue, psychologue et associations d'aide au sevrage sont très importants pour l'avenir de l'enfant.

La prise en charge et le sevrage maternel sont d'autant plus importants qu'ils constituent le meilleur garant pour une grossesse ultérieure d'avoir un enfant indemne de SAF. Il s'agit, il faut le rappeler ici d'une embryofœtopathie évitable dont la prévention passe par un degré zéro de tolérance alcoolique pendant la grossesse.

## ***II- La prise en charge de la femme alcoolodépendante***

La prise en charge de la femme alcoolodépendante se divise en deux étapes : le **sevrage** et le **maintien de l'abstinence** grâce à des aides psychologiques.

### **1. Notion de sevrage (65)**

Le sevrage est l'arrêt de la consommation d'alcool, qu'il soit accidentel, à l'initiative du sujet ou qu'il s'inscrive dans une perspective thérapeutique (sevrage thérapeutique), chez l'alcoolodépendant.

Les accidents de sevrage sont représentés par les crises comitiales et le delirium tremens (DT). Ils surviennent lors d'un sevrage imposé ou résultent d'une erreur dans la conduite d'un sevrage programmé.

### **2. Description du delirium tremens (2)**

Le delirium tremens a été décrit par Sutton (1813), puis par Rayet (1819), qui en précise l'étiologie alcoolique, par Dupuytren (1826) qui, en chirurgie, observe « le délire nerveux traumatique », et enfin par Garnier, Lasègue, Magnan, Ball, Lancereaux, Régis, sur le plan clinique (25).

Le delirium tremens est **un délire aigu qui évolue en quelques jours.**

Les facteurs déclenchants peuvent être :

- Soit une accélération massive de l'intoxication ;
- Soit la survenue d'une maladie intercurrente ou un traumatisme ;
- Soit un arrêt brutal de l'intoxication.

Le début est généralement précédé par une accentuation des tremblements, des cauchemars nocturnes ; mais il peut être brutal, marqué par une ou plusieurs crises convulsives.

Le delirium constitué réalise un tableau impressionnant et grave, associant des signes psychiques, des signes neurologiques, des signes d'atteinte de l'état général.

➤ Signes psychiques :

- La **confusion mentale** est totale avec **désorientation temporo-spatiale** ;

- Le **délire hallucinatoire** est intense et intensément vécu. Les hallucinations et les illusions sont principalement visuelles, auditives, cénesthésiques, très mobiles. Il est possible de les déclencher par suggestion. Le malade les vit dans l'angoisse. Ce délire s'accompagne d'une **insomnie totale**.

➤ Signes neurologiques

Ils sont caractérisés par un **tremblement généralisé et permanent**, la **dysarthrie** (difficulté de la parole), l'**ataxie** cérébelleuse (troubles de la coordination des mouvements) parfois, et dans certains cas, les **mouvements de mâchonnement et de succion**.

➤ Signes d'atteinte de l'état général

L'état général est constamment altéré :

- **malade pâle, couvert de sueur d'odeur aigrelette** ;
- **hyperthermie** d'origine centrale (39-40°C) ;
- **pouls rapide** ;

-**déshydratation** survenant rapidement, avec soif intense et langue sèche ;

-**tension artérielle qui augmente initialement** du fait du stress et de l'agitation, **mais qui chute secondairement**.

**L'évolution non traitée peut être mortelle** par coma hyperthermique, collapsus cardio-vasculaire avec débâcle diarrhéique. **Traitée, elle est généralement favorable en 4 à 5 jours.**

Des complications peuvent cependant survenir : hématomes sous-duraux, collapsus, autres complications neuropsychiques.

### **3. Objectif d'un sevrage thérapeutique (65)**

**L'objectif d'un sevrage thérapeutique est l'entrée dans un processus d'abstention complète et durable de l'alcool.** Ce sevrage s'impose chaque fois qu'il y a alcoolodépendance, qu'elle s'exprime ou non par des signes physiques. En effet, lorsqu'une dépendance est installée, le retour à une consommation modérée est considéré comme très difficile voire impossible par de nombreux experts.

Pour obtenir un sevrage thérapeutique de bonne qualité, plusieurs conditions doivent être réunies :

- Réaliser les conditions de confort et de sécurité optimales, visant à prévenir ou à traiter le syndrome de sevrage ;
- Assurer, en institution ou en ambulatoire, un suivi thérapeutique prolongé ;
- Aider le patient à faire du processus de sevrage une expérience, à long terme, positive et valorisante sur les plans personnels, familial et professionnel.

#### 4. Modalités du sevrage chez les femmes enceintes (65)

Le sevrage nécessite une prise en charge médicalisée.

La prise en charge est identique à celle de toute femme alcoolodépendante, mais elle doit tenir compte de la prévention du SAF.

Pour cela, les auteurs préconisent d'obtenir une abstinence totale, de travailler en équipe pluridisciplinaire (professionnels de l'alcoologie, obstétriciens et sages-femmes).

Lorsque l'abstinence totale n'est pas possible, il faut à tout prix obtenir une dose modérée d'alcool (moins d'un verre par jour), tout en sachant que cette attitude plus laxiste fait prendre un risque pour l'enfant.

Toute femme alcoolodépendante enceinte doit être considérée comme porteuse **d'une grossesse à risque.**

**Le risque de malformation pour le nouveau-né justifie l'indication impérative d'un sevrage thérapeutique.**

Bien que l'ensemble de la littérature reconnaisse que la meilleure prise en charge d'une femme alcoolodépendante enceinte nécessite son entière collaboration et un volontariat, elle s'accorde à dire qu'il y a urgence pour l'enfant et que parfois une hospitalisation de longue durée pour le sevrage et la protection de l'enfant peut être nécessaire.

L'ensemble des articles prône un sevrage institutionnel, de préférence à un sevrage ambulatoire, bien qu'ils ne l'excluent pas. Mais le but étant essentiellement d'obtenir une abstinence totale pour l'enfant, **une hospitalisation permet une meilleure surveillance.**

Certains articles décrivent d'ailleurs des hospitalisations en service de maternité le dernier trimestre, autant pour surveiller la grossesse qui souvent se déroule difficilement, que pour s'assurer de l'observance de la patiente.

## **5. Le maintien de l'abstinence et les modalités d'accompagnement de la femme enceinte après le sevrage**

L'information, le soutien, le réconfort dans une ambiance calme, ouverte et confiante jouent un rôle important dans la prévention et le contrôle des symptômes et des accidents du sevrage. Ils permettent de diminuer les doses de médicaments.

La prise en charge de la femme enceinte alcoolodépendante relève d'une équipe pluridisciplinaire. Mais de nombreux auteurs insistent sur le rôle prépondérant que doivent jouer les gynécologues obstétriciens, les sages-femmes et les médecins généralistes.

Plusieurs modèles d'accompagnement sont décrits, basés sur la collaboration d'une maternité et d'une unité d'alcoologie. La place des équipes de liaison semble prépondérante dans le domaine du repérage et de l'aide aux femmes en difficulté avec l'alcool.

Les moyens de l'accompagnement (66) sont :

### **➤ Le soutien psychologique**

Le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool.

### **➤ Les thérapies cognitives et comportementales**

D'après le jury de la conférence de consensus du 7 et 8 mars 2001 sur « les modalités d'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage », ces thérapies

doivent être encouragées et utilisées par un personnel formé spécifiquement pour l'alcoolodépendance.

➤ **La thérapie conjugale et familiale**

La psychothérapie conjugale et familiale est particulièrement conseillée dans ce type de prise en charge.

Il existe d'autres moyens d'accompagnement (psychanalyse, groupes de parole,...) mais ils ne disposent d'aucun élément d'évaluation pour être recommandées par le jury de ce consensus de 2001, cité précédemment.

Le jury recommande le regroupement en réseaux spécialisés en alcoologie de l'ensemble des dispositifs d'aide et de soins du sujet alcoolodépendant, ce dispositif étant totalement insuffisant.

### **III- Traitement médicamenteux**

La prise de certains psychotropes peut être recommandée pendant le sevrage de la femme enceinte alcoolodépendante mais il faut prendre en compte les modifications physiologiques consécutives à l'état de la grossesse.

#### **1. Modifications physiologiques de la femme enceinte (64)**

De profondes modifications physiologiques et métaboliques surviennent durant la grossesse.

L'ensemble de l'organisme, principalement le système cardio-vasculaire, le système rénal et le tractus digestif, va adapter son fonctionnement aux nécessités qu'engendre la grossesse.

Ces organes sont les déterminants principaux de la pharmacocinétique d'un médicament. Celle-ci peut par voie de conséquence être différente de celle observée chez la femme non enceinte.

##### **➤ Modification de l'absorption digestive**

La grossesse se caractérise par :

- **Une diminution de la motilité gastrique et du péristaltisme intestinal.**

Elle serait due à l'augmentation de progestérone. Le temps de vidange gastrique et intestinal peut être allongé de 30 à 50 %. La constipation fréquemment constatée au cours de la grossesse résulte de ce phénomène.

**- Une réduction de la sécrétion acide gastrique, particulièrement dans le second trimestre de la grossesse.**

Elle contraste avec l'augmentation de sécrétion du mucus et conduit à une élévation du pH gastrique et du pouvoir tampon.

**Il existe une moindre résorption gastrique des médicaments liée à une augmentation de l'ionisation des acides.** Les médicaments acides faibles, s'ils sont dans un milieu moins acide sont plus ionisés. Les médicaments bases faibles sont alors moins ionisés ; en principe ils sont mieux absorbés.

### ➤ Distribution du médicament

Au cours de la grossesse, la résorption et le métabolisme sont peu modifiés, alors qu'il y a des modifications importantes de la distribution en fin de grossesse, il en est de même pour l'excrétion.

Le volume sanguin circulant est augmenté de 40 à 50 % avec un maximum entre la 30<sup>ème</sup> et la 34<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Le débit cardiaque est augmenté de 50 %, encore plus pendant le travail, en raison de l'augmentation de la fréquence et de la force des contractions. Le débit de sang rénal croît de façon parallèle dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre avec augmentation de la filtration glomérulaire. Le débit sanguin pulmonaire augmente également en raison du débit cardiaque intense. Seul le débit sanguin hépatique n'est pas modifié.

Ainsi, l'augmentation de la clairance de la créatinine entraîne la possibilité d'une excrétion accélérée des médicaments éliminés sous forme active par le rein (démontrée pour le lithium). **Ainsi, des posologies plus élevées peuvent être nécessaires en fin de grossesse.**

Le compartiment aqueux est considérablement augmenté (8 litres) dont 80 % pour les espaces extracellulaires et 20 % pour les espaces intracellulaires. Le produit de conception (fœtus, placenta, liquide amniotique) correspond à 60 % de cette masse, alors que 40 % reste dans les tissus maternels. **Le volume de distribution de nombreux médicaments est ainsi augmenté.**

### ➤ Modification de l'excrétion

Au cours de la grossesse, la filtration glomérulaire est augmentée, sans modification de la réabsorption tubulaire. Le débit sanguin rénal augmente de 50 % en fin de grossesse. **La clairance de la créatinine augmente d'où la possibilité d'élimination accélérée de certains médicaments comme, par exemple, le lithium, certains anti-épileptiques...**

## 2. Prévention du syndrome de sevrage : les Benzodiazépines (63)

Les benzodiazépines (BZD) sont aujourd'hui le traitement médicamenteux de première intention du syndrome de sevrage alcoolique ; elles réduisent l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage, des crises comitiales et du delirium tremens (DT).

Si aux Etats-Unis les benzodiazépines sont contre-indiquées durant les trois premiers mois de la grossesse depuis 1976, en Europe, seule la prudence est recommandée durant ce premier trimestre.

Toutes les études confirment qu'une prise ponctuelle et de courte durée est sans effet nocif pour le fœtus. Aucune étude concernant l'**oxazépam (SERESTA)** aux doses préconisées au moment du sevrage n'a prouvé la tératogénicité de ce produit. Il peut donc être proposé dans le sevrage de la femme alcoolodépendante enceinte, **à dose modérée et sur une courte durée de cinq à dix jours.**

Le **diazépam (VALIUM)** peut également être utilisé chez la femme enceinte, **en cure de dix jours par voie orale** ; il n'est pas associé, d'après la littérature scientifique, à des complications pendant la grossesse.

Ces prescriptions de benzodiazépines doivent être faites dans le cadre d'une consultation bien structurée et avec un suivi rapproché. Certains auteurs craignent, à juste titre, que l'alcool soit substitué par l'utilisation des benzodiazépines au cours de la grossesse. Cependant, il est reconnu que **les benzodiazépines sont moins tératogènes et nocives pour le fœtus que l'alcool**. Se posera alors, à la naissance, le problème du sevrage.

Chez le fœtus, à capacités métaboliques réduites, l'administration répétée de benzodiazépines risque d'entraîner une accumulation du médicament et de ses métabolites responsable d'hypotonie, de difficultés de succion, de détresse respiratoire lors de l'accouchement. Il faudra donc prévoir un accueil par l'équipe pédiatrique et surveiller le comportement et la succion.

#### ➤ Pharmacocinétique du diazépam chez la femme enceinte (64)

Le **diazépam (VALIUM)** est une benzodiazépine largement utilisée pendant la grossesse ; c'est la mieux connue.

Il franchit facilement la barrière placentaire et est fixé par le fœtus dès le début de la grossesse. La pénétration placentaire est plus grande en fin de grossesse du fait des modifications qui ont lieu dans la structure placentaire et dans la circulation de l'utérus chez la femme enceinte.

**La demi-vie d'élimination du diazépam est environ deux fois plus longue chez la femme enceinte** ; le volume de distribution est augmenté, mais la clairance plasmatique totale n'est pas changée.

Le métabolite actif du diazépam est le nordiazépam dont la demi-vie est très longue, d'où une accumulation, comme pour le diazépam, chez le fœtus et le nouveau-né.

En 1993, G. OLIVE et E. REY comparent la pharmacocinétique de plusieurs benzodiazépines au cours des trois trimestres de la grossesse, au cours de l'accouchement et de la période néonatale.

Ils en concluent qu'à dose unique faible, ou à doses répétées mais faibles sur une courte période durant le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, les benzodiazépines ne semblent pas responsables d'effets secondaires importants chez l'enfant sain et à terme, mais l'usage de fortes doses uniques et/ou répétées doit être évité.

#### ➤ Pharmacocinétique de l'oxazépam chez la femme enceinte (64)

L'oxazépam (SERESTA) possède une demi-vie courte sans métabolite actif. Cette molécule semble ainsi plus intéressante à utiliser en fin de grossesse et pendant l'accouchement ; c'est la molécule de première intention.

**En pratique**, bien que le risque tératogène soit écarté pour les molécules les plus utilisées, **il convient de restreindre les prescriptions lors du premier trimestre de la grossesse aux strictes nécessités.**

### **3. Maintien de l'abstinence de la femme enceinte après le sevrage (63)**

Pour l'accompagnement de l'abstinence, les médicaments spécifiques : **la naltrexone (REVIA) et l'acamprosate (AOTAL) ne peuvent pas être prescrits** ; ils n'ont fait l'objet d'aucune étude répertoriée à ce jour sur le maintien de l'abstinence pendant la grossesse.

Quant au **disulfiram (ESPERAL)**, il est formellement **contre-indiqué** et de nombreuses études confirment sa tératogénicité.

Seul un accompagnement psychologique peut permettre un maintien de l'abstinence après le sevrage. Il ne doit pas être culpabilisant et doit s'intéresser au lien mère-enfant qui est en train de se créer.

#### 4. Thérapie nutritionnelle (63)

La consommation excessive d'alcool peut entraîner **une réduction des apports en glucides, protéines, lipides, vitamines A, C, B et minéraux** comme le calcium et le fer.

L'utilisation de **la vitamine B1** (thiamine) est controversée. Pour certains auteurs, elle doit être prescrite systématiquement de façon préventive (par voie parentérale en cas de signes cliniques de carence) (65) et pour d'autres, elle est à réserver au tableau majeur de syndrome de Wernicke-Korsakoff (63).

**Les vitamines B2** (riboflavine) et **B6** (pyridoxine) peuvent également être prescrites, lors de carences, sous forme de préparations multivitaminées (12).

La prescription d'**acide folique (2 mg/j)** et de **fer** est recommandée.

Certains auteurs soulignent le déficit en zinc du nourrisson né de mère alcoolodépendante et soulèvent la question de la **supplémentation en zinc** pendant la grossesse. Cette carence, selon eux, pourrait être à l'origine de certaines malformations.

L'utilisation du **magnésium** *per os* et en IV ne présente pas de contre-indication pendant la grossesse et est recommandée par certains auteurs.

#### **IV- Un problème de santé publique (66)**

*« Femmes enceintes, boire nuit gravement à la santé de votre enfant. »* Cet avertissement, dont l'équivalent est déjà présent sur les paquets de cigarettes, ornera-t-il un jour les étiquettes des bouteilles d'alcool, en France ?

Pour faire face à cet important problème de santé publique, des campagnes de sensibilisation ont été mises en place, **au Canada**, depuis des années ; les producteurs de vins français indiquent sur les bouteilles destinées **au marché américain** les dangers sanitaires que présente pour l'enfant à naître la consommation d'alcool par une femme enceinte.

Et la France ?

A défaut de message sanitaire dans l'immédiat, le ministre de la santé annonce pour l'automne **une campagne de prévention** recommandant l'abstinence complète, comme l'y autorise la loi de santé publique du 11 août 2004, qui prévoit **une formation initiale et continue sur le sujet des professionnels de santé et du secteur médico-social.**

Le ministère de la santé distribuera **dans les pharmacies un dépliant sur le SAF destiné aux femmes demandant un test de grossesse.**

En outre, **les risques encourus vont figurer sur le carnet de suivi de la grossesse et les cas de SAF feront l'objet d'une déclaration obligatoire et anonyme**, tandis que les praticiens sont conviés à interroger systématiquement les futures mères sur leur consommation.

L'INSERM est chargé de conduire **une étude épidémiologique portant sur 10000 grossesses** afin de mieux évaluer le SAF sur le développement de l'enfant.

**Pour l'étiquetage des bouteilles d'alcool**, le ministre de la santé promet **une législation** « *dès que possible* », ce qui serait une première en Europe.

De son côté, le parquet de Lille a déclenché en août 2004 une procédure sur l'absence d'information fournie aux femmes enceintes par les producteurs d'alcool. Il s'agit d'une enquête relative aux délits de « mise en danger de la vie d'autrui, tromperie aggravée sur la marchandise et blessures involontaires », à la suite du signalement de 3 femmes dont les enfants sont atteints du SAF, dénoncé par l'association Esper (Ecoute, santé, parents, enfants, respect) de Roubaix. Cette dernière met en cause le défaut de message sanitaire.

# CONCLUSION

L'alcoolisme féminin est solitaire, peu suscité par la convivialité, marqué par la recherche de l'ivresse ou tout au moins du sommeil, de l'oubli et est généralement dissimulé.

Les effets de l'exposition prénatale à l'éthanol sont variables, et dépendent de nombreux facteurs tels que la quantité d'éthanol consommée, les stades de la grossesse au cours desquels l'éthanol a été consommé, la capacité de la mère à métaboliser l'éthanol, ...

Ainsi une exposition prénatale à l'éthanol au cours du premier trimestre risque plus d'entraîner des anomalies structurales et anatomiques, alors qu'au deuxième et au troisième trimestre, elle accroît le risque de retard de croissance et d'atteinte fonctionnelle tout particulièrement cérébrale. Ces effets peuvent aller de l'avortement spontané au retard de croissance intra-utérin et au syndrome d'alcoolisme foetal.

Face à ce risque, les gynécologues-obstétriciens et les alcoologues prônent une abstinence totale pour les femmes enceintes. Lorsque l'abstinence totale n'est pas possible, il faut à tout prix obtenir la consommation d'une dose modérée d'alcool (moins d'un verre par jour), tout en sachant que cette attitude plus laxiste fait prendre un risque pour l'enfant.

L'arrêt de la consommation de boissons alcooliques chez la femme enceinte est recommandé à tout moment de la grossesse, et le sevrage chez la femme enceinte qui présente un syndrome de dépendance à l'alcool doit être accompagné médicalement.

Au plan médicamenteux, la prévention du syndrome de sevrage fait appel à l'oxazépam ou au diazépam, à doses modérées, sur une courte durée (5 à 10 jours).

Pour l'accompagnement de l'abstinence, les médicaments spécifiques (acamprostate, naltrexone) ne peuvent pas être prescrits, le disulfiram est interdit.

La prise en charge de la femme enceinte alcoolodépendante relève d'une équipe pluridisciplinaire. Mais de nombreux auteurs insistent sur le rôle prépondérant que doivent jouer les gynécologues obstétriciens, les sages-femmes et les médecins généralistes.

A la suite de l'enquête préliminaire ouverte par le parquet de Lille, une campagne de prévention appellera, dès l'automne, les femmes enceintes à s'abstenir totalement d'alcool pendant leur grossesse.

Le ministère de la santé distribuera dans les pharmacies un dépliant sur le syndrome d'alcoolisme foetal destiné aux femmes demandant un test de grossesse. Ceci permettra au pharmacien d'évoquer le sujet « alcool et grossesse » et d'apporter des informations complémentaires.

Face à une femme enceinte alcoolodépendante, le pharmacien ne doit en aucun cas la faire culpabiliser mais doit être à son écoute, établir une relation de confiance et lui conseiller une prise en charge adaptée. Il pourra également lui rappeler le fait que cesser de boire à n'importe quel moment de la grossesse sera bénéfique pour le fœtus et pour la future mère.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1- HILL D. E. et al.  
*Dev. Pharmacol. Ther.* 1983, 6, p. 256-268
  
- 2- MALKA R, FOUQUET P. et VACHONFRANCE G.  
*Alcoolologie.* Edition Masson, Paris, 1983, p. 23-24, 30, 63-66, 74-79, 96-97, 128-130
  
- 3- BALFOUR-SCLARE A.  
*The female alcoholic.* Brit. J. Addict., 1971, p.65
  
- 4- FOUQUET P. Et HAAS RM.  
*Celle qui boit,* Le concours médical, 1971, n°8
  
- 5- HAAS RM.  
*Quelques particularités de l'alcoolisme féminin.* La documentation française, 1977, n°4396-98
  
- 6- DUPUIS C.  
*L'alcool, facteur de dysembryofoetopathie.* Journée annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris, 22 octobre 1981
  
- 7- WEILL J.  
*Le dépistage biologique des consommateurs excessifs d'alcool.* Haut Comité d'Etude et d'Information sur l'alcoolisme. La documentation Française, 1981, p. 9-25
  
- 8- VITTU G.  
*Le nouveau-né de mère alcoolique.* Revue du pédiatre, Lille, 19 avril 1991
  
- 9- ADES J., LEJOYEUX M.  
*Alcoolisme et psychiatrie.* Données actuelles et perspectives. Edition Masson, Paris, p.15, 201-205

- 10- WILSNACK SC, WILSNACK RW.  
***Drinking and problem drinking in US women.*** Patterns and recent trends.  
In: Recent developments in alcoholism. Vol 12 : Alcoholism and woman. M.  
Galanter. Plenum Press, New York, 1995, p. 30-60
- 11- THOMASSON HR.  
***Gender differences in alcohol metabolism. Physiological responses to ethanol.***  
In : Recent developments in alcoholism. Vol 12 : Alcoholism and woman. M.  
Galanter. Plenum Press, New York, 1995
- 12-INSERM.  
***Alcool. Effets sur la santé.*** Expertise collective. Paris, 2001, 358 p.
- 13- JONES AW, JÖNSSON KA.  
***Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of  
elimination immediately after a meal.*** J Forensic Sci 1994, 39, p. 1084-1093
- 14- JONES AW, HAHN R, STALBERG HP.  
***Distribution of ethanol and water between plasma and whole blood ; inter and  
intra individual variations after administration of ethanol by intravenous  
infusion.*** Scand J Clin Lab Invest 1990, 50, p. 775-780
- 15- GOIST KC, SUTKER PB.  
***Acute alcohol intoxication and body composition in women and men.*** Pharmacol  
Biochem Behav 1985, 22, p. 811-814
- 16- VOGEL-SPROTT M, BARETT P.  
***Age, drinking habits, and the effects of alcohol.*** J Stud Alcohol 1984, 45, p. 517-  
521
- 17- LANDS WEM.  
***A review of alcohol clearance in humans.*** Alcohol Clin Exp Res 1997, 21, p.  
1360-1366
- 18- WAGNER JG.  
***Properties of the Michaelis-Menten equation and its integrated form which are  
useful pharmacokinetics.*** J Pharmacokinet Biopharm 1973, 1, p. 103-121

- 19- WIDMARK EMP.  
*Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlichmedizinischen Alkohol Bestimmung.* Fortsch Naturw Forschung 1932, 11, p. 140
- 20- JONES AW.  
*Aspects of in vivo pharmacokinetics of ethanol.* Alcohol Clin Exp Res 2000, 24, p. 400-402
- 21- BODE JC, BODE C, THIELE D.  
*Alcohol metabolism in man : effect of intravenous fructose infusion on blood ethanol elimination rate following stimulation by Phenobarbital treatment and chronic alcohol consumption.* Klin Wochenschr 1979, 57, p. 125-130
- 22- LANDS WEM.  
*A review of alcohol clearance in humans.* Alcohol 1998, 15, p. 147-160
- 23- RITCHIE JM.  
*The aliphatic alcohols.* In: The pharmacological basis of therapeutics. GOODMAN, GIMAN, 6e ed, New York, McMillan 1980, p. 376-390
- 24- ADES J, LEJOYEUX M.  
*Les conduites alcooliques et leur traitement.* DOIN Editeurs, Paris, 1996, p. 36-37, 60-63
- 25- DESCOMBEY JP.  
*Précis d'alcoologie clinique.* DUNOD, Paris, 1994, p. 15, 42
- 26- ERNOUF D, MORINEAU S.  
*Syndrome d'alcoolisme foetal. Mécanismes physiopathologiques.* Alcoologie. Tome 21 (2).Tours, 1999, p. 329-339
- 27- SCHEINER A, DONOVAN C, BARTOSHEK L.  
*Fetal alcohol syndrome in children whose parents had stopped drinking.* Lancet, 19,1979, p. 1077-1078

28-BADR F, BADR R.

*Induction of dominant lethal mutation in male mice by ethyl alcohol.* Nature, 253, 1975, p. 134-136

29-KLASSEN R, PERSAUD T.

*Experimental studies on the influence of male alcoholism on pregnancy and progeny.* Exp. Pathol, 12, 1976, p. 38-45

30-*Alcool et grossesse.*

Site disponible sur : <http://www.prevention.ch/alcooletgrossesse.htm>. (Page consultée le 11/09/03)

31-LALONDE D.

*L'alcool et la grossesse ne font pas bon ménage.* In : Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies.

Site disponible sur :

<http://www2.canoe.com/infos/dossiers/archives/2001/05/20010518-163234.html>. (Page consultée le 11/09/03)

32-CARTWRIGHT MM, SMITH SM.

*Increased cell death and reduced neural crest cell numbers in ethanol-exposed embryos: partial basis for the fetal alcohol syndrome phenotype.* Alcohol Clin Exp Res 1995, 19, p.378-386

33-ERNHART CB, SOKOL RJ, MARTIER S et al.

*Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold.* Am J Obstet Gynecol 1987, 156, p.33-39

34-MILLER MW.

*Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol.* Alcohol Clin Exp Res 1993, 17, p.304-314

35-GUERRI C.

*Synaptic membrane alterations in rats exposed to alcohol.* Alcohol 1987, 1, p.467-472

36-YANNI PA, LINDSLEY TA.

*Ethanol inhibits development of dendrites and synapses in rat hippocampal pyramidal neuron cultures.* Dev Brain Res 2000, 120, p.233-243

37-BONTHIUS DJ, WEST JR.

*Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt.* Teratology 1991, 44, p.147-163

38-ANGEL P, RICHARD D, VALLEUR M.

*Toxicomanies.* Masson, Paris, 2000, p.17

39-RUEFF B.

*Les malades de l'alcool.* Collection pathologie sciences formation. John Libbey Eurotext, Paris, 1995, p.4-5

40-DOLBEAULT S, GIRRE C.

*Dépendance alcoolique.* -Encycl.Méd.Chir. (Elsevier, Paris), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-001-G-70, 1997, 8 p.

41-OUELLETTE E.M.

N.Engl.J.Med., 1977, 297, p 528-530

42-LITTLE R.E.

*The effects of maternal alcohol and drug abuse on the new-born.* Stimmel B.ed.The Haworth Press, New York, 1982, p 104-121

43-ERNHARD C.B.

Am. J. Obstet.Gyneacol., 1987, 156, p 33-39

44-MILLS J.M.

J.A.M.A., 1984, 252, p 1875-1879

45-HARLAP S, SHIONO P.H.

Lancet, 1980, 1, p 173-176

- 46-ZUCKERMAN B., HINGSON R.  
Dev.Med.Child Neurol., 1986, 28, p 649-654
- 47-GUSELLA J.A, FRIED P.A.  
Neurobehav.Toxical.Teratol., 1984, 6, p13-17
- 48-CLARREN S.K, ASLEY S.J, BOWDEN D.M.  
*Teratology*, 1988, 37, p 561-569
- 49-ALTURA B.M.  
Eur.J.Pharmacol., 1983, 86, p 311-312
- 50-BONTHIUS D.J. WEST J.R.  
*Teratology*, 1988, 37(3), p 209-214
- 51-ARDWINI D, GIACOMELLO F.  
*Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse*. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier SAS, Paris)-Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-70, 2002, p6
- 52-MENELLA JA, BEAUCHAMP GK.  
*The transfer of alcohol to human milk*. N. Engl. J. Med. 1991, 325, p 981-985
- 53-OUELLETTE, ROSETT, ROSMAN, WEINER.  
*Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy*. N. Engl. J. Med. 1977, 297, p 528-530
- 54-DEHAENE, CREPIN, DELAHOUSE, QUERLEU, WALBAUM, TITRAN, SAMAILLE-VILETTE.  
*Aspects épidémiologiques du syndrome d'alcoolisme fœtal*. Nouv. Presse Méd. 1981, 10, p 2039-2643
- 55-KAMINSKI, RUMEAU-ROUQUETTE, SCHWARTZ.  
*Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse*. Rev. Epid. Santé Publique, 1976, 24, p 27-40

56-JONES, SMITH.

*The fetal alcohol syndrome.* Teratology, 1975, 12, p 1-10

57- STREISSGUTH, BARR, MARTIN.

*Offspring effects and complications of labor and delivery related to self reported maternal alcohol use during pregnancy.* Developmental Pharmacology and Therapeutics, 1982, 4, p 215-216

58- GALLOT D, LAURICHESSE H, LEMERY D.

*Prévention des risques fœtaux.* Gynécologie-Obstétrique. Revue du praticien 2002, 52, p 753-754

59-SUBTIL D, DEHAENE P, KAMINSKI M, CREPIN G.

*Alcool et grossesse.* Editions techniques. Encycl.Med.Chir. (Paris)-Gynécologie/Obstétrique, 5-048-M-20, 1994, 4p

60-BERTIGNAC S.

*Devenir des enfants atteints du syndrome d'alcoolisme fœtal à propos de vingt observations.* Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1997, p17-25

61-LEJEUNE C.

*Syndrome d'alcoolisme fœtal.* Devenir, volume 3, numéro 4, 2001 p 77-94

62-PLAT P, VEDRINE M F.

*Alcoolisation féminine, grossesse et descendance.* J. Gyn. Obst. Biol. Repr.1982, 11, p 969-979

63-UZAN M, LACHASSINNE E.

*Les conduites d'alcoolisation pendant la grossesse.*

Site disponible sur : <http://www.gyneweb.fr/Sources/obstetrique/alcool-g.htm>.  
(Page consultée le 11/09/03)

64- STERN-CHFIRI N.

*Psychotropes et grossesse : expérience du centre régional de pharmacovigilance de Limoges.* Thèse de doctorat en médecine. Limoges : université de Limoges, 1998, p 7-9, 15-16

65-ANAES.

***Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant.***

Consensus du 17 mars 1999. Maison de la Chimie. Paris. Site disponible sur : <http://www.anaes.fr> (Page consultée le 11/09/03)

66-ANAES.

***Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage.***

Consensus du 7 et 8 mars 2001. Cité des Sciences et de l'Industrie. Paris. Site disponible sur : <http://www.anaes.fr> (Page consultée le 11/09/03)

67-PH.R.

***Syndrome d'alcoolisme fœtal. Les femmes enceintes prévenues.*** Le quotidien du pharmacien n°2245, jeudi 2 septembre 2004, p. 11

# TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i> .....	9
<b>Chapitre I : Généralités sur l'alcoolisme</b> .....	10
I- <u>L'éthanol</u> .....	11
1- Généralités.....	11
2- Pharmacocinétique.....	12
a- Absorption.....	12
b- Distribution.....	13
c- Elimination.....	14
➤ Métabolisme.....	14
➤ Excrétion.....	17
II- <u>L'alcoolisme</u> .....	18
1- Définitions.....	18
2-L'alcoolodépendance.....	19
a- Délai d'apparition et mécanismes.....	19
b- Aspects cliniques.....	20
3-Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolodépendance : système de récompense.....	21
a- Dopamine.....	21
b- Sérotonine.....	22
c- GABA.....	23
d- Glutamate.....	25
e- Modifications des récepteurs : théorie membranaire.....	25

4- Classification de Fouquet.....	26
a- Alcooloses ou « Alcoolisme névrotique ».....	26
b- Alcoolites.....	27
c- Somalcooloses.....	28
5- Conséquences sur le métabolisme des principaux nutriments.....	30
a- Alcoolisme et métabolisme des glucides.....	30
b- Alcoolisme et métabolisme des lipides.....	30
c- Alcoolisme et minéraux, éléments traces.....	30
d- Alcoolisme et vitamines.....	31
➤ Vitamine B1.....	31
➤ Vitamine B6.....	31
➤ Acide folique.....	32

### **III- L'alcoolisme féminin.....**

1- Différences apparentes avec l'alcoolisme masculin .....	33
➤ Age d'installation de l'intoxication.....	33
➤ Durée de l'intoxication.....	33
➤ Type d'alcool consommé.....	33
➤ Quantité d'alcool consommée.....	34
➤ Modalités de consommation.....	34
2- Caractéristiques physiologiques.....	35
3- Facteurs de risque.....	36

## ***Chapitre II : Alcool et grossesse*.....**

### **I- Action tératogène de l'alcool.....**

1- Devenir de l'alcool chez la femme enceinte.....	38
2- Mécanismes possibles de l'action tératogène de l'alcool.....	38
a- Alcool et placenta.....	38

b- Hypoxie foetale.....	39
c- Prolifération et différenciation cellulaire.....	39
d- Réaction auto-immune.....	39
e- Inhibition cellulaire post-natale.....	40
3- Influence de la période d'alcoolisation.....	41
a- Alcoolisation avant la grossesse.....	41
b- Alcoolisation au cours de la grossesse.....	41
➤ Rappel du calendrier tératologique.....	41
➤ Principales étapes du développement cérébral – Notions de périodes critiques.....	42
c- Alcoolisation au cours de l'allaitement.....	46
<b>II- <u>Alcoolisation maternelle</u></b> .....	<b>47</b>
1-Epidémiologie .....	47
2-Diagnostic de l'alcoolisation maternelle .....	48
a- Examen clinique.....	48
b- Questionnaire d'auto dépistage.....	49
c- Examens biologiques.....	50
➤ L'alcoolémie.....	50
➤ La Gamma-Glutamyl-Transférase.....	50
➤ Autres critères biologiques.....	51
3-Profil-type.....	51
<b>III- <u>Conséquences de l'alcoolisation maternelle</u></b> .....	<b>52</b>
1-Notion de dose seuil et relation dose/effet.....	52
a- Dose seuil.....	52
b- Relation dose/effet.....	53
2- Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur la grossesse.....	54

3- Conséquences de l'alcoolisation maternelle sur le produit de conception : le syndrome d'alcoolisme fœtale.....	55
a- Définition du SAF.....	55
b- Description du SAF.....	55
➤ La dysmorphie faciale.....	56
➤ Anomalies malformatives.....	58
➤ Retard de croissance.....	58
➤ Anomalies du Système Nerveux Central.....	59
c- Facteurs de risque .....	59
➤ Importance de la durée d'alcoolisation.....	59
➤ Importance de la dose ingérée.....	60
➤ Importance de la chronologie.....	60
➤ Importance de la susceptibilité individuelle de la mère et de l'enfant.....	60
➤ Rôle des intoxications associées.....	61
➤ Facteurs nutritionnels.....	61
d- Classification des SAF .....	61

**Chapitre III : Prévention et prise en charge.....63**

**I- Prévention.....64**

1. Prévention primaire : l'information.....64
2. Prévention secondaire : le dépistage précoce des femmes enceintes alcooliques.....67
3. Prévention tertiaire : le diagnostic précoce du SAF.....68

**II- La prise en charge.....69**

1. Notion de sevrage.....69
2. Description du delirium tremens. ....69
  - Signes psychiques.....70

➤ Signes neurologiques.....	70
➤ Signes d'atteinte de l'état général.....	70
3. Objectif d'un sevrage thérapeutique.....	71
4. Modalités du sevrage chez les femmes enceintes.....	72
5. Le maintien de l'abstinence et les modalités d'accompagnement de la femme enceinte après le sevrage.....	73
<b>III- <u>Traitement médicamenteux</u>.....</b>	<b>75</b>
1. Modifications physiologiques de la femme enceinte.....	75
➤ Modification de l'absorption digestive.....	75
➤ Distribution du médicament.....	76
➤ Modification de l'excrétion.....	77
2. Prévention du syndrome de sevrage : les benzodiazépines.....	77
➤ Pharmacocinétique du diazépam chez la femme enceinte.....	78
➤ Pharmacocinétique de l'oxazépam chez la femme enceinte.....	79
3. Maintien de l'abstinence de la femme enceinte après le sevrage.....	79
4. Thérapie nutritionnelle.....	80
<b>IV- <u>Un problème de santé publique</u>.....</b>	<b>81</b>
 <b><i>Conclusion</i>.....</b>	<b>83</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

UN A GEPHAIER N° 320

LA PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

Le 10/11/2010

LA PRÉSIDENT DE LA THÈSE

---

GENICHON Fabienne.-L'alcoolisme chez la femme enceinte.-98 f.  
(Thèse : Pharmacie ; Limoges ; 2004)

---

Le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) regroupe l'ensemble des effets nocifs de l'« alcoolisation maternelle » (éthanol et métabolites, carences ou désordres secondaires) sur le fœtus.

Le tableau clinique au complet est celui d'une embryofœtopathie avec :

- une morphologie particulière du visage ;
- des anomalies malformatives ;
- un retard de croissance intra-utérin puis post-natal ;
- une atteinte cérébrale responsable ultérieurement d'un déficit intellectuel et moteur et de troubles du comportement.

Le fœtus est plus ou moins touché selon l'importance et l'ancienneté de l'alcoolisme de la mère.

La prise en charge d'une femme enceinte alcoolodépendante doit tenir compte de la prévention du SAF. Pour cela, il faut obtenir une abstinence totale et travailler en équipe pluridisciplinaire (professionnels de l'alcoologie, obstétriciens...).

Au plan médicamenteux, la prévention du syndrome de sevrage fait appel à l'oxazépam ou au diazépam, à doses modérées, sur une courte durée (5 à 10 jours).

Pour l'accompagnement de l'abstinence, les médicaments spécifiques (acamprostate, naltrexone) ne peuvent pas être prescrits, le disulfiram est interdit.

---

Mots-clés : -grossesse  
-alcoolisme  
-syndrome d'alcoolisme fœtal  
-éthanol.

---