



ILE DE LA  
RÉUNION



Centre Ressources ETCAF



FONDATION  
PÈRE  
FAVRON

UR | UNIVERSITÉ  
DE LA RÉUNION

Unité de  
Formation et de  
Recherche



**CHU**  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
LA RÉUNION

# Trouble neurodéveloppemental Penser systématiquement aux Troubles Causés par l'Alcoolisation Foetale (TCAF)

3<sup>ÈME</sup> CONGRÈS FRANCOPHONE DE MÉDECINE GÉNÉRALE OCÉAN INDIEN



**Bérénice DORAY**

PU-PH en GENETIQUE

Vice-doyen Recherche UFR Santé La Réunion

Directrice du Centre Ressources ETCAF

# ETCAF – Un spectre lésionnel

## Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Foétale

### TERATOGENE ET TOXIQUE

Quantité

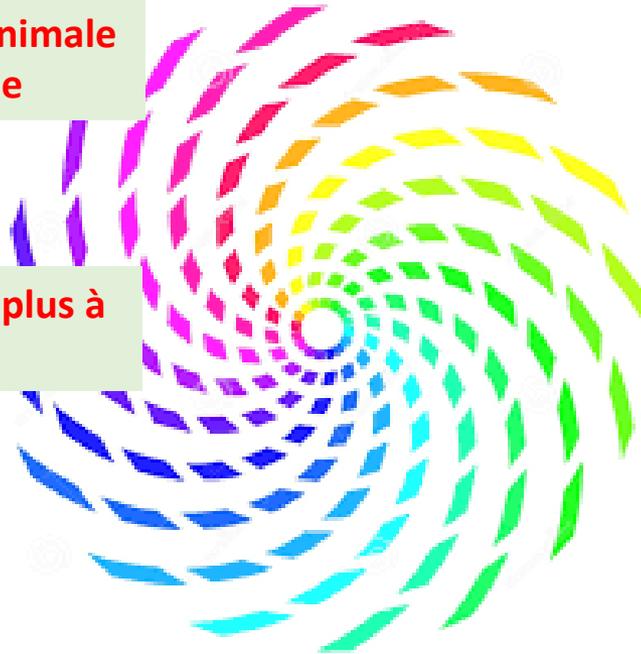
Pas de dose minimale  
sans risque

Durée

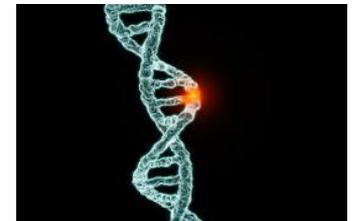
Mode

Binge drinking plus à  
risque

Stade  
d'exposition



### GENETIQUE



### EPIGENETIQUE

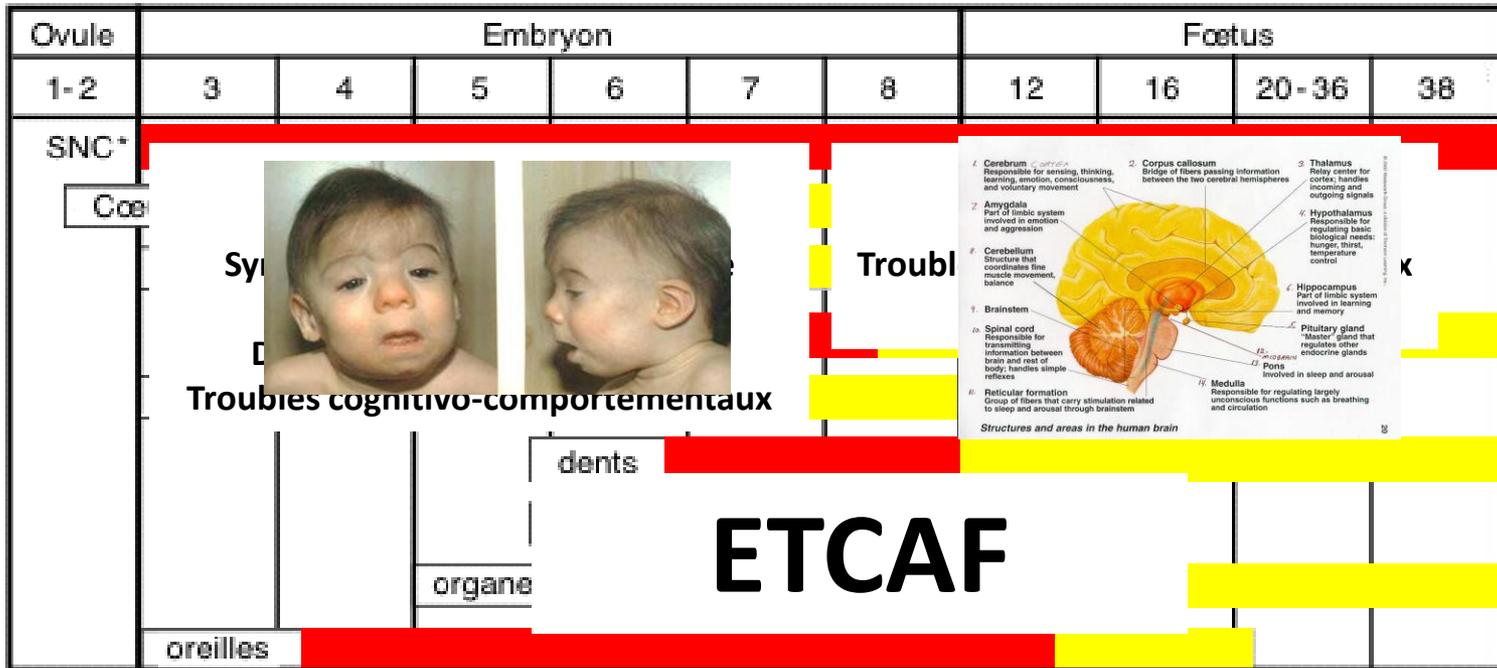


# ETCAF – Un spectre lésionnel

**DANGEREUX** pendant TOUTE la grossesse mais conséquences différentes

Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool

Développement (en semaine)



Risque accru

Susceptibilité moindre

**ETCAF**

\* Système nerveux central

SOURCE : "Alcool et effets sur la santé", INSERM, 2001



# Quand y penser ?

**3<sup>ÈME</sup> CONGRÈS FRANCOPHONE DE MÉDECINE GÉNÉRALE OCÉAN INDIEN**



# Systematiquement ?

# ETCAF – Un enjeu majeur de Santé Publique



27 décembre 2018 JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE Texte 7 sur 115

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décision du 19 avril 2018 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie

NOR : SSAU1834862S

Le collège des directeurs,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-1-7, L. 162-1-7-1 et R. 162-52 ;

Vu les avis de la Haute Autorité de santé en date du 24 mai 2017 ;

Vu l'avis de l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie en date du 10 avril 2018 ;

Vu les avis de la commission de hiérarchisation des actes de biologie médicale en date du 22 février 2018,

Décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – De modifier la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'UNCAM du 4 mai 2006 modifiée :

1. Au chapitre 17-07 : **ACTES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE RÉALISÉS SUR L'ADN FETAL CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL** :

1.1. La ligne 4 est supprimée et remplacée par : - Seuls les laboratoires autorisés sont habilités à exécuter ces actes ».

1.2. Il est créé deux nouveaux : actes 4087 et 4088 :

4087 Dépistage de la trisomie 21 fœtal par analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel dans les indications prévues par l'avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en matière de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21. Il ne pourra être coté qu'un seul acte 4087 par patiente et par grossesse.

4088 Second dépistage de la trisomie 21 fœtal par analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel.

En cas de résultat interprétable de l'acte 4088, un second dépistage de la trisomie 21 fœtal par l'analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel peut être effectué sur un nouveau prélèvement. Il ne pourra être coté qu'un seul acte 4088 par patiente et par grossesse.

## ETCAF 1/100

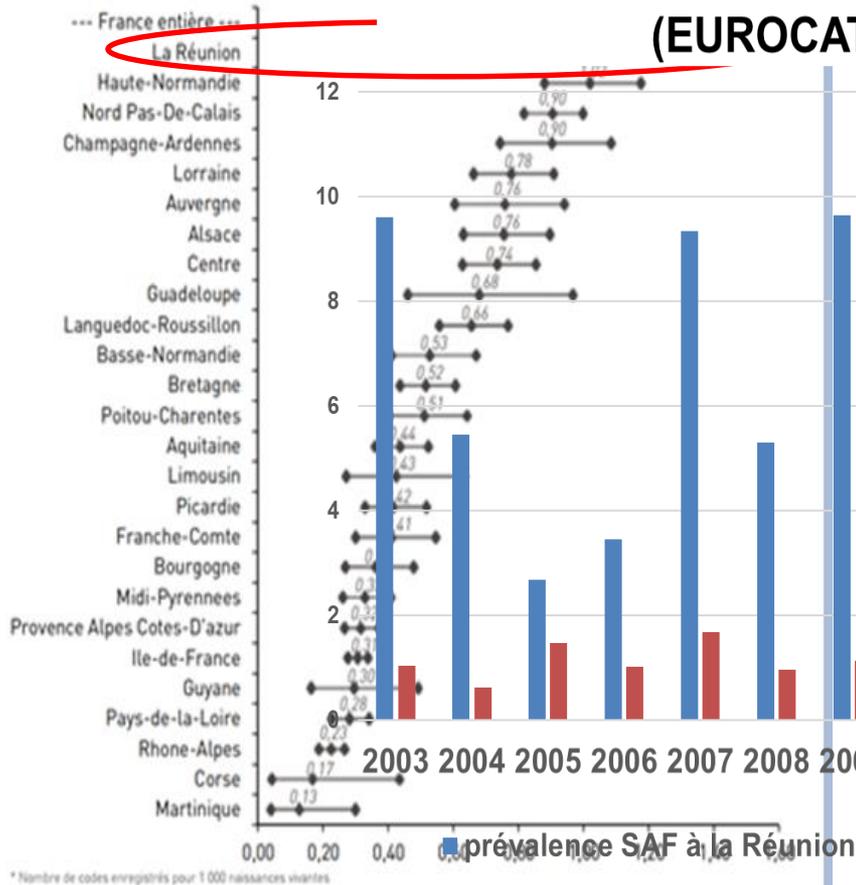
France : 8000 naissances/an

Réunion : 150 naissances/an

## Un nouveau-né tous les 2 jours à La Réunion

# Ile de La Réunion très concernée

FIGURE 1 | Fréquence\* des codes diagn PMSI. France entière hors Mayotte, 2001



## Comparison of FAS prevalences Reunion Island versus all French registries (EUROCAT data)

### Epidemiology of Fetal Alcohol Syndrome in Reunion Island and congenital malformations of Reunion Island 2003-2015

Bertaut-Native<sup>1</sup>, Hanitra Randrianalavo<sup>1</sup>, Barbara Delmotte<sup>1</sup>, Karine Josse<sup>1</sup>, Stéphanie Sotaca<sup>1</sup>, Thierry Bafinal<sup>1</sup>, n Roussellet<sup>2</sup>, Marilyn Talloir<sup>3</sup>, Marie-Line Jacquemont<sup>4</sup>, Aïza Payet<sup>5</sup>, Lucile Rebourt<sup>6</sup>, Sonia Henkous<sup>7</sup>, et<sup>1</sup>, Michel Spodenkiewicz<sup>2,4,7</sup>

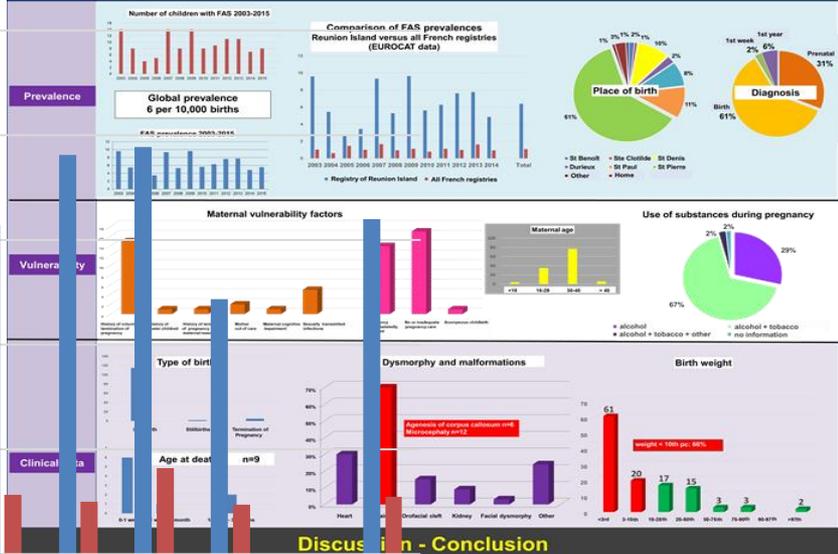
1 - Centre Ressources ETCAF, Fondation FAS France, CHU de La Réunion, France  
 2 - CHU de La Réunion, France  
 3 - Centre de Malformations Congénitales, CHU de La Réunion, France  
 4 - Centre de Malformations Congénitales, CHU de La Réunion, France  
 5 - Centre de Malformations Congénitales, CHU de La Réunion, France  
 6 - Centre de Malformations Congénitales, CHU de La Réunion, France  
 7 - CEPO EA 738, UFR Santé, Université de la Réunion, France

#### Introduction - Patients and Methods

Fetal Alcohol Syndrome (FAS) is the most complete and visible form including growth retardation, dysmorphic syndrome, malformations, neurocognitive and behavioral disorders and concerns one in 1,000 births. The aim of this study was to determine recent epidemiologic data concerning FAS throughout the territory.

A population-based retrospective study was performed from data of the Registry of Congenital Malformations of Reunion Island. All cases with FAS were recorded among live births (anomaly detected during the pregnancy or after birth up to the 12th month of life), stillbirths after 22 weeks of amenorrhea and terminations of pregnancy (whatever the term of pregnancy) whom mothers lived and gave birth in Reunion Island between 2003 and 2015.

#### Results



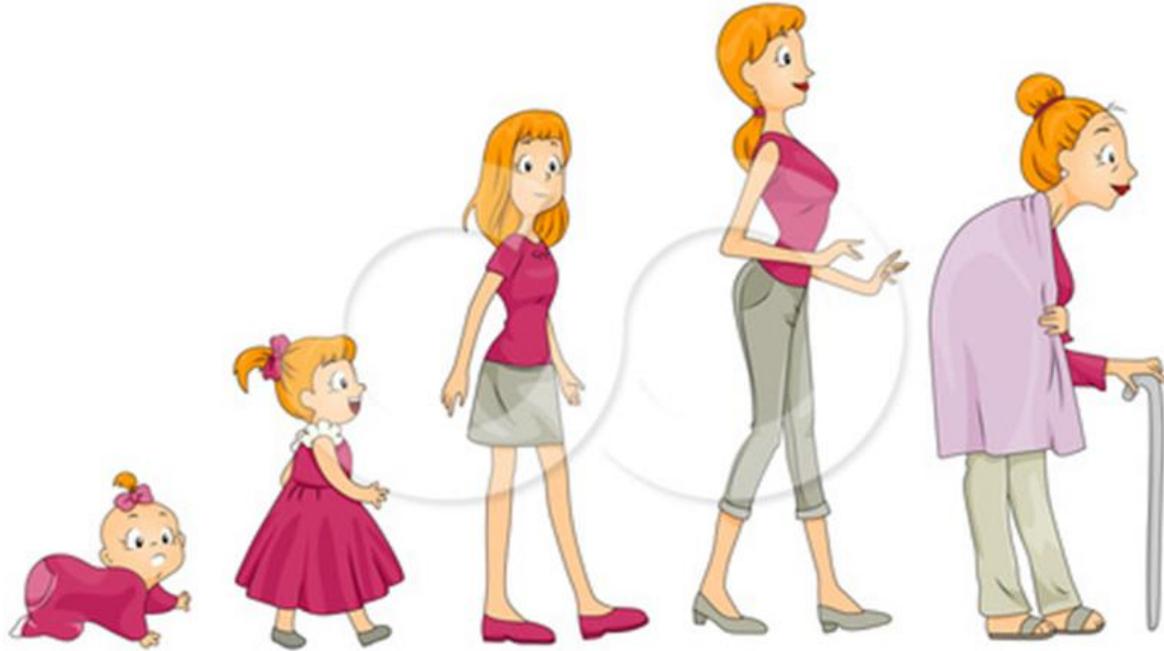
**Discussion - Conclusion**

These results confirmed the high prevalence of FAS in Reunion Island (6 per 10,000 live births). This result was lower than the prevalence classically reported of 10 per 10,000. One hypothesis is that the active criteria for inclusion in the registry could filter only the most severe cases with a well-known maternal alcohol use. Does this result reflect a truly higher prevalence on Reunion Island or rather a better ability from professionals trained for a long time to diagnose this condition? Similarly, is FAS really more frequent in the South of the Island or is it only the effect of an overrepresentation of experienced professionals? If this last hypothesis is true, the improvement of knowledge, using training programs offered by the FASD Research Center of Reunion Island should lead to remove this difference in the future.

2 - the frequency of maternal factors of vulnerability (especially pregnancy not or belatedly declared or not well-monitored) that can help to alert the professionals of perinatology

3 - that fetal hypotrophy, brain abnormalities (especially microcephaly and agenesis of the corpus callosum) and cardiac malformations constitute major FAS symptoms that should systematically make suspect a prenatal alcohol exposure.

# ETCAF – Un spectre lésionnel



**Conséquences pour la vie entière !**

**1<sup>ère</sup> cause de handicap neurocognitif et d'inadaptation sociale**

# Nécessairement

# ETCAF

## Y penser si TND et Exposition Prénatale à l'Alcool (EPA)





# ETCAF

## Y penser si TND et Dismorphie évocatrice



Fentes palpébrales étroites

Philtrum long, bombé, sans relief

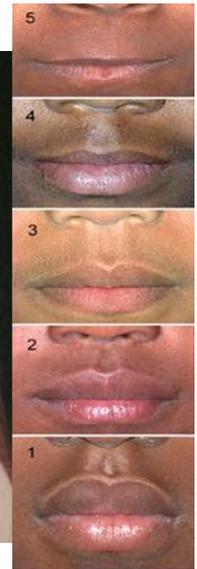
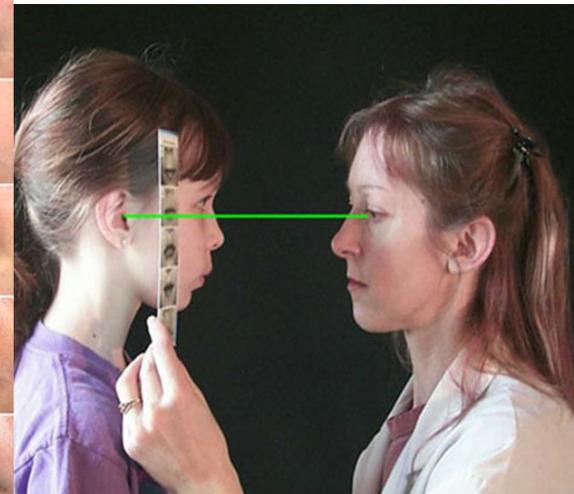
Dysmorphie faciale

Nez court, narines antéversées

Lèvre supérieure fine



Lip-Philtrum Guide 1



Lip-Philtrum Guide 2

## Y penser si TND et Dismorphie évocatrice



Fentes palpébrales étroites

Philtrum long, bombé, sans relief

Dysmorphie faciale

Nez court, narines antéversées

Lèvre supérieure fine





## Y penser si TND et Malformation

### Syndrome malformatif

#### Malformations SNC

Anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalie, myéломéningocèle)

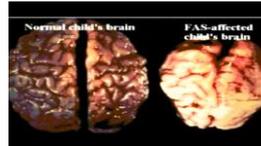
Microcéphalie, atrophie cortico-sous-corticale, dilatation ventriculaire

**Agénésie, hypoplasie du corps calleux**

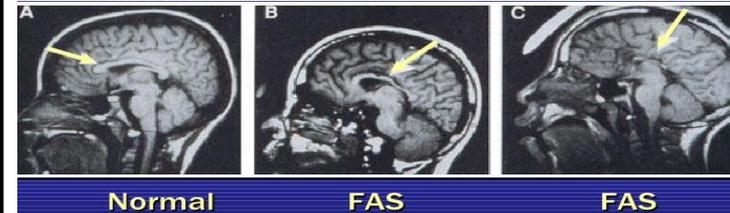
Anomalies du cervelet, de l'**hippocampe**

Troubles de migration neuronale, hétérotopies

Connexions synaptiques anormales



*Absence de malformation spécifique  
Majoration globale du risque  
Dépend de la période d'exposition*



#### Malformations squelettiques

Anomalies costo-vertébrales, synostose radio-cubitale, luxation hanche

#### Malformations cardiaques

CIA, CIV, tétralogie de Fallot

#### Malformations rénales

Hypoplasie rénale, Hydronéphrose

### Troubles sensoriels

#### Anomalies ophtalmologiques

Myopie

Cataracte, Microphthalmie, hypoplasie du nerf optique

#### Malformations crânio-faciales

Fente oro-faciale, craniosténoses

#### Anomalies auditives

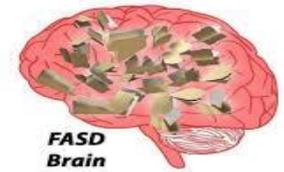
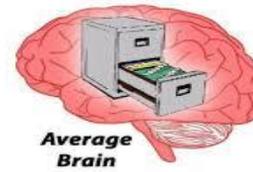
Malformation de l'oreille externe, moyenne et interne

#### Anomalies cutanées

Hirsutisme, implantation basse des cheveux

Angiomes, hypoplasie unguéale

# ETCAF - Y Penser si ...



Average  
Brain

FASD  
Brain

## Déficience cognitive oui, mais ...

QI supérieur à 70 dans 50 % des cas

Capacité à s'exprimer > Niveau de compréhension

**HANDICAP INVISIBLE**

**Troubles de la mémoire : Mémoire à court terme  
Lenteur**

**Syndrome dysexécutif : difficultés**

à généraliser, à tirer des conclusions

à manier des concepts abstraits

à alterner, passer d'une situation à l'autre (flexibilité mentale)

à planifier, à récupérer des informations

à mettre en place des stratégies, à extrapoler

à utiliser les mêmes connaissances pour gérer des situations nouvelles

## Troubles du comportement

**Troubles de l'attention, Hyperactivité,  
Distractibilité**

**Dysrégulation émotionnelle**

Immaturité et labilité émotionnelle, impulsivité,  
colère, intolérance à la frustration

Syndromes psychiatriques plus fréquents

Troubles du sommeil

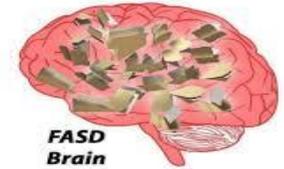
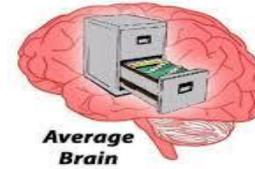
Difficulté à comprendre les affects

Familiarité excessive avec des inconnus

**Aptitudes sociales affectées**

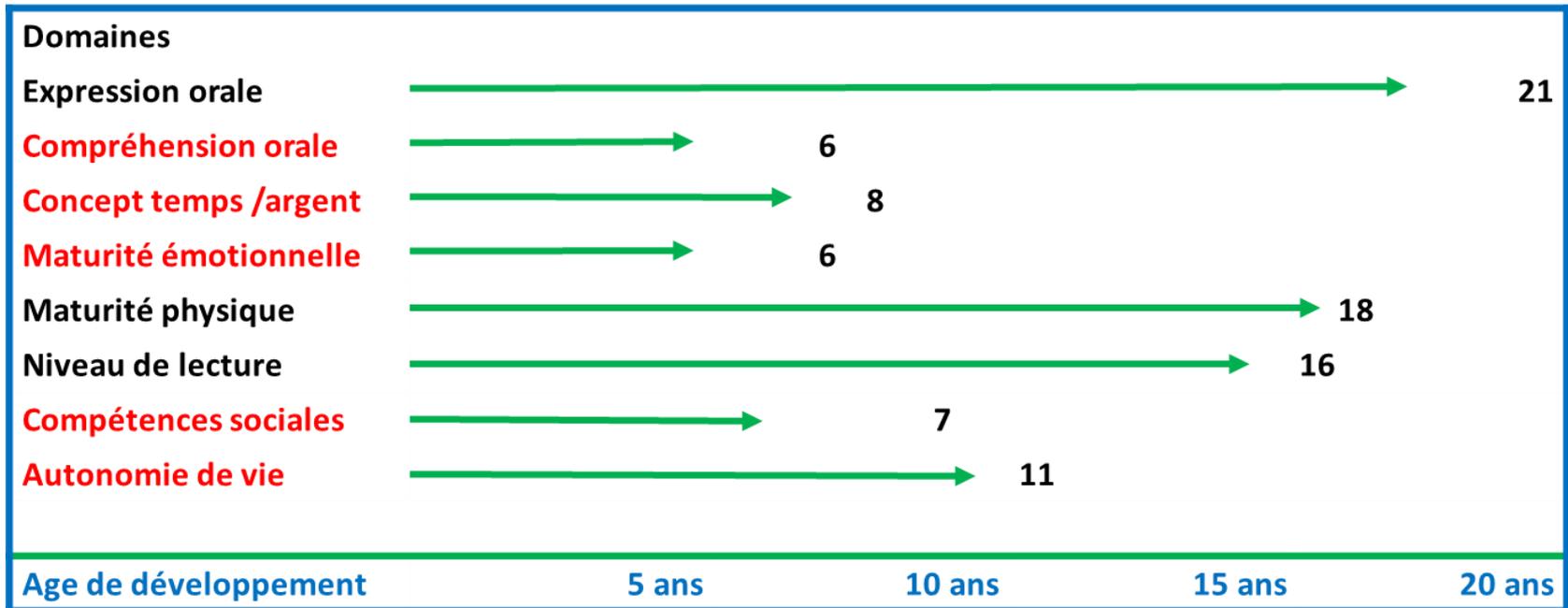
Difficultés pour codes de la vie en société,  
notions de propriété, bien et mal

# ETCAF - Y penser si ...



Age chronologique = 18 ans

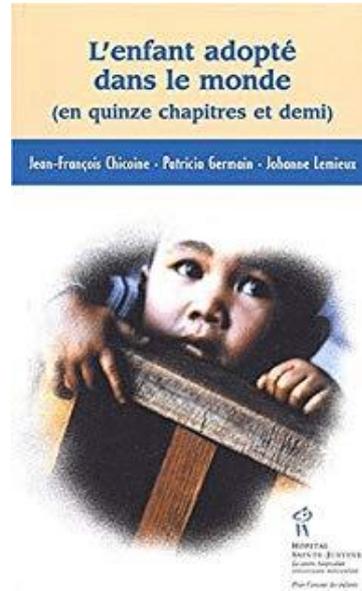
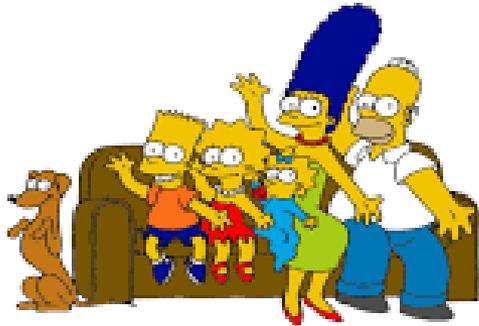
**MAIS Niveau de développement entre 6 et 21 ans**



# ETCAF - Y penser si contexte évocateur... mais pas que !



## LA FAMILLE



Pierre VERDIER  
Fabienne NOÉ

## L'Aide sociale à l'enfance



## PROTECTION JUDICIAIRE DE LA JEUNESSE

Accompagner, éduquer et insérer  
les mineurs les plus en difficulté



Crédit photo : iStockphoto

# ETCAF - Y penser même si autre étiologie ...!



## Anomalies génétiques au sein d'une cohorte Réunionnaise de patients porteurs de Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale – Importance du bilan génétique

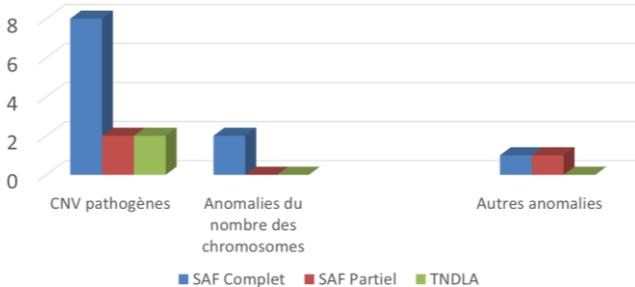
Valérie Thiaï-Niam<sup>1</sup>, Michel Spodenkiewicz<sup>2,3,4</sup>, Stéphanie Robin<sup>1</sup>, Justine Lanneaux<sup>2</sup>, Augustin Rousselle<sup>2</sup>, Marilyn Tallot<sup>2</sup>, Marie-Line Jacquemont<sup>1,2</sup>, Aïzè Payer<sup>1</sup>, Lucie Retoury<sup>1</sup>, Sonia Henkous<sup>1</sup>, Nathalie Penard<sup>1</sup>, Marine Gayet<sup>1</sup>, Agnès Gudinet<sup>1</sup>, Barbara Delmotte<sup>1</sup>, Karine Josse<sup>1</sup>, Stéphanie Sotoca<sup>1</sup>, Thierry Bafinal<sup>1</sup>, Camille Leroy<sup>1</sup>, Odile Raouf<sup>1</sup>, Serge Romana<sup>1</sup>, Valérie Biancalana<sup>1</sup>, Bénédicte Doray<sup>2,3,4</sup>

**CHU de La Réunion** | **UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION** | **ARS**  
 1-Centre de Référence Anomalies du Développement Sud-Ouest Océanie Réunion, Site Constitutif Réunion, France  
 2-Centre de Référence ETCAF CHU de La Réunion, France  
 3-Filière de Santé Mentale, CHU Réunion France  
 4-Centre de Référence Troubles du Spectre Autistique de La Réunion, France  
 5-Centre de Référence ETCAF Fondation des Français pour l'Autisme, CHU de La Réunion, France  
 6-Laboratoire de Diagnostic Génétique, Centre Strasbourg, France

Etude	Abdelmalik N et al., 2012 <sup>1</sup>	Zarrei M et al., 2017 <sup>2</sup>	Jammar S et al., 2018 <sup>3</sup>	Cette étude, 2019
Type de patients	ETCAF suspecte	ETCAF confirmée	ETCAF suspecte	ETCAF confirmée
Effectif total	27	95	36	93
Effectif de patients avec TCAF	11	95	11	93
CNV pathogènes	2 (2 patients non TCAF)	12 (14 patients avec TCAF)	3 (2 patients avec TCAF)	8 (12 patients avec TCAF)
Anomalies	Dup 1q44 Del 16p11.2	Del 2q21.2 (2) Dup 2q31.1 Dup 3q29 Dup 6p21.32 Dup 6q26 Dup 2p13.3 Del 12q21.31 Del 4p16.3 Dup 16p13.3 (2) Dup 18q12.1 Dup 21q22.3	Del 2q37 Del 4q31.21 Dup 22q11.22	Del 2q14 Del 3p26.1 (3) Dup 3q29 Dup 5q14.3 Dup 15q11 Dup 15q13.3 (2) Dup 15q26.3 Del 16p11.2 (2)
Fréquence globale de CNV	2/27	14/95	3/36	12/93
Fréquence de CNV en cas de TCAF	0	14/95 (15%)	3/11 (27%)	12/93 (13%)



Nombre d'anomalies selon le type de TCAF



### Conclusion

Cette étude est la première étude Française réalisée au sein d'une cohorte importante de patients porteurs de Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale. Avec une proportion d'anomalies génétiques similaire à celles rapportées dans la littérature internationale (13%), elle confirme l'importance de compléter à titre systématique les explorations réalisées lors du bilan d'un TCAF par un bilan génétique tant clinique que biologique avec ACPA. Cette préconisation sera à considérer à l'occasion de la rédaction du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDiS) coordonné par la Haute Autorité de Santé (HAS). Ce bilan génétique est fondamental afin d'une part, de mieux disséquer les interactions entre patrimoine génétique et produit tératogène neurotoxique, d'autre part afin de proposer un bilan malformatif et un suivi appropriés ainsi qu'une prévention tertiaire optimale associant information vis-à-vis de la consommation d'alcool et conseil génétique d'anomalie génétique. De façon plus générale, cette étude vient conforter le plaidoyer d'une approche globale et multidisciplinaire des troubles du développement embryonnaire, avec sur le plan étiologique la recherche tant de facteurs environnementaux, tels les tératogènes évitables comme l'alcool, que de vulnérabilités intrinsèques, en particulier génétiquement déterminées.

1- Abdelmalik N, van Heelt M, Maron G, Schröder-Sturmfelz C, Marcus-Szolkman D, Hensman R, Cobben JM. 2013. Diagnostic outcome of 27 children referred to a genetics clinic in the Netherlands with suspicion of fetal alcohol spectrum disorders. Am J Med Genet Part A 161A:254-260. 2- Zarrei M, Hols G, Reynolds J, Thiruvahindran B, Engman W, Prid M, Lamourou S, Wei J, Wang Z, Mariani C, Wille R, Chubbey R, Scherer B. Copy number variation in fetal alcohol spectrum disorder. Biochem Cell Biol. doi:10.1002/bcb.2017.0241. 3- Jammar S, Picher JD, Sloer JG. Utility of Genetic Testing in Fetal Alcohol Spectrum Disorder. J Pediatr 2018;196:270-4.



# COMMENT

**3<sup>ÈME</sup> CONGRÈS FRANCOPHONE DE MÉDECINE GÉNÉRALE OCÉAN INDIEN**

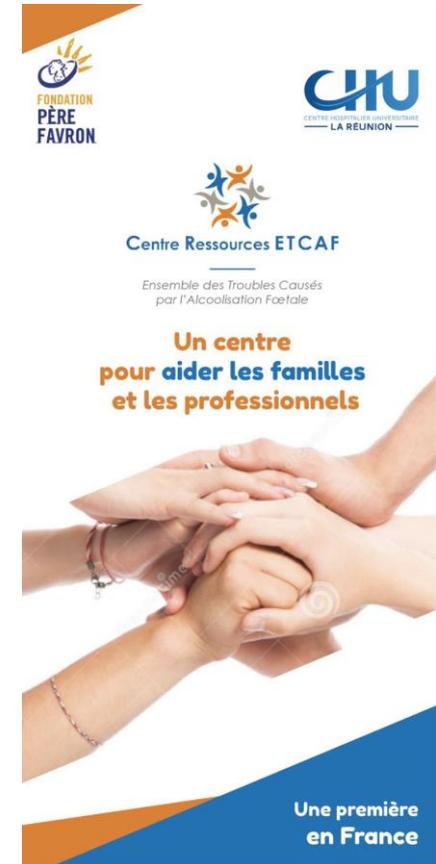
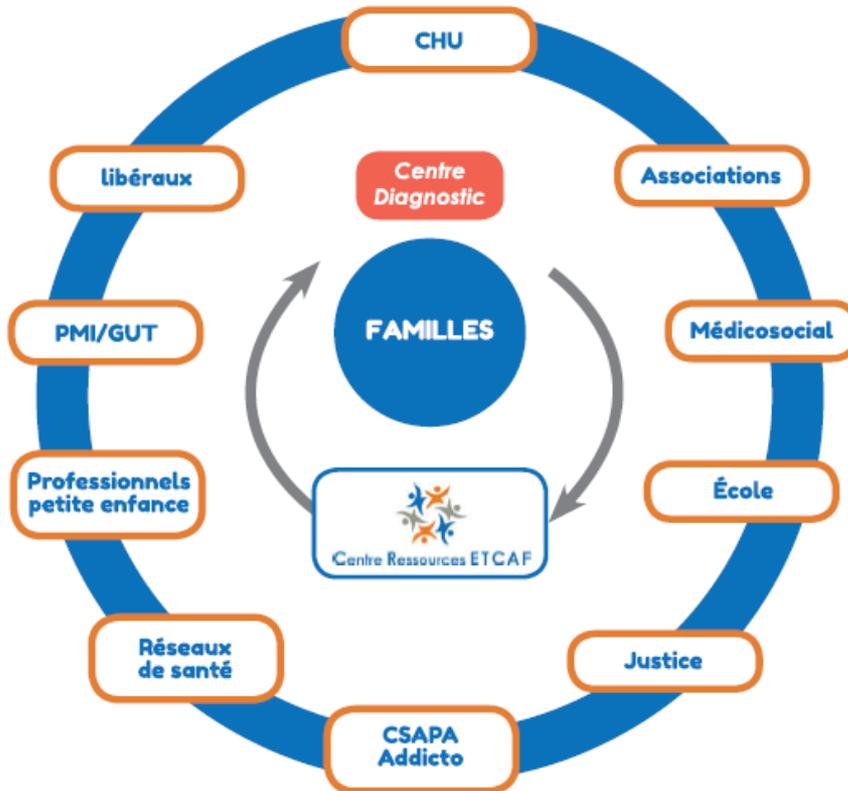


# ETCAF – Le contexte régional

## Plan régional SAF



## CENTRE RESSOURCES ETCAF : maillon central du plan d'action régional



# ETCAF

## Enjeu : Y penser !

To feel able to diagnose a child with FAS (P, GP)



To feel able to take care of a child with FAS

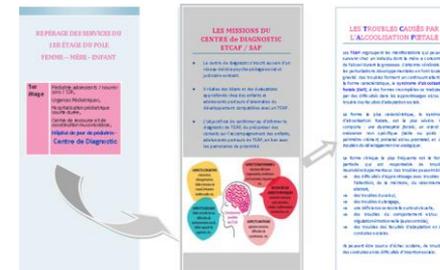
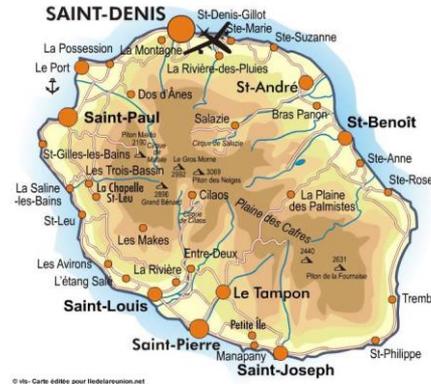


- D'après les questionnaires de satisfaction collectés après chaque session de formation :
- **85%** des personnes formées pensent être en contact avec des personnes porteuses de TCAF dans leur pratique professionnelle ;
- Pour **98%** des participants, la formation permet de mieux comprendre les difficultés rencontrées par les enfants porteurs de TCAF ;
- **80%** des personnes formées se sentent mieux éclairées sur les ressources existantes à La Réunion s'agissant du diagnostic et du suivi d'un enfant porteur de TCAF.

# ETCAF – Le contexte régional

- 2 sites: Pôles Femme-Mère-Enfant du CHU (Saint-Denis et Saint-Pierre)
- Opérationnel depuis Juillet 2017 (CHU Sud) et Février 2018 (CHU Nord)

- Enfants entre 5 et 18 ans



Plus de 100 enfants diagnostiqués  
**SEUL CENTRE EN FRANCE...**



# POURQUOI ?

## Importance du diagnostic précoce

3<sup>ÈME</sup> CONGRÈS FRANCOPHONE DE MÉDECINE GÉNÉRALE OCÉAN INDIEN

# ETCAF – Importance du diagnostic



Trisomie 21 - SAF  
**HANDICAP VISIBLE**



TNDLA  
**HANDICAP INVISIBLE**

**Syndrome de la « DOUBLE PEINE »**

# ETCAF – Importance du diagnostic

Effets primaires de l'ETCAF irrémédiables et immuables

## MAIS

Incapacités secondaires associées à l'ETCAF atténuables en faisant appel à des facteurs de protection

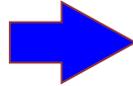
Streissguth (1997) : identification de facteurs de protection universels qui parviennent à diminuer les incapacités secondaires :

- un foyer stable, stimulant et de bonne qualité
- maintien au sein d'une même famille
- absence de mauvais traitement
- accès aux services pour les personnes atteintes de déficiences du développement
- un diagnostic avant l'âge de six ans

Milieu scolaire bienveillant, stimulant et respectueux de la personne, accroît les chances de succès des mesures de réduction des incapacités secondaires (Saskatchewan Learning 2004)

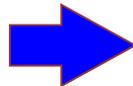
# ETCAF – Importance du diagnostic

## MILIEU FAMILIAL



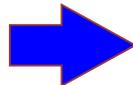
DIAGNOSTIC PRECOCE → **déculpabilisation de l'enfant**  
→ mise en place d'un **suivi médico-social** adapté Il est important d'apprendre à accepter l'enfant comme il est, pour pouvoir mieux l'aider à trouver ses points forts et ses faiblesses. **Revoir le champ des possibles.**

## MILIEU SCOLAIRE



Relation parents/enseignants primordiale  
Un enseignant bien informé sera plus apte à interpréter correctement le comportement de l'enfant, et saura, dans la mesure du possible, adapter son niveau d'exigence à celui-ci.  
**AVS, Tiers-temps**

## TOUT AU LONG DE SA VIE

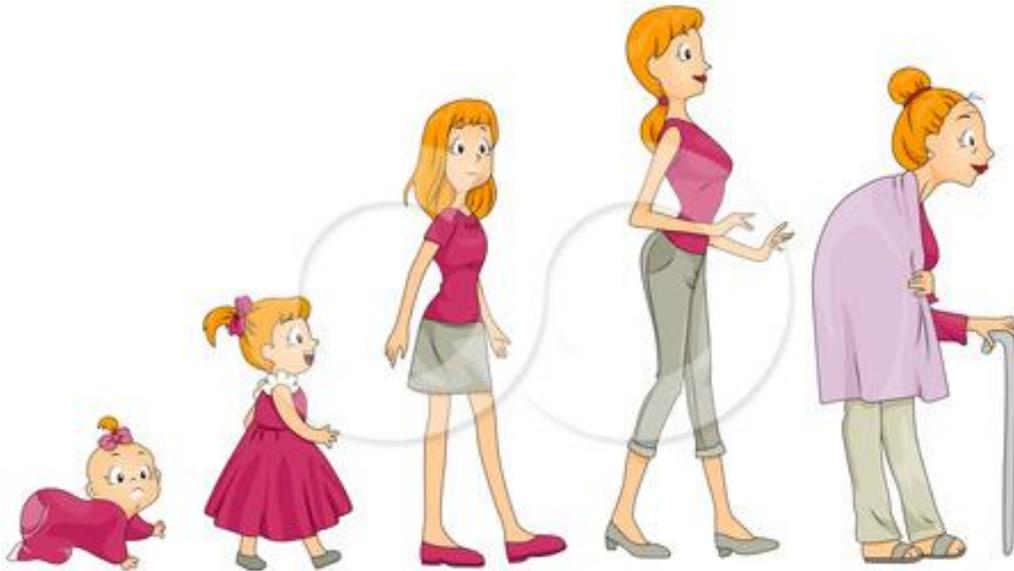


**Reconnaissance travailleur Handicapé**  
Besoin constant d'un accompagnateur, **«deuxième cerveau»**, pour aider à gérer le quotidien : argent, démarches administratives  
Nécessité de tableau d'horaires, planning de tâches quotidiennes...

# ETCAF – Sans diagnostic

## Handicaps surajoutés et incapacités secondaires

### Troubles somatiques et neurologiques



**Croissance**  
**Malformations**  
**Anomalies dentaires**  
**Troubles sensoriels**  
**Epilepsie**

# ETCAF – Sans diagnostic

## Handicaps surajoutés et incapacités secondaires

### Troubles cognitivo-comportementaux

**Enfant atteint : souvent mal compris**

**Mauvaise interprétation : comportement souvent pris pour de la mauvaise volonté, de la provocation, ou comme le résultat d'une éducation familiale défailante.**

**Sans prise de conscience des parents et de la famille, et sans accompagnement adapté, risque de développement de troubles secondaires tels que**

- découragement, mauvaise estime de soi
- rupture ou refus scolaire
- anxiété, irritabilité, dépression
- opposition, fugues
- vulnérabilité à de mauvaises influences
- conduites à risques (alcool, drogues, VIH)
- comportements déplacés --> risque de démêlés avec la justice.

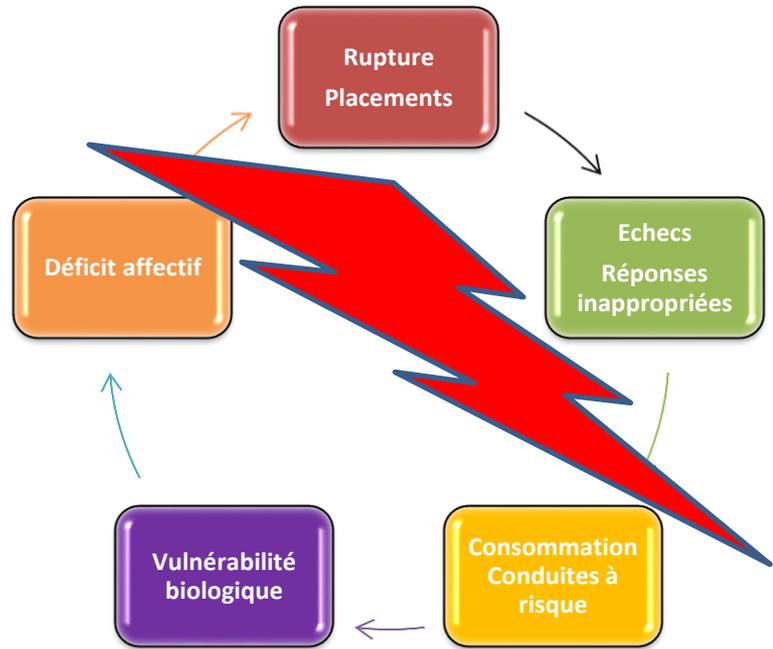
# ETCAF – Complications

## EU Cohorte de Streissguth 500 enfants (1974)

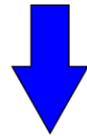
- 61 % interruption école à 12 ans
- 70 % jeunes exclus du système éducatif
  
- 60 % Problèmes judiciaires
- 60% Mésusage alcool, toxicomanie
- 80 % : dépendance sociale et chômage

**Surcoût par individu    Vie entière 1,5 millions €**

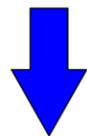
# ETCAF – Casser le cycle



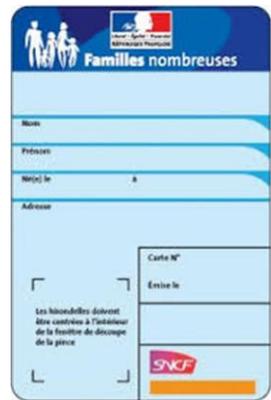
Mesures destinées à prévenir la récurrence du phénomène par le biais du traitement et par des efforts visant à atténuer les effets du SAF



Intervention auprès de l'enfant, de sa mère, de la famille



CELA SUPPOSE AVOIR ÉTÉ CAPABLE DE POSER LE DIAGNOSTIC



# CENTRE RESSOURCES

un dispositif unique et innovant



## CONTACTEZ-NOUS



### Centre Ressources ETCAF

Site internet : <http://etcaf.favron.org>



[berenice.doray@chu-reunion.fr](mailto:berenice.doray@chu-reunion.fr) 06 92 22 13 24  
[b.delmotte@favron.org](mailto:b.delmotte@favron.org) 06 92 60 57 24  
[centre.ressources@favron.org](mailto:centre.ressources@favron.org) 02 62 35 72 61



@centre.ressources.etcaf