

NANTES UNIVERSITE
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2026

N°

**LES MALFORMATIONS ORO-FACIALES EN LIEN AVEC LE SYNDROME DE
L'ALCOOLISATION FOETALE**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée
et soutenue publiquement par

COSTA Julie



le 8 janvier 2026 devant le jury ci-dessous

Président : Mme ALLIOT-LICHT Brigitte

Assesseur : Mme BLERY Pauline

Assesseur : M. AMADOR DEL VALLE Gilles

Directeur de thèse : Mme CHAUX Anne-Gaëlle

	Présidente Pr. BERNAULT Carine
	Doyen Pr. SOUEIDAN Assem Vice-Doyens Pr GAUDIN Alexis (1 ^{er} vice-doyen) Pr LE GUEHENNEC Laurent (Pédagogie) Pr LESCLOUS Philippe (Recherche)

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (x12)	
ALLIOT-LICHT Brigitte AMOURIQ Yves CHAUX Anne-Gaëlle GAUDIN Alexis LABOUX Olivier LE GUEHENNEC Laurent	LESCLOUS Philippe LOPEZ Serena PEREZ Fabienne RENARD Emmanuelle SOUEIDAN Assem WEISS Pierre

Professeur des Universités (x1)
BOULER Jean-Michel

Maitre de conférences (x1)
VINATIER Claire

Professeur Emérite (x1)
GIUMELLI Bernard

Enseignants Associés (x4)	
GUIHO Romain (Professeur Associé) LOLAH Aoula (MCU Associé)	COURTADON Tom (Assistant Associé)

Maitres de conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers (x18)	Chef de Clinique des Universités - Assistant des Hôpitaux des (x16)
AMADOR DEL VALLE Gilles ARMENGOL Valérie (absente jusqu'au 10/10/25) BLERY Pauline BODIC François CLOITRE Alexandra ENKEL Bénédicte (absente jusqu'au 01/12/25) HASCOET Emilie (absente entre le 05/10/25 et le 04/04/26) HOORNAERT Alain HOUCHMAND-CUNY (absente jusqu'au 31/08/26) JORDANA Fabienne MAITRE Yoann NIVET Marc-Henri PRUD'HOMME Tony (absent jusqu'au 01/05/26) RENAUDIN Stéphane (absent jusqu'au 01/05/26) RETHORE Gildas SERISIER Samuel STRUILLOU Xavier VERNER Christian	BECHINA Camille BOEFFARD Camille (à partir du 13/11/25) BLEU Oriane BOUILLAUD Inès CETINKAYA Volkan (jusqu'au 12/11/25) CHETTOUH Yassine GUILLET Eloïse IBN ATTYA Zakarie JAGDEV Ambroise LOUISY Agathe LUCAS Juliette (jusqu'au 12/11/25) MALARD Sixtine MATHONNET Théophile (à partir du 13/11/25) QUEMARD Valentin (jusqu'au 31/12/25) SIMON Shauna

Praticiens Hospitaliers Universitaires	
CLOUET Roselyne	

Praticiens Hospitaliers	
DUPAS Cécile	HYON Isabelle

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation

Remerciements

A Madame la Professeure ALLIOT-LICHT Brigitte

- Professeur des Universités
- Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
- Docteur de Nantes Université Habilitée à Diriger les Recherches

Département de Biologie Orale

- NANTES -

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements chaleureux à Madame la Professeure Brigitte LICHT, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.

J'ai particulièrement apprécié travailler avec vous et bénéficier de votre regard éclairé, de vos conseils pertinents et de votre accompagnement à chaque étape importante de ce parcours.

Votre rigueur scientifique et votre ouverture d'esprit ont largement enrichi ce travail.

A Madame la Professeure CHAUX Anne-Gaëlle

- Professeur des Universités
- Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
- Docteur de l'Université de Grenoble Habilitée à Diriger les Recherches

Département de Chirurgie Orale

- NANTES -

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame la Professeure Anne-Gaëlle CHAUX pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse.

Votre engagement indéfectible envers la transmission du savoir, votre disponibilité constante et votre remarquable qualité d'écoute ont été pour moi une source d'inspiration quotidienne.

Votre pédagogie, toujours bienveillante et exigeante à la fois, a guidé mes réflexions et nourri ma progression tout au long de ce travail.

Je vous témoigne toute mon admiration et mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur BLERY Pauline

- Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
- Docteur de Nantes Université, habilité à diriger les recherches

Département de Prothèses

-NANTES-

Mes remerciements vont également à Madame le Docteur Pauline Blery, pour avoir accepté
de faire partie de mon jury.

Je suis très honorée de votre présence et vous suis reconnaissante du temps consacré à la
lecture attentive de ce manuscrit ainsi qu'aux échanges stimulants et constructifs qui l'ont
accompagnée.

Malgré des débuts parfois difficiles, notre collaboration s'est rapidement révélée d'une
grande richesse. J'ai énormément appris à vos côtés : vos connaissances, la rigueur de votre
approche clinique et la finesse de votre analyse ont profondément influencé ma pratique.

Elles m'ont également offert des repères précieux pour ma vie personnelle.

Les enseignements que vous m'avez transmis continueront, j'en suis certaine, de
m'accompagner tout au long de ma carrière.

A Monsieur le Docteur AMADOR DEL VALLE Gilles

- Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
- Docteur de Nantes Université, habilité à diriger les recherches

Département de la Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale

-NANTES-

Je souhaite enfin remercier chaleureusement le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE, pour
avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je suis très honorée de votre présence et vous suis reconnaissante du temps consacré à la
lecture attentive de ce manuscrit ainsi qu'aux échanges stimulants et constructifs qui l'ont
accompagnée.

Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir fait confiance, tant en clinique que
dans la conduite de projets pédagogiques.

Cette confiance m'a permis de grandir, de développer mes compétences et de prendre
pleinement ma place au sein des équipes.

J'apprécie profondément la qualité de nos échanges, votre écoute attentive, la simplicité de
nos discussions et l'humour qui a souvent allégé les moments de tension.

C'est un véritable privilège d'avoir pu travailler à vos côtés.

Table des Matières

I. Introduction.....	10
1. Contexte et justification du sujet	
a. Présentation générale de l'alcoolisation foetale (définition, fréquence, enjeux de santé publique).....	10
b. Importance de l'étude des malformations orales dans ce cadre.....	11
c. Objectifs de la thèse et problématique.....	12
2. Cadre théorique	
a. Les mécanismes biologiques de l'alcoolisation foetale (passage de l'alcool à travers la barrière placentaire, impact sur le développement foetal).....	12
b. Vue d'ensemble des malformations associées à l'alcoolisation foetale (les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale ou TSAF).....	17
c. Les spécificités des malformations orales dans le cadre de ces troubles. Objectifs de la recherche : identifier, analyser et comprendre les mécanismes à l'origine des malformations orales chez les enfants exposés à l'alcool in utero.....	19
II. Première partie : Bases biologiques et développementales de l'alcoolisation foetale...	21
1. Impact de l'alcool sur la formation du fœtus	
a. Le rôle de l'alcool dans les anomalies du développement du visage et de la cavité orale.....	21
b. Description des périodes critiques du développement (système nerveux central, visage, bouche, etc.).....	24
2. Les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF)	
a. Définition et classification des TSAF.....	27
1. Syndrome d'alcoolisation foetale (SAF complet).....	27
2. Syndrome d'alcoolisation foetale partiel (SAFp).....	28
3. Trouble neurodéveloppemental lié à l'alcool (ARND).....	28
4. Anomalies congénitales liées à l'alcool (ARBD).....	29

b. Diagnostic	des
TSAF.....	
.....	31

III. Deuxième partie : Manifestations oro-faciales de l'alcoolisation foetale..... 36

1. Les types de malformations buccales observées

a. Classification des malformations orales : anomalies dentaires (hypoplasie, malposition, absence de dents), malformations du palais, de la lèvre, etc.....	
.....	36
b. Études de cas et données cliniques : présentation des observations spécifiques liées à l'alcoolisation foetale.....	38

2. Facteurs influençant les malformations orales

a. La quantité et la fréquence de l'exposition à l'alcool pendant la grossesse.....	
.....	42
b. Autres facteurs environnementaux et génétiques pouvant interagir avec l'alcoolisation foetale.....	
.....	43

3. Focus sur les fentes labio-palatines en lien avec le syndrome de l'alcoolisation

a. Mécanisme de formation au niveau embryologique, avec les différents stades de fermeture des bourgeons et l'effet foeto-toxique de l'alcool sur ces mécanismes.....	
.....	48
b. Prévalence, détection, prise en charge.....	54

4. Impact de l'alcoolisation foetale sur la dentition

a. Développement dentaire perturbé (éruption dentaire retardée, hypoplasie de l'émail, anomalies de la forme des dents).....	56
1. Retard d'éruption dentaire.....	56
2. Hypoplasie de l'émail.....	57
3. Anomalies de la forme et de la taille des dents.....	57

4. Conséquences cliniques et implications.....	57
b. Rôle de l'alcool dans la perturbation de l'odontogenèse.....	58
1. Effets sur les interactions épithelio-mésenchymateuses.....	61
2. Toxicité cellulaire directe.....	62
3. Perturbation de l'amélogénèse et de la dentinogénèse.....	63

IV. Troisième partie : Prévention, diagnostic et prise en charge..... 64

1. Prévention de l'alcoolisation foetale

a. Sensibilisation et programmes de prévention pour les femmes enceintes.....	64
b. L'importance de la détection précoce des signes de TSAF.....	68

2. Stratégies diagnostiques et outils complémentaires dans l'évaluation des malformations bucco-dentaires

a. Diagnostics différentiels.....	69
b. Méthodes et outils diagnostiques : examens cliniques, examens complémentaires.....	72
c. Le rôle des professionnels de santé bucco-dentaire dans le dépistage....	74

3. Prise en charge thérapeutique

a. Les traitements dentaires, orthodontiques et chirurgicaux pour corriger ou minimiser les malformations orales.....	75
b. Approches multidisciplinaires (pédo-psychiatrie, chirurgie réparatrice, suivi à long terme).....	77

V. Conclusion..... 79

1. Synthèse des résultats

a. Récapitulatif des liens identifiés entre alcoolisation foetale et malformations	
--	--

- orales..... 79
- 79
- b. Implications des résultats pour la prise en charge des enfants exposés à l'alcool in utero..... 80
- 80
- 2. Conséquences pour la santé publique et recommandations**
- a. Recommandations pour les praticiens de santé bucco-dentaire, les pédiatres et les obstétriciens..... 81
- 81
- b. Propositions de stratégies de prévention pour limiter les risques d'alcoolisation foetale..... 83
- 83
- 3. Ouverture et pistes de recherche futures**
- a. Éventuelles pistes de recherche pour mieux comprendre l'impact de l'alcool sur le développement craniofacial..... 84
- 84
- b. Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques à explorer..... 85
- 85

VI.

Bibliographie..... 87

..... 87

I. Introduction

1. Contexte et justification du sujet

a. Présentation générale de l'alcoolisation foetale (définition, fréquence, enjeux de santé publique).

En 1968, le Dr Lemoine, en France, est le premier à décrire les effets néfastes de la consommation d'alcool pendant la grossesse sur le nouveau-né. À cette époque, cette pathologie est alors désignée sous le nom de syndrome de Lemoine. Toutefois, sa publication, peu relayée à l'international et accueillie avec scepticisme, reste largement méconnue en dehors de la France. C'est de manière indépendante qu'en 1973, aux États-Unis, le Dr Jones décrit à son tour ce tableau clinique et introduit le terme syndrome d'alcoolisation foetale (SAF), marquant ainsi une étape déterminante dans la reconnaissance scientifique de ce trouble.(1–4)

Peu de recherches sont menées mais on comprend rapidement qu'il s'agit davantage d'un ensemble de troubles plus ou moins sévères. En 1996, 3 différentes catégories sont identifiées, sans pour autant établir de processus clinique pour les diagnostiquer.(5)

Ce n'est qu'environ quarante ans plus tard que le terme trouble du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF) — ou *Fetal Alcohol Spectrum Disorder* (FASD) en anglais — s'impose progressivement dans la littérature scientifique. Cette appellation englobe un ensemble de manifestations cliniques, incluant des atteintes physiques, cognitives et comportementales. Elle permet ainsi de reconnaître non seulement les formes les plus sévères, mais aussi les présentations plus discrètes qui demeurent néanmoins impactantes pour le développement

de l'enfant. L'introduction de ce concept s'accompagne de recommandations cliniques spécifiques, établissant des critères de diagnostics.(5)

La consommation de toxique par la femme enceinte lors de sa grossesse est un problème de santé publique. L'alcool est le premier toxique consommé et peut avoir de graves répercussions sur le fœtus. Il est cependant difficile de comprendre l'association entre un toxique donné et un trouble ou une malformation étant donné les consommations souvent diverses et combinées de plusieurs substances à la fois.(1)

L'alcool est un tératogène "au fonctionnement" bien connu. Ces effets délétères sur le développement embryonnaire ont été largement décrits. Ses effets sont nocifs tout au long de la grossesse. Au cours de ce premier trimestre de grossesse l'organogenèse a lieu, une exposition à l'alcool peut entraîner des anomalies faciales, orales, et cérébrales lourdes. Une exposition lors du second semestre conduira à une augmentation du risque d'avortement spontané. Enfin une exposition lors du troisième semestre entraînera un retard de croissance intra utérin et cérébral.(6)

Les effets tératogènes de l'alcool sur le fœtus varient en fonction de la quantité, du mode de consommation, de la génétique, de l'âge et de la nutrition de la mère. De plus, les conséquences sur le fœtus peuvent être aggravées si la consommation d'autre toxique y est ajoutée comme le tabac. (1,7,8)

L'enjeu dans la connaissance de ce trouble est de taille, tant dans la prévention que dans le dépistage pré et post natal pour garantir une prise en charge adaptée. Sans être dans le jugement ou la discrimination. (9)

Dans 76 nations la prévalence pour l'ensemble des TSAF à été évalué à plus de 1% ce qui est supérieur à la prévalence d'autre syndrome comme le Syndrome de Down (trisomie 21).(10)

b. Importance de l'étude des malformations orales dans ce cadre.

Le syndrome de l'alcoolisation fœtale constitue la première cause mondiale de handicap et de retard intellectuel acquis évitables chez l'enfant. Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique, car il entraîne des conséquences lourdes et irréversibles pour la descendance.

L'exposition prénatale à l'alcool peut provoquer un retard de croissance intra-utérin persistant après la naissance, ainsi qu'un risque accru de séquelles néonatales et infantiles, de malformations congénitales et de handicaps durables. (5,11,12)

Bien que les malformations orales ne représentent pas les manifestations les plus graves des troubles liés à l'alcoolisation fœtale, elles constituent néanmoins un obstacle majeur au développement global de l'enfant. Elles peuvent compromettre l'acquisition de fonctions essentielles telles que la phonation, la succion et la déglutition, tout en ayant un impact significatif sur son intégration sociale et son bien-être. Au-delà des répercussions individuelles, ces anomalies entraînent également un poids économique important pour la collectivité, estimé au Canada entre 1,3 et 2,3 milliards de dollars par an.(5,13)

c. Objectifs de la thèse et problématique.

L'objectif de cette thèse est de faire un rappel du syndrome de l'alcoolisation fœtale, depuis la physiologie de la métabolisation de l'alcool chez le fœtus, pour comprendre au mieux l'impact sur la morphogenèse, jusqu'aux malformations orales qui y sont associées, pour sensibiliser, donner les arguments afin de permettre au chirurgien-dentiste d'avoir des outils à sa disposition pour aborder le sujet avec ses patients, et de pouvoir aider à la reconnaissance de signes pour permettre un diagnostic ou de rediriger les patients vers un parcours de soins adapté, et éviter ainsi une perte de chance. L'ensemble des TSAF est encore actuellement largement sous-évalué, les facteurs de risques sont mal connus et la prévention reste encore inégale.

2. Cadre théorique

a. Les mécanismes biologiques de l'alcoolisation foetale (passage de l'alcool à travers la barrière placentaire, impact sur le développement foetal).

La dispersion de l'alcool à travers le placenta dans le compartiment foetal est la voie initiale de l'exposition prénatale à l'alcool. Le compartiment foetal commence avec le placenta, il inclut le liquide amniotique et le fœtus.

Le terme alcoolisation se définit par une saturation des enzymes métabolisant l'éthanol et conduisant à un taux d'alcool persistant dans la circulation sanguine. Plusieurs facteurs vont influencer la dispersion de l'éthanol dans le compartiment foetal : (7,8)

- le quantité (en gramme d'alcool) consommée
- la durée de l'épisode d'alcoolisation
- l'accoutumance anténatale à l'alcool
- la répétition dans un temps restreint des épisodes d'alcoolisation (si réalcoolisation avant un retour à une concentration d'alcool dans le sang de 0 g lors d'un second épisode)

La structure chimique de l'éthanol lui confère un passage à travers les membranes biologiques facilité, ainsi qu'une dispersion dans l'eau corporelle(7,14). Avant la 20^e semaine de grossesse, la peau du fœtus est perméable car le processus de kératinisation de cette dernière n'a pas encore débuté. Le fœtus est plus facilement exposé à l'alcool à cause de l'absorption de l'alcool par la peau. Entre la 20^e et la 24^e semaine, la kératinisation de la peau débute, cela permet de réduire les passages de l'éthanol à travers cette dernière.(7)

L'alcool arrive dans le compartiment foetal par le placenta. Une partie diffuse dans le liquide amniotique et l'autre est absorbée par le fœtus (via le cordon ombilical). Une boucle se forme alors, une partie de l'alcool est excrétée par le fœtus sous forme inchangée via les urines et les mouvements respiratoires. L'alcool se retrouve à nouveau dans le liquide amniotique, véritable lieu de stockage pour l'éthanol, puis il est à nouveau réabsorbé par le fœtus via la déglutition.(7)

Le taux de l'élimination de l'alcool du compartiment foetal n'est que de 3 à 4% celui de la mère, soit 0,017%/heure, ce qui fait que le fœtus reste plus longtemps exposé aux effets de l'alcool. L'exposition sera d'autant plus longue en fin de grossesse du fait de la kératinisation de la peau qui retarde la réabsorption.(1,7)

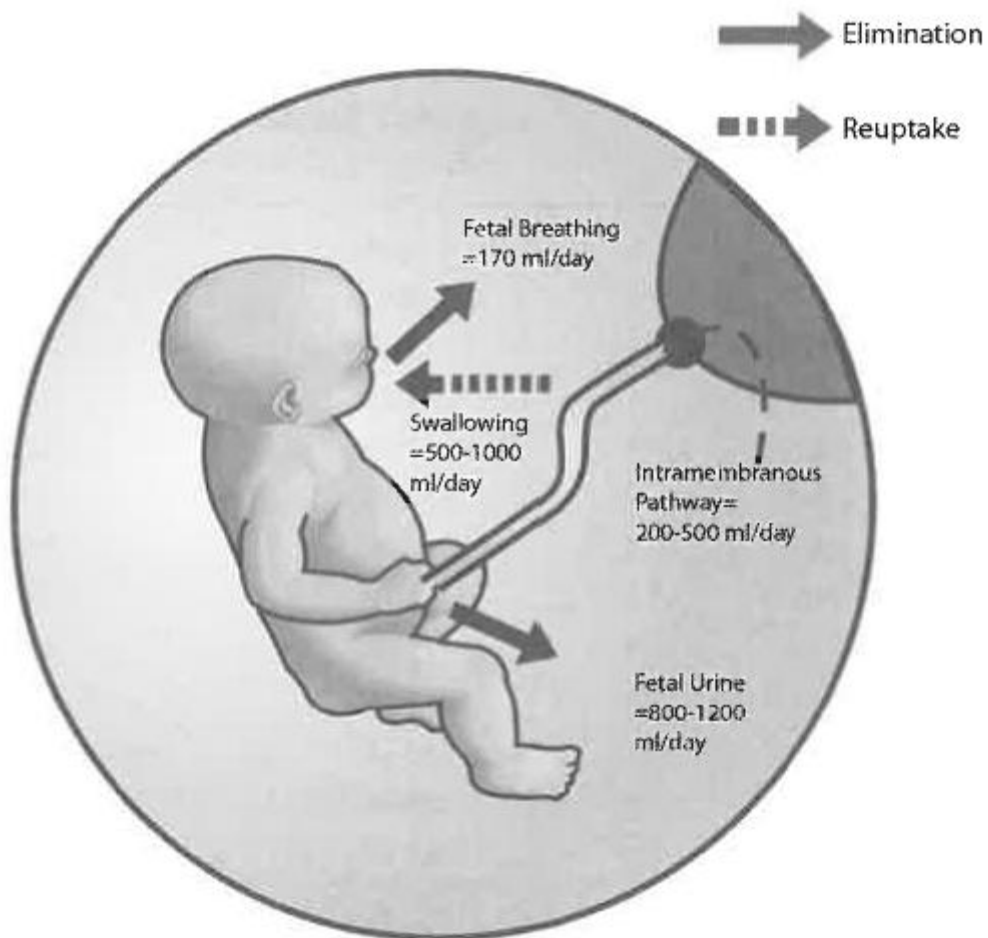


Schéma représentant l'unité foeto placentaire et les voies de circulation du liquide amniotique. La production et la réabsorption sont généralement en équilibre, ce qui rend l'élimination de l'alcool par ces voies très inefficace. Les voies d'élimination par les urines et la respiration foetale (970-1370ml/jour) sont compensées par la déglutition et la voie intramembraneuse (700-1500ml/jour).(1)

Les transferts à travers le placenta sont bidirectionnels, la principale voie d'élimination de l'alcool du compartiment foetale est le retransfert vers la circulation maternel. C'est pourquoi la charge de l'élimination de l'éthanol de l'unité foeto-maternelle repose principalement sur la capacité métabolique maternelle.(1,7,9)

Le métabolisme oxydatif de l'alcool a principalement lieu dans le foie. La formation du foie a lieu entre la 11^e et 14^e semaine de grossesse. Plusieurs enzymes capables de le métaboliser y sont présentes. L'alcool déshydrogénase de classe III (ADH) est une enzyme responsable de

90 à 95% de la transformation de l'éthanol en acétaldéhyde. Ensuite l'aldéhyde déshydrogénase mitochondrial (ALDH) transforme l'acétaldéhyde en acétate qui sera à son tour transformé en Co₂ et en eau. Ces deux enzymes sont exprimées dès le deuxième mois de gestation par les reins et les poumons.(1,7,9)

Une autre enzyme microsomale du cytochrome p450, le CYP2E1 métabolise 5 à 10% de l'éthanol, qu'il transforme également en acétaldéhyde. Le CYP2E1 est exprimé à partir de la 16^è semaine, à des taux représentant 10 à 30% celui d'un adulte.

La catalase hépatique et la voie non oxydative de métabolisation de l'éthanol ne représentent qu'une part marginale du métabolisme global de l'alcool. Toutefois, cette dernière joue un rôle particulier : elle permet la conversion de l'éthanol en esters éthyliques d'acides gras grâce à l'action de la Fatty Acid Ethyl Ester (FAEE) synthase, produisant ainsi des composés considérés comme moins toxiques que les métabolites issus des voies oxydatives classiques.(1,7)

Le placenta possède également des systèmes enzymatiques capables de métaboliser certains médicaments et xénobiotiques. L'enzyme CYP2E1 y a été identifiée, bien que ses niveaux d'expression varient considérablement d'une femme à l'autre. Cette variabilité pourrait être liée à une induction prénatale par l'exposition à l'alcool et à des facteurs de régulation génétique.

De plus, une isoenzyme de la classe III de l'ADH a été détectée dans le placenta ; toutefois, son affinité pour l'éthanol ainsi que sa capacité de métabolisation sont nettement plus faibles que celles des autres classes d'ADH. La présence de l'ALDH y a également été mise en évidence. Cependant, il est peu probable que les radicaux libres générés lors de ces processus métaboliques soient efficacement neutralisés ou dégradés par le placenta.(7)

L'acétaldéhyde est un puissant toxique pour l'organisme, c'est un dérivé de l'oxygène, composé de radicaux libres, c'est lui qui peut être responsable de mutations au sein de l'organisme. D'autres espèces chimiques toxiques dérivent de l'éthanol : les radicaux hydroxyéthyliques, et les aldéhydes dérivés des peroxydes lipidiques.

L'alcool et les radicaux libres perturbent les processus de morphogenèse en venant interagir à différents niveaux. Le processus apoptotique est un processus physiologique essentiel. L'alcool, dans le cerveau en développement, dérégule les signaux, certaines cellules sont

plus vulnérables que d'autres, comme les neurones, particulièrement sensibles aux perturbations.(15)

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée physiologique, survient après la différenciation et la migration des neurones, au moment où ces derniers commencent à former des connexions synaptiques. Cette phase transitoire concerne environ 1 % des neurones dans une région donnée, permettant l'élimination sélective de ceux qui n'établissent pas de connexions fonctionnelles adéquates. Ce processus est essentiel pour affiner les réseaux neuronaux en supprimant les cellules défailtantes tout en préservant celles qui sont correctement intégrées.

Toutefois, des facteurs exogènes, tels que l'exposition à l'alcool, peuvent perturber cette régulation en bloquant les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) ou en hyperactivant les récepteurs Acide γ -aminobutyrique type A (GABAA) Cette dérégulation peut entraîner une apoptose massive, touchant jusqu'à 30 % des neurones dans certaines régions particulièrement vulnérables, ce qui se traduit par une réduction importante de la masse cérébrale et des altérations fonctionnelles lorsqu'un grand nombre de zones sont affectées.(16)

Lors de la synaptogenèse (3 derniers mois de grossesse jusqu'à la première année postnatale), période durant laquelle les neurones créent de nombreuses connexions entre eux, l'alcool a un effet toxique sur la synchronisation précise du programme génétique. Il agit comme un agent tératogène et déclenche une neurodégénérescence apoptotique diffuse dans le cerveau. Les études ont montré que l'alcool provoque une neurodégénérescence apoptotique par un double mécanisme : (14–17)

Il a également été observé que lors de la synaptogenèse, différentes populations neuronales deviennent sensibles à différents moments au mécanisme par lequel les antagonistes NMDA déclenchent la dégénérescence apoptotique. Ainsi, selon que l'exposition survient au début, au milieu ou à la fin de la poussée de croissance cérébrale, différentes combinaisons de groupes neuronaux sont éliminées du cerveau. Il en découle que ce mécanisme neurodéveloppemental a le potentiel de produire une grande variété de troubles neurocomportementaux. (16)

Il est intéressant de constater que le cerveau réagit très différemment à l'alcool selon l'âge. Chez l'adulte, le cerveau est très sensible à certains types de lésions neuronales appelées neurotoxicité excitotoxique, mais il résiste bien à la neurotoxicité apoptotique (la mort programmée des neurones) provoquée par les antagonistes des récepteurs NMDA. À l'inverse, le cerveau en développement, comme celui du fœtus, est peu affecté par la neurotoxicité excitotoxique, mais très vulnérable à la mort cellulaire apoptotique déclenchée par ces mêmes substances. De plus, les substances imitant l'action du GABA (les GABA mimétiques) n'ont pas le même effet selon l'âge : chez l'adulte, elles protègent le cerveau contre la neurotoxicité excitotoxique, alors que chez le fœtus, elles accentuent les effets toxiques des antagonistes NMDA, provoquant une mort neuronale encore plus importante. Ainsi, chez l'adulte, les effets opposés de l'alcool sur les récepteurs NMDA et GABA s'équilibrent, limitant la toxicité cérébrale. C'est pourquoi l'alcool a longtemps été perçu comme relativement inoffensif pour le cerveau adulte. Cependant, chez le fœtus, cet équilibre n'existe pas, rendant le cerveau en développement extrêmement sensible à la toxicité de l'alcool. (16)

b. Vue d'ensemble des malformations associées à l'alcoolisation foetale (les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale ou TSAF).

Il est certain que l'exposition prénatale à l'alcool (EPA) est tératogène, et elle constitue même l'exposition tératogène la plus fréquente dans les sociétés occidentales. Le TSAF regroupe plusieurs malformations oro faciales pouvant toucher d'autres organes du corps comme principalement : (12,18)

- Cœur (25–50 %) : communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires, anomalies conotruncales ou des gros vaisseaux
- Reins (4 %) : aplasie, hypoplasie, dysplasie rénale, reins en fer à cheval, duplications urétéro-rénales
- Squelette : synostose radio-ulnaire, défauts de segmentation vertébrale avec fusion des vertèbres cervicales (50 %), ankylose des grosses articulations, scoliose (15 %)
- Oreilles : surdité mixte (90 %) ou neurosensorielle (30 %)

- Yeux : microphthalmie, strabisme, ptôse palpébrale et anomalies vasculaires rétiniennes associées à un déficit visuel
- Anomalies dysmorphiques mineures : ongles hypoplasiques, brièveté et clinodactylie du 5^e doigt, camptodactylie, main en « crosse de hockey », et pectus excavatum/carinatum.



Fig. 3. Aspect clinique de rotation axiale du doigt.

Photo montrant une camptodactylie du 5e doigt de la main. (19)



Photo montrant une clinodactylie du 4e doigt de la main. (20)

L'atteinte la plus sévère du TSAF est celle touchant le système nerveux central qui entraîne une perte de masse cérébrale pouvant aller d'un retard de développement jusqu'à l'holoprosencéphalie.(17,18) Les déficits les plus couramment retrouvés sont : déficit intellectuels, trouble de l'attention, déficiences du traitement numérique, du raisonnement spatial, de la mémoire visuelle, du langage et des fonctions motrices.(21)

- c. **Les spécificités des malformations orales dans le cadre de ces troubles.**
Objectifs de la recherche : identifier, analyser et comprendre les mécanismes à l'origine des malformations orales chez les enfants exposés à l'alcool in utero.

L'alcoolisation prénatale est reconnue comme un facteur tératogène majeur ayant des conséquences multiorganiques, parmi lesquelles les anomalies craniofaciales occupent une place centrale. Les malformations orales constituent l'un des marqueurs cliniques les plus fréquents et les plus précoces observés dans le cadre des troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). Ces altérations structurales et fonctionnelles traduisent l'impact direct de l'alcool sur les tissus dérivés des crêtes neurales, qui jouent un rôle fondamental dans le développement de la face et de la cavité buccale.

Sur le plan morphologique, plusieurs anomalies spécifiques ont été décrites, notamment :

- une hypoplasie du maxillaire supérieur, souvent responsable d'un profil facial plat ou rétrusif
- des fentes labio-palatines ou des anomalies de la fusion palatine
- des dysmorphies labiales, en particulier une lèvre supérieure fine et un philtrum effacé, qui constituent des critères diagnostiques majeurs du syndrome d'alcoolisation fœtale typique
- des anomalies dentaires, incluant hypoplasie de l'émail, retards d'éruption, agénésies, microdonties ou malpositions
- des altérations fonctionnelles telles que des troubles de l'occlusion et des difficultés de phonation et d'alimentation.

Ces anomalies orales présentent souvent une variabilité interindividuelle importante, liée à plusieurs facteurs : dose et moment de l'exposition à l'alcool, susceptibilité génétique, facteurs maternels, ainsi que présence éventuelle d'autres cofacteurs environnementaux. Elles s'intègrent dans un ensemble plus large de malformations craniofaciales, ce qui souligne la sensibilité particulière des structures oro-faciales aux effets tératogènes de l'alcool, notamment au cours des premières semaines de gestation, période critique de la morphogenèse craniofaciale.

Dans ce contexte, les objectifs de cette thèse sont :

1. Identifier les principales malformations orales observées chez les enfants exposés à l'alcool in utero, en s'appuyant sur les données cliniques et radiographiques disponibles.
2. Analyser les mécanismes biologiques sous-jacents impliqués dans l'émergence de ces anomalies, en particulier les perturbations des voies de signalisation embryonnaires et des processus morphogénétiques.
3. Comprendre l'influence des facteurs de variabilité, tels que le moment et la quantité d'exposition à l'éthanol, la susceptibilité individuelle et les interactions génétiques et environnementales.

Cette approche vise à mieux caractériser le phénotype oro-facial des TSAF et à contribuer à une compréhension plus fine des mécanismes physiopathologiques impliqués. Une telle compréhension est essentielle pour améliorer la prévention, la détection précoce, affiner le diagnostic différentiel avec d'autres syndromes malformatifs et orienter la prise en charge pluridisciplinaire des enfants concernés.

II. Première partie : Bases biologiques et développementales de l'alcoolisation foetale

1. Impact de l'alcool sur la formation du fœtus

a. Le rôle de l'alcool dans les anomalies du développement du visage et de la cavité orale.

Le développement du visage et de la cavité orale commence tôt lors de la grossesse. L'embryon est d'abord formé de plusieurs bourgeons faciaux et qui vont dériver dès la 4^e semaine de grossesse. Ces bourgeons sont appelés des modules neurectodermiques. Il en existe 5, ils sont constitués de cellules provenant du mésenchyme des crêtes neurales. Par un phénomène d'apoptose cellulaire embryonnaire ectodermique, on observe une internalisation ectodermique des modules. Ce qui explique pourquoi la bouche a le même revêtement ectodermique que la peau. Une défaillance totale ou partielle du processus d'apoptose conduit immédiatement et irréversiblement à la formation de fentes, de fistules, inclusions ou encore à la formation de reliquats embryonnaires au niveau des méridiens correspondant aux zones fusionnelles des modules.(6)

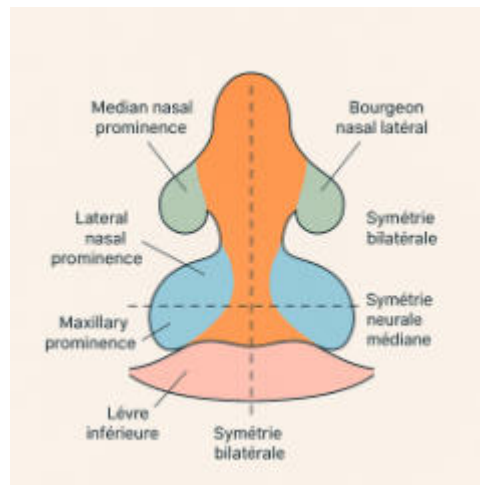
Description des différents modules : (6)

- module naso-fronto pré-maxillaire : 2 moitiés droite et gauche symétriques et paires
- 2 modules maxillaire droit et gauche disjoints et symétriques
- 2 modules mandibulaires fusionnés sur la ligne médiane

A noter qu'on observe plus de malformations au niveau de la lèvre supérieure par rapport à la lèvre inférieure. Cela s'explique par la complexité de sa formation. La lèvre supérieure résulte de la fusion de plusieurs structures embryonnaires distinctes. Elle a une double symétrie morphologique : (6,14,17,22)

- Symétrie médiane d'origine neurale : module du bourgeon naso-fronto pré-maxillaire, issu de la crête neurale céphalique. Cet ensemble donnera le segment intermaxillaire, qui formera le philtrum et la partie médiane de la lèvre supérieure

- Symétrie bilatérale d'origine olfactive : issue des modules maxillaires latéraux, des bourgeons maxillaires, à leur tour dérivés du premier arc pharyngien.



Les modules maxillaires latéraux fusionnent avec le segment intermaxillaire pour former la lèvre supérieure. La lèvre supérieure possède trois zones de fusion distinctes, son développement est particulièrement vulnérable aux perturbations.

La lèvre inférieure est formée par la fusion des deux bourgeons mandibulaires dérivant du premier arc pharyngien. Cette fusion a une symétrie médiane unique, elle est moins exposée aux malformations.

L'action de l'alcool dans l'organisme et sur les cellules du fœtus est complexe a étudié par le conflit d'éthique qui se pose ainsi que l'absence de cible moléculaire précise. L'alcool n'agit pas via un seul récepteur, mais interfère avec de nombreuses protéines cellulaires, telles que les canaux ioniques, les récepteurs couplés aux protéines G et les protéines de signalisation intracellulaire.(14)

C'est au niveau du fonctionnement physiologique des cellules que l'on retrouve les effets foetotoxiques de l'alcool. Des études ont trouvé des canaux responsables des anomalies congénitales cognitives et structurelles semblables aux anomalies retrouvées dans le TSAF. Ces canaux sont les canaux Kir2.1, ce sont des canaux potassiques rectificateurs vers l'intérieur. Les mutations de Kir2.1 semblent entraîner une phénocopie des anomalies retrouvées dans le TSAF. (9)

Les cellules sont constituées d'une membrane bicouche phospholipidique séparant l'intérieur de la cellule de la matrice extracellulaire, des passages de l'extérieur des cellules vers l'intérieur et inversement sont permis grâce au potentiel de membrane. Il existe un

gradient d'ions à la surface des membranes qui varie, modifiant alors l'excitabilité de la cellule et modifiant ainsi le potentiel de membrane afin de permettre l'ouverture ou la fermeture des canaux et de réguler les flux transmembranaires. Ce sont ces flux qui sont responsables des processus physiologiques. (14,17)

Les canaux Kir2.1 font partie d'une famille de canaux ioniques contrôlant le gradient électrique, ils permettent la sortie passive et sélective des ions potassium (K⁺) de la cellule. Le Phosphatidylinositol 4,5-bis-phosphate (PIP2) est un phospholipide constituant mineur de la membrane des cellules, il a un rôle de signalisation. Son activation ouvre le canal conduisant à une modification du potentiel de membrane de la cellule et à son excitation ou non si le signal est suffisamment important.

L'alcool entraîne une inhibition du flux de K⁺ qui à son tour entraîne un changement de potentiel de membrane. Les canaux Kir2.1 sont composés de sous unités hydrophobes F47, L232, L245, L330 et Y337. (9)

L'inhibition du signal a de nombreuses répercussions. Notamment au niveau de l'expression du Transforming Growth Factor - Beta (TGF-beta), facteur de croissance, responsable entre autres de la structure craniofacial, des membres, et du développement cortical. (14,22,23)

Dans les conditions physiologique, BMP 4 (Bone Morphogenetic Protein 4 en anglais ou Protéine morphogénique osseuse 4) interagit avec TGF-beta3 pour activer le signal Sonic Hedgehog (SHh) qui a son tour active BMP 2 (Protéine morphogénique osseuse 2). Ces activations conduisent ensuite à la migration des crêtes neurales crâniennes et à la morphogenèse. (17,18,22,23)

L'alcool va bloquer le signal, en l'absence de signal de la part de BMP 4 + TGF-beta3 sur SHh, c'est l'expression de SHh et de ses cibles (dont BMP2) qui va être inhibée. Cela entraîne l'apoptose des cellules des crêtes neurales (qui n'ont plus de signal leur communiquant à garder une utilité), la migration des cellules des crêtes neurales n'a pas lieu, ce qui engendre des anomalies cranio-faciales. (9,14,17)

b. Description des périodes critiques du développement (système nerveux central, visage, bouche, etc.).

Le développement embryonnaire et fœtal humain se déroule en plusieurs phases critiques, durant lesquelles les organes et systèmes sont particulièrement sensibles aux substances nocives, comme l'alcool. Une exposition à l'alcool pendant ces périodes peut provoquer des anomalies irréversibles, tant structurelles que fonctionnelles, notamment au niveau du système nerveux central, du visage et de la cavité orale. (17,18,22,24)

La période où l'embryon est le plus vulnérable à une exposition à l'alcool est la période de gastrulation.(14,25). Toute anomalie survenant avant la gastrulation entraîne le plus souvent une interruption précoce de la grossesse. La gastrulation débute entre le 14^e et le 15^e jour du cycle cellulaire et constitue une période décisive pour le développement de l'embryon. L'exposition de l'embryon à l'alcool a un effet toxique direct sur les cellules ectodermiques et mésodermiques.(14,17,26). Cette période se caractérise par une intense activité mitotique. L'exposition à l'alcool réduit le taux de division cellulaire et perturbe la migration des cellules mésodermiques vers la ligne primitive, une région essentielle à l'induction et au maintien de la différenciation neuroépithéliale. Ces perturbations entraînent principalement deux conséquences : une diminution de la migration des neurones corticaux et une réduction de l'extension de la plaque préchordale, associée à une inhibition du signal Sonic Hedgehog (SHh). Ces altérations désynchronisent le développement embryonnaire, avec un impact particulièrement marqué sur la partie antérieure du cerveau. Elles peuvent se traduire par des malformations telles que l'holoprosencéphalie et le mauvais positionnement des structures faciales, notamment le syndrome de l'incisive centrale maxillaire unique. (14,17,18,22)

Concernant le système nerveux central (SNC), c'est l'un des premiers systèmes à se développer et l'un des plus sensibles à l'exposition prénatale à l'alcool. Le tube neural se ferme vers la 4^e semaine de gestation. À partir de ce moment, se mettent en place la neurogenèse, la migration cellulaire, la différenciation neuronale, la synaptogenèse et la

myélinisation, processus qui se poursuivent tout au long de la grossesse et même après la naissance.

- Premier trimestre : Cette période correspond à la fermeture du tube neural et à l'organisation initiale du cerveau. L'exposition à l'alcool peut provoquer des anomalies majeures telles que l'anencéphalie, l'hydrocéphalie ou l'holoprosencéphalie.(17,18)
- Deuxième trimestre : Le SNC reste vulnérable. L'alcool peut perturber la migration neuronale et induire l'apoptose, affectant ainsi la structure du cortex cérébral et de l'hippocampe.
- Troisième trimestre et période postnatale précoce : C'est la phase de synaptogenèse, également appelée « brain growth spurt » ou période de croissance cérébrale rapide, qui s'étend jusqu'à environ deux ans. L'exposition à l'alcool durant cette période compromet la formation des connexions synaptiques, réduit la plasticité neuronale et provoque une perte neuronale significative.(16,18)

Concernant la morphogénèse faciale, elle se déroule principalement entre la 4e et la 10e semaine de gestation. Pendant cette phase, les bourgeons fronto-nasaux, maxillaires et mandibulaires se développent et fusionnent pour former les structures du visage.

- 4e et 6e semaine : formation du front, des yeux, du nez et de la lèvre supérieure.
- Vers la 7e semaine : fusion des processus maxillaires et nasaux latéraux. Une exposition à l'alcool à ce stade peut provoquer des anomalies telles qu'un philtrum effacé, une lèvre supérieure fine, ou une hypoplasie médio-faciale, qui sont des caractéristiques classiques du phénotype facial du SAF.(14,26)

Concernant la formation de la cavité orale, elle implique la fusion des processus faciaux et le développement du palais primaire et secondaire, des bourgeons dentaires et des tissus mous. (6,27,28)

- 6e à la 12e semaine : fusion des processus palatins phase critique pour la formation du palais. L'absence de fusion des processus palatins entraîne des fentes palatines ou labio palatines. (18,22)

- À partir de la 6e semaine : développement des bourgeons dentaires. Une exposition à l'alcool peut entraîner des hypoplasies de l'émail, un retard d'éruption, des anomalies de forme ou de nombre. (14,29)
- Durant le second trimestre : formation des glandes salivaires et du plancher buccal, également sensibles aux agents tératogènes.

Ces fenêtres de vulnérabilité coïncident avec des périodes critiques au cours desquelles les tissus et organes en cours de morphogenèse présentent une activité métabolique élevée et une forte dépendance aux signaux de différenciation et de prolifération cellulaire. La sensibilité aux agents tératogènes varie selon le type cellulaire et le stade de développement. Ainsi, certaines populations cellulaires sont particulièrement vulnérables à des moments précis : les neuroblastes, immédiatement après la fermeture du tube neural, ou les neurones corticaux plus matures, durant la période postnatale précoce chez la souris, équivalente au dernier trimestre de gestation et aux premières années de vie postnatale chez l'humain. (16)

Entre ces périodes critiques, il existe des périodes dites "tampons", durant lesquelles aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les individus exposés et non exposés à l'alcool. Ces intervalles correspondent souvent à des stades de moindre plasticité développementale, où les effets potentiels de l'alcool sont partiellement compensés par des mécanismes de régulation tissulaire. Il est bien établi que des facteurs génétiques influencent le risque individuel de développer une dépendance à l'alcool, notamment à travers des variations dans les enzymes qui métabolisent l'alcool (comme l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénases) ou dans les récepteurs des neurotransmetteurs. En revanche, on comprend encore mal comment les facteurs génétiques influencent le risque de développer des troubles du spectre de l'alcoolisation foétale (TSAF). Ce qui ne fait aucun doute c'est que la constitution génétique est un facteur contributif majeur à la vulnérabilité différentielle aux TSAF.(18)

2. Les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF)

a. Définition et classification des TSAF.

Les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF) ont longtemps été sous-étudiés et stigmatisés. Les contraintes éthiques entourant la recherche sur les fœtus et les femmes enceintes ont considérablement limité la réalisation d'études approfondies dans ce domaine. Par ailleurs, la grande hétérogénéité clinique des TSAF rend leur diagnostic particulièrement complexe. Pour mieux caractériser ces atteintes, une classification spécifique a été élaborée puis révisée, permettant de distinguer les différents niveaux de sévérité. Les TSAF, ou *Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD)*, regroupent un ensemble d'anomalies physiques, neurologiques et comportementales résultant d'une exposition prénatale à l'alcool.(5,11,13,30,30,31)

La terminologie TSAF regroupe différents stades cliniques, classés selon des critères morphologiques, neurologiques et contextuels. La classification la plus largement acceptée est celle proposée par l'Institut de médecine des États-Unis (IOM, 1996),(30) révisée par Hoyme et al. en 2016 (5), et complétée par les recommandations de l'OMS en 2021. Elle distingue quatre catégories principales :

- **Syndrome d'alcoolisation foetale (SAF complet)**

C'est la forme la plus sévère du spectre. Elle est définie par une triade de signes :

- Anomalies faciales caractéristiques, généralement bilatérales et symétriques :
 - Raccourcissement des fentes palpébrales (mesurées \leq 10e percentile pour l'âge),
 - Philtrum lisse (score 4 ou 5 sur l'échelle de Lip-Philtrum Guide), (32)
 - Lèvre supérieure fine (score 4 ou 5 sur la même échelle).
- Retard de croissance :
 - Pré- et/ou postnatal, avec poids et/ou taille \leq 10e percentile pour l'âge et le sexe.
- Atteinte du système nerveux central :
 - Un périmètre crânien \leq 10e percentile,
 - Des anomalies structurales (visible à l'IRM)

- Des déficits fonctionnels (troubles cognitifs, attentionnels, exécutifs, comportementaux).

La présence de ces trois composantes permet de poser un diagnostic de SAF complet, même en l'absence d'un historique confirmé de consommation maternelle d'alcool.(5)

- **Syndrome d'alcoolisation foetale partiel (SAFp)**

Le SAFp est diagnostiqué chez les enfants présentant une partie seulement des critères du SAF complet. En particulier si l'on retrouve :

- Au moins deux sur trois des anomalies faciales caractéristiques,
- Une atteinte neurodéveloppementale documentée,
- Des éléments contextuels (antécédents de consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse).

Le retard staturo-pondéral peut être absent dans cette forme. C'est un stade fréquent, souvent sous-diagnostiqué car les signes faciaux sont parfois atténués.

- **Trouble neurodéveloppemental lié à l'alcool (ARND)**

L'ARND correspond à une atteinte exclusive du système nerveux central, sans anomalies faciales ou croissance altérée. Il se manifeste par des troubles cognitifs, ou comportementaux :

- Déficits de l'attention, hyperactivité (TDAH),
- Troubles du langage, des fonctions exécutives
- Problèmes d'apprentissage, instabilité émotionnelle
- Troubles de la mémoire ou du jugement social

Le diagnostic nécessite une confirmation documentée de l'exposition prénatale à l'alcool, ce qui limite son usage clinique dans les cas sans suivi de grossesse précis.(5)

- **Anomalies congénitales liées à l'alcool (ARBD)**

Cette catégorie regroupe des malformations d'organes associées à l'exposition prénatale à l'alcool, sans que les anomalies faciales ou neurologiques soient toujours présentes.

- Anomalies cardiaques (communication interventriculaire, coarctation de l'aorte),
- Malformations rénales ou urinaires,
- Anomalies musculo-squelettiques ou auditives,
- Atteintes oculaires (microphthalmie, anomalies de la rétine)

Bien que cette classification soit utile en recherche, le lien causal direct avec l'alcool reste parfois difficile à établir en pratique clinique.

Table 1. Diagnostic criteria of FASD.	
	I FAS (All A-D criteria are required): with or without confirmation of maternal intake of alcohol.
A.	Presence of two or more facial abnormalities between: a. Short palpebral fissures (<10 th percentile) b. Thin Upper Lip (score 4 or 5) c. Long and flat philtrum (score 4 or 5)
B.	Pre-postnatal growth rate (height and/or weight <10 th percentile per age)
C.	Microcephaly or cerebral structural anomalies or recurrent non-febrile convulsions
D.	Neurobehavioral deficits (< or > of 3 years): • <3 years: mental retardation (>1.5 SD below average) • 3 years ➤ With Cognitive defect: 1. Global: general conceptual ability or verbal, spatial, performance IQ >1.5 SD below average. 2. At least 1 neuro-behavioral domain among executive functions, language, memory, visual-spatial ability: >1.5 SD below the average. ➤ With behavioral disorders, without cognitive defect: deficit in at least 1 domain between mood, regulation, attention, control of the pulses: >1.5 SD below the average.
	II Partial FASD Confirmation of maternal alcohol intake during pregnancy: A-B criteria required. Without confirmation, A-C criteria required.
A.	Presence of two or more of the facial anomalies (point A of complete FAS)
B.	Neurobehavioral deficits (point D of complete FAS)
C.	Pre-and/or postnatal growth retardation
	III ARND A and B criteria are required but diagnosis cannot be placed in children under 3 years of age.
A.	Confirmation of maternal intake of alcohol during pregnancy.
B.	Cognitive-behavioral abnormalities (point D of complete FAS).
	IV ARBD A and B criteria are required.
A.	Confirmation of maternal intake of alcohol during pregnancy
B.	Congenital structural defects (1 or more of the hearth, kidneys, bones, ears, eyes and minor a

Tableau reprenant les critères de diagnostic du TSAF en reprenant les 4 types : SAF, SAFp, ARND et ARBD.(12)

b. Diagnostic des TSAF

Il existe cinq systèmes diagnostiques principaux : Canada 2015, code à 4 chiffres, IOM, CDC/National Task Force, et le DSM-5. Les critères d'inclusion ou d'exclusion et les seuils diffèrent, ce qui complique la comparaison des données et la consolidation des statistiques. A cela s'ajoute la variabilité des caractéristiques faciales selon l'éthnie qui représente une difficulté supplémentaire mais essentielle à prendre en compte. Les données normatives physiques sont souvent absentes dans de nombreux pays, limitant l'applicabilité universelle des guides.(33,34)

Le diagramme suivant a été mis en place afin de faciliter la pose de diagnostic d'un TSAF ou FASD en anglais, notamment lorsque la consommation d'alcool n'est pas confirmée par la mère.(31)

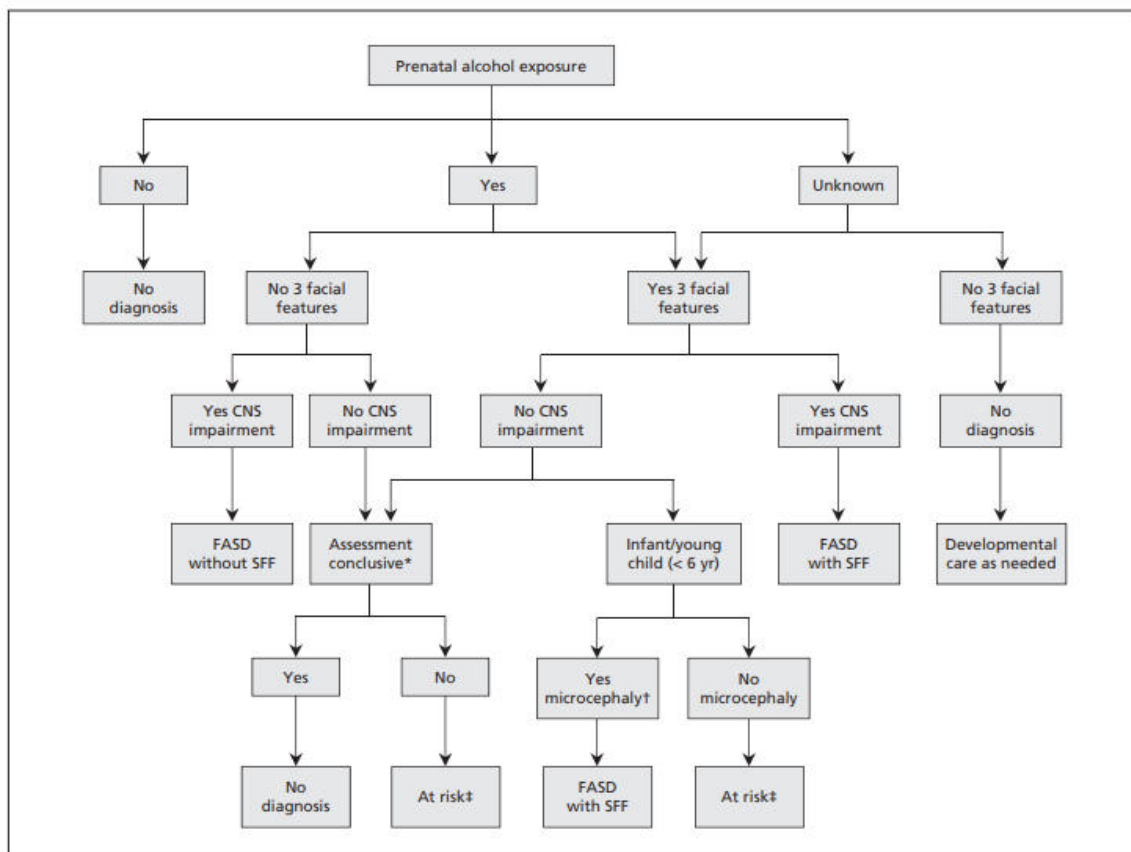


Figure 1: Diagnostic algorithm for fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Assessment conclusive = clinician conducting the neurodevelopmental assessment is satisfied that the session was a true representation of the person's ability and that any deficits reported were not due to extenuating circumstances. Assessments may be inconclusive for children under six years of age, because some domains cannot be assessed with confidence until the person is older or because of other confounding factors, such as temporary life stress or illness; see the text for more information. †Microcephaly is not the only pathway to diagnosis for infants and young children; these individuals may also receive other FASD diagnoses, as specified elsewhere in the algorithm, if they show three areas of substantial impairment on neurodevelopmental tests. ‡At risk for neurodevelopmental disorder and FASD, associated with prenatal alcohol exposure. An at-risk designation includes situations where a full neurodevelopmental assessment is not conclusive because of age or situational factors; therefore, FASD may not be the diagnosis. Clinical judgment is recommended. Note: CNS = central nervous system (yes/no impairment in ≥ 3 brain domains), SFF = sentinel facial features.

Après l'évaluation de l'exposition prénatale plus ou moins évidente, il faut examiner la présence ou l'absence des caractéristiques cliniques typiques des TSAF.

L'examen des dysmorphologies incluant des mesures et des comparaisons des résultats par rapport aux courbes de croissance spécifiques à la population en fonction d'un âge donné ainsi que de l'âge gestationnel. Il est également important de prendre en considération les origines ethniques et de se référer aux courbes de croissance correspondantes si elles existent, dans le cas contraire on préférera suivre les recommandations de l'OMS.(5,35). Pour les États-Unis de 2 ans à 19 ans, il est recommandé d'utiliser les courbes de croissance des Centers for disease control and prevention (CDC) plutôt que celles de l'OMS.(30)



Fig 1. Examples of the FAS facial phenotype (small eyes, smooth philtrum, and thin upper lip) across three races: (A) Caucasian, (B) Native American, (C) African American. Copyright 2014, Susan Astley PhD, University of Washington. Copyright of the Picture(s) is not being released to the authors or publisher, only permission to incorporate it as described here.⁹

Photos d'enfants avec un diagnostic de SAF issus d'ethnies différentes, la photo A l'enfant est d'origine caucasienne, la photo B représente un enfant d'origine amérindienne, et la photo C un enfant d'origine afro-américaine. (35)

La pose du diagnostic de SAF exige la documentation des 3 dysmorphologies faciales suivantes. L'évaluation doit se faire le plus objectivement possible :

- Fentes palpébrales courtes,
- Philtrum lisse,
- Bordure vermillon mince de la lèvre supérieure

Concernant les fentes palpébrales :

- Elles sont considérées comme courtes si $\leq 10^{\text{e}}$ percentile.(5, 12,35)
- Les percentiles peuvent être estimés selon différentes normes. Si elles sont mesurées en direct, il faut utiliser les normes issues de mesures directes. Si elles sont mesurées

à partir de photographies, il existe des normes spécifiques issues de photographies en 2D (moins précis, tendance à la sous-estimation du fait de la variation individuelle de l'angle zygomatique, difficile à corriger mathématiquement)

Concernant le philtrum et la bordure du vermillon de la lèvre supérieure :(12,32,35)

- Le philtrum et la bordure vermillon sont cotés à l'aide d'un guide lip/philtrum de l'université de Washington normé selon l'origine raciale (différence ethnique à prendre en compte absolument). (32)
- Les scores de 4 ou 5 sont compatibles avec une exposition prénatale à l'alcool.

Le diagnostic de SAFp sera posé s'il manque 1 critère de dysmorphologie faciale sur les 3.

Les critères de diagnostics du SAF exigent également une documentation des déficits de croissance. Ils concernent la taille et le poids prénatal ou postnatal ou les deux $\leq 10^e$ percentile suivant les courbes de croissance (ajustés en fonction de l'âge de l'enfant, l'âge gestationnel, l'ethnie). La restriction prénatale doit être démontrée, ou bien une déficience postnatale persistante (taille et/ou poids faibles sur plus d'une occasion en 12 mois, non liée à des carences environnementales postnatales ou à une fièvre) doit être documentée.

Pour la mesure du périmètre crânien du nourrisson, il est recommandé d'utiliser des courbes de croissance de Nellhaus pour toutes les populations.

Enfin pour terminer le diagnostic du SAF, il est nécessaire d'avoir une documentation d'une atteinte neurocomportementale.

Dans le TSAF l'atteinte neurocomportementale est devenue plus spécifique au cours de la dernière décennie. L'Institut de Médecine aux états-unis : Institute of Medicine (IOM), s'est notamment penché sur la question, en établissant d'abord les critères originaux en 1996, IOM à ajouté en 2005 des lignes directrices définissant l'atteinte neuro comportementale comme une « preuve d'un schéma complexe d'anomalies comportementales ou cognitives incompatibles avec le niveau de développement, qui ne peuvent être expliquées uniquement par la prédisposition génétique, le contexte familial ou l'environnement ».(5,30)

Les critères neurocomportementaux actualisés pour le diagnostic du TSAF concernent les domaines suivant :

- Capacité intellectuelle globale (QI total, verbal, performance, visuospatial)
- Cognition (fonctions exécutives, apprentissage, mémoire, compétences visuospatiales)
- Comportement et autorégulation (humeur, attention, contrôle des impulsions)
- Compétences adaptatives

Pour les enfants de plus de 3 ans la pose du diagnostic en suivant les critères neurocomportementaux est défini par :

- Pour le FAS et le FASp : déficit cognitif global $\geq 1,5$ d'écart-type sous la moyenne ou déficit comportemental $\geq 1,5$ d'écart-type dans au moins un domaine d'autorégulation.
- Pour le ARND : déficit cognitif global confirmé ou déficit dans au moins deux domaines neurocomportementaux si pas de déficit global. Un déficit comportemental sans déficit cognitif peut aussi permettre le diagnostic si ≥ 2 domaines comportementaux sont touchés.

Pour les enfants de 3 ans ou moins la pose du diagnostic en suivant les critères neurocomportementaux est défini par :

- Pour le FAS et le FASp : retard de développement $\geq 1,5$ d'écart-type sur une mesure standardisée.
- Pour le ARND : diagnostic définitif n'est pas possible avant 3 ans.

Les seuils de diagnostic sont moins stricts que dans d'autres systèmes (au moins 1,5 d'écart-type au lieu de 2 d'écart-type) pour inclure plus d'enfants exposés à l'alcool.

L'utilisation d'un score de dysmorphologie est nécessaire en plus pour poser un diagnostic, même si tous les domaines neurocomportementaux ne sont pas déficients. Cela permet d'augmenter la sensibilité et l'inclusion des enfants dans le continuum TSAF tout en

permettant un diagnostic précoce et précis, afin de mieux orienter la prise en charge et les interventions.

FASD 4-Digit Code

	3	4	3	4	3	3
Rank						
4	severe	all 3 features	abnormal structure/neurology	high	high	high
3	moderate	2.5 features	severe dysfunction	some	some	some
2	mild	1-2 features	moderate dysfunction	unknown	unknown	unknown
1	normal	no features	normal function	none	none	none
	Growth	Face	Brain	Prenatal Alcohol	Other Prenatal Risks	Other Postnatal Risks

FASD Umbrella

3 Diagnoses under the FASD Umbrella		Growth	FAS Face	Brain	Alcohol
1. FAS	Fetal Alcohol Syndrome	growth	face	severe	exposed
2. SE/AE	Static Encephalopathy / Alc-Exposed			severe	exposed
3. ND/AE	Neurodevelopmental Disorder / Alc-Exposed			moderate	exposed

Tableau issu du guideline canadien révisé pour le diagnostic du TSAF, en fonction des critères et de la pénétrance des dysmorphologies ainsi que l'exposition documentée d'une alcoolisation.(32)

III. Deuxième partie : Manifestations oro-faciales de l'alcoolisation foetale

1. Les types de malformations orales observées

- a. **Classification des malformations orales : anomalies dentaires (hypoplasie, malposition, absence de dents), malformations du palais, de la lèvre, etc.**

L'exposition prénatale à l'alcool dérègle des processus cellulaires clés pour la morphogenèse, comme la prolifération, la migration, la différenciation et la survie cellulaire. Les cellules issues des cellules de la crête neurale, dont dérivent de nombreux tissus de la sphère orofaciale, sont notamment plus vulnérables. Les anomalies orofaciales constituent souvent un indice diagnostique précoce, notamment pour les chirurgiens dentistes, orthodontiste et pédiatres.

➤ Anomalies dentaires :

Les enfants atteints de TSAF présentent fréquemment des troubles du développement dentaire. Ces anomalies peuvent concerner :

- le nombre de dents :
 - Hypodontie : absence congénitale d'une ou plusieurs dents permanentes
 - Hyperdontie : plus rare dans ce contexte
- la taille et la forme :
 - Microdontie, notamment des incisives maxillaires
 - dents conoïdes ou forme de piquet
- la structure :
 - Anomalie de l'émail (hypoplasie ou hypominéralisation), favorisant les caries précoces,
 - retard ou désynchronisation de l'éruption dentaire

Certaines études ont observé une prévalence accrue d'anomalies de la dentition temporaire et permanente chez les enfants porteurs de TSAF, ce qui pourrait s'expliquer par une interférence de l'alcool avec les signaux moléculaires du développement odontogénique (BMP, SHH, FGF).(11,14,29,36)

➤ Malformations des lèvres et du palais :

La région orofaciale antérieure est fréquemment concernée par des malformations liées à une alcoolisation foetale. Parmi les principales anomalies observées : (6)

- Fentes labiales et/ou palatines : Bien que relativement rares dans la population générale (1 à 2 naissances pour 1 000), ces fentes sont plus fréquentes chez les enfants exposés in utero à l'alcool, en particulier en cas de consommation au premier trimestre (22,28,30)
- Palais ogival : Fréquemment retrouvé, le palais ogival témoigne d'un développement vertical excessif du palais dur, pouvant entraîner des troubles de phonation, de déglutition, et de ventilation nasale.(12)
- Microstomie ou macrostomie : parfois associées à des anomalies musculaires oro faciales
- Philtrum effacé/lisse/aplati, ou bombant et long en verre de montre : signe facial clé du SAF, en lien avec l'hypoplasie de la région médiane du visage
- Lèvres fines, minces et convexes, vermillon aminci (9)
- Une fine bordure du vermillon supérieur(9)

➤ Anomalies de la cavité orale :

Les structures internes de la cavité orale peuvent également présenter des particularités morphologiques ou fonctionnelles (11,12,36)

- Macroglossie relative, bien qu'elle soit davantage due à l'étroitesse de l'arcade maxillaire
- Frenulum labial ou lingual anormal, le frein étant trop actif, la mobilité de la langue est diminuée
- Malocclusions dentaires :
 - Fréquente malocclusion de classe II due à une microrétrognathie maxillaire
 - Bécances antérieures ou latérales
 - Troubles de l'occlusion liés à une asymétrie des arcades dentaires associées à des anomalies de croissance des bases osseuses
- Fonctions oro faciales altérées :
 - Troubles de la succion et de la déglutition dès la naissance

- Troubles de l'élocution liés à la malformation palatine ou à une dyspraxie oromotrice (coordination oro-faciale déficiente).

➤ Anomalies faciales : (6,9)

- atrésie de choanes
- front fuyant
- microphthalmie, fentes palpébrales courtes, ptosis
- hypertélorisme
- pli épicanthique
- colobome
- nez retroussé, petit voir une arhinie,
- hypoplasie du milieu du visage

b. Études de cas et données cliniques : présentation des observations spécifiques liées à l'alcoolisation foetale.

Un bon nombre de malformations sont associées au TSAF, une liste exhaustive semble difficile à établir. Les conditions de réalisation des recherches menées sur les patients atteints d'un TSAF sont compliquées, on se retrouve rapidement confronté au problème de l'éthique. Il est également compliqué d'avoir confirmation qu'un foetus a été exposé à l'alcool durant la grossesse, beaucoup de mères ne révèlent pas directement avoir consommé de l'alcool pendant la grossesse.

Supplementary Table 2. Summary of the facial characteristics and oral characteristics of affected individuals described in the included articles					
Facial characteristic	Articles (n)	Patients evaluated (n)	Oral characteristic	Articles (n)	Patients evaluated (n)
Microcephaly	115	2621	Micrognathia	63	1342
Short palpebral fissures	96	2322	Cleft palate	38	798
Thin vermilion	90	2775	High arched palate	35	684
Flat philtrum	73	2389	Maxillary hypoplasia	26	913
Epicanthic fold	65	1343	Prognathia	13	204
Upturned nose/nares	57	1636	Crowding	12	293
Midfacial hypoplasia	46	1527	Retrognathia	12	384
Ptosis	44	1443	Cleft lip	12	287
Short nose	41	1507	Malformed teeth	9	1172
Ear dysplasia/ Railroad track	37	1401	Malocclusion	8	72
Hypertelorism/Wide-set eyes	33	490	Narrow palate	6	134
Low-set ears	33	265	Crossbite	5	75
Strabismus	27	414	Overjet	5	119
Low nasal bridge	26	238	Delayed eruption	4	29
Flat nasal bridge	24	678	Enamel hypoplasia	4	7
Long philtrum	22	411	Impacted teeth	3	22
Large nasal bridge	20	427	Maxillary protrusion	3	8
Blepharophimosis	16	411	Openbite	2	98
Downward slant eyes	12	468	Edge-to-edge bite	2	45
Microphthalmia	10	324	Fused teeth	2	20
Short inner canthal distance	8	425	Macrostomia	1	1
Short forehead	8	570	TMJ disorder	1	22
Carp-shaped mouth	8	70	Macroglossy	1	1
Telecanthus	6	71	Retroglossy	1	1
Dolicocephaly	5	252	Overbite	1	2
Short interpupillary distance	4	253			
Wide mouth	4	10			
Brachycephaly	4	118			
Facial asymmetry	3	5			
Hydrocephalus	3	117			

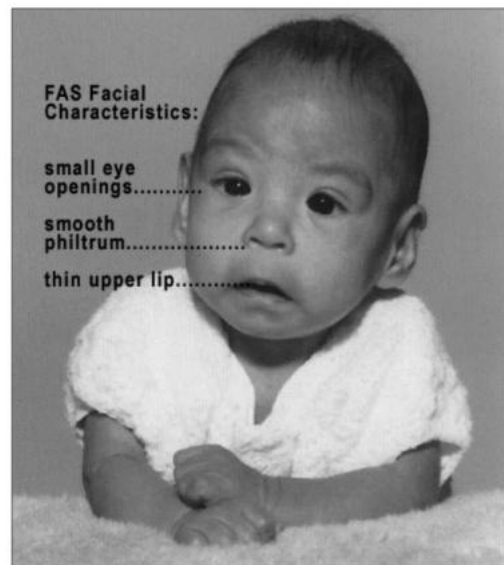
Tableau : Résumé des caractéristiques faciales et orales relevées chez des individus atteints de TSAF décrites dans les articles inclus dans l'étude.(21)

Ce tableau est tiré d'une étude menée sur une base de 3 975 articles. 165 articles ont finalement été sélectionnés. Les caractéristiques orofaciales de 4098 patients ont été rapportées. Il relève les anomalies orofaciales retrouvées chez des patients atteints d'un TSAF, on y trouve le nombre de fois où les anomalies sont mentionnées et le nombre de patients atteints. Les anomalies les plus couramment retrouvées sont :

- la microcéphalie

- des fentes palpébrales courtes
- un amincissement du vermillon de la lèvre
- un philtrum plat
- une micrognathie

Voici une photo d'un enfant avec une expression faciale typique d'un enfant atteint du SAF. En particulier, la lèvre supérieure fine, le philtrum allongé et aplati, ainsi que les fentes palpébrales courtes.(12)



Au niveau dentaire on trouve des valeurs significativement plus élevées pour l'indice DMFT (Decayed, Missing, Filled Teeth) et l'indice DDE modifié (developmental defects of enamel), chez les patients atteints d'un TSAF comparés aux patients sains. Ces indices permettent de quantifier les dents abîmées, manquantes, et traitées.(11)



Patient a : Patient présentant des opacités typiques sur ses incisives centrales maxillaires permanentes

Patient b : Patient présentant une béance antérieure dûe à une respiration buccale et une non cessation des habitudes de succion(11)

Pour l'évaluation des anomalies de l'émail, l'indice DDE modifié destiné aux études épidémiologiques est souvent utilisé pour obtenir des résultats précis. Cet indice consiste à attribuer un code de 0 à 9 pour le type de défaut observé sur chaque dent permanente (une adaptation existe aussi pour les dents déciduales): (11)

- Normal : 0
- Opacités délimitées :
 - o Blanc/crème : 1
 - o Jaune/marron : 2
- Opacités diffuses :
 - o Lignes diffuses : 3
 - o Taches diffuses : 4
 - o Diffuse/confluente : 5
- Confluente/tachée + coloration + perte d'émail : 6
- Hypoplasie :
 - o Puits : 7
 - o Émail manquant : 8
- Tout autre défaut : 9

2. Facteurs influençant les malformations orales

a. La quantité et la fréquence de l'exposition à l'alcool pendant la grossesse.

Bien que la moindre quantité d'alcool consommée par la mère pour le fœtus durant la grossesse soit délétère, il y a des périodes, des quantités et des habitudes de consommation qui ont des conséquences plus graves et irréversibles.

Il a été montré que les malformations orofaciales induites par l'alcool sont étroitement liées à la dose totale consommée ainsi que les conditions de consommation (fréquence avant et pendant la grossesse, épisodes de binge drinking, consommation chronique...). La temporalité de la consommation est déterminante, au même titre que la quantité d'alcool ingérée au cours de la grossesse.(16)

Les épisodes de forte consommation aiguë (binge drinking), comme nous l'avons vu dans la première partie, provoquent un pic élevé d'alcoolémie foetale, qui ne peut être métabolisé par le fœtus de la même manière que chez un adulte, surtout durant le premier trimestre de grossesse. Le fœtus se retrouve alors largement plus exposé que la mère pour la même quantité d'alcool. Le taux d'élimination de l'alcool chez le fœtus étant équivalent à 3 ou 4% celui de la mère.(1,7).

Une consommation chronique dans le temps mais modérée de la mère durant la grossesse a des effets plus diffus et est plus souvent associée à un retard de croissance et à des anomalies fonctionnelles du système nerveux central.(7,16)

La définition d'un seuil tératogène pour l'alcool et l'établissement d'une relation dose-effet entre la consommation maternelle et les atteintes foetales restent difficiles à démontrer de manière précise. Néanmoins, les données disponibles indiquent qu'une consommation élevée d'alcool est associée à un risque accru de fentes labio-palatines et d'autres anomalies orofaciales, même si aucun seuil d'exposition clairement établi n'a encore été déterminé.(17,18,22,26,28) D'autres facteurs entrent également en jeu comme l'épigénétique, ainsi que la synchronisation entre l'exposition et les processus morphogénétiques en cours, ce qui explique que deux grossesses exposées à des quantités équivalentes d'alcool n'auront pas les mêmes conséquences sur les fœtus.(16,23,24,37)

Cependant une concentration d'éthanol dans le sang supérieure ou égale à 200mg/dL pendant 4 heures consécutives constituerait la condition minimale pour déclencher une neurodégénérescence plus sévère et étendue.(16) Cette quantité équivaut à environ 9 à 10 verres/dose d'alcool chez la femme.

b. Autres facteurs environnementaux et génétiques pouvant interagir avec l'alcoolisation foetale.

Le taux de TSAF dans le monde n'épargne aucun pays, certains étant plus fortement atteints que d'autres, les conséquences ne sont pourtant pas toujours corrélées à la quantité d'alcool. D'autres facteurs potentialisent les effets tératogènes de l'alcool. On retrouve des taux d'alcoolisation foetal plus importants dans les milieux socioéconomiques défavorisés.(8,10,11) Souvent d'autres substances sont consommées durant la grossesse comme des médicaments, dont les plus foetotoxiques sont notamment les antiépileptiques. La consommation de drogue pourrait également avoir un impact et même augmenter la pathogénicité en association avec l'alcool.

Des altérations épigénétiques sont fréquemment observées dans le contexte de l'exposition prénatale à l'alcool. Une modification tend souvent à en entraîner d'autres, car les mécanismes de régulation épigénétique impliqués dans le neurodéveloppement sont étroitement interconnectés. Ainsi, un facteur externe unique peut déclencher une cascade de perturbations moléculaires.(38)

L'alcool exerce son action à des moments clés du développement cellulaire et perturbe la régulation épigénétique, notamment par méthylation de l'ADN et acétylation des histones, entraînant des modifications de l'expression génique et de la dynamique des processus neurodéveloppementaux. Ces mécanismes, impliqués dans le programme de développement neural, sont particulièrement sensibles aux facteurs environnementaux, parmi lesquels l'alcool occupe une place majeure. L'exposition à cette substance induit des altérations ciblées dans l'expression de sous-ensembles de gènes, contribuant ainsi aux effets délétères observés.(23,24,37,38)

La neurulation, qui débute vers le 17^e–18^e jour du développement embryonnaire, correspond à une étape critique au cours de laquelle se forme le système nerveux central. C'est à cette période que les gènes exposés à l'alcool sont particulièrement vulnérables. Ce processus englobe plusieurs événements clés, tels que la spécification neurale, l'hématopoïèse, la méthylation, le remodelage de la chromatine, la modification des histones, ainsi que le développement des yeux et du cœur.

L'exposition à l'alcool à ce stade induit une apoptose massive des cellules de la crête neurale, liée à une perturbation du calcium intracellulaire, un stress oxydatif accru, et une altération des voies trophiques impliquant notamment β -caténine/ Ca^{2+} , Sonic Hedgehog et mTOR. Cette perte cellulaire se traduit par une hypoplasie faciale, l'une des caractéristiques majeures du phénotype associé à l'exposition prénatale à l'alcool. (24)

Les cytosines de l'ADN et les queues d'histones constituent des cibles privilégiées de la méthylation et de l'acétylation. Une modification anormale de la méthylation au niveau des promoteurs génétiques perturbe la lecture correcte des ARN non codants et entraîne une dérégulation de la transcription génique.(23) Une méthylation anormale de l'ADN transmise par la lignée germinale peut induire des effets intergénérationnels, impactant ainsi plusieurs générations successives. (38)

Les histones γH2AX médient l'apoptose corticale cérébrale différentielle entre les lignées génétiques, l'alcool détourne les cellules neuro-progénitrices qui utilisent un programme génétique complexe pour guider les différenciations et la maturation neuronale. L'alcool dérégule ce programme.

Des études menées sur le cortex cérébral de souris exposées à l'éthanol ont mis en évidence deux marques d'histones particulièrement pertinentes : (24)

- Phosphorylation de la sérine 139 sur l'histone H2A.X
Cette modification est associée aux dommages sur l'ADN et à l'apoptose. La phosphorylation localisée de H2A.X forme des foyers autour des cassures double brin, marqueurs de la fragmentation de l'ADN.
Bien que H2A.X ne joue pas un rôle actif dans le processus apoptotique, elle est essentielle à la phosphorylation subséquente de H2B et constitue un indicateur quantitatif des dommages à l'ADN induits par l'éthanol.

- Acétylation de la lysine 14 sur l'histone H3
Généralement associée à l'activation transcriptionnelle, cette modification est présente au niveau des amplificateurs (enhancers) de l'ADN et pourrait être impliquée dans la surexpression de gènes pro-apoptotiques.

Les différences génétiques de sensibilité à l'exposition prénatale à l'alcool font l'objet de recherches visant à identifier d'éventuels facteurs protecteurs. Ces travaux explorent notamment l'expression spécifique d'allèles (ASE), les polymorphismes génétiques (SNP), ainsi que certains facteurs génétiques maternels susceptibles de moduler la réponse à l'alcool.

Pour mettre en évidence ces variabilités génétiques, l'attention se porte sur les loci de caractères quantitatifs (QTL), correspondant à des sous-ensembles de gènes dont l'expression est modifiée par l'exposition prénatale à l'alcool et qui contribuent au développement des troubles du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). (24,37)

35 gènes ont été identifiés comme ayant une interaction avec l'environnement (GxE), ((*parmi les promoteurs de 16 gènes sur les 35, 241 avaient des variants nucléotidiques simples (SNV). Après affinement des recherches 53 SNV chevauchaient des sites de liaisons putatifs aux facteurs de transcription*))

Un gène en particulier a été identifié comme ayant une forte interaction GxE, le gène *Eya2*. De plus, son expression est importante dans les régions sensibles au TSAF : placodes crâniennes, arcs branchiaux, et système nerveux central durant l'organogénèse.

La vulnérabilité génomique a été comparée en utilisant 2 souches de lignées exposées aux mêmes conditions physiologiques. L'une étant plus résistante à l'effet de la métabolisation de l'alcool (DBA/2) et l'autre étant plus sensible (C57BL/6). Le gène *Eya2* possède 3 sites de démarrage transcriptionnels, une analyse des 5000 paires de bases des promoteurs transcriptionnels a été réalisée. 21 variants nucléotidiques simples (SNV) ont été identifiés dans les différentes souches (majoritairement dans la souche C57BL/6). *Parmis ces 21 SNV, 16 SNV modifient potentiellement les sites de liaison de facteurs de transcription (parfois même ils sont absents) ; 5 SNV modifient un dinucléotide CpG ce qui pourrait affecter la méthylation de l'ADN et donc la régulation épigénétique du gène ; 4 SNV entraînent la perte d'un dinucléotide CpG dans l'allèle DBA/2 (plus de répercussions qu'avec la souche C57BL/6).* In fine, *Eya2* est exprimé de façon différente chez les différentes souches après avoir été

exposées à l'alcool. Chez la souche C57BL/6 l'expression est augmentée tandis qu'elle est diminuée dans la souche DBA/2. Cela pourrait expliquer une meilleure liaison des facteurs de transcription chez C57BL/6 et pourrait expliquer les différences observées dans les interactions GxE et les conséquences qui en découlent. (24)

L'analyse des gènes en interaction avec l'environnement sur les lignées à pu identifier des transcrits affectés par la génétique et l'alcool. L'identification dans les promoteurs de gènes cis-régulateurs a relevé des variants mononucléotidiques (SNV).

Les SNV régulent l'expression des gènes altérés de proximité car ils peuvent modifier l'emplacement, les fonctions des activateurs, des promoteurs en modifiant les niveaux transcriptionnels des les types cellulaires spécifiques, ce qui conduit au changement d'expression spécifiques des allèles. (24)

Les auteurs ont identifié au total environ 1400 gènes exprimés différemment entre les souches C57BL/6 et DBA/2 pendant la neurulation. Les gènes impliqués par ces mutations touchent à des fonctions clés comme : la détermination du destin des cellules nerveuses (ex: *Nkx1-2*, *Sox21*), la signalisation neuronale (ex : *Kcnmb1*, *Chnb1*), l'épigénétique (ex : *Hist1h2ab*, *Setd7*) ainsi que l'apoptose, le cycle cellulaire et le stress cellulaire.

L'alcool réduit de manière dose-dépendante l'expression de plusieurs gènes neuronaux clés (*Pax6*, *Otx2*, *Sox3* et *Sox2*), parmi lesquels *Pax6* s'est montré le plus vulnérable (La suppression de ce gène entraîne une microcéphalie et un retard de croissance).(14)

Un autre effet majeur de la méthylation des histones induite par une exposition à l'alcool est la modulation de mécanismes de régulation génétique indépendants de la séquence de l'ADN. Parmi eux, un rôle important est joué par les microARN, qui interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique et contrôlent plusieurs voies de signalisation, notamment la voie Wnt. Un effecteur clé de ce processus est *Dicer1*, une enzyme essentielle au clivage des ARNm. Sa suppression perturbe le développement craniofacial et peut entraîner des fentes labio-palatines. De plus, *Sox4*, un facteur de transcription ciblant *Fzd5* (récepteur de la famille Frizzled) est également impliqué. Une

altération de la méthylation dans la région génomique correspondante a été identifiée comme l'une des causes de fentes labio-palatines. (22,23)

La méthylation de l'ADN contribue également une dysrégulation de l'apoptose (les conséquences ont été décrites précédemment) en modulant l'expression de microARNs qui affectent à la fois les gènes pro-apoptotiques et anti-apoptotiques comme *Bcl2* et *Ccnd2*.(22). Les gènes clés codant pour *E2f7* et *Tnf*, responsable de la survie cellulaire sont également impactés, entraînant une régulation altérée de la viabilité neuronale. Parallèlement, il augmente le stress oxydatif en favorisant la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène dans les cellules neuronales.(7) Cette interférence ralentit ou dévie la maturation des précurseurs neuronaux et inhibe des étapes indispensables telles que la croissance axonale et la migration neuronale.(24)

Plusieurs des gènes impliqués dans ces processus sont régulés par des mécanismes épigénétiques, ce qui suggère que l'éthanol pourrait agir en modifiant l'expression génique via la structure de la chromatine, bien que l'ampleur réelle de cette influence épigénétique reste à déterminer.(23,37)

Fait intéressant, certains inhibiteurs d'histone désacétylases (HDACs), comme le Trichostatin A, ont démontré un effet neuroprotecteur en réduisant ce stress oxydatif, suggérant que ces processus impliquent directement les enzymes de modification des histones.(24)

De nombreuses voies de recherche restent encore à étudier sur ce sujet complexe, comme l'âge de la mère. Un âge supérieur à 30 ans représenterait un facteur de risque. (8,10,13) Du côté paternel, la consommation d'alcool en préconceptionnel affecte la qualité du sperme et pourrait exercer une influence sur le développement de TSAF chez l'embryon. (12,13,24). Bien que les études dans ce domaine soient encore limitées, les données disponibles indiquent clairement un impact sur la croissance foetale, se traduisant par une petite taille, un faible poids de naissance, un périmètre crânien réduit et une diminution du quotient intellectuel. Par ailleurs, les habitudes de consommation paternelles jouent un rôle indirect mais significatif : un père consommant de l'alcool, en particulier en grandes quantités, tend à favoriser et renforcer le comportement de consommation maternel au sein du foyer.(39,40)

3. Focus sur les fentes labio-palatines en lien avec le syndrome de l'alcoolisation

- a. **Mécanisme de formation au niveau embryologique, avec les différents stades de fermeture des bourgeons et l'effet foeto-toxique de l'alcool sur ces mécanismes.**

La formation des lèvres et du palais débute à la 4e semaine de grossesse chez l'être humain, c'est à ce moment-là que les fentes oro-faciales peuvent être engendrées dont principalement les fentes labiales et ou palatines.(6,22,28)

Les tissus faciaux sont issus de la même famille de tissus primordiaux : (6,22)

- 4è semaine de grossesse : Début de formation des bourgeons faciaux. La crête neurale crânienne produit des cellules qui migrent vers différents sites : la proéminence fronto nasale, la proéminence maxillaire, la proéminence mandibulaire.
- 5è semaine de grossesse : Les proéminences nasales médiales et latérales se développent rapidement de chaque côté de la fosse nasale. Il y a une fusion au niveau de la jonction ventrale des proéminences avec la proéminence maxillaire pour aboutir à la formation de structures de la mâchoire supérieure (lèvre supérieure, palais primaire, nez).
- Entre la 5è et la 6è semaine de grossesse : formation du palais secondaire. Cette période est une période très critique car plus complexe, les cellules subissent un changement d'orientation de croissance des bourgeons palatins
- Jusqu'à la 7è semaine de grossesse, le bourgeon palatin apparaît à partir de la proéminence maxillaire et s'allongent ventralement

La palatogenèse est une transition épithélio-mésenchymateuse, cela est un nouveau point de complexité (du fait des 2 origines), il y a plus d'interactions pour que les différentes couches communiquent et se développent.(14,22)

Dans un deuxième temps les bourgeons palatins ont une croissance horizontale vers la ligne médiane : (6,22)

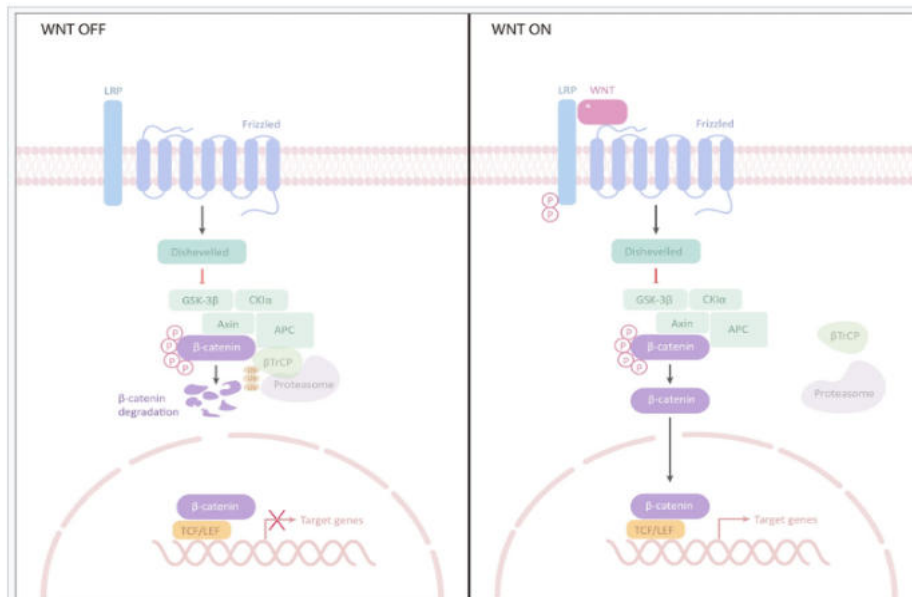
- Entre le début et la fin de la 6è semaine de grossesse : fusion de l'épithélium médian de l'avant vers l'arrière en "fermeture éclair". C'est la formation de la suture

épithéliale médiane. Cette suture disparaîtra plus tard pour avoir une continuité palatine. Plusieurs phénomènes en sont à l'origine : l'apoptose, la transition épithélio-mésenchymateuse et la migration cellulaire.

- Entre la 6^e et la 7^e semaine de grossesse : fusion des bourgeons palatins avec le septum nasal et le palais primaire, permettant d'avoir une séparation des cavités nasale et buccale, nécessaire à la respiration et la nutrition après la naissance.

Ce processus est médié par des voies de signalisation. Une des voies principales de signalisation est la voie de signalisation morphogénétique Wnt : Wingless-type MMTV intégation site. Elle est nécessaire au développement embryonnaire, elle est responsable de la mise en place de l'axe corporel, de la spécification du destin cellulaire, de la prolifération et de la migration cellulaire. La voie de signalisation Wnt est présente dans la plupart des tissus lors du développement cranio-facial.(22,23,26,29,41)

L'activation de la voie Wnt se fait via la liaison des ligands Wnt aux récepteurs Frizzled (Fzd) et aux co-récepteurs (les protéines Lrp et Ror) à la surface des cellules réceptrices. Le complexe ligand récepteur déclenche des interactions avec les protéines cytoplasmiques comme Axin et Dishevelled (Dvl) qui déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire.(22,23)



Voie de signalisation Wnt/ β -caténine. À gauche (inactivation de la signalisation Wnt) : en l'absence de signalisation Wnt, la β -caténine est dégradée par des complexes protéiques. À droite (activation de la signalisation Wnt) : la signalisation Wnt est activée par la liaison à son récepteur, ce qui induit la liaison d'AXIN à la protéine liée au récepteur des lipoprotéines phosphorylées (LRP).

Représentation schématique des mécanismes d'activation et d'inactivation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Le schéma représente une cellule avec la membrane où se trouve le récepteur Frizzled, la réaction en chaîne se déroulant dans le cytoplasme cellulaire et le noyau de la cellule avec une représentation schématique de l'ADN.(23)

Il y a deux types d'activation de la voie Wnt. La voie canonique qui dépend de la β -caténine ainsi que la voie non canonique indépendante de la β -caténine (exemple : voie de la polarité planaire cellulaire (PCP) et voie Wnt/ Ca^{2+}).

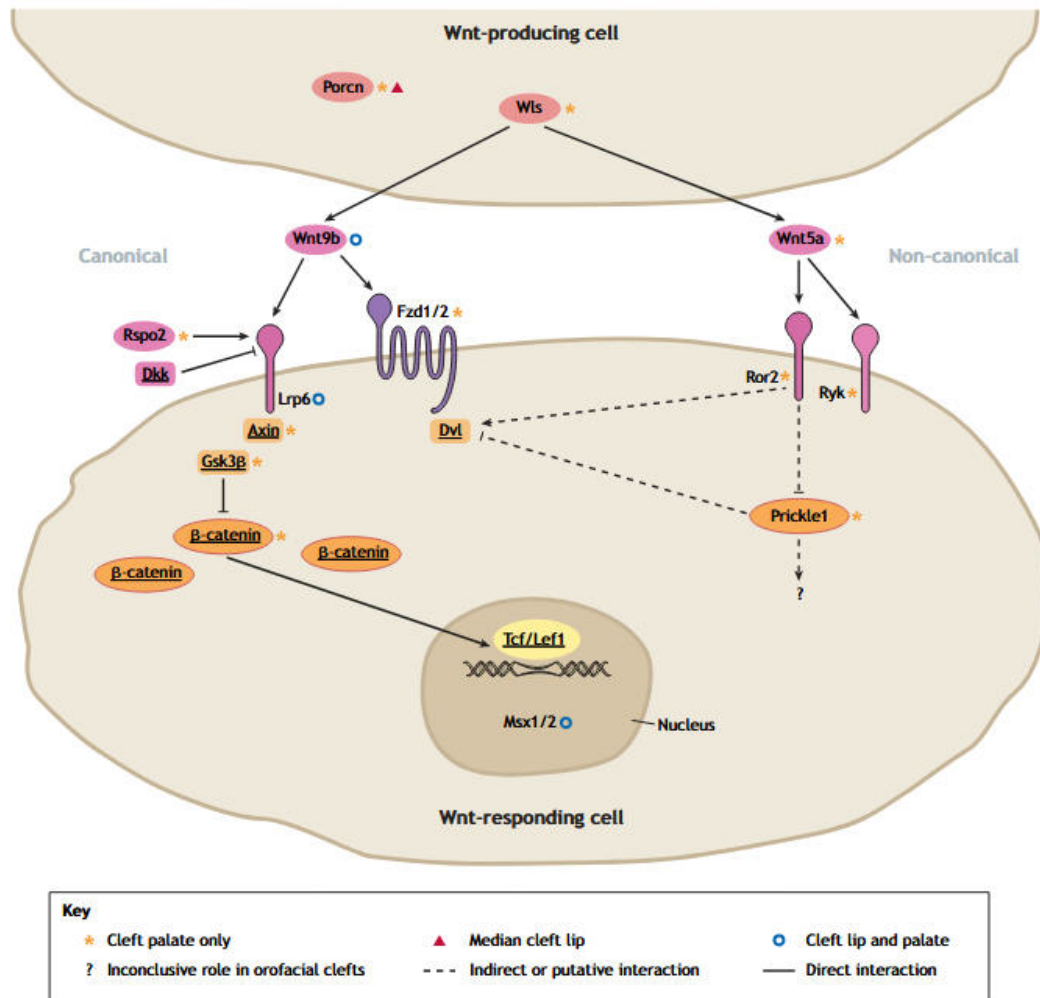


Fig. 1. Key components and potential pharmacological targets of Wnt signaling implicated in orofacial clefts. Wnt proteins are lipid modified by Porcn and secreted in the extracellular matrix by Wls from the Wnt-producing cells. Wnt9b and Wnt5a are representative orofacial cleft-associated ligands in the canonical and non-canonical Wnt signaling pathways, respectively. In the canonical pathway, Wnt9b may bind to receptor Fzd1/Fzd2 and co-receptor Lrp6, which respectively recruit Dvl and Axin proteins, disrupting the β -catenin destruction complex that includes the glycogen synthase kinase Gsk3 β in the Wnt-responding cells. This leads to intracellular accumulation of β -catenin and its translocation to the nucleus, where, together with the Tcf/Lef1 transcription factors, it regulates the expression of downstream target genes that are critical during lip and palate formation, such as *Msx1* and *Msx2*. The Lrp6 co-receptor can be regulated positively by Rspo2 and negatively by Dkk proteins. In the non-canonical pathway, Wnt5a binds to co-receptor Ror2 and/or Ryk to suppress Prickle1, which in turn activates Dvl proteins (involved in both canonical and non-canonical Wnt signaling) and facilitates the cytoskeletal rearrangements during palatogenesis. It is unclear whether Wnt5a also binds to Fzd/Lrp proteins to regulate canonical Wnt signaling during orofacial development. The key components of the signaling cascade that are underlined in the diagram could be targeted by small molecules to modulate Wnt signaling. Orofacial cleft-associated signaling molecules are marked with symbols according to their resulting phenotype (see figure key).

Représentation schématique des composants clés et des cibles pharmacologiques potentielles de la voie de signalisation Wnt impliqués dans les fentes orofaciales. Les composants clés de la cascade de signalisation soulignés dans le schéma pourraient être ciblés par de petites molécules afin de moduler la signalisation Wnt. Les molécules de signalisation associées aux fentes orofaciales sont indiquées par des symboles correspondant au phénotype résultant. (22)

- étoile jaune : fente palatine isolée
- triangle rouge : fente labiale médiane
- cercle bleu : fente labio-palatine
- ? : rôle incertain dans les fentes orofaciales
- --- : interaction indirecte ou supposée
- — : interaction directe

La mutation débute dans les cellules productrices de Wnt, la protéine Wnt subit une modification lipidique dans le réticulum endoplasmique dû à la l'enzyme Porcupine O-acyltransférase (PORCN). C'est la mutation dans la région codante et le réarrangement du gène codant pour PORCN qui est retrouvé dans les fentes. La protéine Wnt passe ensuite par l'appareil de golgi pour être amenée à la surface de la cellule et enfin secrétée. Elle est transportée par un médiateur de sécrétion du ligand Wnt : Wls ou GPR177.(22)

L'absence de PORCN ou de Wls dans les cellules productrices de Wnt entraîne une rétention des protéines Wnt, ce qui conduit à un échec de la signalisation Wnt. L'ablation conditionnelle de PORCN dans les cellules de la crête neurale (cellule productrice) entraîne la formation d'anomalies faciales, incluant les fentes labio-palatine. Des études antérieures suggèrent que Wls est nécessaire à l'activation de la voie de signalisation canonique dépendante de β -caténine au cours du développement craniofacial.(41) Une ablation ectodermique/épithéliale faciale de la β -caténine ou de Wls bloque la formation des tissus primordiaux, et le réarrangement du gène codant pour Wls dans les cellules de la crête neurale craniofaciale par une recombinaison Cre dirigée par Wnt1 provoque une fente palatine.(22)

Rspo2, est un agoniste de la signalisation de Wnt canonique, membre de la famille des R-spondines. Les souris présentant une perte de fonction de Rspo2 présentent une fente palatine avec une fente labiale partiellement pénétrante, ainsi qu'une hypoplasie mandibulaire et des déformations squelettiques maxillaires et mandibulaires. Ces anomalies sont causées par un défaut de mise en place et de morphogenèse du premier arc pharyngien lié à une altération des interactions épithélio-mésenchymateuses. (22)

Parmi les 19 ligands Wnt, plusieurs sont exprimés dans les tissus primordiaux palatins au cours de la palatogenèse. Certains (comme Wnt2, Wnt4, Wnt3, Wnt9b, Wnt10a, Wnt10b et Wnt16) présentent une régulation temporelle, mais leurs rôles précis restent encore mal compris. Ce qui signifie qu'un grand nombre d'acteurs participe à la formation cranio-faciale, cela multiplie les interactions et les maillons, chaque acteur qui subirait une mutation pourrait à lui seul entraîner des malformations.(22,26)

Plusieurs Wnt ont déjà une fonction démontrée :

- Wnt9b joue un rôle clé dans le développement médiofacial. Son absence entraîne une mortalité périnatale et une fente labio-palatine.
- Wnt3, essentiel au développement médiofacial et à la fusion labiale, agit de concert mais distinctement de Wnt9b. Les embryons sans Wnt3 meurent précocement.
- Wnt5a active la voie non canonique pour diriger la motilité cellulaire. L'absence de Wnt5a provoque la formation fente palatine ainsi que de multiples anomalies craniofaciales, squelettiques et une létalité périnatale. Le mécanisme principale est le suivant :
 - Ror2 et Ryk : l'absence de l'un des deux récepteur entraîne une fente palatine et des malformations craniofaciales.
 - Prickle1 : son absence entraîne une fente palatine ainsi que des défauts des membres.

La cascade Wnt5a-Ror2-Prickle1/Dvl2 est essentielle pour la migration cellulaire, la morphogénèse faciale et la fermeture du palais. Son dérèglement mène à des fentes palatines et autres anomalies craniofaciales.(22,23,26)

Les récepteurs de la famille Frizzled (Fzd) sont également cruciaux. Une absence de Fzd1 et de Fzd2 entraîne systématiquement une absence de fermeture palatine.(22)

Le corécepteur Lrp6 de la voie canonique dépendante de β -caténine est indispensable à l'activation de la voie : son inactivation cause une fente labio-palatine complète, avec altération de l'expression des gènes cibles dans les tissus primordiaux orofaciaux.(22)

De plus, un déséquilibre de la β -caténine est délétère :

- Perte de fonction dans l'épithélium → fente palatine
- Gain de fonction → fente palatine + fusion anormale entre palais et mandibule.

Les régulateurs négatifs de la voie confirment l'importance d'un équilibre précis :(23)

- La perte de Gsk3b (enzyme dégradant la β -caténine) conduit à une activation excessive de la signalisation et à une fente palatine totale.

- L'absence d'Axin1 (autre inhibiteur de la β -caténine) entraîne une létalité embryonnaire, mais certaines combinaisons d'allèles permettent une survie jusqu'à terme, tout en causant des anomalies craniofaciales avec les fentes labio-palatines.

La signalisation Wnt n'agit pas de manière isolée lors du développement des lèvres et du palais. Plusieurs autres voies de signalisation sont impliquées dans le développement orofacial, notamment les voies du facteur de croissance des fibroblastes (Fgf), de la protéine morphogénétique osseuse (Bmp), du transforming growth factor bêta (Tgf β), de sonic hedgehog (Shh) et de l'acide rétinoïque (RA).(18)

La multitude d'acteurs et la chronologie de la morphogénèse rendent les possibilités de malformations immenses. La mutation d'une protéine à un moment n'aura pas les mêmes conséquences 3 jours plus tard. On retrouve même des troubles les plus sévères comme l'holoprosencéphalie (malformation cérébrale complexe résultant d'un défaut de clivage médian du prosencéphale) mais sans pour autant d'anomalies morphologiques comme les fentes.(18) Cela s'explique par une multitude de signaux différents exprimés à des temps précis du développement embryonnaire. Notamment la voie Hedgehog, en introduisant un antagoniste de la voie à différents moments de la gestation humaine (surtout entre le 15^e et 24^e jour), différents types de malformations faciale et cérébrale ont été observés en fonction du stade d'exposition.(18)

- Une exposition entre le jour de gestation 7,0 et 8,25 a provoqué une holoprosencéphalie chez la souris, avec une incidence maximale après exposition au jour 7,5. Soit entre le 15^e et le 17^e jour post fécondation chez l'être humain.
- Des fentes labiales unilatérales s'étendant jusqu'au palais primaire ont également été observées, avec un pic d'incidence après exposition à GD8,875. Soit entre le 32^e jour et le 33^e jour de gestation chez l'être humain (4,5 semaines)

b. Prévalence, détection, prise en charge.

Les fentes labio-palatines constituent les malformations congénitales structurelles les plus fréquentes. Leur prévalence varie selon les origines géographiques, facteurs ethniques et conditions socio-économiques maternelles. Ces anomalies entraînent chez le nourrisson de

multiples complications, notamment des difficultés d'alimentation, des troubles de la phonation, des otites moyennes récidivantes et des anomalies dentaires. Leur prise en charge est souvent longue, repose sur une approche multidisciplinaire et représente une charge importante tant pour le patient que pour le système de santé.(33)

Les fentes orofaciales sont plus couramment retrouvées chez les patients atteints d'un TSAF que la population générale, la prévalence étant de 9 à 18% contre 0,1 à 0,2%. On retrouve chez les patients atteints d'un TSAF, des fentes presque exclusivement dans la forme la plus sévère : le FAS, plus rarement dans le FASp. Il n'y a cependant pas d'étude avec des chiffres indiquant clairement la proportion de fentes, on ne peut pas parler des fentes comme étant un critère spécifique de ce syndrome.(22)

Cependant l'apparition des fentes est favorisée par une consommation d'alcool par la mère en grande quantité durant le premier trimestre de grossesse, certaines habitudes de consommation comme le binge drinking ou encore la vulnérabilité génotypique foetale augmente le risque pour le fœtus de développer une fente.(28)

Les principaux types de fentes retrouvées sont les fentes labiales avec ou sans fente palatine. Les fentes palatines seules sont plus rares.(36)

La prise en charge des fentes labio-palatines est la même que la prise en charge commune, avec une reconstruction chirurgicale et des moulages naso-alvéolaire de conformation afin de guider la croissance des tissus en postnatal, puis plus tard de l'orthodontie et de l'orthophonie. Il y a de nombreuses variations en fonction des pays et les méthodes évoluent rapidement.(22)

La prise en charge se fait dans un contexte plus complexe, avec une prise en charge nécessitant une gestion des autres troubles, anomalies, et déficit de croissance associés au SAF. L'adhésion thérapeutique est parfois compliquée à obtenir et à conserver dans le temps, étant donné que les prises en charge des fentes nécessitent beaucoup de rendez-vous médicaux et un suivi sur le long terme (plusieurs années).

De nombreuses voies d'évolution de traitement sont en cours de recherche. Mais il est nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des interactions complexes présentes entre les composants de la voie Wnt et les autres voies de régulations de la formation des lèvres et du palais pour développer de nouvelles méthodes moléculaires et cellulaires pour traiter ou prévenir les fentes.

Des modèles murins récents ont montré des résultats prometteurs, notamment via la modulation des voies Wnt (fabrication d'analogues de ligand synthétique Wnt), Shh, ou par l'administration de folates et de méthionine.(22)

Ces approches visent une intervention prénatale lorsque le génotype foetal est exposé au risque de fente. Toutefois, la grande variabilité génétique et la diversité des causes rendent peu probable l'élaboration d'un traitement moléculaire universel.

La complexité du développement orofacial et la variabilité phénotypique compliquent la prédiction des besoins thérapeutiques. De plus, la transposition des modèles animaux à

l'humain reste limitée : la formation des lèvres et du palais débute dès le premier mois de grossesse, ce qui exige un diagnostic précoce, rarement réalisable. Dans le cadre des TSAF, les grossesses sont souvent détectées tardivement, et l'observance médicale des patientes est fréquemment insuffisante. (17)

Un autre problème se pose, le risque élevé d'effets secondaires et de perturbations d'autres processus essentiels au bon développement du fœtus lors de l'administration d'un traitement moléculaire, d'autant plus que les fentes labio-palatines ne sont pas des affections létales, la question du bénéfice risque se pose.(22)

4. Impact de l'alcoolisation foetale sur la dentition

a. Développement dentaire perturbé (éruption dentaire retardée, hypoplasie de l'émail, anomalies de la forme des dents).

L'exposition prénatale à l'alcool est associée à plusieurs altérations du développement dentaire, témoignant de l'impact de l'éthanol sur la formation et la maturation des tissus bucco-dentaires. Ces perturbations se traduisent principalement par un retard d'éruption dentaire, des anomalies structurelles de l'émail ainsi que des variations de forme et de taille des dents. Bien que les malformations impactant l'organe dentaire aient été relevées avec une fréquence supérieure à la moyenne, ces conséquences ne peuvent pas être décrites comme un critère spécifique de diagnostic du TSAF.(11,14,29)

1. Retard d'éruption dentaire

L'éruption dentaire est un processus hautement régulé, multifactoriel, dépendant à la fois de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. Dans le contexte du SAF, plusieurs études rapportent un retard significatif dans l'apparition des dents temporaires puis permanentes, attribué à des perturbations de la croissance osseuse et à un déficit de minéralisation. Ce retard serait attribuable à une altération de l'ostéoclastogenèse et à une dysrégulation des voies de signalisation ostéo-immunes (notamment RANK/RANKL/OPG), impactant la résorption osseuse nécessaire à l'émergence dentaire. De plus, la rhizogenèse (croissance radiculaire), pourrait être compromise par les effets cytotoxiques de l'alcool sur les cellules de la papille dentaire. Ce décalage peut entraîner des répercussions

fonctionnelles (mastication, phonation) ainsi que psychologiques, en raison d'une dysharmonie faciale visible dès la petite enfance.(14)

2. Hypoplasie de l'émail

L'hypoplasie amélaire est l'une des anomalies les plus fréquemment rapportées chez les enfants atteints de TSAF. Elle se manifeste par une réduction quantitative de l'émail, expliquée par une atteinte directe des améloblastes durant l'amélogenèse. Entraînant des défauts de sécrétions et de minéralisation. L'alcool agit comme modulateur allostérique positif des récepteurs GABA(a) et antagoniste des récepteurs NMDA, induisant des cascades apoptotiques neuronales, mais également perturbant l'homéostasie calcique et les flux ioniques indispensables à la minéralisation de la matrice amélaire.(16) Cette interférence entraîne une sécrétion amélaire déficiente et une minéralisation incomplète, conduisant à un émail quantitativement réduit, poreux et morphologiquement irrégulier. Cliniquement on observe des surfaces dentaires irrégulières, poreuses, parfois tachées, rendant les dents plus vulnérables aux caries et à l'usure précoce.(11,14,29,36,42)

3. Anomalies de la forme et de la taille des dents

Outre les retards d'éruption et les défauts amélaire, des anomalies morphologiques dentaires sont également rapportées. Celles-ci incluent la présence de microdonties, de dents coniques ou présentant des contours atypiques. Ces variations de forme peuvent être corrélées à des anomalies du développement embryonnaire des bourgeons dentaires, directement influencées par l'exposition prénatale à l'alcool. Ces dysmorphogénèses sont probablement liées à une perturbation des interactions épithélio-mésenchymateuses régulées par des voies de signalisation clés (Hedgehog, BMP, FGF, Wnt), qui orchestrent la morphogénèse dentaire. L'alcool, en interférant avec ces réseaux de signalisation au cours du stade de bourgeon, de capuchon ou de cloche, peut induire des altérations irréversibles de la forme et de la taille des couronnes dentaires. Elles entraînent souvent des troubles d'occlusion nécessitant une prise en charge orthodontique spécifique.(14)

4. Conséquences cliniques et implications

L'ensemble de ces anomalies dentaires contribue à une fragilité accrue du complexe dento-maxillaire, avec un risque carieux élevé, des dysfonctions oro-faciales (mastication,

phonation), mais aussi des répercussions esthétiques pouvant affecter l'intégration sociale de l'enfant. Leur reconnaissance est donc essentielle pour permettre une prise en charge précoce et adaptée, associant soins conservateurs, prévention renforcée (application de topiques fluorés, de scellements de sillons, d'une hygiène renforcée) et, dans certains cas, de traitements orthodontiques. On note également le syndrome de l'incisive centrale unique.(11,14)

b. Rôle de l'alcool dans la perturbation de l'odontogenèse.

L'odontogenèse est un processus qui conduit entre autres à la formation du tissu le plus minéralisé du corps humain : l'émail et plus globalement les dents. L'odontogenèse débute très tôt lors de la gestation à partir de la 6^e et 8^e semaine pour les dents temporaires et à partir de la 20^e semaine pour les dents permanentes. Les dents ont pour origine le premier arc branchial, les cellules de la crête neurale viennent le coloniser pour former l'ectomésenchyme. Ce tissu évolue en épithélium oral primitif vers le 37^e jour de développement embryonnaire. Cet épithélium s'invagine dans l'ectomésenchyme mandibulaire sous forme de lame dentaire.(27,29)

Ce processus hautement orchestré implique des interactions réciproques entre l'ectoderme oral et le mésenchyme.(14,17,22) La lame dentaire voit émerger 20 bourgeons dentaires de la dentition primaire ainsi que des prolongements épithéliaux secondaires (laminae successorales) pour les molaires permanentes.(27,29)

L'odontogenèse se déroule en plusieurs stades successifs : bourgeon, capuchon, cloche, différenciation cellulaire, sécrétion et minéralisation de la matrice extracellulaire et dépend de réseaux de signalisation moléculaire complexes (Wnt, BMP, FGF, Shh).(14,27,29)

Au premier stade, vers le 10^e jour du stade embryonnaire, l'épithélium oral primaire exprime un certains nombres de molécule de signalisation dont : les protéines morphogénétiques osseuses (BMPs), les facteurs de croissance des fibroblastes (FGFs). L'interaction entre BMP-4 et FGF-8 induit l'expression des gènes Pax9, Msx1 et Msx2, ils définissent les sites où apparaîtront les placodes dentaires et leur devenir.

La famille des gènes homéoboxes *Msx* sont des facteurs critiques impliqués dans le développement cranio-facial. L'expression de *Msx1* et *Msx2* joue un rôle en régulant le timing et la coordination du développement cranio-facial. Chez la souris, les transcrits du gène *Msx2* sont localisés dans la crête neurale céphalique prémigratoire et migratrice, dans le mésenchyme dérivé de la crête neurale du premier au quatrième arc branchial, dans le cartilage de Meckel, les tissus ostéogènes de la mandibule et du maxillaire, ainsi que dans l'œil, l'oreille, les os membraneux de la calvaria et les dents en développement.(14,27)

Contrairement à *Msx1*, dont l'expression se limite au mésenchyme tout au long du développement dentaire, l'expression de *Msx2* peut être détectée à la fois dans les compartiments épithéliaux et mésenchymateux des germes dentaires en développement.(14,29)

Au stade de la cupule, les interactions s'intensifient, le noeud d'émail primaire, secrètent dans l'épithélium des morphogènes clés tels que Sonic Hedgehog (*Shh*), BMP-2/4, FGF-4 ainsi que certains ligands Wnt (*Wnt-10-a* et *Wnt-10-b*). Ils régulent le repliement épithélial et la formation des cuspides via la voie canonique Wnt/ β -caténine. Au niveau des cellules mésenchymateuses c'est *Wnt5* qui est exprimée via la voie non canonique pour moduler la migration et l'orientation cellulaire. Ces deux voies, canonique et non canonique, se coordonnent pour contrôler la prolifération, la différenciation et l'apoptose nécessaire au bon développement du germe dentaire.(29)

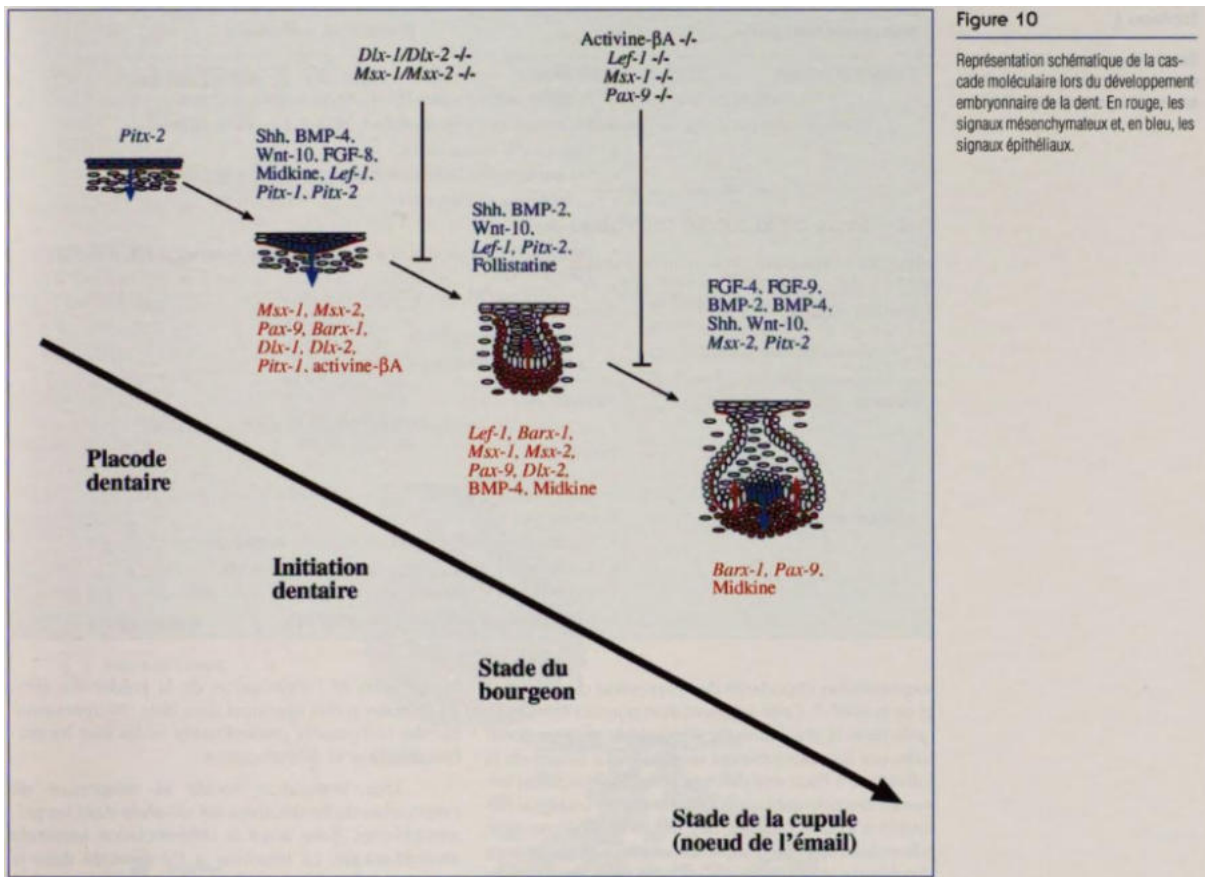


Figure 10
Représentation schématique de la cascade moléculaire lors du développement embryonnaire de la dent. En rouge, les signaux mésenchymateux et, en bleu, les signaux épithéliaux.

schéma : représentation schématique de la cascade moléculaire lors du développement embryonnaire de la dent. En rouge les signaux mésenchymateux et en bleu les signaux épithéliaux.(27)

L'exposition prénatale à l'alcool est susceptible de perturber ce développement harmonieux à plusieurs niveaux, compromettant la morphogenèse et la qualité structurale des tissus dentaires. L'alcool a pour effet sur l'odontogenèse, d'entraîner des altérations cellulaires de la couche basale de l'épithélium du germe dentaire au stade du bourgeon, ainsi que dans la couche interne de l'épithélium de l'émail.(14)

Au niveau cellulaire l'alcool modifie la morphologie de la membrane cellulaire. En effet, il s'insère dans la bicouche lipidique, cela augmente la surface membranaire qui devient plus fluide. Cette fluidisation membranaire perturbe les fonctions des protéines comme les facteurs de croissance, leurs récepteurs, les canaux ioniques qui transmettent les signaux chimiques de la surface cellulaire vers l'intérieur de la cellule (communication transmembranaire et intracellulaire).(14,22). Ces perturbations entraînent une altération des voies de signalisation essentielles à la survie et à la morphogenèse cellulaire.

Normalement, les facteurs de croissance se lient à leurs récepteurs membranaires pour activer une cascade de signaux stimulant la transcription génique et la synthèse protéique. L'alcool interfère à plusieurs niveaux de ce processus (production des ligands, expression des récepteurs et transmission du signal) compromettant ainsi le développement cranio-facial et la croissance tissulaire normale. (14,23,25,26,29)

Une étude a montré que l'ingestion d'une solution d'éthanol à 20 % avant et pendant la gestation, provoque un retard dans la différenciation cellulaire du germe dentaire et dans la calcification de la matrice dentinaire. L'exposition à l'éthanol chez le rat pendant la grossesse entraîne une réduction du développement du germe dentaire et de la sécrétion des matrices de dentine et d'émail des molaires de rats au 5^e jour postnatal.(14)

1. Effets sur les interactions épithélio-mésenchymateuses

L'alcool interfère avec les signaux inducteurs régulant la différenciation des améloblastes et odontoblastes. Des études expérimentales ont montré que l'alcool perturbe la signalisation Sonic Hedgehog (Shh) et Wnt/ β -caténine, deux voies essentielles à la morphogenèse coronaire. Cette altération conduit à une organisation aberrante des cuspides, une microdontie et parfois une modification de la forme radiculaire.

Des recherches avaient été menées dans les années 1980 par deux chercheurs (Römmert et Matthissen), ils ont identifié que les améloblastes, responsables de la formation d'émail, subissent des modifications dans leur ultrastructures sécrétrices dans les germes dentaires de fœtus de cochon nain exposés à l'éthanol.(14). De nouvelles recherches sont en cours afin d'affiner l'impact de l'alcool sur les tissus dentaires et ainsi améliorer la santé bucco-dentaire maternelle et infantile, promouvoir l'éducation à la santé et renforcer les soins dentaires prénataux.(42)

Au niveau génétique certaines mutations de gènes ou variations de gènes ont des répercussions dentaires. Une mutation décalante du cadre de lecture, non-sens et faux-sens dans le co-récepteur LRP6 de la voie Wnt canonique est responsable d'agénésie dentaire.(22)

Un facteur particulièrement sensible à la toxicité de l'alcool est le facteur de croissance épidermique (EGF). Ce polypeptide joue un rôle central dans le développement

maxillo-facial, la différenciation cellulaire épithéliale et mésenchymateuse, ainsi que dans la formation et l'éruption dentaires. Une exposition prénatale à l'alcool réduit son expression, notamment lors de la dentinogenèse et de l'amélogénèse de la molaire mandibulaire, entraînant une altération de la formation de dentine et d'émail.

L'alcool affecte également son récepteur EGF-R et son corécepteur erbB-2, aggravant les anomalies dentaires observées dans le SAF. Cette double atteinte, facteur et récepteur, est associée à des microdonties, des dysplasies de l'émail et des retards d'éruption dentaire.(14)

2. Toxicité cellulaire directe

L'éthanol et son métabolite, l'acétyldéhyde, exercent une cytotoxicité directe sur les cellules odontogéniques. Cette toxicité est liée à : (7,9,17)

- un stress oxydatif par production excessive de radicaux libres dérivant de l'oxygène, qui altèrent l'ADN et les protéines matricielles,
- une dysrégulation de l'homéostasie calcique, indispensable à la sécrétion et à la minéralisation de la matrice dentaire,
- l'induction d'apoptose via l'activation de caspases, particulièrement au sein des améloblastes en cours de différenciation.

L'alcool augmente le taux de mort cellulaire programmée, l'apoptose. Certains sites en développement sont plus sensibles, le cerveau et le visage embryonnaires en font partie, notamment entre la fin de la 2^e semaine jusqu'au début de la 6^e semaine de gestation humaine. Des études chez la souris, le rat, et le modèle aviaire montre une activité apoptotique induite par l'alcool supérieure, observée notamment dans le neurectoderme, la plaque neurale, la ligne primitive, la jonction mésencéphale/rhombencéphale, l'ectoderme de la proéminence frontonasale, les ganglions sensoriels crâniens, ainsi que dans les proéminences maxillaires et mandibulaires du premier arc branchial.(14)

La perte de cellules de la crête neurale destinées à coloniser les proéminences fronto-nasale et maxillaire a entraîné une hypoplasie du massif facial médian et une dysmorphologie mandibulaire. Cependant, d'autres facteurs contribuent à la vulnérabilité sélective des cellules à l'apoptose. (17,26,41)

3. Perturbation de l'amélogénèse et de la dentinogénèse

Durant l'amélogénèse, les améloblastes sécrètent une matrice riche en protéines spécifiques (amélogénine, améloblastine, énaméline), suivie d'une phase de maturation caractérisée par l'élimination protéique et la cristallisation de l'hydroxyapatite. L'alcool perturbe ces deux étapes :(42)

- Réduction de l'expression des protéines matricielles,
- Modification de l'activité des protéases (MMP20, KLK4),
- Ralentissement de la cristallisation des cristaux d'hydroxyapatite (atteinte de la fonction sécrétrice des améloblastes).

De façon similaire, l'alcool peut altérer la différenciation des odontoblastes, responsables de la dentinogénèse, entraînant une dentine hypominéralisée et moins résistante.

IV. Troisième partie : Prévention, diagnostic et prise en charge

1. Prévention de l'alcoolisation foetale

a. Sensibilisation et programmes de prévention pour les femmes enceintes.

Décrit en 1968 par le Dr Lemoin, le syndrome de l'alcoolisation foetale est la forme la plus sévère des syndromes regroupés sous le terme de troubles du spectre de l'alcoolisation foetale. L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) recommande comme de nombreux pays une politique de "zéro alcool" pour les femmes enceintes et les couples souhaitant concevoir un enfant.(12,13,33)

Il convient dans un premier temps d'identifier les facteurs de risques afin de mener des actions de préventions les plus adaptées.(8,12,13)

- Consommation maternelle (dose, fréquence, antécédents de consommation...),
- Consommation paternelle pré-conceptionnel,
- Facteurs génétiques (de la mère ou du fœtus, variants génétiques touchant notamment les enzymes métaboliques),
- Santé maternelle (âge > 30 ans, comorbidités, carences nutritionnelles),
- Consommation d'autres substances (médicaments, drogues, tabac...),
- Facteurs environnementaux, socio-économiques.

Il existe plusieurs niveaux de prévention : (12,13)

- Prévention primaire : elle consiste en une information destinée au grand public pour prévenir l'exposition des fœtus à l'alcool.
- la prévention secondaire : elle s'adresse aux femmes enceintes, il s'agit de réaliser un diagnostic précoce pour limiter l'impact d'une situation à risque sur le fœtus.
- la prévention tertiaire : est destinée aux patients atteints d'un TSAF et vise à mettre en place des réseaux interdisciplinaires pour les accompagner.

La prévention passe par les professionnels de santé, c'est pourquoi il est important qu'ils soient et qu'ils se sentent suffisamment formés pour identifier et aborder au mieux le sujet avec les patients. C'est eux qui sont au contact des patients et peuvent répondre à leurs interrogations. C'est également eux qui peuvent identifier des situations à risque et poser un diagnostic ou adresser les patients s'ils n'ont pas les compétences.(32,43)

Or d'après une étude menée en France récemment, 80% des professionnels de santé estiment ne pas avoir reçu une formation suffisante. Nombreux sont ceux qui ont des lacunes concernant les facteurs de risque, comme un âge maternel supérieur à 30 ans ou encore la consommation d'alcool par le père en préconceptionnel. Ils sont également 70% à ne pas savoir que le SAF fait partie du TSAF et beaucoup ne connaissent pas les critères de diagnostic. Seulement 39% des professionnels de santé ont pu identifier les 3 signes cardinaux de dysmorphie faciale du SAF. Cette étude interrogeait des internes, des médecins, des sages-femmes, des auxiliaires de puériculture, des orthophonistes, des psychologues, un kinésithérapeute, un psychomotricien, un diététicien, un pharmacien, un généticien. En revanche, il n'y avait pas de chirurgien dentiste. (13)

Un autre problème a également été relevé : comment aborder le sujet avec les patients. En effet, certains professionnels de santé éprouvent des difficultés à aborder le sujet de l'alcool. De plus, leurs idéaux et croyances personnelles sur le sujet s'ajoutent comme un biais dans le discours donné aux patients.(13,33) Seulement 51% des professionnels de santé vont recommander strictement la politique de "zéro alcool" et 41% tolèrent la consommation de boissons faiblement alcoolisées en préconceptionnel et pendant la grossesse.(12)

C'est pourquoi la mise à disposition de ressources ou de centres de diagnostic spécialisés serait adéquat. Notamment pour les formes du TSAF moins connues et plus difficiles à diagnostiquer comme la forme ARND qui ne présente pas de dysmorphie faciale ni de retard de croissance.

Il existe dans la région Nouvelle Aquitaine en France le Centre de Ressources Addictions Grossesse (CRAG). Cependant il est mal connu et mal intégré dans le parcours de soins.(13,44)

En France, le suivi de la femme enceinte nécessite plusieurs rendez-vous médicaux, ces rendez-vous sont déjà denses, beaucoup d'informations sont délivrées. Il n'est pas évident pour la future maman de tout retenir. La mise en place d'un rendez-vous supplémentaire n'est pas une solution envisageable, il représente un coût trop élevé. De plus, les femmes consommatrices d'alcool durant la grossesse ne sont souvent pas très observantes des visites médicales.

L'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire propose sur son site internet des conseils pour les femmes enceintes, mais peu de conseils sur la consommation d'alcool pendant la grossesse.(45)

Depuis la loi de 2004, des mesures de sensibilisation ont été mises en place :

- Pictogramme "zéro alcool pendant la grossesse" (mais jugé trop petit et peu visible) sur les boissons alcoolisées
- Cours annuels de sensibilisation pour collégiens/lycéens.
- Formations obligatoires pour les étudiants en santé.

Des associations (SAFTHON, *Vivre avec le SAF*, CRAG, UFSBD) proposent aussi des outils de prévention : (13)

- Labels de soutien ("amis des mères et des bébés").
- Guides parentaux, affiches, vidéos.
- Plateformes d'information pour les familles et professionnels.

La prévention du TSAF rencontre également un autre problème, celui de la barrière culturelle et de la stigmatisation qui tourne autour de l'alcool. En France, comme dans d'autres pays, l'alcool fait partie d'un patrimoine, d'une culture, il joue un rôle important dans l'économie du pays, malgré les conséquences avérées des mésusages de l'alcool. Le scepticisme sur les effets de l'alcool et les difficultés de documentation de la consommation pendant la grossesse compliquent la prévention et le traitement du TSAF. La stigmatisation élevée peut rendre les professionnels de santé hésitants à poser un diagnostic par crainte des conséquences sociales pour l'enfant et la mère.(12,33)

Plusieurs recommandations sont proposées pour améliorer l'accès et la mise en œuvre des politiques de prévention : (33)

- Sensibilisation accrue au TSAF via des campagnes de santé publique et la formation professionnelle.
- Ouverture de plus de centres de diagnostics et augmentation des dépistages.
- Formation de plus de professionnels pour améliorer le diagnostic.
- Intégration des programmes dans les systèmes de soins existants et amélioration de la coordination entre services.
- Priorité au financement pour l'évaluation des programmes TSAF.
- Clarification des taux de prévalence et documentation de la consommation d'alcool pendant la grossesse pour soutenir les politiques et financements.

Le besoin de politiques fondées sur des preuves pour réduire les risques liés à l'alcool a également été souligné. Ces lignes directrices sont la réponse du projet FAR SEAS (Fetal Alcohol Reduction and Exchange of European Knowledge after the Standard European Alcohol Survey) à l'absence de recommandations basées sur des preuves au niveau européen concernant la mise en œuvre d'interventions préventives ou de pratiques de traitement pour réduire les grossesses exposées à l'alcool, car il n'existe pas de consensus universel.(33)

FAR SEAS est un contrat de service attribué par la Commission européenne (numéro 20,187,106), dans le cadre du programme santé de l'Union Européenne. L'objectif des lignes directrices FAR SEAS est de fournir les meilleures preuves disponibles pour prévenir et réduire la consommation d'alcool chez les femmes en âge de procréer, en particulier chez les femmes enceintes, dans un format facilement accessible et complet.(46)

b. L'importance de la détection précoce des signes de TSAF.

Les enfants atteints de TSAF sont particulièrement vulnérables à divers problèmes sociaux, éducatifs, sanitaires et judiciaires. Un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'interventions adaptées sont essentiels pour optimiser leur développement et favoriser une intégration sociale et scolaire la plus normale possible.(5,14)

En outre, l'identification et une prise en charge précoces constituent une protection contre l'apparition de handicaps secondaires plus graves.(12)

Actuellement, le diagnostic du TSAF repose principalement sur l'identification des anomalies physiques caractéristiques. Cependant, le phénotype facial typique tend à s'atténuer avec l'âge, rendant le diagnostic plus difficile à établir. Cette évolution entraîne souvent un retard de prise en charge dans un cadre adapté, compromettant ainsi les chances d'intervention précoce et de développement optimal.(13)

Une prévention précoce permettrait d'éviter de nombreux troubles associés au TSAF, notamment les atteintes bucco-dentaires. Les études montrent des indices "Decayed, Missing, Filled Teeth" DMFT et "Developmental Defects of Enamel" DDE plus élevés que la moyenne. Les troubles de la succion liés à une respiration buccale fréquente et à une courte durée d'allaitement favorisent l'apparition de malocclusions (overjet, crossbite, béance) et de dysfonctions oro-faciales. Les patients avec un SAF présentent des habitudes de succion significativement prolongées, avec un arrêt de la succion à un âge plus avancé que les témoins sains.(11,12)

Les atteintes du système nerveux central entraînent également des troubles cognitifs et comportementaux affectant les habitudes alimentaires : consommation accrue de sucres, satiété réduite, ainsi que les gestes d'hygiène bucco-dentaire. La diminution des capacités motrices fines, présente chez environ 10 % des enfants atteints, aggrave ces difficultés et explique un DMFT significativement plus élevé. Ces constats soulignent l'importance d'une prise en charge préventive et éducative précoce.(11–13,36)

2. Stratégies diagnostiques et outils complémentaires dans l'évaluation des malformations bucco-dentaires

a. Diagnostics différentiels

Lors des examens diagnostiques et comme dans toutes autres poses de diagnostic les diagnostics différentiels doivent être écartés. Les cliniciens doivent être conscients que le phénotype facial du SAF, bien que le plus souvent associé à l'exposition prénatale à l'alcool, est également observé dans diverses affections génétiques et tératogènes. Par conséquent, les médecins doivent avoir un seuil bas pour prescrire des tests génétiques supplémentaires chez les enfants présentant un TSAF potentiel. Un microarray chromosomique s'est avéré être l'examen diagnostique le plus pertinent lorsqu'une phénocopie génétique du TSAF est envisagée.(31,35,47)

Le philtrum lisse est observé dans le syndrome d'Opitz, le syndrome de Cornelia de Lange, l'embryopathie au toluène, le syndrome de Floating-Harbor et la dysplasie gélophysique.(35)

La fine bordure vermillon de la lèvre supérieure est une caractéristique clinique décrite dans le syndrome de Miller-Dieker, le syndrome de Cornelia de Lange, l'embryopathie au toluène, la dysplasie gélophysique ainsi que le syndrome valproïque foetal.(35)

Les fentes palpébrales courtes sont observées dans l'embryopathie au toluène, le syndrome de Williams, la trisomie 18, la phénylcétonurie maternelle, la dysplasie campomélique, le syndrome de délétion 22q11.2, le syndrome d'Opitz, le syndrome de FG, le syndrome de Dubowitz, le syndrome de duplication du chromosome 10q, le syndrome de duplication du chromosome 15q et le syndrome oculodentodigital.(35)

Les manifestations neurocomportementales du SAF peuvent également être retrouvées dans le syndrome de l'X fragile, le syndrome de délétion 22q11, le syndrome d'Opitz, le syndrome de Turner ou encore les troubles cérébraux traumatiques.(35)

Le tableau suivant regroupe les principaux syndromes et tératopathies ayant des caractéristiques cliniques communes avec le SAF ainsi que les différences avec celui-ci.(35)

Syndromes	Caractéristiques communes avec le SAF	Différences avec le SAF
Embryopathie à l'hydantoïne	Hypertélorisme, arête nasale plate	Nez court et lèvre supérieure arquée
Effets maternels de la phénylcétonurie	Plis épicanthiques, fentes palpébrales courtes, long philtrum lisse, fine bordure vermillon	Glabelle proéminente, visage arrondi, petit nez retroussé
syndrome de Cornelia de Lange	Philtrum long, lèvre supérieure fine, nez retroussé, arête nasale déprimée	Synophris (sourcils fusionnés), longs cils, commissures buccales tournées vers le bas, palais ogival, membres courts
syndrome d'Aarskog	Nez retroussé, hypertélorisme, philtrum large, hypoplasie maxillaire	Visage arrondi, fentes palpébrales orientées vers le bas, ligne frontale en pointe (widow's peak), problèmes dentaires
Embryopathie au toluène	Fentes palpébrales courtes, philtrum lisse, fine bordure vermillon, hypoplasie médiofaciale	Grande fontanelle antérieure, micrognathie, commissures buccales tournées vers le bas, rétrécissement bifrontal, anomalies auriculaires
syndrome de Bloom	Retard de croissance prénatal, visage plat, microcéphalie	Érythème télangiectasique de la face, anomalies pigmentaires cutanées, tendance au développement de cancers

syndrome de Dubowitz	Retard de croissance prénatal, microcéphalie, hypertélorisme, fentes palpébrales courtes	Eczéma infantile, voix aiguë, anomalies des membres, ptose variable, cryptorchidie
syndrome de Williams	Fentes palpébrales courtes, narines retroussées, philtrum long, arête nasale plate, plis épicanthiques	Bouche large avec lèvre inférieure pleine et plénitude périorbitaire, iris stellaires, anomalies du tissu conjonctif, voix rauque
syndrome de Noonan	Hypertélorisme, arête nasale plate, plis épicanthiques	Fentes palpébrales obliques vers le bas, ptose, bouche large, kératocône, cou palmé, ligne chevelue basse, pectus excavatum, sténose pulmonaire
syndrome de Floating-Harbor	Philtrum lisse, lèvres fines	Nez bulbeux large, columelle large, yeux proéminents dans l'enfance, yeux enfoncés plus tard
syndrome d'Opitz	Hypertélorisme, philtrum lisse, fentes palpébrales courtes, narines antéversées	Asymétrie crânienne, pointe de la ligne frontale (widow's peak), sillon nasal
dysplasie gélophysique	Fine bordure vermillon, long philtrum lisse, nez court, narines antéversées	Visage rond, épaissement progressif des traits
Effets du valproate foetal	Plis épicanthiques, long philtrum, fine bordure vermillon, narines retroussées, télécanthus	Front large, diamètre bifrontal réduit, pli ou sillon sous-orbitaire

syndrome de Miller-Dieker	Fine bordure vermillon, petit nez, narines antéversées	Rides et sillons verticaux au front central, rétrécissement temporal, front haut variable
syndrome FG	Fentes palpébrales courtes, hypertélorisme	Grande fontanelle antérieure proéminente

b. Méthodes et outils diagnostiques : examens cliniques, examens complémentaires.

La pose d'un diagnostic dans le cadre d'un TSAF ne se révèle pas être un exercice facile. Sans la preuve évidente d'une consommation d'alcool pendant la grossesse de la mère, il faut avoir recours à d'autres moyens pour pouvoir établir un diagnostic.

Un biomarqueur fiable a été trouvé pour surveiller la consommation d'alcool pendant la grossesse via des examens urinaires, ou des analyses de cheveux maternels ou encore avec l'analyse du méconium en néonatal : c'est l'Ethylglucuronide (EtG). Cependant plusieurs biais compliquent son utilisation. Premièrement l'éthique, mais est-ce réellement une question d'éthique ou plutôt un problème culturelle et la question du scepticisme qui se posent à nouveau ? Deuxièmement, un biais de consentement, en effet il faut avoir le consentement des parents pour réaliser ces analyses. Enfin la collecte des données, leurs conservations et l'interprétations des résultats n'étant pas standardisés, cela crée des biais d'interprétations.(10)

Le diagnostic de TSAF repose en grande partie sur des paramètres subjectifs, avoir recours à la reconnaissance faciale assistée par ordinateur pourrait réduire ce biais. Aujourd'hui cela est peu applicable en pratique courante par manque de moyen, les méthodes d'analyse faciale orthodontique peuvent simplifier le diagnostic.(48)

Grâce aux analyses orthodontiques bien connues des téléradiographies 2D et panoramiques, nous avons accès à une grande base de données. Les nouveaux logiciels permettent ensuite de transférer les données pour obtenir des images 3D du visage.(48)

Schwarz et Kollmann distingue ont établi 9 variations de profils faciaux différents, classés selon les catégories suivantes : *Position du point subnasale par rapport à une ligne verticale perpendiculaire au plan de Francfort passant par le nasion des tissus mous.*

- Protrusif proéminent
- Rétrusif (fuyant)
- Normal

Les 3 catégories de profils faciaux différents sont ensuite chacun subdivisés en 3 types selon la position du pogonion dans la zone du “profil mandibulaire” :

- incliné vers l'arrière
- incliné vers l'avant
- droit

Le diagnostic du TSAF peut être posé par une analyse des critères faciaux, surtout dans le cadre du SAF. Nous avons une parfaite connaissance de la morphologie dento faciale, une comparaison des critères de dysmorphologie dentofaciale dans le TSAF avec la population générale à permis de mettre en évidence des différences significatives pouvant servir lors du diagnostic.(49)

- Une rétrognathie
- L'angle ANB et l'angle ANPog sont plus élevés, indiquant des relations maxillo-mandibulaires plus distales
- La mandibule est plus horizontale et le ramus moins vertical.
- Les incisives (maxillaire et mandibulaire) sont plus inclinées
- Les incisives mandibulaires sont également plus proéminentes.
- Le profil des tissus mous montre un angle nasolabial réduit et les lèvres (supérieure et inférieure) plus proéminentes.

L'analyse des profils via les scanners 3D puis la comparaison avec la base de données est encore en développement, elle constitue un moyen de diagnostic non invasif envisageable.(34,48)

c. Le rôle des professionnels de santé bucco-dentaire dans le dépistage.

De nombreux biais persistent dans les critères diagnostiques et leur interprétation, compliquant la pose du diagnostic de TSAF. Une formation continue des professionnels de santé est donc essentielle pour intégrer les avancées de la recherche et harmoniser les pratiques. Une information claire et standardisée doit leur être accessible afin d'unifier les approches et d'assurer une prise en charge cohérente. Par ailleurs, la compréhension des barrières culturelles, variables selon les pays et même entre régions, comme en France, est indispensable. Leur analyse systématique conditionne à la fois la généralisation internationale des interventions et leur adaptation locale.(33)

Les chirurgiens dentistes ont un rôle à jouer notamment dans deux domaines :

- Anomalies craniofaciales : hypoplasie maxillaire, micrognathie, malocclusions secondaires (nécessitant un suivi orthodontique), fentes labio-palatines, anomalie de l'émail et dentaire.(36)
- Conséquences médicales (retards de croissance, déficiences intellectuelles, cardiopathies congénitales) influençant la prise en charge, notamment le risque d'endocardite nécessitant parfois une prophylaxie antibiotique, ou la mise en place de consultation d'habitude pour les patients moins coopérants.

Les chirurgiens dentistes, en raison de leur contact régulier avec les patientes, occupent une place privilégiée dans le dépistage de la consommation d'alcool pendant la grossesse et dans l'orientation vers des structures de prise en charge adaptées. (12–14)

En France, un bilan bucco-dentaire est proposé aux femmes enceintes. Bien qu'il ne soit pas obligatoire, il constitue une étape importante pour accompagner les futures mères dans les débuts de la maternité. Si l'alcoolisation fœtale n'est pas directement associée à la pratique

odontologique, le chirurgien-dentiste occupe néanmoins un rôle essentiel dans le repérage des comportements addictifs chez la mère, contribuant ainsi à la prévention des risques pour la grossesse en cours et celles à venir.

3. Prise en charge thérapeutique

a. Les traitements dentaires, orthodontiques et chirurgicaux pour corriger ou minimiser les malformations orales.

La prise en charge des patients atteints de TSAF est subséquente au diagnostic. Il est nécessaire pour adapter la prise en charge que le diagnostic soit posé. Nous avons vu que les patients atteints de TSAF avaient des caractéristiques dysmorphologiques orofaciales typiques. Toutes les dysmorphologies ne nécessitent pas de traitement et ne sont pas pathologiques mais elles peuvent entraîner des conséquences secondaires, qui elles, peuvent être délétères.(47)

Sur le plan bucco-dentaire, les individus avec un TSAF ont une santé orale significativement moins bonne que la population générale et nécessitent plus souvent des soins sous anesthésie générale, c'est 4,7 fois plus que la population générale.(50). L'accès à une prise en charge des soins sous anesthésie générale est compliqué et les démarches sont longues. Les patients doivent faire face à plusieurs facteurs : (51)

- Facteurs externes : déterminants sociaux de la santé, coût des soins, emploi, obstacles structurels, transport, équipements inadéquats.
- Facteurs internes : problèmes médicaux, physiques, cognitifs, de communication ou comportementaux chez le patient ou ses aidants.
- Facteurs interpersonnels : qualité des relations entre le patient, ses aidants et les équipes dentaires.

De plus, il est conseillé d'intégrer les patients avec un TSAF dans des programmes de prévention de la santé bucco-dentaire dans un cabinet dentaire, avec un nombre accru de

rendez-vous, des détartrages fréquents, un entraînement et un enseignement plus intensifs sur l'hygiène bucco-dentaire et les méthodes de brossage des dents.

Par ailleurs, chez ces patients, la prescription régulière de bains de bouche fluorés spéciaux, de gels ou vernis fluorés concentrés pourrait contribuer à prévenir la carie dentaire. Il peut également être nécessaire de former les parents ou les intervenants en foyer d'accueil afin d'aider les enfants TSAF à maintenir leur hygiène bucco-dentaire jusqu'à un âge plus avancé que les enfants témoins sains.(10,11)

La respiration buccale chez les patients TSAF est significativement supérieure, il est recommandé de consulter un orthodontiste ainsi qu'un oto-rhino-laryngologiste dès les premiers signes afin de prévenir les malocclusions qui pourraient en découler.(11) Ces troubles squelettiques sont des conséquences de parafunctions et sont réversibles si elles sont diagnostiquées précocement, la mise en place d'un traitement interceptif dès le début ou un traitement orthodontique précoce, incluant également la correction des dysfonctions et des parafunctions, pourrait avoir un impact considérable sur la normalisation du développement craniofacial et sur le développement de malocclusions squelettiques moins sévères.(11)

D'autres parafunctions sont davantage observées chez les patients avec un TSAF comme le fait de se ronger les ongles, habitude typique de gestion du stress, entraînant une abrasion des bords incisifs.

Pour qu'une prise en charge soit possible il faut que le diagnostic de TSAF soit établi suffisamment tôt, afin de pouvoir corriger notamment la rétrognathie avant la fin de la croissance antérieure. Or, dans la pratique, le diagnostic est parfois posé tardivement, lorsque la croissance est déjà achevée, ou bien les malocclusions sont sous-estimées, rendant alors nécessaire un traitement orthodontique par appareils multibagues. De plus, lorsqu'un patient TSAF n'a pas été diagnostiqué mais qu'il a reçu un traitement orthodontique, cela peut représenter une véritable « perte de chance » diagnostique : la correction orthodontique peut en effet masquer certaines dysmorphologies faciales caractéristiques, compliquant l'identification du syndrome.(43,49,50)

b. Approches multidisciplinaires (pédo-psychiatrie, chirurgie réparatrice, suivi à long terme).

Chez les patients atteints de syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF), une prise en charge pluridisciplinaire est souvent nécessaire, incluant l'orthophonie, l'ergothérapie et, dans certains cas, un traitement médicamenteux.(11)

L'évaluation des troubles neurologiques doit impérativement être réalisée par un médecin spécialiste, afin d'écartier toute cause postnatale (fièvre élevée, commotion, traumatisme crânien).(31) Ces troubles peuvent se manifester par des signes cliniques francs, tels que l'épilepsie ou les crises convulsives, ou par des manifestations plus discrètes : troubles de la motricité fine, maladresse, surdité neurosensorielle, démarche anormale ou altération de la coordination œil-main. Certains de ces signes reposent sur des critères normatifs, tandis que d'autres nécessitent un jugement clinique expert, soulignant l'importance d'une évaluation conduite par un neurologue ou un neuropsychologue pédiatrique.(47),(12)

Les interventions recommandées couvrent un large spectre : éducation, santé médicale, guidance anticipatrice, aménagements spécifiques, soutien familial, santé mentale, thérapies développementales, services sociaux, activités communautaires et de loisirs, sécurité, ainsi que des réévaluations régulières.(47,52)

La comorbidité psychiatrique la plus fréquente est le TDAH, retrouvé chez près de 94 % des patients TSAF. Plus de la moitié de ces enfants reçoivent des médicaments psychotropes, avec une prévalence encore plus élevée lorsqu'un autre trouble mental est associé. Si les stimulants classiques (méthylphénidate, amphétamines) sont efficaces dans le TDAH idiopathique, leur efficacité est plus variable chez les enfants TSAF, ce qui souligne la nécessité de recherches supplémentaires.(43)

Une approche individualisée est nécessaire, car les services recommandés pour le TSAF se recoupent largement avec ceux proposés pour d'autres troubles (autisme, TDAH, troubles psychiatriques). Cela suggère qu'une approche pan-handicap pourrait être bénéfique : les bonnes pratiques restent efficaces quel que soit le diagnostic, tant que les besoins des patients sont correctement identifiés. Une telle approche favoriserait une meilleure coordination interservices et réduirait les barrières d'accès.(43,47)

Pour répondre à cette complexité, une prise en charge multimodale est recommandée, associant :

- Interventions médicales,
- Traitements pharmacologiques
- Thérapies cognitivo-comportementales
- Interventions psychoéducatives.

Cette prise en charge doit impliquer conjointement l'enfant, sa famille et l'école, afin d'optimiser les résultats.

Enfin, le projet FAR SEAS, s'appuyant sur les lignes directrices de l'OMS, met l'accent sur les enjeux spécifiques liés à l'alcool et propose une approche de santé publique articulée autour de quatre recommandations majeures :(46)

- Développer des politiques multicomposantes, alliant prévention primaire et stratégies de réduction des risques, tout en respectant l'autonomie des femmes et en les protégeant contre la discrimination.
- Associer, dans les communications de santé publique, des messages informatifs sur les risques à des messages favorisant l'auto-efficacité, afin de promouvoir des changements durables.
- Mettre en place un dépistage universel et systématique chez les femmes en âge de procréer, incluant l'identification d'autres risques psychosociaux liés à la consommation d'alcool, et proposer des interventions personnalisées, incluant le partenaire si nécessaire.
- Offrir aux femmes présentant des troubles liés à l'alcool un accompagnement multidisciplinaire et complet, incluant la prise en compte des risques sociaux tels que la pauvreté ou la violence.

V. Conclusion

1. Synthèse des résultats

a. Récapitulatif des liens identifiés entre alcoolisation foetale et malformations orales.

Les données issues de la littérature et des observations cliniques confirment l'existence d'un lien étroit entre l'exposition prénatale à l'alcool et la survenue d'anomalies craniofaciales et dentaires. Ces malformations, caractéristiques du spectre de l'alcoolisation foetale, traduisent à la fois une atteinte directe du développement embryonnaire et l'influence de facteurs fonctionnels secondaires, plus fréquents dans cette population. L'alcool peut agir in utero à différents stade, il dérégulation de nombreuses voies de signalisation cellulaire, de facteur de transcription, jusqu'à créer des mutations génétiques.(1)

L'alcool in utero perturbe la migration et la différenciation des cellules de la crête neurale, essentielles à la morphogenèse faciale. Cela se traduit par :

- un profil facial caractéristique avec un philtrum lisse, une lèvre supérieure fine et des fentes palpébrales courtes,
- une rétrognathie mandibulaire fréquente et un déficit de croissance maxillo-mandibulaire,
- une réduction globale des dimensions craniofaciales, associée à une asymétrie possible.

Ces traits constituent des marqueurs diagnostiques majeurs du syndrome d'alcoolisation foetale (SAF) complet, mais peuvent également être observés sous des formes atténuées dans le cadre du TSAF.(5)

Les études cliniques rapportent une prévalence accrue de malocclusions chez les enfants TSAF par rapport à la population générale. Les anomalies les plus souvent décrites incluent :(14)

- des classes II squelettiques liées à la rétrognathie,
- des supraclusions incisives, parfois associées à un encombrement antérieur,
- une proinclinaison ou protrusion des incisives,

- un retard ou une perturbation de l'éruption dentaire.
- des anomalies de structure dentaire (hypoplasies amélaire, taille réduite des couronnes)

Ces anomalies dentaires reflètent l'impact de l'alcool sur l'odontogénèse.

L'alcoolisation fœtale est également associée à des troubles fonctionnels précoces :

- respiration buccale,
- conservation de la succion primaire
- déglutition atypique et troubles de la phonation,
- parafonctions telles que la succion digitale ou l'onychophagie.

Ces habitudes, sont plus fréquentes chez les enfants avec un TSAF, elles participent au développement ou à l'aggravation des malocclusions.

b. Implications des résultats pour la prise en charge des enfants exposés à l'alcool in utero.

Les anomalies liées au TSAF sont souvent complexes et nécessitent une approche multidisciplinaire intégrant orthodontie, orthophonie et suivi médical spécialisé. L'importance d'un diagnostic précoce est primordiale, il permet la mise en place de traitements interceptifs limitant l'aggravation des déséquilibres squelettiques. Mais également l'inclusion de l'enfant dans un processus de soins adaptés. Comme les enfants atteints de TSAF sont issus majoritairement de milieux socio-économiques défavorisés, ils pourraient bénéficier d'un meilleur accompagnement.

Les anomalies bucco-dentaires, pour les chirurgiens dentistes, deux domaines sont particulièrement concernés :

- Anomalies craniofaciales (hypoplasie maxillaire, micrognathie, malocclusions secondaires) nécessitant un suivi orthodontique.

- Conséquences médicales (retards de croissance, déficiences intellectuelles, cardiopathies congénitales) influençant la prise en charge, notamment le risque d'endocardite nécessitant parfois une prophylaxie antibiotique

Les chirurgiens dentistes, en raison de leur contact régulier avec les patientes, occupent une place privilégiée dans le dépistage de la consommation d'alcool pendant la grossesse et dans l'orientation vers des structures de prise en charge adaptées.(14) Avec une formation adéquate ils pourraient être en mesure de repérer précocement les patients à risque, aborder les sujets et adresser vers des équipes de soins adaptés.

2. Conséquences pour la santé publique et recommandations

a. Recommandations pour les praticiens de santé bucco-dentaire, les pédiatres et les obstétriciens.

En matière de santé publique, aucune dose d'alcool n'est considérée comme sûre pendant la grossesse. Les efforts de prévention reposent sur l'éducation, l'étiquetage des boissons alcoolisées et des interventions brèves ciblées. Toutefois, les résultats montrent une efficacité variable selon le profil des consommatrices, avec une meilleure réponse aux interventions répétées qu'aux conseils uniques.(14)

La prise en charge et la prévention du Trouble du Spectre de l'Alcoolisation Fœtale (TSAF) nécessitent une mobilisation active et cohérente de l'ensemble des professionnels de santé. Plusieurs recommandations peuvent être formulées :

- Un discours uniforme et clair : le seuil zéro alcool

Tous les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens ou paramédicaux, doivent adopter un discours homogène rappelant qu'il n'existe aucun seuil de consommation d'alcool sans risque pendant la grossesse. Ce message de « tolérance zéro » doit être exprimé de façon constante, sans ambiguïté et sans banalisation des consommations dites modérées.

- Mettre de côté ses a priori et éviter la stigmatisation

L'accompagnement des patientes doit se faire dans une posture bienveillante et sans jugement. Les représentations sociales autour de l'alcool, la minimisation de ses effets, ou encore certains préjugés liés aux contextes socio-économiques peuvent freiner le dépistage et la prévention. Une attitude empathique, centrée sur le dialogue, est essentielle pour instaurer une relation de confiance.

- Renforcer la prévention primaire et élargir la cible

La prévention doit être proactive et s'adresser non seulement aux mères, mais également aux futurs pères et à l'entourage proche. Le rôle du conjoint et du cercle familial est déterminant dans le soutien à l'abstinence pendant la grossesse. Une sensibilisation préconceptionnelle, auprès des couples en âge de procréer, constitue un levier majeur pour réduire le risque d'alcoolisation foétale.

- Identifier précocement les situations à risque

Les professionnels doivent être attentifs aux facteurs de vulnérabilité : consommation régulière ou excessive d'alcool, contexte psychosocial difficile (précarité, isolement, violences, troubles psychiatriques), antécédents d'addiction. Le dépistage universel, associé à des entretiens de type motivationnel, permet d'adapter l'accompagnement à chaque situation.

- Connaître et mobiliser les ressources locales

Chaque professionnel doit être informé des plans d'aides, dispositifs de soutien et réseaux spécialisés disponibles dans sa région afin d'orienter les patientes et leurs familles vers les structures adaptées (centres de soins en addictologie, services sociaux, associations de soutien, programmes de prévention périnatale).

- Poursuivre la formation continue

Face à l'évolution des connaissances sur le TSAF, il est indispensable que les professionnels maintiennent leurs compétences à jour grâce à des formations régulières. Une meilleure compréhension des conséquences médicales, psychologiques et sociales du TSAF, ainsi que

des outils d'accompagnement, permettra de renforcer la qualité des soins et l'efficacité de la prévention.

b. Propositions de stratégies de prévention pour limiter les risques d'alcoolisation foetale.

Le TSAF est une pathologie totalement évitable. Sa prévention exige une approche intégrée, combinant recherche fondamentale, actions de santé publique, interventions cliniques précoces et sensibilisation des professionnels de santé, dont les chirurgiens-dentistes.(14).

La prévention de l'alcoolisation foetale nécessite une approche globale et multidimensionnelle, incluant la sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé, en particulier les chirurgiens-dentistes. Les avancées de la recherche ont conduit au développement d'outils pertinents tels que les tests de dépistage de l'alcoolisation simples et validés, tels que le T-ACE ou le TWEAK, peuvent être utilisés en contexte médical ou dentaire. Parallèlement, la recherche progresse dans le développement de biomarqueurs fiables ainsi que de techniques non invasives comme la numérisation laser 3D des traits faciaux, prometteuse pour le diagnostic précoce mais encore limitée à la recherche.(14)

D'autres mesures de prévention comme l'étiquetage obligatoire des boissons alcoolisées et des campagnes de sensibilisation ciblées ont été mises en place. Néanmoins, ces mesures générales doivent être complétées par des stratégies spécifiques, notamment l'identification précoce des enfants à risque de TSAF, permettant la mise en œuvre d'un accompagnement individualisé et adapté à leurs besoins développementaux.(52)

Dans ce contexte, les professionnels de santé occupent un rôle central. Les consultations prénatales constituent un moment privilégié pour aborder de manière systématique et non stigmatisante la question de la consommation d'alcool. De plus, l'intégration de la prévention dans d'autres disciplines, telles que la médecine bucco-dentaire, apparaît pertinente : une formation spécifique des chirurgiens-dentistes favoriserait la détection de signes évocateurs de TSAF lors des bilans de santé orale, contribuant ainsi à un repérage plus précoce.

Enfin, la mise à disposition d'un guide clinique harmonisé représente une étape indispensable pour uniformiser les pratiques professionnelles. Un tel référentiel devrait fournir des critères clairs de dépistage, des recommandations quant à la conduite à tenir et des orientations pour une prise en charge coordonnée au sein de réseaux pluridisciplinaires.(52)

En somme, la prévention du TSAF ne peut se réduire au seul message de tolérance zéro vis-à-vis de l'alcool durant la grossesse. Elle doit s'inscrire dans une dynamique de santé publique fondée sur la proactivité, l'uniformisation des pratiques et l'implication de l'ensemble des acteurs de soins, afin de réduire durablement l'incidence d'un trouble évitable mais aux conséquences majeures.

3. Ouverture et pistes de recherche futures

a. Éventuelles pistes de recherche pour mieux comprendre l'impact de l'alcool sur le développement craniofacial.

L'alcool, bien qu'il constitue la substance psychoactive la plus consommée dans le monde, n'est pas la seule à induire des effets délétères sur le développement embryonnaire et foetal. De nombreuses autres substances, telles que certains médicaments ou drogues illicites (médicaments GABA mimétiques (barbituriques et benzodiazépines) ainsi que des antagonistes NMDA (phencyclidine, kétamine et oxyde nitreux type "gaz hilarant"), présentent également un potentiel tératogène. Ainsi, un axe de recherche prometteur consisterait à élargir les investigations sur les mécanismes de toxicité en comparant l'impact de l'alcool avec celui d'autres agents tératogènes. Cette approche intégrative permettrait d'identifier des convergences physiopathologiques et d'envisager des stratégies thérapeutiques transposables d'une substance à l'autre.(16)

Par exemple, des biomarqueurs diagnostiques sont actuellement à l'étude, tout comme de nouveaux outils destinés à évaluer les troubles du traitement et de l'intégration sensorielle, ainsi que les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de TSAF. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'association entre l'exposition prénatale à l'alcool et d'autres problèmes de santé mentale. Par ailleurs, les bases de données

contenant des informations diagnostiques doivent être analysées afin d'identifier les corrélations entre les caractéristiques faciales sentinelles et les profils de déficits neurodéveloppementaux. Les résultats de ces travaux pourraient révéler de nouvelles approches permettant d'améliorer les technologies disponibles pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge.

Une telle approche, combinant recherche fondamentale et applications cliniques, représenterait une avancée majeure dans la prévention et la prise en charge des troubles liés à l'alcoolisation fœtale.(31)

b. Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques à explorer.

Les avancées en biologie moléculaire et cellulaire ont montré que plusieurs tissus sensibles à l'alcool (cerveau, face, cœur, membres et tractus urogénital) partagent des gènes communs impliqués dans la croissance et le développement. Leur perturbation permet d'expliquer la diversité des malformations observées dans le SAF/EAF. Les modèles animaux transgéniques ou knock-out représentent aujourd'hui des outils majeurs pour explorer ces mécanismes, notamment dans le domaine du développement craniofacial et dentaire.

La dent constitue un modèle expérimental particulièrement pertinent : contrairement à l'os, la dentine et l'émail ne se remodelent pas. Ainsi, toute altération des odontoblastes ou des améloblastes induite par l'éthanol entraîne des défauts irréversibles. Les cultures cellulaires in vitro permettent d'analyser, dans des conditions contrôlées, l'impact de l'éthanol et d'autres agents tératogènes sur la minéralisation dentaire.

Un axe de recherche spécifique concerne le processus d'éruption dentaire, qui dépend de nombreuses molécules de signalisation (EGF, TGF- β 1, CSF-1, IL-1 α , MCP-1, c-Fos, NF- κ B). L'exposition maternelle à l'éthanol est notamment associée à une diminution de l'expression de l'EGF dans le follicule dentaire, le réticulum stellaire et l'os alvéolaire, contribuant au retard d'éruption caractéristique du SAF/EAF. Il est probable que d'autres médiateurs de ces cascades de signalisation soient également affectés, ouvrant la voie à des thérapies ciblées visant à corriger ou compenser les anomalies d'éruption dentaire.(14)

Par ailleurs, des polymorphismes génétiques affectant les enzymes de métabolisation de l'éthanol expliquent en partie la variabilité interindividuelle de la tératogénicité. Leur identification ouvre la perspective d'approches de médecine personnalisée, avec des interventions adaptées dès la grossesse, voire avant la conception.

Un autre enjeu de recherche concerne la contribution paternelle. Bien que le rôle du père dans l'établissement d'un TSAF soit documenté, les travaux à ce sujet restent rares et la prévention s'adresse quasi exclusivement aux femmes. Une orientation forte des politiques de santé publique devrait consister à responsabiliser les deux futurs parents. L'élaboration de campagnes telles que « Zéro consommation d'alcool dès le début du projet parental, pour le père comme pour la mère » constituerait une stratégie de prévention innovante et plus équitable.

Enfin, la recherche pourrait s'orienter vers l'étude de molécules protectrices, telles que les antioxydants ou autres agents capables de limiter ou de bloquer les effets délétères de l'alcool sur le développement du système nerveux central, ce qui pourrait notamment diminuer les risques d'holoprosencéphalie. L'approfondissement des connaissances sur les mécanismes moléculaires impliqués, en particulier le stress oxydatif, l'apoptose neuronale et les voies de signalisation perturbées par l'éthanol, ouvre des perspectives vers des traitements individualisés. À terme, il pourrait être envisageable de développer des thérapies ciblées, adaptées au moment précis de l'exposition et aux conséquences spécifiques sur l'embryogenèse et la morphogenèse craniofaciale.

VI. Bibliographie

1. Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *Journal of Perinatology*. Nature America. 2012;652-9.
2. Shabtai Y, Fainsod A. Competition between ethanol clearance and retinoic acid biosynthesis in the induction of fetal alcohol syndrome. *NRC Res Press*. 5 oct 2017;(96):148-60.
3. Kenneth LJ, David WS, Christy NU, Pytkowicz S. PATTERN OF MALFORMATION IN OFFSPRING OF CHRONIC ALCOHOLIC MOTHERS. *the lancet* [Internet]. 9 juin 1773 [cité 23 juill 2025]; Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(73\)91291-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(73)91291-9/fulltext)
4. G.A. R, D P. Oral Findings of Fetal Alcohol Syndrome Patients. *Sci Can*. nov 1984;841-2.
5. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 1 août 2016;138(2):e20154256.
6. Couly G. Atlas - Pathologies oro-maxillo-faciales de l'enfant, du foetus à l'adolescent. CdP. 2013. p. 258. (Arnette; vol. 1).
7. Heller M, Burd L. Review of ethanol dispersion, distribution, and elimination from the fetal compartment. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(4):277-83.
8. McQuire C, Daniel R, Hurt L, Kemp A, Paranjothy S. The causal web of foetal alcohol spectrum disorders: a review and causal diagram. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. mai 2020;29(5):575-94.
9. Bates EA. A potential molecular target for morphological defects of fetal alcohol syndrome: Kir2.1. *Curr Opin Genet Dev*. 1 juin 2013;23(3):324-9.
10. Ceccanti M, Coriale G, Fiorentino D, Tarani L, Messina MP, Vitali M, et al. Italian Guidelines for the diagnosis and treatment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: epidemiology. *Riv Psichiatr*. 2024;(59):259-68.
11. Blanck-Lubarsch M, Dirksen D, Feldmann R, Sauerland C, Hohoff A. Tooth Malformations, DMFT Index, Speech Impairment and Oral Habits in Patients with Fetal Alcohol Syndrome. *international journal of environmental Research and Public Health* [Internet]. MDPI. 11 nov 2019 [cité 21 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/22/4401>
12. Messina MP, D'Angelo A, Battagliese G, Coriale G, Tarani L, Pichini S, et al. Fetal alcohol spectrum disorders awareness in health professionals: implications for psychiatry. *Riv Psichiatr*. 2020;(55(2)):79-89.

13. Daoudi S, Spodenkiewicz M, Robin S, Rébola M, Castera P, Von Theobald P, et al. Fetal alcohol spectrum disorder and health professionals' awareness of the syndrome: A comparison of practitioners' knowledge in two french regions. *Arch Pédiatrie.* avr 2025;32(3):184-90.
14. Sant'Anna L, Tosello D. Fetal alcohol syndrome and developing craniofacial and dental structures – a review. *Orthod Craniofac Res.* 2006;9(4):172-85.
15. Olney JW, Tenkova T, Dikranian K, Qin YQ, Labruyere J, Ikonomidou C. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration in the developing C57BL/6 mouse brain. *Dev Brain Res.* 28 févr 2002;133(2):115-26.
16. Olney JW, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Farber NB, Bittigau P, Ikonomidou C. Drug-induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Brain Pathol.* oct 2002;12(4):488-98.
17. Aoto K, Shikata Y, Higashiyama D, Shiota K, Motoyama J. Fetal ethanol exposure activates protein kinase a and impairs Shh expression in prechordal mesendoderm cells in the pathogenesis of holoprosencephaly. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(4):224-31.
18. Heyne GW, Melberg CG, Doroodchi P, Parins KF, Kietzman HW, Everson JL, et al. Definition of Critical Periods for Hedgehog Pathway Antagonist-Induced Holoprosencephaly, Cleft Lip, and Cleft Palate. *Kappen C, éditeur. PLOS ONE.* 20 mars 2015;10(3):e0120517.
19. Salazard B, Quilici V, Samson P. Les camptodactylies. *Chir Main.* déc 2008;27:S157-64.
20. CLINODACTYLIE | Ressource sur la chirurgie de la main [Internet]. [cité 14 oct 2025]. Disponible sur: <https://fr.handsurgeryresource.net/clinodactylie>
21. Marques Bemquerer L, Gomes IA, Sodre de Oliveira F, Vieira Travassos D, Guimaraes Abreu L, Aparecida Silva T, et al. Orofacial Manifestations of Fetal Alcohol Syndrome : Case Reports and a Scoping Review. *Journal of Dentistry for Children.* Bemquerer et Al. 2022;168-93.
22. Reynolds K, Kumari P, Rincon LS, Gu R, Ji Y, Kumar S, et al. Wnt signaling in orofacial clefts: crosstalk, pathogenesis and models. *Co Biol Ltd.* 2019;1-24.
23. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther.* 3 janv 2022;7(1):3.
24. Zhou FC, Mason S. GENETICS AND EPIGENETICS OF FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS. *Feng C. Zhou, Indiana University School of Medicine, USA Stephen Mason, Indiana University School of Medicine, USA. Suisse; 2015. 116 p. (Frontiers Research Topics).*
25. Kot-Leibovich H, Fainsod A. Ethanol induces embryonic malformations by competing for retinaldehyde dehydrogenase activity during vertebrate gastrulation. *Dis Model Mech.* 30 avr 2009;2(5-6):295-305.

26. Otterloo EV, Milanda I, Pike H, Thompson JA, Li H, Jones KL, et al. AP-2 α and AP-2 β cooperatively function in the craniofacial surface ectoderm to regulate chromatin and gene expression dynamics during facial development. *eLife*. 25 mars 2022;11:e70511.
27. Piette E (19), Goldberg M. La dent normale et pathologique [Internet]. Vol. 1. Bruxelles: De Boeck Université; 2001. 392 p. Disponible sur: https://books.google.com/books/about/La_dent_normale_et_pathologique.html?hl=fr&id=xexiqN9Gml0C
28. DeRoo LA, Wilcox AJ, Lie RT, Romitti PA, Pedersen DA, Munger RG, et al. Maternal alcohol binge-drinking in the first trimester and the risk of orofacial clefts in offspring: a large population-based pooling study. *Eur J Epidemiol*. oct 2016;31(10):1021-34.
29. Novacescu D, Dumitru CS, Zara F, Raica M, Suciu CS, Barb AC, et al. The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review. *Int J Mol Sci*. 27 juin 2025;26(13):6209.
30. May PA, Baete A, Russo J, Elliott AJ, Blankenship J, Kalberg WO, et al. Prevalence and Characteristics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 1 nov 2014;134(5):855-66.
31. Cook JL, Green CR, Lilley CM, Anderson SM, Baldwin ME, Chudley AE, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *Can Med Assoc J*. 16 févr 2016;188(3):191-7.
32. Hemingway ASJ. Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Spectrum Disorders : The 4-Digit Diagnostic Code. University of Washington, FAS Diagnostic & Prevention Network (FASDPN); 2024.
33. Petrenko CLM, Alto ME. Interventions in fetal alcohol spectrum disorders: An international perspective. *Eur J Med Genet*. janv 2017;60(1):79-91.
34. Blanck-Lubarsch M, Dirksen D, Feldmann R, Sauerland C, Kirschneck C, Hohoff A. Asymmetry-index and orthodontic facial analysis of children with foetal alcohol syndrome using 3D-facial scans. *Pediatr Res*. août 2020;88(2):243-9.
35. Senturias Y, Asamoah A. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Guidance for Recognition, Diagnosis, Differential Diagnosis and Referral. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. avr 2014;44(4):88-95.
36. Barnett R, Shusterman S. Fetal alcohol syndrome : review of literature and report of cases. *oct 1985;111:591-4*.
37. Laufer BI, Chater-Diehl EJ, Kapalanga J, Singh SM. Long-term alterations to DNA methylation as a biomarker of prenatal alcohol exposure: From mouse models to human children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol*. mai 2017;60:67-75.

38. Chater-Diehl EJ, Laufer BI, Singh SM. Changes to histone modifications following prenatal alcohol exposure: An emerging picture. *Alcohol. mai 2017;60:41-52.*
39. May PA, Hasken JM, Blankenship J, Marais AS, Gossage JP, Kalberg WO, et al. Does paternal alcohol consumption affect the severity of traits of fetal alcohol spectrum disorders? *Alcohol Clin Exp Res.* 2025;49(8):1716-29.
40. Dobkin PL, Tremblay RE, Desmarais-Gervais L, Depelteau L. Is having an alcoholic father hazardous for children's physical health? *Addiction.* 1994;89(12):1619-28.
41. Garic A, Berres ME, Smith SM. High-Throughput Transcriptome Sequencing Identifies Candidate Genetic Modifiers of Vulnerability to Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(7):1874-82.
42. Leme RD, Marañón-Vásquez GA, Gonçalves JDL, De Carvalho FK, De Queiroz AM, De Paula-Silva FWG. Effect of prenatal alcohol consumption on dental enamel formation in offspring—An animal study protocol. Huang B, éditeur. *PLOS ONE.* 14 févr 2025;20(2):e0317570.
43. Coriale G, Barzacchi A, Fiorentino D, Tarani L, Messina MP, Scamporrino MC, et al. Italian Guidelines for the diagnosis and treatment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: multimodal approaches of treatment and intervention. *Riv Psichiatr.* 2024;(59):230-40.
44. Centre ressource addictions et grossesse | CRAG Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 23 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.crag-na.com/>
45. UFSBD - Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire | Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire [Internet]. [cité 23 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ufsbd.fr/>
46. Bruguera C, Segura-García L, Okulicz-Kozaryn K, Gandin C, Matrai S, Braddick F, et al. Prevention of alcohol exposed pregnancies in Europe: the FAR SEAS guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth.* 6 avr 2024;24(1):246.
47. Pei J, Baugh L, Andrew G, Rasmussen C. Intervention recommendations and subsequent access to services following clinical assessment for fetal alcohol spectrum disorders. *Res Dev Disabil.* janv 2017;60:176-86.
48. Roomaney I, Nyirenda C, Chetty M. Facial imaging to screen for fetal alcohol spectrum disorder: A scoping review. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2022;46(7):1166-80.
49. Ludwików K, Westerlund A, Al-Taai N, Zadurska M, Czochrowska EM. Dentofacial characteristics of children and adolescents with foetal alcohol spectrum disorders: a comparison with matched controls. *Prog Orthod.* 26 déc 2023;24(1):46.
50. Da Silva K, Wood D. The oral health status and treatment needs of children with fetal alcohol spectrum disorder. *Clin Oral Investig.* juin 2021;25(6):3497-503.

51. Khawer MS, Da Silva K. The oral health-related quality of life for individuals with fetal alcohol spectrum disorder – a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 29 oct 2023;23(1):822.
52. Landgraf MN, Albers L, Rahmsdorf B, Vill K, Gerstl L, Lippert M, et al. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD) – What we know and what we should know – The knowledge of German health professionals and parents. *Eur J Paediatr Neurol*. 1 mai 2018;22(3):507-15.

COSTA (Julie). - Les malformations oro-faciales en lien avec le syndrome de l'alcoolisation foetale -
(Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2026)

RESUME

L'alcoolisation foetale constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de sa prévalence, de la diversité de ses manifestations et des conséquences durables qu'elle entraîne chez l'enfant. Les troubles du spectre de l'alcoolisation foetale (TSAF) résultent de la traversée de l'éthanol à travers le placenta, perturbant la morphogenèse et le développement neurologique, craniofacial et systémique du fœtus. Parmi les anomalies cliniques, les malformations oro-faciales occupent une place particulière, modulés par la dose, le moment d'exposition et des facteurs maternels ou génétiques. L'alcool perturbe la fusion des bourgeons faciaux et des voies de signalisation clés, provoquant des anomalies caractéristiques du syndrome d'alcoolisation foetale (SAF), telles que dysmorphie oro-faciale, fentes labio-palatines et anomalies dentaires. Le SAF, forme la plus sévère, nécessite une prévention rigoureuse, un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire. Face à une prévalence mondiale d'environ 1 % et à un sous-diagnostic persistant, l'étude des mécanismes et manifestations oro-faciales permet d'affiner le phénotype craniofacial, d'optimiser le dépistage précoce et de fournir aux chirurgiens-dentistes des outils pour orienter efficacement les patients.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT :

Pathologie Buccale et péri-buccale

MOTS CLEFS MESH

Syndrome de l'alcoolisation foetale, SAF, TSAF/ fetal alcohol spectrum disorders
Malformations oro-faciales, anomalies faciales / craniofacial abnormalities
Fentes labiales, Fentes Palatines / cleft lip
Mutations génétiques / Genetics Disorders

JURY

Président : Mme la Professeur ALLIOT-LICHT Brigitte
Assesseur : Mme le docteur BLERY Pauline
Assesseur : M le docteur AMADOR DEL VALLE Gilles
Directeur : Mme la Professeur CHAUX Anne-Gaëlle