ASSOCIATION NATIONALE DE FAMILLES BIOLOGIQUES, ADOPTANTES, OU D'ACCUEIL CONCERNÉES PAR LES TROUBLES CAUSÉS PAR L'ALCOOLISATION FŒTALE

Quatrième conférence EUFASD

LONDRES, 12-15 septembre 2016

SYNTHESE RECHERCHE MEDICALE

Note : les lettres Q et R à la fin des exposés précisent les échanges avec la salle :
Q = question (ou remarque)
R = réponse

I - Synthèse

Nous avons laissé les études trop pointues de côté, et nous relevons quelques messages forts seulement.

Pour les SAF, le système de reconnaissance d'images se démocratise (Peter Hammond): avec des caméras 3D du commerce, un hôpital peut désormais facilement s'équiper, et l'examen ne comprend que quelques photos du visage.

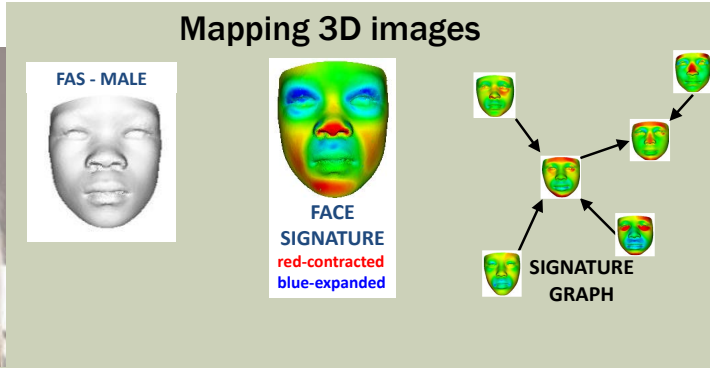
La caractérisation des dommages au cerveau par IRM est de plus en plus précise. « *Le visage est une fenêtre sur le cerveau* » (Ed Riley, Miguel del Campo). Cette affirmation est documentée par des corrélations précises: corrélation entre largeur des fentes palpébrales et l'atrophie du corps calleux, ou corrélation entre la taille du thalamus et la finesse de la lèvre supérieure. Au niveau du fonctionnement des TCAF, on mesure des réactions désynchronisées de plusieurs secondes entre les deux hémisphères, qui expliquent bien les difficultés de réactions à court terme. Des espoirs précis concordent pour dire que la myélinisation du cerveau, alias **la création de substance blanche, rejoint des niveaux normaux à l'âge adulte** pour les TCAF. Un milieu stimulant et une activité d'entrainement (pratique d'un instrument de musique, par exemple) peuvent aider à créer ainsi de nombreuses liaisons neuronales. Les adultes se rapprocheraient ainsi de capacités intellectuelles normales. Par contre, ils seraient nettement plus vulnérables que la population moyenne aux comorbidités : problèmes auditifs, visuels, cardiaques, malformations, etc…

Des marqueurs épigénétiques d'exposition prénatale à l'alcool ont été présentés (Nina Kaminen-Ahola). En clair, on arriverait à caractériser sur l'ADN de la personne affectée cette exposition. Cela reste à confirmer.

Ci-dessous nos notes de conférence, pas toujours complètes …

II - Peter Hammond (UK) : traitement d'images 3D pour le pré-diagnostic de SAF

En 2014, l'auteur avait présenté à Rome des travaux de recherche sur le processus suivant :
On prend une photo 3D du visage avec deux caméras : de gauche, puis de face, puis de droite. L'ordinateur en déduit une mesure des trois critères faciaux du diagnostic: disparition du philtrum, lèvre supérieure fine, diminution de la largeur des yeux (fentes palpébrales). Il concluait que c'était fiable pour les SAF et SAF partiels, pas pour les autres TCAF.

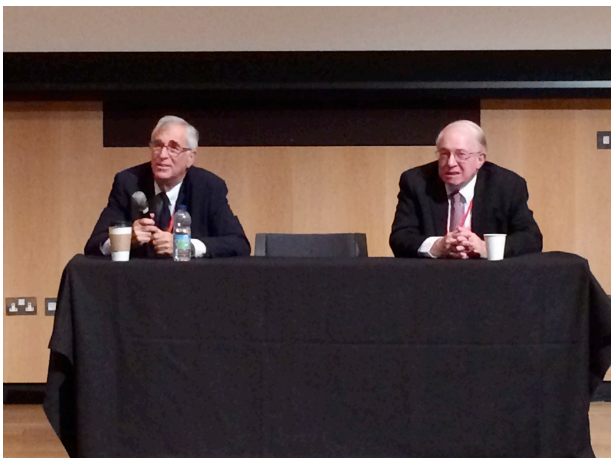


A gauche : prise d'images ; à droite, traitement informatique visualisant les différences avec un sujet normal.

Grâce à des caméras 3D portables maintenant disponibles dans le commerce à bas coût (100 €), prix auquel il faut bien sûr ajouter le logiciel, on peut envisager une mise en œuvre démocratique, c'est à dire dans une clinique. Même s'il n'est pas toujours facile de prendre les photos avec des enfants remuants, la méthode est relativement facile à mettre en œuvre.

Compte tenu des nouvelles normes qui acceptent au moins pour les SAF complets de ne se baser que sur ces critères (plus la taille et périmètre crânien), on aurait là un outil de pré-diagnostic permettant d'examiner des populations importantes.

III - CARACTERISATION DES DOMMAGES AU CERVEAU



Les Pr Ed Riley et Ken Warren, sommités américaines

III.1 Ed Riley (Université de San Diego, Californie) : Altérations du cerveau et du comportement au long de la vie

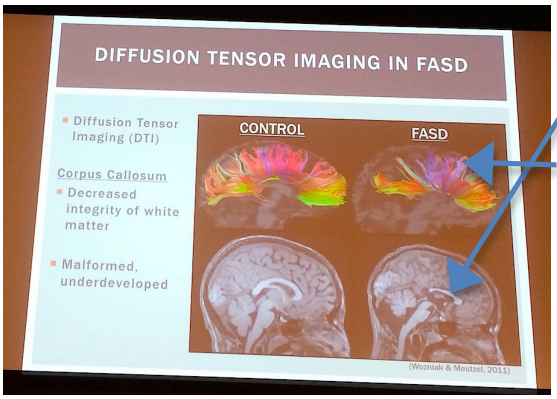
Cet exposé est remarquable et résume à lui seul le gros des avancées.
Une version proche (2015) est téléchargeable (en V.O) sur Internet en pdf sous le lien :
https://www.apa.org/about/gr/science/spin/2015/04/fasd-research.pdf

Rappelons que Ed Riley nous avait déjà interpellé à Rome en 2014 en remarquant que la biblio sur les adultes TCAF au delà de 25 ans était très pauvre. Ses propres travaux visent à combler cette lacune.

Problèmes pas seulement au cerveau, mais dans tout le corps.
9 % des filles d'âge fertile sont des « binge drinkers ».
On sait que de fortes doses d'alcool créent des dommages irréversibles.

Comparaison des performances : SAF, TCAF, témoins
QI : la moyenne des SAF est 72, 84 pour les TCAF, 100 pour les témoins
L'alcool est le facteur qui impacte le plus la capacité à lire => intervention précoce nécessaire
Motricité : multiples déficits. Exemple : tenir un stylo avec la bonne pression
Temps de réaction réflexe : idem pour SAF et TCAF
Exemple d'incohérence de comportement : une fille écrit une lettre à ses parents adoptifs : elle les insulte violemment, tout en leur disant qu'elle les aime …
Moins bonne capacité à localiser les objets pour les TCAF
Recopie d'un dessin : ils font bien les grandes lignes, mais pas les petits détails.

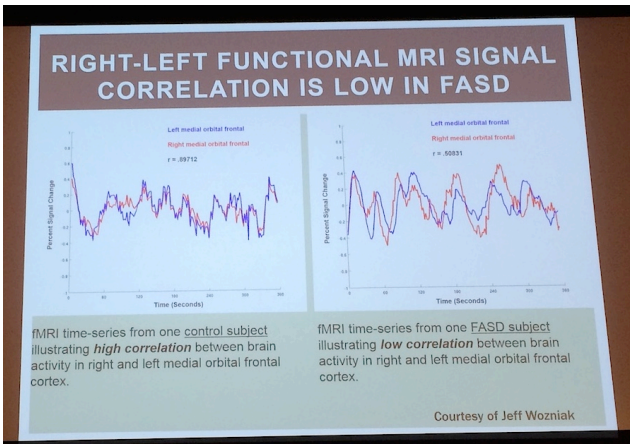
Comparaison des cerveaux : SAF, TCAF, témoins
La plupart du temps, la forme du cerveau est difficilement distinguable pour les SAF
Taille du cerveau % normale : 98 % +/- 2 % pour TCAF, 87 % +/- 5% pour SAF
Mais certains lobes sont plus réduits que les autres : lobe frontal et pariétal



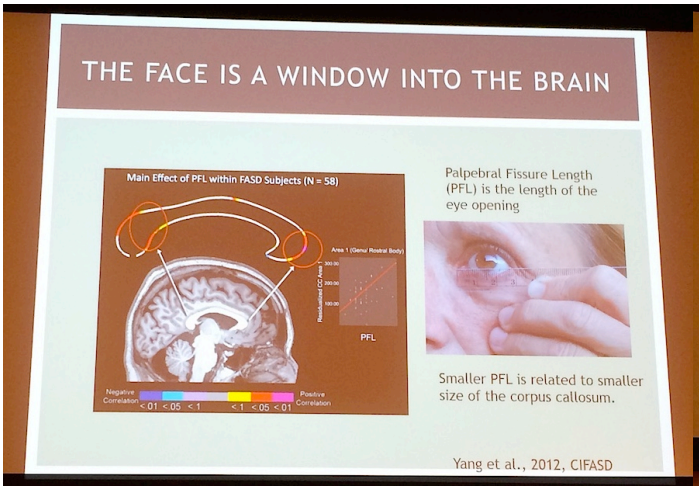
Le corps calleux réalise le câblage entre les hémisphères. Il est plus petit, mais pas beaucoup en général, et plus petit pour SAF que TCAF. C'est au niveau de **ses connexions** que la différence est frappante. Le sujet de gauche est normal, celui de droite est affecté.

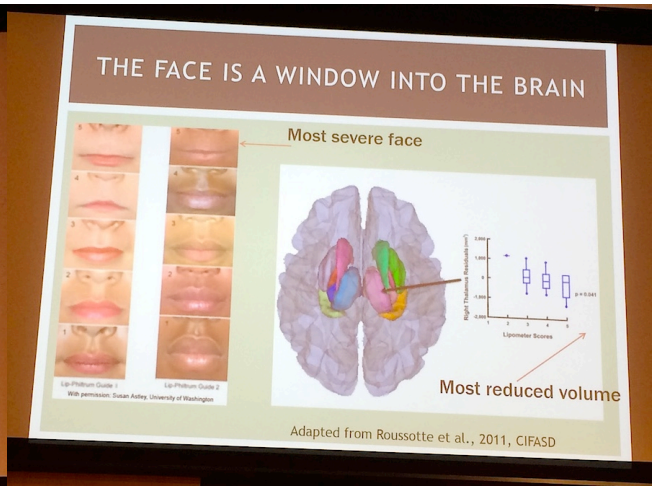
Avec ce câblage interne moins bon, le temps de réaction est ralenti, et conduit à des réactions erronées.
Il y a aussi d'autres connections entre régions du cerveau qui sont affectées.

Désynchronisation des réponses entre les deux hémisphères :
On a là une belle illustration de la notion de « tête en désordre ». Un examen IRM fonctionnel montre que, pour un sujet témoin, il y a une synchronisation quasi-parfaite des réponses des deux lobes frontaux (corrélation r = 90 %) : courbe de gauche.
Pour un sujet TCAF, à cause des moins bonnes connexions du corps calleux, les réponses sont désynchronisées et déformées (corrélation r = 50%). Les décalages dans le temps sont de plusieurs secondes (jusqu'à 15 secondes sur le graphe) : on peut imaginer les conséquences lorsqu'on attend de la personne des réactions rapides…



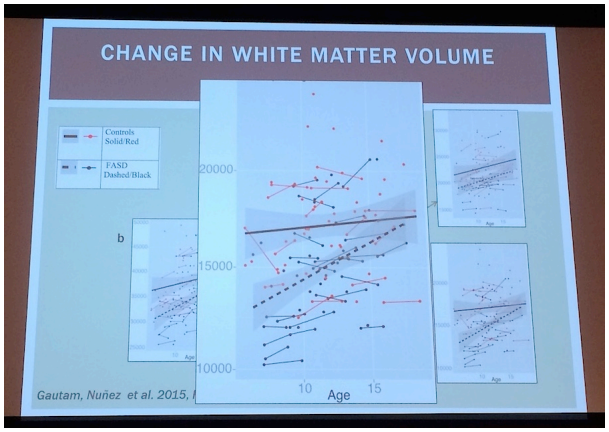
« Le visage est une fenêtre vers le cerveau » :

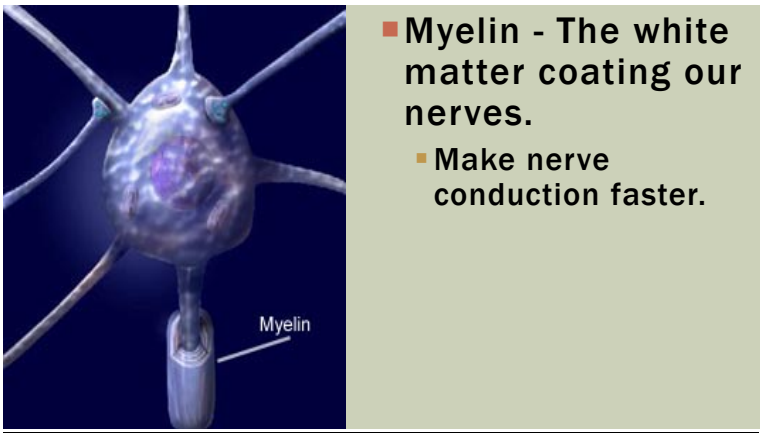




A gauche : corrélation entre largeur des fentes palpébrales et l'atrophie du corps calleux.
A droite : corrélation entre la taille du thalamus et la finesse de la lèvre supérieure
Hippocampe et ganglions de base sont également réduits chez les TCAF

Changements dans la matière blanche (myélinisation) :
Bonne nouvelle : le cerveau peut changer. Les TCAF rattrapent à l'âge adulte un volume de matière blanche (myéline) normal, s'ils sont entrainés comme il faut. Il s'agit des connexions synaptiques (axones des neurones, couvertes de myéline de couleur blanche) qui se structurent lors des apprentissages : figure ci-dessous.
Sur la courbe de droite, la ligne pointillée représente la moyenne de matière blanche d'environ 20 sujets TCAF (en bleu), et la ligne continue la même moyenne pour des sujets témoins (en rouge). Les deux courbes se rejoignent vers l'âge de18 ans.





Mauvaise nouvelle sur les comorbidités :
On a peu d'études sur des sujets humains de plus de 30 ans, mais des modèles animaux montrent une plus grande vulnérabilité à plusieurs maladies : arthrite, diabète, cancer (prostate ou sein)

Q: en tant que mère adoptive, on nous renvoie à des explications liées aux mauvais traitements…
R: Des réductions du corps calleux, cela ne peut pas venir d'un mauvais traitement… Ignorer les aspects physiques, facilement mesurables, c'est simplement fou.
Q : Vous ne croyez pas aux troubles secondaires (*délinquance, drogue, suicides…*) ?
R : Si, mais la myéline s'améliore entre 30 et 40 ans, et Ann Streissguth [qui a défini et mesuré les troubles secondaires dans les années 1990] avait très peu ces âges dans son échantillon. Je pense donc que les effets secondaires étaient exagérés pour ces âges.

III.2 Miguel Del Campo (Université de San Diego, Californie) : Evaluation sur 83 enfants de Barcelone

Il est aujourd'hui à l'université de San Diego, mais a réalisé cette étude sur Barcelone de 2012 à maintenant sur 83 enfants adoptés. Ce n'est pas une étude de prévalence : les patients ont été envoyés à l'hôpital pou examen.
Avant arrivée à l'hôpital, l'alcool était mentionné dans 50 % des cas, mais 29 % seulement avaient un diagnostic de TCAF post adoption.
Les parents adoptifs mentionnaient de nombreuses insuffisances et erreurs dans les rapports médicaux des pays d'origine.
Sur 83 patients, il y avait 80 % de TCAF (67), 30 SAF, et 28 SAF partiel.

Les anomalies IRM semblent spécifiques des SAF complets.
Les analyses neurologiques donnent la palette habituelle de troubles.

Nouveaux critères de diagnostic (normes canadiennes 2016):
Les crises (seizures) ont été ajoutées aux critères de diagnostic: cela colle avec notre étude.
L'association AFASAF en Espagne est issue du projet, qui a aussi rassemblé trois hôpitaux, (malgré les egos de chacun à gérer…). Nous les remercions pour leur travail de communication.

Q : vous avez mentionné les problèmes de vue ; quid de l'audition ?
R : pas étudié, mais nous aurions dû.
Q : pourquoi ne partagez-vous pas les scans avec les parents ? Des images pourraient nous aider à comprendre et expliquer aux tiers, et à ouvrir des portes.
R : Oui, vous avez raison.
R (Ed Riley) : nous l'avons fait, et c'est très efficace quand on explique les images au public.
Q : quid des trachéites, qu'on voit par ultrasons ? Est-ce fréquent ?
R : tout enfant devrait avoir un examen ultrason, car il y a 1,5 % de problèmes détectés par ces examens.

III.3 Katarzyna Anna Dylag (Pologne): IRM et TCAF

Note : Le centre de Cracovie a été ouvert en 2014 grâce à l'action volontariste de PARPA, l'organisme public polonais pour la prévention des conséquences de l'alcoolisme. Cette jeune chercheuse confirme les résultats américains, même si elle n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Je suis chercheuse sur le SAF depuis 2014 au centre de l'université Jagiellonian de Cracovie.
L'IRM est une révolution : J'ai fait une étude rétrospective sur 121 patients TCAF, diagnostiqués au centre de Cracovie, dont 71 SAF. Age moyen 8 ans, 73 garçons

Principaux défauts identifiés :
- Plaques de démyélination: 23 % des cas
- Corps Calleux réduit : 21 %

Les problèmes sont nettement plus forts en dessous de 4 ans.
La zone la plus atteinte est le cortex frontal.

Il faut corréler les mesures IRM et le profil neuropsychologique.

Note : Les résultats sont classiques, mais la cohorte est significative.

Q : le problème de la myélinisation est central pour les TCAF. Vous pouvez améliorer votre niveau, par exemple en jouant du piano.
R : oui

IV - MARQUEURS EPIGENETIQUES

IV.1 Nina Kaminen-Ahola (FI) Epigénétique des TCAF

Epigénétique = changements dans la fonction des gênes qui ne sont pas liés à un changement de la structure de l'ADN.
C'est lié aux fonctions de régulation, notamment la méthylation des gênes.

On pense que l'alcool change l'épigénome, dès l'embryon. Il y aurait reprogrammation de l'épigénome, avec effets larges et durables.

Etude : Modèle sur des souris bien documenté ; comparaison en 2013 avec enfants finlandais affectés, pour rechercher des corrélations entre les marqueurs épigénétiques et le phénotype.

Conclusion : Nous avons trouvé des changements significatifs dans la méthylation des gênes contrôlant de croissance (IGF2/H19), induits par l'alcool. Il faut encore approfondir.

V - Autres sujets médicaux

V.1 Piyadasa Koditiwakku (USA): Comorbidités associées aux TCAF

5 ans d'expérience au Nouveau-Mexique, avec 22 communautés amérindiennes.
Etude sur 100 patients TCAF, dont 1/3 de SAF. 84 % en familles d'accueil ou adoptives.
Les comorbidités les plus fréquentes citées sont la définition même des TCAF :
Déficit en langage expressif et réceptif, désordres neuropsychiatriques, problèmes de mémoire, impulsivité, etc…

On note en plus des otites.

Langage : le vocabulaire de l'enfant est proportionnel à celui des parents, indépendamment de l'alcool.
Le niveau social défavorisé des amérindiens est une cause de comorbidité évidente.

Désordres neuropsychiatriques :
Les neurotransmetteurs sont perturbés
Le QI non verbal est plus bas que le QI verbal.

Comorbidité ou multi-morbidité ? C'est le deuxième point de vue qui est approprié, car les causes sont liées, pas indépendantes.

Conclusion : il y a des facteurs sociaux multiples qui peuvent aggraver les conséquences de façon critique.

V.2 Paul Gard (UK) : Effets de faibles doses sur des souris adolescentes

Les modèles animaux évitent tous les biais des études épidémiologiques sur les humains: on peut les choisir très proches génétiquement, leur donner à manger ou boire ce qu'on veut, …

Les doses utilisées, 5 à 24 g/kg/jour représentent 10 fois les limites autorisées pour conduire.
16 g/kg/jour = 1 litre d'alcool pour une femme adulte !! Dans l'étude, 5% d'alcool dans l'eau de boisson de souris pendant toute la grossesse= 10 g/kg/ jour = 1 bouteille de vin par jour. *(faible dose ???)*

Les souris exposées se déplacent autant que les témoins, mais explorent moins (bien) leur environnement. Elles sont moins anxieuses. Les mâles et les femelles ont des réactions différentes.
L'angiotensine IV (une aminopeptidase) et tout le système enzymatique apparaissent perturbés par l'exposition à l'alcool. Aminopeptidases concernées : IRAP, ApA, ApB, ApN, AspAP. Il y a plein de médicaments conçus en ce moment pour modifier ces activités enzymatiques. Leurs performances sont très exagérées et des études indépendantes manquent.

Conclusion : Les études suggèrent que l'alcool réduit la synthèse de l'angiotensine IV de plusieurs façons chez les souris. Ces changements persistent à l'adolescence, et sont corrélés à une perturbation des apprentissages et de la mémoire. **On aurait donc affaire à un marqueur d'exposition à l'alcool**. Il reste à prouver la même chose chez les humains.