



HAL
open science

Une faible consommation d'alcool pendant la grossesse est-elle nuisible au fœtus ? Une revue critique de la littérature

Camille Vassy

► To cite this version:

Camille Vassy. Une faible consommation d'alcool pendant la grossesse est-elle nuisible au fœtus ? Une revue critique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2013. <dumas-00921432>

HAL Id: dumas-00921432

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00921432v1>

Submitted on 20 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

**UNE FAIBLE CONSOMMATION D'ALCOOL PENDANT LA GROSSESSE
EST-ELLE NUISIBLE AU FOETUS ?
UNE REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Par VASSY Camille, née le 6 Octobre 1983 à Vitry sur Seine (94)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble le 18 Décembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury : Madame le Professeur Pascale HOFFMANN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Maurice DEMATTEIS

Monsieur le Docteur Klaus DIETERICH

Monsieur le Docteur Serge BOUHANA, directeur de thèse

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM Prénom	Discipline
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie Réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie Générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine Légale et Droit de la Santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et Imagerie Médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-Vénérologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
BERGER François	Biologie Cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine Interne
BRAMBILLA Christian	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et Cytologie Pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et Imagerie Médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie

NOM Prénom	Discipline
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, Médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie Vasculaire, Médecine Vasculaire
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
COHEN Olivier	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et Santé Au Travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies De Communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et Médecine Nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et Médecine Nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie Générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et Imagerie Médicale

NOM Prénom	Discipline
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, Transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et Procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie Obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et Imagerie Médicale
LABARERE José	Département de Veille Sanitaire
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et Cytologie Pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et Médecine Nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-Vénérologie
LEROUX Dominique	Génétique

NOM Prénom	Discipline
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, Hépatologie, Addictologie
LETOUBLON Christian	Chirurgie Générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et Biologie Moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie Vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et Santé Au Travail
MAURIN Max	Bactériologie - Virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - Virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique, Brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie Réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et Mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine Physique et de Réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine Vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie Infantile
PISON Christophe	Pneumologie

NOM Prénom	Discipline
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie Obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation Médicale
SERGENT Fabrice	Gynécologie Obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie Vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie Fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM Prénom	Discipline
APEL Florent	Ophthalmologie
BOISSET Sandrine	Agents Infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et Santé Au Travail
BOTTARI Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et Histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART M. Pierre	Parasitologie et Mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, Médecine D'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, Transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et Procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine Légale et Droit De La Santé
FAURE Julien	Biochimie et Biologie Moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
GRAND Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Education Thérapeutique

NOM Prénom	Discipline
LAPORTE François	Biochimie et Biologie Moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et Biologie Moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, Virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et Mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et Histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PAYSANT François	Médecine Légale et Droit de la Santé
PELLETIER Laurent	Biologie Cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et Biologie Moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Pascale Hoffmann,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, et pour son implication.

A Monsieur le professeur Dematteis,

Pour me faire l'honneur de juger ma thèse.

A Monsieur le Docteur Dieterich,

Pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Bouhana,

Pour m'avoir permis de soutenir ce sujet de thèse qui me tient à cœur. Merci pour votre disponibilité, votre implication et votre gentillesse.

A mes maîtres de stage, médecins, infirmières et paramédicaux rencontrés tout au long de mon cursus,

Pour le savoir qu'ils m'ont transmis, ainsi que tout ce qu'ils m'ont apporté tant au niveau humain que professionnel.

À mon mari,

Pour ton soutien dans tout ce que l'on a pu traverser et pour ta patience à toute épreuve.
Tu m'as accompagnée pour que je puisse finir ma formation à Grenoble, à mon tour de te soutenir dans tes projets. Merci pour ton amour et ton humour qui m'ont fait tenir dans l'adversité et qui me rendent heureuse au quotidien, pour la stabilité que tu m'as apportée. À nos futurs projets !

À mounoune,

Pour m'avoir soutenue et accompagnée à chaque étape de ma vie avec tant d'amour.
Pour m'avoir inculqué des valeurs humaines qui m'ont donné l'envie et la force de poursuivre dans les moments de doute.
Merci pour ton aide dans les moments les plus difficiles et pour ta présence dans ceux de bonheur.

À mes grands-parents

Pour être à l'origine d'une famille unie, pour l'amour et la générosité qu'ils ont envers elle.

À Pierre, Yvette, Axel, Antoine, Maxou, Alex et Val

Pour les nombreux moments de bonheur en famille.

À Cathou et Gérard

Pour leur soutien depuis mon plus jeune âge et tous les moments agréables en leur compagnie.

À ma belle famille,

À Anne, ses parents et JB, pour leur soutien et leur bienveillance
À Tif pour son aide précieuse qui a évité la mort de mon PC par défenestration
À Sophie, Axelle, et Vlad pour leur soutien.

À ma louloute,

Pour sa joie de vivre et son dynamisme qui sont d'un grand réconfort, pour ces années d'amitié et de bonheur partagées.

À mes amis de lycée

Kevin, Flo, Coco, Francis, Marc, Aurélie, Toon, et les autres pour leur amitié et pour avoir rempli ces années de moments mémorables à refaire le monde ou à l'embellir.

À mes amis de la Faculté

Alban pour m'avoir fait travailler (plus les abdo que les photocopiés), ton humour n'a d'égal que ta générosité.

Titi Pour être ma coach, ma binôme, ma complice du premier pied dans la fac à aujourd'hui.

Mae, Pei et Mathieu pour avoir rendu des années telles que la P1 ou la D4 supportables, pour avoir partagé des journées à se motiver, des soirées à décompresser et des heures à mourir de rire.

À mes amis de Haute Savoie

Clem, Aurélie et Thomas pour m'avoir apporté soutien au travail et de bons moments de complicité en dehors. Merci d'avoir contribué à faire de ces quelques années en Haute Savoie du pur bonheur.

À mes belles rencontres au cours de mon internat dont Nadine, petite Amandine et Sandra, et tout au long de mes études, Merci

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

*Tout est poison, rien n'est sans poison, ce
qui fait le poison c'est la dose*

Paracelse

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	14
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	15
RÉSUMÉ.....	16
ABSTRACT.....	17
1- INTRODUCTION.....	18
1.1- Contexte et définitions.....	18
1.1.1- <u>Historique</u>	18
1.1.2- <u>Épidémiologie</u>	19
1.1.3- <u>Physiopathologie</u>	20
1.1.4- <u>Consensus sur les conséquences d'une forte consommation d'alcool pendant la grossesse</u>	21
1.1.5- <u>Absence de consensus sur les définitions de consommation</u>	22
1.2- Des recommandations discordantes.....	23
1.3- Objectifs de la présente étude.....	25
2- MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	26
2.1- Recherche bibliographique.....	26
2.2- Extraction des données.....	27
2.3- Critères d'inclusion et d'exclusion des études.....	28
2.4- Utilisation des méta-analyses et revues systématiques.....	28
3- RÉSULTATS.....	29
3.1- Consommation faible à modérée et mort foetale.....	30
3.2- Consommation faible à modérée et troubles de la croissance.....	31
3.3- Consommation faible à modérée et prématurité.....	33
3.4- Consommation faible à modérée et malformations foetales.....	34
3.5- Représentation schématique des résultats des études.....	35
4- DISCUSSION.....	36
4.1- Ce que démontre cette revue.....	36
4.2- Limites méthodologiques.....	36
4.2.1- <u>D'importants biais méthodologiques</u>	36
4.2.2- <u>Une importante hétérogénéité de contenu des études</u>	38
4.3- Peut-on définir un seuil sécuritaire ?.....	40
4.4- Que conseiller aux femmes enceintes ?.....	41
5- CONCLUSION.....	43
6- BIBLIOGRAPHIE.....	44
ANNEXES.....	54

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ABCD	Amsterdam Born Children and their Development
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BDSP	Banque de Données en Santé Publique
BMI	Body Mass Index
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
ETCAF	Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Foetale
FCS	Fausse Couche Spontanée
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IVG	Interuption Volontaire de Grossesse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NOS	Newcastle Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
ORA	Odds Ratio Ajusté
PEth	Phosphatidyl Ethanol
PTB	Preterm Birth
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAF	Syndrome d'Alcoolisation Foetale
SGA	Small for Gestational Age
T-ACE	Tolerance, Annoy, Cut-down, Eye-opener
TWEAK	Tolerance, Worried, Eye-openers, Amnesia, Cut-down

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Consommation d'alcool déclarée par les femmes enceintes dans les enquêtes périnatales de 1995 et de 1998	page 19
Tableau 2	Recommandations sur la consommation d'alcool pendant la grossesse selon les pays	page 23
Tableau 3	Études incluses dans notre revue	page 29
Tableau 4	Résultats des études en fonction de la quantité d'alcool consommé exprimée en grammes d'alcool pur	page 35
Figure 1	Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool	page 20
Figure 2	Conséquences d'une exposition à l'alcool <i>in utero</i> sur le développement cérébral	page 21
Annexe 1	Messages de prévention pendant la grossesse	page 55
Annexe 2	Consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010	page 56
Annexe 3	Fréquence de consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse selon les caractéristiques socio-démographiques dans l'enquête nationale périnatale de 2010.	page 57
Annexe 4	Consommation de tabac et de cannabis selon la consommation d'alcool pendant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010	page 58
Annexe 5	Syndrome dysmorphique facial du syndrome d'alcoolisme foetal	page 59
Annexe 6	Critères diagnostiques reliés à l'âge pour le syndrome d'alcoolisme foetal ou le syndrome d'alcoolisme foetal atypique	page 60
Annexe 7	Les équivalents d'une unité d'alcool	page 61
Annexe 8	Recherche adaptée aux autres bases de données	page 62
Annexe 9	Score d'évaluation de la qualité des études de cohorte de Newcastle-Ottawa	page 63
Annexe 10	Tableau récapitulatif des études analysées	page 64
Annexe 11	Prématurité, hypotrophie et consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010	page 67

RÉSUMÉ

Les conséquences dramatiques d'une forte exposition prénatale à l'alcool sont bien connues, mais les effets d'une faible consommation d'alcool pendant la grossesse sont sujets à controverse et les recommandations officielles à ce sujet diffèrent entre les pays. En France, 23% des femmes continuent à boire de l'alcool durant leur grossesse.

Nous avons réalisé une revue critique de la littérature sur l'association entre une faible consommation d'alcool durant la grossesse et les effets sur le fœtus. Une recherche a été menée de Septembre 2012 à Juillet 2013 dans les principales bases de données. Les articles correspondant aux critères d'inclusion prédéfinis, ont été récupérés et évalués en terme de qualité avec l'échelle Newcastle-Ottawa. Parmi les 4655 titres résultant de la recherche, 11 publications correspondaient aux critères d'inclusion.

Il n'a pas été démontré d'association entre une consommation maternelle d'alcool inférieure à 2 verres standards par semaine et un risque accru de mort fœtale, de troubles de la croissance, de prématurité ou de malformation fœtale. Il existait néanmoins d'importantes faiblesses méthodologiques et une grande hétérogénéité parmi les études de cette revue.

Dans l'état actuel des connaissances, le choix le plus sûr pour la femme enceinte est de ne pas consommer d'alcool. Ce message doit être donné par tous les professionnels de santé avec une information des conséquences de l'alcool sur l'enfant.

Des études à forte puissance avec un protocole standardisé et une évaluation précise du modèle de consommation devraient étudier les conséquences d'une faible exposition prénatale à court, moyen et long terme.

Mots clés : alcool, grossesse, mort fœtale, trouble de la croissance fœtale, prématurité, malformations fœtales, revue de la littérature.

ABSTRACT

The dramatic consequences of heavy prenatal alcohol exposure are well known, but the effects of low levels of alcohol consumption during pregnancy are controversial and official recommendations thereon differ between countries. In France, 23% of women continue to drink alcohol during pregnancy.

We have conducted a critical review of literature concerning the association of low level alcohol consumption during pregnancy and the effects on the fetus. A search was conducted from September 2012 to July 2013 in the main databases. The articles corresponding to the predefined inclusion criteria were retrieved and evaluated in terms of quality with the Newcastle Ottawa scale. Among 4655 titles resulting from the research, 11 publications met the inclusion criteria.

There was no evidence of association between a maternal alcohol consumption inferior to 2 standard drinks per week and an increased risk of fetal death, growth disorder, prematurity or fetal malformations. However, there were important methodological weaknesses and a large heterogeneity among the studies in this review.

In the current state of knowledge, the safest choice for pregnant women is to not consume alcohol. This message should be delivered by every health professional, along with information regarding the effects of alcohol on the child.

High powered studies with a standardized protocol and an accurate assessment of the consumption model should examine implications of low prenatal exposure to short, medium and long term.

Keywords : alcohol, pregnancy, fetal death, growth disorders, prematurity, fetal malformations, review of the literature

1- INTRODUCTION

1.1- Contexte et définitions

1.1.1- Historique

Depuis plusieurs siècles, une corrélation entre une consommation d'alcool maternelle et des conséquences défavorables pour la grossesse et le fœtus est suspectée.

Des mises en garde sont retrouvées dans des textes anciens tels que la Bible, comme les propos du prophète Samuel : « Désormais prends bien garde, ne bois ni vin, ni boisson fermentée, car tu vas concevoir un fils » (Juges, 13-IV).

Des auteurs comme Aristote et Plutarque y font référence dans l'antiquité.

En Grèce antique, les jeunes mariés avaient interdiction de boire la nuit de leurs noces, de peur d'engendrer un enfant anormal et à Rome, les femmes surprises à boire du vin étaient tuées.

La première étude scientifique documentant les effets tératogènes de l'alcool est réalisée par un Français, le Dr Paul Lemoine, chef de service de pédiatrie au CHU de Nantes qui décrit en 1968 un syndrome commun chez 127 enfants nés de mères alcooliques, comportant un retard de croissance intra-utérin sévère, une microcéphalie, un retard psychomoteur, et une dysmorphie faciale (1).

Jones et Smith (2) confirment ces découvertes en 1973 et regroupent ces symptômes sous le terme de « syndrome d'alcoolisation fœtale » (SAF), reconnu comme conséquence d'une exposition chronique à l'alcool durant la grossesse. Ce syndrome est caractérisé par un retard de croissance pré et post-natal, des malformations faciales et un dysfonctionnement du système nerveux central.

De 1968 à 2003, la prévention du SAF est rattachée à la lutte contre l'alcoolisme et peu répandue malgré les nombreuses études apportant une connaissance de plus en plus précise sur les effets de l'alcoolisation fœtale.

C'est en 2004 qu'Anne Marie Payet, sénatrice à la Réunion dépose un amendement imposant que les boissons alcoolisées portent toutes un message à caractère sanitaire mentionnant les dangers que représente l'alcool au cours de la grossesse. Cette mention sera acceptée et effective en 2006 (Annexe 1).

Elle est soutenue par le Ministère de la Santé Française, puis par les différents corps de médecine comme le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France (CNGOF).

L'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) entreprend de multiples campagnes de prévention en recommandant l'abstinence totale d'alcool pendant la grossesse (cf Annexe 7).

Le débat se poursuit tout de même actuellement sur les effets controversés des faibles quantités d'alcool sur la grossesse, devant des résultats d'études contradictoires se multipliant et des discours différents d'un personnel soignant à l'autre (3).

1.1.2- Épidémiologie

Contexte général

L'alcool est la substance psycho-active la plus consommée dans la population française (4).

La consommation d'alcool en France, pays à forte tradition vinicole symbolisant la gastronomie française, est associée à une notion de plaisir et de convivialité. De ce fait, cette consommation est non négligeable chez les Françaises à de nombreuses étapes de leur vie.

La consommation quotidienne d'alcool est 3 fois plus fréquente chez les hommes (20%) que chez les femmes (7%) mais les consommations occasionnelles, à savoir moins d'une fois par semaine, concernent essentiellement les femmes (41% des femmes contre 15% des hommes).

En 2005 en France, 83% des femmes de 26 à 34 ans déclaraient avoir consommé des boissons alcoolisées au cours des 12 derniers mois (5).

Concernant les femmes enceintes

Dans une étude publiée en 2013 dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, portant sur une large population de 13776 femmes françaises, 23% des femmes déclarent avoir consommé de l'alcool pendant leur grossesse (6). 17,2% d'entre elles avaient consommé de l'alcool une fois ou moins par mois et 2,5% plus d'une fois par mois (Annexe 2).

Parmi les femmes consommant de l'alcool, 73,2% en avaient consommé moins d'un verre au cours d'une journée ordinaire, 20,1% un verre, et 6,8% deux verres ou plus.

La consommation d'alcool s'est révélée plus fréquente chez les femmes qui avaient un niveau d'étude plus élevé, une bonne situation socio-économique, un âge plus élevé et une parité plus élevée (Annexe 3).

L'enquête périnatale de 2010 montre une forte association entre l'usage de tabac et la consommation d'alcool (Annexe 4).

Un lien avec le désir de grossesse existe aussi, les femmes ayant consommé des boissons alcoolisées sont plus nombreuses à ne pas se déclarer « heureuses d'être enceintes maintenant ».

Parmi les femmes ayant consommé de l'alcool plus d'une fois par mois, 6% auraient préféré ne pas être enceintes, contre seulement 3% parmi les femmes abstinentes ($p < 0,001$).

La consommation d'alcool varie selon les pays avec une prévalence de femmes consommant de l'alcool pendant la grossesse allant de 10,8% au Canada (7) à 30,3% aux États-Unis (8).

Évolution de la consommation d'alcool

Année	Nombre de verres bus par semaine au 3ème trimestre	Pourcentage de femmes déclarant cette consommation
1995	- aucun	75%
	- entre 1 et 6	20%
	- entre 7 et 13	3,5%
	- plus de 13	1,4%
1998	- aucun	77%
	- entre 1 et 6	19%
	- entre 7 et 13	3%
	- plus de 13	0,9%

Tableau 1 : consommation d'alcool déclarée par les femmes enceintes dans les enquêtes périnatales de 1995 et de 1998

Les études nationales périnatales de 1995 (9) et de 1998 (10) mettent en évidence une légère baisse de la consommation d'alcool par les femmes enceintes au cours de ces dernières années.

Un problème de santé publique

L'alcoolisation des femmes enceintes est un problème de santé publique et peut avoir de graves conséquences.

Une enquête de l'INPES de 2012 révèle que le Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) complet s'élèverait à 1/1000 naissances vivantes et l'ensemble des anomalies neuro-comportementales et malformations causées par l'alcool à 1/100 naissances vivantes (11).

1.1.3- Physiopathologie

L'éthanol est une petite molécule hydrophile et lipophile, qui diffuse rapidement dans les différents compartiments hydriques du corps et de manière passive à travers le placenta.

Sa concentration est alors plus élevée dans l'organisme fœtal que dans celui de la mère car l'équipement enzymatique de détoxification (ADH) oxydant l'éthanol en acétaldéhyde n'apparaît qu'en faible quantité au 2ème mois de la grossesse chez le fœtus. Il est aussi plus lentement éliminé car le fœtus peut réabsorber l'éthanol présent dans le liquide amniotique par ingestion et déglutition.

Les métabolites toxiques de l'éthanol, comme l'acétaldéhyde et les radicaux libres, peuvent agir directement sur l'organisme en formation et entraîner des modifications cellulaires et membranaires. Dans l'espèce humaine, on peut, de manière approximative, associer les étapes majeures de l'organogénèse à la toxicité de l'alcool.

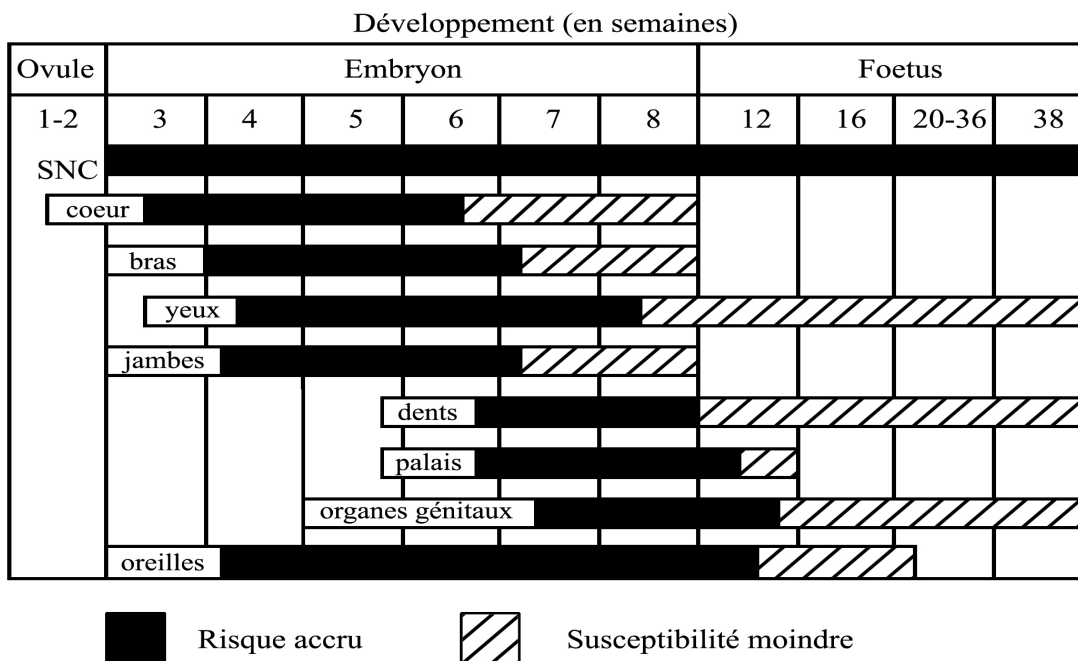


Figure 1 : Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondante aux effets d'une exposition à l'alcool (12).

Le cerveau est le dernier à achever son développement. Il a donc une sensibilité à l'alcool tout au long de la grossesse.

Une abondante littérature scientifique porte sur des altérations qui se font au travers de différents mécanismes susceptibles d'agir sur des cibles cellulaires très variées et résumés dans la figure ci-dessous.

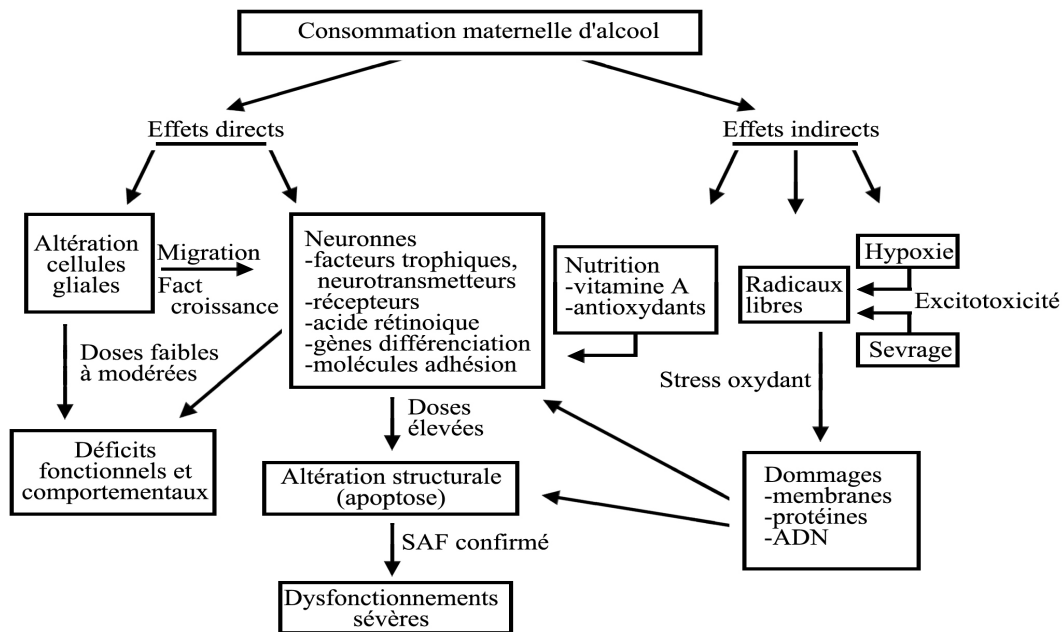


Figure 2 : Conséquences d'une exposition à l'alcool *in utero* sur le développement cérébral (12).

1.1.4- Consensus sur les conséquences d'une forte consommation d'alcool pendant la grossesse

Les effets d'une forte consommation d'alcool pendant la grossesse sont bien connus de nos jours. L'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) regroupe le SAF, le SAF partiel et les Effets de l'Alcool sur le Fœtus (EAF) qui comprennent les anomalies congénitales liées à l'alcool (ACLA) et les troubles neuro-développementaux (TNDLA)

Une forte exposition prénatale à l'alcool est aussi liée à une augmentation du risque de :

- prématurité (13,14)
- retard de croissance pré et post-natal (14–17)
- mort fœtale (18–21)

Les manifestations les plus invalidantes sont constituées par le « *syndrome d'alcoolisation fœtale* » (SAF) qui associe des anomalies physiques, comme un retard de croissance et une dysmorphie crânio-faciale (Annexe 5), à des troubles neuro-comportementaux se traduisant à long terme par un retard mental, un déficit de l'attention, des difficultés à l'exécution de tâches motrices fines, une altération des capacités d'apprentissage et de mémorisation, voire l'apparition de psychoses (22–25). (Annexe 6)

S'il existe un large consensus sur les conséquences néfastes d'une forte consommation d'alcool, les effets d'une faible consommation d'alcool pendant la grossesse sont encore très controversés, ce qui donne lieu à un manque de cohérence au niveau des recommandations internationales à ce sujet.

1.1.5- Absence de consensus sur les définitions de consommation

Verre standard

Un verre standard en Europe contient 10 grammes ou 12,7 ml d'alcool pur, ce qui correspond à une unité d'alcool, soit 10cl de vin à 12°, 6cl de Porto à 20°, 25cl de bière à 5°, 2,5cl de Pastis à 45° ou de rhum à 50°, 3cl de Cognac ou Calvados ou Whisky ou Vodka à 40° (Annexe 7).

La quantité d'alcool d'un verre standard variant d'un pays à l'autre, nous nous attacherons à la mesure de la consommation en grammes par jour ou par semaine dans la suite de ce travail.

Consommation d'alcool faible à modérée

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les différents organismes de santé (26,27), une consommation modérée pour une femme est définie comme suit :

Pas plus de 2 verres standards par jour en moyenne pour les femmes, pas plus de 4 verres standards en une occasion, avec au moins un jour par semaine sans alcool.

Concernant la femme enceinte, il n'y a pas de consensus quant à la définition de niveaux faibles à modérés de consommation d'alcool.

Binge drinking

Le « binge drinking » traduit en Français par les termes de « beuverie effrénée » (28) ou « biture express » (29) ou « intoxication alcoolique aiguë » (30), ou encore « alcoolisation massive » (31), est un mode de consommation de grandes quantités de boissons alcoolisées sur une courte période de temps.

Le nombre de boissons consommées en une occasion lors de cette pratique n'est pas consensuel au niveau international.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), définissent ce mode de consommation comme correspondant à plus de 5 verres pour les hommes et plus de 4 verres pour les femmes en une seule occasion (32).

Le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) des États-Unis confirme cette définition en y ajoutant une notion de temps : sur une durée de 2 heures environ (33).

1.2- Des recommandations discordantes

Le manque de clarté dans la littérature publiée sur la relation entre une consommation maternelle d'alcool en faible quantité et les effets nocifs sur le fœtus a permis un large éventail d'interprétations.

L'absence actuelle de consensus sur l'effet d'une faible consommation d'alcool de la femme enceinte se traduit donc par une variété des recommandations adoptées par différents pays.

Nous avons étudié les politiques gouvernementales de 7 pays ayant publié sur le sujet.

Le contenu de l'ensemble de ces recommandations se répartit en 3 catégories :

- une abstinence totale, c'est le cas de la France, du Canada, des États-Unis, du Danemark et des Pays-Bas ;
- une abstinence comme choix le plus sûr, mais avec la mention que de petites quantités d'alcool ne sont pas susceptibles de causer de préjudice, c'est le cas de l'Australie ;
- une consommation d'alcool tolérée jusqu'à un certain seuil en dessous duquel le risque n'est pas prouvé, c'est le cas du Royaume-Uni.

Tableau 2 : Recommandations sur la consommation d'alcool pendant la grossesse selon les pays

Pays	Un verre standard	Auteur	Recommandation	Niveau de preuve (34)
Australie	10g	National Health and Medical Research Council (35) 2009	<i>Ne pas boire d'alcool pendant la grossesse est l'option la plus sûre. Le risque de nuire au fœtus est faible si la femme a consommé de petites quantités d'alcool avant de savoir qu'elle était enceinte ou pendant la grossesse.</i>	A
		Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists	Pas de recommandation identifiée	
Canada	13,6g	Agence de santé publique du Canada Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (36) 2010	<i>L'abstinence constitue le choix prudent pour une femme enceinte ou qui pourrait le devenir.</i>	B
Danemark	12g	Danish National Board of Health The Danish Committee for Health Education (37) 2010	<i>Les femmes enceintes ne devraient pas boire du tout d'alcool.</i>	C
États-Unis	14g	US Surgeon General (38) 2005	<i>Une femme enceinte ne devrait pas boire d'alcool.</i>	C
		US Department of Health and Human Services Department of Agriculture (39) 2010	<i>Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne devraient pas boire d'alcool.</i>	C

Tableau 2 : Recommandations sur la consommation d'alcool pendant la grossesse selon les pays

Pays	Un verre standard	Auteur	Recommandation	Niveau de preuve (34)
France	10g	Haute Autorité de Santé (40) 2009	<i>Il doit être conseillé d'éviter la prise d'alcool chez les femmes ayant un projet de grossesse et de supprimer toute prise d'alcool par la femme enceinte.</i>	B
		Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (41) 2011	<i>Toutes les femmes doivent recevoir un message clair, cohérent et identique de la part des professionnels de santé : recommandation « zéro alcool pendant toute la grossesse »</i>	C
		Société d'Alcoologie Française (42) 2002	Abstinence totale	B
		INPES (43) 2006	Abstinence totale	C
		CNGOF ¹ 2003	Abstinence totale	C
Pays-Bas	9,9g	Institut de la prévention de la maladie et de la promotion de la santé (44) 2005	<i>Le choix le plus sûr pour les femmes enceintes ou essayant de l'être est de ne pas boire d'alcool. Même un verre occasionnel d'alcool pendant la grossesse peut être préjudiciable.</i>	C
Royaume-Uni	8g	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (45) 2006	<i>L'approche la plus sûre étant d'éviter la consommation d'alcool pendant la grossesse, il n'existe pas de preuve d'effet nocif d'une faible consommation, définie comme moins d'un ou deux verres standards, une ou deux fois par semaine.</i>	B
		UK Department of Health (46) 2009	<i>Une femme enceinte ou essayant de le devenir devrait éviter de boire. Celles qui veulent poursuivre une consommation d'alcool devraient boire moins d'un à deux verres standards une à deux fois par semaine, et ne pas être ivre.</i>	B
		National Institute for Health and Clinical Excellence (47) 2003	<i>Même recommandation que ci-dessus, mais pas d'alcool durant les trois premiers mois si possible, car cela pourrait être associé à un risque accru de FCS.</i>	B

¹ 27èmes journées nationales. http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2003/conf/018/

L'Australie a révisé ses recommandations de 2001 dans lesquelles il était conseillé de consommer moins de 7 verres par semaine et moins de 2 verres par occasion, si la mère continuait à consommer de l'alcool durant la grossesse.

Alors que ces recommandations de 2001 étaient basées sur une revue non systématique, celles de 2009 recommandant l'abstinence, tout en précisant que le risque était faible pour de petites quantités de consommation maternelle d'alcool, ont le plus haut niveau de preuve.

Le Collège des obstétriciens et des gynécologues du Royaume-Uni a réalisé une revue non systématique en 2006 avec une bibliographie plus restreinte et se limitant aux effets de l'alcool sur la grossesse. Le département de la santé s'appuie sur cette revue et le NICE émet en plus un message de précaution préconisant l'abstinence pendant le premier trimestre.

En raison de l'absence de preuve quant à l'existence d'une dose minimale inoffensive, la majeure partie des autres pays, dont la France, adopte un principe de précaution et recommande l'abstinence.

À l'issue de cette revue internationale des recommandations publiées sur le sujet de la consommation d'alcool pendant la grossesse, nous retiendrons les points suivants :

- la politique nationale et les recommandations sont à la base de la prévention faite aux femmes sur les conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse ;
- la cohérence du message délivré est essentielle ;
- la différence entre les recommandations d'un pays à l'autre est susceptible de créer de la confusion et de réduire l'impact du message sur la population.

1.3- Objectifs de la présente étude

Un examen attentif des études portant sur les effets de l'exposition à une faible consommation d'alcool pendant la grossesse, sur le fœtus, est indispensable pour que les professionnels de la santé et le public en général puissent être précisément informés des risques éventuels associés.

Les femmes veulent prendre leurs responsabilités pour leur propre santé et faire des choix basés sur des conseils avisés (48).

Des informations factuelles concernant la réelle ampleur du risque pour le fœtus permettraient de conseiller de façon plus précise et de sensibiliser les femmes, en évitant de susciter chez elles un sentiment potentiellement dangereux de culpabilité et de stress.

Nous avons effectué cette revue critique de la littérature dans le but de contribuer à la clarification de l'état actuel de nos connaissances sur l'association entre une consommation faible d'alcool maternelle et des effets néfastes éventuels sur le fœtus.

2- MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une revue de la littérature selon une approche narrative car les études différaient trop en méthodes et en sources de données pour permettre une méta-analyse.

2.1- Recherche bibliographique

Les bases de données ont été explorées de Septembre 2012 à Juillet 2013 :

- Medline
- The Cochrane library
- BDSP (Banque de Données en Santé Publique)
- EM consulte
- CISMEF
- Highwire
- Science direct
- Isidore
- Persée
- Cairn.info
- Refdoc

L'algorithme de recherche initial a été développé pour PubMed à partir de mots-clés MeSH. Deux types de termes de recherche ont été utilisés et associés entre eux grâce à des opérateurs booléens : « moderate OR low OR occasional OR light » et « consumption OR drinking OR alcohol drinking » ont été associés à « pregnancy AND alcohol » et recherchés dans tous les champs.

Des filtres («limits») ont été imposés :

- la langue de rédaction de l'article était restreinte à l'anglais ou au français ;
- les études devaient être soit des essais cliniques («clinical trial»), soit des revues de la littérature («review»), soit des revues systématiques de la littérature (« systematic reviews »), soit des méta-analyses («méta-analysis») ;
- les études portaient sur les humains (« humans »).

L'équation finale était :

```
((("alcohol-related disorders"[MH] OR (("alcohol-related disorder"[TIAB] OR "alcohol-related disorders"[TIAB] OR "alcohol-related disorder"[TIAB] OR "alcohol-induced organic mental disorder"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) OR ("alcohol drinking"[MH] OR ("alcohol consumption"[TIAB] OR "drinking"[TIAB] OR "alcohol dependence"[TIAB] OR "alcohol drinking"[TIAB] OR "alcohol withdrawal"[TIAB] OR "ethanol intake"[TIAB] OR "alcoholism"[TIAB] OR "alcohol"[TIAB] OR "substance abuse"[TIAB] OR "alcohol consumption"[TIAB] OR "alcohol use"[TIAB] OR "alcohol intake"[TIAB] OR "alcohol consumption"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) AND ("pregnancy"[MH] OR ("pregnancies"[TIAB] OR "hydramnios"[TIAB] OR "unintended pregnancies"[TIAB] OR "pregnancy test positive"[TIAB] OR "pregnancy test positive"[TIAB] OR "polyhydramnios"[TIAB] OR "unplanned pregnancies"[TIAB] OR "pregnancies"[TIAB] OR "pregnancy"[TIAB] OR "pregnancy unintended"[TIAB] OR "pregnancy"[TIAB] OR "pregnancy unexpected"[TIAB] OR "gestation"[TIAB] OR "unplanned pregnancy"[TIAB] OR "gestation"[TIAB] OR "pregnancies"[TIAB] OR "pregnancy"[TIAB] OR "pregnant"[TIAB] OR "pregnancy test positive"[TIAB] OR "unintended pregnancy"[TIAB] OR "gestation"[TIAB] OR "accidental pregnancy"[TIAB] OR "positive pregnancy test"[TIAB] OR "female pregnancy"[TIAB] OR "unexpected pregnancy"[TIAB] OR "pregnancy with iud"[TIAB] OR "aspiration of gastric contents"[TIAB] OR "unplanned pregnancy"[TIAB] OR "unintended pregnancy"[TIAB] OR "pregnancy confirmed"[TIAB] OR "gestation"[TIAB] OR "respiratory aspiration of gastric contents"[TIAB]) NOT (MEDLINE[SB] OR oldmedline[sb]))) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (((("drinking"[MeSH Terms] OR "drinking"[All Fields] OR "alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields]) OR ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "consumption"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND (low[All Fields] OR moderate[All Fields] OR ("light"[MeSH Terms] OR "light"[All Fields]) OR occasional[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]
```

Selon cet ensemble de critères, le nombre total d'études obtenu était de 114 études.

Cet algorithme a ensuite été adapté au langage spécifique de chacune des bases de données (Annexe 8).

2.2- Extraction des données

Les titres et résumés ont été lus afin de déterminer les études correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion en fonction de critères prédéfinis. Chaque article inclus a été ensuite obtenu et lu dans son intégralité pour se prononcer sur l'inclusion. La qualité des données a été examinée à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa d'évaluation de la qualité (NOS) (Annexe 9).

La bibliographie des études incluses était examinée afin d'inclure d'autres références pertinentes.

2.3- Critères d'inclusion et d'exclusion des études

La sélection des études retenues a répondu à un ensemble de critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion

- *Type d'étude*
 - Études cas témoins et études de cohortes prospectives publiées dans une revue scientifique, revue par des pairs
- *Type de participants*
 - Femmes enceintes, quelle que soit leur nationalité
 - Présence d'un groupe de femmes consommant des quantités faibles à modérées d'alcool
 - Présence d'un groupe de femmes ne consommant pas d'alcool
- *Critère de jugement*
 - Données relatives à la répercussion sur le fœtus

Critères d'exclusion

- Études dans lesquelles la consommation d'alcool faible à modérée ne pouvait pas être identifiée et séparée des autres modes de consommation d'alcool
- Les rapports de cas, les éditoriaux et les articles critiques

2.4- Utilisation des méta-analyses et revues systématiques

Lorsque des méta-analyses ayant une méthodologie rigoureuse (utilisation de la grille d'analyse PRISMA) et pertinentes, avaient été publiées, la plus récente avait été analysée afin d'en extraire les résultats. Ainsi, les essais cliniques précédant cette méta-analyse n'ont pas été examinés, considérant qu'ils avaient été pris en considération dans les résultats de la méta-analyse.

Lorsqu'aucune méta-analyse, dans un domaine particulier, n'avait été publiée, mais qu'une revue méthodique avait été réalisée, la plus récente était analysée afin d'en extraire les résultats. De la même façon, les essais cliniques précédant cette revue n'ont pas été analysés.

3- RÉSULTATS

Parmi les plus de 1000 articles publiés jusqu'en juillet 2013 sur le sujet de l'alcool et son effet sur le fœtus, 34 ont été identifiés comme pertinents pour la revue.

Parmi ces publications, 3 méta-analyses, 1 revue systématique et 7 articles correspondaient aux critères d'inclusion. Les 7 articles étaient des études de cohorte prospectives décrites dans l'Annexe 10.

Collectivement, elles comprenaient 1 327 990 femmes enceintes.

L'effet étudié sur le fœtus comprend donc :

- la mort fœtale ;
- les troubles de la croissance ;
- la prématurité ;
- les malformations fœtales.

Auteur	Année	N°	Nature	Titre
Pfänder	2013	(49)	EP	Preterm birth and SGA in relation to alcohol consumption during pregnancy: stronger associations among vulnerable women? Results from two large western-european studies
Andersen	2012	(50)	EP	Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death
Chiodo	2012	(51)	EP	Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use
Feldman	2012	(52)	EP	Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies : a prospective study
Patra	2011	(53)	M	Dose response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm and small for gestational age – a systematic review and meta-analysis
Bakker	2010	(54)	EP	Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics indifferent periods of pregnancy : The Generation R Study
Aliyu	2010	(55)	EP	Maternal alcohol use and medically indicated vs spontaneous preterm birth outcomes : a population based study
Henderson	2007	(56)	R	Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome
Makarechian	1998	(57)	M	Association between moderate alcohol consumption during pregnancy and spontaneous abortion, stillbirth and premature birth : a meta-analysis
Polygenis	1998	(58)	M	Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations : a meta-analysis
Walpole	1990	(59)	EP	Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before or during pregnancy ?

EP : étude prospective ; M : méta-analyse ; R : revue systématique

Tableau 3 : Études incluses dans notre revue

3.1- Consommation faible à modérée et mort fœtale.

La mort fœtale comprend deux catégories :

- l'avortement spontané ou fausse couche spontanée (FCS) définie comme la mort fœtale d'une grossesse intra-utérine avant 22 SA ;
- la mortinatalité définie comme l'absence de signe de vie à la naissance et à un âge gestationnel de 22 SA complètes.

- Méta-analyse de Makarechian (1998)

Une méta-analyse réalisée en 1998 par Makarechian et coll. (57) examinait l'effet d'une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse sur le risque d'avortement spontané, de mortinatalité et de naissance prématurée.

La consommation modérée d'alcool était définie comme allant de plus de 2 verres² par semaine jusqu'à 2 verres par jour.

Elle regroupait 8 études (18,60–66) pour un total de 19 728 femmes enceintes incluses en ce qui concernait la mort fœtale.

Conclusion

Une consommation modérée d'alcool était associée à :

- un risque accru d'avortement spontané : RR = 1,35 (IC 95% 1,09-1,67) ;
- une diminution du risque de mortinatalité : RR = 0,65 (IC 95% 0,79-1,15).

- Étude d'Henderson (2007)

Une revue systématique réalisée en 2007 par Henderson et coll. (56) examinait l'effet d'une exposition prénatale à l'alcool faible à modérée sur la grossesse.

Elle regroupait 46 articles dont 8 études sur les FCS (19,21,61,67–71) et 5 études sur les morts-nés (18,19,63,71,72).

Une consommation modérée d'alcool était définie comme inférieure à 84g d'alcool absolu³ par semaine.

Conclusion

Parmi les 8 études sur la FCS, 5 ont constaté que les femmes consommant moins de 84g d'alcool par semaine avaient une augmentation significative du risque de FCS. Cependant, 2 études avaient d'importantes limites méthodologiques, une étude n'avait de résultat significatif que parmi les gros fumeurs et 2 études avaient des résultats à la limite de la signification statistique. Le risque relatif allait de 2,00 à 3,79.

Parmi les 5 études sur les morts-nés, 3 étaient des études de cohorte et 2 des études cas-témoins. Trois études ayant d'importantes limites méthodologiques (18,63,71) ont signalé des taux plus élevés de morts-nés chez les femmes abstinentes, comme Makarechian et coll. (57) et correspondaient aux articles de sa bibliographie.

La seule étude sans biais de rappel, avec ajustement des facteurs de confusion et un questionnaire validé pour évaluer la consommation d'alcool, n'a pas constaté d'effet significatif (72).

- Études d'Andersen et Chiodo (2012)

Deux études réalisées après la méta-analyse et la revue systématique et correspondant aux critères d'inclusion ont été réalisées (50,51). Les deux étaient des études de cohorte réalisées en 2012.

² 1 verre correspond à 10g d'alcool pur.

³ 10g d'alcool absolu correspondent à 1 unité d'alcool, soit 10cl de vin à 12°, 6cl de Porto à 20°, 25cl de bière 5°, 2,5cl de Pastis à 45° ou de rhum à 50°, 3cl de Cognac ou Calvados ou Whisky ou Vodka à 40°.

La quantité de 84g d'alcool par semaine correspond donc à près de 8,5 unités alcool par semaine.

- L'étude de Chiodo (51) examinait le risque d'avortement spontané en fonction des différents modèles de consommation d'alcool de la mère dans une population Afro-Américaine de 302 femmes enceintes. La consommation d'alcool était évaluée par questionnaire à chaque visite prénatale.

La consommation était convertie en onces⁴ d'alcool absolu par jour. L'information sur la FCS était récupérée sur dossier médical. 23 FCS ont été relevées.

Dans cette étude, aucune femme abstinente n'a eu de FCS ; 7,4% des femmes consommant jusqu'à 1 jour par semaine, 10,7% des femmes consommant jusqu'à 2 jours par semaine, 15% des femmes consommant jusqu'à 3 jours par semaine et 40% des femmes consommant plus de 3 jours par semaine ont fait une FCS.

Conclusion

Le risque d'avoir une FCS augmentait de 2,59 fois pour chaque jour de consommation supplémentaire.

Curieusement, après ajustement des facteurs de confusion, il n'y avait pas de relation significative entre le risque de FCS et les consommations lourdes ou excessives (binge).

D'importantes faiblesses méthodologiques, comme la faible puissance ou les biais de sélection et d'échantillonnage, pourraient expliquer une certaine incohérence des résultats.

- L'étude d'Andersen (50) examinait le risque de FCS et de mortinatalité devant une faible consommation d'alcool, dans une population danoise de 91 843 femmes enceintes.

La consommation d'alcool était obtenue par interview téléphonique pendant la grossesse.

Les résultats ont été récupérés à partir du registre d'état civil, du registre national des hôpitaux et des mères participantes. 3595 morts fœtales ont été relevées.

Conclusion

Dans cette étude à forte puissance et bien menée, le risque de mort fœtale après ajustement des facteurs de confusion, augmentait à partir de 2 verres (24g d'alcool absolu) par semaine.

Pour les FCS, une relation dose-réponse était visible avant 16 SA.

3.2- Consommation faible à modérée et troubles de la croissance

Parmi les troubles de la croissance, on distingue :

- le retard de croissance intra-utérin (RCIU) ;
- l'hypotrophie néonatale ;
- le petit poids de naissance.

Le RCIU se traduit in utero par une taille insuffisante du fœtus pour l'âge gestationnel.

À la naissance, l'enfant a une hypotrophie néonatale, avec un poids insuffisant selon des courbes de référence pour l'âge gestationnel. Certaines études ont utilisé le 5e ou le 10e percentile du poids de naissance, certaines ont pris en compte le sexe et la parité comme facteur de confusion.

- Étude d'Henderson (2007)

Henderson (56) a étudié l'impact d'une consommation faible à modérée sur le RCIU et l'hypotrophie néonatale dans une revue systématique de la littérature publiée en 2007.

Sur les 7 études incluses pour ce résultat (15,73–78), une seule trouvait une association positive significative entre consommation faible d'alcool et RCIU. Cependant, l'ajustement par rapport aux facteurs de confusion n'a pas été réalisé dans cette étude.

Dix-neuf études de cohorte portaient sur l'association entre la consommation d'alcool et le risque de

⁴ 10g d'alcool équivalent à 0,35 once

petit poids de naissance. Le tabac et l'ethnie sont fortement associés au poids de naissance. Six études n'ajustaient pas par rapport au tabac et seulement 3 études ajustaient pour l'ethnie.

Conclusion

La consommation d'une faible quantité d'alcool n'a pas été associée de manière significative à une diminution du poids de naissance.

- Méta-analyse de Patra (2011)

Une méta-analyse réalisée en 2011 par Patra et coll. (53) examine l'effet de la consommation d'alcool sur l'hypotrophie néonatale et le risque de petit poids de naissance.

Elle regroupe 20 études à ce sujet, dont 16 études de cohortes (15,16,18,65,75,77,79–88) et 4 études cas-témoins (14,17,73,89), avec une population au total de 414 249 femmes enceintes.

Cette méta-analyse est plus récente que la revue d'Henderson et a pu être réalisée malgré l'hétérogénéité des études en utilisant des modèles à effets aléatoires pour les estimations dans la mise en commun des analyses.

Conclusion

Une relation dose-réponse a été mise en évidence à partir d'un seuil entre la consommation d'alcool et le risque de petit poids de naissance/hypotrophie néonatale.

Il n'existait pas d'effet de la consommation d'alcool sur le poids de naissance jusqu'à une consommation de 10g d'alcool absolu par jour, puis une association linéaire existait au-dessus de 12g par jour.

- Étude de Walpole (1990)

Une étude de cohorte réalisée en 1990 (59) entrainait dans les critères d'inclusion et examinait l'association entre la consommation faible d'alcool par la mère et l'état clinique du nouveau-né. Six cent cinq femmes enceintes australiennes suivies entre 1982 et 1984 y participaient. L'examen du nouveau-né était réalisé par un pédiatre ne connaissant pas la consommation d'alcool de la mère.

Conclusion

Après ajustement des facteurs de confusion, aucune association n'était significative entre consommation d'alcool modérée, définie comme inférieure à 30g d'alcool absolu par jour, et diminution du poids de naissance du nouveau-né.

- Études de Pfänder (2013), Feldman (2012) et Bakker (2010)

Après la méta-analyse et la revue systématique, 3 études de cohorte correspondant aux critères d'inclusion ont été réalisées. Les 2 études les plus récentes (49,52), examinaient le risque de petit poids de naissance par rapport à la consommation d'alcool (<10ème percentile) et la 3ème (54) examinait la croissance fœtale à chaque trimestre.

Les 3 études ont fait un ajustement par rapport au tabac et à la parité, mais seulement 2 études (49,54) ont ajusté par rapport à l'éducation, l'ethnie, les mesures maternelles (poids et taille) et le stress maternel.

Conclusion

Aucune association significative n'a été trouvée entre une consommation inférieure à 40g d'alcool absolu par semaine et un risque de défaut de croissance. Cependant, aucun seuil de consommation d'alcool en dessous duquel le fœtus serait en sécurité n'a pu être déterminé.

3.3- Consommation faible à modérée et prématurité

Est définie comme prématurée, toute naissance qui survient avant 37 semaines d'aménorrhée, soit 35 semaines de grossesse.

- Étude d'Henderson (2007)

La revue systématique d'Henderson a inclus 16 études (13,19,66,73,75–77,85,90–97) ayant une bonne puissance pour la majorité d'entre elles, mais de grosses différences méthodologiques.

Conclusion

Une absence d'effet ou une diminution du risque de prématurité a été observée jusqu'à 72g d'alcool absolu par semaine.

- Méta-analyse de Patra (2011)

La méta-analyse de Patra et coll (53) a inclus 14 études examinant l'effet de la consommation d'alcool sur la prématurité, dont 12 études de cohorte (13,18,65,75,79–81,83,85,86,94,98) et 2 études cas-témoins (14,66), regroupant 280 443 femmes enceintes parmi lesquelles 12 888 ayant eu un accouchement prématuré.

Conclusion

Il n'a pas été démontré d'effet de la consommation d'alcool par rapport à l'abstention, sur la prématurité, jusqu'à 18g d'alcool absolu consommés par jour.

Cependant, à une moyenne de 36g par jour, le risque d'avoir un accouchement prématuré était 23% plus important que dans le groupe des mères abstinentes, le Risque Relatif était de 1,23 (95%CI 1,05-1,44).

- Études de Pfinder (2013) et Aliyu (2010)

Deux études supplémentaires (49,55) examinant l'association entre l'exposition prénatale à l'alcool et la prématurité entraient dans les critères d'inclusion.

Les deux étaient des études de cohorte, avaient la même définition de prématurité (<37SA) et se basaient sur la date des dernières règles pour dater la grossesse.

Les deux études ajustaient en fonction des facteurs de confusion tels que l'âge maternel, l'ethnie et l'éducation mais une seule prenait en compte le tabac et le stress (49).

Leurs résultats sont discordants.

- Aliyu et coll. en 2010 (55) ont examiné l'effet de l'exposition prénatale à l'alcool sur la prématurité spontanée et la prématurité induite à la suite d'une décision médicale, sur une population de 1 221 677 femmes enceintes dont 98,7% sont abstinentes.

Conclusion

Dans cette population, la prévalence des complications obstétricales était de 10,4% dont 1,1% de femmes consommant de l'alcool et 98,9% de femmes abstinentes.

Il est intéressant de noter que les complications telles que le placenta prævia et le décollement placentaire étaient plus fréquentes chez les femmes consommant de l'alcool. La pré-éclampsie, le diabète-insulino-dépendant et l'hypertension artérielle étaient plus fréquents chez les abstinentes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'anémie et l'éclampsie.

L'Odds Ratio Ajusté pour tous les types de prématurité était de 1,32 (95% IC 1,26-1,38).

L'augmentation du risque était moins préminente pour les consommations faibles (1 à 2 verres par semaine ou 14g à 28g d'alcool absolu par semaine) : ORA est de 1,14 (95%IC 1,08-1,20).

Le risque de prématurité induite à la suite d'une décision médicale était plus élevé au-dessus de 5 verres par semaine. L'association n'était pas significative en dessous.

- Pfinder et coll. en 2013 (49) ont évalué l'association entre exposition prénatale à l'alcool faible à

modérée et la prématurité sur 5218 femmes enceintes de la cohorte ABCD (Amsterdam Born Children and their Development).

Conclusion

Le risque de prématurité était plus élevé chez les abstinentes que chez les femmes consommant des quantités d'alcool faibles à modérées⁵: OR 0,77 (95%0,58-1,04).

3.4- Consommation faible à modérée et malformations fœtales

- Méta-analyse de Polygenis (1998)

Une méta-analyse réalisée en 1998 par Polygenis (58) examine l'association entre une consommation modérée d'alcool par la mère pendant le 1er trimestre et le risque de malformation fœtale.

Une consommation modérée d'alcool était définie comme allant de 2 verres par semaine à 2 verres par jour, soit allant de 28g d'alcool absolu par semaine à 196g.

La malformation était considérée comme présente si le nouveau-né avait une des conditions définies par Heinonen, Slone et Shapiro (99), s'il présentait un défaut structurel et fonctionnel à la naissance ayant un impact majeur sur la vie de l'enfant.

Ces données étaient récupérées soit par dossier médical soit par examen clinique réalisé par un médecin. Une condition pour inclure les études était qu'elles soient récupérées de la même façon pour les mères abstinentes et les mères consommatrices d'alcool en quantité modérée.

Sept études (71,82,100–104) ont été incluses : 130 810 grossesses ont été évaluées dont 24 007 dans le groupe consommatrices d'alcool en quantité modérée et 106 803 dans le groupe témoin abstinentes.

L'odds ratio pour la malformation fœtale était de 1,01 95%(0,94-1,08).

Le chi-carré pour l'homogénéité était de 8,26 (p=0,220), confirmant la possibilité de combiner les études pour l'analyse.

Conclusion

La consommation modérée d'alcool pendant le 1er trimestre de la grossesse n'était pas associée à un risque accru de malformation.

- Étude d'Henderson (2007)

La revue d'Henderson regroupait 6 études (18,71,82,101,105,106) dont 5 évaluaient la consommation d'alcool durant la grossesse.

Conclusion

Une seule étude (71) montrait une association significative entre consommation modérée d'alcool et malformation, mais elle n'incluait que les femmes blanches, aucun ajustement de facteur de confusion n'était fait, et c'était la seule étude dans laquelle les malformations n'étaient pas définies.

- Étude de Feldman (2012)

Une étude Américaine de 2012 (52), examinant l'effet de l'exposition prénatale à l'alcool sur les malformations a été réalisée sur une cohorte de 992 femmes de Californie de 1978 à 2005.

Les malformations étudiées étaient la microcéphalie, le philtrum lisse, le vermillon fin et les petites fentes palpébrales.

Ces informations étaient récupérées par un spécialiste en dysmorphologie, complétées par les mères et le dossier médical.

La consommation d'alcool était évaluée par entretien téléphonique à chaque trimestre.

⁵ Une consommation faible à modérée dans cette étude est une consommation non quotidienne.

Conclusion

Une association linéaire entre le nombre de boissons consommées en moyenne par jour dans le premier trimestre et le risque de philtrum lisse, de microcéphalie, et de vermillon mince était observée, sans pouvoir établir de seuil. Seule la malformation des fentes palpébrales n'était pas associée au nombre moyen de boissons consommées par jour.

3.5- Représentation schématique des résultats des études.

Auteur	Année	N°	Mort fœtale	Troubles de croissance	Prématurité	Malformations
Pfinder	2013	(49)		Pas d'augmentation du risque	Risque plus élevé chez les abstinentes*	
Andersen	2012	(50)	Augmentation du risque au-delà de 24g par semaine			
Chiodo	2012	(51)	Augmentation du risque sans seuil*			
Feldman	2012	(52)		Augmentation du risque à partir de 14g par jour		Augmentation du risque à partir de 14g par jour
Patra	2011	(53)		Seuil de l'effet néfaste à 10g/j Association linéaire au-delà de 12g/j	Pas d'augmentation du risque jusqu'à 18g/j	
Bakker	2010	(54)		Pas d'augmentation du risque en dessous de 39,6g par semaine		
Aliyu	2010	(55)			Pas d'augmentation du risque en dessous de 28g par semaine	
Henderson	2007	(56)	Ne peut pas conclure sur le risque de FCS* réduction du risque de mort-nés*	Pas d'augmentation du risque jusqu'à 84g par semaine*	Pas d'augmentation du risque jusqu'à 84g par semaine*	Pas d'augmentation du risque jusqu'à 84g par semaine*
Makarechian	1998	(57)	Augmentation du risque de FCS à partir de 20g par semaine** réduction du risque de morts-nés*		Pas d'augmentation du risque jusqu'à 140g par semaine	
Polygenis	1998	(58)				Pas d'augmentation du risque jusqu'à 196g par semaine
Walpole	1990	(59)		Pas d'augmentation du risque jusqu'à 30g/j.		

* biais méthodologiques importants

** les femmes abstinentes, dans cette étude, consommaient jusqu'à 20g par semaine

Tableau 4 : résultats des études en fonction de la quantité d'alcool consommé exprimée en grammes d'alcool pur⁶.

⁶ La conversion du verre standard en gramme d'alcool pur a été réalisée à partir des données de l'étude lorsque l'équivalence était spécifiée, et à partir des normes du pays dans lequel était réalisée l'étude dans le cas contraire.

4- DISCUSSION

Les quantités faibles à modérées d'alcool consommées pendant la grossesse ont-elles un effet néfaste sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous nous sommes appuyés sur une revue des études disponibles à ce jour.

Nous tenterons de présenter une synthèse des résultats de cette revue, d'en souligner les limites et d'évoquer quelques perspectives futures pour essayer de répondre à la question de l'existence d'un seuil sécuritaire de consommation d'alcool pendant la grossesse.

4.1- Ce que démontre cette revue

Les résultats de la revue que nous avons réalisée, permettent de formuler une conclusion en 3 points.

1. Cette revue ne met pas en évidence d'association significative entre une consommation de moins de 20 grammes d'alcool absolu soit 2 verres standards par semaine et des effets néfastes sur le fœtus.
2. Elle ne permet pas néanmoins d'affirmer qu'il soit sans danger de boire ces quantités, même modérées, lors de la grossesse.
3. Cette revue, qui s'intéresse au fœtus et à son développement, n'apporte pas de preuve de l'absence d'effet néfaste à plus long terme sur l'enfant, sur son développement et son comportement futurs (107).

4.2- Limites méthodologiques

La portée des études dont nous disposons actuellement est limitée, d'une part en raison de biais méthodologiques importants et d'autre part en raison d'une grande hétérogénéité.

4.2.1- D'importants biais méthodologiques

Biais de publication

Sur les 4655 titres relevés dans les différentes bases de données consultées pour notre recherche, nous n'avons retenu que 11 publications qui correspondaient aux critères d'inclusion. Moins de la moitié des articles récupérés visaient spécifiquement les niveaux de consommation faible à modérée.

Un biais de publication peut exister, si l'on considère que les articles ne montrant pas d'effet néfaste (voire montrant un effet positif) de l'alcool sur le fœtus pourraient être moins publiés en raison d'une opposition à un principe de précaution.

Biais de rappel

Un biais de rappel est majoré par le caractère rétrospectif de l'évaluation de la consommation d'alcool dans plusieurs études incluses dans les méta-analyses (53,57,58) et la revue systématique (56).

Nous avons réduit ce biais en n'incluant que les études dont l'évaluation de la consommation d'alcool par les femmes enceintes était prospective.

Biais de confusion

Dans l'ensemble de ces études, les facteurs de confusion potentiels sont multiples et peuvent avoir un très fort impact sur les résultats.

Ces facteurs de confusion sont plus ou moins pris en compte par les différents auteurs et leur ajustement est variable d'une étude à l'autre.

Les plus importants sont :

- le tabagisme ;
- le stress maternel ;
- l'âge maternel ;
- la comorbidité éventuelle ;
- le niveau socio-économique ;
- le niveau d'éducation ;
- la parité ;
- le poids et la taille de la mère ;
- la prise d'autres substances.

Une confusion résiduelle peut être un problème dans de nombreuses études en raison de l'inexactitude de la mesure de ces facteurs et de l'absence de prise en compte d'autres facteurs importants.

Biais de mesure

- Absence de marqueur spécifique de faible consommation d'alcool pendant la grossesse

Les esters éthyliques d'acides gras du méconium peuvent être utilisés pour détecter les bébés exposés à de lourdes consommations d'alcool (108), mais pour les consommations plus faibles, il n'existe pas encore de biomarqueur véritablement fiable.

Une étude récente (109) réalisée sur 39 femmes dont 13 femmes enceintes consommant 2,5 à 20 verres par semaine et 26 abstinentes, a examiné la présence de phosphatidyl ethanol (PEth) dans leur sang. Le PEth a été détecté 4 à 6 semaines après la dernière ingestion d'alcool en faible quantité et non détecté chez les abstinentes. Des études à plus forte puissance devraient être réalisées pour confirmer la fiabilité de ce biomarqueur.

- Sous-déclaration du niveau réel de la consommation d'alcool

Il existe probablement une sous-déclaration de la consommation d'alcool par la femme enceinte, puisque dans la majorité des études elle est recueillie par auto-questionnaire (51) ou interview téléphonique (52).

Compte tenu de la prise de conscience des dangers de l'alcool pendant la grossesse et de la stigmatisation sociale qui en résulte, nombre de femmes peuvent minimiser de manière significative leur consommation (110), voire même la nier. Ce faisant, elles rejoignent le groupe des femmes abstinentes, ce qui conduit à des faux négatifs dans les résultats.

De plus, un verre rempli par un non professionnel contient généralement plus d'alcool qu'un verre standard. Ainsi, alors que l'on considère qu'un verre à vin standard contient 100 ml, le même verre à vin est généralement rempli de 130 ml de boisson et reporté dans les questionnaires comme une unité de consommation (111).

Ces erreurs de classement pourraient être évitées en utilisant des mesures plus objectives des niveaux de consommation d'alcool et en s'assurant qu'il existe un schéma clair et simplifié des équivalences entre types de boissons sur le questionnaire remis aux femmes interrogées.

- Une composante génétique importante et méconnue

Les effets de la consommation d'alcool sont dépendants de l'absorption et du métabolisme de la mère et du fœtus. Cela peut être en partie déterminé génétiquement.

Une discordance dans le développement du syndrome d'alcoolisation fœtale a été constatée chez les jumeaux dizygotes, alors qu'il était identique chez les jumeaux monozygotes (112).

Des études sont menées pour évaluer l'effet protecteur du génotype ADH (alcohol deshydrogenase) appartenant au génome de la mère ou du fœtus sur le fœtus exposé à l'alcool (113–115). Les mécanismes de la tératogénicité de l'alcool ne sont pas tous connus et il existe de nombreux facteurs intriqués. Les modèles animaux d'exposition prénatale permettent de comprendre de mieux en mieux les processus impliqués (116).

Des études à plus forte puissance devraient être réalisées pour connaître l'impact de la composante génétique sur l'effet de l'exposition prénatale à l'alcool.

4.2.2- Une importante hétérogénéité de contenu des études

Hétérogénéité des mesures effectuées et de la présentation des résultats

Dans certaines études, l'âge gestationnel est évalué par rapport à la date des dernières règles (51,52) alors que dans d'autres, il est déterminé par échographie (54).

Certaines mesures sont relevées à partir des dossiers médicaux ou autres fichiers de données (50,51), alors que d'autres sont réalisées spécifiquement par un médecin spécialiste (54,59).

Les résultats sont présentés en fonction de la consommation d'alcool de la mère selon des niveaux de consommation différents d'une étude à l'autre. Les femmes enceintes étaient réunies dans des sous groupes plus ou moins nombreux en fonction de leur consommation d'alcool exprimée en verres par semaine dans certaines études (50,55), ou en verres par jour (59), ou en onces d'alcool absolu par jour (51).

Variabilité de la définition des unités d'alcool consommées

La définition de la quantité d'alcool par verre consommé est également variable d'une étude à l'autre.

La quantité d'alcool absorbée par unité de temps peut s'exprimer en nombre de verres standards, un verre standard contenant la même quantité d'alcool, indépendamment de sa taille et du type de boisson. Or, la quantité d'alcool d'un verre standard peut varier d'un pays à l'autre. Ainsi, en Europe, un verre standard contient environ 10g ou 12,7ml d'alcool pur alors qu'au Canada il en contient 13,6g, aux États-Unis 12g, au Royaume-Uni 8g et en Australie 10g.

C'est pourquoi une conversion en grammes d'alcool absolu a été réalisée pour chaque étude, en utilisant l'équivalence décrite dans l'étude lorsqu'elle était présente ou en utilisant les normes du pays dans lequel était faite l'étude lorsque l'équivalence n'était pas précisée.

Variabilité du repérage des quantités d'alcool consommées

La façon d'évaluer la consommation d'alcool pendant la grossesse diffère d'une étude à l'autre et s'appuie soit sur des formulaires à remplir, soit sur des interrogatoires.

L'évaluation est réalisée tantôt au cours de la grossesse et tantôt rétrospectivement. Elle se compose parfois d'une seule mesure prénatale (50,55) et parfois de mesures répétées (51,52,54) (à chaque visite prénatale ou trimestrielles).

Parmi les outils qui sont utilisés, le questionnaire AUDIT, largement utilisé pour détecter les problèmes d'alcool, n'a pas été validé chez la femme enceinte. D'autres questionnaires plus spécifiques, notamment le T-ACE et le TWEAK permettent de révéler une dépendance, mais aucun d'entre eux ne permet de quantifier la consommation des femmes enceintes.

Un questionnaire standardisé, précis et validé, devrait être adopté au niveau international dans les prochaines études, et soumis aux femmes à chaque visite prénatale pendant leur grossesse.

Variabilité de la notion de faible quantité d'alcool

La quantification de l'alcool consommé, qui diffère d'une étude à l'autre, pose problème pour l'extraction des données. Une méthodologie standardisée devrait être appliquée d'un pays à l'autre. Dans les 2 méta-analyses de 1998 incluses (57,58), la consommation modérée est définie comme allant de 2 verres par semaine à 2 verres par jour, alors que dans la revue systématique (56) elle est définie comme inférieure à 84g par semaine.

De plus, dans les 2 méta-analyses de 1998, le groupe des femmes abstinentes comprenait les femmes consommant de zéro à 2 verres par semaine, alors que dans les autres publications, le groupe des femmes abstinentes ne consommait pas d'alcool.

Absence de prise en compte du mode de consommation

La plupart des études ne prennent pas en compte les modes de consommation et font des moyennes des quantités de boissons alcoolisées consommées par semaine. Il s'agit là d'une autre limite potentielle des études.

Des études ont rapporté des effets néfastes des modes de consommation plus concentrés appelés « binge drinking » (117).

Il a été suggéré que ce mode de consommation aurait plus d'effet néfaste sur le développement du fœtus qu'une consommation de la même quantité sur plusieurs jours ou semaines (118,119).

Une revue de 2007 observe une association entre ce mode de consommation et des troubles du développement neuro-comportemental de l'enfant (120).

Ignorer le modèle de consommation et sa fréquence pourrait, dans certaines circonstances, masquer complètement l'association.

Une nouvelle méthode de classification qui reflète les habitudes de consommation de la vie réelle a été proposée par O'leary dans une étude récente (121).

Peu de prise en compte du stade de la grossesse

Les études examinant les fortes consommations d'alcool montrent que les effets sur le fœtus dépendent entre autres du stade de la grossesse. Lors du premier trimestre, on note la survenue prépondérante d'anomalies structurelles et anatomiques ainsi qu'un plus gros risque de FCS. Lors des deuxième et troisième trimestres, il existe plus fréquemment un RCIU et un risque de prématurité.

Mais peu d'études examinant les faibles consommations, en particulier celles incluses dans notre revue, observent les effets par rapport aux stades de la grossesse durant lesquels l'alcool est consommé.

Seulement une méta-analyse (58) et une étude (52) examinant les malformations fœtales par rapport aux consommations d'alcool de la mère, expriment leurs résultats en fonction du stade de la grossesse et portent donc leur attention sur la consommation au premier trimestre.

Une autre étude (54) examine la croissance fœtale et la consommation d'alcool à chaque trimestre. La prise en compte de ce facteur temporel devrait être davantage inscrite dans de futures études.

4.3- Peut-on définir un seuil sécuritaire ?

Cette revue n'a pas mis en évidence d'association significative entre une faible consommation d'alcool par une femme enceinte et des effets néfastes sur le fœtus. Elle n'apporte néanmoins pas la preuve de l'innocuité d'une faible consommation d'alcool.

Un effet bénéfique pour la mortinatalité et la prématurité ?

Un effet bénéfique des faibles quantités d'alcool sur la mortinatalité a été mis en évidence dans une méta-analyse (57) et une revue systématique (56) ayant 2 références bibliographiques en commun, mais le nombre d'études était trop limité pour pouvoir conclure.

De plus, une étude plus récente (50) et bien réalisée ne montrait pas d'association entre la mortinatalité et une consommation d'alcool inférieure à 2 verres par semaine.

Selon la plus récente des études (49), il existerait aussi un effet bénéfique d'une faible exposition prénatale à l'alcool sur la prématurité.

Seule une partie de l'étude a été prise en compte dans cette revue, car l'autre partie obtenait les informations sur la consommation d'alcool de façon rétrospective et n'entrait donc pas dans nos critères d'inclusion.

Pas de preuve de totale sécurité, mais une possibilité de dédramatiser

Une étude Française récente (6) examinant l'association entre la consommation d'alcool des femmes enceintes et le risque de prématurité et d'hypotrophie a été publiée dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. Cette étude n'entrait pas dans nos critères d'inclusion car l'évaluation de la consommation d'alcool était rétrospective. Toutefois, cette étude de forte puissance (portant sur 13 776 femmes) ne montrait pas d'association entre une faible consommation d'alcool et ces risques pour le fœtus (Annexe 11).

Cette revue, de par les limites méthodologiques évoquées, n'apporte pas la preuve de l'innocuité des faibles consommations d'alcool sur le fœtus.

Pour les professionnels de santé, elle peut permettre d'adapter le discours par rapport aux femmes qui consultent en cours de grossesse, de rassurer celles qui ont consommé de faibles quantités d'alcool, de façon irrégulière, avant de savoir qu'elles étaient enceintes ou celles qui ne connaissaient pas le risque de l'alcool sur la grossesse.

Une revue publiée dans *Prescrire* (122) conclut qu'une consommation irrégulière de moins de 4 verres standard par semaine et 2 verres standard en une occasion, devrait être conseillée aux femmes qui ne souhaitent pas être abstinentes⁷. Une abstinence entre 2 et 4 mois de grossesse devrait être néanmoins respectée devant la vulnérabilité du développement du cerveau du fœtus à ce stade de la grossesse.

D'autres effets nocifs non évalués

Cette revue portant sur les effets nocifs de l'exposition prénatale à l'alcool sur le fœtus, elle n'évalue pas un éventuel effet à plus long terme, sur l'enfant et l'adolescent.

Pour pouvoir définir un seuil sécuritaire, il faudrait prouver qu'une consommation d'alcool inférieure à 2 verres par semaine pendant la grossesse n'a aucun impact sur l'enfant et l'adolescent.

Un peu en marge de notre étude, précisons que les études à ce sujet sont contradictoires et exposées aux mêmes difficultés méthodologiques que celles que nous avons mentionnées.

⁷ Les critères d'inclusion des articles et les limites méthodologiques de cette revue ne sont pas précisés.

Certaines recherches suggèrent qu'une faible exposition à l'alcool pendant la grossesse est associée à un taux significativement plus élevé de troubles chez l'enfant, parmi lesquels :

- retard de langage (123) ;
- problème de santé mentale (124) ;
- comportement agressif (125) ;
- déficit de l'attention et de la mémoire de travail (126,127) ;
- difficultés d'apprentissage et de comportement chez l'adolescent (128).

Une revue systématique (107) observe qu'une consommation d'alcool, même en faible quantité durant la grossesse, augmente le risque de troubles cognitifs et socio-émotionnels dans l'enfance.

Inversement, d'autres chercheurs suggèrent qu'il n'existe pas d'association entre une consommation d'alcool faible de la mère et des troubles cognitifs, comportementaux ou attentionnels (129–131), allant jusqu'à évoquer un effet protecteur de cette faible exposition à l'alcool sur le comportement de l'enfant (129,130).

Une revue systématique examinant l'exposition prénatale à l'alcool et les fonctions motrices dans l'enfance ne met pas en évidence d'association entre une faible consommation et des troubles moteurs (132).

4.4- Que conseiller aux femmes enceintes ?

La préconisation zéro alcool

- Un avantage majeur : la sécurité

L'alcool a une toxicité démontrée sur les périodes embryonnaire et fœtale.

L'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique et donc évitable de handicap mental chez l'enfant.

Les effets d'une consommation faible à modérée étant insuffisamment documentés il n'est actuellement pas possible de définir une dose sécuritaire de consommation d'alcool qui serait sans conséquence sur le fœtus.

Les médecins généralistes, les médecins spécialistes et les sages femmes doivent être en mesure d'amorcer le dialogue avec leurs patientes sur ce sujet sans banaliser la consommation d'alcool, même modérée.

Le message recommandant de ne pas boire pendant la grossesse doit être remis uniformément par les professionnels de la santé.

- Des inconvénients à ne pas omettre : culpabilisation et angoisse

La possibilité qu'un message d'abstinence génère de la peur et de la culpabilité entraînant un préjudice a été exprimé par Walpole, un généticien et pédiatre qui a mené des recherches sur l'alcool et la grossesse, dans une lettre déposée au Conseil National Australien en 2002 (133).

La principale préoccupation concerne les femmes n'ayant pas planifié leur grossesse, qui ont consommé de l'alcool avant de savoir qu'elles étaient enceintes et qui peuvent par conséquent s'interroger à l'excès, voire envisager la nécessité d'interrompre la grossesse.

La remise en cause de la tolérance zéro

La désinformation provenant d'études mal conduites et visant à minimiser le risque de faibles consommations d'alcool pendant la grossesse peut être extrêmement préjudiciable, car l'effet d'annonce de ces « découvertes scientifiques » reçoit souvent une large audience auprès du public.

De plus la fonction et les représentations sociales de l'alcool, du moins en France, font que sa

consommation peut revêtir une certaine « normalité ».

Ainsi, la tendance actuelle est de remettre en cause la politique de la tolérance zéro en diffusant dans les médias chaque résultat d'étude n'observant pas de conséquence d'une faible exposition prénatale à l'alcool, sans en exposer les limites (134–136).

De plus, une étude publiée en 2009 (3) a mis en évidence la mauvaise compréhension de la recommandation de l'abstinence par les femmes, dans la mesure où elle n'est pas perçue comme absolue. La plupart d'entre elles voient les professionnels de santé comme des sources d'informations contradictoires et se réfèrent donc préférentiellement à l'expérience de leur propre mère ou des modèles de leur entourage.

Une réponse individualisée

Un repérage précoce des femmes les plus exposées est nécessaire.

Pour cela, les médecins et sages-femmes doivent être en mesure d'aborder le sujet de l'alcool avant la grossesse, dès le début et au cours de celle-ci, sans banaliser sa consommation même si elle est faible ou modérée.

En cas d'incapacité de la femme enceinte à appliquer les conseils d'abstinence totale, il faut évaluer le niveau de dépendance de la femme par rapport à l'alcool et explorer la consommation éventuelle d'autres substances psycho-actives.

Les mesures à envisager en pareil cas pourraient être :

- envisager un accompagnement à type de soutien médico-psycho-social ;
- recourir à une approche de type motivationnelle ;
- proposer à terme une consultation pédiatrique anténatale, organiser un suivi précoce des enfants atteints et prévenir les déficiences secondaires de l'âge adulte.

Au total, nous pouvons retenir que l'information de chaque femme en âge de procréer sur les conséquences d'une exposition prénatale à l'alcool est primordiale.

Et concernant les femmes ayant consommé de faibles quantités d'alcool avant de connaître leur grossesse ou par la suite, par ignorance des conséquences, les données actuelles nous permettent de les rassurer sur le faible risque pour leur enfant. Il est nécessaire toutefois de les accompagner et de les informer pour réduire les risques pour la suite de la grossesse.

THESE SOUTENUE PAR : Camille Vassy

TITRE : UNE FAIBLE CONSOMMATION D'ALCOOL PENDANT LA GROSSESSE EST-ELLE NUISIBLE AU FOETUS ? UNE REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

5- CONCLUSION

Notre revue suggère qu'il n'y a pas d'effet démontré comme néfaste sur le fœtus, associé à une consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse inférieure à 2 verres par semaine. Cependant, l'innocuité n'est pas pour autant démontrée, notamment en raison d'importantes limites méthodologiques.

De nombreux biais sont relevés et une grande hétérogénéité de contenu des études rend l'extraction et la confrontation des données complexes, quand elles sont réalisables.

Dans l'état actuel des connaissances, le choix le plus sûr pour la femme enceinte est de ne pas consommer d'alcool tout au long de la grossesse.

Ce message doit être donné par tous les professionnels de santé aux femmes ayant un projet de grossesse et aux femmes en début de grossesse, avec une information des conséquences de la consommation d'alcool sur l'enfant.

Le discours du soignant peut être adapté à la femme enceinte pour la rassurer sur une éventuelle faible consommation antérieure à la consultation.

Dédramatiser la situation en apportant une information claire, en exposant le caractère limité du risque pour le fœtus, lié à une faible consommation d'alcool, permettrait d'éviter un sentiment potentiellement dangereux de culpabilité et de stress chez la mère.

L'accompagnement, par la suite, consistera à réduire le risque au maximum en expliquant les avantages d'un arrêt total de la consommation pour l'enfant à plus ou moins long terme, et en mettant en œuvre le soutien nécessaire pour y parvenir.

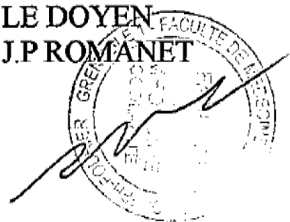
Poursuivre la sensibilisation des professionnels de santé et du public est primordial.

Quoi qu'il en soit, des études à forte puissance avec un protocole standardisé et une évaluation précise du modèle de consommation devraient être réalisées pour permettre de mesurer les conséquences d'une faible exposition prénatale à l'alcool, à court, à moyen et à long terme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/11/2013

LE DOYEN
J.P ROMANET



LA PRESIDENTE DE LA THESE
PROFESSEUR P. HOFFMANN

A handwritten signature in black ink, likely belonging to P. Hoffmann, is written over the text of the president of the thesis.

6- BIBLIOGRAPHIE

1. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru J, Menuet J. Les enfants des parents alcooliques : anomalies observées à propos de 127 cas. *Ouest Médical*. 1968;(21):476-482.
2. Jones K, Smith D, Ulleland C, Streissguth A. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*. 1973;301(7815):1267-71.
3. Toutain S. Ce que les femmes disent de l'abstinence d'alcool pendant la grossesse en France. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2009;(10-11):100-102.
4. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) G. Baromètre santé 2005: premiers résultats. Saint-Denis: Éd. INPES; 2006.
5. Blondel B, Norton J, Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale. Paris Inst Natl Santé Rech Médicale [Internet]. 2011 [cité 18 août 2013]; Disponible sur: <http://presse-inserm.fr/wp-content/uploads/2013/02/rapportnaissenp2010.pdf>
6. Saurel-Cubizolles M-J, Prunet C, Blondel B. Consommation d'alcool pendant la grossesse et santé périnatale en France en 2010. *Bull Épidémiologique Hebd*. 7 mai 2013;(16-17-18):180-185.
7. Walker MJ, Al-Sahab B, Islam F, Tamim H. The epidemiology of alcohol utilization during pregnancy: an analysis of the Canadian Maternity Experiences Survey (MES). *BMC Pregnancy Childbirth*. 12 juill 2011;11(1):52.
8. Ethen MK, Ramadhani TA, Scheuerle AE, Canfield MA, Wyszynski DF, Druschel CM, et al. Alcohol Consumption by Women Before and During Pregnancy. *Matern Child Health J*. 4 mars 2008;13(2):274-285.
9. Blondel B, De mazaubrun, Breart G. Enquête nationale périnatale 1995 : rapport de fin d'étude. Paris Inst Natl Santé Rech Médicale INSERM Unité Rech Epidémiologiques Sur Santé Femmes Enfants [Internet]. 1995 [cité 19 août 2013]; Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/191583/>
10. Blondel B, Norton J, De Mazaubrun C. Enquête nationale périnatale 1998. Paris Ministère Empl Solidar Inserm. 1999.
11. Inpes - Actualités 2012 - Grossesse et alcool [Internet]. [cité 15 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2012/028-grossesse-alcool.asp>
12. Larroque B, Kaminski M, Lelong N, Dehaene P. Expertise collective, Alcool, Effets sur la santé. Inserm; 2001.
13. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiol Camb Mass*. sept 2000;11(5):512-518.
14. Borges G, Lopez-Cervantes M, Medina-Mora ME, Tapia-Conyer R, Garrido F. Alcohol consumption, low birth weight, and preterm delivery in the National Addiction Survey (Mexico). *Int J Addict*. mars 1993;28(4):355-368.
15. Mills JL GB. Maternal alcohol consumption and birth weight: How much drinking during

pregnancy is safe? JAMA. 12 oct 1984;252(14):1875-1879.

16. Wright JT, Barrison IG, Lewis IG, Macrae KD, Waterson EJ, Toplis PJ, et al. Alcohol consumption, pregnancy, and low birthweight. *The Lancet*. 26 mars 1983;321(8326):663-665.
17. Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Sandretti F, Cipriani S, et al. Alcohol drinking and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr*. 22 févr 2006;60(9):1062-1066.
18. Marbury MC, Linn S, Monson R, Schoenbaum S, Stubblefield PG, Ryan KJ. The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. *Am J Public Health*. 1983;73(10):1165-8.
19. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate Alcohol Intake during Pregnancy and the Risk of Stillbirth and Death in the First Year of Life. *Am J Epidemiol*. 15 févr 2002;155(4):305-312.
20. Sokol R. Alcohol and spontaneous abortion. *The Lancet*. nov 1980;316(8203):1079.
21. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet*. 26 juill 1980;2(8187):173-176.
22. Streissguth AP, Sampson PD, Olson HC, Bookstein FL, Barr HM, Scott M, et al. Maternal drinking during pregnancy: Attention and short-term memory in 14-year-old offspring—a longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(1):202-18.
23. Famy C, Streissguth AP, Unis AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry*. avr 1998;155(4):552-554.
24. Astley SJ, Magnuson SI, Omnell LM, Clarren SK. Fetal alcohol syndrome: changes in craniofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque. *Teratology*. mars 1999;59(3):163-172.
25. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. avr 1998;22(2):339-344.
26. Guide Pratique, pour faire le point sur votre consommation d'alcool- INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) [Internet]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/861.pdf>
27. La consommation à risque - alcoolinfoservice - INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) [Internet]. [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://www.alcoolinfoservice.fr/La-consommation-a-risque.html>
28. Office québécois de la langue française. Le grand dictionnaire terminologique [Internet]. 2010 [cité 27 août 2013]. Disponible sur: http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=26505054
29. «Bitures express» : le cerveau des adolescents trinque [Internet]. 2010 [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2010/06/06/10250-bitures-express-cerveau-adolescents-trinque>

30. Académie Nationale de médecine. Évolution des conduites d'alcoolisation des jeunes : motifs d'inquiétude et propositions d'action [Internet]. 2007 [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=1087>
31. Le binge drinking ou alcoolisation massive [Internet]. Futura-Sci. [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/qr/d/corps-humain-binge-drinking-alcoolisation-massive-1730/>
32. Alcool - Mildt - Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie [Internet]. [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://drogues.gouv.fr/alcool/>
33. Moderate & Binge Drinking | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>
34. Validité interne Questions essentielles à vérifier par type d'étude [Internet]. centre cochrane français; Disponible sur: <http://tutoriel.fr.cochrane.org/sites/tutoriel.fr.cochrane.org/files/uploads/Validite%20interne%20par%20type%20d%27etude.pdf>
35. National Health and Medical Research Council (Australia). Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol. Canberra, A.C.T.: National Health and Medical Research Council; 2009.
36. Carson G, Cox LV, Crane J. Directive clinique de consensus sur la consommation d'alcool et la grossesse. Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada; 2010.
37. The Danish National Board of Health and The Danish Committee for Health Education. Healthy habits before, during and after pregnancy [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.sst.dk/publ/Publ2010/CFF/English/SundeVaner_en.pdf
38. US Surgeon General. Surgeon General's Advisory on Alcohol Use in Pregnancy [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://www.hhs.gov/surgeongeneral/pressreleases/sg02222005.html>
39. The US department of Health and Human Services and Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2010 [Internet]. Disponible sur: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2010.asp>
40. Haute Autorité de Santé. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_argumentaire.pdf
41. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Alcool et grossesse parlons en; guide à l'usage des professionnels [Internet]. 2011 [cité 16 nov 2012]. Disponible sur: http://www.sfmfp.net/download/Alcool_et_grossesse_parlons-en.pdf
42. Recommandations de la Société Française d'Alcoologie. Les conduites d'alcoolisation au cours de la grossesse [Internet]. 2002. Disponible sur: http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/SFA_grossesse.pdf?PHPSESSID=22baebabd60616db00f999fe34ca5724

43. INPES. zéro alcool pendant la grossesse [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/06/dp060911.pdf>
44. Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005.
45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Alcohol consumption and the outcomes of pregnancy. RCOG Statement No 5. 2006;
46. UK Department of Health. The pregnancy book [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.liverpoolwomens.nhs.uk/Library/our_services/maternity/Pregnancy_book.pdf
47. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute for Clinical Excellence (Great Britain). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2003.
48. Raymond N, Beer C, Glazebrook C, Sayal K. Pregnant women's attitudes towards alcohol consumption. *BMC Public Health*. 5 juin 2009;9(1):175.
49. Pfinder M, Kunst AE, Feldmann R, van Eijsden M, Vrijkotte TGM. Preterm birth and small for gestational age in relation to alcohol consumption during pregnancy: stronger associations among vulnerable women? Results from two large Western-European studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:49.
50. Andersen A-MN, Andersen PK, Olsen J, Grønbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol*. 4 janv 2012;41(2):405-413.
51. Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V, Hannigan JH. Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol*. mai 2012;46(3):261-267.
52. Sawada Feldman H, Lyons Jones K, Lindsay S, Slymen D, Klonoff-Cohen H, Kao K, et al. Prenatal Alcohol Exposure Patterns and Alcohol-Related Birth Defects and Growth Deficiencies: A Prospective Study. *Alcohol Clin Exp Res*. avr 2012;36(4):670-676.
53. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VWV, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. nov 2011;118(12):1411-1421.
54. Bakker R, Pluimgraaff LE, Steegers EAP, Raat H, Tiemeier H, Hofman A, et al. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study. *Int J Epidemiol*. juin 2010;39(3):777-789.
55. Aliyu MH, Lynch O, Belogolovkin V, Zoorob R, Salihu HM. Maternal alcohol use and medically indicated vs. spontaneous preterm birth outcomes: a population-based study. *Eur J Public Health*. 7 avr 2010;20(5):582-587.
56. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. mars 2007;114(3):243-252.

57. Makarechian N, Agro K, Devlin J, Trepanier E, Koren G, Einarson TR. association between moderate alcohol consumption during pregnancy and spontaneous abortion.pdf. *Can J Clin Pharmacol.* 1998;5(3):169-176.
58. Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, Sherman N, Kennedy D, Koren G, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol.* févr 1998;20(1):61-67.
59. Walpole I, Zubrick S, Pontré J. Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before or during pregnancy? *J Epidemiol Community Health.* déc 1990;44(4):297-301.
60. Kline J, Stein Z, Shrout P, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *The Lancet.* 26 juill 1980;316(8187):176-180.
61. Windham GC, Fenster L, Swan SH. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiol Camb Mass.* juill 1992;3(4):364-370.
62. Walpole I, Zubrick S, Pontré J. Confounding variables in studying the effects of maternal alcohol consumption before and during pregnancy. *J Epidemiol Community Health.* juin 1989;43(2):153-161.
63. Little RE, Weinberg CA. Risk Factors for Antepartum and Intrapartum Stillbirth. *Am J Epidemiol.* 6 janv 1993;137(11):1177-1189.
64. Parry GJ, Ogston SA. EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results--child development at age 18 months. *Int J Epidemiol.* 1992;21 Suppl 1:S72-78.
65. Verkerk PH, van Noord-Zaadstra BM, du V. Florey C, de Jonge GA, Verloove-Vanhorick SP. The effect of moderate maternal alcohol consumption on birth weight and gestational age in a low risk population. *Early Hum Dev.* mars 1993;32(2-3):121-129.
66. Berkowitz GS, Holford TR, Berkowitz RL. Effects of cigarette smoking, alcohol, coffee and tea consumption on preterm delivery. *Early Hum Dev.* 6 déc 1982;7(3):239-250.
67. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health.* 1992;82(1):85-7.
68. Long MG, Waterson EJ, Macrae KD, Murray-Lyon IM. Alcohol consumption and the risk of first trimester miscarriage. *J Obstet Gynaecol.* 1 mars 1994;14(2):69-70.
69. Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiol Camb Mass.* sept 1997;8(5):509-514.
70. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson A-M, Kolstad H, et al. Alcohol Consumption at the Time of Conception and Spontaneous Abortion. *Am J Epidemiol.* 10 janv 2004;160(7):661-667.
71. Davis PJ, Partridge JW, Storrs CN. Alcohol consumption in pregnancy. How much is safe? *Arch Dis Child.* déc 1982;57(12):940-943.

72. Faden VB, Graubard BI, Dufour M. The relationship of drinking and birth outcome in a US national sample of expectant mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(2):167-80.
73. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age. *Epidemiol Camb Mass.* nov 1995;6(6):591-597.
74. Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, et al. A Case-Control Study of Maternal Alcohol Consumption and Intrauterine Growth Retardation. *Ann Epidemiol.* oct 2001;11(7):497-503.
75. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health.* 1992;82(1):87-90.
76. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* oct 1997;7(7):498-508.
77. Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of Alcohol Use Before and During Pregnancy and the Risk of Small-for-Gestational-Age Birth. *Am J Epidemiol.* 10 janv 2003;158(7):654-662.
78. Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Differential Misclassification of Alcohol and Cigarette Consumption by Pregnancy Outcome. *Int J Epidemiol.* 12 janv 1994;23(6):1218-1225.
79. Lazzaroni F, Bonassi S, Magnani M, Calvi A, Repetto E, Serra F, et al. Moderate maternal drinking and outcome of pregnancy. *Eur J Epidemiol.* nov 1993;9(6):599-606.
80. Jaddoe VWV, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EAP, et al. Moderate Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Birth. The Generation R Study. *Ann Epidemiol.* oct 2007;17(10):834-840.
81. Little RE, Asker RL, Sampson PD, Renwick JH. Fetal growth and moderate drinking in early pregnancy. *Am J Epidemiol.* févr 1986;123(2):270-278.
82. Lumley J, Correy JF, Newman NM, Curran JT. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Fetal Outcome in Tasmania 1981–82. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1985;25(1):33-40.
83. O’Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, Bower C. The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* févr 2009;116(3):390-400.
84. Olsen J, Pereira A da C, Olsen SF. Does maternal tobacco smoking modify the effect of alcohol on fetal growth? *Am J Public Health.* janv 1991;81(1):69-73.
85. Passaro KT, Little RE, Savitz DA, Noss J. The effect of maternal drinking before conception and in early pregnancy on infant birthweight. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Epidemiol Camb Mass.* juill 1996;7(4):377-383.
86. Primatesta P, Corno GD, Bonazzi MC, Waters WE. Alcohol and pregnancy: an international comparison. *J Public Health.* 3 janv 1993;15(1):69-76.
87. Virji SK, Talbott EO. The relationship between occupational classification and low birth

- weight in a national sample of white married mothers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(5):351-356.
88. Virji SK. The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight. An epidemiologic study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70(4-5):303-308.
 89. Mariscal M, Palma S, Llorca J, Pérez-Iglesias R, Pardo-Crespo R, Delgado-Rodríguez M. Pattern of Alcohol Consumption During Pregnancy and Risk for Low Birth Weight. *Ann Epidemiol*. juin 2006;16(6):432-438.
 90. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiol Camb Mass*. mars 1995;6(2):115-120.
 91. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. print;57(10):1345-1349.
 92. Sulaiman ND, Florey CDV, Taylor DJ, Ogston SA. Alcohol consumption in Dundee primigravidas and its effects on outcome of pregnancy. *Br Med J Clin Res Ed*. 28 mai 1988;296(6635):1500-1503.
 93. Ogston SA, Parry GJ. EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results--strategy of analysis and analysis of pregnancy outcome. *Int J Epidemiol*. 1992;21 Suppl 1:S45-71.
 94. Albertsen K, Andersen A-MN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *Am J Epidemiol*. 15 janv 2004;159(2):155-161.
 95. Day NL, Richardson G, Robles N, Sambamoorthi U, Taylor P, Scher M, et al. Effect of Prenatal Alcohol Exposure on Growth and Morphology of Offspring at 8 Months of Age. *Pediatrics*. 5 janv 1990;85(5):748-752.
 96. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Jergen N. Smoking during pregnancy and preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1996;103(8):800-5.
 97. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *Bmj*. 1995;311(7004):531-5.
 98. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA J Am Med Assoc*. 3 janv 1986;255(1):82-84.
 99. Heinonen OP. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass: Publishing Sciences Group; 1977.
 100. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health*. 1992;82(1):91-3.
 101. Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics*. sept 1987;80(3):309-314.
 102. Ouellette EM, Rosett HL, Rosman NP, Weiner L. Adverse Effects on Offspring of Maternal

- Alcohol Abuse during Pregnancy. *N Engl J Med.* 8 sept 1977;297(10):528-530.
103. Rosett HL, Weiner L, Lee A, Zuckerman B, Dooling E, Oppenheimer E. Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol.* mai 1983;61(5):539-546.
 104. Silva VA, Laranjeira RR, Dolnikoff M, Grinfeld H, Masur J. Alcohol consumption during pregnancy and newborn outcome: a study in Brazil. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1981;3(2):169-172.
 105. Ernhart CB, Sokol RJ, Ager JW, Morrow-Tlucak M, Martier S. Alcohol-Related Birth Defects: Assessing the Risk. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;562(1):159-72.
 106. Olsen J, Tuntiseranee P. Is moderate alcohol intake in pregnancy associated with the craniofacial features related to the fetal alcohol syndrome? *Scand J Soc Med.* sept 1995;23(3):156-161.
 107. Holmgren S. Low dose alcohol exposure during pregnancy-does it harm? *Statens Folk Rapp R [Internet].* 2009 [cité 13 avr 2013];(14). Disponible sur: <http://www.cabdirect.org/abstracts/20103100980.html>
 108. Chan D, Knie B, Boskovic R, Koren G. Placental handling of fatty acid ethyl esters: perfusion and subcellular studies. *J Pharmacol Exp Ther.* juill 2004;310(1):75-82.
 109. Kwak HS, Han J-Y, Ahn H-K, Kim M-H, Ryu H-M, Kim M-Y, et al. Blood levels of phosphatidylethanol in pregnant women reporting positive alcohol ingestion, measured by an improved LC-MS/MS analytical method. *Clin Toxicol Phila Pa.* déc 2012;50(10):886-891.
 110. Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Sokol RJ, Martier S. Underreporting of alcohol use in pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res.* août 1988;12(4):506-511.
 111. Société Scientifique de Médecine Générale. cahier prévention : alcool, grossesse et allaitement [Internet]. 2012 [cité 5 déc 2012]. Disponible sur: http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Cahiers_de_prevention/am6.pdf
 112. Streissguth AP, Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: Concordance of diagnosis and IQ. *Am J Med Genet.* 1993;47(6):857-61.
 113. Stoler JM, Ryan LM, Holmes LB. Alcohol dehydrogenase 2 genotypes, maternal alcohol use, and infant outcome. *J Pediatr.* déc 2002;141(6):780-785.
 114. Arfsten DP, Silbergeld EK, Loffredo CA. Fetal ADH2*3, maternal alcohol consumption, and fetal growth. *Int J Toxicol.* févr 2004;23(1):47-54.
 115. Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, Sokol RJ, Li T-K, Jacobson JL. Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *J Pediatr.* janv 2006;148(1):30-37.
 116. Lombard Z, Tiffin N, Hofmann O, Bajic VB, Hide W, Ramsay M. Computational selection and prioritization of candidate genes for Fetal Alcohol Syndrome. *BMC Genomics.* 25 oct 2007;8(1):389.
 117. Barr MA, Bookstein PD, O'Malley MB, Connor PD, Huggins PD, Streissguth PD. Binge

- Drinking During Pregnancy as a Predictor of Psychiatric Disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in Young Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. 1 juin 2006;163(6):1061-1065.
118. Bailey BN, Delaney-Black V, Covington CY, Ager J, Janisse J, Hannigan JH, et al. Prenatal exposure to binge drinking and cognitive and behavioral outcomes at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2004;191(3):1037-1043.
 119. Kesmodel U. Binge drinking in pregnancy-frequency and methodology. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2001;154(8):777-782.
 120. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health*. déc 2007;61(12):1069-1073.
 121. O'Leary CM, Bower C, Zubrick SR, Geelhoed E, Kurinczuk JJ, Nassar N. A new method of prenatal alcohol classification accounting for dose, pattern and timing of exposure: improving our ability to examine fetal effects from low to moderate alcohol. *J Epidemiol Community Health*. nov 2010;64(11):956-962.
 122. Prescrire rédaction. Grossesse et alcool : consommation minimale et irrégulière : peut être sans risque. *Prescrire*. nov 2011;31(337):837- 843.
 123. O'Leary C, Zubrick SR, Taylor CL, Dixon G, Bower C. Prenatal Alcohol Exposure and Language Delay in 2-Year-Old Children: The Importance of Dose and Timing on Risk. *Pediatrics*. 2 janv 2009;123(2):547-554.
 124. Sayal K, Heron J, Golding J, Emond A. Prenatal Alcohol Exposure and Gender Differences in Childhood Mental Health Problems: A Longitudinal Population-Based Study. *Pediatrics*. 2 janv 2007;119(2):e426-e434.
 125. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, et al. Prenatal Alcohol Exposure and Childhood Behavior at Age 6 to 7 Years: I. Dose-Response Effect. *Pediatrics*. 8 janv 2001;108(2):e34-e34.
 126. Brown RT, Coles CD, Smith IE, Platzman KA, Silverstein J, Erickson S, et al. Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol*. août 1991;13(4):369-376.
 127. Burden MJ, Jacobson SW, Sokol RJ, Jacobson JL. Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Attention and Working Memory at 7.5 Years of Age. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(3):443-52.
 128. Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM, Bookstein FL, Thiede K. Association of Prenatal Alcohol Exposure With Behavioral and Learning Problems in Early Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 1997;36(9):1187-1194.
 129. Kelly Y, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Quigley MA. Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol*. févr 2009;38(1):129-140.
 130. Robinson M, Oddy WH, McLean NJ, Jacoby P, Pennell CE, de Klerk NH, et al. Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort

study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. août 2010;117(9):1139-1150.

131. Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa AJ, Kaakinen M, Moilanen I, Henriksen TB, et al. Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. J Child Psychol Psychiatry. sept 2009;50(9):1073-1083.
132. Bay B, Kesmodel US. Prenatal alcohol exposure - a systematic review of the effects on child motor function. Acta Obstet Gynecol Scand. mars 2011;90(3):210-226.
133. Australian National Council on Drugs. fetal alcohol syndrome, NATIONAL WORKSHOP, 2002 [Internet]. 2003 p. 22. Disponible sur: http://www.ancd.org.au/images/PDF/Generalreports/fas_workshop_report.pdf
134. Alcool et grossesse: est-ce bien déraisonnable? [Internet]. Slate.fr. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/72273/alcool-grossesse-sante>
135. Light Drinking In Pregnancy Doesn't Cause Developmental Problems [Internet]. Med. News Today. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/259333.php>
136. Yang M. 'Light Drinking' During Pregnancy is Not Harmful for Baby, Study Says. Time [Internet]. [cité 19 août 2013]; Disponible sur: <http://newsfeed.time.com/2013/04/18/light-drinking-during-pregnancy-is-not-harmful-for-baby-study-says/>

ANNEXES

Annexe 1 : Messages de prévention pendant la grossesse

L'inscription d'un pictogramme représentant une femme enceinte, un verre à la main à l'intérieur d'un panneau d'interdiction a été imposé par un arrêté du 3 octobre 2006 sur l'étiquetage des bouteilles d'alcool.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000422967&dateTexte=&categorieLien=id>

Ce pictogramme a été diffusé pendant la campagne « Zéro alcool pendant la grossesse » en 2009.

<http://www.sante.gouv.fr/zero-alcool-pendant-la-grossesse-informer-les-femmes-enceintes-sur-les-dangers-de-l-alcool.html>



Annexe 2 : Consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010

Tableau 1 Consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'Enquête nationale périnatale 2010, France / <i>Table 1 Alcohol consumption among pregnant women in the National Perinatal Survey, 2010, France</i>	
	Pourcentages
Pendant votre grossesse, à quelle fréquence avez-vous bu des boissons alcoolisées, comme de la bière, du cidre, du vin, des apéritifs ou du champagne ?	
	(n=13 776)
Jamais	77,2
Seulement avant de se savoir enceinte	3,2
1 fois par mois ou moins souvent	17,2
2 à 4 fois par mois ou plus souvent	2,5
(Si réponse différente de « jamais » à la question précédente) Pendant votre grossesse, combien de verres buviez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buviez des boissons alcoolisées ?	
	(n=3 041)
Moins d'un verre	73,2
1 verre	20,1
2 verres ou plus	6,8
Pendant votre grossesse, combien de fois vous est-il arrivé de boire 3 verres ou plus de boissons alcoolisées en une même occasion, y compris pour des fêtes (anniversaire, mariage...)?	
	(n=12 778)
Jamais	96,5
Seulement avant de se savoir enceinte	1,0
Moins d'une fois par mois	2,2
1 fois par mois ou plus	0,3

Source : Enquête nationale périnatale 2010, France métropolitaine, naissances vivantes

Annexe 3 : Fréquence de consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse selon les caractéristiques socio-démographiques dans l'enquête nationale périnatale de 2010.

Tableau 2. Fréquence de consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse selon les caractéristiques sociodémographiques dans l'Enquête nationale périnatale 2010, France | Table 2. Frequency of alcohol consumption during pregnancy by social characteristics in the National Perinatal Survey, 2010, France

Pendant votre grossesse, à quelle fréquence avez-vous bu des boissons alcoolisées, comme de la bière, du cidre, du vin, des apéritifs ou du champagne ?	Jamais	Seulement avant de se savoir enceinte	1 fois par mois ou moins souvent	2 à 4 fois par mois ou plus souvent
%				
Âge				
Moins de 25 ans	82,8	2,6	13,3	1,3
25-29 ans	80,5	3,2	14,9	1,4
30-34 ans	73,5	3,5	19,9	3,1
35 ans ou plus	72,4	3,0	20,3	4,3
p<0,001				
Parité				
Primipares	77,9	4,1	16,2	1,8
1 enfant	76,4	2,6	18,6	2,4
2 enfants	76,3	2,7	17,3	3,6
3 enfants ou plus	77,8	1,4	16,4	4,4
p<0,001				
Nationalité française				
Oui	75,8	3,5	18,3	2,5
Non	86,8	1,3	9,9	2,1
p<0,001				
Vie en couple				
Oui	77,1	3,1	17,4	2,4
Non	77,9	4,3	14,8	3,1
p<0,03				
Niveau d'études				
Non scolarisée-primaire	91,1	0,0	6,9	2,1
6 ^e -3 ^e	81,3	2,3	14,2	2,2
2 nd e-Terminale	81,2	2,7	14,3	1,8
Bac+1 ou +2	75,0	3,8	19,2	2,0
Bac+3 ou plus	71,5	4,0	21,0	3,6
p<0,001				
Activité professionnelle pendant la grossesse				
Oui	74,2	3,8	19,3	2,7
Non	83,9	1,7	12,5	2,0
p<0,001				
Profession du conjoint				
Sans profession	84,6	3,1	11,0	1,4
Agriculteur	68,4	2,6	23,8	5,2
Artisan, commerçant	76,2	2,3	18,2	3,4
Cadre supérieur, profession intellectuelle	68,6	3,7	23,6	4,2
Profession intermédiaire	75,6	3,9	18,2	2,3
Employé ou personnel de service	79,4	3,5	15,5	1,6
Ouvrier qualifié	80,2	2,7	15,4	1,7
Ouvrier non qualifié	83,6	1,8	12,6	1,9
p<0,001				
Revenus du ménage (en euros/mois)				
Moins de 1 000	82,6	2,4	12,7	2,3
1 000-1 500	83,8	2,4	11,9	2,0
1 500-2 000	83,0	2,1	13,6	1,2
2 000-3 000	76,9	3,6	17,5	2,1
3 000-4 000	73,6	3,7	20,2	2,5
plus de 4 000	65,8	4,0	24,8	5,4
p<0,001				

Source : Enquête nationale périnatale 2010, France métropolitaine, naissances vivantes

Annexe 4 : Consommation de tabac et de cannabis selon la consommation d'alcool pendant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010

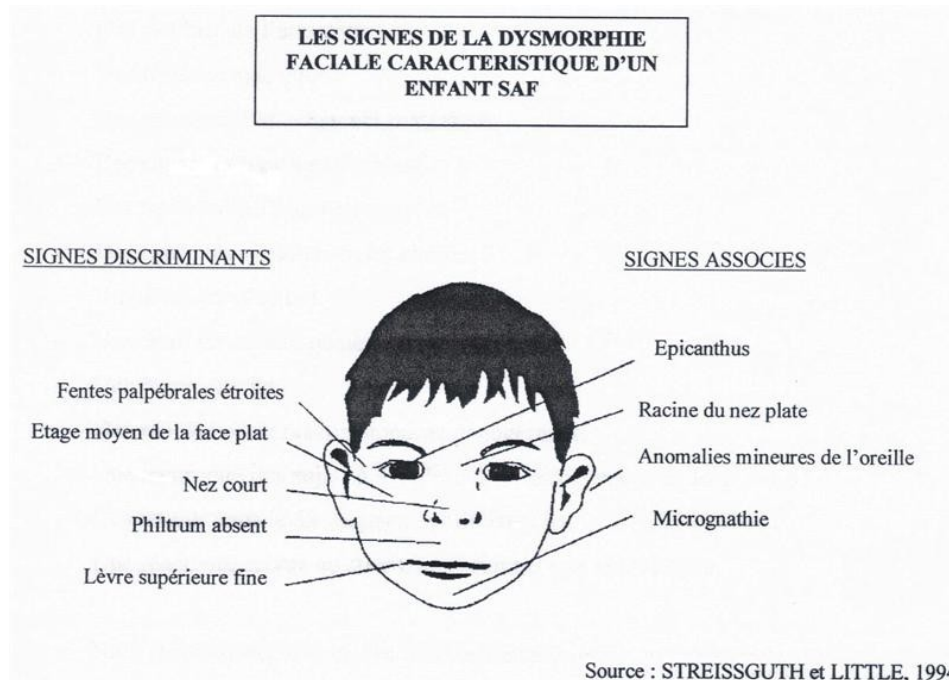
Tableau 4 Consommation de tabac et de cannabis selon la consommation d'alcool pendant la grossesse dans l'Enquête nationale périnatale 2010, France / *Table 4* Tobacco and cannabis use by alcohol drinking during pregnancy, in the National Perinatal Survey, 2010, France

	Consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse			
	Jamais (n=10 549)	Seulement avant de se savoir enceinte (n=437)	1 fois par mois ou moins souvent (n=2 353)	2 à 4 fois par mois ou plus souvent (n=340)
Nombre de cigarettes par jour au 3 ^e trimestre	%	%	%	%
0	84,1	84,9	78,9	68,8
1-9	11,6	10,3	15,0	20,3
10 ou plus	4,3	4,8	6,1	10,9
			p<0,001	
Consommation de cannabis	0,8	2,5	2,0	4,1
			p<0,001	

Source : Enquête nationale périnatale 2010, France métropolitaine, naissances vivantes

Annexe 5 : Syndrome dysmorphique facial du SAF

YEUX	Fentes palpébrales étroites - Épicanthus, Strabisme Sourcils arqués bien dessinés - Cils longs, recourbés
ETAGE MOYEN	Rétraction étage moyen
NEZ	Nez court - Narines antéversées
PHILTRUM	Philtrum long, bombé, sans relief
LEVRES	Lèvre supérieure fine - Effacement de l'arc de cupidon
MENTON	Microrétrognatisme



Annexe 6 : Critères diagnostiques reliés à l'âge pour le syndrome d'alcoolisme fœtal ou le syndrome d'alcoolisme fœtal atypique

Nourrissons

Antécédents d'exposition prénatale à l'alcool

Anomalies faciales

Retard de croissance (taille, poids, circonférence crânienne)

Hypotonie, irritabilité accrue

Agitation, tremblements, succion faible

Difficulté à s'habituer aux stimuli

Âge préscolaire

Antécédents d'exposition à l'alcool, retard de croissance, anomalies faciales

Attitude amicale, bavarde et vive

Accès de colère et difficulté avec les transitions

Hyperactivité, hypersensibilité possible au toucher ou à la surstimulation

Déficits de l'attention, retards de développement (troubles du langage et de la motricité fine)

Les aptitudes apparentes peuvent sembler supérieures au taux de capacité testé.

Milieu de l'enfance

Antécédents d'exposition à l'alcool, retard de croissance, anomalies faciales

Hyperactivité, déficit de l'attention, impulsivité

Pensée abstraite déficiente

Incapacité de prévoir les conséquences de ses gestes

Manque d'organisation et de séquençement

Incapacité à faire des choix

Absence d'aptitudes organisationnelles

Comportement inadapté

Trop affectueux, ne distingue pas la famille des étrangers

Manque d'inhibition

Troubles de la communication

Absence d'aptitudes sociales à se faire des amis et à les conserver

Insensibilité aux indices sociaux

Utilisation du comportement comme mode de communication

Difficulté avec les transitions

Troubles scolaires (en lecture et en mathématiques)

Troubles du comportement (prolongation du comportement d'un tout-petit)

Âge adulte

Antécédents d'exposition à l'alcool, retard de croissance, anomalies faciales

Quotient intellectuel : Retard mental léger à modéré dans une gamme étendue, troubles scolaires constants

Difficulté avec les aptitudes adaptatives et de vie

Déficits de l'attention, manque de jugement, impulsivité menant à des troubles à conserver un emploi, à mener une vie stable et à des démêlés avec la justice

Graves troubles d'ajustement à la vie (dépression, alcoolisme, crime, grossesse et suicide)

Annexe 7 : Les équivalents d'une unité d'alcool

soit un verre contenant 10g d'alcool pur



Document INPES

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/861.pdf>

Annexe 8 : recherche adaptée aux autres bases de données

Base	Adresse	Equation – Mots clés	Filtres – Limites	N de références	Commentaires
The Cochrane Library	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	alcohol* and pregnan*	All text, Cochrane Reviews	739	
BDSP	http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/	(alcohol*) AND (pregna*)	Tous les champs de 1980 à 2013	300	
EM-Consulte	http://www.em-consulte.com/	Alcool, grossesse	Revue de 1995 à 2013	1873	
CISMEF	http://doccismef.chu-rouen.fr/dc/#env=basic	Alcool*, grossesse*	Aucun	152	Pas de résultats avec équations en Anglais
HighWire	http://highwire.stanford.edu/cgi/search	alcohol* and pregnan*	Title and abstract, all « HighWire-hosted content only » de 1753 à 2013	1378	
Science Direct	http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_btn=Y&_zone=TopNavBar&_origin=home&_acct=C000228598&_version=1&_urlVersion=1&_userid=10&md5=3581c309ecfeef0212f0d7f92bcb7f52	Association entre : (pregnancy OR gestation OR maternal) ET (light OR low OR limited OR moderate OR occasional) AND (alcohol OR ethanol) AND (consumption OR drinking)	Abstract, Title, Keywords	514	L'équation donnant le plus de résultats était : (pregnancy OR gestation OR maternal) AND low alcohol avec 514 résultats
Isidore	http://www.rechercheisidore.fr/	Alcool, grossesse	articles	83	
Persée	http://www.persee.fr/web/guest/home	Grossesse, alcool	Tous les champs	477	
Cairn.info	http://www.cairn.info/recherche_avancee.php	Alcool, grossesse	Texte intégral Revue	539	
refdoc	http://www.refdoc.fr/Recherche/Avancee#	alcool et grossesse	Aucun	9	

Annexe 9 : Score d'évaluation de la qualité des études de cohorte de Newcastle-Ottawa

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Annexe 10 : Tableau récapitulatif des études analysées

Titre de l'étude	Type d'étude	Auteur Année Pays d'origine	Caractéristiques de la population étudiée	Effets étudiés sur la naissance, associés à la consommation d'alcool	Facteurs de confusion ajustés	Résultats	Limites de l'étude	Définition de la consommation faible à modérée d'alcool
1/ Preterm birth and SGA in relation to alcohol consumption during pregnancy : stronger associations among vulnerable women? Results from two large western-european studies	Étude de cohorte	Pfinder Manuela 2013 Pays-Bas (49)	5238 femmes enceintes de la population ABCD (Amsterdam born children and their development)	-Naissance prématurée (accouchement entre 24 et 36 SA et 6 j) -Hypotrophie néonatale (poids de naissance inférieur au 10ème percentile) Par rapport à la consommation d'alcool : - pas d'alcool - alcool non quotidien - alcool quotidien	- éducation - tabagisme - âge - taille - BMI - parité - HTA - stress - ethnique	AOR des naissances prématurées pour les consommatrices non quotidiennes : 0.88 (95% CI 0.63, 1.24) AOR des hypotrophies néonatales pour les consommatrices non quotidiennes : 0.77 (95%CI 0.58, 1.04)	- auto-questionnaires en début de grossesse pour consommation d'alcool -évaluation de la consommation imprécise -biais d'échantillonnage	Buveuse faible à modérée : consommation non quotidienne
2/ Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death	Etude de cohorte	Andersen Anne-Marie 2012 Danemark (50)	91843 femmes enceintes Danoises	Mort foetale: -Avortement spontané (<22SA) -mort-né (>22SA) Par rapport à la consommation d'alcool en verres par semaine (v/sem) : -0 -1/2 à 1et1/2 v/sem -2 à 3et1/2 v/sem ->4v/sem	-âge -parité -nombre de FCS précédentes -tabac -café	AHR pour la mort fœtale : 1,08 95(0,99-1,16) de ½ à 1et ½ v/sem AHR : 1,42 95(1,28-1,58) de 2 à 3et½ v/sem AHR : 2,07 95(1,75-2,44) à plus de 4v/sem	-interview téléphonique pour consommation d'alcool. -2521 femmes interrogées après arrêt de la grossesse. -âge gestationnel calculé à partir de la date des dernières règles.	Pas de définition.
3/ Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use	Etude de cohorte	Chiodo Lisa M 2012 USA (51)	302 femmes Afro Américaines	-Avortement spontané (mort foetale avant 20 SG) Par rapport à la consommation d'alcool convertie en « ounces of alcohol absolute/day »	- tabac - âge - éducation - niveau socio-économique - statut matrimonial	Le risque d'avortement spontané augmente de 2,59 fois pour chaque jour de consommation supplémentaire. OR non calculable.	-puissance faible -biais de sélection et d'échantillonnage -auto-questionnaires pour évaluer la consommation d'alcool	Pas de définition.

Titre de l'étude	Type d'étude	Auteur Année Pays d'origine	Caractéristiques de la population étudiée	Effets étudiés sur la naissance, associés à la consommation d'alcool	Facteurs de confusion ajustés	Résultats	Limites de l'étude	Définition de la consommation faible à modérée d'alcool
4/ Prenatal Alcohol Exposure Patterns and Alcohol-Related Birth Defects and Growth Deficiencies : A Prospective Study	Étude de cohorte	Feldman Sawada 2012 USA (52)	992 femmes enceintes de Californie.	Étude de 3 caractéristiques faciales : - philtrum lisse - fentes palpébrales petites - vermillon mince Étude du retard de croissance sur : - poids - taille - périmètre crânien à la naissance Par rapport à la consommation d'alcool	- âge - autres expositions tératogènes - parité - tabac - sexe de l'enfant - année de naissance	Association significative entre le nombre de boissons par jour en moyenne dans le 1er trimestre et les résultats de la grossesse étudiés (sauf les fentes palpébrales)	- biais de sélection et d'échantillonnage - auto-déclaration de la consommation d'alcool par entretien téléphonique. - puissance faible.	Pas de définition. « 1 drink = 4 ounces of wine = 1,5 ounces of hard liquor = 12 ounces of beer » « Binge = 4 drinks per occasion »
5/ Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study	Etude de cohorte	Bakker Rachel 2010 Pays-Bas (54)	7333 femmes enceintes, différentes ethnies, vivant à Rotterdam.	Croissance fœtus : - <17,9 SA - entre 18 et 24,9 SA - >25 SA Par rapport à la consommation d'alcool en verres par semaine ou par jour (v/sem ou v/j) - 0 - <1 v/sem - 1 à 3 v/sem - 4 à 6 v/sem - 1v/j - 2 à 3 v/j	- âge maternel - tabagisme - poids, taille - niveau d'instruction - origine ethnique - parité - détresse - taille et poids maternels - sexe enfant	Poids foetal augmenté de 0,61g(95%IC 0.18, 1.04) dans le groupe des femmes non abstinentes. Périmètre abdominal augmenté de 1.02mm (95% CI: 0.11, 1.92) dans le groupe des femmes consommant 1 à 2 v/sem.	- échographies servant à la fois à déterminer l'âge gestationnel et à évaluer la croissance du fœtus. - données manquantes sur la consommation d'alcool - auto-questionnaires avec moyenne de boissons alcoolisées par semaine	< 1 v/j 1v = 12g

Titre de l'étude	Type d'étude	Auteur Année Pays d'origine	Caractéristiques de la population étudiée	Effets étudiés sur la naissance, associés à la consommation d'alcool	Facteurs de confusion ajustés	Résultats	Limites de l'étude	Définition de la consommation faible à modérée d'alcool
6/ Maternal alcohol use and medically indicated vs. spontaneous preterm birth outcomes: a population-based study	Etude de cohorte	Aliyu Muktar 2010 USA (55)	1221677 femmes enceintes du Missouri regroupant plusieurs établissements de santé.	-Accouchements prématurés (accouchement avant 37SA) spontanés et provoqués -Grande prématurité (<33SA) Par rapport à la consommation d'alcool en verres par semaine (v/sem) : -abstinentes -groupe 1 : 1 à 2v/sem -groupe 2 : 3 à 4v/sem -groupe 3 : 5v ou+/sem	- âge - éducation - situation matrimoniale - couleur de peau - adéquation des soins prénataux - sexe de l'enfant - année de naissance	AOR pour accouchement prématuré spontané dans le groupe 1 : 1,16 95%(1,08-1,20) AOR pour accouchement prématuré provoqué : 1,03 95% (0,91-1,16)	-prévalence de la consommation d'alcool par les femmes enceintes significativement plus basse que dans la population générale -auto-questionnaire pour évaluation de la consommation d'alcool	Groupes 1 et 2 peuvent être considérés comme consommation faible à modérée. Pas de définition précise.
7/ Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before or during pregnancy?	Etude de cohorte	Walpole Ian 1990 Australie (59)	605 femmes enceintes et nouveau-nés évalués cliniquement. A la clinique prénatale publique de la principale maternité de l'ouest de l'Australie.	Etat clinique du nouveau-né - score d'Apgar - taille et poids de naissance - périmètre crânien - détresse respiratoire Par rapport à la consommation d'alcool en verres par jour (v/j) : -0 -<1v/j -1 à 2v/j -2 à 3v/j -3 à 4v/j -4v/j et plus	- âge gestationnel - parité - taille et poids d'avant la grossesse de la mère - âge - éducation - tabagisme	Aucune association significative avec la consommation modérée et le type de boissons alcoolisées, de : - taille/poids à la naissance ; - périmètre crânien ; - score d'Apgar ; - syndrome de détresse respiratoire	-auto-questionnaires pour la consommation d'alcool -puissance faible.	Buveuse modérée : <2v/j 2 boissons alcoolisées (spiritueux, vin, bière) = 28 ml (1 oz) d'alcool absolu.

Annexe 11 : Prématurité, hypotrophie et consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'enquête nationale périnatale de 2010

Tableau 5 Prématurité, hypotrophie et consommation de boissons alcoolisées durant la grossesse dans l'Enquête nationale périnatale 2010, France / Table 5 Preterm birth, small for gestational age and alcohol consumption among pregnant women, in the National Perinatal Survey, 2010, France

	Prématurité <37 SA		Hypotrophie 10 ^e percentile	
	%	ORa* [IC 95%]	%	ORa* [IC 95%]
Pendant votre grossesse, à quelle fréquence avez-vous bu des boissons alcoolisées, comme de la bière, du cidre, du vin, des apéritifs ou du champagne ?				
Jamais	6,0	1	8,4	1
Seulement avant de se savoir enceinte	5,5	0,89 [0,6-1,4]	10,5	1,21 [0,9-1,7]
1 fois par mois ou moins souvent	5,1	0,89 [0,7-1,1]	9,3	1,06 [0,9-1,3]
2 à 4 fois par mois ou plus souvent	5,9	1,05 [0,6-1,7]	10,0	1,06 [0,7-1,6]
	NS		NS	
Pendant votre grossesse, combien de verres buviez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buviez des boissons alcoolisées ?				
Moins d'un verre	5,4	1	8,8	1
1 verre	4,1	0,68 [0,4-1,1]	9,8	1,02 [0,7-1,4]
2 verres ou plus	8,1	1,48 [0,8-2,6]	14,4	1,26 [0,8-2,0]
	NS		p<0,03	
Pendant votre grossesse, combien de fois vous est-il arrivé de boire 3 verres ou plus de boissons alcoolisées en une même occasion, y compris pour des fêtes (anniversaire, mariage...)?				
Jamais	5,9	1	8,4	1
Seulement avant de se savoir enceinte	7,5	1,39 [0,7-2,9]	8,3	0,86 [0,4-1,7]
Moins d'une fois par mois	4,3	0,74 [0,4-1,3]	11,4	1,18 [0,8-1,8]
1 fois par mois ou plus	2,4	0,41 [0,1-3,1]	19,0	2,15 [0,9-5,0]
	NS		p<0,03	
Source : Enquête nationale périnatale 2010, France métropolitaine, naissances vivantes				
*Ajusté sur âge, parité, nationalité, vie en couple, niveau d'études, exercice d'un emploi pendant la grossesse, revenus du ménage, indice de masse corporelle, grossesse unique ou multiple, consommation de tabac et de cannabis.				
NS : p>0,05				